

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**UFUK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ**  
**ANABİLİM DALI**

**İLACA DİRENÇLİ ERİŞKİN EPİLEPSİ**  
**HASTALARINDA VAGUS SİNİRİ STİMÜLATÖRÜ**  
**KULLANILMASININ JENERALİZE-PARSİYEL**  
**NÖBET SAYILARI VE MEDİKAL TEDAVİ**  
**ÜZERİNE ETKİLERİ**

**DR.SELÇUK ÖZDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**PROF.DR.ERSİN ERDOĞAN**

**2011 - ANKARA**

## ÖNSÖZ

*Nöroşirurji Kliniği'nde eğitime başladığım ilk günden itibaren benden ve ailemden yardımlarını esirgemeyen; bana öğrencisi değil oğlu gibi davranan, eğitimime yön veren, heryönüyle kendime örnek aldığım bölüm başkanımız Prof.Dr.Hamit Z. GÖKALP'e,*

*Tartışılmaz Nöroanatomi bilgisi ve Mikrocerrahi eğitimi ile beni destekleyen, bilimsel platformda nasıl ilerlemem gerektiğine ilham kaynağı olan değerli hocam Prof.Dr.Erdener TİMURKAYNAK'a,*

*Tez çalışmama önderlik eden ve tüm imkanları ile yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr.Ersin ERDOĞAN'a,*

*Beyin Cerrahisi Uzmanı olmamda en büyük katkısı olan, bildiği her şeyi bana öğretmeye çalışan ve akademik hayata beni yönlendiren, benim ve ailemin her zaman yanında olan abim Yrd.Doç.Dr.Hakan SABUNCUOĞLU'na,*

*Klinikte benden desteğini esirgemeyen başta çalışma arkadaşım Dr.Handan NURHAT'a, tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,*

*Tez çalışmasında yardımlarını esirgemeyen GATA Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Prof.Dr.Zeki GÖKÇİL'e, Teknisyen Ülkü TÜRKOĞLU'na, Mediservis Tıbbi Malzeme İth.İhr.Ltd.Şti. çalışanlarından Sayın Serdar Sırrı Sarı ve Sayın Fatih Beydili'ye ve Ufuk Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı başasistanı değerli arkadaşım Dr.Ferda İNCE'ye; istatistik çalışmalarında emeği geçen Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalından değerli arkadaşım Dr.Deniz YÜCE'ye,*

*Tüm öğrenim hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen anneme, babama,kızkardeşime ve teyzem Hatice CÖMERT'e,*

*Beni sabırla bekleyen ve yanımdan ayrılmayan eşim Esra ÖZDOĞAN'a,*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr.Selçuk ÖZDOĞAN*

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>RESİMLER-TABLolar-ŞEKİLLER</b> .....	<b>v</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1.EPİLEPSİ.....	<b>3</b>
2.1.1.Tanım.....	<b>3</b>
2.1.2.Fizyopatoloji.....	<b>4</b>
2.1.3.Etyoloji.....	<b>7</b>
2.1.4.Sınıflama.....	<b>9</b>
2.1.5.Klinik Bulgular.....	<b>10</b>
2.1.6.Tanı Yöntemleri.....	<b>11</b>
2.1.7.Tedavi.....	<b>14</b>
<b>2.2.İLACA DİRENÇLİ EPİLEPSİ</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3.VAGAL SİNİR STİMÜLATÖRÜ</b> .....	<b>23</b>
2.3.1.Alet parametreleri .....	<b>23</b>
2.3.2.Akım Şiddeti .....	<b>24</b>
2.3.3.Pals Genişliği .....	<b>25</b>
2.3.4.Frekans .....	<b>26</b>
2.3.5.Çalışma Siklusu .....	<b>26</b>
2.3.6.Pil Ömrünün Sonu .....	<b>27</b>
2.3.7.Dikkat Edilecek Hususlar.....	<b>29</b>
2.3.8.Stimülatör Etki Mekanizması.....	<b>30</b>

<b>2.4.VAGUS SİNİRİ STİMÜLATÖRÜNÜ İMPLANTASYONU</b> .....	<b>32</b>
2.4.1.Vagal Sinir Anatomi ve Fizyolojisi.....	<b>32</b>
2.4.2.Cerrahi Teknik.....	<b>35</b>
2.4.3.Vagus Siniri Stimülatörü'nün Klinikte Kullanımı.....	<b>41</b>
2.4.4.Komplikasyon ve Yan Etkiler .....	<b>41</b>
<b>3.MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>47</b>
<b>4.BULGULAR</b> .....	<b>48</b>
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	<b>53</b>
<b>6.SONUÇ</b> .....	<b>59</b>
<b>7.ÖZET</b> .....	<b>60</b>
<b>8.SUMMARY</b> .....	<b>62</b>
<b>9.EK-1</b> .....	<b>63</b>
<b>10.EK-2</b> .....	<b>64</b>
<b>11.KAYNAKLAR</b> .....	<b>65</b>

## KISALTMALAR

<b>AHI</b>	: Apne Hipopne İndeksi
<b>Ark</b>	: Arkadaşları
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>Cl<sup>-</sup></b>	: Klor
<b>CPAP</b>	: Süregen Basınçlı Solunum Desteği
<b>DBS</b>	: Derin Beyin Stimülasyonu
<b>EcoG</b>	: Elektrokortikografi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EMG</b>	: Elektromiyelografi
<b>ETLE</b>	: Ekstra Temporal Lob Epilepsi
<b>FDA</b>	: Food and Drug Association
<b>fMRI</b>	: Fonksiyonel manyetik Rezonans Görüntülme
<b>GABA</b>	: Gama Amino Bütirik Asit
<b>GATA</b>	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>mA</b>	: Miliamper
<b>MEG</b>	: Magnetoensefalografi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRS</b>	: Magnetik Spektrofotometri
<b>MTS</b>	: Mesial Temporal Sklerozis
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>NSAID</b>	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
<b>NTS</b>	: Nukleus Traktus Solitarius
<b>OSA</b>	: Obstrüktif Uyku Apnesi
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PTZ</b>	: Pentilentetrazol
<b>SCM</b>	: Sternokleidomastoid
<b>SISCOM</b>	: SPECT'in MR görüntüleri ile bilgisayar yardımı ile birleştirilmesi
<b>SPECT</b>	: Tek Foton Emisyon Kompüterize Tomografi
<b>SUDEP</b>	: Sudden Unexplained Death in Epilepsy
<b>VEM</b>	: Video Elektroensefalografi Monitorizasyon
<b>VNS</b>	: Vagus Siniri Stimülatörü

