



Vagal Sinir Stimülasyonu

Vagus Nerve Stimulation

Selçuk ÖZDOĞAN¹, Ali Haluk DÜZKALIR², Hakan SABUNCUOĞLU³, Zeki GÖKÇİL⁴, Ersin ERDOĞAN³

¹*İstanbul Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, İstanbul, Türkiye*

²*Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Zonguldak, Türkiye*

³*Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

⁴*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

Yazışma Adresi: Selçuk ÖZDOĞAN / E-posta: drselcukozdogan@hotmail.com

ÖZ

Vagal sinir stimülatörü, Penry ve arkadaşları tarafından 1988 yılında ilk defa bir insana implante edilmiş ve 1990 yılında araştırmalar sonucunda ilaca dirençli kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerinde vagus sinirinin elektriksel stimülasyonu yeni bir tedavi olarak önerilmiştir. Stimülasyonun etkisi vagus sinirinin visseral afferentlerinin merkezi sinir sisteminde geniş bir alanı innerve ediyor olması ile açıklanmaya çalışılmıştır. İlaça dirençli epilepsi tedavisi ile kullanıma giren vagal sinir stimülasyonu depresyon, kronik ağrı, migren, beslenme bozuklukları, obezite, multiple skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi her geçen gün artan bir endikasyon grubunda kullanılmaya başlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Vagal sinir stimülasyonu, Vagal sinir stimülatörü, Epilepsi

ABSTRACT

A vagus nerve stimulator was first implanted to a human in 1988 by Penry et.al. In 1990, vagus nerve stimulation was announced as a new treatment modality for drug-resistant complex partial epilepsy seizures. The effect of stimulation is possibly due to the wide innervation area of the vagus nerve in the central nervous system. Following the use of vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy treatment, many studies were performed and new treatments with an increased number of indications such as depression, chronic pain, migraine, eating disorders, obesity, multiple sclerosis and Alzheimer's disease found.

KEYWORDS: Vagus nerve stimulation, Vagus nerve stimulator, Epilepsy

GİRİŞ

Penry ve arkadaşları tarafından vagal sinir stimülatörü 1988 yılında ilk defa bir insana implante edilmiş ve 1990 yılında araştırmalarının sonucunu yayınlamak üzere ilaca dirençli kompleks parsiyel nöbetlerde vagus sinirinin elektriksel stimülasyonu(VNS) yeni bir tedavi olarak önermişlerdir (13,26). Sol vagus sinirine bipolar stimülasyon yapan ve implante edilebilen bir stimülatöre bağlı kronik implantasyonlar bazı epilepsili hastalarda denenmiştir (34). Mekanizma olarak vagus sinirinin visseral afferentlerinin merkezi sinir sisteminde geniş bir alanı innerve ediyor olması düşünülmüştür (28,29).

1997 yılında günümüzde en çok kullanılan Vagus Siniri Stimülatörü modeli 'VNS Therapy Cyberonics® Inc. Houston TX U.S.A.', Amerika Birleşik Devletleri'nde, Food and Drug Administration(FDA) tarafından 12 yaşından büyük ilaca dirençli epilepsi hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır (6).

Epilepsi ile ilgili kullanımı esnasında yapılan çalışmalarda hastalarda ruhsal durum ve yaşam kalitesi üzerine pozitif etki oluşturduğu tespit edilmiş, yapılan araştırmalar bu bulguları desteklemiştir (2). Temmuz 2005 tarihinde, FDA tarafından ilaca dirençli majör depresyonda da kullanımı kabul edilmiştir.

Diğer potansiyel endikasyonları ise kronik ağrı, migren,

beslenme bozuklukları, obezite, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı olarak sayılabilir (25).

VAGAL SINİR STİMÜLATÖRÜ

Stimülatör Parametreleri

Alet ayarlarının VNS etkinliği ve uzun-dönem güvenilirliği üzerine olan potansiyel etkileri hakkında az şeyler bilinmektedir. Faz I ve Faz II çalışmaları sonrasında elde edilen bilgilerle 30 sn çalışma ve 5 dk ara şeklinde çalıştırılması uygun görülmüş ve klinik uygulamaya geçilmiştir. Pulse genişliği 500 mikro-saniye olarak ayarlanmış olup akım şiddeti 0,25 mA olarak başlatılabilir yavaş yavaş artırılıp 3,5 mA' e kadar yükseltilebilir. Akım frekansı 30 Hz'dir (6).

