



Vagal Sinir Stimülasyonu: Endikasyonlar ve Sonuçlar

Vagal Nerve Stimulation: Indications and Results

Efdal ERDOĞAN, Ersin ERDOĞAN

Neuroplex Beyin, Sinir, Ağrı ve Epilepsi Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezi, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Efdal ERDOĞAN ✉ efdalakkaya@hotmail.com

ÖZ

Epilepsi hastalığı, nöbetlerle karakterize bir hastalık olup dünya çapında prevalansı yaklaşık %0,5-%1'dir. Epilepsili hastaların yaklaşık üçte biri ilaca dirençli gruptadır. İlaça dirençli epilepsilerin büyük bir bölümünü de parsiyel nöbetleri olan hastalar oluşturmaktadır. İyi seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon ya da diskonneksiyon yöntemleri oldukça iyi sonuç vermektedir. Ancak rezektif cerrahi adayı olamayan hastalarda vagal sinir stimülasyonu iyi bir seçenektir. Bu sistem, klavikula altına implante edilmiş bir sinyal jeneratörü ve karotis kılıfında yer alan sol vagus siniri etrafına yerleştirilen sarmal elektrodlardan oluşur. 1997 yılında vagal sinir stimülasyonu yöntemi, FDA tarafından parsiyel başlangıçlı, tedaviye dirençli 12 yaş üstü hastalar için onay almıştır. Yıllar içerisinde edinilen deneyimler ve yayınlanan sonuçlar ile çocuklarda da etkili olduğu gösterilmiş ve 2017 yılında FDA tarafından onay yaş sınırı 4'e indirilmiştir. Bununla birlikte vagal sinir stimülasyonu, jeneralize epilepsili hastalarda da nöbet kontrolünün sağlanmasında ek tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Posttravmatik epilepsi ve tuberoskleroz hastalarında da etkili olduğu bilinen vagal sinir stimülasyonu, Lennox-Gastaut sendromunda, drop atakların önlenmesinde akla gelen yöntemlerden biridir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Epilepsi, İlaça dirençli epilepsi, Vagal sinir stimülasyonu

ABSTRACT

Epilepsy is a disease characterized by seizures, with a worldwide prevalence of approximately 0.5% to 1%. Approximately one-third of patients with epilepsy are in the drug-resistant group. Patients with partial seizures constitute the majority of drug-resistant epilepsies. Surgical resection or disconnection methods give very good results in well-selected patients. However, vagal nerve stimulation is a good option in patients who are not candidates for resective surgery. This system consists of a signal generator implanted under the clavicle and coiled electrodes placed around the left vagus nerve in the carotid sheath. In 1997, the vagal nerve stimulation method was approved by the FDA for patients over 12 years of age with partial onset and refractory to treatment. With the experience gained over the years and published results, it has been shown to be effective in children as well, and the age limit for approval was reduced to 4 by the FDA in 2017. In addition, VNS is also used as an adjunctive treatment method for seizure control in patients with generalized epilepsy. VNS, which is effective in patients with posttraumatic epilepsy and tuberous sclerosis, is one of the methods that comes to mind in the prevention of drop attacks in Lennox-Gastaut syndrome.

KEYWORDS: Epilepsy, Drug-resistant epilepsy, Vagal nerve stimulation

■ GİRİŞ

Epilepsi hastalığı, nöbetlerle karakterize, kişinin özel ve çalışma hayatını büyük ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Dünya çapında epilepsi prevalansı yaklaşık %0,5-%1 civarında olup neredeyse hastaların üçte biri ilaca dirençli

gruptadır. Uygun şekilde seçilmiş iki veya daha fazla anti epileptik ilacın, monoterapi ya da kombinasyon tedavisi şeklinde, yeterli ve uygun dozda, yeterli sürede denenmesine rağmen nöbetlerin kontrol altına alınmadığı durum ilaca dirençli epilepsi olarak bilinmektedir (8). İyi seçilmiş hastalarda cerrahi diskonneksiyon ya da rezeksiyon tedavileri iyi sonuçlar ver-

mekle birlikte ne yazık ki her epilepsi hastası bu prosedür için uygun değildir (13). Bu gibi hastalarda vagal sinir stimülasyonu (VNS) en sık tercih edilen nöromodülasyon temelli yaklaşımlardan biridir.