## RESİMLER-TABLolar-ŞEKİLLER

<b>Resim-1:</b> Cerrahi pozisyon, servikal ve göğüs insizyonları.....	36
<b>Resim-2:</b> Elektrot implantasyonu sonrası cerrahi görünüm .....	37
<b>Resim-3:</b> Elektrot ve tutturucular .....	38
<b>Resim-4:</b> Kılavuz tel .....	38
<b>Resim-5:</b> Jeneratör model 103' ün boyutunun 1 YTL boyutu ile karşılaştırılması .....	39
<b>Resim-6:</b> Jeneratörün yerleştirilmesinden sonra wand ile konneksiyon kontrolü ve ilk uyarının verilmesi .....	40
<b>Resim-7:</b> Magnet .....	40
<b>Tablo-1:</b> Hastaların yaş dağılımı .....	48
<b>Tablo-2:</b> Hastaların yaş ortalama ve standart sapma değerleri .....	48
<b>Tablo-3:</b> Preoperatif evreden başlayarak, postoperatif devam eden jeneralize nöbet sayı analizleri .....	49
<b>Tablo-4:</b> Preoperatif ve postoperatif 2., 6., 12., 24. aylardaki jeneralize nöbet sayısı değişim yüzdeleri .....	50
<b>Tablo-5:</b> Preoperatif evreden başlayarak, postoperatif devam eden parsiyel nöbet sayı analizleri .....	50
<b>Tablo-6:</b> Preoperatif ve postoperatif 2., 6., 12., 24. aylardaki parsiyel nöbet sayısı değişim yüzdeleri .....	51
<b>Şekil-1:</b> Hastaların yaş dağılımları .....	48
<b>Şekil-2:</b> Jeneralize nöbet sayı analiz grafiği .....	49
<b>Şekil-3:</b> Parsiyel nöbet sayı analiz grafiği .....	51

# 1.GİRİŞ

Epilepsi, Nöroşirürji ve Nöroloji kliniklerinde halen araştırma ve incelemeleri devam eden, gizemlerini koruyan bir konudur. Epidemiyolojik çalışmalarda dünya nüfusundaki epilepsi prevelansı literatürde % 0.5-8, Türkiye’de ise % 0.7-0.85 olarak bildirilmektedir (6,12,29).

Epilepsi, hastaların günlük yaşantılarını olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuzluklar nöbetlerle sınırlı değildir. Uzun süre kullanılan ilaçlar ve ilaçların yan etkileri; eğitimde, seyahatte ve iş hayatında kısıtlamalar epilepsinin olumsuzlukları arasında yer almaktadır. Epilepsinin pediyatrik yaş grubunda sosyal ve zihinsel gelişmeyi olumsuz etkilediği bilinmektedir(23). Epilepsi tedavisinde amaç, hastaların yaşam olanaklarının iyileştirilmesi, topluma kazandırılması ve korkusuzca yaşama bağlanmasını sağlamaktır. Bu da epileptik nöbetlerin kontrol altına alınması ile sağlanabilir(60).

Cerrahi ile tedavi edilebilecek birincil bir sebep yoksa, epilepsinin tedavisinde ilk seçenek medikal tedavidir. Fakat hastaların %30’ unda ilaca dirençli epilepsi nedeni ile başka tedavi seçenekleri kullanılmaktadır(18,23,52). Bu hastalar için günümüzde epilepsi cerrahisi yöntemleri bir alternatif olmuştur. Bu hasta grubunun bir bölümü rezektif cerrahi yöntemleri için aday olamamakta, bir bölümü ise rezektif cerrahi yöntemlerinden fayda görememektedir. Vagus Siniri Stimülatörü (VNS) bu hastalar için alternatif bir tedavi olarak ileri sürülmektedir. Fakat bu konuda literatürde az sayıda deneysel ve klinik çalışmalar vardır (32,36,42,43,44,45,57,62,64 ).

Bu çalışmanın amacı ilaca dirençli epilepsisi olan erişkin hastalarda Vagus Siniri Stimülatörü' nün jeneralize ve parsiyel nöbet sayılarına ve kullanılan medikal tedavi üzerine etkisinin belirlenmesidir.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.EPİLEPSİ

#### 2.1.1.Tanım

4000 yılı aşkın süredir epilepsi hastalığı ile uğraşıldığı bilinmektedir. Milattan önce 2000 yılına ait Babil tabletlerinde epilepsi ile ilgili bilgiler bulunmaktadır(52). Grek literatüründe de epilepsiden bahsedilmiştir(56).

Epilepsi konusunda ilk monograf Hipokrat' a aittir. Hastalığın doğaüstü güçler yada kötü ruhlardan kaynaklandığı iddia edilmiştir. Bu nedenle hastalığa kutsal hastalık anlamında "mal sacre", nöbet sırasında yere düşme nedeniyle "mal de chue", şeytani hastalık anlamında "mal divine", göklerle ilişkisi olduğu düşünüldüğünden "mal astra" gibi isimler verilmiştir fakat Hipokrat hastalığın beyinde yerleştiğini ileri sürmüştür (56).

1870' de Jackson epilepsiyi sinir dokusunun zaman zaman ortaya çıkan aşırı anormal deşarjı olarak tanımlamıştır(56).

John Gilroy epilepsiyi; bir nöron grubunda zaman zaman görülen anormal, tekrarlayıcı ve şiddetli elektrik deşarjları şeklinde tanımlamıştır(25).

Epilepsiyi klinik bulgulara dayanarak tanımlamak istersek ancak "nöbetler halinde görülen bir hastalık" olduğunu söyleyebiliriz(25). Bu tanımlamanın yetersizliği ortadadır. John Gilroy' un fizyopatolojik temele dayanarak yaptığı tanımlama bugünkü epilepsi kavramını daha iyi anlatmaktadır.

Sonuç olarak epilepsi, beyindeki anormal elektrik deşarjları nedeniyle bilinç değişikleri, istemsiz vücut ve ekstremite hareketleri ile birlikte nöbet geçirme ile karakterize nörolojik bir hastalıktır(5).