Stimülatör Etki Mekanizması

Vagus siniri nükleus traktus solitarius (NTS) yolu ile talamus, amigdala ve ön-beyine medüller retiküler formasyon yolu ile diğer kortikal alanlara yoğun ve geniş projeksiyon gösterir. Bu talamokortikal iletim nöronları kortikal uyarılabilirliği modüle eder ve fokal nöbetin sekonder jeneralize olmasına ve primer jeneralize nöbetin dağılımını etkiler (35).

NTS bağlantıları, Vagus siniri stimülasyonu iki anatomik yoldan iletilir (27). Direkt yolda vagal afferentleri NTS ile direkt bağlantısı vardır. NTS'un da; hipotalamus, amigdala, talamus,

limbik ve ön beyin ile bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Vagus stimüle edildiğinde, bu yolun etkili olduğu varsayılmaktadır (37).

İndirekt yollar ise NTS çekirdeğinden, beyin sapı yolu ile serebral kortekse, serebelluma ve talamusa uzanan yollardır. C-fos proteinin boyanması ile bu yollar gösterilmiştir. Bu çalışmalarda bazı alanlarda C-fos proteini yayılımında artmalar görülür. Bu alanlar, brakium superior kollikulus, amigdala, rostrosplenial serebral korteks, lateral posterior nükleus ve ventromedial hipotalamik nükleustur (32).

VNS' nin, santral sinir sistemi üzerinde inhibisyon etkisi oluşturduğu, bu etkisini glisin ve Gama-amino bütirik asit(GABA) düzeylerini, lokal ve global olarak arttırarak yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca glisinin artmasını, striknin tarafından oluşturulan nöbetleri önlediği gösterilmiştir. VNS' nin inhibitör nörotransmitterleri arttırarak ve eksitator nörotransmitterleri azaltarak anti epileptik etki yaptığı düşünülmektedir (25,32,37).

VNS' nin nöbetlere yol açabilecek preiktal dönemi engellediği ve nöbetlerin öncesinde beyin aktivitesinde gelişebilecek düzensizliği azalttığı da düşünülmektedir (35).

PET çalışmaları insanlarda VNS'nin serebral kan akımını artırabildiği gibi azaltabileceğini göstermiştir; bu talamik etki nöbetteki azalma ile korele olabilir. Bir fonksiyonel MRI çalışması, VNS' nin aktif hale gelmesi ile talamusun, insulanın, bazal ganglionların ve oksipitotemporal lobların bilateral aktivasyonunu göstermiştir. Bir diğer çalışmada, beş hastada artmış frontotemporal aktivite görülmüş fakat nöbet talamik aktivasyon gösteren iki hastada iyileşme göstermiş. SPECT çalışmaları zaman penceresi daha geniş olduğu için karşılaştırılan bölgelerde daha azalmış serebral kan akımı göstermektedir. Bu bulgular VNS etkinliğinde talamik etkilenmeyi desteklemektedir (11).

İlginçtir ki VNS diüurnal uykulu halde olmayı azaltır ve bunu nöbet kontrolünden bağımsız yapar. Bunu da kolinerjik bölgesini veya beynin uyanıklılık ile ilgili bölgelerini aktive ederek yaptığını destekler.

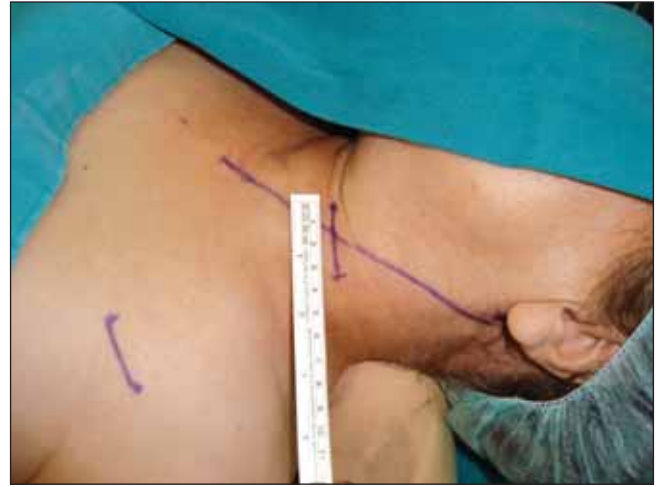
Stimülatörün İmplantasyonunda Cerrahi Teknik