■ ENDİKASYONLAR

VNS sistemi, klavikula altına implante edilmiş bir sinyal jeneratörü ve karotis kılıfında yer alan sol vagus siniri etrafına yerleştirilen sarmal elektrodlerden oluşur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sinaptik aktivite üzerinde etkili olduğu öne sürülmektedir. VNS, ilk kez 1988 yılında bir hasta üzerinde denenmiş; 1994 yılında Avrupa Birliği ve 1997 yılında ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından epilepsi hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır (1,3). Önceleri 12 yaş üstü parsiyel başlangıçlı, tedaviye dirençli epilepsi hastalarında ek tedavi olarak uygulanmak üzere onay alan VNS, yıllar içinde yaygınlaşmış ve kullanım onayı elde edilen sonuçlar ışığında güncellenerek; 2017 yılından itibaren antiepileptik ilaçlara dirençli parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 4 yaş ve üzeri hastalarda nöbet sıklığının azaltılmasında yardımcı tedavi olarak kullanım için FDA onayı almıştır (9).

■ SONUÇLAR

Bugüne kadar epilepsi tedavisinde VNS, çeşitli kör randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Ben-Menachem ve ark.nın yaptığı çalışmada 67 parsiyel epilepsili hasta incelenmiştir. Parsiyel nöbetlerle giden refrakter epilepside VNS'in etkin olduğu, yüksek uyarım alan hastalar arasında nöbet sıklığında en az %50 azalma oranının düşük uyarım alanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (2). Handforth ve ark. tarafından parsiyel epilepsili 196 hasta ile yapılan, çok merkezli randomize kontrollü çalışmada yüksek uyarım alan 94 hastada %28, düşük uyarım alan 102 hastada %15 oranında nöbet frekansında azalma kaydedilmiştir. 1998 yılında yayınlanan bu çalışmada parsiyel başlangıçlı refrakter epilepside VNS'nin heyecan verici yeni bir ek tedavi olduğu vurgulanmıştır (6). Englot ve ark.nın VNS yapılmış hastaların sonuçlarını derlediği çalışmada 4483,3040,2698 ve 1104 hastanın VNS sonrası 3.,6.,12. ve 24. aylardaki sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların nöbetlerinde ilk 3 aylık süreden 2 yıla kadar bakıldığında yaklaşık %46'dan %62'e kadar azalma olduğu; hastaların yarısından çoğunun 1 yıl içinde nöbetlerinin %50 veya daha fazla oranda azaldığı belirtilmiştir. Buna göre, VNS'nin klinik yararının, tedavi süresiyle birlikte giderek arttığını ve 1 yıllık tedaviden sonra tüm hastaların yarısından biraz fazlasının VNS'ye yanıt verdiği görülmüştür. VNS'nin erişkinler yanısıra çocuklarda da etkili olduğu; jeneralize nöbetlerde de nöbet sıklığını azalttığı; bununla birlikte 18 yaş ve üstü kişiler ile parsiyel nöbetleri olan hastaların VNS'den daha çok fayda gördükleri belirtilmiştir (4).

Klinkenberg ve ark.nın 35 parsiyel ve 6 jeneralize tipte dirençli epilepsili çocuklarda yaptığı randomize kontrollü çalışmada yüksek frekanslı uyarı grubunun %16'sında ve düşük frekanslı uyarı grubunun %21'inde %50 veya daha fazla; nöbet sıklığında azalma tespit edilmiştir. Çalışmanın uzatılmış zamanlı fazında ise sonuç olarak hastaların %26'sında en az %50 oranında

nöbet sıklığında azalma elde edilmiştir. Sonuç olarak VNS'nin çocuklarda güvenli ve iyi tolere edilen ek bir tedavi yöntemi olduğu; dirençli epilepsisi olan çocuklarda nöbet sıklığında azalma ihtimali göz önünde bulundurulduğunda denemeye değer olduğu bildirilmiştir (7).

