



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**DİRENÇLİ EPİLEPSİ HASTALARINDA VAGAL SİNİR STİMÜLATÖRÜ
UYGULAMASININ SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilmi ŞEN

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**DİRENÇLİ EPİLEPSİ HASTALARINDA VAGAL SİNİR STİMÜLATÖRÜ
UYGULAMASININ SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilmi ŞEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut AKYÜZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yetişen bir uzman olmanın verdiği onurla;

Tüm uzmanlık eğitimi sürecinde büyük emek vererek bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren başta tez danışman hocam Prof. Dr. Mahmut AKYÜZ olmak üzere; Prof. Dr. M. Recai TUNCER' e, Prof. Dr. M. Saim KAZAN' a, Prof. Dr. Tanju UÇAR' a, Prof. Dr. Murat ALTAŞ' a, Doç. Dr. Ethem T. GÖKSU' ya, Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇAKIN ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÖZAK' a,

Hastalarının tıbbi takip verilerini tez çalışmam süresince benimle paylaşan Antalya Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı' ndan Doç. Dr. Cezmi Çağrı TÜRK' e ve Nöroloji Anabilim Dalı' ndan Doç. Dr. Fatma GENÇ'e,

Çalışmama istatistiksel yönden destek sağlayan Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Biyometri ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Ziya FIRAT' a,

Büyük bir özveri ile birlikte çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği ve ameliyathane personeline,

Asistanlık dönemim boyunca bana destek olup beni sabırla bekleyen ve yanımdan hiç ayrılmayan eşim Özge ŞEN' e,

Hayatım boyunca aldığım kararları her zaman destekleyen, sadece bu çalışma sürecinde değil tüm hayatım boyunca beni cesaretlendiren annem Zahide ŞEN' e, babam Nuri ŞEN' e ve kardeşim Şeyma Emsal ŞEN' e,

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epilepsi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epilepside Nöbet Sınıflaması	5
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.5. Epilepsinin Klinik Bulguları	8
2.1.6. Epilepside Tanı	9
2.1.7. Tedavi	10
2.2. Nervus Vagus Anatomisi Ve Fizyolojisi	14
2.3. VNS	17
2.3.1. VNS'nin Tarihçesi ve Genel Bilgiler	17
2.3.2. VNS' nin Etki Mekanizması	19
2.3.3. VNS İmplantasyonu İçin Karar Verme	25
2.3.4. Vagal Sinir Stimülatörü İmplantasyonunun Cerrahi Prosedürü	28
2.3.5. VNS' nin Komplikasyonları ve İstenmeyen/Yan Etkileri	33
2.3.6. Epilepsi İçin VNS' nin standart stimülasyon parametreleri (4, 46)	36
2.3.7. VNS Sonuçlarını Değerlendirme	38
2.3.8. VNS İmplantlı Hastalarda Önemli Hususlar	39
2.3.9. VNS' nin Teknolojik Gelişim Aşamalarında İlk Adımlar	40
2.3.10. VNS Uygulamasının Klinik ve Deneysel Verileri	40
2.3.11. VNS ve Depresyon	48
2.3.12. VNS ve Yaşam Kalitesi (QOL)	52
2.3.13. VNS' nin Çıkartılması veya Resplasmanı/Revizyonu	53
2.3.14. Transkutanöz VNS Uygulamaları (t-VNS)	54
3. MATERYAL VE METOD	56
4. BULGULAR	63
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇLAR	104
7. ÖZET	105
8. ABSTRACT	106
9. KAYNAKLAR	107

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

VNS	: Vagal sinir stimülatörü
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PET	:Pozitron emisyon tomografisi
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
SPECT	:Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (single photon emission CT)
MRS	:Manyetik spektrofotometri
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
EEG	:Elektroensefalografi
ABD	: Amerika birleşik devletleri
AED	:Antiepileptik ilaç
MTS	:Mesial temporal skleroz
CN	:Kranial sinir
NTS	:Nucleus tractus solitarius
QOL	:Yaşam kalitesi
GABA	:Gama-aminobutyric acid
5-HIAA	: 5-hydroxyindoleacetic acid
DRN	:Dorsal raphe nucleus
LC	: Locus coeruleus
PTZ	:Pentilentetrazol
NE	:Nörepinefrin
BDNF	:Brain-derived neurotrophic faktör
TNF	:Tümör nekrozis faktör
CBF	:Serebral kan akımı
fMR	:Fonksiyonel manyetik rezonans
REM	:Rapid eye movement
NO	:Nitrik oksit
NOS	:Nitrik oksit sentez

VTA	: Ventral tegmental area
SCM	:Sternocleidomastoideus
USB	:Uyku solunum bozuklukları
OSA	:Obstrüktif sleep apnea
EKT	:Elektrokonvülzif tedavi
LGS	: Lennox-Gastaut Sendromu
SSRI	:Selektif serotonin reuptake inhibitörü
BDI	: Beck Depresyon Envanteri/Inventory
HAD	: Hastane Anksiyete ve Depresyon
ÇDÖ	: Çocuklar için Depresyon Ölçeği
TENS	: Transkutanöz elektriksel sinir stimülatörü
ESES	: Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Sendromu
QOLIE	:Quality of Life in Epilepsy

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Livanova Demipulse Model 103 VNS cihazı jeneratörü (28)	28
2.2. Vagal sinir stimülatörü cihazı (14)	31
2.3. VNS cihazı magneti (28)	31
2.4. VNS parametrelerinin şekil üzerinde gösterimi	37
4.1. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda nöbet sayılarının grafiği	69
4.2. 51 hastada Mc Hugh Sınıflaması grafiği	71
4.3. Erişkin grup hastaların Mc Hugh Sınıflaması grafiği	72
4.4. Pediatrik grup hastaların Mc Hugh Sınıflaması grafiği	73
4.5. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayılarının grafiği	76
4.6. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda hastaların nöbet sürelerinin grafiği	78
4.7. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda hastaların postiktal sürelerinin grafiği	79
4.8. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 1.yıl içerisinde ve 2.yıl içerisinde nöbet nedeni ile acil servise başvuru sayısındaki değişim	86
4.9. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda erişkin gruptaki hastaların ‘Beck Depresyon Envanteri’ ölçeğindeki değerleri	87
4.10. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda pediatrik gruptaki hastaların ‘Çocuklar için Depresyon ölçeği’ değerleri	88
4.11. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda erişkin gruptaki hastaların yaşam kaliteleri (QOLIE- Quality of Life in Epilepsy)’ndeki değişim. ‘QOLIE-31’ ölçeği ile hesaplanan değerler.	89
4.12. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda pediatrik gruptaki hastaların yaşam kaliteleri (QOLIE- Quality of Life in Epilepsy)’ndeki değişim. ‘QOLIE-48’ ölçeği ile hesaplanan değerler.	90

TABLOLARDIZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 Epilepsinin etiyolojik olarak sınıflandırılmasındaki ana kategoriler, alt kategoriler ve örnekler	7
2.2. Nervus vagus' un anatomi ve fizyolojisinin özeti	17
2.3. VNS uygulamasının olası etki mekanizmalarının özeti	25
2.4. McHugh Sınıflaması	38
2.5. Epilepsisi olan hastalarda depresyonun etyolojisi.....	49
4.1. Hastaların yaş dağılımı ve cinsiyet dağılımı	63
4.2. Hastaların nörolojik muayene dağılımı	64
4.3. Hastaların MRG' deki bulgularının dağılımı	65
4.4. 51 hastanın epilepsi başlangıç yaşı, VNS cihazı implantasyon yaşı ve VNS implantasyonu öncesi epilepsi süresi	65
4.5. Erişkin grup ile pediatrik grubun epilepsi başlangıç yaşı, VNS cihazı implantasyon yaşı ve VNS implantasyonu öncesi epilepsi süresi karşılaştırması	66
4.6. ILAE-2017 Nöbet Sınıflamasına göre hastaların nöbet paternleri.....	66
4.7. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda nöbet sayılarının karşılaştırılması.....	67
4.8. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda nöbet sayılarının erişkin grup ile pediatrik grupta karşılaştırılması	68
4.9. VNS sonrası nöbet sıklığı azalmasını yıllara göre yüzde (%) olarak gösteren tablo	70
4.10. VNS cihazı implante edilen 51 hastada postoperatif yıllara göre nöbet sıklığının Mc Hugh Sınıflaması ile dağılımı.....	71
4.11. VNS cihazı implante edilen erişkin grupta postoperatif yıllara göre nöbet sıklığının Mc Hugh Sınıflaması ile dağılımı.....	72
4.12. VNS cihazı implante edilen pediatrik grupta postoperatif yıllara göre nöbet sıklığının Mc Hugh Sınıflaması ile dağılımı.....	73
4.13. VNS cihazı implantasyonu öncesi ve sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayıları.....	74
4.14. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayılarının erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	75

4.15. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda nöbet süreleri	77
4.16. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda nöbet sürelerinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	77
4.17. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda hastaların postiktal süreleri	78
4.18. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda postiktal sürelerin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	79
4.19. VNS uygulamasının nöbet şiddetine yararının erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması	80
4.20. VNS uygulaması sonrası mood (duygudurum) durumuna etkisinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	80
4.21. VNS uygulaması sonrası yaşam kalitesinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması	81
4.22. VNS uygulaması sonrası uyanıklık (alertlik)/dikkat durumunun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	81
4.23. VNS uygulaması sonrası diğer insanlarla işbirliği (ortak aktivitelere katılma) durumunun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	82
4.24. VNS uygulaması sonrası genel refah durumunun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması	82
4.25. VNS uygulaması sonrası aile memnuniyetinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması	83
4.26. VNS uygulaması sonrası kognitif (bilişsel) durumun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması	83
4.27. VNS uygulaması sonrası okul/eğitim veya iş başarısı durumunun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	84
4.28. VNS uygulaması sonrası hastanın kendisinin sosyal ilişkilerinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	84
4.29. VNS uygulaması sonrası ailenin sosyal ilişkilerinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması.....	85
4.30. Magnetik etkin şekilde kullanan hastalardaki fayda durumu.....	85
4.31. VNS cihazı implantasyonu operasyonunda karşılaşılan komplikasyonlar.....	91

1. GİRİŞ

Epilepsi, dünya genelinde en yaygın kronik nörolojik hastalıklardan biridir ve tahminen dünya nüfusunun yaklaşık %1' ini etkisi altına almaktadır (1, 2, 3). Epilepsisi olan hastalar; nöbetler ve kullandıkları antiepileptik ilaçların istenmeyen etkilerine ek olarak yaşadıkları kognitif bozulmalar, fiziksel sınırlanmalar, önyargılar, sosyal dışlanmalar nedeni ile de ciddi yaşam kalitesi kaybına uğrarlar (4). Bu olumsuzluklar hastaların kendilerini etkilemekle kalmayıp, hastaların ailelerinin üzerinde de onarılması zor travmalara sebep olmaktadır (5). Bu yüzden epilepsi hastalığının tedavisindeki amaç; hastaların nöbetlerinin kontrol altına alınması, kognitif kayıpların gelişmesinin önüne geçilmesi ve sosyal hayata adapte olmaları vasıtasıyla yaşam kalitelerinin artırılmasıdır.

Epilepsi tedavisinde birincil basamak tedavi yöntemi medikal tedavidir (2). Fakat hastaların yaklaşık %30' u medikal tedaviye dirençlidir (1). Bu hastalarda non-farmakolojik tedavi modaliteleri olarak; temporal lob cerrahisi, ekstrapetal neokortikal rezeksiyon, multilober rezeksiyon, hemisferektomi, lezyonektomi, korpus kallozotomi, multiple subpial transseksiyon gibi epilepsi cerrahileri uygulanmaktadır. Rezektif epilepsi cerrahisine uygun olmayan dirençli epilepsili hastalarda ise, nöromodülatif palyatif epilepsi cerrahisi olan Vagal Sinir Stimülatörü cihazı implantasyonu uygulanmaktadır (2, 4).

Bizim çalışmamızın amacı, dirençli epilepsisi olan erişkin ve pediatrik hastalarda vagal sinir stimülasyonu uygulamasının nöbet sıklığına, kullanılan antiepileptik ilaç sayısına, nöbet süresine, postiktal süreye, nöbet şiddetine, kognitif duruma, duyguduruma, sosyal ilişkilere ve yaşam kalitesine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım

Epilepsi, serebrumdaki nöronlarda anormal elektriksel aktivite (nöronal hiperaktivite) ile karakterize olan ve tekrarlayıcı nitelik gösteren kronik serebral fonksiyon bozukluğudur. Bir veya iki serebral hemisferden kaynaklanabilir. Fokal veya jeneralize olabilir, fokal başlayıp jeneralize hale dönebilir. Dünya nüfusunun yaklaşık %1' ini etkisi altına aldığı tahmin edilmektedir. (2, 3).

Alışılabilen biçimde fakat yanlış olarak epilepsi ve nöbet terimleri birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. Oysa ki, nöbet ve epilepsi terimleri farklı kavramlardır ve bu iki terim birbirinin eş anlamlısı olarak kullanılmamalıdır. Nöbet, bir bulgudur. Epilepsi ise tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbet, merkezi sinir sistemindeki nöronların anormal ve istemsiz olarak deşarji ile oluşan bir durumdur. Yine farklı bir terim olan konvülsiyon ise, nöbet esnasında ortaya çıkabilen kontrolsüz ve istemsiz kas kontraksiyonlarıdır (6).

Epilepsi, dünya genelinde birçok insanı etkileyen en yaygın kronik nörolojik hastalıklardan biridir (1). Aynı zamanda, hastalar önyargılardan, sosyal dışlanmalardan dolayı mağduriyet yaşamaktadır. Ayrıca geçirilen nöbetler, kullanılan antiepileptik ilaç (AED)' ların yan/istenmeyen etkileri, yaşadıkları kognitif (bilişsel) bozulmalar ve fiziksel sınırlanmalar nedeni ile yaşam kalitesi (QOL) kaybına uğrarlar (4).

Pediyatrik toplumun %0,5-%1' i epilepsi hastalığına sahiptir (5). Kronik epilepsi; çocukların nörolojik, psikolojik, sosyal ve kognitif gelişimlerini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca antiepileptik ilaçların çocuklar üzerinde yüksek yan etki profili mevcuttur ve çocuklarda davranışları olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuzluklar sadece çocuğun kendisini etkilemekle kalmayıp aile üzerinde de onarılması zor etkilere sebep olmaktadır (5).

Ülkelerin gelişmişlik durumlarına göre epilepsinin etiyolojisi değişmektedir. Etiyolojide, gelişmiş ülkelerde gelişim anomalileri, genetik hastalıklar, vasküler patolojiler ve dejeneratif hastalıklar ilk sırada gelirken;

gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyöz hastalıklar ve travma ilk sıralarda yer almaktadır. Epilepsi tanısı almış pediatrik yaş grubunda, otizm, serebral palsy, mental gerilik, psikiatrik hastalıklar, status epileptikus, beklenmeyen ani ölüm ve intihar oranları da normal çocuklara göre daha yüksektir (3).

Dirençli epilepsi hastaları, çoklu antiepileptik ilaç denemelerine rağmen halen yeterli nöbet kontrolü sağlayamayan hastalardır ve epilepsisi olan hastaların yaklaşık 1/3' ü bu durumdadır (4). Nöbetleri kontrolsüz hastaların tüm sağlık maliyetlerinin neredeyse %50' si epilepsi bakım maliyetleri ile ilişkilidir ve bu da önemli bir finansal yük oluşturmaktadır (4).

Sillanpaa ve arkadaşlarının 2011 senesinde yaptıkları çalışmada "dirençli epilepsi" şu şekilde tariflenmiştir; etkili düzeyde en az 2 antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen, ayda ortalama bir veya daha fazla nöbet geçirilmesi ve 3 ay süresince nöbetsiz geçirilen dönemin olmamasıdır (6). Dirençli epilepsi; depresyon ve davranış bozukluklarına meyil oluşturarak, okul veya iş hayatındaki başarıyı düşürerek kişinin yaşam kalitesini negatif yönde etkilemektedir. Hastanın kendisine ek olarak diğer aile fertlerinde de psikososyal olumsuz etkiler olmaktadır. Dirençli epilepsi ile birlikte, kalp ritim bozuklukları, pulmoner aspirasyon, beyinde ödem, renal yetmezlik, kan serum elektrolit dengesizlikleri, status epileptikus ve açıklanamayan ani ölüm gibi riskler mevcuttur (6).

2.1.2. Tarihçe

Epilepsi, insanlık tarihi kadar eskidir. Eski zamanlarda, bedeni ele geçiren bilinmeyen kötü ruhlarla epilepsinin ilişkili olduğu düşünülmekteydi (7, 8). Bu yüzden de tedavi de dinsel girişimlerle yapılmaya çalışılıyordu (7, 9).

Epilepsi ile ilgili ilk kaynak yaklaşık 4000 yıl kadar önce bir Akad tabletinde mevcuttur. Bu tablette anlatılan kişide 'başın bir tarafa doğru döndüğü, eller ve ayaklarda kasılmanın olduğu, bilincini kaybettiği, ağzının köpürdüğü ve gözlerinin şiddetli bir şekilde açıldığı' ifade edilmektedir (7, 8). Epilepsi ile ilgili tarihteki ilk verilerden birisi de yaklaşık 3000 yıl önce yazılmış bir Babil metnidir (1). Ayrıca Babilliler, epilepsi ile ilgili tanı kılavuzu da yazmışlardır. Bu kılavuzda bazı nöbet tiplerini sınıflandırarak anlatmışlardır. Ayrıca prognoz ve postiktal durumla ilgili bazı bilgilere sahip oldukları görülmektedir (7, 10).

Milattan önce yaklaşık 1700 yıllarında antik Mısır’ da yazılmış olan Edwin Smith Papirüsü’ nde epilepsi ile ilgili çok önemli bir bulgu vardı. Bu papirüste, kafasında açık yara olan bir kişinin bu yarasına fiziksel olarak temas edildiğinde, kişinin vücudunda belirgin bir titremenin olduğu belirtilmekteydi. Yani Mısırlılar, serebrumun direkt olarak uyarılmasının vücutta bir etkiye sebep olduğunu göstermekteydiler (7). Mezopotamyalılar nöbetin kaynağını kötü ruhlara bağlarken, antik Mısırlılar nöbetin kaynağının hasar görmüş serebrum olduğunu kanıtlamışlardır. Antik Çin kaynaklarında da epilepsi ile ilgili bilgiler mevcuttu. Antik Çin’ deki geleneksel epilepsi tedavi yöntemleri arasında şifalı otlar, masaj ve akupunkturdan da bahsedilmektedir (7).

Milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat, epilepsinin diğer hastalıklar gibi bir hastalık olduğuna, ilahi bir hastalık olmadığına inanıyordu. Ayrıca epilepsinin tedavisinin de diğer hastalıklardaki gibi olması gerektiğini düşünüyordu (7). Ek olarak, kranial travmaya maruz kalmış olan bazı kişilerde, travma tarafının kontralateralinde oluşan konvülziyonları farkederek posttravmatik epilepsiden ilk bahseden kişilerden biri de Hipokrat’ dır (7).

Milattan önce 4. yüzyılda Aristoteles uyku ve epilepsideki bilinç etkilenmesini benzer mekanizmayla açıklamaya çalıştı. Bu mekanizmanın temeli, gıda tüketilmesi sonrası damarlarda oluşan buharlaşmanın artıp azalması idi (7). Daha sonraki yüzyıllarda Galen bile bu buharlaşma düşüncesine kitaplarında yer vermiştir (7).

1700’lü yılların sonların doğru; nöbetler sırasında yüzün kızarması ve karotid pulslarındaki sıçramalar temelinde nöbet nedeni olarak venöz hiperemi öne sürülmüştür (1). İskoç doktor William Cullen (1710-1790), nöbetlerin her zaman bilinci etkilemediğini ifade etti (7). 1849 yılında Dr. Robert Bentley Todd, beynin çalışma mekanizmasının elektriksel kuvvetlerle ilişkili olduğunu ve bu elektriksel kuvvetlerdeki boşalmaların nöbetleri ortaya çıkardığını düşündü (7, 9). John Hughlings Jackson (1835-1911), nöbete sebebiyet veren beyin lezyonlarının lokalizasyonları üzerine çalıştı (7). Takip eden 8 dekat yıl sonra, Hans Berger elektroensefalogramı icat ederek nöbetlerin kaynağının serebrumdaki anormal elektriksel aktiviteler olduğunu ispat etti (7, 9). 1935 yılında da William Lenox, nöbetler sırasında beyindeki kan akımında değişiklik olmadığını belgeleyerek

epilepsinin vasküler kan akışı ile ilişkili olmadığını gösterdi. Ayrıca, nöbetlerde konvülsiyon gelişmeden önce serebral anormal elektriksel aktivitenin meydana geldiğini de belgelemiştir (7).

2.1.3. Epilepside Nöbet Sınıflaması

Nöbetler; parsiyel(fokal/lokal) ve jeneralize(genel) olmak üzere 2 ana sınıfa ayrılır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE – International League Against Epilepsy) tarafından epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırması şu şekilde yapılmıştır (6):

EPİLEPTİK NÖBETLERİN ULUSLARARASI (ILAE) SINIFLAMASI

I. Parsiyel (Fokal) Nöbetler:

a. Basit Parsiyel Nöbetler: (Bilinç bozukluğu yoktur)

- i. Motor semptomlu nöbetler
- ii. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler
- iii. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler
- iv. Psikişik semptomlu nöbetler

b. Kompleks Parsiyel Nöbetler: (Bilinç bozukluğu vardır)

- i. Basit parsiyel başlangıçlı bilinç bulanıklığının izlendiği nöbetler
- ii. Başlangıçtan itibaren bilinç bulanıklığı olan nöbetler

c. Sekonder Jeneralize Olan Parsiyel Nöbetler:

- i. Basit parsiyel şeklinde başlayıp jeneralize olan nöbetler
- ii. Kompleks parsiyel şeklinde başlayıp jeneralize olan nöbetler
- iii. Basit parsiyel şeklinde başlayıp, kompleks parsiyele dönüşüp jeneralize olan nöbetler

II. Jeneralize Nöbetler: (Konvülsif veya Nonkonvülsif)

- a. Absans nöbetler
- b. Myoklonik nöbetler
- c. Tonik nöbetler

- d. Klonik nöbetler
- e. Atonik nöbetler
- f. Tonik-klonik nöbetler

III. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler

2.1.4. Etiyoloji

Etiyoloji; epilepsinin klinik seyrini, prognozunu ve tedavisini etkileyen önemli bir faktördür. Epilepsinin etiyolojik olarak sınıflandırılması 4 ana kategoride yapılabilir (11):

- 1) **İdiyopatik Epilepsi:** Ağırlıklı olarak genetik veya varsayılan genetik köken ve hiçbir belirgin nöroanatomik veya nöropatolojik anormallik yoktur. Multigenetik veya kompleks kalıtım epilepsileri bu gruba dahil edilir. Fakat bunların da genetik temeli tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.
- 2) **Semptomatik Epilepsi:** Belirgin nöroanatomik veya nöropatolojik anormallikler vardır. Altta yatan hastalığın göstergesi olan klinik özellikler ile ilişkilidir. Edinilmiş veya genetik bir nedene bağlı olabilir. Ayrıca gelişimsel veya konjenital olabilir.
- 3) **Provoke Edilen Epilepsi:** Spesifik bir sistemik veya çevresel faktöre bağlı nöbetlerdir. Nöbete neden olabilecek hiçbir belirgin nöroanatomik veya nöropatolojik anormallik yoktur. Bazı provoke edilen epilepsilerin genetik bir temeli veya edinilmiş bir temeli olabilir. Fakat birçoğunda doğal neden belirlenemez.
- 4) **Kriptojenik Epilepsi:** Epilepsi nedeninin tanımlanamadığı septomatik yapıdaki epilepsilerdir. Erişkin-başlangıçlı epilepsilerin en az %40' ı bu kategoride değerlendirilir.

Epilepsinin etiyolojik olarak sınıflandırılmasındaki ana kategoriler, alt kategoriler ve örnekler aşağıda sunulmuştur (11, 12) (Tablo 2.1):

Tablo 2.1 Epilepsinin etiyolojik olarak sınıflandırılmasındaki ana kategoriler, alt kategoriler ve örnekler

Ana Kategori	Alt Kategori	Örnekler
İdiyopatik Epilepsi	Tek gen bozukluklarına bağlı saf epilepsiler	Benign ailesel yenidoğan konvülsiyonları; otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi; ateşli nöbetler olan jeneralize epilepsi; çocukluk çağıının şiddetli miyoklonik epilepsisi; benign yetişkin ailesel miyoklonik epilepsi
	Kompleks kalıtımla saf epilepsiler	İdiyopatik jeneralize epilepsi (ve alt tipleri); çocukluk çağıının benign parsiyel epilepsileri
Semptomatik Epilepsi	Çocukluk çağı epilepsi sendromları	West sendromu; Lennox-Gastaut sendromu
Ağırlıklı olarak genetik veya gelişimsel nedensellik	Progresif miyoklonik epilepsiler	Unverricht-Lundborg hastalığı; Dentato-rubro-pallido-luysian atrofisi; Lafora body hastalığı; mitokondriyal sitopati; siyalidoz; nöronal seroid lipofusinozis; miyoklonus böbrek yetmezliği sendromu
	Nörokutanöz sendromlar	Tübero skleroz; nörofibromatoz; Sturge-Weber sendromu
	Diğer nörolojik tek gen hastalıkları	Angelman sendromu; lizozomal bozukluklar; nöroakantositoz; organik asidüriler ve peroksizomal bozukluklar; profiri; piridoksine bağlı epilepsi; Rett sendromu; Üre döngüsü bozuklukları; Wilson hastalığı; kobalamin ve folat metabolizması bozuklukları
	Kromozom fonksiyon bozuklukları	Down Sendromu; Fajil X sendromu; 4p sendromu; izodisentrik kromozom 15; ring kromozom 20
	Beyin yapısının gelişimsel anomalileri	hemimegalensefali; fokal kortikal displazi; agiri-pakigiri-bant spektrumu; korpus kallozum agenezisi; polimikrogiri; şizensefali; periventriküler nodüler heterotopi; mikrosefali; araknoid kist
	Hipokampal skleroz	hipokampal skleroz
Ağırlıklı olarak edinilmiş nedensellik	Perinatal ve infantil nedenler	Yenidoğan nöbetleri; postneonatal nöbetler; serebral palsy; aşı ve bağışıklama
	Beyin travması	Açık kafa yaralanması; kapalı kafa travması; beyin cerrahisi; epilepsi ameliyatı sonrası epilepsi; bebeklerde kaza dışı kafa travması
	Beyin tümörü	glioma; ganglioglioma ve hamartom; DNET; hipotalamik hamartom; meningiom; sekonder tümörler
	Beyin enfeksiyonu	Viral menenjit ve ensefalit; bakteriyel menenjit ve apse; sıtma; nörosistiserkoz, tüberküloz; HIV

Ana Kategori	Alt Kategori	Örnekler
Provoke Epilepsi	Serebrovasküler bozukluklar	Beyin kanaması; serebral enfarktüs; dejeneratif vasküler hastalık; arteriyovenöz malformasyon; kavernöz hemanjiyom
	Serebral immünolojik bozukluklar	Rasmussen ensefaliti; SLE ve kollajen vasküler bozuklukları; inflamatuvar ve immünolojik bozukluklar
	Dejeneratif ve diğer nörolojik durumlar	Alzheimer hastalığı ve diğer demans bozuklukları; multiple skleroz ve demiyelinizan bozukluklar; hidrosefali ve porencefali
	Provoke edici faktörler	Ateş; adet döngüsü ve adet dönemi epilepsisi; uyku-uyanıklık döngüsü; metabolik ve endokrin kaynaklı nöbetler; ilaca bağlı nöbetler; alkol ve toksin kaynaklı nöbetler
	Refleks epilepsileri	Işığa duyarlı epilepsiler; irkilme kaynaklı epilepsiler; okuma (reading) epilepsisi; işitsel kaynaklı epilepsi; yemek (eating) epilepsisi; sıcak su epilepsisi
Kriptojenik Epilepsiler		

Kaynak: Yukarıdaki tablo, Shorvon ve arkadaşlarının 'Causes of Epilepsy-2011' kitabından alınmıştır

2.1.5. Epilepsinin Klinik Bulguları

Epilepsi hastalarının klinik bulguları; motor, sensoriyel, otonom ve psikolojik olarak ayrılabilir (13). Epilepsi bulguları şu şekilde adlandırılabilir:

A) Motor Bulgular

1) Fokal Motor Epilepsi: Hastanın bedeninin herhangi bir bölgesinde klonik aktivite vardır. Birkaç saat veya gün bile sürebilir.

2) Jacksonian Epilepsi: Hastanın bedeninin bir kısmında fokal tonik-klonik aktivite başlar ve unilateral motor homonculus' a uygun yayılır.

3) Versif Epilepsi: Hastanın kafasından ve gövde kısmında non-volunter (istemsiz) aktiviteler olur.

4) Postural Epilepsi: Hastanın ellerinde ve ayaklarında atipik aktiviteler olur ayrıca bacaklarında ani tonik kasılmalar oluşur.

5) Fonatuvar Epilepsi: Konuşmada bozulmalar ve tutukluklar oluşur.

B) Sensoriyel Bulgular

- 1) Somatosensoriyel Epilepsi: Hastanın bedeninin bazı yerlerinde transient uyuşmalar oluşur.
- 2) Vizual Epilepsi: Eşyaların renginde kontrast azalması hissi veya ışık çakmaları tarzında görsel hisler vardır.
- 3) İşitsel Epilepsi: Ani ve beklenmedik şekilde seslerin işitilmesi hissi vardır.
- 4) Olfaktor Epilepsi: Ortamda olmayan kokular algılanır.
- 5) Vertiginöz Epilepsi: Ani ve beklenmedik baş dönmeleri vardır.

C) Otonom Bulgular

‘Diensefalik otonomik epilepsi’ olarak da bilinir. Aritmiler (daha çok taşikardi), aksiyöz bulgular, aşırı terleme gibi belirtiler gözlenir.

D) Psikolojik Bulgular

- 1) Disamnetik Epilepsi: İnsan, obje veya herhangi bir yeri daha önceden görmüş olma hissi vardır. ‘Deja Vu’ da denir.
- 2) Afazik Epilepsi: Beklenmedik şekilde aniden gelişen hafıza kaybı ve hastanın kendisini ifade etmekte zorluk yaşadığı epilepsi türüdür.
- 3) Halüsinasyon Epilepsisi
- 4) İllüzyon Epilepsisi
- 5) Affektif Epilepsi
- 6) Kognitif Epilepsi

2.1.6. Epilepside Tanı

Epilepsi tanısı için herşeyden önce hastanın kendisinden ve ailesinden ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Sonrasında hasta ayrıntılı nörolojik muayeneden geçirilmelidir. Günümüzde epilepsi tanı yöntemleri arasında görüntüleme yöntemleri vazgeçilmez yer tutmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri arasında bilgisayarlı beyin tomografisi (Beyin BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı

tomografisi (SPECT) ve manyetik spektrofotometri (MRS) akla gelenlerdendir (13).

Kan biyokimyasal tetkiklerinde glukoz, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ayrıca kan toksikolojik incelemesi sayılabilir. Ek olarak beyin omurilik sıvısı (BOS)' ı da tetkik edilebilir. Bu değerler ile epilepsiye neden olabilecek durumların bağlantıları araştırılır (13).

Epilepsinin tanı ve takibinde elektroensefalografi (EEG); vazgeçilemez öneme sahip bir tetkik yöntemidir. EEG, serebrumun elektriksel aktivitesinin elektronik bir cihaz kullanılarak kağıt üzerine yazdırılması işlemidir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde serebrumdaki yapısal lezyonlar görülebilirken, epileptojenez açısından önem arz eden elektriksel aktiviteler gözlemlenemez. EEG sayesinde, serebrumdaki hiperaktif-hipersenkron nöronal deşarjlarla oluşan epileptik nöbetleri gözlemleyebiliriz. Ayrıca EEG ile serebrumdaki fonksiyon bozukluklarını da dinamik olarak gözlemleyebiliriz (13).

Epilepsisi olan kişilerde uyanırken, istirahat sırasında kaydedilen EEG değerleri normal olabilir. Multiple kayıtlar yapılması, kişi uykusuz bırakıldıktan sonra kayıt yapılması epileptik EEG kayıtlarının elde edilebilmesini sağlayabilir. Ayrıca hiperventilasyon, ışık ile uyarmı veya hasta uyurken yapılan uzun süreli kayıtlar ile epileptiform EEG deşarjlarının saptanmasının olasılığı artırılabilir (13).

Bir diğer EEG modalitesi de Video-EEG yöntemidir. Bu tetkik ile hastanın nöbet tipinin daha kesin şekilde belirlenmesi, birden fazla tipte nöbet geçiriyorsa onların da saptanması, gerçek nöbetin konversif durumdan ayırt edilmesi, nöbet sıklığının daha objektif olarak saptanması sağlanabilir (13).

2.1.7. Tedavi

Epilepsi hastaları için birincil-basamak tedavi yöntemi medikal tedavidir. Hastanın yaşına, EEG patternlerine ve nöbet tipine bağlı olarak tek veya birkaç antiepileptik ilacın kombinasyonu şeklinde tedavi uygulanır. Bu tedavi genelde en az 2 yıl olarak başlanmakta ve bazen hayat boyu bile kullanılmak zorunda kalılabilmektedir (2). Fakat bu hastaların %30 'u medikal tedaviye dirençlidir (1).

Dirençli epilepsi; hastaları entelektüel ve sosyal olarak negatif yönde etkiler. Ayrıca kullanılan antiepileptik ilaçların da çoğu kognitif durumu geriletmektedir. Epilepsi, ABD toplumunun yaklaşık %1' ini etkilemesine rağmen tedavisi 12 milyar dolar tutmaktadır (2008 yılından itibaren rakamlar) (5).

Epilepsinin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar; fenobarbital, valproat, felbamat, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, pregabalin, primidon, klonozepam, etosuksimid, topiramat, levetirasetam, tiagabin, zonisamid gibi antiepileptiklerdir (3).

Günümüzde ilaca dirençli epilepsisi olan hastalarda medikal tedaviye ek ve daha çok destekleyici olan, non-farmakolojik tedavi modaliteleri olarak palyatif nöromodülasyon tedavileri (VNS) ve selektif epilepsi cerrahisi uygulanmaktadır (4, 14, 15). Medikal tedaviye dirençli epilepsili hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri şunlardır: epileptojenik serebral odağın rezeksiyonu, lobektomi, fokal kortikal rezeksiyon, hemisferektomi, kallozotomi ve nöromodülatif palyatif epilepsi cerrahisi tedavileri (4).