Hasta supin pozisyonunda baş nötral veya hafif sağa deviye olarak baş desteğine yerleştirilir. 5-10 derecelik başın ekstansiyonu mandibulanın cerrahi alandan uzaklaştırılması için faydalıdır. Cerrahi insizyonda sternokleidomastoid (SCM) kasın medial kenarı kalem ile işaretlenir; daha sonra mastoid çıkıntı ile klavikula arası bu çizgi üzerinden ölçülür. Mesafenin yarısı, cilt pililerine paralel olarak yapacağımız servikal insizyonun yerini belirler. Bu insizyon 3 ila 4 cm olarak yapılabilir ve insizyonun ortası SCM kasın medial kenarında olmalıdır. Göğüs insizyonu ise klavikulanın 5-7 cm altına ve ona paralel olarak 4 cm'lik insizyon şeklindedir. Pilin yerleştirileceği cebi insizyonun aşağısına doğru pilin gireceği büyüklükte yapılmalıdır (Şekil 1).

Elektrotların yerleştirilmesi için öncelikle karotid kılıf içerisinde 3 cm kadar sol vagus sinirinin serbestleştirilmesi

gerekmektedir. Bu işlem için platizma kası insizyona dik olarak açılır, SCM kasının medialinden girilerek karotid arter pulsasyonu hissedildikten sonra karotid kılıf açılır ve sol vagus siniri serbestleştirmek için asılır. 3 cm vagus sinir ortaya konulduktan sonra helikal şeklindeki elektrotlar, en proksimale (+) elektrot, daha sonra (-) elektrot, en son ise anchor elektrot olarak yerleştirilir (Şekil 2). Bu helikal elektrotlar yerleştirildikten sonra trakeaözefageal kapsüle ve SCM kasının üzerine loplar(uzatma payları) yapılır. Elektrotlar beyaz küçük tutucular (Şekil 3A) ile dikilerek tutturulup aşırı hareketlerle gerilmeleri engellenmiş olur.

Elektrotun distali, kılavuz tel (Şekil 3B) kullanılarak göğüs-teki insizyondan çıkarılır. Jeneratör (Şekil 3C) ile bağlantı

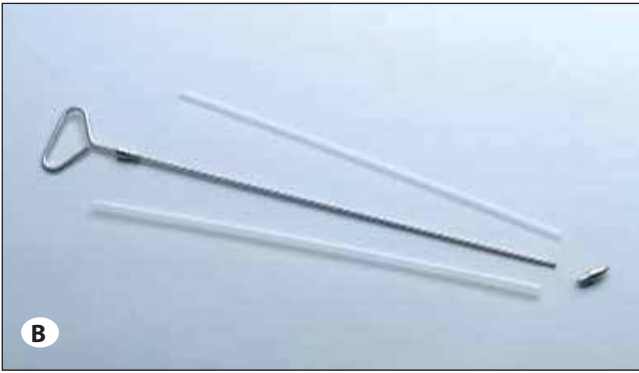


Şekil 1: Cerrahi pozisyon, servikal ve göğüs insizyonları.



Şekil 2: Elektrot implantasyonu sonrası cerrahi görünüm.

kurulduktan sonra jeneratör ile üzerine steril naylon geçirilmiş ölçüm cihazı (Wand) temas ettirilerek hasta bilgileri jeneratöre yüklenip test yapılır (Şekil 4). Test esnasında elektrot, vagus ve jeneratör bağlantısı kontrol edilir ve stimülasyon yapılarak EKG'de değişiklik olup olmadığı veya asistol olup olmadığı kontrol edilir. Jeneratörün kontrolünde problem yoksa ve helezonik elektrodların nervus vagusa tam yerleştiğini gösteren empedans ölçümü istenilen aralıktaysa, jeneratör hazırlanmış olan göğüsteki cebe implante edilip askı sütürü ile tutturulur.