### ***2.1.2.Fizyopatoloji***

Konvülsiyon, patolojik olarak nöronal senkron aktivitenin aşırı derecede arttığı bir durumdur. Nöbet aktivitesi çoğunlukla fokal veya sınırlı bir alanda başlamaktadır. Epilepsi odağında, yüksek polariteli aksiyon potansiyeli meydana gelmektedir(19). Ancak bu anormal aktivitenin nedenini tam açıklayabilmek mümkün değildir. Bir grup nöronun yüksek frekanslı deşarjlar oluşturmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Nörofizyolojik yönden açıklamak için, öncelikle sinaptik yapının incelenmesi gerekir(60).

Bir nöronla, komşu diğer nöron arasındaki bağlantıya sinaps denilmektedir. Sinapta nöronlar arasında uyanların geçişleri kontrol edilir(21).

Nöronda istirahat halinde hücre içi potansiyel negatiftir (-70-90mV). Bu potansiyel farkını yaratan faktörler; hücre zarının sodyum ( $Na^+$ ), potasyum ( $K^+$ ), klor ( $Cl^-$ ) gibi iyonlara olan farklı geçirgenliği, hücre içinde bulunan fakat zardan geçemeyen negatif yüklü proteinler, farklı iyonların varlığı ve en önemlisi membranda bulunan aktif  $Na^+$ ,  $K^+$  pompalarıdır. Bu pompa sayesinde pozitif yüklü  $Na^+$  iyonları nöronun dışına atılır. Membrandan geçemeyen negatif yüklü iyonlar olması sebebiyle (protein iyonları, fosfat iyonları v.b.) hücre dışı pozitif, hücre içi negatif olmak üzere bir istirahat potansiyeli meydana gelir(22,28).

Nörotransmitterler santral sinir sisteminde nöronlar arasındaki iletiyi sağlarlar. Bu nörotransmitterlerin presinaptik uçtan salgılanmasıyla, post sinaptik nöronda inhibisyon veya eksitasyon meydana gelmektedir.

Eğer presinaptik nöronun salgılandığı nörotransmitter, postsinaptik zarın  $\text{Na}^+$  geçirgenliğini arttırırsa, hücre içi ile dışı arasındaki potansiyel farkı azalır ve nöronun depolarizasyonu meydana gelir(21,28,). Meydana gelen uyarı nöron boyunca ilerler. Böylece bu transmitterlerin nöronal eksitasyon etkilerinden söz edilir. Ancak presinaptik uçtan salgılandığı nörotransmitter, postsinaptik membranın  $\text{Cl}^-$  iyonlarına karşı geçirgenliği arttırıyorsa,  $\text{Cl}^-$  iyonlarının nörona girmesi postsinaptik membranın istirahat potansiyelini arttırarak, hücreyi hiperpolarize ederek, uyarılmasını engeller. Bu durumda, bu transmitterlerin inhibitör etkileri söz konusudur. Sinaptik iletide, sinaptik uca gelen uyanlar, akson terminalini depolarize ederek sinaptik aralıkta bulunan kalsiyum iyonlarının, presinaptik uca girmesine neden olur(21,28,).

Kalsiyum iyonları presinaptik uçta bulunan nörotransmitterlerin sinaptik aralığa boşalmasını sağlar(21,28). Sinaptik aralığa boşalan nörotransmitterler, postsinaptik membrandaki özel reseptörleri ile birleşerek postsinaptik membranın  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ve  $\text{Cl}^-$  iyonlarına karşı geçirgenliğini değiştirerek, onların inhibe veya eksite olmalarına neden olur. İnhibisyon ve eksitasyon sonunda, nöron membranının iki tarafında bozulan iyon dengesi, membranda bulunan aktif  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  pompası ile yeniden sağlanarak, hücrenin yeniden uyarılabilmesini sağlar( 22,28).

Normal sinir dokusunda nöronların eksitasyon ve inhibisyon toplamı, bir aktivitenin yaratılmasına neden olur. Birlikte çalışan hücrelerin sayısı belirli olduğu için, ortaya çıkan toplam aktivitenin voltajı düşüktür. Konvülsiyonda, bir nöron grubu çeşitli nedenler ile normalden çok daha fazla elektriksel aktiviteye sahip olur. Bu nöron grubuna epileptojenik odak adı verilir. Bu nöronlar normalden daha yüksek elektrik potansiyeli oluşturur. Aynı anda ve aynı yönde potansiyel değişikliği gösteren hücrelerin sayısı normalden çok fazladır. Bu

demektirki nöronlar o bölgede hipersenkron olarak çalışırlar. Epileptik deşarjlar hızla komşu hücrelere de yayılarak, onların da aktive olmasına neden olurlar (22,28).

Epileptik odak nöronlarının ateşlenmesi ile Elektroensefalografi (EEG) çekilmesi sonucunda periyodik diken deşarjların oluştuğu görülür. Amplitüd ve frekans giderek artar. Epileptik deşarjlar belli yoğunluğa ulaşınca çevresel nöronların inhibitör etkisini yener. Kortiko-kortikal sinaptik bağlantılar ile çevre kortekse yayılır. Bu bölgede sınırlanırsa epileptik deşarj görülmez, sınırlanamaz ise komşu insular kortekse, buradan subkortikal nükleuslara yayılır. Köken aldığı bölgeye göre ilk klinik bulgu ortaya çıkar. Subkortikal nükleuslardan kaynaklanan eksitatör aktivitenin "feed back" mekanizma ile orjinal epileptik odak ve yakın korteksi etkileyerek, eksitatör aktivitenin artmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu artış EEG' de karakteristik yüksek voltajlı polisprike deşarjlar oluşturmaktadır. Eksitatör aktivitenin artmasıyla kortikospinal ve retikülospinal yol etkilenecek, eksitasyonun talamus, beyin sapı ve subkortikal nöronlara yayılmasına neden olur. Eksitasyonun yayılımından sonra diensefalik kortikal inhibisyon başlar. Aralıklı olarak epileptik deşarjlar kesilir (intermitant klonik faz). EEG' de diken dalga paterni ortaya çıkar. Bu aktivite giderek yavaşlar ve sonlanır. Epileptik nöronlarda ileri derecede yorgunluk oluşur. Bu bölgede kan beyin bariyeri geçirgenliği artar. Bölgesel ödem oluşur. Glukoz düzeyi düşer ve laktik asit düzeyi artar. Epileptik deşarjların inhibisyonu absans nöbetlerinde de oluşur. Absans nöbetlerinde myoklonus oluşumu için talamik ve beyin sapı bölgelerinde bu deşarjın yayılımı gerekir (1).