Rezektif epilepsi cerrahisi; medikal tedaviye dirençli kontrolsüz fokal epilepsisi olan hastalarda, epilepsiye sebep olan serebral bölgenin minimum nörolojik ve kognitif kayıp ile çıkartılması işlemidir. Rezektif epilepsi cerrahisinin amacı epileptojenik serebral dokunun çıkartılarak epilepsinin kontrol edilmeye çalışılmasıdır. Serebral bir lezyona bağlı epilepsisi olan hastalar, idiyopatik veya kriptojenik epilepsisi olan hastalara göre antiepileptik ilaçlardan çok daha az yarar görürler. Fakat bu hastalar serebrumdaki epileptojenik lezyonlu alanın rezektif cerrahisi ile daha yüksek nöbetsizlik şansına sahip olurlar. Bu nedenle, mesial temporal skleroz (MTS), low-grade tümörler, vasküler malformasyonlar, stroke veya travmaya sekonder ensefalomalazi, fokal kortikal displazi, atrofik lezyonlar, gelişimsel anomaliler gibi serebral lezyonlara bağlı dirençli epilepsisi olan hastalarda rezektif epilepsi cerrahisi endikedir (16).

Normal MRG bulguları olan dirençli epilepsili hastalarda nöbetin kaynaklandığı serebral bölgeyi bulmak zordur. Bu durumda nöbetin odağını bulabilmek için invazif video-EEG, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve single-photon emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) gibi daha ileri tetkiklere

başvurulur. Bu ileri tetkikler nöbetlere sebep olan serebral bölgeyi doğrularsa bu hastalarda da rezektif epilepsi cerrahisi endike olabilir (16).

Rezektif epilepsi cerrahisine uygun olmayan hastalar şunlardır: bilateral serebral bölgelerden nöbet başlangıcının olduğuna dair net kanıtların olduğu hastalar, cerrahi riskini artıran tıbbi komorbiditelerin olduğu hastalar, ciddi psikiyatrik bozuklukların olduğu hastalar, hızlı progrese olan santral sinir sistemi hastalığına sahip olanlar, primer jeneralize epilepsisi olan hastalar (16).

Rezektif epilepsi cerrahisine uygun olmayan ilaca dirençli epilepsisi olan hastalarda palyatif epilepsi cerrahisi (VNS) de bir seçenektir (2). Bu cerrahi yöntem; insan vücuduna implante edilen bir cihaz yoluyla serebral nöronal aktivitenin nöromodülasyonunu amaçlamaktadır. Palyatif epilepsi cerrahisinin kesin etki mekanizması konusundaki araştırmalar halen devam etmektedir. Şuanki verilerle palyatif epilepsi cerrahisinin etki mekanizması kabaca şu şekilde tanımlanabilir: Beyin sapının aktivitelerini modüle ederek; kortikal ve subkortikal bölgelerde yaygın bir şekilde metabolik değişiklikler oluşturarak etkisini göstermektedir (4).

Palyatif epilepsi cerrahisi için endikasyonlar (17);

- Hastanın yaşam kalitesini bozacak sıklık ve şekilde nöbetlerin olması
- Nöbet tipine uygun bütün antiepileptik ilaçları kullanmış olması ve halen en az 2' li antiepileptik ilacı 2 yıldır kullanıyor olması ve bunlara cevapsız olması
- Daha önce epilepsi cerrahisi uygulanıp faydasız olması
- Epilepsi cerrahisine uygun olmaması
- Epilepsi nedeni malign beyin tümörü, nörometabolik veya nörodejeneratif hastalık olmamalı
- Hamile olmamalı
- Ağır mental geriliği olmamalı
- Sistemik kronik hastalığı olmamalı

Özellikle VNS uygulaması minimal invazif ve implantasyonu da basit bir girişimdir. Girişimler kranium' un dışında yapılır, herhangi bir intrakranial girişimi içermez (14). VNS, medikal tedaviye dirençli fokal/parsiyel başlangıçlı

nöbetleri olan hasta grubu için palyatif nöromodülasyon tedavisi olarak 1997 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (1). 12 yaş üzerindeki hastalarda epilepsi ve depresyon tedavisi için de VNS' nin FDA onayı mevcuttur (5). Otoimmün ve kronik inflamatuvar bozukluklarda VNS tedavisi üzerine çalışmalar devam etmektedir (5). 2018 yılına kadar dünya çapında 100.000'den fazla insana VNS cihazının implante edildiği tahmin edilmektedir (1). Epilepsi tedavisinde nöromodülatif ve implante edilebilir bir tedavi yöntemi olan VNS, hastaların yaklaşık yarısında %50 kadar nöbet azalması sağlayabilmiştir (4).

Palyatif epilepsi cerrahisi uygulamak için hastanın hamile olmaması önerilmektedir (17). Fakat hamile hastalarda da uygulanmış olduğu çalışmalar vardır. VNS, tedaviye dirençli epilepsi hastalığı olan hamile kadınlarda da faydalı bir tedavidir. Doğum sırasında; epilepsili kadınların epilepsisi olmayan kadınlara göre daha yüksek mortaliteye sahip olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (5). Perinatal dönemde antiepileptik ilaçlar ile major konjenital malformasyonlar, büyüme-gelişme geriliği, nörokognitif gelişim gerilikleri gibi sorunlar yakından ilişkili olduğu için hamilelikte epilepsi tedavisinin temel amacı; optimal nöbet kontrolü ve minimal in utero fetal antiepileptik ilaç maruziyetidir. Bu yüzden VNS, medikal tedaviye dirençli epilepsi hastalığı olan hamilelerin tedavisi için farmakolojik olmayan bir tedavi olarak kullanılmıştır ve başarılı bulunmuştur (5).

Dirençli epilepsi hastalarının nöbet sayısı ve şiddetindeki azalma; hayat kalitesine, kognitif iyileşmeye ve depresyonun iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Dirençli epilepsisi olan hastalarda VNS uygulamasının etkisini sadece nöbet sıklığı, nöbet şiddeti ve kullanılan antiepileptik ilaçların azalması olarak değerlendirmek eksik bir yaklaşımdır. Dirençli epilepsili hastalara VNS uygulandığı zaman hastalardaki hayat kalitesi değişiklikleri, davranış değişiklikleri ve depresyona etkisi ölçeklerle değerlendirilmelidir (18).

İlaça dirençli epilepsi tedavisinde non-farmakolojik bir tedavi de "ketojenik diyet" 'tir. Ketojenik diyet, 1920' lerden beri çeşitli çalışmalar ile etkinliği vurgulanan bir tedavi yöntemidir. Ketojenik diyetin mantığı; yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve protein diyetine bağlıdır. Ketojenik diyetin antiepileptik etki mekanizması tam olarak anlaşılamamaktadır. Etkisini, vücutta keton miktarının artmasına neden olarak ve muhtemel antiinflamatuvar etki ile gösterdiği

tahmin edilmektedir. Ketojenik diyet ile ilgili genel kabul; ana tedavi yöntemi değil, antiepileptik ilaçlara ek bir tedavi yöntemi olduğudur. Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu' nun 2009 yılında yayınladıkları raporda; medikasyona dirençli epilepsisi olan pediatrik grupta, mevcut medikal tedaviye ketojenik diyetin eklenmesi ile daha fazla nöbet sıklığı azalması elde edildiği ve mevcut medikal tedaviye ketojenik diyetin eklenmesinin sanki yeni bir antiepileptik ilaç tedavisine geçilmiş gibi bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Şu önem arzirmektedir ki; ketojenik diyetle başlanmadan önce; hastanın laboratuvar değerlerinin (kan değerleri v.b.) iyi bir şekilde incelenmesi, doğru endikasyon koyulması ve cerrahi olarak tedavi uygulanabilecek durumların dışlanmış olması gereklidir (19).

2.2. Nervus Vagus Anatomisi Ve Fizyolojisi

Nervus Vagus, insan vücudunda en uzun olan ve en kompleks fonksiyonlara sahip olan kranial sinirdir. %80 sensorial afferent ve %20 motor efferent lifler içerir (1, 5). Medulla oblongata'nın ventrolateral'inden; olive ile cuneate/gracile fasciculi arasından; nervus glossopharyngeus (CN IX) ve nervus accessorius (CN XI) ile birlikte medulla oblongata'nın sulcus posterolateralis'inden çıkar, subaraknoidal boşlukta seyreder ve foramen jugulare vasıtasıyla da kraniumu terk eder. İç organları innerve etmek için diffüz olarak dallanmadan önce bilateral olarak boyun (karotid kılıf ile paketlenmiş) ve ösofagus boyunca seyreder. Mikst otonomik bir sinirdir (5). Nervus vagus anatomisi ve projeksiyonları hakkındaki bilgiler, rat nervus vagus' unun incelenmesi ile elde edilmiştir ve insanla benzer olduğu varsayılmaktadır (5). Nervus vagus' un servikal bölümünden çıkan dallar; bronşları, akciğerleri, kalbi, ve ösofagus'u innerve eder. Nervus vagus' un subdiafragmatik bölümü, 5 ana dala ayrılır (5). Bunlar;

- Dorsal ve ventral gastrik dallar (mideyi innerve eder)
- Dorsal ve ventral çölyak dallar (proksimal ve desendan kolon)
- Hepatik dal (özel hepatik dal: karaciğeri innerve eder. Gastroduodenal dal: duodenum ve pankreası innerve eder)

Nervus vagus; medulla oblongata' daki 4 nukleustan orijin alır (20):

- Dorsal nucleus: Bu çekirdekten çıkan aksonlar nervus vagus' un preganglionik parasempatik visceromotor liflerine gider
- Nucleus ambiguus: Bu nukleustaki hücreler; IX, X ve XI. kranial sinirlere giden motor nöronları içerir. Kalbe parasemptomatik output da gönderir.
- Nucleus tractus solitarius: Gastrointestinal ve respiratuar sistemden viscerosensorial input alır. Ayrıca tat input' unu da alır.
- Nucleus spinalis trigeminalis: Meatus auditorius externus ve kulağın arkasından gelen somatik sensorial afferent informasyonu alır.

Nervus Vagus lifleri, traktus ve fonksiyon temel alınarak 4 bölüme ayrılabilir (1):

- Özelleşmiş visceral efferent lifler
- Genel visceral efferent lifler
- Somatik afferent lifler
- Visceral afferent lifler

Özel visceral efferent lifler (nucleus ambiguus'tan gelir): Damak, farinks ve ösofagus'un üst bölümünün kaslarını innerve eder. Nervus laryngeus recurrens; musculus cricothyroideus hariç, intrinsek laringeal kasları innerve eder. Nervus laryngeus superior; musculus constrictor pharyngis inferior ve musculus cricothyroideus' u innerve eder (1).

Genel visceral efferent lifler (dorsal motor nucleus'tan gelir): Kalp, akciğer ve sindirim sistemindeki ganglionlarda sinaps yaparak parasempatik innervasyon sağlar (1).

Somatik afferent lifler: Farinks, meninksler ve meatus acusticus externus etrafındaki alandan duyu taşır. Bu lifler; ya ganglion jugulare (auricular branch, posterior fossa'nın meninkslerinden lifler) ya da ganglion nodosa (larinks ve farinksten lifler)' ya girerler ve sonrasında spinal trigeminal nucleus içinde sinaps yaparlar (1).

Visceral afferent lifler: Arcus aorta, kardiyorespiratuar sistem ve gastrointestinal sistemin kemoreseptörleri ile baroreseptörlerinden bilgi taşır ve

ganglion nodosa' ya girer. Daha sonra da nucleus tractus solitarius (NTS)' da entegre edilirler (1).

NTS, medulla oblongata'nın dorsomedial'inde yerleşmiştir. NTS, beyinsapından serebral kortekse bir transfer merkezidir. Nervus vagus, nervus fascialis, nervus glossopharyngeus' dan input'ları entegre eder ve sonrasında santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerine output'lar gönderir (1).

NTS output'ları (1, 21):

- Hipotalamus
- Rostral ventrolateral medulla
- Raphe nuclei
- A5 nuclei
- Area postrema
- Locus coeruleus
- Amigdala
- Talamus
- Serebral korteks

Nervus vagus; 3 tip liften oluşur (4):

- Miyelinli A lifleri = Dokunma iletiminden sorumludur (en kolay uyarılabilir liflerdir)
- Miyelinli B lifleri = Visceral stimulusların iletilmesinden sorumludur
- Miyelinsiz C lifleri = Ağrının iletilmesinden sorumludur (en zor uyarılabilir liflerdir)

Nervus vagus esas olarak C liflerinden oluşmaktadır ve bu yüzden iletim hızları da oldukça yavaştır (8.8-12.6 m/s) (4). C liflerinin, EEG desenkronizasyonu yaparak epileptiform aktiviteyi durdurmadan sorumlu olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur. Sonra da, bu etkinin C liflerinin lezyonundan sonra bile gözlemlenebildiği kanıtı elde edildi (4, 22).

Nervus vagus' un anatomi ve fizyolojisini kısaca şu tablo ile özetleyebiliriz (20) (Tablo 2.2):

Tablo 2.2. Nervus vagus’ un anatomi ve fizyolojisinin özeti

<u>Nucleus</u>	<u>Hücre Gövdesi</u>	<u>Periferal Dağılım</u>	<u>Fonksiyon</u>
Nucleus ambiguus	Nucleus ambiguus	Faringeal dallar, Superior ve inferior laringeal sinirler	Yutkunma, Fonasyon
Dorsal motor nucleus	Dorsal motor nucleus	Kardiyak, pulmoner, ösofageal, gastrik, çölyak pleksuslar, kaslar ve digestif traktın salgı bezleri	İstemsiz kaslar ve salgı bezlerinin kontrolü
Nucleus tractus solitarius	Inferior ganglion	Servikal, torasik, abdominal lifler, karoid ve aortik cisimler	Visseral duyarlılık
Nucleus tractus solitarius	Inferior ganglion	Epiglottis ve tat tomurcuklarına dallar	Tat
Nucleus tractus spinalis nervi trigemini	Superior ganglion	Dış kulak, meatus ve timpanik membrana auricular dallar	Kutanöz duyu

2.3. VNS

2.3.1. VNS’nin Tarihçesi ve Genel Bilgiler

1880’lü yıllarda nörolog James Leonard Corning, geliştirdiği alet ile nöbetleri durdurmak için eksternal karotis kompresyonu ile birlikte insan vagus sinirini transkutanöz yol ile elektriksel olarak stimüle etti. Bu teknik 1792 yılında Parry tarafından da kardiyak output’ u azaltarak serebral kan akımını azaltmak amacı ile önerilmişti (4). Fakat baş dönmesi, kardiyak aritmi ve senkop gibi istenmeyen etkileri nedeni ile nöbet tedavisinde bu alet yaygın rağbet görmedi (1).

1990’ lı yıllarda vagus sinirinin fonksiyonlarını ve projeksiyonlarını ortaya koymak için hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bailey ve Bremer, 1938’ de kediler üzerinde yaptıkları çalışmada vagus sinirinin direkt stimülasyonu ile frontal lobun etkilendiğini tespit ettiler (1). MacLean ve ark, 1949 yılında maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada vagus sinirini stimüle ederek frontal kortekste tutarsız yavaş

dalgalar gözlemlendiler (1). Dell ve ark, 1951 yılında uyanık kediler üzerinde yaptıkları çalışmada vagus sinir stimülasyonunun rhinal sulcus ve amigdala'yı etkilediğini bildirdiler (1). Zanchetti ve ark, 1952 yılında kedilerde kimyasal olarak indüklenmiş nöbetlerde interiktal epileptik olayları VNS' nin engelleyebileceğini gösterdiler (23). Zabara, 1985 yılında hayvan çalışmalarında VNS' nin nöbet kontrolündeki etkilerini bildirdi (23) ve indüklenmiş nöbeti olan köpekler üzerinde yaptığı çalışmasında vagus sinirini stimüle ederek VNS' nin antikonvülzif etkisini gösterdi (1).

Lockard ve ark (23, 24) ile Woodbury ve ark (23, 25); VNS' nin nöbet sıklığını ve nöbet şiddetini azaltabileceğini gösterdiler. McLachlan (23, 26); VNS ile nöbet süresi ve interiktal spike' larda değişikliklerin olduğunu gösterdi. Bazı çalışmalar VNS' nin spike azalmaları meydana getirdiğini göstermesine rağmen (23, 24), bu azalma nöbet azalması ile korele değildi ve VNS aktifken net bir EEG patterni belirlenemedi (23).

VNS cihazı, kardiyak pacemaker'dan modellenen bir jeneratör ile geliştirildi (1). 1988 yılında ilaca dirençli epilepsi tedavisi için insana VNS implantasyonunu içeren ilk pilot çalışma gerçekleştirildi (1, 27). 1990 yılında yayınlanan araştırmaların sonuçları ile medikal tedaviye dirençli kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde yeni bir yöntem olarak VNS önerildi (28). Nervus vagus sinister' e bipolar stimülasyon yapan implantable VNS, epilepsi hastalarında denendi (28). VNS' nin etki mekanizmasının temeli, nervus vagus' un visceral afferentlerinin santral sinir sisteminde genişçe bir bölgeyi innerve ediyor olmasına dayanmaktadır (28). 1997 yılında, 12 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde, sekonder jeneralizasyon görülsün veya görülmesin, antiepileptik medikal tedaviye dirençli parsial başlangıçlı nöbetleri olan epilepsi hastalarında VNS kullanımını FDA onaylamıştır (28). 1994 yılında da Avrupa Birliği tarafından epilepsinin tedavisi için VNS' ye onay verilmiştir (17). Şu husus unutulmamalıdır: VNS; dirençli epilepsi için aktif medikal tedaviye ilave tamamlayıcı bir tedavi modalitesi olarak onay almıştır.

Epilepside VNS kullanımı sırasında yapılan araştırmalarda hastaların psikolojik/psikiatrik durumlarında ve yaşam kalitelerinde (QOL) iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir (28). VNS' ye, ilaca dirençli major depresyonun

tedavisinde 2005 yılında FDA tarafından onay verilmiştir. Günümüzde dirençli epilepsi veya dirençli depresyon tedavisi amacı ile 70.000' den fazla kişiye VNS implantasyonunun yapıldığı tahmin edilmektedir (4).

VNS' nin muhtemelen yararlı olabileceği düşünülen diğer hastalıklar (potansiyel endikasyonlar) (28, 29):

- Kronik ağrı
- Migren
- Beslenme bozuklukları
- Obesite
- Multiple skleroz
- Alzheimer hastalığı
- Muhtelif otoimmün ve romatolojik hastalıklar
- Lennox-Gastaut sendromu
- Tourette sendromu

2.3.2. VNS' nin Etki Mekanizması

VNS' nin kesin etki mekanizması konusundaki araştırmalar halen devam etmektedir. Fakat VNS' nin etki mekanizması halen hipotetik olmanın ötesine çok fazla gidememiştir. VNS' nin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen kabaca şu şekilde tanımlanabilir: NTS (nucleus tractus solitarius) ve beyin sapının aktivitelerini modüle ederek; kortikal ve subkortikal bölgelerde yaygın bir şekilde metabolik değişiklikler oluşturarak etkisini göstermektedir. Bu şekilde de; nöbet sıklığını ve nöbet süresini azaltarak yaşam kalitesinde artış sağlayabilir (4).

Çalışmalar şunu göstermektedir; VNS, nervus vagus yolakları boyunca CBF(serebral kan akımı)' da belirgin değişiklikleri indüklemiştir. Bir çalışmada PET kullanılarak ipsilateral anterior talamus ve gyrus cinguli' de CBF değişikliği gösterilmiştir (1). İnsanda yapılan PET çalışmaları; VNS uygulamasının talamustaki bölgesel kan akımını artırdığını göstermiştir (30). VNS uygulanan epilepsili hastalardaki PET çalışmasında talamik kan akımındaki artış ile nöbet kontrolündeki iyileşme bağlantılı olabilir (30). Bir başka çalışmada, gyrus fusiformis' de azalmış CBF, nöbet azalması ile korele idi (1). Ayrıca bilateral talamik hiperperfüzyon ile azalmış nöbet sıklığı arasındaki korelasyonu bildiren

Çalışma da mevcuttur (1). VNS tedavisi ile; talamus, mesial temporal lob, prefrontal korteks ve limbik sistemi de içeren farklı alanlarda bölgesel kan akımında değişikliklerin olduğu nrofonksiyonel görüntüleme ile desteklenmiştir (4).

Nervus vagus' un ana santral afferent konneksiyon noktası NTS (nucleus tractus solitarius)' tur. NTS; LC (locus coeruleus) ve komşu parabrakial nukleus, dorsal raphe, nucleus ambiguus, serebellum, hipotalamus, talamus, insula, medullar retiküler formasyon ve diğer beyin sapı yapılarına projekte olarak çeşitli patternlerdeki nöbetleri modüle edebilir (23). Nervus vagus; nucleus tractus solitarius (NTS) yolu ile talamus, amigdala, forebrain yapılarına ve medulla oblongata' daki formatio reticularis yolu ile de diğer kortikal alanlara geniş projeksiyonlar gösterir. Bu talamokortikal iletim vasıtasıyla kortikal eksitabiliteyi düzenleyerek fokal nöbetin sekonder jeneralize olmasını ve primer jeneralize nöbetin yayılımını etkiler (28).

NTS bağlantıları; direkt ve indirekt olmak üzere iki anatomik yoldan oluşur (28). Direkt yolda NTS ile vagal afferentlerin direkt olarak konneksiyonu vardır. NTS' nin de; forebrain, talamus, limbik sistem, amigdala, hipotalamus ile konneksiyonunun bulunduğu düşünülmektedir. İndirekt yollar; NTS' den beyin sapı yoluyla serebral korteks, serebellum ve talamus' a projekte olan yollardır. Bu yollar, C-fos proteininin boyanması vasıtasıyla bulunmuştur (28). Bu araştırmada C-fos proteininin yayılımında artma görülen yer şunlardır;

- Brachium colliculi superior
- Amigdala
- Rostrosplenial serebral korteks
- Lateral posterior nukleus
- Ventromedial hipotalamik nukleus

VNS tarafından locus coeruleus' un aktivitesinin artırılması, C-fos protein tarafından gösterilmiştir ve bunun sonucunda; limbik devrede nöradrenalin salınımı ve diensefalon ile telensefalon'a serotonerjik projeksiyonlar gönderen dorsal raphe nucleus' un aktivitesinde artış gözlenmiştir (4).

VNS' nin serebral nöronal aktiviteyi desenkronize edici özelliği ile de nöbetleri engelleyebileceği düşünülmüştür. VNS' nin EEG desenkronizasyonuna sebep olabileceği gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu desenkronizasyon da nöbetler sırasında EEG' de gözlenen nöronal hipersenkronizasyona zıt etkilidir. Bu etkinin de VNS' nin antiepileptik etkisini açıklayabileceği düşünülmektedir (30). VNS' nin preiktal dönemde gelişebilecek serebral nöronal düzensiz aktiviteyi önleyerek de antiepileptik etki gösterebileceği düşünülmektedir (28).

Nervus vagus' un projeksiyon alanlarında nörotransmitter salınımını VNS' nin stimüle/regüle edebileceği temelinde nörokimyasal çalışmalar da yapılmıştır. Öncü çalışmalar; VNS' nin hastaların BOS (beyin omurilik sıvısı)' unda gama-aminobutyric acid (GABA) ve ethanolamine seviyesi ile serotonin ve dopamin metabolitlerinin seviyesinde bir artış meydana getirdiğini göstermiştir (1). Rat NTS' unda GABA transmisyonundaki artışın limbik motor nöbetlere duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir (1). Parsiyel nöbetleri olan hastalarda VNS, santral sinir sisteminde ana eksitator nörotransmitter olan glutamat' ın BOS' da azalmasını sağlamıştır (30). Santral sinir sisteminde aşırı artmış glutamat seviyesi epilepsi ile ilişkilendirilebileceği için, VNS BOS' da glutamat seviyesini azaltarak da antiepileptik etki gösteriyor olabilir. Beyindeki serotonin seviyesinin artışı antiepileptik etki göstermektedir (1). Kronik VNS uygulamasının epilepsili hastalarda BOS' da serotonin aktivitesinin bir göstergesi olan 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) seviyesinin arttığı gösterilmiştir (30). Ratlarda dorsal raphe nucleus (DRN)' da serotonerjik nöronların yıkımı, PTZ ile indüklenen nöbetlerde VNS' nin antiepileptik etkisini önlemiştir. Bu da, VNS uygulamasının DRN' daki serotonerjik nöronları aktive ettiğini göstermektedir (30). Bu veriler VNS' nin nöbetler ve duygudurum üzerine olan etkileri ile ilişkilendirilebilir. VNS' nin serotonerjik nöronları stimüle etme etkisi NE bağımlıdır. LC'un hasarlanması sonucu VNS' nin serotonerjik nöronları aktive etmesi baskılanır. Locus coeruleus (LC), santral sinir sisteminde nöradrenerjik nöronların ana kaynağıdır (30). Ratlarda VNS' nin indüklediği LC nöronları; hipokampusta, amigdalada, kortekste ekstraselüler NE seviyelerini artırmıştır. VNS uygulamasının etkinliğinde NE' nin önemli rolünün olduğu düşünülmektedir (30). VNS, hipokampus'te nöradrenalin konsantrasyonunu artırmıştır.

Nöradrenerjik etki ile antikonvülzif etki birbiri ile pozitif yönde ilişkilidir (1). Ayrıca VNS; locus coeruleus ve raphe nuclei' de aktivite artışına neden olarak antiepileptik etkinlikleri olduğu bilinen serotonin ve nörepinefrin' in salınımını düzenler (5). Bunu da, NTS; locus coeruleus (LC) ve raphe nuclei' nin de dahil olduğu beyin sapı yapılarına projekte olarak yapar (23). Bu iki nörotransmitter (serotonin ve nöradrenalin) de her iki serebral hemisferin limbik ve otonomik merkezlerine etki eder (23). Zabara (23, 31) ve diğer araştırmacılar (23, 32); bu bulgular temelinde VNS' nin nöbet aktivitesini azalttığını düşünmektedirler. Krahll ve arkadaşları (20, 33); locus coeruleus lezyonu olan ratlarda VNS' nin antikonvülzif etkisinin ortadan kalktığını gösterdiler.

Kısaca hatırlayacak olursak;

- Raphe nucleus: serotonerjik nöronların ana kaynağıdır.
- Locus coeruleus ve A5 nuclei: nöradrenerjik nöronların kaynağıdır.

VNS; glisin ve GABA (gama-aminobütirik asit) seviyelerini artırarak santral sinir sisteminde inhibitör etki meydana getirdiği düşünülür. Glisin de prokonvülzan olan striknin' in meydana getirdiği nöbetleri önler. Kısaca özetleyecek olursak; VNS' nin nörokimyasal yol ile antiepileptik etki mekanizması şudur; inhibitör nörotransmitterleri artırarak ve eksitator nörotransmitterleri azaltarak antiepileptik etki yaptığı düşünülmektedir (28). Ben-Menachem ve arkadaşları (20, 34); VNS uygulanan hastaların BOS' unda gama-amino-bütirik asit (GABA) ve 5-hidroksi-indol-asetik asit konsantrasyonunda artış olduğunu fakat glutamat ve aspartat konsantrasyonunda azalış olduğunu gösterdiler.

Naritoku ve ark (23, 35) tarafından yapılan çalışmalar; beyin sapı ve serebral kortekste birçok bölgede VNS' nin nöronal aktivite üzerindeki moleküler biyolojik etkilerini inceledi. Şu verilere ulaşılar: VNS; medullar vagal kompleks, LC, bazı talamik ve hipotalamik nükleuslarda artmış metabolik aktivitenin bir marker' ı olan nöronal fos ekspresyonunu artırmıştır. VNS' nin diğer biyokimyasal etkileri ise şunlardır (23);

- Brain-derived nörotrofik faktör ve fibroblast growth faktör'ün hipokampus ile serebral kortekste overekspresyonu

- Nerve growth faktör mRNA' nın hipokampus' te bolluğunda azalma
- Nörepinefrin konsantrasyonunun prefrontal kortekste artması

Ratlarda VNS; hipokampusta ve kortekste fibroblast growth faktör ve brain-derived neurotrophic faktör (BDNF) ekspresyonunu artırmıştır. VNS uygulaması ile artmış BDNF ekspresyonu, hipokampal atrofiyi azaltarak nöbet oluşumunu azaltabilir ve epilepsiye bağlı gelişen öğrenme, hafıza ve duygudurum (mood) bozukluklarını da iyileştirebilir. Ayrıca BDNF; VNS' nin antiepileptik etkisine katkıda bulunabilen hipokampusteki serotonerjik liflere de pozitif yönde katkı sağlar (30).

İnflamasyon, epilepsi için predispozan bir faktör olarak yakın zamanda tanımlanmıştır (1). İnflamatuar yanıtlar ile ve artmış sitokin seviyeleri ile epilepsinin ilişkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (30). VNS, makrofajlardan tümör nekrozis faktör (TNF) salınımını azaltarak sistemik inflamatuvar yanıtı azaltır. Ratlarda letal endotoksemi gelişimi sırasında şok gelişimini önlemiştir (30). Refraktör epilepsili hastalarda uzun süreli VNS uygulaması ile IL-8 indüksiyonu belirgin şekilde azalmıştır (30). Ayrıca VNS, dirençli epilepsisi olan hastalarda sitokin seviyelerini değiştirerek immün sistemi de regüle eder (30). Nervus vagus'un immün sistem ile ilişkili olduğu, birçok makalede bildirilmiştir fakat VNS' nin etki mekanizması halen net değildir (1).

PET çalışmaları; VNS' nin serebral kan akımı (CBF)' nı hem artırabileceğini hem de azaltabileceğini gösterdi (28). VNS' nin; talamus, insula, ganglion basale'ler, oksipitotemporal lob ve frontotemporal lob' da aktivite artışı meydana getirdiğini gösteren fonksiyonel MR (fMR) çalışmaları da vardır (28). 1998 yılında Henry ve arkadaşları (20, 36); servikal VNS uygulamasının; serebral korteks, talamus, hipotalamus, amigdala ve gyrus cinguli posterior' da bilateral kan akımı değişimine neden olduğunu ve beyinde inhibitör yapıları aktive edebileceğini gösterdiler.

Dirençli epilepsili hastalarda VNS' nin uyanıklığı/alertliği artırabildiği gösterilmiştir (30). VNS; nöbet kontrolünden bağımsız olarak diurnal uyku durumunu azaltır. Bunu, beynin uyanıklık ile ilgili bölümünü aktifleştirerek gerçekleştirdiği tahmin edilmektedir (28). VNS' de uyanıklık durumunun artması

sekonder bir etkidir. Özellikle CP (serebral palsi)' li hastalarda uyanıklığı artırarak yaşam kalitesini de artırmıştır (17). REM uykusunun; fokal interiktal deşarjlara, fokal ve jeneralize nöbetlere karşı antiepileptik etkili olduğu gösterilmiştir (30). Kronik VNS uygulamasının da REM uykusunu artırarak antikonvülzan etki gösterebileceği de düşünülebilir (30). VNS' nin beyin sapına stimulus gönderdiği ve beyin sapından köken alan kolinerjik, nöadrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik ağların yukarıda anlatılan işleyişleri düzenlediği düşünülmektedir (30).

VNS; nöronal aktivite üzerinde NO ile etki yaparak antikonvülzif etki gösteriyor olabilir. Çünkü ratlarda NOS (nitrik oksit sentaz)' ın inhibisyonu ile VNS' nin etkisinin tersine döndüğü gösterilmiştir (30).

Kısaca özetleyecek olursak; VNS' nin antiepileptik etkilerinin oluşmasında multiple süreçler sorumlu tutulabilir, bunlar (30);

- LC' da artmış aktivite ile amigdala, hipokampus ve kortekste artmış NE salınımı
- Ventral tegmental area (VTA) nöronlarının hipoaktivitesi ile hipokampusta dopamin seviyelerinin normalizasyonu
- Dorsal raphe nuclei (DRN)' de serotonin nöronlarının hiperaktivitesi ile DRN' de artmış 5-HT seviyesi ve diğer beyin yapılarında 5-HT seviyelerinin normalizasyonu
- Antiinflamatuvar ve nöroprotektif cevapların aktive olması
- Adrenerjik yolların aktive olması
- Kolinerjik, glutamaterjik, GABAerjik ve NOerjik sistemlerdeki nörotransmitterlere VNS' nin düzenleyici etkileri

Sonuç olarak VNS (30);

- Medikasyona dirençli epilepsili hastaların yaklaşık %50' sinden fazlasında etkilidir
- Nörotrofik faktörleri ve nörogenezi artırarak epilepsiye sekonder gelişen depresyon, öğrenme ve hafıza bozuklukları gibi komorbiditeler üzerine de pozitif yönde etkilidir.

Kronik VNS uygulamasının dirençli epilepsili çocuklarda (30, 39) ve erişkinlerde (30, 37, 38) interiktal epileptiform deşarjları azaltabildiği bildirilmiştir. Parsiyel nöbetlere ek olarak; jeneralize nöbetlerde VNS' nin antikonvülzan etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir (30).

VNS' nin muhtemel antiepileptik mekanizmasındaki anahtar noktaları kısaca özetleyecek olursak (40);

- NTS (nucleus tractus solitarius) ve medulla oblongata' daki formatio reticularis yolları
- Azalmış eksitatör ve artmış inhibitör nörotansmisyon
- EEG (elektroensefalografi) ile gösterilebilen desenkronizasyon

VNS uygulamasının olası etki mekanizmalarını özetleyen tablo (20) (Tablo 2.3):

Tablo 2.3. VNS uygulamasının olası etki mekanizmalarının özeti

<u><i>VNS Uygulaması</i></u>	<u><i>Etki Mekanizması Teorisi</i></u>
Dirençli epilepsi	Senkronizasyon Nörotransmitter etkisi Serebral kan akımında değişim
Dirençli depresyon	Antikonvülzan etki Bölgesel anatomide değişiklik Stres duyarlılığı Nörotransmitter etkisi
Hafıza ve bilinç	Retiküler formasyonun aktivasyonu
Obezite	Bağırsak/beyin feedback mekanizması
Nörogenez	Nörotransmitter etkisi

2.3.3. VNS İmplantasyonu İçin Karar Verme

07.09.2009 tarih ve B.13.2.SGK.0.11.00.00/769 sayılı Sosyal Güvenlik Kurumunun genelgesi; psikiyatri, nöroloji (pediatrik veya erişkin), beyin cerrahisi bölümlerinin ortak onayının olması şartı ile, sadece eğitim araştırma hastaneleri veya üniversite hastanelerinde VNS takılmasını onaylamaktadır (17).

VNS tedavisi; medikal tedaviye dirençli epilepsi ve depresyon tedavisi için Avrupa birliği, Kanada, Avustralya, ABD ve Çin dahil dünya genelinde 70' den fazla ülkede onaylanmıştır (41).

ABD’ de VNS tedavisi; parsial başlangıçlı refrakter nöbetleri olan erişkinler ile 4 yaş ve üzerindeki adölesanlar için ek / tamamlayıcı bir tedavi olarak endikasyon almaktadır. Avrupa Birliği’ nde ise VNS tedavisi; herhangi bir yaş sınırlaması olmaksızın parsial veya jeneralize başlangıçlı nöbetleri olan hastalar için ek / tamamlayıcı bir tedavi olarak endikasyon almaktadır (41).