Şekil 3: A) Elektrot ve tutturucular. B) Kılavuz tel. C) Jeneratör model 103'ün boyutunun 1 TL boyutu ile karşılaştırılması.

Her iki insizyon platizma ve ciltaltı sütürleri atıldıktan sonra subkutiküler olarak kapatılır.

Postoperatif hastaya nöbeti hissettiği zaman jeneratörün üzerine tutarak ek uyarı vermeyi sağlayan magnet (Şekil 5) verilir. Hasta ve yakınlarına magnetin ve jeneratörün özellikleri ayrıntılı olarak anlatılır.

Komplikasyon ve Yan Etkileri

VNS kullanımında komplikasyonlar, operasyon komplikasyonları ve VNS etkilerinin komplikasyonları olarak ayrılabilir. Operasyon komplikasyonları; karotis arter, juguler ven, vagus siniri yaralanmaları, klavikula yaralanması, özefagus yaralanması, pnömotoraks, peritrakeal hematoma, yara yeri enfeksiyonu; ilk VNS uyarımı esnasında aritmi, asistol, bradikardi sayılabilir. Operasyon sonrası VNS aktive edildikten sonra öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, nefes almada zorluk, göğüs ağrısı sayılabilir (5).

Bradikardi VNS' nin potansiyel komplikasyonu olup 1000 olgudan 1'inde olur. Muhtemel mekanizmalar anatomik varyasyon sonucu sol vagus sinirinin sinoatrial nodu uyarması veya teknik problemlerden dolayı olan retrograd uyarmı olabilir.

Vagus sinirini bulurken yapılacak olan cerrahi travma nedeni ile hava yolu problemleri ve laringofaringeal disfonksiyon gelişebilir. Bunu engellemek için dokuya saygılı diseksiyon, anatomik bilgi ve magnifikasyon (mikrocerrahi teknik) kullanılmalıdır. Karotid arter veya jugular vene yapılacak olan travma ile oluşabilecek peritrakeal hematoma acil cerrahi gerektiren bir komplikasyondur (10). Sol vagus sinir travması olursa tek taraflı vokal kord paralizisi olabilir. Bu travma



Şekil 4: Jeneratörün yerleştirilmesinden sonra wand ile konneksiyon kontrolü ve ilk uyarının verilmesi.



Şekil 5: Magnet.

sonrası uyandırmada hastada horlama ve dispne olabilir. Vokal kord disfonksiyonu olan hastalarda aspirasyon olabilir, vokal kordlar hava yolunun korunmasında önemli bir rol oynar. Bunu engellemek için dikkatli diseksiyon ve gerekirse mikroskop kullanılmalıdır. Bu komplikasyonu engellemenin bir başka yolu da helikal elektrodların ölçüsünün hastanın vagusuna göre seçilmesidir.

Ses ile ilgili yan etkilere (ses kalınlaşması, dispne ve öksürme) VNS takılan yetişkin ve çocuklarda sık rastlanır. Ses ile ilgili olan yan etkiler rekürren laringeal sinirin uyarılması ile kendini göstermektedir. VNS takılan hastalardaki görülebilecek en ciddi yan etki hastada vokal kord paralizisi olmasıdır. Bu oran yaklaşık % 1'dir. Fakat hastaların çoğu ses ile ilgili problemleri olmasına rağmen tedavinin nöbetleri azaltma etkisi nedeniyle tedaviye devam etmektedirler (25).

VNS' nin uyarı periyodunda tidal volümde ve solunum hızında herhangi bir değişiklik olmamıştır; bununla beraber hem yetişkinlerde hemde çocuklarda uyku esnasında solunum paterni potansiyel obstrüktif uyku apnesi şeklinde değişmiştir. Obstrüktif uyku apnesinin(OSA) sıklığı ilaca dirençli epilepside hastaları üçtebirinde VNS öncesi yapılan tetkiklerde subklinik olarak ortaya çıkmıştır (5).