Nöronlarda fokal epileptojenik deşarjların gelişmesi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır(25,38 ). Bu faktörler arasında uyarı üretici (Pacemaker) aktiviteye izin veren intrinsek membran özellikleri

olan özel bir nöron grubunun varlığı, epileptojenik bölgenin nöronları arasında eksitator sinaps gruplarının bulunması, nöronlarda inhibitör kontrol mekanizmanın azalması bulunabilir(60).

Hipokampusta, hipokampal piramidal hücrelerin yer aldığı CA2 ve CA3 bölgeleri, "intrensek burst deşarjları" meydana getirmekte ve spontan epileptiform deşarjların "pacemakerı" olarak görev yapmaktadır (28). Bu odağı oluşturan nöronların paroksizmal transmembran depolarizasyonu oluşturmada bazı moleküler komponentlerin rolü olabileceği düşünülmüştür. Özellikle nöronal plazma membranında bazı anormal proteinlerin olabileceği ileri sürülmektedir( 22,28). Merkezi sinir sisteminin bu bölgelerinde bulunan nöronları veya başka nöron gruplarını epileptojenik odak yapan olası faktörler arasında nörotransmitterler, Na-K ATPaz enzimi, elektrolit denge bozuklukları, nöronların enerji metabolizmasındaki bozulmalar, endokrin değişiklikler, nöronların selektif kaybı ve beyin hasarı sayılabilir(60).

### ***2.1.3.Etyoloji***

Prenatal ve perinatal faktörlere bakacak olursak; fetusa plasenta yoluyla geçerek beyin harabiyetine sebep olan, prenatal dönemde Toksoplazmosis, Cytomegalovirus , Sifiliz, Rubella, ve Herpes Simpleks Virüs etkenleri sayılabilir. Ayrıca bu dönemde annenin alkol ve trimetadione kullanması , X ışınına gebeliğin ilk aylarında maruz kalınmasının da beyin hasarı yaptığı gösterilmiştir (1,20,25,28).

Hereditör faktörlerin rol aldığı hastaların yarısında nörolojik bozukluklar görülmez. Epileptik hastaların aile fertlerinde yapılan EEG çalışmalarında, kardeşlerinde ve çocuklarında % 30 oranında anormal EEG bulunduğu saptanmıştır. Bunun % 14' ü erken çocukluk yaşında % 50' si okul çağında olup, erişkin yaş grubunda bu oran azalır. Sturge-

Weber sendromu ve Tüberooskleroz' da anormal vasküler yapılar nedeni ile epilepsi sık görülür. Glikojen depo hastalıklarında ve lösin-duyarlı hipoglisemide epilepsi herediter hipoglisemiye bağlı olarak gözlenir (1,25).

Enfeksiyonlardan akut bakteriyel menenjit ve akut ensefalitlerde nöbet görülmesi beklenmekle birlikte, nörosifiliz, tüberküloz, fungal ve paraziter infestasyon gibi kronik enfeksiyonlarda da epileptik atak görülebilir (1,25,28).

Bazı ilaçlar, maddeler ve metabolik bozukluklar epilepsiye neden olabilir. Pridoksin yetmezliği, yüksek doz psikotrop ilaçların kullanılması, fenitoin ve barbitüratların aniden kesilmesi, elektrolit bozuklukları bunlar arasında sayılabilir(1,3,25,28).

Şiddetli kafa travmalarından sonra epileptik atak gözlenebilir. Bunlarda ortaya çıkış zamanına göre ilk hafta içinde veya daha sonra olmak üzere ikiye ayrılır. Erken posttravmatik nöbetlerin prognozu, geç dönemde ortaya çıkan nöbetlere göre daha iyidir (1,2,18,58).

Doğum sırasında, çocuğun kafasının zorlanmasına bağlı olarak temporal lobun medial bölümü, tentorial herniasyona neden olabilir. Bu ve diğer nedenlerle gelişen iskemi sonucu gliozis oluşarak ileri yaşlarda psikomotor epilepsi oluştuğu ileri sürülmüştür(1).

Kronik serebrovasküler lezyonlarda da epileptik atak görülebilir. İntrakranial kitlelerde hastaların yaş gruplarına göre farklı olmakla birlikte % 40-60 oranında nöbet gözlenir. (1, 18,52).

Dejeneratif hastalıklarda epilepsi aktivitesi artar. Multiple skleroz olgularında da % 10-15 oranında epileptik atak görülebilir(1,25).

#### ***2.1.4.Sınıflama***

Epilepsinin, günümüze değin değışik sınıflamaları yapılmıştır. Ulusal Epilepsi ile Savaş Derneğinin (International League Against Epilepsy 1981 ) sınıflamasına göre(11,12):

##### ***A) Parsiyel Epilepsi:***

- 1- Basit Parsiyel Epilepsi (Bilinç kaybı yok)
  - a. Motor semptomlar
  - b. Somatosensoryel semptomlar
  - c. Otonomik semptomlar
  - d. Psikolojik semptomlar
- 2- Kompleks Parsiyel Epilepsi ( bilinç kaybı var)
  - a. Basit parsiyel ataklardan sonra bilinç kaybı
  - b. Nöbetesnasında bilinç kaybı
- 3- Sekonder Jeneralize Epilepsi

##### ***B) Jeneralize Epilepsi***

- 1- Absans nöbetleri
  - a. Tipik
  - b. Atipik
- 2- Myoklonik Epilepsi
- 3- Klonik epilepsi
- 4- Tonik epilepsi

5- Tonik -Klonik Epilepsi

6- Atonik epilepsi

C) Sınıflandırılmayan Epilepsi

### **2.1.5.Klinik Bulgular**

Epilepsi kliniğinde; motor, otonomik, sensoriyal ve psikolojik bulgular görülür, buna göre de adlandırma yapılır (1,10,25,52). Epilepsi tipleri bulgulara göre adlandırılırsa;

1- *Motor bulgular*

a. Fokal motor epilepsi: Klonik tarzda vücudun herhangi bir yerinde görülür. Epilepsi birkaç saat veya gün sürebilir. ( Epilepsia Partialis Continua)

b. Jacksonian epilepsi: Tonik-klonik aktivite vücudun bir bölgesinden fokal olarak başlar ve motor homonkulusa uygun olarak aynı tarafta yayılım gösterir.

c. Versive epilepsi: Baş ve gövdede istemsiz hareketler olur.

d. Postural epilepsi: Ayak ve ellerde atipik hareketler, bacaklarda ani tonik kasılmalar olur.

e. Fonatuar epilepsi: Konuşma bozukluğu ve tutukluk görülür.