VNS implantasyonunun şartları şunlardır (17):

- Hastanın yaşam kalitesini bozacak sıklık ve şekilde nöbetlerin olması
- Nöbet tipine uygun bütün antiepileptik ilaçları kullanmış olması ve halen en az 2’ li antiepileptik ilacı 2 yıldır kullanıyor olması ve bunlara cevapsız olması
- Daha önce epilepsi cerrahisi uygulanıp faydasız olması
- Epilepsi cerrahisine uygun olmaması
- Epilepsi nedeninin malign beyin tümörü, nörometabolik veya nörodejeneratif hastalık olmamalı
- Hamile olmamalı
- Ağır mental geriliği olmamalı
- Sistemik kronik hastalığı olmamalı (astım, aktif peptik ülser, kronik akciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik hepatik hastalık, diabet v.b.)

VNS implantasyonu öncesi gerekli olan diğer hususlar (17):

- Video EEG kayıtları
- Daha önceki antiepileptik tedavi bilgileri (doz, kan seviyesi), nöbet şekli, nöbet sayısı gibi bilgileri de içeren ayrıntılı epikriz (epikriz, erişkin/pediyatrik nörolog tarafından hazırlanmalıdır)
- Nöroradyolojik görüntülemeler
- Psikiyatrist tarafından düzenlenmiş mental durumu bildirir rapor (zeka düzeyi)

Şu hastalıklarda VNS’ nin efektif olduğunu gösteren artmış kanıtlar vardır:

- Semptomatik jeneralize epilepsiler (23, 42)
- Refraktör idiyomatik (primer) jeneralize epilepsiler (23)

- Lennox-gastaut epilepsi/sendromu (23, 42)
- Pediatrik popülasyondaki diğer nöbet bozuklukları (23)

Ayrıca; hipotalamik hamartomlar, tuberöz skleroz gibi hastalıklarda da VNS' nin faydalı olabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur (42). Tuberöz sklerozis gibi kortikal gelişim malformasyonları olan semptomatik hastalarda VNS' nin belirgin bir şekilde etkili olduğu da bildirilmektedir (14). VNS' nin 3 yaş ve üzerindeki çocuklarda infantil spazm üzerinde sınırlı faydasını açıklayan yayın da mevcuttur (42). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, medikal tedaviye dirençli olan ve epilepsi cerrahisine uygun olmayan posttravmatik epilepsi tedavisinde de VNS uygulamasının düşünülebileceğini gösterdi (41). Yine de VNS' den hangi hastanın daha fazla yarar göreceğini tahmin etmek olanaksızdır.

Şu hususa da dikkat edilmelidir; VNS tedavisi için endikasyonlar, fizyolojik etkisinin anlaşılması ile değil, klinik çalışmalardaki deneyimler sayesinde belirlenmiştir. Cinsiyet, yaş, kullanılan antiepileptik tipi/sayısı, nöbet sıklığı, nöbet tipi/sendromu/etiyojisi veya interiktal epileptiform deşarjlar; VNS tedavisine yanıtı öngörmemektedir (41).

Epilepside VNS endikasyonlarını kısaca özetleyecek olursak (40);

- Parsiyel ve jeneralize idiyopatik epilepsi
- Düşme atakları (tonik/atonik nöbetler)
- Multifokal epilepsi
- Jeneralize tonik klonik nöbetler
- Lennox Gastaut sendromu
- Tuberöz sklerozis ilişkili multifokal epilepsi
- Başarısız rezektif epilepsi cerrahisi

VNS; korpus kallozotomi' ye bir alternatif olabilir veya korpus kallozotomi' nin başarısız olduğu durumlarda bir seçenek olabilir (40). Epilepsinin kaynağını açıklayabilecek santral sinir sistemi lezyonu olan hastalarda VNS şu iki durumda düşünülebilir (40);

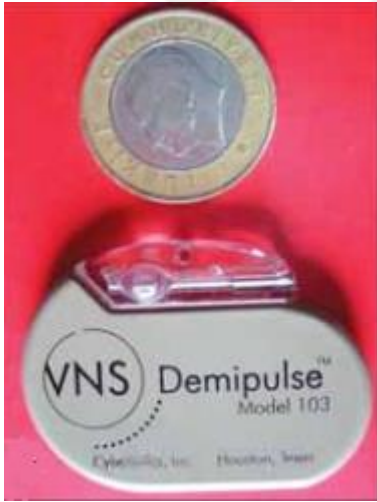
- Bilateral kortikal lezyon mevcudiyeti

- Rezektif cerrahinin başarısız olması

VNS tedavisinin erken dönemde kullanılmaya başlanması (nöbet başlangıcından sonraki 2 yıl içinde veya 2-3 antiepileptik ilacın başarısız olmasından sonra) daha yüksek yanıtılık oranı sağlayabilir ayrıca uzun dönemde epilepsi ve antiepileptik ilaçlarla ilişkili olumsuz yan/istenmeyen etkileri de azaltabilir (41).

2.3.4. Vagal Sinir Stimülatörü İmplantasyonunun Cerrahi Prosedürü

Mevcut Livanova (eski adı Cyberonics) implantable VNS cihazı, yaklaşık 6 yılda bir jeneratör revizyonu gerektiren küçük bir batarya ile güçlendirilmiş stimülatördür (5). Bu cihaz, nervus vagus' u kronik intermittant olarak stimüle etmektedir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1.Livanova Demipulse Model 103 VNS cihazı jeneratörü (28)

Öncelikle şunu belirtmekte fayda vardır: Nervus vagus dexter' in, kalpteki nodus sinoatrialis' i innerve ettiği ve buna bağlı olarak nervus vagus dexter' in stimüle edilmesinin kardiyak komplikasyon riskini artırabileceği göz önüne alındığında VNS cihazının genellikle nervus vagus sinirter' e implante edilmesi tercih edilir. Daha önce geçirilmiş boyun cerrahisinin bulunması veya servikal vagotomi öyküsü; VNS uygulanması için kontrendikasyon olarak değerlendirilebilir (3).

VNS cihazının implantasyonu; genel anestezi ve endotrakeal entübasyon altında yapılmalıdır. Bu cihazın implante edileceği yer olan nervus vagus; arteria carotis interna ve vena jugularis interna gibi ana vasküler yapılara yakın lokalizasyonda bulunduğu için, hastaya operasyona başlamadan önce büyük çaplı intravenöz kateterizasyon yapılması elzemdir. Ancak, VNS cihazının implante edileceği nervus vagus tarafında santral venöz kateterizasyondan kaçınılmalıdır (3).

VNS cihazının implantasyonu sırasında ana vasküler yapılarda hemoraji, kardiyak aritmiler (özellikle intraoperatif stimülasyon sırasında gelişebilen bradiaritmiler ve asistoli) v.b. durumlar gelişebileceği için yakın monitörizasyon yapılması (sürekli EKG, pulse oksimetre, invazif kan basıncı, end tidal karbondioksit takipleri) ve resüsitasyon ilaçları ile malzemelerinin hazırda bulundurulması önem arz etmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer husus ise anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılan ilaçların antikonvülzan özellikte olması gerekmektedir. Ayrıca anestezi uygularken nöbet eşiğini düşürebilecek hipoksi, hipotansiyon ve elektrolit dengesizliği (özellikle hiponatremi) gibi durumlardan kaçınılmalıdır (3).

Bütün cerrahi işlemlerden önce hastalar ve aileleri; başka tedavi seçenekleri, nöbet kontrolünü iyileştirmek için VNS uygulamasının potansiyelleri ve karşılaşılabilecek komplikasyonları hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirilmelidir.

Hasta genel anestezi altında, supine pozisyonda ameliyat masasına alınır. Baş; nötral veya hafif sağa deviye şekilde at nalı baş yastığı ya da donut-şekilli yastık ile desteklenir. Venöz dönüşü kolaylaştırmak için boyun ve gövdenin üst kısmı kalp seviyesinin üzerinde tutulur. Mandibula' yı cerrahi alandan uzaklaştırmak için başa hafif (5-10 derece) ekstansiyon verilebilir. Gerekli cerrahi saha sterilizasyonu sonrası hasta steril örtüler ile örtülür. Cerrahi insizyon yapılmadan önce tek doz profilaktik antibiyotik uygulanır (20). Processus mastoideus ile klavikula arası mesafenin yarısında musculus sternocleidomastoideus (SCM) medial kenarı hizasında cilt pilisine paralel olacak şekilde 3-4 cm 'lik servikal transvers cilt insizyonu yapılır. Faysa ve platisma ayrıldıktan sonra karotid kılıf identifiye edilene kadar SCM kası mediali boyunca

künt disseksiyon ile ilerlenir. Bu disseksiyon sırasında oryantasyonu sağlama açısından karotid arter pulsasyonu devamlı kontrol edilmelidir. Nervus vagus, genellikle arteria carotis communis ile vena jugularis' in birazcık posteriorunda yerleşmiştir. Karotid kılıf açıldıktan sonra yaklaşık 3-4 cm kadar nervus vagus' un serbestleştirilmesi gerekir. Sonrasında helikal şeklindeki elektrotlar; en proksimalde (+) elektrot, daha sonra (-) elektrot ve en distalde ise anchor elektrot olacak şekilde yerleştirilir. Ancak bu cerrahin tercihinine bağlıdır. Kardiak yan etkilerden kaçınmak için nervus vagus' un kardiak dallarının inferiorunda elektrotları yerleştirmek önemlidir (1). Elektrotlar yerleştirildikten sonra uzatma payı olması için trakeoösofageal kapsüle ve SCM kasının üzerine lop' lar yapılır. Elektrotlar, beyaz küçük fiksatorlerin sütürlenmesi ile SCM kası veya yakın fasyaya tutturularak aşırı hareketlerle gerilmeleri engellenir. Göğüs insizyonu ise klavikula' nın 4-8 cm altında ve klavikula' ya paralel olacak şekilde 4 cm' lık transvers bir insizyondur. Bu insizyon hattının inferioruna yönelecek şekilde, VNS jeneratörünün sığacağı boyutta bir subkutanöz cep oluşturulur. Toraks' tan serviks' e doğru subkutanöz tünelleme yapılır ve VNS jeneratörü ile elektrotların konneksiyonları sağlanır. Sonrasında üzerine steril naylon geçirilmiş ölçüm cihazı (wand) jeneratöre temas ettirilerek hasta bilgileri jeneratöre yüklenip test aşamasına geçilir. Test esnasında (empedans ölçümü yapılır); 1) Elektrot, nervus vagus ve jeneratör konneksiyonu kontrol edilir, 2) İntraoperatif stimülasyon yapılarak EKG değişiklikleri ve asistoli olup olmadığı kontrol edilir. Yüksek empedans (1700-2000 Ohm' un üzeri); nervus vagus ile helikal elektrotların temasında bir problem olabileceğini gösterir ve muhtemel pıhtıların veya diğer muhtemel engellerin kaldırılması gerekir (40). Herhangi bir sorun yoksa, jeneratör göğüste daha önce hazırlanmış olan cebe yerleştirilir ve her iki insizyon anatomik planda sütüre edilir. Bu VNS cihazı implantasyonu işlemi yaklaşık olarak 1-1,5 saat sürer (14) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Vagal sinir stimülatörü cihazı (14)

VNS cihazı, nervus vagus'a kısa uyarı vermek için 30-90 saniyelik aralıklar ile otomatik olarak açılır (43). VNS cihazı implante edildikten sonra doktor tarafından mikrobilgisayar kullanılarak programlanır. Cihaz, hastalar nöbet başlangıcını hissettikleri zaman stimulus programının değişimine de izin verir (5).

Postoperatif olarak, hastaya nöbetinin geleceğini hissettiği zaman VNS jeneratörünün üzerine yerleştirerek ek stimulus verebilmesini sağlayan bir el mıknatısı/magneti (handheld magnet) verilir. Bu mıknatıs ile VNS stimülasyonu modüle edilebilir. Hastaya ve yakınlarına; VNS jeneratörü ile mıknatıs/magnet' in özellikleri anlayabilecekleri şekilde öğretilir. Mıknatıs kabaca şu şekilde fonksiyon görmektedir; mıknatıs jeneratörün üzerine yerleştirilip bekletildiğinde stimülasyon durur veya mıknatıs jeneratörün üzerinden geçirildiğinde tek bir stimulus oluşturulur (40). Operasyon yaralarının iyileşmesine izin vermek için postoperatif 14. gün civarında VNS jeneratörü aktif hale getirilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3.VNS cihazı magneti (28)

Lead kırılması, malfonksiyon veya enfeksiyon gibi istenmeyen durumlarda gerekli görülürse VNS cihazı güvenli bir şekilde çıkartılabilir (4).

VNS jeneratörünün ömrünü artırarak jeneratör değişimi için gereken cerrahi işlem sayısını azaltmak ve böylece hastanın karşılaşabileceği riskleri azaltmak, VNS tedavisinin geliştirilmesi çalışmalarında ana hedeflerdendir. VNS jeneratörünün ayarları değiştirilerek de ömrü uzatılabilir. Frekansı 30 Hz' den 20 Hz'e düşürmek ve pulse genişliğini 500 mikrosaniyeden 250 mikrosaniyeye düşürmek, stimüle olan nervus vagus liflerinin miktarını azaltmadığı için VNS tedavisinin efektifliği etkilenmez. Jeneratörün ömrünü uzatmanın bir diğer yöntemi de rechargable jeneratör teknolojisidir. Daha önce Rechargable teknoloji stimülatörler Parkinson, distoni ve ağrının tedavisi için birkaç stimülasyon cihazında kullanılmıştır. Ayrıca epilepsi tedavisinde de rechargable teknoloji test edilmiştir. Jeneratör ömründe uzama gözlemlenmiştir. Ancak şu da belirtilmelidir ki, jeneratör düzgün ve yeterli süre şarj edilmediği takdirde hasarlar oluşabilir (4).

Transkutanöz VNS, cerrahi işlem risklerini elimine etmek için geliştirilen güvenli ve tolere edilebilir bir alternatiftir. Randomize olarak Transkutanöz VNS ile plasebo VNS' yi karşılaştıran bir çalışmada 1 yıllık takipte nöbetlerde azalma ve yaşam kalitesinde artma gözlemlenmiştir (4).

VNS, rezektif cerrahi için aday olamayan medikal olarak dirençli epilepsisi olan erişkin ve pediatrik hastalar için güvenli bir tedavi modalitesidir. Şuanki verilerde; VNS' nin fokal epilepsi için kullanımında level 1 kanıt mevcuttur ve diğer nöbet tipleri için de level 2 kanıt vardır. Hastaların 1/4' ü de VNS tedavisinden yarar görmemektedir (4).

Eski jeneratörlerde (model 100), jeneratör ömrünün bitmesine yakın herhangi bir uyarı sistemi yoktu. Nöbet kontrolü bozulunca ve üretici firma tarafından tahmin edilebilen jeneratör ömür süresinin sonuna yaklaşıldı ise cerrahi olarak jeneratör değiştirilirdi. Daha yeni jeneratörler (model 101 ve model 102), hem daha uzun ömre sahiptirler hem de jeneratör ömrünün bittiğini bildiren bir sisteme sahiptirler (42).

2.3.5. VNS' nin Komplikasyonları ve İstenmeyen/Yan Etkileri

VNS' nin bildirilen en yaygın yan etkileri; disfoni, ses kısıklığı, ses kalınlaşması, göğüs ağrısı, göğsün sıkışması hissi ve öksürüktür. Bunlar, stimulus parametreleri değiştirilerek ortadan kaldırılabılır veya hafifletilebilir ve de bunların hepsi zamanla azalacaktır (5, 14). VNS implantasyonu uygulamasının en sık akut komplikasyonları; geçici aşırı tükürük salgılanması, hafif öksürük, vokal kord paralizisi, zor öksürük hissi, lower/alt fasial güçsüzlük, nadiren bradikardi veya asistoldür. Ancak bunların hepsi genelde reversible olma özelliğindedir (14).

VNS' nin komplikasyonları; operatif komplikasyonlar ve postoperatif VNS aktifken ortaya çıkan komplikasyonlar olarak 2' ye ayrılır (28).

Operatif komplikasyonlar:

- Arteria carotis, vena jugularis, nervus vagus yaralanması
- Ösofagus yaralanması
- Klavikula yaralanması
- Peritrakeal hematoma
- Pnömotoraks
- Yara yeri enfeksiyonu
- İntraoperatif ilk vagal stimölasyon esnasında (empedans testi sırasında); aritmi, asistol, özellikle bradikardi

Postoperatif VNS aktifken ortaya çıkan komplikasyonlar (yan/istenmeyen etkiler olarak da değeriendirilebilirler):

- Öksürük (nervus laryngeus recurrent stimölasyonu veya hasarı sonucu)
- Orofarinks rahatsızlığı ve ağrısı (nervus laryngeus superior stimölasyonu veya hasarı sonucu)
- Ses kısıklığı
- Ses kabalaşması
- Çenede uyuşma
- Dispepsi
- Disfaji
- Baş ağrısı
- Nefes darlığı (dispne)

- Boğaz ağrısı, glossofaringeal nevrojijiyi taklit eden tonsiller ağrı
- Göğüs ağrısı
- Kardiak ritm bozukluğu
- Obstruktif uyku apne
- Yakınlık nedeni ile frenik sinirin stimülasyonu

Postoperatif VNS aktifken ortaya çıkan istenmeyen/yan etkiler genellikle stimülasyon tarafından indüklenir. Sıklıkla da VNS tedavisinin başlangıcı sırasında veya jeneratör ayarları değiştirildiği zamanda ortaya çıkar ve nöbet kontrolünü bozmadan stimülasyon parametrelerinin değiştirilmesi ile zaman içinde azalma eğilimindedirler. İrreversible sinir hasarı genellikle nadirdir (4). Revesz ve arkadaşları (4, 44); nöbet sıklığında artma ile fark edilen elektrod/lead kırılması insidansını %3 olarak yayınlamışlardır.

Obez ve mental retarde hastaların, VNS cihazının jeneratörünü cildin üstünden kurcalamaları nedeni ile jeneratörün cilt altında kendi çevresinde dönmesine bağlı ‘‘Twiddler’s Sendromu’’ dediğimiz durum ortaya çıkabilir (40). Ayrıca lead elektrodun yerleştirilmesi sonrasında serbestçe loop yapılarak kablonun gerginliğinin engellenmemesi nedeni ile postoperatif olarak nervus vagus’ un gerilmesi ile de karşılaşılabilir (40).

Enfeksiyon oranları %3-%7 civarlarındadır. Genellikle intravenöz antibiyotikler ve VNS cihazının çıkartılması ile tedavi edilirler. Bazı klinisyenler bu şekildeki vakaları sadece oral antibiyotikler ile tedavi etmeyi denemişlerdir (4). VNS cihazına bağlı geç komplikasyonlar olarak yara ayrışması, yara distrofisi veya geç enfeksiyon gelişimi de dahil edilebilir (40). VNS implantasyonlarının %1 ila %2’ sinde jeneratör bölgesinde sıvı birikimi (enfeksiyonlu veya enfeksiyonsuz) oluşur ve aspirasyon + antibiyotikler ile iyileşir (41).

Disfaji öyküsü olan çocuklar VNS tedavisi sırasında yutmada güçlük yaşayabilirler ve bu hastalarda yemek saatinde stimülatörün kapatılması için magnet kullanılabilir (41).

Arteria carotis veya vena jugularis’ in travması sonrası meydana gelebilecek peritrakeal hematoma acil cerrahi gerektiren önemli bir komplikasyondur (28).

İntraoperatif dikkatli ve dokuya saygılı mikrocerrahi disseksiyon teknikleri ile cerrahi travmayı minimuma indirerek hava yolu sorunları ve laringofaringeal disfonksiyondan korunulabilir. Eğer nervus vagus sinirler travması oluşmuş ise unilateral vokal kord paralizi gelişebilir ve bu da, ekstübasyon sırasında hastada horlama ve dispne ile kendini gösterebilir. Vokal kordlar hava yolunun korunmasında önemlidir, vokal kord disfonksiyonu olan kişilerde aspirasyon riski yüksektir (28).

Nervus laryngeus recurrens' in uyarılmasına sekonder gelişebilen laringofaringeal disfonksiyon; ses kısıklığı, dispne ve öksürük gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu durum hastaların yaklaşık %66' sında oluşmaktadır ve genellikle de geçicidir (40). VNS ile Nervus laryngeus recurrens' in uyarılması ile ortaya çıkan ses ile ilgili yan etkiler yetişkinlerde de çocuklarda da sıktır. Fakat VNS' nin nöbet sayısını ve şiddetini azaltması gibi pozitif etkilerinden dolayı ses ile ilgili yan etkiler hastalar tarafından çok dert edilmemektedir. Görülebilecek en ciddi yan etkilerden birisi de vokal kord paralizisidir (28). Ayrıca pediatrik hastalarda artmış salya akması ve hiperaktivite de bildirilen istenmeyen etkiler arasındadır (40).

VNS uygulaması; uyku solunum bozuklukları (USB) olan hastaları negatif yönde etkiler. VNS ile tedavi edilmekte olan epilepsili erişkin hastalardaki prospektif çalışmada şu verilere ulaşılmıştır; daha önce obstrüktif uyku apne sendromu olmayan hastaların %57.9' unda yeni-başlangıçlı hafif-orta USB gelişirken, daha önce obstrüktif uyku apne sendromu olanların %50' sinde apneleri daha da kötüleşti (41).

Tidal volüm ve solunum hızı üzerine VNS' nin herhangi bir etkisi gösterilememiştir. Fakat hem erişkin hem de pediatrik hasta grubunda uyku sırasında solunum paterni obstrüktif uyku apnesi' ne benzemektedir. Medikasyona dirençli epilepsisi olan hastaların 1/3'ünde VNS öncesi yapılan incelemelerinde subklinik obstrüktif sleep apnea (OSA) bulunduğu gösterilmiştir (28).

Murphy ve arkadaşları (42) tarafından yapılan bir çalışmada, 96 hastadan 1 hasta telefon kullanırken VNS stimulusu ile ses değişikliklerinin olduğunu bildirdi. Yine aynı çalışmada 3 hastada cihazın çıkartılmasını, antibiyoterapi ve

sonrasında reimplantasyon gereken jeneratör çevresinde abse formasyonları oluşumu bildirildi.

Nervus vagus sinirter yerine Nervus vagus dexter' e VNS uygulamasının kardiyak yan etkilere sebep olma ihtimalinin daha yüksek olduğu aşıkardır. Fakat kronik sağ VNS uygulamasının kalp yetmezliği tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu gösteren preklinik çalışmalar ve faz 2 insan çalışması mevcuttur. Kalp yetmezliği tedavisi için bir VNS sistemi de geliştirilmiştir (45).

Vural ve arkadaşlarının pediatrik grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %50' sinden fazlasında stimülasyona bağlı yan/istenmeyen etkiler (boğaz ağrısı, öksürük, ses kabalaşması, hipersalivasyon) gözlemlendi. Bu semptomlar hafif idi ve geçici nitelikteydi. VNS cihazının çıkartılmasına gerek görülmedi (2).

2.3.6. Epilepsi İçin VNS' nin standart stimülasyon parametreleri (4, 46)

VNS cihazında; output akımı, frekans, pulse genişliği ve on-off zamanlarını içeren 4 temel parametre programlanabilmektedir. İdeal stimülasyon; yan/istenmeyen etkilerden sorumlu olan nervus vagus' un efferent liflerini uyarmadan afferent lifleri aktive etmek için yeterli olan minimum miktardaki enerji ile uyarılmadır ve bu ayarlama da jeneratörün ömrünü maksimize etmelidir. Nervus vagus lifleri genellikle 1.5 – 2.25 mA akım şiddeti ile uyarılabilirler. Daha sonra ortalama aylık olarak 1.75 – 2 mA akım şiddetine kademeli olarak çıkılır. VNS' ye cevapsız hastalarda akım şiddetinin artırılması ile daha iyi nöbet kontrolü sağlanabilmektedir (4).

Pediatrik grupta, nervus vagus stimülasyonu için gerekli olan eşik değer, erişkin gruptan daha yüksektir. Pediatrik grupta erişkinler ile aynı etkileri elde etmek için daha yüksek stimülasyon parametreleri (akım şiddeti veya pulse genişliği)' ne çıkmak gerekebilir (4).

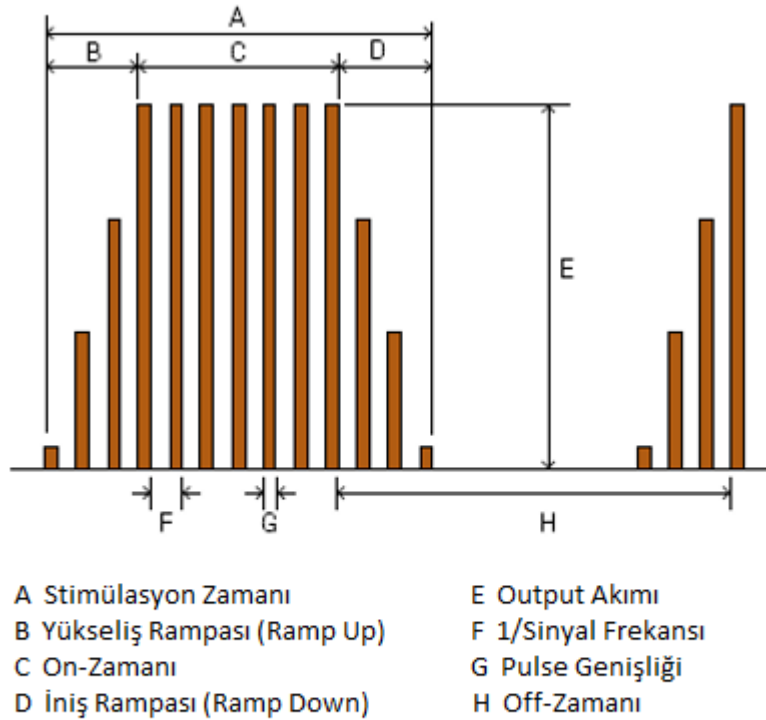
Stimülasyon frekansı olarak 20 – 30 Hz değeri önerilmektedir. Çünkü 50 Hz üzerindeki değerler nervus vagus' u irreversible olarak hasarlayabilir (4). Pulse genişliği olarak önerilen değerler ise 250 – 500 mikrosaniyedir. VNS için önerilen sıklık stimülasyon; genellikle 30 saniye süren bir "on-time" ve takiben 3-5 dakika süren bir "off-time" ' dır. Ancak önerilen bu parametreler hastanın VNS'

ye cevabına göre programlanabilir. Şu da unutulmamalıdır ki; stimülasyon parametrelerindeki artışlar jeneratörün ömrünü azaltıp jeneratör replasman cerrahisi ihtiyacını artırabilir. Pulse genişliği 500 mikrosaniyeden 250 mikrosaniyeye azaltıldığı zaman nervus vagus liflerinin daha az bir kısmı uyarılabilirken, istenen stimulusu koruyabilmek için gerekecek olan output akım şiddeti artışı daha az enerji tüketir (4). Bu nedenle yüksek stimülasyon parametreleri sadece etkili olduğu gösterildiği zaman kullanılmalıdır (14).

VNS' nin standart stimülasyon parametreleri (5):

- 20-30 Hz' lik bir stimülasyon/akım frekansı
- 500 mikrosaniye kadar bir pulse süresi/genişliği
- 5 dakikalık bir off-süresinin takip ettiği 30-90 saniyelik bir on-süresince stimülasyon
- 0,25-3,5 mA' lik akım şiddeti

VNS parametrelerini şekil üzerinde gösterecek olursak (4) (Şekil 2.4.);



Şekil 2.4. VNS parametrelerinin şekil üzerinde gösterimi

VNS’ de standardize edilmiş stimülasyon parametrelerinin yanı sıra, gelişebilecek bir nöbeti engellemek amacı ile magnet/mıknatıs ile indüklenen bir stimulus da oluşturulabilir. Nöbeti sonlandırmak için isteğe bağlı olarak oluşturulan bir stimulus olan mıknatıs ile indüklenen akım, jeneratörün standart parametrelerindeki rutin intermittent akımından hafif daha yüksek ayardadır (42). Boon ve ark (4, 47), 3 yıllık takiplerinde hastaların yaklaşık %60’ ının mıknatıs kullanımından belirgin fayda gördüklerini bildirdiler. Başka bir çalışmada (42) ise; nöbeti hemen kontrol etmek için mıknatıs kullanan 70 hastadan 34’ ü mıknatısın nöbetleri durdurabildiğini ve postiktal letarjiyi azaltabildiğini bildirirken; 1’ i mıknatısın nöbetleri kötüleştirdiğini, 35’ i de mıknatıs kullanımının bir faydasının olmadığını bildirdiler.

2.3.7. VNS Sonuçlarını Değerlendirme

2007 yılına kadar VNS sonuçlarını değerlendirmek için; epilepsi cerrahisi sonuçlarını değerlendirmede kullanılan Engel veya modifiye Engel sınıflamaları kullanılmıştır. 2007 yılından sonra ise, hem sade olan hem de magnet ile stimüle edilmeyi de içeren McHugh sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır (17).

McHugh Sınıflaması (18) (Tablo 2.4):

Tablo 2.4.McHugh Sınıflaması

McHugh sınıflaması	
Sınıf 1	Nöbet sıklığında %80-100 azalma Sınıf 1A: İktal ya da postiktal iyileşme Sınıf 1B: İktal ya da postiktal iyileşme yok
Sınıf 2	Nöbet sıklığında %50-79 azalma Sınıf 2A: İktal ya da postiktal iyileşme Sınıf 2B: İktal ya da postiktal iyileşme yok
Sınıf 3	Nöbet sıklığında <%50 azalma Sınıf 3A: İktal ya da postiktal iyileşme Sınıf 3B: İktal ya da postiktal iyileşme yok
Sınıf 4	Sadece magnet kullanımından yarar var
Sınıf 5	Hiç yarar yok

VNS ile yapılan çalışmalarda iki temel hedef nokta göze çarpmaktadır. Primer hedef nokta; nöbet sıklığında azalmadır. Sekonder hedef nokta ise; kullanılan antiepileptik ilaçların azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve interiktal epileptiform deşarj sıklığında azalmadır.

2.3.8. VNS İmplantlı Hastalarda Önemli Hususlar

VNS vokal kordları etkilemektedir yani VNS stimulusu sırasında vokal korda adduksiyon olabilir. Bu yüzden VNS implantı bulunan hastalar uzun süre intratrakeal genel anestezi altında yani entübe kalırlarsa vokal kordlar travmaya uğrayabilirler. Ayrıca aktif VNS implantı bulunan hastalarda laringeal maske de önerilmemektedir. Çünkü VNS stimulusu ile sol arytenoid ve aryepiglottik kıvrım median hatta doğru hareket ederek glottik açıklığı tamamen kapatabilir. Ayrıca laringeal maske ile aspirasyon riski de mevcuttur (28).

Santral venöz yol açmaya çalışılırken, VNS cihazının servikal bölgedeki kablosu vena jugularis externa zannedilerek yanlışlıkla kablonun hasarlanmasına sebebiyet verilebilir. Elektromanyetik alanların VNS jeneratörünün ayarını bozabileceği akıldan çıkartılmamalıdır. VNS cihazına hasar verebileceği için elektrokoter kullanılması önerilmez. Kullanılması gerekiyor ise bipolar koter tercih edilmelidir. İlla ki monopolar koter kullanılacak ise en düşük voltajda ve topraklaması da jeneratörden en uzak vücut bölgesinde iken kullanılmalıdır. Etkilenebileceği düşünülen her durumda jeneratörün işlem öncesi kapatılması ve işlem sonrası tekrardan ayarlanarak açılması önerilir (28).

Hastaya defibrilasyon yapılması planlanıyorsa; akım şiddeti olabildiğince az tutulmalı ve jeneratörden uzak olarak uygulanmalıdır. Jeneratörün ayarlarının bozulabileceği göz önünde bulundurularak işlem sonrası jeneratör ayarları kontrol edilmelidir. MR (magnetic resonance) kontrolsüz ısı ortaya çıkartarak nervus vagus ve jeneratöre zarar verebileceği için önerilmemektedir. İlla ki MR çekilmesi gerekiyor ise beyin MR'ı, baş koili ile ve 2,0 Tesla veya altındaki manyetik güç ile çekilebilir. Tüm vücut MR önerilmemektedir. Jeneratörün ayarlarının bozulmuş olabileceği göz önüne alınarak işlem sonrası ayarlar kontrol edilmelidir (28). Ek olarak; radyofrekans enerjinin de kontrolsüz ısı oluşturarak nervus vagus ve jeneratöre zarar verebileceği akılda tutulmalıdır.

VNS; psikiyatrik bir tedavi modalitesi olan elektrokonvülsif tedavi (EKT) ile birlikte kullanıma uygundur. Mikrodalga veya terapötik ultrason diatermi (ısı tedavisi) kullanılmamalıdır. Fakat diagnostik ultrason kullanılabilir ve güvenlidir. Metal dedektörleri, cep telefonları, mikrodalga fırınlar ve diğer elektronik cihazların VNS' yi etkilemeyeceği düşünülmektedir (45).

2.3.9. VNS' nin Teknolojik Gelişim Aşamalarında İlk Adımlar

Pacemaker teknolojisi konusunda deneyimli bir elektrik-elektronik mühendisi olan Terry Reese ile VNS çalışmalarının arkasındaki itici güç olan Dr. Jacob Zabara' nın; 1987 yılında Cyberonics' te bilgi ve deneyimlerini birleştirmeleri vagal sinir stimülasyonu ile tedavi konusunda dönüm noktalarından birisi oldu (23). Nörolog J. Kiffen Penry ile çalışan bir beyin cerrahı olan Dr. William Bell, 1988' de 25 yaşındaki bir erkeğe ilk VNS cihazını implante etti (23). Bu cihaz; "NeuroCybernetic Prosthesis" olarak adlandırılan programlanabilir bir cihazdı.

VNS; temel bilimciler, klinisyenler ve elektrik-elektronik mühendislerinin dekatlarca süren kombine çalışmalarının bir sonucudur. VNS, çoklu antiepileptik medikal tedavilere dirençli epilepsi hastalarının yaşam kalitesini iyileştiren ve daha ileri umut ışıkları vaat eden bir teknolojidir.

2.3.10. VNS Uygulamasının Klinik ve Deneysel Verileri

Klinik çalışmalar; dirençli epilepsili hastaların %20-%40' ında VNS uygulamasının ilk yılında nöbet sıklığında %50' den fazla azalma olduğunu göstermektedir (30). Ayrıca dirençli epilepsisi olan erişkinler ve çocuklarda VNS uygulamasının güvenliği ve etkinliği hakkında da birçok yayın bulunmaktadır (30). Uthman ve arkadaşlarının (23, 48) 12 yıllık retrospektif çalışmasında ortalama nöbet azalması; 1 yıldan sonra %26, 5 yıldan sonra %30 ve 12 yıldan sonra %52 idi. Uzun süreli VNS' nin ilave faydası olarak şu gözlemlendi; hasta popülasyonunda kullanılan antiepileptik ilaç azalması sağlanarak polifarmasinin istenmeyen/yan etkileri de azaltıldı.