Stimülatörlü Hastalarda Dikkat Edilecek Hususlar

VNS takılmış olan hastalar başka sebeplerden dolayı anestezi alabilirler. Anestezistler VNS cihazı ile ilgili, vokal kordun etkilenebileceği gibi olayları bilmelidirler. Uyarı esnasında vokal kordda adduksiyon olması nedeniyle uzun süre entübe edilen olgularda vokal kord travmatize olabilir. Diğer bilinmesi gereken olay ise VNS açık iken laringeal maske kullanımının sakıncalı olduğudur. VNS uyarı esnasında sol arytenoid ve aryepiglottik kıvrım orta hatta doğru hareket eder ve glottik açıklığın tam kapanmasına neden olur. Bu nedenle VNS aktif hastalarda laringeal maske ile hava yolunun tespiti önerilmez. Laringeal maskenin istenmemesinin bir diğer sebebi ise muhtemel aspirasyondur (5).

VNS'si olan çocuk hastalarda stimülatör teli ekstenal jugular ven olarak düşünülerek tele girmeye çalışarak kablonun hasarlanmasına neden olunabilir. VNS pilinin magnetik ve elektrik kaynaklarına yakın olmasının pilin ayarını bozabileceği bilinmelidir.

Elektrokoter, stimülatöre hasar verebileceği için kullanılmalıdır. Kullanılması gerekiyorsa bipolar koter tercih edilmelidir. Eğer monopolar koter kullanılacaksa en düşük voltajda kullanılmalı ve topraklama yastığı pilden mümkün olan en uzak yerde olmalıdır. Pilin etkileneceği düşünülüyorsa yukarıda anlatıldığı gibi pil kapatılmalı ve postoperatif olarak pil tekrar ayarlanmalıdır.

Eğer hastaya defibrilasyon yapılacaksa akım mümkün olduğu kadar az ve pilden uzak bir şekilde ayarlanmalıdır. Eğer pil akıma maruz kaldı ise işlem sonrasında pilin tekrar kontrol edilmesi uygundur.

Anestezi kontrolü, VNS'li hasta manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılırken de gerekebilir. MRI esnasında oluşan ısı

vagus sinirine ve pilin kendisine zarar verebilir. Günümüzdeki MRI teknolojileri ile VNS' li hastalara vücut MRI önerilmez. Beyin MRI baş koili ile 2,0 Tesla veya daha az magnetik güçteki MRI kullanılarak çekilebilir. MRI esnasında hastanın pilinin programı değişebilir muhtemelen durur. Sağlıklı olan uygulamada pil MRI çekiminden önce kapatılmalı ve MRI çekildikten sonra açılıp yeniden programlanmalıdır.

Radyofrekans enerjiside ısı üretir pile ve vagus siniri ile etraftaki dokulara zarar verebilir. Radyofrekans kardiyolojide veya genel cerrahide tercih edilebilen bir yöntemdir.

TARTIŞMA

VNS' nin etki mekanizmasını araştırmak üzere Henry ve ark. ve Nemeroff ve ark. çalışmalar yapmışlar. Birkaç mekanizma üzerinde yoğunlaşmışlar. VNS' nin talamus ve talamokortikal yollar üzerinde sinaptik aktiviteyi arttırdığı, kortekste meydana gelen senkronize sinaptik aktiviteyi azalttığı görülmüş. Ayrıca hipotalamus, insula, santral otonomik sistemde sinaptik aktiviteyi arttırdığı saptanmış. Amigdala ve hipokampusta yani limbik sistemde ise sinaptik aktivitede azalma meydana getirmiştir. Son olarak VNS' nin norepinefrinin ve serotoninin geniş serebral alanlarda arttırdığı bulunmuştur (15,23).

Ben Menachem ve ark. tarafından yapılan çalışmada 67 hasta üzerinde yüksek uyarımlı VNS ile düşük uyarımlı kullanımı karşılaştırılmış. Yüksek uyarımlı VNS kullanımında nöbet sayısında %30,9'luk azalma elde etmişler. Daha sonra 67 hastanın 50 tanesi 18 ay daha izlenmiş. Yüksek uyarımlı kullanılan hastaların nöbetlerinin %52 azaldığı görülmüş (3).