2- *Otonomik bulgular*: Otonomik diensefalik epilepsi de denir. Anksiyete, taşikardi, terleme gibi bulgular görülür.

3- *Sensoryal semptomlar*

a. Somatosensorial epilepsi: Vücudun belli bölgelerinde gelip geçiçi uyuşma gibi duyuşsal fenomenler ortaya çıkar.



b. Vizüel epilepsi: Daha çok parsiyel kompleks epilepsilerde flaş tarzında ışık çakması veya renkli eşyaların az kontrastlı görülmesi şeklinde ortaya çıkabilir.

c. İşitsel epilepsi: Aniden zil sesi gibi seslerin duyulması ile karakterizedir.

d. Olfaktor epilepsi: Anormal ve ortamda bulunmayan koku algılanır.

e. Vertiginöz epilepsi: Ani baş dönmesi atakları olabilir.

#### *4-Psikolojik bulgular*

a. Afazik epilepsi: Aniden hafıza kaybı ve ifade etme zorluğu ile gelişir.

b. Disamnetik epilepsi: "Deja-vu" yani yer, insan ve objeleri daha önce görmüş olma düşüncesi ortaya çıkar.

c. Kognitif epilepsi

d. Affektif epilepsi

e. İllüzyon epilepsisi

f. Halüsinasyon epilepsisi

#### **2.1.6. Tanı Yöntemleri**

Öncelikle hastanın kendisinden ve ailesinden ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve bu anamnez ayrıntılı yapılacak bir nörolojik muayene ile desteklenmelidir.

Tanı yöntemlerinin vazgeçilmezi görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemler arasında direkt kraniyografi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon

tomografi (PET), tek foton emisyon kompüterize tomografi (SPECT) ve kranial magnetik spektrofotometri (MRS) sayılabilir.

Biyokimyasal incelemelerden glukoz, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, böbrek fonksiyon testleri , karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, toksikoloji testleri, beyin omurilik sıvısı incelemeleri yapılır ve bu parametrelerde meydana gelen değişikliklerin epileptojenik odaklarla olan ilişkileri araştırılır(1).

EEG beynin biyoelektrik aktivitesinin uygun amplifikasyon ve yazdırma sistemleri kullanılarak kağıt üzerine yazdırılması yöntemidir. İlk defa Hans Berger tarafından geliştirilmiştir ve nörolojide özellikle epilepsi alanında vazgeçilmez bir tanı yöntemi olarak yerini almıştır. Görüntüleme yöntemleri yapısal lezyonları göstermede EEG' ye üstünlük kazanırken, esas olarak hiperaktif ve hipersenkron nöronal deşarjlarla oluşan epileptik fenomeni belirlemede ve serebral fonksiyon aksamasını dinamik olarak göstermede EEG ayrı bir disiplin olarak yerini korumaktadır(1). Kafa derisi üzerine tespit edilen EEG elektrotları, beyindeki spontan elektriksel aktiviteyi kaydeder. Bir elektrottan kaydedilen elektriksel aktivite, başka bir elektrottan kaydedilenden çıkartılır ve aradaki elektriksel fark voltaj olarak tanımlanır. EEG beyindeki patolojik elektriksel aktiviteyi başlıca, dikenler (Spike) ve dalgalar (Wave) şeklinde gösterir; bunların sıklığı, saniyedeki dalga sayısı (Hertz) olarak ölçülür ve ifade edilir. EEG' de kaydedilen sürekli elektriksel beyin aktivitesine zemin aktivitesi adı verilir(15). EEG beyin fonksiyonlarındaki çeşitli fokal ve diffüz anormallikleri gösterebilir. Yavaşlama ve epileptiform aktivite, görülebilen başlıca iki anormallik çeşididir. Nöbeti olan hastalarda EEG profili, nöbet tipinin ve odağının belirlenmesine yardımcı olabilir(15,65). EEG de kaydedilen epileptiform deşarjlar, yani 70-200 milisaniye uzunluğundaki keskin dalgalarla 20-70

milisaniye uzunluğundaki dikenler kişinin nöbet gelişimine elverişli olduğunu gösterir. Epilepsi hastalarındaki interiktal epileptiform deşarjların sayısı ile, nöbet sıklığı veya hastanın tedaviye verdiği cevap arasında bağlantı olmadığı bildirilmiştir( 15,26). Epilepsili bir hastada uyanırken, istirahat sırasında kaydedilen interiktal EEG normal olabilir. Çok sayıda kayıtlar yapılması veya hasta uykusuz bırakıldıktan sonra ya da hiperventilasyon, aralıklı ışık stimülasyonu veya uyku sırasında uzun süreli kayıt elde edilmesi durumunda epileptiform deşarjlarla karşılaşma olasılığı artar(15,33). Bütün aktivasyon metodlarına rağmen epileptik hastaların %10' unda normal EEG saptanmaktadır. Bu nedenle elektrografik bulgular epilepsinin varlığının delili gibi alınmamalı ve aynı şekilde epileptik bir hastada tekrarlanan çekimlerde EEG' nin normal bulunması epilepsiyi ekarte ettirmemelidir. Parsiyel nöbet geçiren bir hastada nöbet sırasında bile normal EEG elde edilebileceği bildirilmiştir (14,65).

Uyku, EEG' nin kliniğe katkısını arttırmak amacıyla uygulanan aktivasyon metodlarından biridir. Temporal ve prefrontal bölgeden kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalarda, hafif uyku döneminde epileptiform aktivite ortaya çıkmaktadır. Faydalı diğer bir yöntem de hastayı 24 saat uykusuz bırakarak (uyku deprivasyonu) EEG tetkiki yapmaktır. Uyku deprivasyonu ile vakaların % 40' ında anomaliyi aktive etmek mümkün olabilmektedir(27).