Yine Englot ve ark.nın yayınladığı başka bir meta analizde çocuklarda ve jeneralize epilepsili hastalarda VNS'nin belirgin faydasının olduğu belirtilmiştir (5).

VNS'nin posttravmatik epilepsilerde ve tuberosklerozda da etkili olduğu bilinmektedir. Lennox-Gastaut sendromunda, drop atakların önlenmesinde daha az invaziv olması nedeni ile korpus kallazotomiden önce denenmesi görüşünde olan yayınlar mevcuttur (1,11).

Başlangıçta FDA tarafından VNS için yaş sınırı 12 olarak belirlenmiş olmasına rağmen 2017 yılında yaş sınırı 4 olarak değiştirilmiş olup şu an klinik pratikte ilaca dirençli epilepsisi olan, rezektif cerrahi adayı olamayan, başka tedavi seçeneği kalmamış erişkin ve çocuklarda ek tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (9,11).

İlaça dirençli epilepsilerin çoğunluğunu oluşturan temporal lob epilepsisinde cerrahi rezeksiyon, iyi seçilmiş hastalarda öncelikle tercih edilmektedir. Temporal lob epilepsili hastaları değerlendirdiğimiz kendi serimizde beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonu olan hastalarda ameliyat sonrası ikinci yıl nöbetsizlik oranımız %85'dir (12). Epilepsi cerrahisi, uygun hastada başarılı ve etkin bir yöntem olsa da, her hasta uygun aday değildir. Kendi serimizde dirençli epilepsili hastalarda VNS sonrası jeneralize tip nöbeti olanlarda 6. ayda %70,6, 12. ayda ise %84,9; parsiyel epilepsisi olanlarda ise 6. ayda %59,2, 12. ayda %54,9 oranında nöbetlerde azalma kaydedilmiştir (10).

Özet olarak ilaca dirençli epilepsisi olup rezektif cerrahi adayı olamayan her hastada VNS düşünülmelidir. Sadece parsiyel epilepsili hastalarda değil, jeneralize nöbetlerde de etkilidir. Erken dönemde uygulanmasının nöbet kontrolü sağlama bakımından uzun dönem etkisinin daha iyi olduğu düşünülmektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Bek S, Erdoğan E, Gökçil Z: Vagal sinir stimülasyonu ve hasta seçimi. Epilepsi 18 Ek 1:63-67, 2012
2. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder B J, Stefan H, Mirza W, Tarver W B, Wernicke JF: Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. Epilepsia 35(3):616-626, 1994
3. Englot DJ: A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. Epilepsy Behav 80:68-74, 2018
4. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI: Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. Neurosurg Clin N Am 22(4):443-448, 2011
5. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI: Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy and predictors of response. J Neurosurg 115:1248-1255, 2011

6. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active-control trial. *Neurology* 51(1):48-55, 1998
7. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, Cornips EMJ, Rijkers K, Leenen L, Kessels FGH, Aldenkamp AP, Majoie M: Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: A randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 54(9):855-861, 2012
8. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ: Drug-Resistant epilepsy. *N Engl J Med* 365:919-926, 2011
9. Medscape. FDA okays VNS therapy for epilepsy in children as young as 4 years 2017. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/882346>.
10. Özdoğan S, Düzkalır AH, Sabuncuoğlu H, Gökçil Z, Erdoğan E: Vagal sinir stimülasyonu. *Türk Nöroşir Derg* 24(2):147-152, 2014
11. Perez-Carbonell L, Faulkner H, Higgins S, Koutroumanidis M, Leschziner G: Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Pract Neurol* 20(3):189-198, 2020
12. Uysal Aİ, Eroğlu E, Erdoğan E, Gökçil Z: Epilepsi cerrahisi uygulanmış hastalarda klinik spektrum, nöbet sonuçları, nöroradyoloji ve nöropatoloji korelasyonunun incelenmesi. *Epilepsi* 19(2):63-70, 2013
13. Wiebe S, Jette N: Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat Rev Neurol* 8(12):669-677, 2012