George R. ve ark. tarafından VNS implante edilmiş 114 hastada yapılan araştırmada yüksek uyarımlı stimülasyon ile nöbet sayısındaki azalma %24,5, düşük uyarımlı olanda ise %6,1 olarak bulunmuştur (25).

Erişkin ve çocuk hastaların karışık olarak alındığı Handforth ve ark. tarafından yapılan çalışmada 95 hastaya yüksek uyarım, 103 hastaya düşük uyarım verilmiş ve 3 ay hastalar izlenmiş. Sonuçta yüksek uyarımlı hastalarda nöbet sayısındaki azalma %28 diğer grupta %10,6 bulunmuştur (25).

İlaça dirençli erişkin epilepsili hastalar üzerinde yapmış olduğumuz çalışma sonucunda, VNS implantasyonu sonrası hastaların jeneralize nöbet sayılarının 2. ayda %60,4, 6. ayda %70,6, 12.ayda %84,9 azaldığı görülmüştür. Hastaların 11'i 2 yıl ve üzerinde süreyle izlenebilmiş ve bu 11 hastanın kendi içinde hesaplandığında ilk grupta bağımsız olarak değişim %89,3 olarak bulunmuştur. Parsiyel nöbet sayılarına bakıldığında 2. ayda %57,8, 6. ayda %59,2, 12. ayda %54,9 azaldığı görülmüştür ve hastaların 11'i 2 yıl süreyle izlenebilmiş; bu 11 hastanın kendi içinde hesaplandığında ilk grupta bağımsız olarak değişim %75,9 olarak bulunmuştur (24).

Amar ve ark. tarafından yapılan çalışmada epilepsi cerrahisi yapılmamış 3822 hastada uygulanan VNS implantasyonu, epilepsi cerrahisi uygulanmış 921 hastaya yapılan implantasyonla karşılaştırılmış. Cerrahi uygulanmamış hastaların %62'sinde nöbetlerde %50'den fazla azalma bulunmuştur. Hastaların %27'sinde ise %90'dan fazla azalma bulunmuştur. Cerrahiden

fayda görmeyen hastalara bakıldığında hastaların %55'inde nöbetlerde %50'den fazla azalma, %17'sinde ise %90'dan fazla azalma bulunmuştur. Cerrahi uygulanmayan hastalar daha fazla yarar görmüşler (1).

DeGiorgio ve ark. ilaca dirençli parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan 195 hastada VNS sonuçlarını 12 ay takip sonrası değerlendirmişler. Nöbet sayılarında %40 azalma elde etmişler (7). Vonck ve ark. VNS implante edilmiş ve implantasyondan 6 ay geçmiş 195 erişkin ve çocuk hasta grubunu 33 ay izlemişler, nöbet sayılarında %55 azalma bulmuşlar. Bu çalışmada 13 yaş altı çocuklarda da aynı sonuçların elde edilmesi dikkat çekmiştir (36). Elliot ve ark. tarafından 436 hasta üzerinde yapılan çalışmada ortalama %55,8 oranında nöbet sayılarında azalma saptanmış. 90 hastada azalma %90'ın üzerinde, 162 hastada %75'in üzerinde, 255 hastada %50'nin üzerinde nöbet sayısında azalma görülmüş. 145 hastada ise %50'nin altında nöbet sayısında azalma bulunmuştur (10).

Spanaki ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonucu en yüksek oranlardan biridir. En az 5 yıldan fazla takip edilen hastalarda yapılan çalışmada nöbet azalma oranı %72 olarak bulunmuş (31). Kuba ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1 yıl sonunda nöbet azalma oranı %44,4 iken 5 yılın sonunda bu oran %64,4 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %15,5'inde nöbet azalma oranı %90'dan fazla bulunmuş. %5,5'inin ise artık hiç nöbet geçirmediği görülmüş (16).

Erişkin çalışmalarının yanında yapılan pediatrik hasta çalışmalarında da nöbet oranının anlamlı olarak düştüğü görülmüş. Bu çalışmalardan en kapsamlılarından Müller ve ark. nın çalışmasında parsiyel ve tonik-klonik nöbetlerde %42 oranında azalma görülmüş (22). Pediatrik hastalarda, Lennox-Gestaut sendromlu hastaların da VNS' den fayda gördüğü Majoie ve ark. tarafından yapılan çalışmada saptanmıştır (18). Tatum ve ark. yaptıkları çalışmada VNS kullanımının nöbet sayısının yanında nöbet süresini de kısalttığını ve nöbet sonrası toparlanma sürecinin hızlandığını bulmuşlar (33). McHugh ve ark. yaptıkları çalışmanın sonuçları da bu çalışmayı destekleyen yönde bulunmuş (20).