Epileptik nöbet kontrolünde düşük ve yüksek frekanslı VNS' yı karşılaştıran çalışmalar yapıldı. Bu çalışmaların sonuçlarında; düşük frekanslı

olana göre yüksek frekanslı VNS ile daha başarılı nöbet kontrolü elde edildiği sonucuna varıldı (4). Handforth ve arkadaşlarının medikal tedaviye dirençli epilepsisi olan ve bu sebeple VNS cihazı implante edilen 196 hasta ile yaptıkları prospektif, multicenter bir çalışmada; akım şiddeti, akım süresi, stimulus frekansı bakımından yüksek ve düşük stimülasyon uygulananlar olarak hastalar 2 gruba ayrıldı. Yüksek stimülasyon alanlarda yaklaşık %27.9' luk nöbet sıklığı azalması gözlemlenirken, düşük stimülasyon alanlarda ise yaklaşık %15.2' nöbet sıklığı azalması gözlemlendi. Ayrıca yüksek stimülasyon alanlarda komplikasyon olarak ses değişikliği ve dispne daha yüksek oranda gözlemlendi (3, 49).

İlk bakışta VNS implantasyonu pahalı bir işlem olarak görünebilir. Fakat; epilepsi nöbetleri nedeni ile hastaların acil servis başvuruları ve yoğun bakım ünitesi yatışları uzun dönemde değerlendirildiği zaman VNS implantasyonunun daha cost-effektif (maliyet-etkin) olabileceği görülebilecektir. Özellikle VNS programlamasındaki düzenlemelerden sonra jeneratörün ömrünün artması ve VNS' ye cevaplı hastaların sayısında progresif artışlar bu düşüncüyü desteklemektedir (4). Ayrıca VNS implantasyonu yapılan erişkin hastalar üzerindeki retrospektif bir çalışmada; ilk yılda %17 ($p=0,03$) ve ikinci yılda %42 ($p=0,01$)' lik acil servis başvurusu azalması gözlemlendi (4).

Uygulamadan önce VNS tedavisinin yanıtını öngörebilmek için bir yol yoktur ve bu yüzden de ampirik bir tedavi olarak da düşünülebilir. Cost-effectivity / maliyet- etkinlik çalışmaları; VNS tedavisinin uzun dönemde sağlık sistemine ciddi bir maliyet tasarrufu sağlayacağını göstermektedir (41). VNS tedavisi uygulanan dirençli epilepsili hastaların sağlık hizmetlerini inceleyen bir çalışma; VNS uygulanması sonrası hastaların acil servis başvurusunda, hospitalizasyonunda, hastanede kalış süresinde ve poliklinik başvurusunda belirgin azalma olduğunu göstermiştir (41). VNS tedavisi ile elde edilebilen bu faydalar sayesinde; sağlık hizmeti kullanımı tasarrufuna ek olarak hastaların kendilerinin ve bakıcılarının da yaşam kalitesinde artış sağlanabilmektedir.

VNS, ilaca dirençli epilepsisi olan hastalardaki nöbet kontrolüne ek olarak kognitif işlevler ve duygudurum (mood) üzerine de olumlu etkilerde bulunmaktadır (50). VNS' nin yaşam kalitesi (QOL), kognitif işlev, duygudurum (mood) üzerine etkileri birçok araştırmada incelenmiştir. Bir kısım çalışmalar

olumlu sonuçlar bildirirken, bir kısım çalışmalar da değişiklik olmadığını bildirmektedirler (50). PET, SPECT, fMR gibi görüntüleme tetkikleri ile VNS' nin forebrain üzerinde etki yaptıkları kanıtlanmıştır (50). Herry ve arkadaşları (50, 51)' nin PET tetkiki ile yaptıkları çalışmalarda; bilateral orbitofrontal, parietal, sol temporal kortikal alanlar üzerine VNS' nin etkisi gösterilmiştir. Ek olarak hipokampus ve amigdala da etkilenmektedir.

Murphy ve arkadaşları (42) tarafından takip edilebilen VNS takılmış 96 dirençli epilepsi hastasında yapılan bir çalışmada; VNS' ye yanıt oranı (nöbet sıklığında %50 azalma) %45 idi, 5 hastanın nöbet sıklığında artış vardı ve hastaların %18' inde 6 ay boyunca nöbetsizlik başarıldığı bildirildi. Yine aynı çalışmada; 7 yıldan daha fazla süredir dirençli epilepsisi olan hastalarda, 7 yıldan daha az süredir olanlara göre daha yüksek yanıt oranı (%50' den fazla nöbet azalması) gözlemlendi fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aynı çalışmada, daha önce korpus kallozotomi geçiren 7 hastanın 4' ünde nöbet sıklığı %50 azaldı ve daha önce rezektif cerrahiden yarar görmeyen 5 hastanın 4' ünde de yanıt mevcut idi. Bu çalışmada irdelenen bir diğer husus ise VNS implantasyonu sırasındaki yaş idi. 12-18 yaş aralığında VNS implante edilenler ile 12 yaşından önce implante edilenler arasında VNS' ye yanıtta anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kullanılan antiepileptik sayısında anlamlı bir azalma da gözlemlenmedi.

2010 yılında Müler ve arkadaşları (20, 52); dirençli epilepsi için VNS uygulanan hastalarda ilk yıl içinde nöbet sıklığında %50 azalma bildirdiler. 2011 yılında Englot ve arkadaşları (20, 53) da; meta-analizlerinde nöbetin %50' den fazla azaldığını bildirdiler. Yine 2011 yılında Bao ve arkadaşları (20, 54) ise; retrospektif bir çalışmada VNS' ye %64 yanıt bildirdiler. Ilgınel ve arkadaşlarının erişkin hastalar ile VNS implantasyonu üzerine yaptıkları bir çalışmada; takiplerin 3. Ayının sonunda hastaların nöbetlerinde %30-75 oranında bir azalış olduğunu buldular (3). Elliot ve arkadaşları tarafından 141 epilepsili çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada VNS uygulanması ile %58.9 oranında nöbet sıklığında azalma bulundu. Bu hastalarda ise %6.4 oranında komplikasyon (major veya minor) (derin-yüzeysel enfeksiyon, pnömotoraks, seroma-hematoma, öksürük, boyun ağrısı, horlama) gözlemlenmiştir (3).

VNS cihazı implantasyonundan sonra geçen zaman ile VNS uygulamasının tedavi etkinliğinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (2). VNS cihazının implantasyonunun üzerinden geçen zaman arttıkça nöbet sıklığındaki azalma, VNS uygulamasının kümülatif etkisine bağlanabilir. Vural ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da VNS uygulanan ve 24 ayın üstünde takip edilen pediatrik hastaların %63'ünde %50' nin üzerinde nöbet kontrolü bildirildi (2). DeGiorgio ve arkadaşları; 1. yılın sonunda kayda değer nöbet azalması ile VNS' nin etkinliğinin arttığını gösterdiler (2, 55).

Özdoğan ve arkadaşları (29); VNS uygulanan ilaca dirençli epilepsisi olan 20 erişkin hastayı retrospektif olarak incelediler. Hastaları nöbetleri açısından preoperatif olarak ve postoperatif 2, 6, 12, 24. aylarda değerlendirdiler. Postoperatif olarak jeneralize nöbet sıklığında azalma; 2. ayda %60.4, 6. ayda %70.6 ve 12. ayda %84.9 idi. Postoperatif olarak parsial nöbet sıklığındaki azalma ise; 2. ayda %57.8, 6. ayda 59.2 ve 12. ayda %54.9 idi. 2 yıl takip edilebilen 11 hastada ise 24. ayda parsial nöbet sıklığındaki azalma %75.9 olarak bulundu. Bu rakamlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak kullanılan antiepileptik medikasyonda VNS uygulaması öncesi ve sonrası anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi.

VNS uygulamasından kimin fayda görebileceği preoperatif olarak tahmin edilememektedir. Frost ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada VNS uygulamasının Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) tanılı ilaca dirençli epilepsisi olan hastalarda etkin olduğunu göstermişlerdir (2, 56). Vural ve arkadaşlarının çalışmasında da Lennox-Gastaut sendromu olan hastaların %57' sinde %50' den fazla nöbet azalması bildirilmiştir (2).

Lennox-Gastaut Sendromu (LGS); antiepileptik medikasyonlardan az fayda gören ve ciddi seyreden bir epileptik ensefalopatidir. LGS olan hastalarda VNS' nin etkinliği literatürde %55-60 olarak bildirilmektedir (18). Pediatrik gruptaki en geniş çalışmada 6. aydaki etkinlik %58 bulunmuştur ve en yüksek fayda (%88) baş düşürme nöbetlerinde gözlemlenmiştir ve en düşük fayda ise (%20) kompleks parsial nöbetlerde gözlemlenmiştir. LGS olan hastalarda VNS uygulamasından en az yarar görenler, fokal nöbetleri olan hastalardır (18).

Hallbook ve arkadaşları (50, 57) dirençli epilepsisi olan 15 çocuk üzerinde VNS' nin nöbet, kognitif işlev, yaşam kalitesi, duygudurum üzerine etkilerini incelemişlerdir. Nöbet sıklığı ve nöbet şiddetinde azalma saptamışlar ancak kognitif işlevlerde bir değişiklik gözlemlemediklerini bildirmişlerdir. 15 çocuğun 12' sinde yaşam kalitesinde iyileşme, 5 çocukta depresyonda iyiye gidiş, 11 çocukta da duygudurum düzelmeleri olduğunu gözlemlemişlerdir (50, 57). Dodrill ve arkadaşları (50, 58); VNS uygulanan hastalarda dikkat ve duygudurum' da olumlu gelişmeler olduğunu gösterdiler. Hope ve arkadaşları (50, 59); VNS uygulanan hastalarda 6 ay sonrasında depresyonlarında azalma bildirdiler. Blummer ve arkadaşları (50, 60); VNS uygulanan dirençli epilepsi hastalarında disfori geliştiğini ancak uzun takipler sonrasında ise depresyonda azalış olduğunu bildirdiler. Sackeim ve arkadaşları (50, 61); VNS uygulanan hastalarda 3 ay sonra depresyonlarında %40 azalma ve %21 tam şifa gerçekleştiğini gördüler. Torun ve arkadaşlarının (50) yaptığı bir çalışmada; hastaların nöbet sıklığında %55,5 azalış, %22,2 düzelme bildirildi. Aynı çalışmada anksiyetesi olan hastaların %37,5' inde düzelme ve depresyon oranında da %57 azalış bildirildi.

Tekin ve arkadaşlarının pediatrik grup üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada; VNS uygulamasının ilk yılında %42' lik nöbet azalması ve ikinci yılda da %43' lük nöbet sıklığı azalması bildirilmiştir. VNS öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında kullanılan antiepileptik miktarı arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Aynı çalışmada; yaşam kalitesi, dikkat ve psikiyatrik ölçeklere göre yapılan değerlendirmelerde VNS öncesi, VNS sonrası 1. ve 2. yılda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Yine bu çalışmada, VNS uygulamasının zamanı ile başarı oranı ilişkili bulunmamıştır. Fakat VNS uygulamasının süresi arttıkça nöbet azalma oranı da artış göstermiştir (18).

Japon kayıtlarından elde edilen 362 erişkin ve çocuğu içeren bir çalışmada; nöbet konusunda VNS' ye %50 yanıtı oranı takiplerde 1. yılda %55.8, 2. yılda %57.7 ve 3. yılda %58.8 idi. Buna paralel olarak yaşam kalitesi iyileşmesi de 1. yılda %44.3, 2. yılda %51.1 ve 3. yılda %54.7 idi (41, 62).

Amar ve arkadaşları (29, 63); epilepsi cerrahisi öyküsü olmayan (VNS sonrası %50' den fazla nöbet azalması olan hastalar: %62) ve kranial cerrahi

öyküsü olan (VNS sonrası %50' den fazla nöbet azalması olan hastalar: %55) dirençli nöbetlere sahip iki hasta grubunda VNS 'nin sonuçlarını karşılaştırdılar. Başarısız epilepsi cerrahisi öyküsü bulunan hastalarda nöbet sıklığında azalma açısından VNS uygulamasına daha az yanıt gözlemlendiler.

Tatum ve arkadaşları (29, 64); VNS uygulaması sonrası nöbet süresi ve postiktal toparlanma açısından hastaları irdelediler. 21 hastanın 15' inde iyileşme gözlemlendiler. Ayrıca kullanılan antiepileptik ilaçların sayısında ve dozunda da VNS uygulaması sonrası azalma bildirdiler.

Wheeler ve arkadaşları (29, 65); VNS uygulaması sonrası hastaları Engel sınıflamasına göre değerlendirdiler. Hastaların %6' sını sınıf 1 (nöbetsiz), %13' ünü sınıf 2 (neredeyse nöbetsiz), %49' unu sınıf 3 (iyileşmeye değer), %32' sini sınıf 4 (iyileşme yok) olarak bildirdiler.

Lennox-Gastaut sendromu ile dirençli multiple parsiyel nöbetleri olan hastaların 1,5 yıl takip edildiği bir çalışmada, kognitif işlevlerde iyileşme gözlemlenmemesine rağmen postoperatif erken dönemde başlayıp zaman geçtikçe artan sosyal ilişkilerde iyileşme gözlemlendi (50).

Hope ve arkadaşları (50, 66); VNS öncesi ve VNS sonrası 6' ncı ayda yaptıkları değerlendirmelerde, hastalarda kognitif işlev değişikliği olmadığını bildirdiler. Ayrıca Helmstaedter ve arkadaşları (50, 67); yüksek intensitede VNS' nin visual belleği negatif yönde etkilediğini ve verbal belleği ise etkilemediğini bildirdiler.

Birçok antiepileptik ilacın; duygulanım (affekt) ve kognitif işlevler üzerine olumsuz etkileri vardır. Medikasyona dirençli epilepsisi olan hastalarda (3' lü - 4' lü antiepileptik ilaç alan) bu olumsuz etki daha da belirgindir. Bu hastalarda hem nöbet kontrolü hem de kognitif işlevler ile duygudurum üzerine olabilecek pozitif etkilerinden dolayı VNS tercih edilebilir bir tedavi alternatifidir. VNS ile tedavi edilen dirençli epilepsili erişkin hastalarda "gündüz uykululuk halinde azalma" ve "artmış tanıma hafızası" da bildirilmiştir (42). Yine başka bir çalışmada da VNS uygulanmış epilepsili hastalarda genel refahta (well-being), nöbet sıklığında azalma ile tam olarak korele edilemeyen, kayda değer bir iyileşme bildirilmiştir (42). Klinkenberg ve arkadaşları (18, 68); nöbet sıklığındaki azalmadan bağımsız

olarak yaşam kalitesi skorlarında iyileşme ve duygudurum (mood) iyileşmesi elde edildiğini bildirmişlerdir.

Dirençli epilepsili hastaların yaklaşık olarak 1/3' ünde VNS etkisiz bulunmuştur (30). VNS' ye yanıtındaki bu durumun, nöradrenerjik nöronların sayısındaki genetik farklılığa bağlı olarak nöradrenerjik nöronal ağda salgılanan NE seviyesi ve sinaptik etkisindeki değişiklik nedeni ile olduğu öne sürülmektedir (30). Bu durum stimülasyon parametrelerindeki farklılık nedeni ile de olabilir. Stimulus şiddeti, locus coeruleus (LC)' dan NE salınmasını etkilemektedir (30). 0,25 mA stimülasyon şiddeti NE konsantrasyonunda etkiye sahip değilken, 0,50 mA stimülasyon şiddeti hipokampusta NE konsantrasyonunu belirgin şekilde artırmıştır ve 1,00 mA stimülasyon şiddetinde ise bilateral korteks ile bilateral hipokampusta NE konsantrasyonu belirgin şekilde artmıştır (30).

VNS uygulanan zaman ilerledikçe nöbet kontrolünde VNS' nin etkinliği de artmaktadır. Bu durumla ilgili bir çalışma; VNS uygulanan hastalarda 1 yılda nöbet sıklığında %28 azalma varken, 5 yılda nöbet sıklığındaki azalmanın %72' ye ulaştığını gösterdi (30). VNS cihazının üretici firması olan Cyberonics, Inc. 'nin iddialı bir önerisi de şudur; eğer VNS uygulamasından 18 ay sonra nöbet sıklığında %50' lik bir azalma gözlemlenmezse, VNS cihazı deaktive edilir ve çıkartılır ancak nervus vagus hasarlanması riskinden kaçınmak için lead' ların yerinde bırakılması önerilmektedir (14).

Dirençli epilepsi nedeni ile VNS uygulanan hastaların elde ettikleri ek yararlanımları özetleyecek olursak (40);

- Açıklanamayan ani ölüm riskinde azalma
- Mood/duygudurum iyileşmesi
- Gündüz saatlerinde uykulu olma halinde azalma
- İyileşmiş kognitif durum
- İyileşmiş hafıza
- Artmış yaşam kalitesi
- Çocuklarda daha iyi okul performansı ve daha iyi verbal kommunikasyon

Vücutta aşırı yağlanma olarak tanımlanabilen obezite, özellikle gelişmiş toplumlarda önemli bir sağlık sorunudur. Obeziteyi vücut-kitle indeksi (BMI) ile daha objektif değerlendirebiliriz.

BMI:

25-30 = fazla kilolu

30-35 = sınıf 1 obezite

35-40 = sınıf 2 obezite

40 üstü = morbid obezite

Obezite için klasik tedavi yöntemleri; düşük kalorili diyet, ilaç tedavileri, danışmanlık hizmeti, egzersiz ve cerrahi girişimleri içerir. Cerrahi girişimler, obezite için kesin tedavi yöntemleridir fakat komplikatif ve major cerrahilerdir. Bu yüzden bağırsak-beyin etkileşimi ile yani VNS ile obezitenin tedavisi umut vaat etmektedir (20). Bodenlos ve arkadaşları (20, 69); VNS uygulanan hastalarda gıda alımı arzusunda azalma buldular. Pardo ve arkadaşları (20, 70); major depresyon tedavisi amacı ile VNS uygulanan hastalarda depresyon iyileşmesi ile ilişkisiz olarak kilo kaybı bildirdiler. Olası etki mekanizması ise şudur; gastrik gerginlik veya bazı gıdaların alımından sonra salgılanan kimyasallar, nervus vagus afferentlerinin aktivitesini artırır ve tokluk hissi verir. Vagotomi veya vagal afferentlerin hasarlanmasının bu yanıtı azalttığı bulunmuştur. Yani; VNS uygulaması ile stimüle edilen vagal afferentler hipotalamik iştah merkezinde impuls oluşturarak bireyde tokluk hissi oluşturur ve daha az yemesini sağlar (20).

VNS uygulaması; nörojenesis üzerinde de pozitif etkilere sahiptir. Jacob ve arkadaşları (20, 71); yetişkinlikte bile, özellikle hipokampus' un gyrus dentatus' unda, nörojenesisin devam ettiğini gösterdiler. D. Revesz ve arkadaşları (20, 72); VNS uygulaması sonrası ratların hipokampus' unun gyrus dentatus' unda hücre proliferasyonunun bir göstergesi olan bromodeoksiüridin' in artmış uptake' ini gözlemlediler.

VNS uygulamasının status epilepticus üzerine de iyileştirici etkileri vardır. 13 yaşındaki bir hastada VNS uygulamasının dirençli jeneralize konvülfif status epilepticus' u başarılı bir şekilde durdurduğu bildirilmiştir (41). Status epilepticus

geliştikten sonra yoğun bakım ünitesine alınan 3 çocuğun, VNS uygulaması ile status' unun erken durdurulabildiği ve yoğun bakım ünitesinden erken taburcu edilebildiği de bildirilmiştir (41).

Cunningham ve arkadaşları; merkezi sinir sisteminde c-fos protein ile boyanma durumunu belirteç olarak kullanarak ratlarda yaptıkları beyin haritalaması çalışmalarında; VNS' nin akut (2 saat) ve kronik (3 hafta) uygulanması ile bilinç üzerine pozitif etkilerinin olduğunu buldular (73, 74).

Biggio ve arkadaşları; VNS uygulamasının hipokampusun nöronal plastisitesi ve danranış üzerine etkilerini araştırmak için ratlar ile yaptıkları çalışmalarında; kısa dönem / akut VNS uygulamasının hipokampustaki gyrus dentatus' ta hücre sayısını artırdığını gözlemlediler fakat uzun dönem / kronik VNS uygulaması ile bu durum gözlemlenmedi. Ancak, uzun dönem / kronik VNS uygulaması ile hipokampusta BDNF (brain derived neurotrophic factor) seviyesinde artış gözlemlendi (73, 75). Kronik VNS uygulaması ile gözlemlenen bu durum depresyonun antidepresan ilaçlarla uzun dönem tedavisindeki etki ile benzerdir (73).

2.3.11. VNS ve Depresyon

Psikiyatrik bozukluklar; bağımsız bir şekilde yaşama kabiliyetini ve yaşam kalitesini bozarak, intihara bile sebebiyet verebilerek epilepsiyi daha da komplike hale getirebilirler. Epilepsisi olan kişilerde, normal insanlara göre psikiyatrik hastalık prevalansı daha yüksektir (76).

Depresyon; kişinin büyük bir üzüntü, endişe, suçluluk, değersizlik durumu yaşadığı; diğer insanlardan uzaklaştığı; iştah, uyku, libido sorunları ile karşılaştığı; her zaman severek yaptığı faaliyetlere karşı belirgin ilgisizliğin ön plana çıktığı bir duygu-durum bozukluğudur (77). Depresyon; hastaları umutsuz ruh haline sokarak ve kazanılmış becerilerinin kaybına yol açarak toplumu ekonomik açıdan negatif yönde etkilemektedir. Sanayileşmiş ve gelişmiş toplumlarda hastalık yükü nedeni olarak depresyonun gelecek yıllarda ilk sıraya yerleşeceği tahmin edilmektedir (73). Yeterli doz ve sürede verilen antidepresan ilaçlar ile medikal tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %30-40' ı tedaviye dirençlidir (73).

Epilepsisi olan hastalarda depresyonun sebepleri hem biyolojik hem de psikososyal etkenlere bağlıdır ve kısaca şu tablo ile özetlenebilir (76) (Tablo 2.5);

Tablo 2.5. Epilepsisi olan hastalarda depresyonun etyolojisi

Epilepsisi olan insanlarda depresyonun etyolojisi	
Genel değişkenler	
	Cinsiyet
	IQ düzeyi
	Mizaç ve karakter özellikleri
	Genetik /çevresel faktörler
	Endokrin/metabolik faktörler
	Eşzamanlı nörolojik hastalık (örn. baş yaralanması, serebrovasküler hastalık)
Epilepsi değişkenleri	
	Epilepsi başlangıç yaşı
	Epilepsinin süresi
	Nöbet tipi
	Nöbet sıklığı/şiddeti
	Zorunlu normalleşme fenomeni (Forced normalization)
	Hipofrontalite (Hypofrontality)
İatrojenik değişkenler	
	Antiepileptik ilaç tipi (GABAerjik potansiyasyon, vb.)
	Antiepileptik ilaç sayısı
	Antiepileptik ilaçların ikincil etkileri (örneğin, folik asit eksikliği)
	Epilepsi cerrahisi
Psikososyal değişkenler	
	Stigma/ayrımcılık
	Kontrol odağı (Locus of control)
	Epilepsiye ayarlama (Adjustment to epilepsy)
	Nöbet geçirme korkusu
	Ebeveynlerin aşırı korumacı davranışları
	Sosyal destekler
	Sosyoekonomik durum

Medikal tedaviye dirençli epilepsili hastalara VNS uygulamasındaki takiplerde bu hastaların duygudurum (mood)' larında da iyileşmeler olduğu görülmüştür. Bu duygudurum (mood) iyileşmesinin VNS' nin antiepileptik etkisinden bağımsız olduğu gözlemlenmiştir (73).

Medikal tedaviye dirençli depresyonun tedavisi için VNS uygulaması; 2001 yılında Kanada ve Avrupa Birliği' nde; 2005 yılında da Amerika Birleşik Devletleri' nde resmi onay almıştır (73).

Nervus vagus' un; kortikal-limbik-talamik-striatal nöral siklus (depresyon ile ilişkili kognitif ve emosyonel işlevlerle ilgili) ile direkt ve indirekt

konneksiyonları vardır. VNS' nin bu bölgelerdeki aktiviteyi etkileyebildiği insandaki fonksiyonel kranial görüntüleme çalışmaları ile de gösterilmiştir (45). VNS, medikal tedaviye dirençli depresyon hastalarının tedavisinde de ilave tamamlayıcı bir modalite olarak umut vericidir. Dirençli depresyonun tedavisinde VNS' nin kullanılabileceği konusundaki düşünceler şu gözlemlere dayanmaktadır (23);

- VNS tedavisi alan epilepsili hastalarda bilişsel (kognitif) ve duygudurumsal (mood) iyileşmeler vardı
- Mood (duygudurum) regülasyonunda önemli olan serebral bölgeler (orbital korteks, limbik sistem) VNS' nin hedeflerindendi

Esas olarak VNS' nin dirençli depresyon tedavisindeki etkisi, nervus vagus' un frontal korteks ve gyrus cinguli' ye projeksiyonlarına bağlı olabilir (40). Hayvan modellerinde VNS' nin antidepresan-benzeri etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (45). Dirençli epilepsi nedeni ile VNS tedavisi alan nöbetleri iyileşmeyen hastalar arasında bile duygudurum üzerine pozitif yönde etkisi vardır (45).

Schlaepfer ve arkadaşları (45, 78); kronik tedaviye dirençli (2-6 adet antidepresan ilaç tedavisine yanıtsız) depresyonu olan hastalarda sol VNS uygulamasının sonuçlarını raporladılar. 3 ay sonra yanıt oranı %37 ve remisyon oranı %17 idi. 1 yıl sonraki yanıt oranı %53 ve remisyon oranı %33 idi. 2 yıl sonra ise yanıt oranı %53 ve remisyon oranı %40 idi (45). Rush ve arkadaşları (20, 79); çok merkezli çalışmalarında non-psikotik major depresyonlu hastalarda %40-50 iyileşme bildirdiler. 2010 yılında Bajbouj ve arkadaşları (20, 80); VNS uygulaması ile major depresyonda %53,1 yanıtılık ve %38,9 remisyon bildirdiler. Yine 2010 yılında Ashton ve arkadaşları (20, 81); VNS cihazının çıkartılması sonrası depresyonu nükseden hastalara dikkat çektiler. Manta ve arkadaşları (20, 82); ratlarda VNS uygulaması ile nörepinefrin nöronları ile 5-HT nöronlarının aktivitesinin arttığını gösterdiler. nörepinefrin ve 5-HT aktivitesinin artışı da antidepresan etkinlik gösteriyor olabilir.

Zobel ve arkadaşlarının medikal tedaviye dirençli depresyonu olan hastalar üzerinde 4 haftalık VNS uygulaması sonrası SPECT (single photon emission CT)

görüntülemeleri olarak yaptıkları çalışmada; VNS ile oluşan etkilerin antidepresan olarak kullanılan SSRI (selektif serotonin reuptake inhibitörü) ilaçlar ile benzer olduğunu buldular (73, 83).

Rawlins 1997 yılında, medikal tedaviye dirençli epilepside nöbetlerin kontrolü için VNS implantasyonu gerçekleştirdiği çocuklarda; görevlere/derslere dikkatini vermekte iyileşme ve diğer insanlar ile işbirliği yapmada artmanın olduğu sosyalleşmede iyileşme gözlemledi (84, 85).

Harden ve arkadaşları, erişkin dirençli epilepsisi olan hastalar üzerinde yaptıkları VNS uygulaması çalışmasında; nöbet değişimini, erişkin hastalarda depresyonu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan BDI ('Beck Depresyon Envanteri/Inventory) ölçeğindeki değişim ile korele buldular ($p=0,01$) (84).

Dirençli depresyondaki VNS uygulamasındaki sık görülen yan/istenmeyen etkiler şunlardır; ses değişikliği, öksürük, dispne, disfaji, boyun ağrısıdır. Bu istenmeyen/yan etkiler hafif veya orta şiddettedir ve zaman içerisinde veya VNS parametrelerindeki ayarlamalar ile düzelir (45).

Dirençli epilepsi tedavisinde kullanılabilen Transkutanöz VNS (t-VNS); implantable VNS' ye bir alternatif olarak dirençli depresyon hastalarında da kullanılabilir (45).

Depresyon, ekonomik ve sosyal olarak toplumu ve bireyi olumsuz yönde etkilemektedir. Depresyonda medikal tedaviye ek tedavi modalitesi olarak nöromodülatif bir tedavi olan VNS uygulaması umut verici görünmektedir. Fakat daha fazla klinik ve deneysel araştırmalara ihtiyaç vardır.

Depresyon ile ilgili çalışmalarda, erişkin hastalarda depresyonu değerlendirmek için, yaygın olarak kullanılan ve psikometrik değerlendirme açısından onaylanmış bir skarlama olan self-report, 21-item "Beck Depresyon Envanteri/Inventory (BDI)" (84, 86) ile "Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği" (87) kullanılmaktadır (77).

BDI' ne göre sınıflama şu şekildedir;

- Minimal depresyon skoru: 0-9
- Hafif depresyon skoru: 10-16
- Orta depresyon skoru: 17-29
- Şiddetli depresyon skoru: 30-63

HAD Ölçeğine göre sınıflama da şu şekildedir;

- 0-7 puan: normal
- 8-10 puan: sınırda
- 11 ve üzeri puan: anormal

Depresyon ile ilgili çalışmalarda, pediatrik hastalarda ise depresyonu değerlendirmek amacı ile 6-17 yaş çocuklara uygulanabilen ‘‘Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)’’ kullanılmaktadır (77,88).

2.3.12. VNS ve Yaşam Kalitesi (QOL)

Epilepsili kişiler; genellikle konuşma, anlama, dikkat ve hafıza sorunlarına sahiptir. Ayrıca bu kişiler kazalara daha yatkındırlar ve kullandıkları antiepileptik ilaçların istenmeyen/yan etkileri ile yaşamak zorunda kalırlar. Hastalıkları nedeni ile sosyal aktiviteleri kısıtlanır ve hastalıklarını gizlemeye çalışırlar. Tüm bu etkenlerden dolayı hastanın kendisine benlik saygısı azalır, kendisini çaresiz hissedebilir, depresyona ve sosyal hayattan izole olmaya başlayabilir. Bütün bunlar hastanın yaşam kalitesini düşüren faktörlerdir (89).

VNS; epileptik nöbeti azalmanın yanı sıra psikososyal etkenlerde iyileşme sağlar. Ergene ve ark (4, 90); hafıza, depresyon, fonksiyonel kısıtlamalar, fiziksel ve emosyonel iyilik ile ilişkili QOLIE-10 anketi ile VNS hastalarının yaşam kalitesi (QOL)’ ni değerlendirdiler ve hastaların nöbet azalmasından bağımsız olarak yaşam kalitelerinde iyileşme gözlediler.VNS implante edilmiş hastalar üzerinde yapılan bir kohort çalışması da benzer sonuçları bildirmiştir (4).

Lennox-Gastaut sendromlu çocuk hastaların yaşam kalitesindeki değişikliklerin incelendiği bir çalışmada 2 yıl sonra çocuklarda kognitif ve davranışsal skorlarda iyileşme gözlemlenemedi. Fakat bu çocukların da mevcut hastalıklarından dolayı genellikle ileri dercede etkilenme ve bozulmaları olması nedeni ile sonuçların olumsuz etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (4).

Clarke ve arkadaşları (20, 91); VNS uygulanan ratlar ile sham/taklit stimülasyon uygulanan ratları karşılaştırdılar ve VNS uygulanan ratlarda iyileşmiş bellek performansı gözlemlenildi. Ghacibeh ve arkadaşları (20, 92); VNS

uygulamasının öğrenme üzerine etkisinin olmadığını fakat belleği iyileştirdiğini gözlemlediler. Hallbook ve arkadaşları (20, 93); VNS uygulamasını takiben kognitif işlevlerde erken dönem değişikliklerin olmadığını fakat zaman içerisinde kademeli bir iyileşmenin olduğunu gözlemlediler.

VNS' nin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için Avrupa ve Kanada' yı içeren çok merkezli prospektif randomize kontrollü bir çalışmada refraktör fokal epilepsili erişkinler incelendi. Hastaların yarısı medikal tedavi + VNS alırken diğer yarısı da sadece medikal tedavi aldı. VNS alan hastalarda yaşam kalitesinde belirgin iyileşme mevcuttu (41).

Epilepsili hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla; geçerli ve güvenilir araçlar olan, erişkin hastalar için "Epilepsili Hastalarda Yaşam Kalitesi Ölçeği / Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE) – 31" ve pediatrik hastalar için ise "QOLIE – 48" ölçekleri kullanılmaktadır (89).

QOLIE ölçeklerinde sorgulanan konular şunlardır;

- Nöbete ilişkin kaygılar
- Emosyonel iyilik
- Enerji/yorgunluk
- Sosyal işlev
- Bilişsel işlev
- Medikal tedavinin etkileri
- Totaldeki yaşam kalitesi
- Totaldeki sağlık durumu

2.3.13. VNS' nin Çıkarılması veya Resplasmanı/Revizyonu

VNS cihazının çıkarılması veya replasmanı/revizyonu için cerrahi gerektiren durumlar şunlardır (40);

- VNS cihazının malfonksiyonu
- VNS tedavisinin başarısızlığı
- VNS uygulamasına bağlı tolere edilemeyen yan/istenmeyen etkiler
- Hastaların 'tüm yabancı maddelerden kurtulma' gibi özel istekleri

VNS lead revizyonu/replasmanı için 2 çeşit cerrahi teknik mevcuttur (40);

- Helikal elektrodların keskin(sharp) ve kör(blunt) disseksiyonu
- Ultrasharp low-voltage koter disseksiyon ile kombine edilmiş kör(blunt) disseksiyon

VNS uygulamasının başarısızlık oranı %4-16,8 civarında bildirilmiştir (40). 2012 yılında Dlohuy ve arkadaşları (40, 94) VNS lead revizyon vakalarında malfonksiyon nedenleri olarak; vakaların %64' ünde intrinsek mikrolezyonlar, %12' sinde görülebilen bir kırılma, %8' inde kısa devre ve %4' ünde elektrod coil' inin dislokasyonunu buldular.

VNS malfonksiyonu ve enfeksiyonu nedeni ile cerrahi revizyonu içeren en uzun takipli serilerden birisi Chouch (40, 95) tarafından bildirilmiştir. Chouch' un serisinde hastaların %46'sı; jeneratör ömrünün tükenmesi (%27), etkinlikle noksanlık (%9), lead malfonksiyonu (%8) ve enfeksiyon (%2) nedeni ile cerrahi revizyona gittiler.

Cilt bütünlüğü intakt ve fonksiyone bir VNS cihazı olan enfeksiyon vakalarında; ilk basamak tedavi konservatif tedavidir, eğer başarısız olunursa tüm otörler tarafından cihazın çıkartılması önerilmektedir (40).

Khalow ve arkadaşları; VNS revizyonu yapılan ve de novo VNS implantasyonu yapılan hastalar arasında vokal kord palsisi insidansını karşılaştırdılar ve revizyon yapılanlarda %4.9, de novo implantasyon yapılanlarda ise %3.8 buldular (40, 96). Aalbers ve arkadaşları da vokal kord palsisi insidansını ilk VNS implanstasyonuna göre revizyondan sonra hafif daha yüksek buldular (40, 97).