Nöbet tipini tam belirlemek, hastanın birden fazla tipte nöbet geçirip geçirmediğini görmek, antiepileptik tedavinin etkinliğini saptamak, konversiyondan ayırt edebilmek, nöbet sıklığını hesaplamak için Video-EEG uygulaması başvurulan yöntemlerdendir (41,63). Aynı amaçla radyoteleometri adı verilen 8 ya da 16 kanal EEG amplifikatörü ve radyo vericisinin kombinasyonu ile gerçekleştirilen yöntem ve invazif

yöntemlerle değişik elektotların uygulanmasıyla yapılan incelemelerle, epilepsi elektrofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır(27).

### ***2.1.7.Tedavi***

Epilepsi, ilaçla yada cerrahi olarak tedavi edilebilen, çoğu hastada (%65-70) nöbetlerin kontrol altına alınabildiği bir hastalıktır. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproat, lamotrijin, pregabalin, gabapentin, levetirasetam, lakozamid, topiramet, vigabatrin, sayılabilir. Epilepsili hasta ilacını kullanarak aktif ve başarılı bir yaşam sürebilir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar; hastanın yaşına, fiziksel durumuna ve nöbet tipine göre uzman doktor tarafından verilmelidir. Bilinçsizce kullanılacak ilaç, nöbetleri önlemediği gibi istenmeyen yan etkilere de neden olabilir. Tek ilaçla nöbetler kontrol altına alınamazsa, en az 2–3 uygun anti-epileptik ilacın tek tek ve beraber yeterli dozda ve sürede kullanılması sağlanmalıdır. Bu ilaçların nöbetleri kontrol edinceye kadar veya kabul edilemeyen doza bağlı yan etkiler gelişinceye kadar tedrici olarak artırılması gerekir(4,9,19).

Eğer tedavi ile nöbetler bir kaç yıl (hastanın durumuna göre 2-4 yıl gibi) arka arkaya görülmezse, doktor kontrolunda ilaçların azaltılıp kesilmesi denenebilir. Ancak ilaç kesiminden sonra nöbet tipine göre değişmekle birlikte hastaların dörtte birinde nöbetlerin tekrarlama riski olduğu bilinmelidir. Nöbetler tekrarlamazsa tedaviye son verilir; tekrarlarsa tedaviye yeniden başlanır. İlacın kesilmesi, mutlaka hastayı izleyen doktor tarafından karar verilmesi gereken önemli bir konudur(19).

Cerrahi tedavi uygulanacak hastalar, ilaca dirençli inatçı nöbetleri olan ve devam eden nöbetleri nedeniyle yüksek dozdaki ilaçların kabul edilemeyen yan etkileri yüzünden düşük yaşam kalitesi olan hastalardır.

Bu nedenle hastanın nöbet sıklığı ve şiddeti ne olursa olsun, nöbetler veya ilaçların hastanın yaşam kalitesini bozuyor olması gerekir.

Son yıllarda içerisinde epilepsi cerrahisi uygulayan epilepsi merkezlerinin sayısı belirgin derecede artmıştır. EEG/video incelemeleri, MRG, PET ve SPECT gibi teknolojideki gelişmeler, epileptojenik alanın daha kesin tanımlanması ve cerrahi adayların daha iyi belirlenmesinde önemli katkıları olmuştur. Bu sayede cerrahi tedavinin başarısı da artmıştır. Yalnızca 1986-1991 yılları arasında yapılan cerrahi sayısı 1986'ya kadar yapılan toplam sayıdan daha fazladır. Teknolojideki gelişmelerin olumlu etkisinden daha önemlisi, epilepsi cerrahisinin multidisipliner bir ekiple yürütülmesi gereğinin anlaşılmış olmasıdır.

Epilepsi cerrahisi, ilaça dirençli nöbetleri olan hasta grubunda uygulanır. Bu epilepsi grubu, hastaların yaklaşık % 20'sini oluşturmaktadır. Bu hastalar sıklıkla birden çok sayıda antiepileptik ilacı yüksek dozda kullanmak zorunda olup; gerek devam eden nöbetleri, gerekse yüksek dozdaki ilaçların yan etkileri nedeniyle, düşük yaşam kalitesine sahiptir. Cerrahi tedavi ile nöbetler ya tamamen ortadan kalkmakta ya da nöbetlerin sıklık ve şiddetinde önemli derecede azalma sağlanmaktadır(54).

Fokal rezeksiyon, korpus kallozotomi ve hemisferektomi olmak üzere 3 tip epilepsi cerrahi yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler parsiyel veya multifokal epilepsili hastalarda uygulanmaktadır. İdiopatik, primer jeneralize epilepsili hastalarda uygulanmamaktadır(19).

## **2.2. İLACA DİRENÇLİ EPİLEPSİ**

Epilepsi, nüfusun %1' ini etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır. Hastaların neredeyse 1/3' ü tüm ilaç denemelerine rağmen tedavi

edilememektedir. İlaça dirençli epilepsi hastaları yaralanmaya, psikolojik ve kognitif bozulmaya ve hatta ölüme maruz kalmaktadırlar. Bu hastalar için uygulanabilecek tedavi alternatifleri; yeni ilaç denemeleri ile %7, rezektif cerrahi ile %60-80 oranında nöbetsizlik sağlanabilmektedirler.

Epilepsi cerrahisi programının oluşturulmasında iki önemli ortağın takım halinde efor sarf etmesiyle olmaktadır, bunlar; Epileptolog (epilepsi ile uğraşan nöroloji uzmanı) ve Beyin Cerrahidir. Nöroloğun nörofizyoloji konusunda deneyimli olması, olmazsa olmaz bir şarttır. Daha önce bahsedilen görüntüleme olanaklarının yanında (yüksek rezolüsyonlu MRG ve bu konuda tecrübeli nöroradyolog) devamlı EEG-video monitörleme olanağı olmak zorundadır. PET ve SPECT' de yapılabilmelidir. Bunun yanında nöropsikoloji, nöropatoloji elemanları da takımda olmalıdır. Bu olanaklardan uzak olan beyin cerrahının yardımcısız olarak preoperatif hazırlık ve değerlendirmeleri yapması güç görünmektedir. Üçüncü ve önemli bir basamak da üç ayrı klinikte olan (beyin cerrahisi, nöroloji ve patoloji) dosyaların bir merkezde toplanmasıdır.