Magnet kullanımı üzerine Morris ve ark. yaptığı çalışmada hastaların yarısı magnet kullanarak nöbetin atlatıldığını, geçirdikleri nöbetlerin de şiddetinin eskisine göre düşük olduğunu söylemişler (21). VNS'nin depresyon tedavisinde kullanımı araştırılmış. Ben Menachem ve ark. yaptığı çalışmada VNS' nin gama-aminobütirik asit, glutamat, seratonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterleri etkilediği saptanmıştır (4). Bu nörotransmitterlerin de depresyonda büyük rolü olduğu saptanmış. Harden ve ark. epilepsili hastaların VNS takılmadan 3 ay önce ve takıldıktan 3 ay sonra çeşitli test skorları karşılaştırılmış ve VNS takıldıktan sonra depresyonda anlamlı şekilde iyileşme saptanmış (14).

VNS' nin migren üzerine etkilerini görmek için Lenaerts ve ark. bir çalışma yapmış. Epilepsi nöbetleri olan ve sık aralıklarla migren atağı geçiren hastaları incelemişler. VNS takıldıktan sonra migren ataklarının anlamlı şekilde azaldığını gözlemişler (17).

Sjörger ve ark., VNS' nin Alzheimer hastalığı üzerine olan etkilerini kognitif ve mental testler kullanarak incelemiş. Sonuçlar umut verici olsada kesinlik kazanması için ileri araştırmalar sürdürülmektedir (30).

Multipl skleroz' un VNS takılmış hastalarda bulguları takip edilmiş, tremor ve disfaji semptomlarının üzerinde olumlu etkileri saptanmış. Marrosu ve ark. yaptığı bu çalışmalar kesin sonuçları için araştırmaları devam etmektedir (19).

Beslenme bozuklukları için de VNS incelenmiş. Bulimia nervosa hastaların bulantı epizotlarının VNS takıldıktan sonra anlamlı olarak azaldığı, bazı hastaların ataklarının tamamen geçtiği Faris ve ark yaptıkları çalışmada görülmüş (12). Obesite üzerine etkileri için araştırıldığında VNS takılmış hastaların kilo almadıkları ve bir bölümünün de kilo verdikleri Burneo ve ark. nın yaptıkları çalışmalarda görülmüş (25).

Tourette sendromlu hastalar üzerinde Diamond ve ark. yaptıkları çalışmalarda motor ve ses tiklerinin anlamlı ölçüde azaldığı görülmüş (9).

VNS' nin medikal tedavi üzerine olan etkilerini incelemek için DeHerdt ve ark. tarafından yapılan bir çalışma vardır. VNS implante edilmiş ve uzun zaman izlenmiş hastalarda dahi antiepileptik ilaçların kesilememiş ve kullanılmaya devam edilmiş olduğu görülmüş (8). Bizim çalışmamızda da VNS tedavisi gören epilepsi hastalarının medikal tedavisi azaltılamamış ve değişmeden devam etmiştir (24).

SONUÇ

Vagal sinir stimülasyonu ilk olarak epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmasına rağmen kullanım alanı her geçen gün genişlemektedir. Yapılan araştırmaların sayısı ciddi şekilde artarak devam etmekte ve vagal sinir stimülasyonunun tedavi seçeneği olarak önemi artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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* 55:1086–1093, 2004
2. Beekwilder JP, Beems T: Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 27:2, 2010
3. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, et al: For the First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 35: 616–626, 1994
4. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al: Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 20:221–227, 1995
5. Brenda G, Fahy MD: Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device. *Journal of Clinical Anesthesia* 22:213–222, 2010
6. Cyberonics® Inc: VNS Therapy Kullanım Kılavuzu. Houston

7. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al: Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 41:1195–1200, 2000
8. De Herdt V, Boon P, Ceulemans B, et al: Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: A Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* 11:261–269, 2007
9. Diamond A, Kenney C, Jankovic J: Effect of vagal nerve stimulation in a case of Tourette's syndrome and complex partial epilepsy. *Mov Disord* 21:1273–1275, 2006
10. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, Silverberg A, Rivera E, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK: Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 20(1):57–63, 2011
11. Erdoğan E, Gökçil Z: Epilepsi cerrahisi. *Temel Nöroşirürji*, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2010: 2039-2060
12. Faris PL, Hofbauer RD, Daughters R, et al: De-stabilization of the positive vago-vagal reflex in bulimia nervosa. *Physiol Behav* 94:136–153, 2008
13. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, et al: Vagus nerve stimulation in human: Neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia* 31 Suppl 2:S51-59, 1990
14. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, et al: A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 1:93–99, 2000
15. Henry TR: Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 59:3–14, 2002
16. Kuba R, Brázdil M, Kalina M, Procházka T, Hovorka J, Nezádal T, Hadac J, Brozová K, Sebrnová V, Komárek V, Marusic P, Oslejsková H, Zárubová J, Rektor I: Vagus nerve stimulation: Longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 18(4):269-274, 2009
17. Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, Skaggs V: Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia* 28:392–395, 2008
18. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, et al: Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 14:10–18, 2005
19. Marrosu F, Maleci A, Cocco E, et al: Vagal nerve stimulation improves cerebellar tremor and dysphagia in multiple sclerosis. *Mult Scler* 13:1200–1202, 2007
20. McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N: Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: Proposal of a new classification. *Epilepsia* 48:375–378, 2007
21. Morris GL III: A retrospective analysis of the effects of magnet activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy Behav* 3:740-745, 2003
22. Müller K, Fabó D, Entz L, Kelemen A, Halász P, Rásonyi G, Eross L: Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. *Epilepsia* 51 Suppl 3:98-101, 2010
23. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, et al: VNS therapy in treatment-resistant depression: Clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 31:1345–1355, 2006
24. Özdoğan S, Nurhat RH, Düzkalir AH, Yüce D, Sabuncuoğlu H, Gökçil Z, Erdoğan E: Vagal nerve stimulation effects on generalized-partial seizures and medication in adult drug resistant epilepsy patients. *Turkish Neurosurgery* DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.8534-13.2
25. Özdoğan S: İlaça dirençli erişkin epilepsi hastalarında vagus siniri stimülatörü kullanılması jeneralize-parsiyel nöbet sayıları ve medikal tedavi üzerine etkileri (Uzmanlık Tezi), Ankara: Ufuk Üniversitesi, 2011:1-67
26. Penry JK, Dean JC: Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results. *Epilepsia* 31 Suppl 2: S40-43, 1990
27. Ramsay BM, Uthman LE, Augustinsson ARM, et al: The Vagus nerve stimulation study group, articles, a randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45: 324-330, 1995
28. Ricardo JA, Koh ET: Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala and other forebrain structures in the rat. *Brain Res* 153:1-26, 1978
29. Rutecki P: Anatomical, physiological and the oretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 31 suppl: S1-6, 1990
30. Sjogren MJ, Hellstrom PT, Jonsson MA, et al: Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Psychiatry* 63: 972–980, 2002
31. Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, Morris III GL: Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university based epilepsy center. *Seizure* 13:587–590, 2004
32. Takaya M, Teriy WJ, Naritoku DK: Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 37:1111-1116, 1996
33. Tatum WO, Johnson KD, Goff S, et al: Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology* 56:561–563, 2001
34. Terry R, Tarver WB, Zabara J: An implantable neurocybernetic prothesis system. *Epilepsia* 31 suppl 2: S33-37, 1990
35. Uyar R: Genetik Absans modeli olan WAG/Rij sıçanlarında Nervus Vagus stimülasyonunun etkileri (Uzmanlık Tezi), İstanbul: 1999
36. Vonck K, Thadani V, Gilbert K, et al: Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: A transatlantic experience. *J Clin Neurophysiol* 21:283-289, 2004
37. Woodbury DM, Woodbury JW: Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 31 Suppl 2: S7-S19, 1990