2.3.14. Transkutanöz VNS Uygulamaları (t-VNS)

Epilepsi, depresyon, ağrı gibi durumlar için t-VNS kullanımının güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğuna yönelik bazı veriler mevcuttur (45).

Dış kulak 3 sensorial sinir tarafından innerve edilir (45). Bunlar;

- Nervus auriculotemporalis
- Nervus auricularis magnus
- Nervus vagus' un aurikular dalı

Kulağın meatus auditorius externus' u ve concha (cymba conchae ve cavum conchae)' sı; esas olarak nervus vagus' un aurikular dalı tarafından innerve edilir. Özellikle de cymba conchae' nın innervasyonu sadece nervus vagus' un aurikular dalı tarafından sağlanır. Transkutanöz VNS (t-VNS) de nervus vagus' un aurikular dalını hedeflemektedir (45). Sol cymba conchae' ya sensorial algılama eşiğinin üzerinde fakat ağrı eşiğinin altında olacak şekilde t-VNS kullanarak elektriksel stimulus uygulamak ile standart tedavi olan sol servikal VNS uygulaması, benzer beyin aktivitesine sebep olmuştur (45).

Bir t-VNS cihazı olan NEMOS (Cerbomed GmbH; Erlangen, Almanya); 2010 yılında epilepsi ile depresyon tedavisi için ve 2012 yılında da ağrı tedavisi için Avrupa' da onaylandı (45). Transkutanöz elektriksel sinir stimülatörü (TENS) cihazları da, cymba conchae bölgesine temas ettirilerek t-VNS uygulamak amacı ile kullanılabilir (45).

Bir diğer t-VNS cihazı da gammaCore (electroCore LLC; Basking Ridge,NJ, Amerika Birleşik Devletleri)' dur. Bu cihaz; cluster baş ağrısı, migren, aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı ve hemicrania continua' nın profilaktik ve akut tedavisi için Avrupa' da onaylanmıştır. Bu t-VNS cihazının uygulama şekli ise NEMOS' a göre farklıdır. GammaCore t-VNS cihazının uygulaması ise; boyunda nabızın bulunduğu lokalizasyonda nervus vagus' un üzerine eksternal olarak bu cihazın yerleştirilmesi şeklindedir ve stimulus yoğunluğu hastanın kendisi tarafından kontrol edilir (45).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, çoklu antiepileptik ilaçlara dirençli epilepsisi olan, Epilepsi Cerrahisi Kurulu kararı ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)' nun onayı ile 2008-2021 yılları arasında vagal sinir stimülatörü cihazı implante edilmiş 51 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Vagal sinir stimülatörü cihazı implante edildiği zamanda 18 yaşından küçük olanlar 'Pediatrik Grup' a dahil edilirken, cihaz implante edildiği zamanda 18 yaşından büyük olanlar 'Erişkin Grup' a dahil edilmiştir. Çalışmamızın veri tabanı olarak; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik veri tabanı ve hasta dosya arşivi ile Antalya Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniği hasta dosya arşivi kullanılmıştır. Çalışmamızda, dirençli epilepsisi olan hastalara implante edilen vagal sinir stimülatörü cihazının nöbet sayıları, kullanılan antiepileptik ilaç sayıları, nöbet süresi, postiktal süre, nöbet şiddeti, nöbet nedeni ile yıllık acil servis başvurusu, duygudurum (mood), uyanıklık/dikkat, genel refah, kognitif durum, okul/eğitim/iş başarısı, hastanın kendi sosyalleşmesi ve ailenin sosyal ilişkileri, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkileri incelenmiştir. Ayrıca postoperatif VNS cihazı aktifken ortaya çıkabilen yan etki profili (öksürük, ses kısıklığı, dispne, dispepsi, disfaji, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kardiyak aritmi, hipersalivasyon gibi) ve bu yan etki profilindeki değişimler gözden geçirilmiştir.

Livanova (eski adı Cyberonics) Demipulse Model 103 implantable vagal sinir stimülatörü cihazı, implantasyon cerrahisinden 2 hafta sonra aktive edilmiştir. Yan etki profili yakın takip edilerek kademeli olarak stimulus parametreleri yükseltilmiştir. Hastaların poliklinik takiplerinde yan etki profilleri göz önüne alınarak stimulus parametrelerinde revizyonlar yapılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişleri ve soygeçmişlerini içeren demografik verileri retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların nörolojik muayeneleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kranial nörolojik görüntülemeleri, ILAE-2017 Nöbet Sınıflamasına göre nöbet paternleri, epilepsi başlangıç yaşları, VNS cihazı implantasyonundaki yaşları, VNS cihazı implante edilmeden önceki epilepsi süreleri, aylık nöbet sıklıkları, kullandıkları

antiepileptik ilaç sayıları, saniye olarak nöbet süreleri, saniye olarak postiktal süreleri, nöbet nedeni ile yıllık acil servis başvuru sayıları da retrospektif olarak elde edilmiştir. Nöbet şiddeti, duygudurum (mood), uyanıklık/dikkat, genel refah, kognitif durum, okul/eğitim/iş başarısı, diğer insanlarla işbirliği (ortak aktivitelere katılma), VNS cihazından memnuniyetleri, VNS cihazının magnetinin etkinliği, hastanın kendi sosyalleşmesi ve ailenin sosyal ilişkileri, depresyon ve yaşam kalitesi gibi verileri değerlendirilmiştir. Ayrıca hasta ve hasta yakınları ile iletişime geçilerek bu veriler desteklenmiştir.

ÇALIŞMAMIZDAKİ VERİLERİ DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANDIĞIMIZ SINIFLAMA, ÖLÇEK VE YÖNTEMLER

1) Nöbet Sıklığı, İktal Ve Postiktal Durumun Değerlendirilmesi:

VNS uygulaması ile hastalarda elde edilebilen nöbet sıklığı azalmasını, iktal veya postiktal iyileşmeyi değerlendirmek için “Mc Hugh Sınıflaması” kullanılmıştır. Bu sınıflama şu şekilde yapılmıştır:

- Sınıf 1: Nöbet sıklığında %80-100 azalma var
Sınıf 1A: İktal ya da postiktal iyileşme var
Sınıf 1B: İktal ya da postiktal iyileşme yok
- Sınıf 2: Nöbet sıklığında %50-79 azalma var
Sınıf 2A: İktal ya da postiktal iyileşme var
Sınıf 2B: İktal ya da postiktal iyileşme yok
- Sınıf 3: Nöbet sıklığında <%50 azalma var
Sınıf 3A: İktal ya da postiktal iyileşme var
Sınıf 3B: İktal ya da postiktal iyileşme yok
- Sınıf 4: Sadece magnet kullanımında yarar var
- Sınıf 5: Hiç yarar yok

2) Depresyonun Değerlendirilmesi:

Çalışmamızda dirençli epilepsisi olan erişkin gruptaki hastalarda VNS cihazı implantasyonu ile depresyondaki değişimi değerlendirmek için; yaygın olarak kullanılan ve psikometrik değerlendirme açısından onaylanmış bir skorlama olan self-report, 21-item “Beck Depresyon Envanteri/Inventory (BDI)” kullanılmıştır.

BDI’ ne göre sınıflama şu şekildedir;

- Minimal depresyon skoru: 0-9
- Hafif depresyon skoru: 10-16
- Orta depresyon skoru: 17-29
- Şiddetli depresyon skoru: 30-63

Çalışmamızda dirençli epilepsisi olan pediatrik gruptaki hastalarda ise VNS cihazı implantasyonu ile depresyondaki değişimi değerlendirmek amacı ile 6-17 yaş çocuklara uygulanabilen ‘‘Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)’’ kullanılmıştır.

3) Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda dirençli epilepsisi olan hastalarda VNS cihazı implantasyonu ile yaşam kalitesindeki değişimi değerlendirmek amacıyla; erişkin gruptaki hastalar için ‘‘Epilepsili Hastalarda Yaşam Kalitesi Ölçeği / Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE) – 31’’ ve pediatrik gruptaki hastalar için ise ‘‘QOLIE – 48’’ ölçekleri kullanılmıştır.

QOLIE ölçeklerinde sorgulanan konular şunlardır;

- Nöbete ilişkin kaygılar
- Emosyonel iyilik
- Enerji/yorgunluk
- Sosyal işlev
- Bilişsel işlev
- Medikal tedavinin etkileri
- Totaldeki yaşam kalitesi
- Totaldeki sağlık durumu

4) Hasta Ve Hasta Yakınlarının Subjektif Değerlendirmeleri

Hasta ve hasta yakınlarına ulaşılarak yapılan en son görüşmede; VNS cihazı implante edilmeden önceki halleri ile son görüşmedeki durumları hakkında değerlendirme yapılmıştır. Yapılan bu değerlendirme, VNS uygulaması öncesi ile şuanadaki durumunun karşılaştırılması yoluyla, hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı subjektif olarak değerlendirmesidir. Değerlendirilen parametreler şunlardır;

- VNS uygulamasının nöbet şiddetine yararı
- VNS uygulaması sonrası mood (duygudurum)
- VNS uygulaması sonrası yaşam kalitesi
- VNS uygulaması sonrası uyanıklık (alertlik)/dikkat
- VNS uygulaması sonrası diğer insanlarla işbirliği (ortak aktivitelere katılma)
- VNS uygulaması sonrası genel refah (well-being)
- VNS uygulaması sonrası aile memnuniyeti
- VNS uygulaması sonrası kognitif (bilişsel) durum
- VNS uygulaması sonrası okul/egitim veya iş başarısı
- VNS uygulaması sonrası sosyal ilişkiler
- VNS uygulaması sonrası ailenin sosyal ilişkileri
- VNS magnetini kullananlarda magnetin yararı

Hasta ve hasta yakınları ile yapılan en son görüşmede bu parametreler 1 ile 5 arasında puanlanmıştır:

- 1= çok kötü
- 2= daha kötü
- 3= fark yok
- 4= daha iyi
- 5= çok iyi

A) Nöbet Şiddeti:

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak ‘nöbet şiddeti’ açısından değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

B) Duygudurum (Mood):

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak, kederlilik / üzüntülülük /

sıkıntılılık / karamsarlık / öfkeliilik / neşelilik / mutluluk v.b. duygularını göz önüne alarak ‘mood (duygudurum)’ açısından değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki duygudurumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

C) Uyanıklık (Alertlik) / Dikkat:

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak, gün içerisinde çevresindeki durumlara ‘uyanıklık (alertlik) / dikkat’ açısından değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

D) Kognitif (Bilişsel) Durum:

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak; algılama, kavrama, farkına varma, dikkatini toplama, mantıksal düşünme, hafıza, muhakeme kurma gibi durumları göz önüne alarak ‘kognitif (bilişsel) durum’ açısından değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

E) Diğer İnsanlarla İşbirliği (Ortak Aktivitelere Katılma):

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak, ‘diğer insanlarla işbirliği (ortak aktivitelere katılma)’ açısından değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

F) Genel Refah (Well-being):

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak, fiziksel / zihinsel / ruhsal olarak iyi hissetme gibi durumları göz önüne alarak ‘genel refah (well-being)’ açısından

değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

G) Aile Memnuniyeti:

Hasta ve hasta yakınlarından ‘VNS uygulaması sonrası aile memnuniyeti’ açısından değerlendirmede bulunmaları istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmeleri talep edilmiştir.

H) Okul/Eğitim Veya İş Başarısı:

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak, ‘okul / eğitim veya iş başarısı’ açısından değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

I) Hastanın Kendisinin Sosyal İlişkileri:

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak, ‘hastanın kendisinin sosyal ilişkileri’ açısından değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

J) Ailenin Sosyal İlişkileri:

VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak ‘ailenin sosyal ilişkileri’ açısından, hasta ve hasta yakınlarından değerlendirmede bulunmaları istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmeleri talep edilmiştir.

K) Yaşam Kalitesi:

Hastanın kendisini veya hasta yakınının hastayı, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasını karşılaştırarak; yaşamdan zevk alma, kendisini

mutlu/iyi hissetme, işlevsel olarak yeterli olduğunu düşünme, sosyal olarak iyi olduğunu düşünme gibi durumları göz önüne alarak ‘yaşam kalitesi’ açısından değerlendirmesi istenmiştir. Bu değerlendirmeye göre VNS uygulaması sonrasındaki durumunu ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmesi talep edilmiştir.

L) VNS Magnetinden Fayda Görme:

VNS cihazının magnetini etkin şekilde kullanan hastalar saptanarak, ‘VNS magnetinden fayda görme’ açısından hastaların değerlendirilmeleri yapılmıştır. Bu değerlendirmeye göre VNS magnetini kullandıklarında nöbetlerinin seyrini ‘çok kötü, daha kötü, fark yok, daha iyi veya çok iyi’ seçeneklerinden bir tanesi ile ifade etmeleri talep edilmiştir.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS 9.4 programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık katsayılarının incelenmesi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır ve istatistiksel analizde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla kategorili değişkenler arasındaki farklılıkları bulabilmek amacıyla Kruskal-Wallis Varyans Analizi uygulanmıştır. Aynı hastalardan farklı izlemlerde alınan ölçümleri karşılaştırmak için bağımlı gruplar arası veya eşli gözlem için Wilcoxon testi uygulanmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bizim çalışmamızda toplam 51 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 33 (%64,7)' ü erişkin grubu, 18 (%35,3)' i pediatrik grubu (yaş<18) oluşturmaktadır. Hastaların en genci 6, en yaşlısı 54 yaşındadır. Ortalama değeri 26.3 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet dağılımı olarak ise 31 (%60,8) hasta erkek, 20 (%39,2) hasta ise kadındır(Tablo 4.1.).

Tablo 4.1.Hastaların yaş dağılımı ve cinsiyet dağılımı

Grup	
Erişkin	33 (64.71%)
Pediatrik	18 (35.29%)
Yaş (yıl)	
Mean (SD)	26.31 (10.44)
Median (IQR)	26.0 (20.0 – 33.0)
Cinsiyet	
Erkek	31 (60.78%)
Kadın	20 (39.22%)

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde; hastaların çoğunda multiple özellikler aynı anda mevcut idi. 10 hastada uzamış sarılık, 20 hastada hipoksi, 13 hastada kafa travması, 11 hastada febril konvulsiyon, 5 hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü vardı. 2 hasta otizmi idi. 1 hastada nörokutanöz sendrom olan tuberoz skleroz vardı. 9 hastada Lennox-Gastaut Sendromu vardı. 3 hastada Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Sendromu (ESES) vardı. 2 hasta diğer sendromik tanılara sahipti.1 hastada kromozom anomalisi vardı. 1 hastanın hipoglisemik sekeli mevcuttu. 1 hastada bebek iken K vitamini eksikliğine bağlı intrakranial hemoraji gelişmesi nedeni ile kranial cerrahi öyküsü vardı. 1 hastanın ise temporal bölgede açıklanamayan kronik bir lezyonu vardı. 5 hastanın da özgeçmişlerinde önemli bir özellik yoktu.

Hastaların soygeçmişleri incelendiğinde; 2 hastanın birinci derece yakınında epilepsi öyküsü, 2 hastanın ikinci derece yakınında epilepsi öyküsü, 1

hastanın hem birinci hem de ikinci derece yakınında epilepsi öyküsü mevcuttu. 1 hastanın annesinde kromozom anomalisi (hastanın kendisinde de mevcut) vardı. 3 hastanın annesinde hastaya hamile iken enfeksiyon geçirme öyküsü vardı. 2 hastanın ebeveynlerinde akraba evliliği mevcuttu.

51 hastanın nörolojik muayene bulguları ve tanıları incelendiğinde, hastaların büyük bir çoğunluğunda muayene normal veya hafif mental retardeydi. 9 (%17.6) hasta normal bulgulara sahipti. 23 (%45.1) hastada hafif mental retardasyon, 10 (%19.6) hastada hafif mental motor retardasyon, 3 (%5.9) hastada hafif mental retardasyon ile hemiparezi, 2 (%3.9) hastada hemiparezi, 2 (%3.9) hastada hafif mental motor retardasyon ile serebral palsi, 1 (%2) hastada otizm spektrum bozukluğu vardı. 1 (%2) hastada ise hafif mental motor retardasyon, serebral palsi ile otizm spektrum bozukluğu mevcuttu. Hastaların nörolojik muayene bulguları ve tanıları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.2.):

Tablo 4.2. Hastaların nörolojik muayene dağılımı

NÖROLOJİK MUAYENE VE TANI	HASTA SAYISI (n:51)	%
Normal	9	17.65
Hafif Mental Retarde	23	45.09
Hafif Mental Motor Retarde	10	19.61
Hafif Mental Retarde + Hemiparezi	3	5.88
Hemiparezi	2	3.92
Hafif Mental Motor Retarde + Serebral Palsi	2	3.92
Otizm	1	1.96
Hafif Mental Motor Retarde + Serebral Palsi + Otizm	1	1.96

51 hastanın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları incelendiğinde, 26 (%51) hasta normal nöroradyolojik bulgulara sahipti. 11 (%21.6) hastada ensefalomalazik alan, 6 (%11.8) hastada hipoksik iskemik değişiklikler, 6 (%11.8) hastada kortikal displazi, 1 (%2) hastada kortikal displazi ile hipoksik iskemik değişiklikler, 1 (%2) hastada intrakranial tuberom plakları vardı. Hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG)' deki bulguları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.3.):

Tablo 4.3.Hastaların MRG’ deki bulgularının dağılımı

NÖROLOJİK GÖRÜNTÜLEME (MRG)	HASTA SAYISI (n:51)	%
Normal	26	50.98
Ensefalomalazik Alan	11	21.57
Hipoksik İskemik Değişiklikler	6	11.76
Kortikal Displazi	6	11.76
Kortikal Displazi + Hipoksik İskemik Değişiklikler	1	1.96
İntrakranial Tuberom Plakları	1	1.96

Hastaların epilepsi başlangıç yaşı ortalama 5.4 ve VNS cihazı implantasyonu yaşı ortalama 21.7 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca hastalar, VNS cihazı implantasyonu öncesi ortalama 16.5 yıldır epilepsi hastalığına sahiptiler. VNS cihazı implantasyonu sonrası en kısa takip süresi 12 ay iken, en uzun takip süresi 10 yıl olarak sınırlandırılmıştır. 10 yıl ve üzeri takibi olan 5 hasta mevcuttur (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4.51 hastanın epilepsi başlangıç yaşı, VNS cihazı implantasyon yaşı ve VNS implantasyonu öncesi epilepsi süresi

Epilepsi Başlangıç yaşı (yıl)	
Mean (SD)	5.36 (5.75)
Median (IQR)	3.0 (0.7 – 9.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Yaşı (yıl)	
Mean (SD)	21.67 (10.22)
Median (IQR)	22.0 (13.0 – 28.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Öncesi Epilepsi Süresi (yıl)	
Mean (SD)	16.46 (8.69)
Median (IQR)	14.5 (11.0 – 22.0)

Epilepsi başlangıç yaşı erişkin grupta ortalama 7.2, pediatrik grupta ortalama 2.0 idi. VNS cihazı implantasyonu yaşı erişkin grupta ortalama 27.6, pediatrik grupta ortalama 10.8 idi. VNS cihazı implantasyonu öncesi erişkin hastalar ortalama 20.4 yıldır, pediatrik hastalar ise ortalama 9.1 yıldır epilepsi hastalığına sahiptiler (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Erişkin grup ile pediatrik grubun epilepsi başlangıç yaşı, VNS cihazı implantasyon yaşı ve VNS implantasyonu öncesi epilepsi süresi karşılaştırması

N = 51	Grup		P Değeri
	Erişkin Grup (N = 33)	Pediyatrik Grup (N = 18)	
Epilepsi Başlangıç Yaşı (yıl)			
Mean (SD)	7.21 (6.25)	1.96 (2.16)	<0.001***
Median (IQR)	6.0 (2.5 – 10.0)	0.8 (0.5 – 4.0)	0.002**
VNS Cihazı İmplantasyonu Yaşı (yıl)			
Mean (SD)	27.61 (7.26)	10.78 (3.69)	<0.001***
Median (IQR)	26.0 (22.0 – 31.0)	11.0 (8.0 – 13.0)	<0.001***
VNS Cihazı İmplantasyonu Öncesi Epilepsi Süresi (yıl)			
Mean (SD)	20.45 (7.92)	9.13 (4.00)	<0.001***
Median (IQR)	19.0 (14.5 – 26.0)	10.0 (6.0 – 12.8)	<0.001***

Çalışmamızdaki 51 hastanın nöbet paternleri ‘ILAE-2017 Nöbet Sınıflaması’ kullanılarak klasifiye edilmiştir. 12 (%23.5) hastada ‘farkındalığın bozulduğu fokal başlangıçlı nöbet’, 34 (%66.7) hastada ‘fokalden jeneralizeye bilateral tonik-klonik nöbet’, 5 (%9.8) hastada ‘jeneralize başlangıçlı nöbet’ vardı (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6.ILAE-2017 Nöbet Sınıflamasına göre hastaların nöbet paternleri

NÖBET SINIFLAMASI (ILAE-2017)	HASTA SAYISI (51)	%
Farkındalığın Korunduğu Fokal Başlangıçlı Nöbet	0	0
Farkındalığın Bozulduğu Fokal Başlangıçlı Nöbet	12	23.53
Fokalden Jeneralizeye Bilateral Tonik-Klonik Nöbet	34	66.67
Jeneralize Başlangıçlı Nöbet	5	9.80
Bilinmeyen Başlangıç	0	0
Sınıflandırılmayan	0	0

Çalışmamızda yapılan ilk analizde erişkin ve pediatrik gruptaki hastalar total olarak incelenmiştir. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda nöbet sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda nöbet sayılarının karşılaştırılması

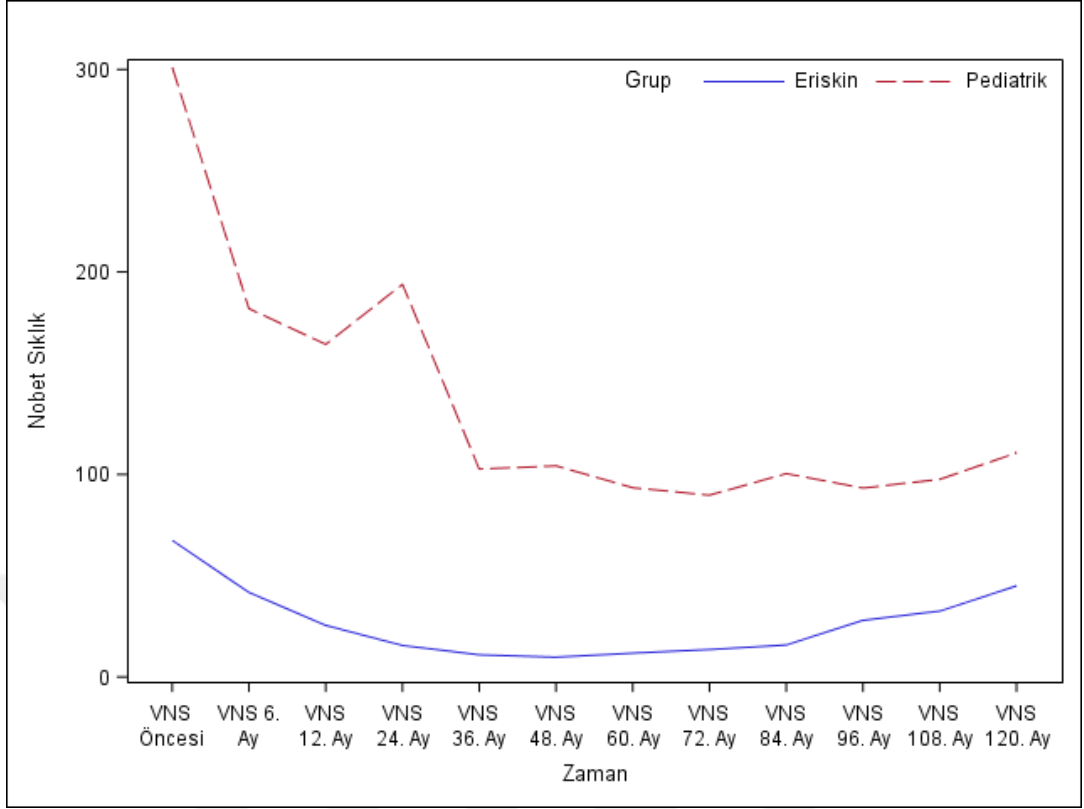
VNS Cihazı İmplantasyonu Öncesi Nöbet Sıklığı (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	149.94 (228.53)
Median (IQR)	90.0 (12.0 – 150.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 6. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	91.20 (175.83)
Median (IQR)	30.0 (6.0 – 120.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 12. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	74.44 (158.97)
Median (IQR)	15.0 (5.0 – 120.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 24. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	78.50 (233.90)
Median (IQR)	13.5 (5.0 – 60.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 36. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	46.46 (79.25)
Median (IQR)	10.0 (4.0 – 45.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 48. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	46.32 (90.07)
Median (IQR)	10.0 (1.0 – 30.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 60. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	41.19 (69.24)
Median (IQR)	7.5 (2.0 – 60.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 72. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	43.35 (70.52)
Median (IQR)	7.0 (3.0 – 60.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 84. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	52.81 (79.45)
Median (IQR)	25.0 (3.0 – 75.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 96. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	73.70 (91.78)
Median (IQR)	50.0 (4.0 – 90.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 108. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	79.00 (109.45)
Median (IQR)	30.0 (6.0 – 150.0)
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 120. Ay (aylık nöbet sayısı)	
Mean (SD)	84.40 (122.26)
Median (IQR)	30.0 (30.0 – 60.0)

Çalışmamızda yapılan ikinci analizde ise erişkin ve pediatrik hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda nöbet sayıları hem erişkin hem de pediatrik hastalarda ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. Ayrıca nöbet sıklığı açısından erişkin grup ile pediatrik

grup karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 4.8.) (Şekil 4.1.).

Tablo 4.8. VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda nöbet sayılarının erişkin grup ile pediatrik grupta karşılaştırılması

	Grup		P Değeri
	Erişkin Grup	Pediyatrik Grup	
VNS Cihazı İmplantasyonu Öncesi Nöbet Sıklığı (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	67.48 (107.60)	301.11 (307.27)	0.006**
Median (IQR)	30.0 (12.0 – 90.0)	157.5 (120.0 – 450.0)	<0.001***
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 6. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	41.73 (106.13)	181.89 (237.21)	0.027*
Median (IQR)	8.0 (6.0 – 30.0)	120.0 (60.0 – 180.0)	<0.001***
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 12. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	25.44 (39.52)	164.28 (241.21)	0.026*
Median (IQR)	14.0 (5.0 – 30.0)	120.0 (2.0 – 195.0)	0.018*
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 24. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	15.55 (16.22)	193.92 (375.72)	0.13
Median (IQR)	9.5 (5.0 – 20.0)	75.0 (15.5 – 165.0)	0.021*
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 36. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	10.96 (11.52)	102.67 (106.24)	0.012*
Median (IQR)	8.0 (4.0 – 10.0)	90.0 (15.5 – 142.5)	0.026*
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 48. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	9.74 (9.86)	104.25 (126.47)	0.025*
Median (IQR)	8.0 (2.0 – 12.0)	90.0 (0.5 – 120.0)	0.10
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 60. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	11.80 (16.45)	93.44 (95.27)	0.033*
Median (IQR)	4.7 (2.0 – 13.0)	90.0 (1.0 – 120.0)	0.11
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası 72. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	13.50 (16.47)	89.78 (96.17)	0.045*
Median (IQR)	6.5 (4.0 – 15.0)	90.0 (3.0 – 120.0)	0.14
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası84. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	15.78 (16.09)	100.43 (103.61)	0.07
Median (IQR)	7.0 (3.0 – 30.0)	100.0 (3.0 – 150.0)	0.09
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası96. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	28.00 (23.07)	93.29 (104.72)	0.33
Median (IQR)	30.0 (4.0 – 50.0)	60.0 (3.0 – 150.0)	0.42
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası108. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	32.50 (3.54)	97.60 (128.27)	0.32
Median (IQR)	32.5 (30.0 – 35.0)	30.0 (6.0 – 150.0)	1.00
VNS Cihazı İmplantasyonu Sonrası120. Ay (aylık nöbet sayısı)			
Mean (SD)	45.00 (21.21)	110.67 (164.56)	0.63
Median (IQR)	45.0 (30.0 – 60.0)	30.0 (2.0 – 300.0)	1.00



Şekil 4.1.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda nöbet sayılarının grafiği

VNS cihazı implantasyonu sonrası hastaların nöbet sayılarındaki azalmalar yüzde (%) olarak da hesaplanmıştır. 51 hastaya (erişkin grup + pediatrik grup) bakıldığında; VNS cihazı implantasyonu sonrası 6. ayda %39.2, 12. ayda % 50.3, 24. ayda % 47.6, 36. ayda %69.0, 48. ayda %69.1, 60. ayda %72.5, 72. ayda %71.0, 84. ayda %64.8, 96. ayda %50.8, 108. ayda %47.3 ve 120. ayda %43.7 oranında nöbet sıklığı azalması elde edilmiştir.

VNS cihazı implantasyonu sonrası nöbet sıklığındaki azalmalar, erişkin ve pediatrik grupta ayrı ayrı yüzde (%) olarak incelenmiştir. Erişkin grubuna bakıldığında; 6. ayda %38.1, 12. ayda %62.3, 24. ayda %77.0, 36. ayda %83.7, 48. ayda %85.6, 60. ayda %82.5, 72. ayda %80.0, 84. ayda %76.7, 96. ayda %58.5, 108. ayda %51.8, 120. ayda %33.3 oranında nöbet sıklığı azalması elde edilmiştir. Pediatrik gruba bakıldığında ise; 6. ayda %39.6, 12. ayda %45.4, 24. ayda %35.6, 36. ayda %65.9, 48. ayda %65.4, 60. ayda %69.0, 72. ayda %70.2,

84. ayda %66.6, 96. ayda %69.0, 108. ayda %67.6, 120. ayda %63.2 oranında nöbet sıklığında azalma gözlemlenmiştir (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. VNS sonrası nöbet sıklığı azalmasını yıllara göre yüzde (%) olarak gösteren tablo

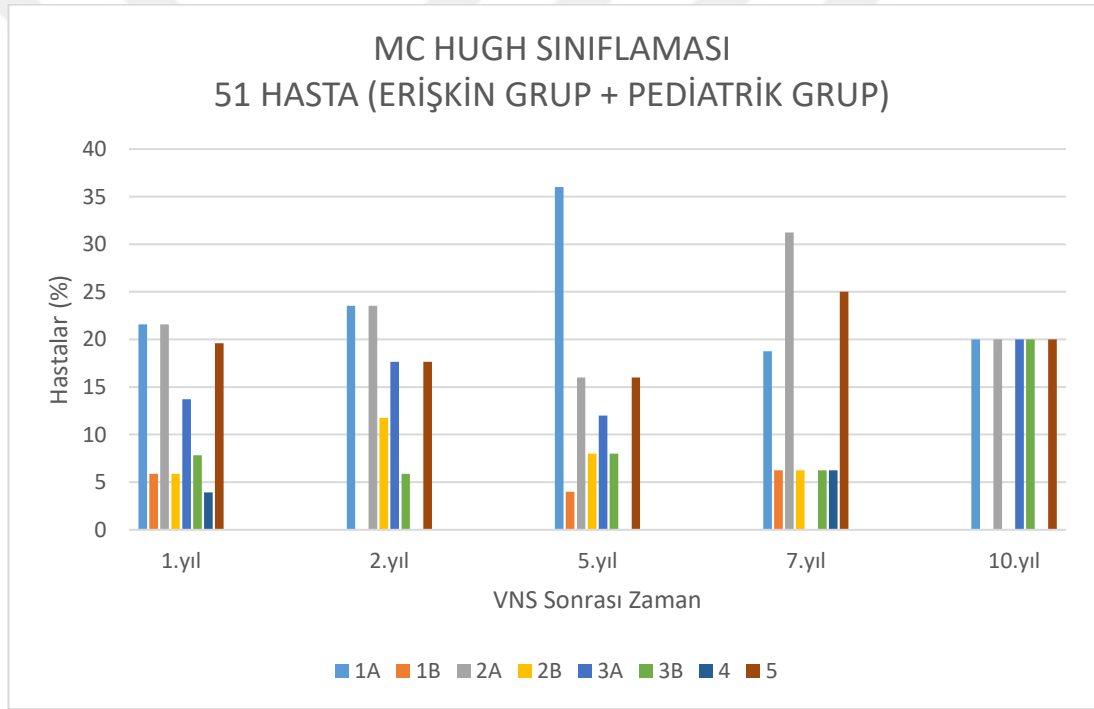
VNS sonrası	Genel (%)	Erişkin (%)	Pediyatrik (%)
6.Ay	39.2	38.1	39.6
12.Ay (1.yıl)	50.3	62.3	45.4
24.Ay (2.yıl)	47.6	77.0	35.6
36.Ay (3.yıl)	69.0	83.7	65.9
48.Ay (4.yıl)	69.1	85.6	65.4
60.Ay (5.yıl)	72.5	82.5	69.0
72.Ay (6.yıl)	71.1	80.0	70.2
84.Ay (7.yıl)	64.8	76.6	66.6
96.Ay (8.yıl)	50.8	58.5	69.0
108.Ay (9.yıl)	47.3	51.8	67.6
120.Ay (10.yıl)	43.7	33.3	63.2

VNS cihazı implantasyonu sonrası 1. yılda, 2. yılda, 5. yılda, 7. yılda ve 10. yılda olmak üzere hastaların nöbet sıklığındaki azalmalar ile iktal veya postiktal aktivitedeki değişimler, Mc Hugh Sınıflaması' na göre de analiz edilmiştir. Nöbet sıklığında %50 ve daha fazla azalma olan (Sınıf 1A, Sınıf 1B, Sınıf 2A ve Sınıf 2B) hastalar, VNS uygulamasına yanıtı olarak değerlendirilmiştir.

Mc Hugh Sınıflaması 51 hastada (erişkin grup + pediatrik grup) analiz edildiğinde; 1 yıl boyunca takip edilen 51 hastanın %54.9' unun nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 2 yıl boyunca takip edilen 34 hastanın %58.8' inin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 5 yıl boyunca takip edilen 25 hastanın %64' ünün nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 7 yıl boyunca takip edilen 16 hastanın %62.5' inin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 10 yıl boyunca takip edilen 5 hastanın %40' ının nöbetleri %50' den fazla azalmıştır (Tablo 4.10.) (Şekil 4.2.).