Hasta seçimi epilepsi cerrahisinin en temel noktasıdır. İlaça dirençli parsiyel epilepsisi olan hastanın epilepsi cerrahisine aday olabilmesi için öncelikle epileptojenik zonun şekillendirilmesi gerekmektedir. Adaylar için genel kriterler; ilaca dirençlilik, fokal nöbetin klinik teşhisi, cerrahi öncesi değerlendirme ve epilepsi cerrahisi için bir kontrendikasyon olmaması ve hastanın bilgilendirildikten sonra cerrahi öncesi değerlendirme için istekli olmasıdır. Hastanın epileptik nöbetlerle birlikte psikojenik epileptik olmayan nöbetlerinin olması veya hastanın zekasının düşük olması cerrahi öncesi incelemeye engel bir durum değildir .  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi(GATA) – UFUK Epilepsi Cerrahisi

Grubunda cerrahi öncesi değerlendirme 4 faz sistemi ile yapılmaktadır(19).

**FAZ -1:** Nöbet semiyolojisinin değerlendirilmesi için hastadan ve yakınlarından nöbetin davranış şekli hakkında bilgi alınmalıdır. Nöbet esnasında ve sonrasında hastaya test yapıp hastanın şuur seviyesi tespit edilmeli ve afazi, parezi gibi postiktal etkilenmelerin olup olmadığı gözden geçirilmelidir.

Nöbet öyküsü olan hastanın EEG'sinde "epileptiform aktivite" saptanması, benzer aktivitenin hiç nöbet geçirmemiş birçok bireyde de görülebilmesi nedeniyle, tanıyı şüphenin ötesine götürmez ve EEG'nin normal olması da epilepsi tanısını dışlamaz. Kesinleşmiş epilepsi tanısı olan hastalarda EEG bulguları, hastalığı sınıflandırma, fokal veya lateralize bir epileptik fokus olduğunu tanımlama, uygun tedaviyi seçme, prognoz için yol gösterici olarak ve hastalığın gidişini izlemek için kullanılır.

Yüzeyel EEG kaydı sırasında, hastaların %50'sinde interiktal epileptiform deşarjlar kaydedilebilmektedir. Bu durum, hasta uykusuz kaldıktan sonra yapıldığında veya video ile kombine edildiğinde %90'a kadar çıkabilmektedir. Temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel epilepsili hastalarda sfenoidal, mezial frontal lob ve ekstratemporal bölgelerden veriler alabilen ek yüzeyel elektrotlar kullanılarak yapılan kayıtlarda fokal aktiviteler saptanabilir. Bu bölgelerdeki aktiviteler, saçlı deri EEG kaydı ile gösterilemez. Aktivasyon yöntemlerinin uygulandığı standart bir EEG'de interiktal epileptiform aktivitenin saptanamadığı durumlarda uzun süreli video-EEG kaydı, interiktal ve iktal olayların yakalanma olasılığını artırır . Video-EEG monitörlemesi(VEM), nöbet aktivitesinin epileptik olduğunu belirleyerek nöbetin tipini sınıflamada ve nöbet aktivitesini kontrol altına alacak uygun tedavi protokolünü

belirlemede yardımcı olmaktadır. İktal EEG kaydının sensitivitesi ve spesifitesi, interiktal EEG'den daha üstün tanı aracı olmasını sağlamaktadır. VEM, nöbetlerin iktal semiyolojisinin EEG'nin kendi kadar açık şekilde gözlemlenmesini sağlar. Böyle bir kayıt süresi, klinik bilgiye bağlı olarak birkaç saatten birkaç güne kadar uzatılabilir. Bu kayıtlarda standart 10-20 sisteminin modifiye edilmiş versiyonunun kullanılması önerilmektedir. Uzun süreli VEM, epileptik ve non-epileptik nöbetleri birbirinden ayırmanın tek yolu ve ameliyat öncesi değerlendirmenin gerekli bir parçası olabilir. Günümüzde dirençli epilepsi tanısıyla izlenen ve tedaviye yanıt alınamadığı için epilepsi merkezlerine sevk edilen hastaların yaklaşık %20'sinin nonepileptik nöbetleri olduğunun saptanması da video-EEG monitörlemesi sayesinde olmaktadır.

Yüksek sözel ve görsel fonksiyonlar, konuşma, görsel ve sözel hafıza, dikkat ve zekanın nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi özellikle Temporal lob epilepsisi irdelenmesinde önemli rol oynamaktadır. Şekilsel hafıza sağ temporal lob fonksiyonlarını ortaya koymaktadır. En azından preoperatif sözel ve görsel hafızada bir standart deviyasyon sapması zayıf olan taraf için "lateralizasyon" bulgusudur. Dikkat, hız ve kantite olarak ölçülebilmektedir. Dikkat genellikle tarafa özel bir özellik değildir.

MRG de lezyonun tespit edilip edilmemesi görüntü kalitesine ve okuyan kişinin tecrübesine bağlıdır. Lezyonları ortaya koymak için birçok epilepsi cerrahisi merkezi, yüksek rezolüsyonlu 1.5Tesla sistemler kullanmakta ve nöbet semiyolojisine göre çekimler yapılmaktadır. Temporal lob epilepsisinin iyi görüntülenmesi için hipokampusun uzun aksına ve orta fossaya paralel olan uygun kesitler yapılması gerekmektedir. Özel tekniklerin, görüntü algoritmalarının kullanılması ve



teknisyenlerin tecrübesi Mesial Temporal Sklerozis' deki (MTS) duyarlılığı %98' e çıkarmıştır

SPECT, hem interiktal hem de nöbetin hemen sonrasında radyoaktif maddenin verilmesi ile yapılan iktal olarak beyin perfüzyonunu ölçmek için kullanılabilir. İktal SPECT' in interiktal yapılarına göre daha iyi bilgi verdiği geniş bir konsensüsle kabul edilmiştir. SPECT epileptojenik zon olarak düşünülen bölgeyi, örneğin iktal temporal hiperperfüzyon olarak gösterebilir. Bu metod, nöbetin hangi noktadan kaynaklandığından çok nereye yayıldığını göstermesi açısından önemlidir. Gösterdiği alanı çıkarma ile başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen, başarısız sonuçlara bakıldığında, yer göstermedeki rezolüsyonunun düşüklüğü dikkate alınmalıdır. İnteriktal SPECT görüntülerinde ise epileptojenik bölgenin hipoperfüzyon şeklinde görülmektedir. SPECT' in rezonansının düşük olması ve anatomik detay hakkında kısıtlı bilgi vermesi problemi SPECT'in MR görüntüleri ile bilgisayar yardımı ile birleştirilmesi (SISCOM) sayesinde yenilmiştir. SISCOM tekniğinin SPECT'in sadece film olarak değerlendirilmesinden daha üstün olduğu ameliyat sonuçları ile de kanıtlanmıştır.