Tablo 4.10.VNS cihazı implante edilen 51 hastada postoperatif yıllara göre nöbet sıklığının Mc Hugh Sınıflaması ile dağılımı

Postop. Süre	Hasta Sayısı (%)	Sınıf 1A (%)	Sınıf 1B (%)	Sınıf 2A (%)	Sınıf 2B (%)	Sınıf 3A (%)	Sınıf 3B (%)	Sınıf 4 (%)	Sınıf 5 (%)
1.yıl	51 (100)	11 (21,6)	3 (5,9)	11 (21,6)	3 (5,9)	7 (13,7)	4 (7,8)	2 (3,9)	10 (19,6)
2.yıl	34 (100)	8 (23,5)	0 (0)	8 (23,5)	4 (11,8)	6 (17,6)	2 (5,9)	0 (0)	6 (17,6)
5.yıl	25 (100)	9 (36)	1 (4)	4 (16)	2 (8)	3 (12)	2 (8)	0 (0)	4 (16)
7.yıl	16 (100)	3 (18,7)	1 (6,2)	5 (31,2)	1 (6,2)	0 (0)	1 (6,2)	1 (6,2)	4 (25)
10.yıl	5 (100)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	1 (20)

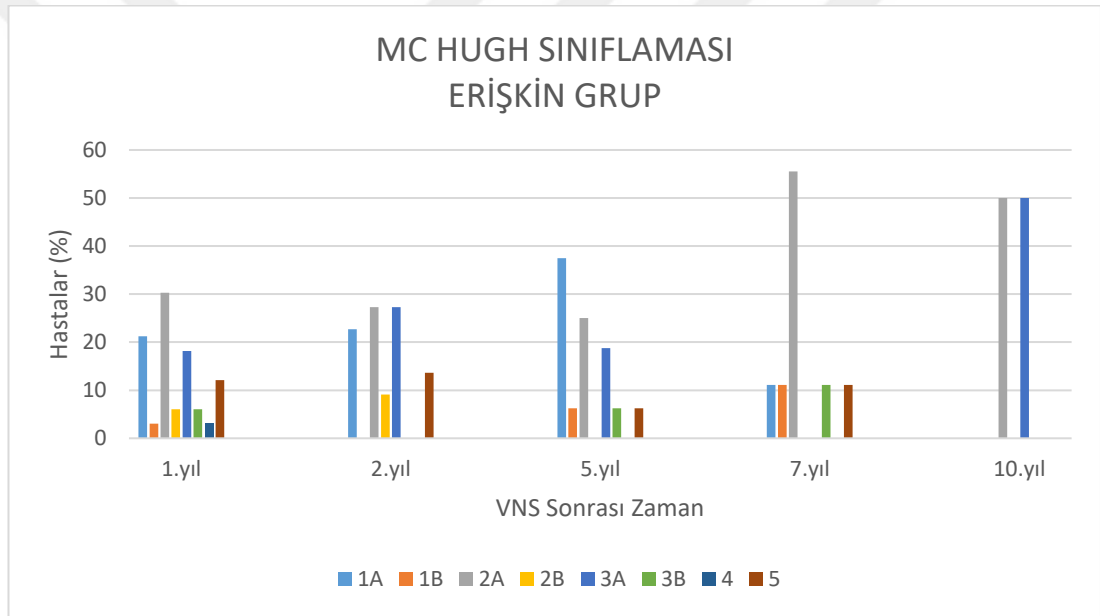


Şekil 4.2.51 hastada Mc Hugh Sınıflaması grafiği

Mc Hugh Sınıflaması erişkin grupta analiz edildiğinde; 1 yıl boyunca takip edilen 33 hastanın %60.6' sinin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 2 yıl boyunca takip edilen 22 hastanın %59.1' inin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 5 yıl boyunca takip edilen 16 hastanın %68.7' sinin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 7 yıl boyunca takip edilen 9 hastanın %77.8' inin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 10 yıl boyunca takip edilen 2 hastanın %50' sinin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır (Tablo 4.11.) (Şekil 4.3.).

Tablo 4.11.VNS cihazı implante edilen erişkin grupta postoperatif yıllara göre nöbet sıklığının Mc Hugh Sınıflaması ile dağılımı

Postop. Süre	Hasta Sayısı (%)	Sınıf 1A (%)	Sınıf 1B (%)	Sınıf 2A (%)	Sınıf 2B (%)	Sınıf 3A (%)	Sınıf 3B (%)	Sınıf 4 (%)	Sınıf 5 (%)
1.yıl	33 (100)	7 (21,2)	1 (3,0)	10 (30,3)	2 (6,1)	6 (18,2)	2 (6,1)	1 (3,0)	4 (12,1)
2.yıl	22 (100)	5 (22,7)	0 (0)	6 (27,3)	2 (9,1)	6 (27,3)	0 (0)	0 (0)	3 (13,6)
5.yıl	16 (100)	6 (37,5)	1 (6,2)	4 (25)	0 (0)	3 (18,7)	1 (6,2)	0 (0)	1 (6,2)
7.yıl	9 (100)	1 (11,1)	1 (11,1)	5 (55,5)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)
10.yıl	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

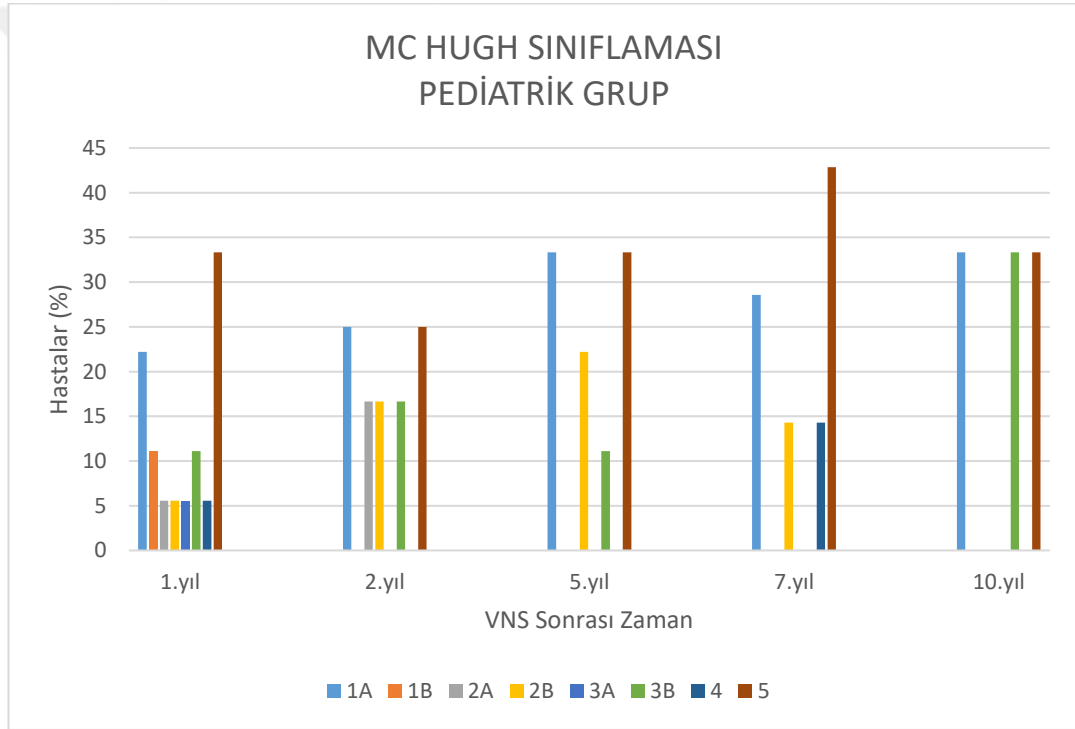


Şekil 4.3. Erişkin grup hastaların Mc Hugh Sınıflaması grafiği

Mc Hugh Sınıflaması pediatrik grupta analiz edildiğinde; 1 yıl boyunca takip edilen 18 hastanın %44.4' ünün nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 2 yıl boyunca takip edilen 12 hastanın %58.3' sinin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 5 yıl boyunca takip edilen 9 hastanın %55.5' inin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 7 yıl boyunca takip edilen 7 hastanın %42.8' sinin nöbetleri %50' den fazla azalmıştır. 10 yıl boyunca takip edilen 3 hastanın %33.3' ünün nöbetleri %50' den fazla azalmıştır (Tablo 4.12.) (Şekil 4.4.).

Tablo 4.12.VNS cihazı implante edilen pediatrik grupta postoperatif yıllara göre nöbet sıklığının Mc Hugh Sınıflaması ile dağılımı

Postop. Süre	Hasta Sayısı (%)	Sınıf 1A (%)	Sınıf 1B (%)	Sınıf 2A (%)	Sınıf 2B (%)	Sınıf 3A (%)	Sınıf 3B (%)	Sınıf 4 (%)	Sınıf 5 (%)
1.yıl	18 (100)	4 (22,2)	2 (11,1)	1 (5,5)	1 (5,5)	1 (5,5)	2 (11,1)	1 (5,5)	6 (33,3)
2.yıl	12 (100)	3 (25)	0 (0)	2 (16,7)	2 (16,7)	0 (0)	2 (16,7)	0 (0)	3 (25)
5.yıl	9 (100)	3 (33,3)	0 (0)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	3 (33,3)
7.yıl	7 (100)	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	3 (42,8)
10.yıl	3 (100)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)



Şekil 4.4.Pediatrik grup hastaların Mc Hugh Sınıflaması grafiği

Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayıları; VNS cihazı implantasyonu öncesi ve sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda 51 hastada (erişkin grup + pediatrik grup) değerlendirilmiştir. Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme gözlemlenmemiştir (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13.VNS cihazı implantasyonu öncesi ve sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayıları

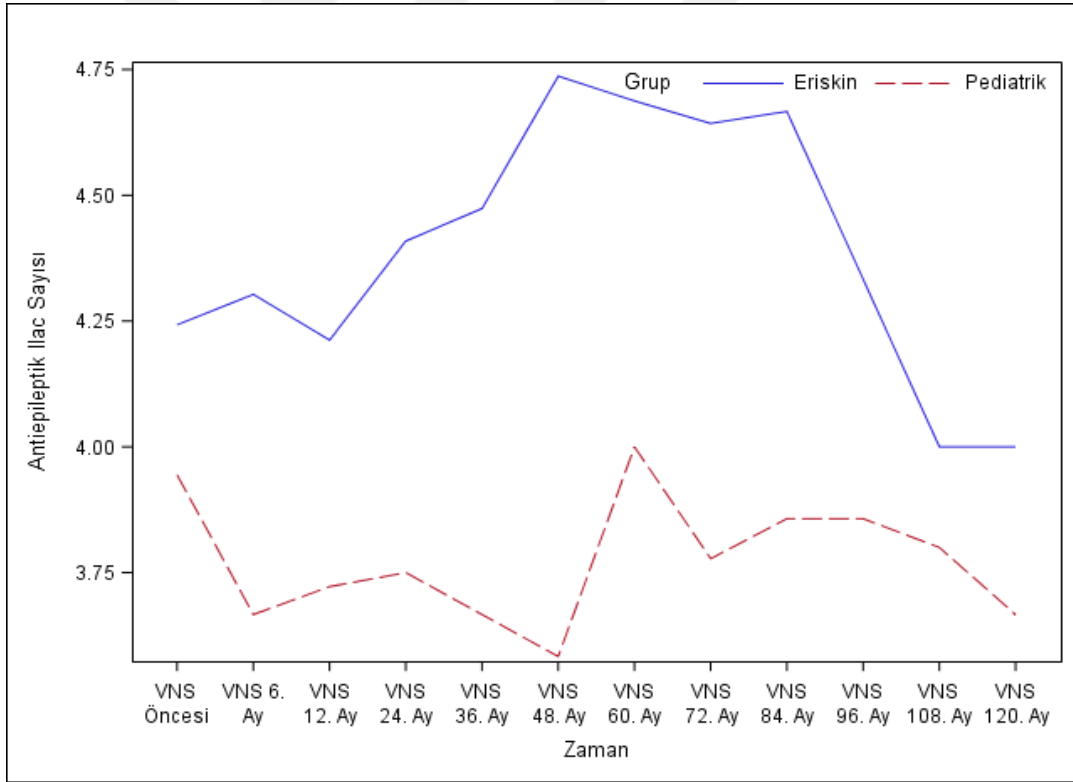
<i>ERİŞKİN GRUP + PEDİATRİK GRUP</i>	
VNS Öncesi Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.14 (1.08)
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)
VNS Sonrası 6. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.08 (1.07)
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)
VNS Sonrası 12. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.04 (1.06)
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)
VNS Sonrası 24. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.18 (1.22)
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)
VNS Sonrası 36. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.16 (1.16)
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)
VNS Sonrası 48. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.29 (1.13)
Median (IQR)	4.0 (4.0 – 5.0)
VNS Sonrası 60. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.44 (1.00)
Median (IQR)	4.0 (4.0 – 5.0)
VNS Sonrası 72. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.30 (1.22)
Median (IQR)	4.0 (4.0 – 5.0)
VNS Sonrası 84. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.31 (1.01)
Median (IQR)	4.5 (4.0 – 5.0)
VNS Sonrası 96. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	4.00 (1.05)
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)
VNS Sonrası 108. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	3.86 (0.90)
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)
VNS Sonrası 120. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı	
Mean (SD)	3.80 (0.84)
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 4.0)

Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayıları; VNS cihazı implantasyonu öncesi ve sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda hem erişkin grupta hem de pediatrik grupta ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her iki grupta da kullanılan antiepileptik ilaç sayısında VNS cihazı implantasyonu sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma elde edilememiştir (Tablo 4.14.) (Şekil 4.5.).

Tablo 4.14.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayılarının erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

	Grup		P Değeri
	Erişkin Grup	Pediyatrik Grup	
VNS Öncesi Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.24 (1.15)	3.94 (0.94)	0.35
Median (IQR)	4.0 (4.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 4.0)	0.35
VNS Sonrası 6. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.30 (1.13)	3.67 (0.84)	0.042*
Median (IQR)	4.0 (4.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 4.0)	0.038*
VNS Sonrası 12. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.21 (1.05)	3.72 (1.02)	0.11
Median (IQR)	4.0 (4.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 4.0)	0.10
VNS Sonrası 24. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.41 (1.22)	3.75 (1.14)	0.13
Median (IQR)	4.0 (4.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 5.0)	0.18
VNS Sonrası 36. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.47 (1.12)	3.67 (1.07)	0.06
Median (IQR)	4.0 (4.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 4.5)	0.07
VNS Sonrası 48. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.74 (0.93)	3.58 (1.08)	0.004**
Median (IQR)	5.0 (4.0 – 6.0)	4.0 (2.5 – 4.0)	0.010**
VNS Sonrası 60. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.69 (0.87)	4.00 (1.12)	0.10
Median (IQR)	5.0 (4.0 – 5.0)	4.0 (4.0 – 4.0)	0.11
VNS Sonrası 72. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.64 (0.84)	3.78 (1.56)	0.16
Median (IQR)	5.0 (4.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 5.0)	0.18

	Grup		P Değeri
	Erişkin Grup	Pediyatrik Grup	
VNS Sonrası 84. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.67 (0.87)	3.86 (1.07)	0.12
Median (IQR)	5.0 (4.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 5.0)	0.13
VNS Sonrası 96. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.33 (1.15)	3.86 (1.07)	0.54
Median (IQR)	5.0 (3.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 5.0)	0.55
VNS Sonrası 108. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.00 (1.41)	3.80 (0.84)	0.82
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 4.0)	1.00
VNS Sonrası 120. Aydaki Antiepileptik İlaç Sayısı			
Mean (SD)	4.00 (1.41)	3.67 (0.58)	0.72
Median (IQR)	4.0 (3.0 – 5.0)	4.0 (3.0 – 4.0)	1.00



Şekil 4.5.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 ve 120. aylarda hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayılarının grafiği

Hastalar, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda nöbet süreleri açısından değerlendirilmiştir. 51 hastada (erişkin grup + pediatrik grup) progresif olarak nöbet geçirmesürelerinde azalma tespit edilmiştir. Bu azalma istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.15.).

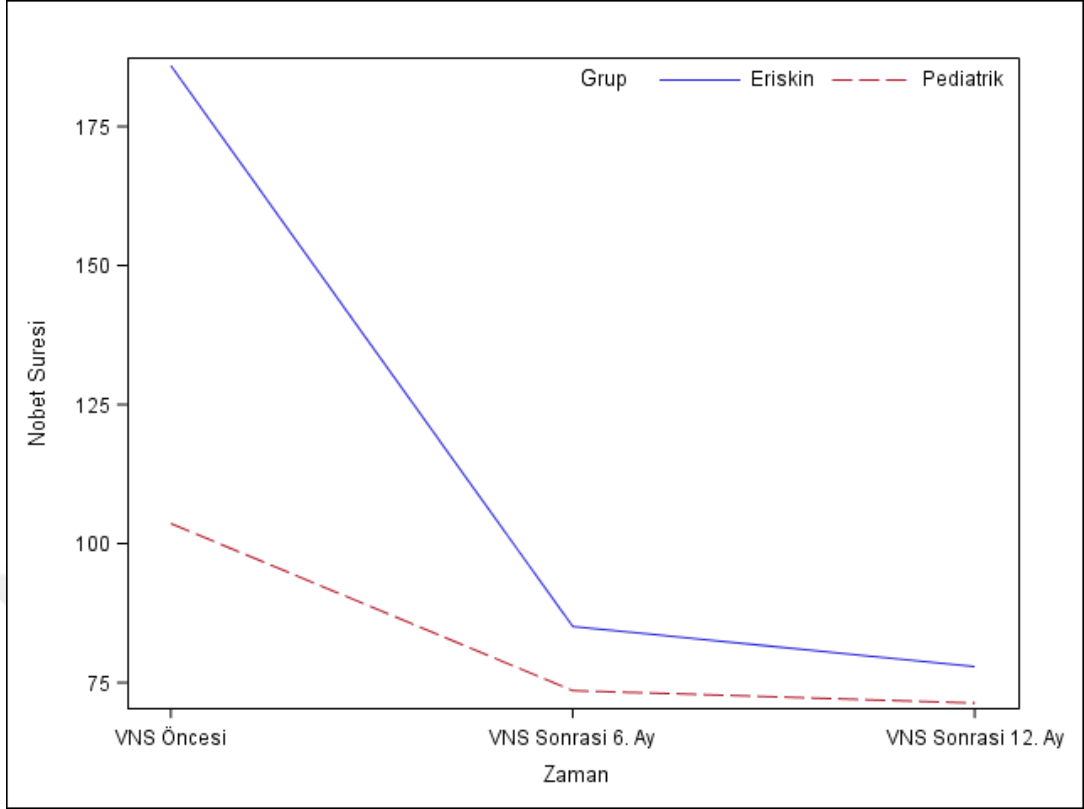
Tablo 4.15.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda nöbet süreleri

VNS Öncesi Nöbet Süresi (saniye olarak)	
Mean (SD)	156.88 (209.50)
Median (IQR)	90.0 (45.0 – 180.0)
VNS Sonrası 6. Aydaki Nöbet Süresi (saniye olarak)	
Mean (SD)	81.02 (109.31)
Median (IQR)	60.0 (30.0 – 90.0)
VNS Sonrası 12. Aydaki Nöbet Süresi (saniye olarak)	
Mean (SD)	75.57 (110.42)
Median (IQR)	45.0 (20.0 – 60.0)

VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda nöbet süreleri açısından hem erişkin grup hem de pediatrik grup ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her iki grupta da nöbet sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Fakat erişkin grup ile pediatrik grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.16.) (Şekil 4.6.).

Tablo 4.16.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda nöbet sürelerinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

	Grup		P Değeri
	Erişkin Grup	Pediyatrik Grup	
VNS Öncesi Nöbet Süresi (saniye olarak)			
Mean (SD)	185.94 (248.66)	103.61 (89.77)	0.09
Median (IQR)	120.0 (52.0 – 240.0)	90.0 (45.0 – 120.0)	0.31
VNS Sonrası 6. Aydaki Nöbet Süresi (saniye olarak)			
Mean (SD)	85.09 (120.87)	73.56 (86.91)	0.72
Median (IQR)	45.0 (30.0 – 60.0)	60.0 (8.0 – 90.0)	0.99
VNS Sonrası 12. Aydaki Nöbet Süresi (saniye olarak)			
Mean (SD)	77.88 (122.18)	71.33 (87.92)	0.84
Median (IQR)	40.0 (30.0 – 60.0)	52.5 (4.0 – 90.0)	0.82



Şekil 4.6.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda hastaların nöbet sürelerinin grafiği

Çalışmamızda hastalar, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda postiktal süre açısından değerlendirilmiştir. 51 hastada (erişkin grup + pediatrik grup) postiktal sürede progresif olarak azalma gözlemlenmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.17.).

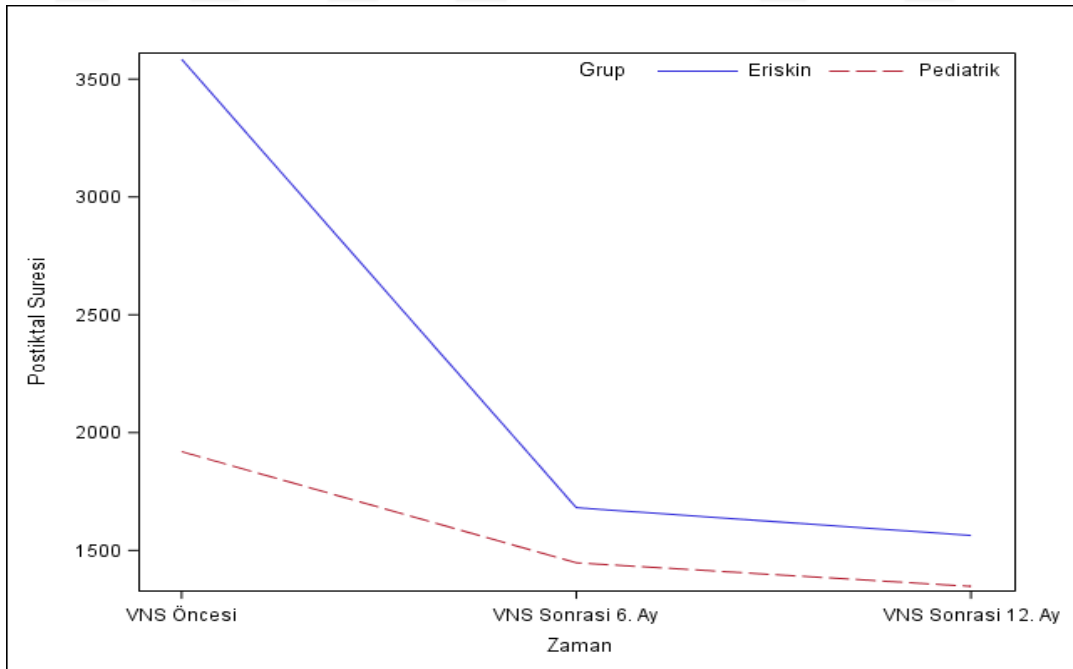
Tablo 4.17.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda hastaların postiktal süreleri

VNS Öncesi Postiktal Süre (saniye olarak)	
Mean (SD)	2996.61 (6092.77)
Median (IQR)	300.0 (60.0 – 1800.0)
VNS Sonrası 6. Aydaki Postiktal Süre (saniye olarak)	
Mean (SD)	1598.88 (3018.83)
Median (IQR)	180.0 (40.0 – 1800.0)
VNS Sonrası 12. Aydaki Postiktal Süre (saniye olarak)	
Mean (SD)	1487.41 (2846.43)
Median (IQR)	120.0 (5.0 – 1800.0)

VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda postiktal süre açısından hem erişkin grup hem de pediatrik grup ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her iki grupta da postiktal sürede istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Fakat erişkin grup ile pediatrik grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.18.) (Şekil 4.7.).

Tablo 4.18.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda postiktal sürelerin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

	Grup		P Değeri
	Erişkin Grup	Pediyatrik Grup	
VNS Öncesi Postiktal Süre (saniye olarak)			
Mean (SD)	3584.24 (7108.96)	1919.28 (3486.17)	0.27
Median (IQR)	300.0 (20.0 – 1800.0)	360.0 (120.0 – 1800.0)	0.58
VNS Sonrası 6. Aydaki Postiktal Süre (saniye olarak)			
Mean (SD)	1681.39 (3437.35)	1447.61 (2127.40)	0.77
Median (IQR)	120.0 (5.0 – 1800.0)	270.0 (120.0 – 1800.0)	0.24
VNS Sonrası 12. Aydaki Postiktal Süre (saniye olarak)			
Mean (SD)	1563.67 (3190.98)	1347.61 (2152.02)	0.80
Median (IQR)	120.0 (3.0 – 1800.0)	240.0 (120.0 – 1800.0)	0.37



Şekil 4.7.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 6. ay ve 12. ayda hastaların postiktal sürelerinin grafiği

VNS uygulamasının nöbet şiddetine yararı değerlendirildiğinde; erişkin gruptaki hastalardan %81.8' i ve pediatrik gruptaki hastalardan %66.7' si kendilerini VNS uygulamasından yarar görmüş olarak değerlendirmiştir. Erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19.VNS uygulamasının nöbet şiddetine yararının erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulamasının nöbet şiddetine yararı			
Çok iyi	5 (%15.15)	4 (%22.22)	0.28
Daha iyi	22 (%66.67)	8 (%44.44)	
Fark yok	6 (%18.18)	5 (%27.78)	
Daha kötü	0 (%0.00)	1 (%5.56)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

VNS uygulaması sonrası mood (duygudurum) durumu değerlendirildiğinde; erişkin gruptaki hastalardan %33.3' ü ve pediatrik gruptaki hastalardan %33.3'ü kendilerini VNS uygulamasından yarar görmüş olarak değerlendirmiştir. Erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. 1 hastamızın VNS cihazı implante edilmeden önce intihar girişiminde bulunmuştur. 1 hastamız da VNS cihazı aktif çalışıyor iken intihar girişiminde bulunmuştur (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20.VNS uygulaması sonrası mood (duygudurum) durumuna etkisinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası mood (duygudurum)			
Çok iyi	3 (%9.09)	3 (%16.67)	0.45
Daha iyi	8 (%24.24)	3 (%16.67)	
Fark yok	22 (%66.67)	11 (%61.11)	
Daha kötü	0 (%0.00)	1 (%5.56)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

VNS uygulaması sonrası yaşam kalitesi değerlendirildiğinde; erişkin gruptaki hastaların %57,6' sı ve pediatrik gruptaki hastaların %44,4' ü kendilerini VNS uygulamasından yarar görmüş olarak değerlendirmiştir. Pediatrik grup ile erişkin grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. 3 hastamız VNS cihazı implantasyonu sonrası evden dışarıya kendisi yalnız çıkıp tek başına işlerini görebilir duruma gelmiştir (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21.VNS uygulaması sonrası yaşam kalitesinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası yaşam kalitesi			
Çok iyi	5 (%15.15)	3 (%16.67)	0.71
Daha iyi	14 (%42.42)	5 (%27.78)	
Fark yok	13 (%39.39)	9 (%50.00)	
Daha kötü	1 (%3.03)	1 (%5.56)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

VNS uygulaması sonrası uyanıklık (alertlik)/dikkat değerlendirildiğinde; erişkin gruptaki hastalardan %27,3' ü ve pediatrik gruptaki hastalardan %44,4'ü kendilerini VNS uygulamasından yarar görmüş olarak değerlendirmiştir. Erişkin grup ile pediatrik grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.22.).

Tablo 4.22.VNS uygulaması sonrası uyanıklık (alertlik)/dikkat durumunun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

N = 51	Grup		P Değeri
	Erişkin Grup (N = 33)	Pediyatrik Grup (N = 18)	
VNS uygulaması sonrası uyanıklık (alertlik)/dikkat			
Çok iyi	3 (%9.09)	2 (%11.11)	0.24
Daha iyi	6 (%18.18)	6 (%33.33)	
Fark yok	24 (%72.73)	9 (%50.00)	
Daha kötü	0 (%0.00)	1 (%5.56)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

VNS uygulaması sonrası diğer insanlarla işbirliği (ortak aktivitelere katılma) durumu değerlendirildiğinde; erişkin gruptaki hastaların %30.3' ü ve pediatrik gruptaki hastaların %38.9' u kendisini yarar görmüş olarak değerlendirmiştir. Erişkin grup ile pediatrik grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.23.).

Tablo 4.23.VNS uygulaması sonrası diğer insanlarla işbirliği (ortak aktivitelere katılma) durumunun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup</i> <i>(N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup</i> <i>(N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası diğer insanlarla işbirliği (ortak aktivitelere katılma) durumu			
Çok iyi	2 (%6.06)	2 (%11.11)	0.72
Daha iyi	8 (%24.24)	5 (%27.78)	
Fark yok	23 (%69.70)	11 (%61.11)	
Daha kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

Hastalardan VNS uygulaması sonrası genel refah (well-being) durumlarını değerlendirmeleri istendiğinde; erişkin gruptaki hastaların %69.7' si ve pediatrik gruptaki hastaların %50' si kendisini yarar görmüş olarak değerlendirmiştir. Erişkin grup ile pediatrik grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.24.).

Tablo 4.24.VNS uygulaması sonrası genel refah durumunun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası genel refah (well-being) durumu			
Çok iyi	9 (%27.27)	5 (%27.78)	0.25
Daha iyi	14 (%42.42)	4 (%22.22)	
Fark yok	9 (%27.27)	6 (%33.33)	
Daha kötü	1 (%3.03)	3 (%16.67)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

VNS uygulaması sonrası aile memnuniyeti değerlendirildiğinde; erişkin gruptaki hastaların %84.8' i ve pediatrik gruptaki hastaların %50' si yarar

görmüşolarak değerlendirilmiştir. Pediatrik gruptaki 3 hasta VNS cihazını vücutlarından çıkarttırmak istediklerini bildirdiler. Erişkin grup ile pediatrik grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0.005$) (Tablo 4.25.).

Tablo 4.25.VNS uygulaması sonrası aile memnuniyetinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası aile memnuniyeti			
Çok iyi	8 (%24.24)	3 (%16.67)	0.013*
Daha iyi	20 (%60.61)	6 (%33.33)	
Fark yok	2 (%6.06)	0 (%0.00)	
Daha Kötü	3 (%9.09)	6 (%33.33)	
Çok kötü	0 (%0.00)	3 (%16.67)	

VNS uygulaması sonrası kognitif (bilişsel) durum değerlendirildiğinde; erişkin gruptaki hastaların %36.4' ü ve pediatrik gruptaki hastaların %38.9' uyarar görmüş olarak değerlendirilmiştir. Erişkin grup ile pediatrik grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.26.).

Tablo 4.26.VNS uygulaması sonrası kognitif (bilişsel) durumun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası kognitif (bilişsel) durum			
Çok iyi	3 (%9.09)	3 (%16.67)	0.65
Daha iyi	9 (%27.27)	4 (%22.22)	
Fark yok	20 (%60.61)	10 (%55.56)	
Daha kötü	1 (%3.03)	0 (%0.00)	
Çok kötü	0 (%0.00)	1 (%5.56)	

VNS uygulaması sonrası okul/egitim veya iş başarısı değerlendirildiğinde; erişkin gruptaki hastaların %9.1' i ve pediatrik gruptaki hastaların %27.8' i kendilerini yarar görmüş olarak değerlendirmişlerdir. 1 hastamız halen üniversite

eğitimine devam etmekte iken 2 hastamız da üniversitesini eğitimini tamamlayabilmiştir. 2 hastamız VNS cihazı implantasyonu sonrası bir işte çalışmaya başlamıştır. Erişkin grup ile pediatrik grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.27.).

Tablo 4.27.VNS uygulaması sonrası okul/eğitim veya iş başarısı durumunun erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası okul/eğitim veya iş başarısı			
Çok iyi	2 (%6.06)	1 (%5.56)	0.012*
Daha iyi	1 (%3.03)	4 (%22.22)	
Fark yok	30 (%90.91)	11 (%61.11)	
Daha Kötü	0 (%0.00)	2 (%11.11)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

VNS uygulaması sonrası hastanın kendisinin sosyal ilişkilerinebakıldığında; erişkin gruptaki hastaların %30.3' ü ve pediatrik gruptaki hastaların %27.8' i kendisini yarar görmüş olarak değerlendirmiştir. Erişkin grup ile pediatrik grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.28.).

Tablo 4.28.VNS uygulaması sonrası hastanın kendisinin sosyal ilişkilerinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası hastanın kendisinin sosyal ilişkileri			
Çok iyi	3 (%9.09)	1 (%5.56)	0.67
Daha iyi	7 (%21.21)	4 (%22.22)	
Fark yok	23 (%69.70)	12 (%66.67)	
Daha kötü	0 (%0.00)	1 (%5.56)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

VNS uygulaması sonrası ailenin sosyal ilişkilerinebakıldığında; erişkin gruptaki hastaların %45.4' ünde ve pediatrik gruptaki hastaların %38.9' unda iyileşmenin olduğu görülmüştür. Erişkin grup ile pediatrik grup

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.29.).

Tablo 4.29.VNS uygulaması sonrası ailenin sosyal ilişkilerinin erişkin grup ile pediatrik grup arasında karşılaştırılması

<i>N = 51</i>	<i>Grup</i>		<i>P Değeri</i>
	<i>Erişkin Grup (N = 33)</i>	<i>Pediyatrik Grup (N = 18)</i>	
VNS uygulaması sonrası ailenin sosyal ilişkileri			
Çok iyi	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0.65
Daha iyi	15 (%45.45)	7 (%38.89)	
Fark yok	18 (%54.55)	11 (%61.11)	
Daha kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	
Çok kötü	0 (%0.00)	0 (%0.00)	

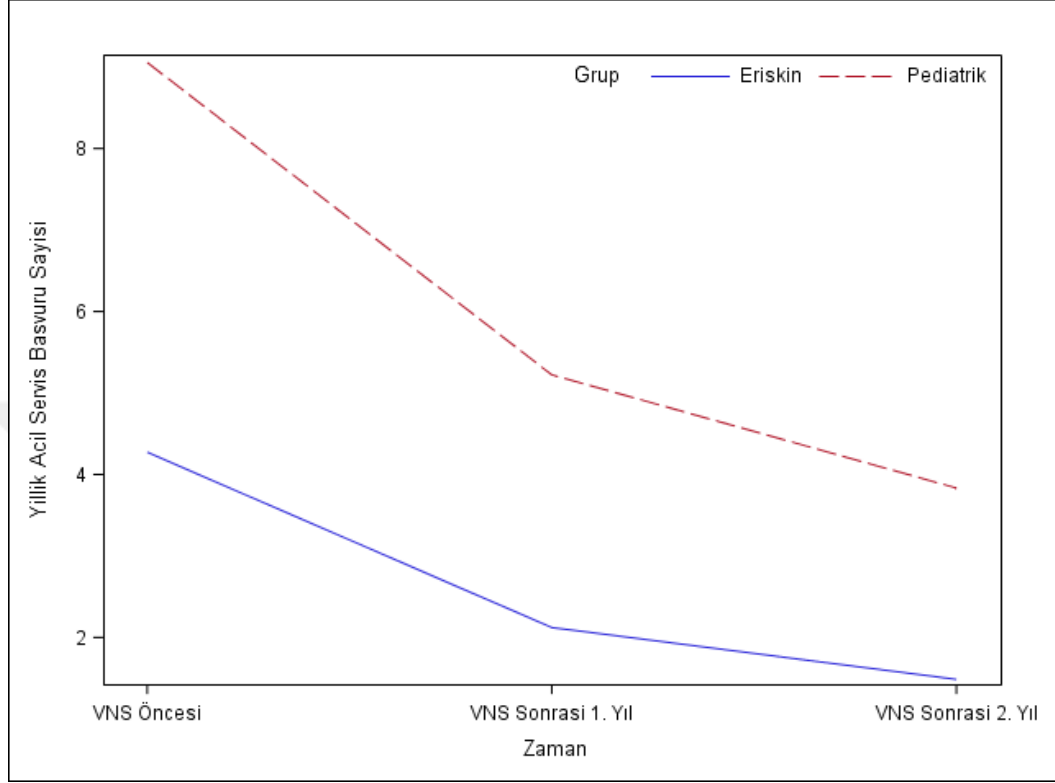
Çalışmamızda hastalarımızın VNS cihazının magnetinden ne kadar yarar gördüklerini de araştırdık. Çalışmamıza dahil edilen 51 hastadan sadece 24 tanesi magneti etkin bir şekilde kullandıklarını iletiler. Geri kalan 27 hasta ise, nöbetleri kısa sürdüğü için magneti kullanmaya fırsatları olmadığını veya magnetin etkinliğine inanmadıkları için kendi insiyatifleri ile kullanmadıklarını iletiler. Magnetin etkin bir şekilde kullanan bu 24 hastanın 17’ si erişkin, 7’ si ise pediatrik grupta idi. Magnetin etkin şekilde kullanan hastaların %58.3’ ü; magnetin nöbetlerin süresini kısalttığını, nöbetin şiddetini azaltabildiğini ve bazen de nöbeti durdurabildiğini ileterek magnetten fayda gördüklerini bildirdiler (Tablo 4.30.).

Tablo 4.30.Magnetin etkin şekilde kullanan hastalardaki fayda durumu

VNS magnetini kullananlarda magnetin yararı	Hasta Sayısı
Çok iyi	4 (%16.67)
Daha iyi	10 (%41.67)
Fark yok	9 (%37.50)
Daha kötü	1 (%4.17)
Çok kötü	0 (%0.00)

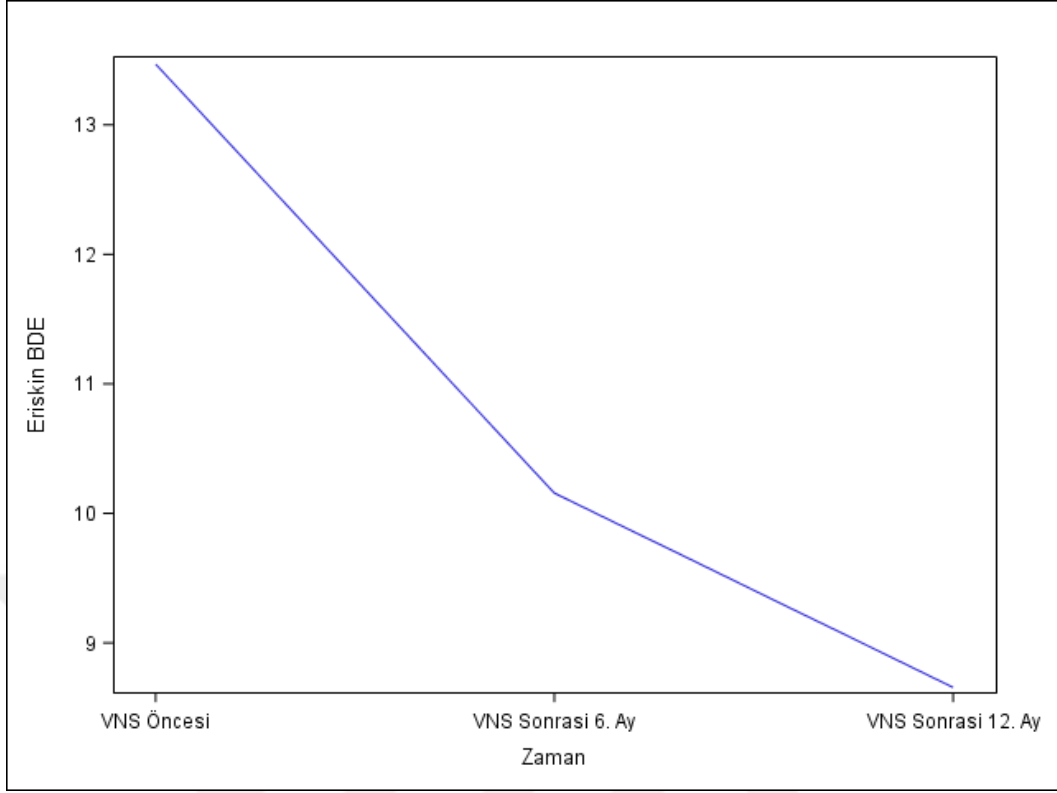
Çalışmamızda, 1 yıl içerisinde nöbet nedeni ile acil servise başvuru sayısındaki değişimi; VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 1.yıl içerisinde ve 2.yıl içerisinde inceledik. VNS implantasyonu sonrası hastaların nöbet

nedeni ile acil servise başvuru sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 4.8.).



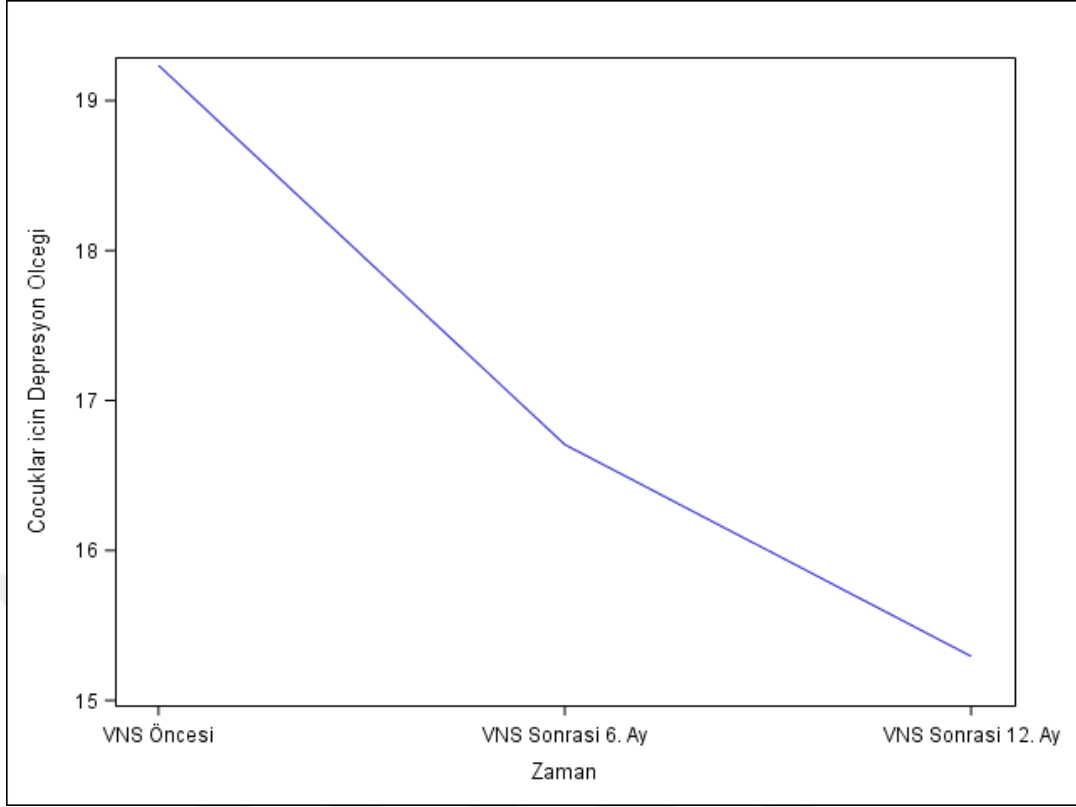
Şekil 4.8.VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrasındaki 1.yıl içerisinde ve 2.yıl içerisinde nöbet nedeni ile acil servise başvuru sayısındaki değişim

Depresyon açısından erişkin gruptaki hastaları ‘Beck Depresyon Envanteri’ölçeği ile değerlendirdik. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda elde edilen değerleri karşılaştırdık. Çalışmamızda erişkin gruba dahil olan 33 hastanın 32 tanesi bu ölçek ile değerlendirilebilmiştir. Erişkin gruptaki 1 hasta otizm spektrum bozukluğuna sahip olduğu için değerlendirme dışı tutulmuştur. Hastaların depresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemledik ($p<0,05$) (Şekil 4.9.).



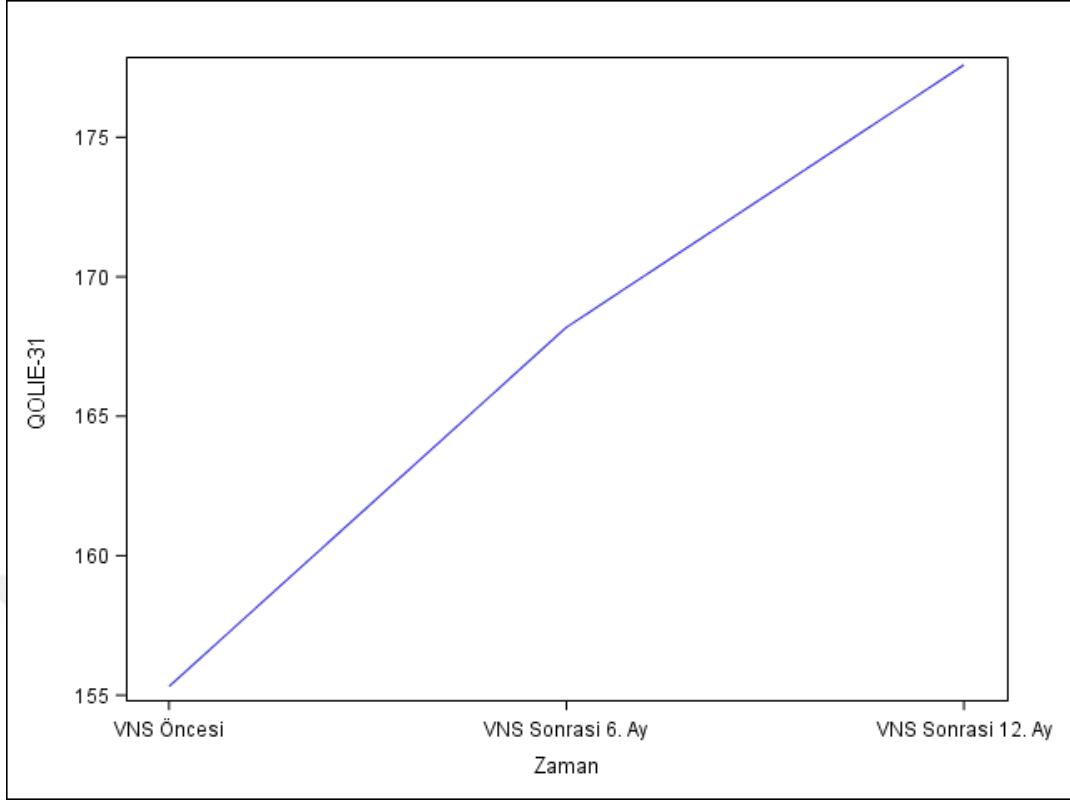
Şekil 4.9.VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda erişkin gruptaki hastaların ‘Beck Depresyon Envanteri’ ölçeğindeki değerleri

Depresyon açısından pediatrik gruptaki hastaları ‘Çocuklar için Depresyon ölçeği’ ile değerlendirdik. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda elde edilen değerleri karşılaştırdık. Çalışmamızda pediatrik gruba dahil olan 18 hastanın 17 tanesi bu ölçek ile değerlendirilebilmiştir. Pediatrik gruptaki 1 hasta otizm spektrum bozukluğuna sahip olduğu için değerlendirme dışı tutuldu. Hastaların depresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 4.10.).



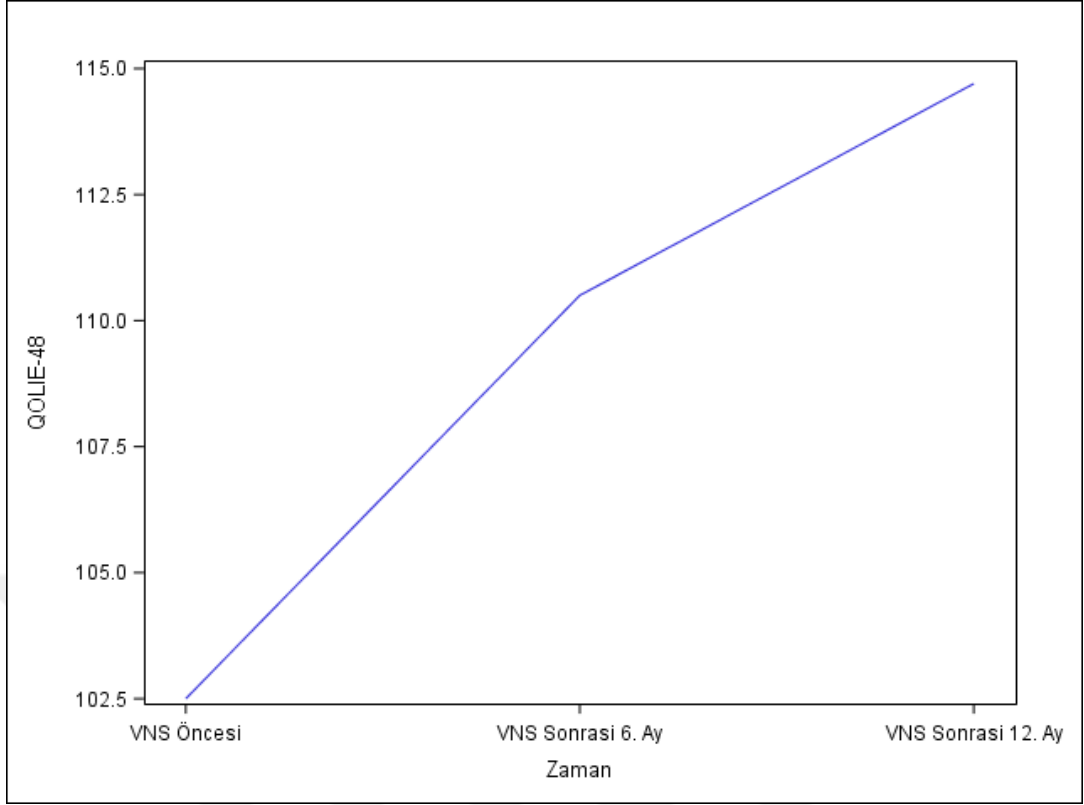
Şekil 4.10. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda pediatrik gruptaki hastaların ‘Çocuklar için Depresyon ölçeği’ değerleri

Çalışmamızda erişkin grupta olan hastaların yaşam kaliteleri (QOLIE- Quality of Life in Epilepsy)’ndeki değişim; ‘QOLIE-31’ ölçeği ile değerlendirilmiştir. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda elde edilen değerler karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda erişkin gruba dahil olan 33 hastanın 32 tanesi bu ölçek ile değerlendirilebilmiştir. Erişkin gruptaki 1 hasta otizm spektrum bozukluğuna sahip olduğu için değerlendirme dışı tutulmuştur. Hastaların yaşam kalitelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11.VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda erişkin gruptaki hastaların yaşam kaliteleri (QOLIE-Quality of Life in Epilepsy)’ndeki değişim. ‘QOLIE-31’ ölçeği ile hesaplanan değerler.

Çalışmamızda pediatrik grupta olan hastaların yaşam kaliteleri (QOLIE-Quality of Life in Epilepsy)’ndeki değişim; ‘QOLIE-48’ ölçeği ile değerlendirilmiştir. VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda elde edilen değerler karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda pediatrik gruba dahil olan 18 hastanın 10 tanesi bu ölçek ile değerlendirilebilmiştir. Pediatrik gruptaki 1 hasta otizm spektrum bozukluğuna sahip olduğu için ve 7 hasta da VNS cihazı takıldığında 11 yaşından küçük oldukları için değerlendirme dışı tutulmuştur. Hastaların yaşam kalitelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 4.12.).



Şekil 4.12.VNS cihazı implante edilmeden önceki ve sonrasındaki 6.ayda ve 1.yılda pediatrik gruptaki hastaların yaşam kaliteleri (QOLIE-Quality of Life in Epilepsy)’ndeki değişim. ‘QOLIE-48’ ölçeği ile hesaplanan değerler.

Çalışmamızdaki 10 hasta, VNS cihazı implantasyonu sonrasındaki takipleri sırasında uzun süreli nöbetsiz (minimum 1.5 ay ve üzeri) kalabildikleri bir period elde edilebilmiştir. Bu hastaların 4’ ü erişkin gruba dahil iken, 6’ si pediatrik gruba dahildir. Erişkin gruptaki hastalardan 1’ i 3 yıl, 1’ i 4 ay, 1’ i 2 ay ve 1’ i de 1.5 ay kadar nöbetsiz kalınan perioda sahiptir. Pediatrik gruptaki hastaların ise 1’ i 7 yıl, 1’ i 5 yıl, 2’ si 9 ay, 1’ i 8 ay (sonradan tekrar nöbetler başlamış), 1’ i de 3 ay kadar nöbetsiz kalınan perioda sahiptir.

Çalışmamızda, VNS uygulanan hastaların %78.43’ ünde yan etki gözlenmiştir. Hastaların %21.57’ sinde hiçbir yan etki gözlenmezken, %50.98’ inde en az birden fazla yan etki gözlemlenmiştir. En sık görülen yan etkiler, ses kısıklığı ve öksürüktür. 51 hastanın 28’ inde ses kısıklığı ile karşılaşılmıştır. 19 hastada öksürük meydana gelmiştir. Hastalarda gözlenen diğer yan etkiler; dispne, dispepsi, disfaji, baş ağrısı, boğaz ağrısı, hipersalivasyon, bulantı-kusma, baş dönmesi idi. Bu yan etkilerin hepsi zaman geçtikçe ve takiplerde stimulus

parametreleri revize edilerek ortadan kayboldu. Sadece 1 hastada ses kısıklığı ve disfaji nedeni ile VNS cihazının stimulus parametrelerinde etkin değerlere gelecek şekilde artış yapılamadı. 1 hastada da takiplerinde ortadan kaybolan geçici bir kardiyak aritmi ile karşılaşılmıştır. Yan etki ile karşılaşılan hastaların çoğunluğunda multiple sayıda yan etkiler gözlemlenmiştir. Hastaların %78.43'ünde en az bir yan etki görüldü, bunlar hafif düzeydeydi ve geçici idiler.

Cerrahi komplikasyon 51 hastanın 2' sinde gözlemlenmiştir. 1 hastanın ameliyat yerindeki dikiş hattında enfeksiyon gelişmiş ve lokal antibiyotikli pomad ile oral antibiyoterapi sayesinde VNS cihazının çıkartılmasına gerek kalmadan iyileşmiştir. 1 hastada ise bataryası bitmiş olan VNS cihazının jeneratörünün revizyonu cerrahisinde intraoperatif olarak kablolar hasarlanmıştır. 1 hastada, komplikasyon olarak değerlendirilmeyen, VNS cihazının jeneratörünün bulunduğu bölgede ağrı gözlenmiş ve analjezik tedavi ile iyileşmiştir (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. VNS cihazı implantasyonu operasyonunda karşılaşılan komplikasyonlar

<i>(N = 51)</i>	
Cerrahi Komplikasyon	
Yok	49 (%96.08)
Lokal Cerrahi Alan Enfeksiyonu	1 (%1.96)
İntraoperatif VNS Cihazı Kablo Hasarı	1 (%1.96)

Pediyatrik gruptaki mental motor retarde, serebral palsi özgeçmişli olan 1 hasta, VNS cihazına bağlı olmayan diğer enfektif nedenlerle yoğun bakım ünitesinde vefat etmiştir. Status epileptikus nedeni ile sık yoğun bakım ünitesi yatışları olan erişkin gruptaki 1 hastamızda VNS cihazı implantasyonu sonrası status epileptikus sayısı azalmış ve bu nedenle yoğun bakım ünitesinde yatışları da azalmıştır. Pediyatrik gruptaki 1 hastada VNS cihazı implantasyonu sonrası sadece nöbet süresinde minimal azalması elde edilip, nöbet sayısında kayda değer bir azalma elde edilemediği için 2 yıl sonra korpus kallozotomi cerrahisi uygulanmıştır. Bu hastada kallozotomi cerrahisinden sonra VNS cihazı aktif

bırakılmıştır ve bu şekilde nöbet sayısında oldukça anlamlı bir azalma elde edilmiş olup ilerleyen takiplerinde nöbetsizlik elde edilmiştir.



5. TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık %1 'inin epilepsi hastalığına sahip olduğu tahmin edilmektedir (2, 3). Pediatrik toplumun ise yaklaşık %0,5-1 'i epilepsi hastalığına sahiptir (5). Kronik epilepsi; çocukların nörolojik, psikolojik, sosyal ve kognitif gelişimlerini son derece olumsuz etkilemektedir. Ek olarak antiepileptik ilaçların yüksek yan etkileri de çocukları olumsuz etkiler. Bu olumsuzluklar çocukların kendilerini etkilemekle kalmayıp aileleri üzerinde de oldukça travmatik etkiler bırakmaktadır (5).

Dirençli epilepsiye sahip hastalar, çoklu antiepileptik ilaç kullanmalarına rağmen tatmin edici bir nöbet kontrolüne sahip olamayan hastalardır. Epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3' ü bu durumdadır (4). Nöbetleri kontrol altında olmayan hastaların tüm sağlık maliyetlerinin yaklaşık %50' si epilepsi bakım maliyetleridir ve bu durum önemli bir maddi yük oluşturmaktadır (4).

Dirençli epilepsi nedeni ile hastalar depresyon ve davranış bozukluklarına daha meyillidirler. Bu durum hastanın okul veya iş hayatını olumsuz etkileyerek ciddi bir yaşam kalitesi düşüşünü de beraberinde getirir. Bunlarla da kalmayıp, dirençli epilepsi ile birlikte; kalp ritm bozuklukları, pulmoner aspirasyon, beyin ödemi, renal yetmezlik, serum elektrolit dengesizliği, status epileptikus ve sebebi açıklanamayan ani ölüm gibi hayati riskler de ortaya çıkmaktadır (6).

Epilepsi hastaları için birincil basamak tedavi yöntemi medikal tedavidir. Bu tedavi en az 2 yıl olarak başlanmakta ve bazen de hayat boyu bile sürebilmektedir (2). Yine de bu hastaların yaklaşık %30 'u medikal tedaviye dirençlidir (1). Günümüzde medikal tedaviye dirençli epilepsisi olan hastalarda medikal tedaviye ek ve daha çok destekleyici olan, epilepsi cerrahisi ve nöromodülasyon (VNS) tedavileri gibi non-farmakolojik tedavi yolları uygulanmaktadır (4). Medikal tedaviye dirençli epilepsi hastalarında cerrahi tedavi olarak; epileptojenik serebral odağın rezeksiyonu, lobektomi, fokal kortikal rezeksiyon, hemisferektomi, korpus kallozotomi uygulanabilmektedir (4).

Rezektif epilepsi cerrahisine uygun olamayan ilaca dirençli epilepsi hastalarında nöromodülatif tedavi yöntemi olarak palyatif epilepsi cerrahisi (VNS) de bir seçenektir (2). Nöromodülatif bir tedavi olan VNS implantasyonu, minimal

invazif bir işlemdir. Herhangi bir intrakranial girişim gerektirmez (14). Bu tedavinin kesin etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir ve araştırmalar devam etmektedir. Mevcut verilerle bu tedavi yönteminin etki mekanizmasını şu şekilde tanımlayabiliriz: Beyin sapının aktivitelerini modüle ederek, kortikal ve subkortikal alanlarda yaygın metabolik değişiklikleri tetikleyerek etkisini göstermektedir (4).

Klinik çalışmalar; VNS uygulanan dirençli epilepsili hastaların %20-%40 'ında ilk yılda nöbet sıklıklarında %50 'den fazla azalma olduğunu göstermektedir (30). Uthman ve arkadaşları (23, 48); 12 yıllık retrospektif çalışmalarında ortalama nöbet azalmasını; 1 yıldan sonra %26, 5 yıldan sonra %30 ve 12 yıldan sonra %52 olarak gösterdiler. Ilgınel ve arkadaşlarının erişkin hastalar ile VNS implantasyonu üzerine yaptıkları bir çalışmada; takiplerin 3. ayının sonunda hastaların nöbetlerinde %30-75 oranında bir azalış olduğunu buldular (3). Elliot ve arkadaşları tarafından 141 epilepsili çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada VNS uygulanması ile %58.9 oranında nöbet sıklığında azalma bulundu (3, 98). Özdoğan ve arkadaşları (29); VNS uygulanan ilaca dirençli epilepsisi olan 20 erişkin hastayı retrospektif olarak incelediler. Hastaları nöbetleri açısından preoperatif olarak ve postoperatif 2, 6, 12, 24. aylarda incelediler. Postoperatif olarak jeneralize nöbet sıklığında azalma; 2. ayda %60.4, 6. ayda %70.6 ve 12. ayda %84.9 idi. Postoperatif olarak parsiyel nöbet sıklığındaki azalma ise; 2. ayda %57.8, 6. ayda %59.2 ve 12. ayda %54.9 idi. 2 yıl takip edilebilen 11 hastada ise 24. ayda parsiyel nöbet sıklığındaki azalma %75.9 olarak bulundu. Bu rakamlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Tekin ve arkadaşlarının pediatrik grup üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada; VNS uygulamasının ilk yılında %42' lik nöbet azalması ve ikinci yılda da %43' lük nöbet sıklığı azalması bildirilmiştir (18). 2010 yılında Mülner ve arkadaşları (20, 52); dirençli epilepsi için VNS uygulanan hastalarda ilk yıl içinde nöbet sıklığında %50 azalma bildirdiler. 2011 yılında Englot ve arkadaşları (20, 53) da; meta-analizlerinde nöbetin %50' den fazla azaldığını bildirdiler. Yine 2011 yılında Bao ve arkadaşları (20, 54) ise; retrospektif bir çalışmada VNS' ye %64 yanıt bildirdiler. Bizim çalışmamızda da VNS cihazı implantasyonu sonrası 6. ayda %39.2, 1.yılda % 50.3, 2.yılda % 47.6,

5.yılda %72.5, 7.yılda %64.8 ve 10.yılda %43.7 oranında nöbet sıklığı azalması elde edilmiştir.

Murphy ve arkadaşları (42) tarafından takip edilen VNS takılmış 96 dirençli epilepsi hastasında yapılan bir çalışmada; VNS' ye yanıt oranı (nöbet sıklığında %50 azalma) %45 bulunmuştur. Japon kayıtlarından elde edilen 362 erişkin ve çocuğu içeren bir çalışmada; nöbet konusunda VNS' ye %50 yanıt oranı takiplerde 1. yılda %55.8, 2. yılda %57.7 ve 3. yılda %58.8 bulunmuştur (41, 62). Bizim çalışmamızda VNS uygulamasına yanıt oranı (nöbet sıklığında %50' den fazla azalma); 1 yıl boyunca takip edilen hastaların %54.9' unda, 2 yıl boyunca takip edilen hastaların %58.82' sinde, 5 yıl boyunca takip edilen hastaların %64' ünde, 7 yıl boyunca takip edilen hastaların %62.5' inde, 10 yıl boyunca takip edilen hastaların %40' ında elde edilmiştir ve bu sonuçlar literatürü desteklemektedir.

VNS cihazı implantasyonundan sonra geçen zaman ile VNS uygulamasının tedavi etkinliğinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (2). VNS cihazının implantasyonunun üzerinden geçen zaman arttıkça nöbet sıklığındaki azalma, VNS uygulamasının kümülatif etkisine bağlanabilir. Vural ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VNS uygulanan ve 24 ayın üstünde takip edilen pediatrik hastaların %63' ünde %50' nin üzerinde nöbet kontrolü bildirildi (2). DeGiorgio ve arkadaşları; 1. yılın sonunda kayda değer nöbet azalması ile VNS' nin etkinliğinin arttığını gösterdiler (2, 55). VNS uygulanan zaman ilerledikçe nöbet kontrolünde VNS' nin etkinliğinin arttığını gösteren bir başka çalışma da; VNS uygulanan hastalarda 1 yılda nöbet sıklığında %28 azalma varken, 5 yılda nöbet sıklığındaki azalmanın %72' ye ulaştığını göstermiştir (30, 99). Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki hastalarda da VNS uygulanan süre arttıkça daha yüksek oranda nöbet sıklığı azalması elde edilmiştir ve bu veriler, VNS uygulamasının nöbet sıklığını azaltmadaki kümülatif etkisini desteklemektedir. Çalışmamızdaki verilere bakıldığında; VNS cihazı implantasyonu sonrası 6. ayda %39, 1.yılda % 50, 2.yılda % 48, 5.yılda %72, 7.yılda %65 ve 10.yılda %44 oranında nöbet sıklığı azalması elde edilmiştir. Çalışmamızda özellikle ilk 5 yılda kümülatif olarak artmış nöbet sıklığı azalması dikkat çekicidir. VNS cihazı implantasyonunu takiben zamanla nöbet sıklığının

azalmasının sebebi, multiple etki mekanizması ile açıklanabilir. 5.yıldan sonra nöbet sıklığındaki azalmada bu kümülatif etkinin görülmemesinin nedeni, VNS jeneratörünün bataryasının tükenme aşamasına gelmesi ve bazı hastaların VNS jeneratörün revizyonu için operasyon amacı ile hastaneye geç başvurmalarına bağlanabilir.

Tuberoz skleroz gibi kortikal gelişim malformasyonları olan hastalarda VNS uygulamasının yararlı etkilerinin olduğu bildirilmektedir (14). Bizim çalışmamızda da tuberoz skleroz tanısı olan 1 pediatrik hastada VNS uygulaması sonrası ilk yılda nöbetlerinde %80' den fazla azalma (Mc Hugh Sınıflaması – sınıf 1A) gözlenmiştir.

Murphy ve arkadaşları (42) tarafından takip edilen VNS takılmış 96 dirençli epilepsi hastasında yapılan bir çalışmada; hastaların %18' inde 6 ay boyunca nöbetsizlik elde edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda VNS cihazı implantasyonu sonrasındaki takiplerinde hastaların %19.61' inde (10 hasta) uzun süreli nöbetsiz kalabildikleri bir period (minimum 1.5 ay ve üzeri) elde edilebilmiştir. Bu hastaların 4' ü erişkin gruba dahil iken, 6' sı pediatrik gruba dahildir. Özellikle pediatrik gruptaki hastaların nöbetsiz kalınan süreleri oldukça tatminkardır.

Murphy ve arkadaşları (42) tarafından takip edilen VNS takılmış 96 dirençli epilepsi hastasında yapılan bir çalışmada; daha önce korpus kallozotomi geçiren 7 hastanın 4' ünde nöbet sıklığı %50 azaldı ve daha önce rezektif cerrahiden yarar görmeyen 5 hastanın 4' ünde de yanıt mevcut idi. Bizim çalışmamızda hiçbir hastamız VNS uygulaması öncesinde rezektif epilepsi cerrahisi geçirmemiştir. 1 hastamız VNS cihazı implantasyonu sonrası sadece nöbet süresinde minimal azalması elde edilip, nöbet sayısında kayda değer bir azalma elde edemediği için 2 yıl sonra korpus kallozotomi cerrahisi geçirmiştir. Bu hastada kallozotomi cerrahisinden sonra VNS cihazı aktif çalışır halde bırakılmıştır ve bu şekilde nöbet sayısında oldukça anlamlı bir azalma elde edilmiş olup ilerleyen takiplerinde nöbetsizlik elde edilmiştir. Bu sinerjik etki dikkat çekici olup, yapılacak çalışmalarla etkisinin araştırılması gerekmektedir.

Özdoğan ve arkadaşları (29); VNS uygulanan ilaca dirençli epilepsisi olan 20 erişkin hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu hastalarda kullanılan

antiepileptik medikasyonda VNS uygulaması öncesi ve sonrası anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Tekin ve arkadaşlarının pediatrik grup üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada VNS öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında kullanılan antiepileptik miktarı arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (18). Tatum ve arkadaşları (29, 64), VNS uygulaması sonrası kullanılan antiepileptik ilaçların sayısında ve dozunda azalma bildirdiler. Murphy ve arkadaşları (42) tarafından takip edilen VNS cihazı takılmış 96 dirençli epilepsi hastasında yapılan bir çalışmada, VNS uygulaması sonrası kullanılan antiepileptik sayısında anlamlı bir azalma gözlemlenmemiştir. Bizim çalışmamızda, VNS cihazı implantasyonu öncesi ile sonrası karşılaştırıldığında kullanılan antiepileptik ilaç sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. VNS cihazı implantasyonu sonrası hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayılarında anlamlı bir azalma görülmemesinin nedeni; VNS öncesi ve sonrası uygulanan antiepileptik ilaç tedavilerindeki uygulamaların farklı nörologlar ile farklı şekillerde yapılmış olması olabilir. Antiepileptik ilaçların çoklu kullanımında bir standardizasyon yoktur.

Tatum ve arkadaşları (29, 64); VNS uygulaması sonrası nöbet süresi ve postiktal toparlanma açısından hastaları değerlendirmişlerdir. 21 hastanın 15' inde iyileşme gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hem erişkin grupta hem de pediatrik grupta; VNS uygulaması ile nöbet süresindeki azalma ve postiktal sürede azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. VNS uygulamasının status epileptikus üzerine de iyileştirici etkileri vardır. 13 yaşındaki bir hastada VNS uygulamasının dirençli jeneralize konvülfif status epileptikus' u başarılı bir şekilde durdurduğu bildirilmiştir (41, 100). Status epileptikus gelişikten sonra yoğun bakım ünitesine alınan 3 çocuğun, VNS uygulaması ile status epileptikus' unun erken durdurulabildiği ve yoğun bakım ünitesinden erken taburcu edilebildiği de bildirilmiştir (41, 101). Bizim çalışmamızda da status epileptikus nedeni ile sık yoğun bakım ünitesi yatışları olan 1 hastamızda VNS cihazı implantasyonu sonrası status epileptikus sayısı azalmış ve bu sayede yoğun bakım ünitesinde yatışları da azalmıştır. VNS uygulaması ile elde edilen bu durum, özellikle talamokortikal iletim vasıtasıyla kortikal eksitabiliteyi düzenleyerek

fokal nöbetin sekonder jeneralize olmasını ve primer jeneralize nöbetin yayılımını engellemesi ile açıklanabilir.

Cost-effectivity / maliyet- etkinlik çalışmaları; VNS tedavisinin uzun dönemde sağlık sistemine ciddi bir maliyet tasarrufu sağlayacağını göstermektedir (41). İlk bakışta VNS implantasyonu pahalı bir işlem olarak görünebilir. Fakat; epilepsi nöbetleri nedeni ile hastaların acil servis başvuruları ve yoğun bakım ünitesi yatışları uzun dönemde değerlendirildiği zaman VNS implantasyonunun daha cost-efektif (maliyet-etkin) olabileceği görülebilecektir. Özellikle VNS programlamasındaki düzenlemelerden sonra jeneratörün ömrünün artması ve VNS' ye cevaplı hastaların sayısında progresif artışlar bu düşüncüyü desteklemektedir (4). VNS tedavisi uygulanan dirençli epilepsili hastaların sağlık hizmetlerini inceleyen bir çalışma; VNS uygulanması sonrası hastaların acil servis başvurusunda, hastaneye yatışında, hastanede kalış süresinde ve poliklinik başvurusunda belirgin azalma olduğunu göstermiştir (41). Ayrıca VNS implantasyonu yapılan erişkin hastalar üzerindeki retrospektif bir çalışmada; ilk yılda %17 ($p=0,03$) ve ikinci yılda %42 ($p=0,01$)' lik acil servis başvurusu azalması gözlemlenmiştir (4). Bizim çalışmamızda da hem erişkin hem de pediatrik grupta, VNS uygulaması sonrası hastaların epileptik nöbet nedeni ile acil servis başvurusunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir. VNS tedavisi ile elde edilebilen bu faydalar sayesinde; sağlık hizmeti kullanımı tasarrufuna ek olarak hastaların kendilerinin ve bakıcılarının da yaşam kalitesinde artış sağlanabilmektedir.

Schlaepfer ve arkadaşları (45, 78); kronik tedaviye dirençli (2-6 adet antidepresan ilaçla tedaviye yanıtsız) depresyonu olan hastalarda sol VNS uygulamasının sonuçlarını raporlamışlardır. 3 ay sonra yanıt oranı %37 ve remisyon oranı %17 bulunmuştur. 1 yıl sonraki yanıt oranı %53 ve remisyon oranı %33 bulunmuştur. 2 yıl sonra ise yanıt oranı %53 ve remisyon oranı %40 bulunmuştur (45, 102). Rush ve arkadaşları (20, 79), çok merkezli çalışmalarında non-psikotik major depresyonlu hastalarda %40-50 iyileşme bildirmişlerdir. Sackeim ve arkadaşları (50, 61); VNS uygulanan hastalarda 3 ay sonra depresyonlarında %40 azalma ve hatta %21 tam şifa gerçekleştiğini görmüşlerdir. Torun ve arkadaşlarının (50) yaptığı bir çalışmada; anksiyetesi olan hastaların

%37,5' inde düzelme ve depresyon oranında da %57 azalış bildirilmiştir. 2010 yılında Bajbouj ve arkadaşları (20, 80); VNS uygulaması ile major depresyonda %53,1 yanıtılık ve %38,9 remisyon bildirmişlerdir. Yine 2010 yılında Ashton ve arkadaşları (20, 81); VNS cihazının çıkartılması sonrası depresyonu nükseden hastalara dikkat çekmiştir. Blummer ve arkadaşları (50, 60); VNS uygulanan dirençli epilepsi hastalarında disfori geliştiğini ancak uzun takipler sonrasında ise depresyonda azalış olduğunu bildirmişlerdir. Hope ve arkadaşları (50, 59); VNS uygulanan hastalarda 6 ay sonrasında depresyonlarında azalma bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 33 erişkin grup hastanın 32 tanesi Beck Depresyon Envanteri ölçeği ile değerlendirilmiştir. 1 hastada otizm spektrum bozukluğu olduğu için bu ölçek ile değerlendirmeye uygun bulunmamıştır. VNS cihazı implantasyonu sonrası 6.ayda ortalama %24.6 ve 12.ayda ortalama %35.7 oranında depresyon azalması gözlenmiştir. Pediatrik gruptaki hastaların 18' in 17 tanesi Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği ile değerlendirilmiştir. 1 hastada otizm spektrum bozukluğu olduğu için bu ölçek ile değerlendirmeye uygun bulunmamıştır. VNS cihazı implantasyonu sonrası 6.ayda ortalama %13.1 ve 12.ayda ortalama %20.5 oranında depresyon azalması gözlenmiştir. Bu sonuçlar hem erişkin gruptaki hem de pediatrik gruptaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir($p<0.05$). Bu antidepresan etki, kronik VNS uygulamasının epilepsili hastalarda BOS' da serotonin aktivitesinin bir göstergesi olan 5-HIAA seviyesini artırması ve serotonin seviyesinin artmasıyla ilgisi olması ile açıklanabilir.

VNS uygulamasının ilaca dirençli epilepsili hastalarda nöbet kontrolüne ek olarak kognitif işlevler ve duygudurum üzerine de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (50). VNS' nin yaşam kalitesi (QOL), kognitif işlevler, duygudurum üzerine etkileri birçok araştırmada da incelenmiştir. Bir kısım çalışmalar olumlu sonuçlarının olduğunu bildirirken, bir kısım çalışmalar da değişiklik olmadığını bildirmektedir (50).

Hope ve arkadaşları (50, 66); VNS öncesi ve VNS sonrası 6' ncı ayda yaptıkları değerlendirmelerde, hastalarda kognitif işlev değişikliği olmadığını bildirdiler. Tekin ve arkadaşlarının pediatrik grup üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada; yaşam kalitesi, dikkat ve psikiyatrik ölçeklere göre yapılan değerlendirmelerde VNS öncesi, VNS sonrası 1. ve 2. yılda istatistiksel olarak

anamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (18). Japon kayıtlarından elde edilen 362 erişkin ve çocuğu içeren bir çalışmada; nöbet azalmasına paralel olarak yaşam kalitesi iyileşmesi de 1. yılda %44.3, 2. yılda %51.1 ve 3. yılda %54.7 idi (41, 62). Lennox-Gastaut sendromu ile dirençli multiple parsiyel nöbetleri olan hastaların 1,5 yıl takip edildiği bir çalışmada, kognitif işlevlerde iyileşme gözlemlenmemesine rağmen postoperatif erken dönemde başlayıp zaman geçtikçe artan sosyal ilişkilerde iyileşme gözlemlenmiştir (50, 103). Hallbook ve arkadaşları (50, 57) dirençli epilepsisi olan 15 çocuk üzerinde VNS' nin nöbet, kognitif işlev, yaşam kalitesi, duygudurum üzerine etkilerini incelemiştir. Nöbet sıklığı ve nöbet şiddetinde azalma saptamışlar ancak kognitif işlevlerde bir değişiklik gözlemlemediklerini bildirdiler. 15 çocuğun 12' sinde yaşam kalitesinde iyileşme, 5 çocukta depresyonda iyiye gidiş, 11 çocukta da duygudurum düzelmesi olduğunu gözlemlenmiştir (50, 57). Klinkenberg ve arkadaşları (18, 68); nöbet sıklığındaki azalmadan bağımsız olarak yaşam kalitesi skorlarında iyileşme ve duygudurum (mood) iyileşmesi elde edildiğini bildirmiştir. Dodrill ve arkadaşları (50, 58); VNS uygulanan hastalarda dikkat ve duygudurum' da olumlu gelişmeler olduğunu göstermiştir.

VNS uygulaması nöbet oluşumunu azaltmakla kalmayıp, epilepsiye bağlı gelişebilen öğrenme, hafıza bozukluklarını da iyileştirebilir (30). Ghacibeh ve arkadaşları (20, 92); VNS uygulamasının öğrenme üzerine etkisinin olmadığını fakat belleği iyileştirdiğini gözlemleniler.

VNS' nin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için Avrupa ve Kanada' yı içeren çok merkezli prospektif randomize kontrollü bir çalışmada dirençli fokal epilepsili erişkinler incelendi. Hastaların yarısı medikal tedavi + VNS alırken diğer yarısı da sadece medikal tedavi aldı. VNS alan hastalarda yaşam kalitesinde belirgin iyileşme mevcuttu (41, 104).

Bizim çalışmamızdaki hastaların; %33'ünde duygudurumlarında iyileşme, %53' ünde yaşam kalitelerinde artma, %37' sinde kognitif durumlarında iyileşme, %29' unda sosyal ilişkilerde düzelme gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar literatürü destekler niteliktedir. Bu olumlu etkilerin nedeni olarak, VNS uygulaması sonrası ratlarda yapılan çalışmalardaki hipokampus ve korteksteki fibroblast growth faktör ve brain-derived nörotrofik faktör ekspresyonu artması,

hipokampal atrofiyi azaltarak nöbet oluşumunu azaltması yanında epilepsiye bağlı gelişen öğrenme, hafıza ve duygudurum bozukluklarının da iyileşmesini açıklayabilir.

VNS uygulamasının uyanıklığı/alertliği de artırabildiği ifade edilmektedir (30). Özellikle serebral palsi (CP) 'li hastalarda uyanıklığı artırarak yaşam kalitesini de artırmıştır (17). VNS uygulaması ile dirençli epilepsisi olan erişkin hastalarda gündüzleri devamlı olan uyku halinde azalma ve tanıma hafızasında artış bildirilmiştir (42). Bizim çalışmamızda VNS uygulaması ile hastaların %33.3' ünde uyanıklık ve dikkatte iyileşme gözlenmiştir.

Rawlins 1997 yılında, medikal tedaviye dirençli epilepside nöbetlerin kontrolü için VNS implantasyonu gerçekleştirdiği çocuklarda; görevlere/derslere dikkatini vermekte iyileşme ve diğer insanlar ile işbirliği yapmada artmanın olduğu sosyalleşmede iyileşme gözlemlendi (84, 85). Bizim çalışmamızdaki pediatrik grubu incelediğimizde ise bu gruptaki hastaların %28' inde kendisine verilen görevlere/derslere dikkatini vermekte iyileşme gözlemlenmiştir. Ayrıca çalışmamızdaki pediatrik gruptaki hastaların %39' unda diğer insanlarla işbirliği yapmada artma sağlanarak ortak aktivitelere katılma durumlarında iyileşme gözlemlenmiştir.

VNS; epileptik nöbeti azalmanın yanı sıra psikososyal etkenlerde iyileşme sağlar. Ergene ve ark (4, 90); hafıza, depresyon, fonksiyonel kısıtlamalar, fiziksel ve emosyonel iyilik ile ilişkili QOLIE-10 anketi ile VNS hastalarının yaşam kalitesi (QOL)' ni değerlendirdiler ve hastaların nöbet azalmasından bağımsız olarak yaşam kalitelerinde iyileşme gözlediler. VNS implante edilmiş hastalar üzerinde yapılan bir kohort çalışması da benzer sonuçları bildirmiştir (4, 105). Bizim çalışmamızda da erişkin gruptaki hastalar QOLIE-31 ile ve pediatrik gruptaki hastalar da QOLIE-48 ile değerlendirilmişler ve yaşam kalitelerinde anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir.

Obezite için klasik tedavi yöntemleri; düşük kalorili diyet, ilaç tedavileri, danışmanlık hizmeti, egzersiz ve cerrahi girişimleri içerir. Cerrahi girişimler, obezite için kesin tedavi yöntemleridir fakat komplikatif ve major cerrahilerdir. Bu yüzden bağırsak-beyin etkileşimi ile yani VNS ile obezitenin tedavisi umut vaat etmektedir (20). Bodenlos ve arkadaşları (20, 69); VNS uygulanan hastalarda

gıda alımı arzusunda azalma buldular. Pardo ve arkadaşları (20, 70); major depresyon tedavisi amacı ile VNS uygulanan hastalarda depresyon iyileşmesi ile ilişkisiz olarak kilo kaybı bildirdiler. Bizim çalışmamızda da 1 hastada obezite mevcut idi ve VNS cihazı implantasyonu sonrası hastada tokluk hissi oluşarak kilosu normal değerlere düşmüştür.

Elliot ve arkadaşları tarafından 141 epilepsili çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada VNS uygulanmasında %6.4 oranında komplikasyon (major veya minor) (derin-yüzeysel enfeksiyon, pnömotoraks, seroma-hematoma, öksürük, boyun ağrısı, horlama) gözlenmiştir (3, 98).

Vural ve arkadaşlarının pediatrik grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %50' sinden fazlasında stimülasyona bağlı yan/istenmeyen etkiler (boğaz ağrısı, öksürük, ses kabalaşması, hipersalivasyon) gözlenmiştir. Bu semptomlar hafif ve geçici nitelikte olduğu için VNS cihazının çıkartılmasına gerek görülmemiştir (2). Bizim çalışmamızda, VNS uygulanan hastaların %78.43' ünde yan etki gözlenmiştir. Hastaların %21.57' sinde hiçbir yan etki gözlenmezken, %50.98' inde en az birden fazla yan etki gözlemlenmiştir. En sık görülen yan etkiler, ses kısıklığı ve öksürüktür. Hastalarda gözlenen diğer yan etkiler; dispne, dispepsi, disfaji, baş ağrısı, boğaz ağrısı, hipersalivasyon, bulantı-kusma, baş dönmesidir. Bu yan etkilerin hepsi zaman geçtikçe ve takiplerde stimulus parametreleri revize edilerek ortadan kaybolmuştur.

VNS uygulamasında enfeksiyon oranları %3-%7 civarlarındadır. Genellikle intravenöz antibiyotikler ve VNS cihazının çıkartılması ile tedavi edilirler. Bazı klinisyenler bu şekildeki vakaları sadece oral antibiyotikler ile tedavi etmeyi denemişlerdir (4). VNS cihazına bağlı geç komplikasyonlar olarak yara ayrışması, yara distrofisi veya geç enfeksiyon gelişimi de dahil edilebilir (40). VNS implantasyonlarının %1 ila %2' sinde jeneratör bölgesinde sıvı birikimi (enfeksiyonlu veya enfeksiyonsuz) oluşur ve aspirasyon + antibiyotikler ile iyileşir (41). Cilt bütünlüğü intakt ve fonksiyone bir VNS cihazı olan enfeksiyon vakalarında; ilk basamak tedavi konservatif tedavidir, eğer başarısız olunursa tüm yazarlar tarafından cihazın çıkartılması önerilmektedir (40). Bizim çalışmamızdaki hastaların %1.96 (1 hasta)' sında enfeksiyon gelişmiştir. Bu enfeksiyon ameliyat yerindeki dikiş hattında gözlenmiş ve lokal antibiyotikli

pomad ile oral antibiterapi sayesinde VNS cihazının çıkartılmasına gerek kalmadan iyileşmiştir.

VNS malfonksiyonu ve infeksiyonu nedeni ile cerrahi revizyonu içeren en uzun takipli serilerden birisi Chouch (40, 95) tarafından bildirilmiştir. Chouch' un serisinde hastaların %46'sı; jeneratör ömrünün tükenmesi (%27), etkinlikte noksanlık (%9), lead malfonksiyonu (%8) ve infeksiyon (%2) nedeni ile cerrahi revizyona gittiler.

VNS uygulamasının başarısızlık oranı %4-16,8 civarında bildirilmiştir (40).2012 yılında Dlohuy ve arkadaşları (40, 94) VNS lead revizyon vakalarında malfonksiyon nedenleri olarak; vakaların %64' ünde intrinsek mikrolezyonlar, %12' sinde görülen bir kırılma, %8' inde kısa devre ve %4' ünde elektrod coil' inin dislokasyonunu buldular. Bizim çalışmamızda da 1 hastada bataryası bitmiş olan VNS cihazının jeneratörünün revizyonu cerrahisinde intraoperatif olarak kablolar hasarlanmıştır.

Dirençli epilepsili hastaların yaklaşık olarak 1/3' ünde VNS etkisiz bulunmuştur (30). VNS cihazının üretici firması olan Cyberonics, Inc. 'nin iddialı bir önerisi de şudur; eğer VNS uygulamasından 18 ay sonra nöbet sıklığında %50' lik bir azalma gözlemlenmezse ve aile memnuniyeti yoksa, VNS cihazı deaktive edilir ve çıkartılır ancak nervus vagus hasarlanması riskinden kaçınmak için lead' ların yerinde bırakılması önerilmektedir (14, 106). Bizim çalışmamızda VNS uygulamasından ailenin memnuniyeti sorgulandığında hastaların %72' si memnun olduğunu bildirmiştir ve VNS uygulamasından memnun kalmayan hastaların hiçbirinde VNS cihazı çıkartılmamıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucunda, dirençli epilepsi nedeni ile vagal sinir stimülatörü cihazı implante edilen hastaların ilerleyen yıllardaki takiplerinde nöbet sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir. VNS uygulaması sonrası geçen süre arttıkça nöbet sıklığında kümülatif azalmanın görülmesi dikkat çekicidir. Fakat vagal sinir stimülasyonu uygulaması öncesi ile sonrası karşılaştırıldığında hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayılarında anlamlı bir azalmanın olmadığı görülmüştür. Vagal sinir stimülasyonu sonrası nöbet süresinde, postiktal sürede ve nöbet nedeni ile acil servise başvuru sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmektedir. Ayrıca hastaların depresif durumlarında ve yaşam kalitelerinde de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardır. Ek olarak, vagal sinir stimülasyonu uygulamasının dirençli epilepsili hastaların nöbet şiddetine, duygudurumuna, uyanıklığına/alertliğine, diğer insanlarla ortak aktivitelere katılma durumuna, kognitif durumuna ve sosyal ilişkilerine de olumlu yararlar sağlayabilmesi dikkat çekicidir.

Antiepileptik ilaçlara dirençli epilepsisi olan ve rezektif epilepsi cerrahisine uygun olmayan hastalar için vagal sinir stimülatörü cihazı implantasyonu işlemi, nöromodülatif palyatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. VNS uygulamasının hastaların nöbet sıklıklarına, psikososyal durumuna, kognitif fonksiyonlarına ve yaşam kalitesine olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, etki mekanizması halen kesin olarak anlaşılamamıştır. Bu yüzden daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Epilepsi, serebrumdaki nöronlarda anormal elektriksel hiperaktivite ile karakterize olan kronik serebral fonksiyon bozukluğudur. Epilepsinin birinci basamak tedavisi medikal tedavi olmasına rağmen hastaların yaklaşık 1/3'ünde nöbetler antiepileptik ilaçlara dirençlidir. Bu sebeple, antiepileptik ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı ve rezektif epilepsi cerrahisinin uygun olmadığı durumlarda vagal sinir stimülatörü implantasyonu palyatif ve alternatif bir tedavidir.

Bu çalışmanın amacı, dirençli epilepsisi olan erişkin ve pediatrik hastalarda vagal sinir stimülasyonu uygulamasının nöbet sıklığına, kullanılan antiepileptik ilaç sayısına, nöbet süresine, postiktal süreye, nöbet şiddetine, kognitif duruma, duyguduruma, sosyal ilişkilere ve yaşam kalitesine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızın sonucunda; dirençli epilepsi nedeni ile vagal sinir stimülatörü cihazı implante edilen hastaların nöbet sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Fakat vagal sinir stimülasyonu uygulaması öncesi ile sonrası karşılaştırıldığında hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayılarında anlamlı bir azalmanın olmadığı görülmüştür. Çalışmamızdaki hastalarda vagal sinir stimülasyonu sonrası nöbet süresinde, postiktal sürede ve nöbet nedeni ile acil servise başvuru sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmektedir. Ayrıca hastaların depresif durumlarında ve yaşam kalitelerinde de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardır. Çalışmamızın sonuçları, literatür verilerini destekler niteliktedir.

8. ABSTRACT

Epilepsy is a chronic cerebral dysfunction that characterized by abnormal electrical hyperactivity in neurons in the cerebrum. Although the first-line treatment of epilepsy is medical therapy, seizures are resistant to antiepileptic drugs in approximately 1/3 of patients. For this reason, vagal nerve stimulator implantation is a palliative and alternative treatment in cases where antiepileptic drug therapy is insufficient and resective epilepsy surgery is not suitable.

The aim of this study is to investigate the effects of vagal nerve stimulation application on seizure frequency, number of antiepileptic drugs used, seizure duration, postictal duration, seizure severity, cognitive status, mood, social relations and quality of life in adult and pediatric patients with resistant epilepsy.

As a result of our study; A statistically significant decrease in the number of seizures was observed in patients who were implanted with a vagal nerve stimulator device due to resistant epilepsy. However, there was no significant decrease in the number of antiepileptic drugs used by the patients before and after the vagal nerve stimulation application. A statistically significant decrease is observed in the duration of seizures, postictal duration, and the number of admissions to the emergency due to seizures in patients in our study after vagal nerve stimulation. There is also a statistically significant improvement in the depressive states and quality of life of the patients. The results of our study support the literature.

9. KAYNAKLAR

1. Yang J, Hoon J. The present and future of vagus nerve stimulation. J Korean Neurosurg Soc 62 (3): 344-352, 2019
2. Vural Ö, Serdaroglu A, Kurt ANC, Hirfanoğlu T, Kurt G. Dirençli epilepsili çocuklarda ilaç dışı tedavinin etkinliği. Güncel Pediatri JCP 2019;17(2):243-252
3. Ilgınel MT, Güneş Y, Yılmaz DM, Tunay DL, Karacaer F, Biricik E. Journal of Anesthesia - JARSS 2017; 26 (1): 40 – 45
4. Oliveira TVHF, Francisco AN, Junior ZD, Stebel SL. The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. Arq Neuropsiquiatr 2017;75(9):657-666
5. Rhaya LJ, Christopher GW. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. Journal of Inflammation Research 2018;11 203–213
6. Çetinkaya Çat F, Okan MS. Evaluating the First Type of Seizure and Variety of Seizures in Resistance Epileptic Patients. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S29-34.
7. Kaculini C M, Tate-Looney A J, Seifi A (March 17, 2021) The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. Cureus 13(3): e13953. DOI 10.7759/cureus.13953
8. Labat R: Traité Akkadien de Diagnostics et Pronostics Médicaux . Académie internationale d'histoire de sciences, Paris, France; 1951.
9. Reynolds EH: Atlas: Epilepsy Care in the World. World Health Organization Press, Geneva, Switzerland; 2005.
10. A tablet on epilepsy . (2013). Accessed: February 19, 2020: https://cdli.ox.ac.uk/wiki/doku.php?id=tablet_on_epilepsy.
11. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia, 52(6):1052–1057, 2011 doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x
12. Shorvon SD. (2011b) The etiological classification of epilepsy. In Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R (Eds). The causes of epilepsy. Common and

uncommon causes in adults and children. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 21–23.

13. Özdoğan S. İlaça dirençli erişkin epilepsi hastalarında vagus siniri stimülatörü kullanılması jeneralize-parsial nöbet sayıları ve medikal tedavi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, 2011
14. Ekmekçi H, Kaptan H. Vagus Nerve Stimulation. Open Access Maced J Med Sci. 2017 Jun 15; 5(3):391- 394.
<https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.056>
15. Amar AP, Levy ML, Apuzzo MLJ. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy, in Neurosurgical Operative Atlas, S. Rengachary, Ed. Chicago, IL: American Association of Neurological Surgeons, 2000; 9: 179–188.
16. Miller JW, Hakimian S. Surgical Treatment of Epilepsy. Continuum (Minneapolis) 2013;19(3):730–742
17. Bek S, Erdoğan E, Gökçil Z. Vagal Sinir Stimülasyonu ve Hasta Seçimi. Epilepsi 2012;18(Ek 1):63-67. DOI: 10.5505/epilepsi.2012.96168
18. Gazeteci Tekin H, Köse S, Gökben S. Erermiş S, Turhan T, Tekgöl H et al. The Effect of Vagal Nerve Stimulation on the Quality of Life in Pediatric Cases. J Pediatr Res 2017;4(3):137-42 DOI: 10.4274/jpr.43434
19. Velioğlu SK. İlaça Dirençli Epilepsisi Olan Çocuklarda Farmakolojik Olmayan Alternatif Tedavi Yaklaşımları: Vagus Sinir Stimülasyonu ve Ketojenik Diyet. Epilepsi 2014;20(Ek 1):59-63. DOI: 10.5505/epilepsi.2014.29591
20. Ogbonnaya S, Kaliaperumal C. Vagal nerve stimulator: Evolving trends. J Nat Sci Biol Med. 2013;4(1):8-13. doi:10.4103/0976-9668.107254
21. Aston-Jones G, Shipley MT, Chouvet G, Ennis M, van Bockstaele E, Pieribone V, et al. : Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. Prog Brain Res 88 : 47-75, 1991
22. Kahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure

- suppression in rats. *Epilepsia*. 2001;42(5):586-9.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.09700.x>
23. Lulic, Dzenan, Amir Ahmadian, Ali A. Baaj, Selim R. Benbadis, and Fernando L. Vale. " Vagus nerve stimulation". *Neurosurgical Focus FOC* 27.3 (2009): E5. < <https://doi.org/10.3171/2009.6.FOCUS09126>>. Web. 1 Feb. 2022.
 24. Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL: Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia* 31 (2 Suppl):S20–S26, 1990
 25. Woodbury DM, Woodbury JW: Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 31 (2 Suppl):S7–S19, 1990
 26. McLachlan RS: Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 34:918–923, 1993
 27. Penry JK, Dean JC : Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 31 Suppl 2 : S40-S43, 1990
 28. Özdoğan S, Düzkalır AH, Sabuncuoğlu H, Gökçil Z, Erdoğan E. Vagal Sinir Stimülasyonu. *Türk Nöroşir Derg* 2014, Cilt: 24, Sayı: 2, 147-152
 29. Ozdogan S, Nurhat RH, Duzkalir AH, Yuce D, Sabuncuoglu H, Gokcil Z, Erdogan E. Vagal Nerve Stimulation Effects on Generalized-Partial Seizures and Medication in Adult Drug- Resistant Epilepsy Patients. *Turk Neurosurg*. 2016;26(3):347-51. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.8534-13.2. PMID: 27161459.
 30. Navidhamidi M, Mehranfarid N. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy: a brief review. *Neuropsychiatry (London)* (2016) 6(4), 149–160
 31. Zabara J: Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61 (Suppl): S162, 1985
 32. Miller JW: The role of mesencephalic and thalamic arousal systems in experimental seizures. *Prog Neurobiol* 39:155– 178, 1992
 33. Krah SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:709-14.

34. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, et al. Effects of Vagus nerve stimulation on amino acids, and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20:221-7.
35. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH: Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 22:53–62, 1995
36. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic Vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:983-90.
37. Kuba R, Nesvadba D, Brazdil M, et al. Effect of chronic vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges. *Seizure* 19(6), 352- 355 (2010).
38. Wang H, Chen X, Lin Z, et al. Long-term effect of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges in refractory epilepsy. *J. Neurol. Sci* 284(1-2), 96–102 (2009).
39. Hallbook T, Lundgren J, Blennow G, et al. Long term effects on epileptiform activity with vagus nerve stimulation in children. *Seizure* 14(8), 527-533 (2005).
40. Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*. 2017 Apr;58 Suppl 1:85-90. doi: 10.1111/epi.13678. PMID: 28386925.
41. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & Behavior* 88 (2018) 2–10
42. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simon S, Hudson S. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Jun;157(6):560-4. doi: 10.1001/archpedi.157.6.560. PMID: 12796236
43. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al. Vagus nerve stimulation for depression: Efficacy and safety in a European study. *Psychological Med*. 2008; 38:651–661.

44. Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center, J Neurosurg Pediatr. 2016;18(1):97-104.
<https://doi.org/10.3171/2016.1.PEDS15534>
45. Howland RH. Vagus Nerve Stimulation. Current Behavioral Neuroscience Reports. 2014 Jun;1(2):64-73. DOI: 10.1007/s40473-014-0010-5. PMID: 24834378; PMCID: PMC4017164.
46. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(3):493–500.
47. Boon P, Vonck K, Van Walleghem P, D'Havé M, Caemaert J, De Reuck J. Vagus nerve stimulation for epilepsy, clinical efficacy of programmed and magnet stimulation. Acta Neurochir Suppl. 2002;79 Suppl:93-8.
48. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, Eisenschenk S, Gilmore R, Reid S, et al: Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. Neurology 63:1124– 1126, 2004
49. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized activecontrol trial. Neurology 1998; 51: 48-55.
50. Torun G, Midi İ, Ağan K, Zaimoğlu S, Bingöl CA. Vagal Sinir Stimulasyonunun Nöbetler, Bilişsel İşlevler ve Duygudurum Üzerine Etkileri. Epilepsi 2007;13(1):21-24
51. Henry TR Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. Neurology 2002;59(6 Suppl 4):S3-14.
52. Müller K, Fabó D, Entz L, Kelemen A, Halász P, Rásonyi G, et al. Outcome of Vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. Epilepsia 2010;51 Suppl S3:98-101.
53. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy, and predictors of response. J Neurosurg 2011;115:1248-55.
54. Bao M, Zhou J, Luan GM. Treatment of drug-resistant epilepsy with Vagus nerve stimulation-review of 45 cases. Chin Med J 2011;124:4184-8.

55. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al : Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-1200.
56. Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagal nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42:1148-52.
57. Hallbook T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Stromblad LG, Rosen I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005 ;14(7):504-13.
58. Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2:46-53.
59. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. Self- Reported Mood Changes following 6 Months of Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav* 2001; 2:335- 342.
60. Blumer D, Davies K, Alexander A, Morgan S. Major Psychiatric Disorders Subsequent to Treating Epilepsy by Vagus Nerve. Stimulation *Epilepsy Behav* 2001;2:466-472.
61. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2001 ;25:713-28.
62. Kawai K, Tanaka T, Baba H, Bunker M, Ikeda A, Inoue Y, et al. Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. *Epileptic Disord* 2017;19:327–38.
63. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY: Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: Results from the vagus nerve stimulation therapy. Patient Outcome Registry. *Neurosurgery* 55: 1086–93, 2004
64. Tatum WO, Johnson KD, Goff S, Ferreira JA, Vale FL: Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology* 56:561–563, 2001

65. Wheeler M, De Herdt V, Vonck K, Gilbert K, Manem S, Mackenzie T, Jobst B, Roberts D, Williamson P, Van Roost D, Boon P, Thadani V: Efficacy of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy among patient subgroups: A re-analysis using the Engel classification. *Seizure* 20(4): 331-335, 2011
66. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. No Evidence for Cognitive Side Effects after 6 Months of Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav* 2001;2:351- 356
67. Helmstaedter C, Hoppe C, Elger CE. Memory alterations during acute high-intensity vagus nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001;47:37-42.
68. Klinkenberg S, Majoie HJ, van der Heijden MM, Rijkers K, Leenen L, Aldenkamp AP. Vagus nerve stimulation has a positive effect on mood in patients with refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:336-40.
69. Bodenlos JS, Kose S, Borckardt JJ, Nahas Z, Shaw D, O'Neil PM, et al. Vagus nerve stimulation acutely alters food craving in adults with depression. *Appetite* 2007;48:145-53.
70. Pardo JV, Sheikh SA, Kuskowski MA, Surerus-Johnson C, Hagen MC, Lee JT, et al. Weight loss during chronic, cervical Vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity. *Int J Obes* 2007;31:1756-9.
71. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000;5:262-9.
72. Revesz D, Tjernstrom M, Ben-Menachem E, Thorlin T. Effect of Vagus nerve stimulation on rat hippocampal progenitor proliferation. *Exp Neurol* 2008;214:259-65.
73. Buturak V, Bakar B. A new therapy modality for treatment-resistant depression: Vagal nerve stimulation. *Journal of Mood Disorders* 2014;4(4):167-74
74. Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, Frazer A. Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by vagal nerve stimulation. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:1884-95.

75. Biggio F, Gorini G, Utzeri C, Olla P, Marrosu F, Mocchetti I, Follesa P. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:1209- 21.
76. Mula M. Epilepsi ve Depresyon: Klinik Problemler ve Terapötik Yaklaşımlar. *Epilepsi* 2012;18(3):1-8. DOI: 10.5505/epilepsi.2012.42714
77. Kılınç S, Torun F. Türkiye'de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri. *Dirim Tıp Gazetesi* 2011: yıl: 86 sayı: 1 (39-47)
78. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al. Vagus nerve stimulation for depression: Efficacy and safety in a European study. *Psychological Med*. 2008; 38:651–661.
79. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus Nerve stimulation for treatment resistant depressions: A multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47:276-86.
80. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, et al. Two-year outcome of Vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Clin Psychopharmacol* 2010;30:273-81.
81. Ashton AK. Depressive Relapse after Vagus nerve stimulator Explantation. *Am J Psychiatry*.2010;167:719-20.
82. Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Enhancement of the function of rat serotonin, and norepinephrine neurons by sustained Vagus nerve stimulation. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:272-80.
83. Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M, Biersack HJ, Maier W, Broich K. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatr Res*. 2005;139:165-79.
84. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy & Behavior* 1, 93–99 (2000). doi:10.1006/ebch.2000.0046
85. Rawlins P. Are there benefits, in addition to improved seizure control, for children receiving vagus nerve stimulation? *Epilepsia* 1997;38(Suppl 8):155–6.

86. Beck AT. Depression: clinical, experimental, and theoretical aspects. New York: Hoeber, 1967.
87. Tetik Küçükkelçi D. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HADS) üzerine bir çalışma. Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi, 2019; 3(5), 85-91.
88. Aysev A, Ulukol B, Ceyhun G. Çalışan ve okuyan çocukların ‘çocuklar için depresyon ölçeği’ ile değerlendirilmesi. Ankara Üni. Tıp Fak. Mecmuası 2000. Cilt 53. Sayı 1. Sayfa 27-30
89. Mollaoğlu M, Durna Z, Bolayir E. Validity and Reliability of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) for Turkey. *Noro Psikiyatr Ars.* 2015;52(3):289-295. doi:10.5152/npa.2015.8727. Arch Neuropsychiatr 2015; 52: 289-295 • DOI 10.5152/npa.2015.8727
90. Ergene E, Behr PK, Shih JJ. Quality of life assessment in patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav.* 2001;2(3):284-7. <https://doi.org/10.1006/ebep.2001.0173>
91. Clark KB, Smith DC, Hassert DL, Browning RA, Naritoku DK, Jensen RA. Post-training electrical stimulation of vagal afferents with concomitant Vagal efferent inactivation enhances memory storage process in rat. *Neurobiol Learn Mem* 1998;70:364-73.
92. Ghacibeh GA, Shenker JJ, Shenal B, Uthman BM, Heilman KM. The influence of Vagus nerve stimulation on Memory. *Cogn Behav Neurol* 2006;19:119-22.
93. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömlad LG, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behavior and mood. *Seizure* 2005;14:504-13.
94. Dlouhy BJ, Viljoen SV, Kung DK, et al. Vagus nerve stimulation after lead revision. *Neurosurg Focus* 2012;32:E11.
95. Couch JD, Gilman AM, Doyle WK. Long-term expectations of vagus nerve stimulation: a look at battery replacement and revision surgery. *Neurosurgery* 2016;78:42–46.
96. Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a single center longitudinal study of 143 patients. *Seizure* 2013;22:827–833.

97. Aalbers MW, Rijkers K, Klinkenberg S, et al. Vagus nerve stimulation lead removal or replacement: surgical technique, institutional experience, and literature overview. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157:1917– 1924.
98. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 491-500.
99. Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, et al. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. *Seizure* 13(8), 587-590 (2004).
100. Winston KR, Levisohn P, Miller BR, Freeman J. Vagal nerve stimulation for status epilepticus. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:190–2.
101. Zamponi N, Rychlicki F, Corpaci L, Cesaroni E, Trignani R. Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children. *Neurosurg Rev* 2008;31:291–7.
102. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30:273–281. [PubMed: 20473062]
103. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus Nerve Stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 2006; 15: 483-90.
104. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, Colicchio G, Iudice A, Tinuper P, et al. The longterm effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLsE (open prospective randomized longterm effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014;55:893–900.
105. Cramer JA. Exploration of changes in health-related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav*. 2001;2(5):460-5. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0248>
106. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005; 29: 493– 500. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.01.004> PMID:15820552