PET'in tipik bulgusu [18F] fluorodeoxyglucose uygulanması ile fokal veya bölgesel hipometabolizma ile epileptojenik zonun uyumlu olmasıdır. Bununla birlikte, PET belirgin MRG değişikliği olmayan ve katastrofik epilepsisi olan çocuklarda önemli bir rol oynamaktadır.

Magnetansefalografi(MEG), henüz Türkiye'de hiçbir merkezde bulunmamaktadır, fakat dünyada yaygınlaşmaya başlamıştır. Büyük miktardaki hücrelerin senkron elektriksel aktivitelerinin göstergesi olan manyetik dipoller yolu ile lokalize edilmesi prensibine dayanmaktadır. MEG aynı zamanda hem iktal, hem de interiktal olarak uygulanabilir ve potansiyel olarak invaziv EEG'nin yerini almaya adaydır.

Fonksiyonel MRG'nin epilepside kullanımı yenidir. Motor fonksiyon alanları oldukça iyi tespit edilebilmektedir. Konuşma aktivasyonunun fonksiyonel MRG ile tespit edilmesi hemisfer dominansının ortaya konulmasında ve preoperatif olarak, ameliyat ile olabilecek olan kognitif defisitlerin tahmin edilmesi açısından önemlidir. Bununla beraber sol ekstra-temporal lob epilepsili (ETLE) olan hastalarda %25 oranında yanlış lateralizasyon mevcuttur. Fonksiyonel MRG ile EEG birlikte kullanılarak interiktal ve iktal diken dalgaların ve yerinin non-invaziv olarak ortaya konulmasını sağlayacak çalışmalar devam etmektedir(19).

**FAZ II:** Noninvaziv ileri nöropsikolojik testler sayesinde faz-2' de değerlendirilen intrakarotid amobarbital testine olan ihtiyaç azalmıştır. Intrakarotid amobarbital testi sadece hemisferektomi, kallozotomi yapılacak olgular ve epileptik odak konuşma merkezinin üzerinde olan olgularda kısıtlı olarak yapılır hale gelmiştir. Intrakarotid Amobarbital testi ile hafıza testlerinin yapılması temporal lob epilepsili olgularda ameliyat sonrasında oluşacak olan hafıza performansının belirlenmesinde yarar sağlamadığı için bırakılmıştır(19).

**FAZ III:** Birçok değişik elektrot tipi ve işlemi uygulanmaktadır. Derin elektrotlar, multipl derin elektrotlar, subdural elektrotlar, epidural elektrotlar, kemiğe aplikе edilen PEG elektrotlar, sfenoidal ve foramen ovale elektrotları sayılabilecek olan elektrotlardandır. Kronik olarak implante edilen invaziv kayıtlama halihazırda kullanılmaktadır. Endikasyonları; iktal ve interiktal kayıtlardan elde edilen veriler ile sonuca varılamazsa ve aralarında uyumsuzluk varsa, yüksek rezolüsyonlu lezyonsuz MRG veya çoklu lezyonlu olgularda, tahmin edilen epileptojenik lezyonun önemli beyin alanları ile üst üste gelmesi, bu da kortikal haritalanma isteği doğurmaktadır(19).

Derin elektrotlar mezial temporal nöbetleri olan zor vakalarda (örneğin; bilateral hipokampal skleroz veya tek taraflı hipokampal sklerozu olup ta nöbetlerin karşıdan başladığı EEG varlığında), temporobazal subdural elektrotlar yanlış nöbetleri lokalize edilebilir. Stereotaksik olarak beyin elektrotlarının yerleştirilmesi, Spencer ve arkadaşları tarafından intrahipomkampal olarak birçok elektrod yerleştirilmesi önce anjiyografi ve beyin atlaslarının yardımı ile daha sonra BT ve MRG ile yapılmıştır. Temporomezial elektrotlar sayesinde stereotaksik olarak oksipito-paryetal bölgeden geçerek hipokampusa paralel olarak hipokampus içinden amigdalaya kadar ulaşım buraların kaydı yapılabilmektedir. Elektrotlar beynin her yerinden yerleştirilebilir, her zaman stereotaksik olarak yerleştirilmek zorunda değildir, manüel olarak da yerleştirilebilmektedir. Önemli olan istenilen ve problem olan bölgelere yerleştirmektir, ameliyattan sonra çekilen BT veya MRG ile yerleştirme kontrol edilir(19).

Strip elektrotlar 4 ila 16 kontaklıdır ve duranın küçük açıldığı küçük bir delikten direk korteks üzerine yerleştirilebilir. Sıklıkla temporal lob epilepsisi olan hastalarda kullanılır, tipik olarak iki elektrot inferior ve meziale yönlendirilirken diğer üçüncü olan lateral kortekse yönlendirilir. Birçok olguda bu strip elektrotlar derin elektrotlarla kombine edilirler(19).

Elektrokortikografi (ECoG)'nin endikasyonları ve kullanımı merkezden merkeze değişiklik göstermektedir. Dezavantajları; anestetiklerden etkilenir, kayıt süresi kısadır, nöbet kaydı söz konusu değildir. Temel olarak ECoG kaydı interiktaldır. Bu nedenle yapılan kayıta gösterilen yer irritatif zonu ortaya koyar ve epileptik bölgenin ve önemli beyin bölgelerinin tam olarak ortaya konulmasını engeller. Merkezimizde temporal lobektomilerde bilgi toplamak amacıyla

yapılmakta olup hiçbir zaman rezeksiyon sınırını belirlemede kullanılmaz. Fakat ETLE' lerde non invaziv olarak özellikle beynin hassas bölgelerine uzak olan olgularda kortikal rezeksiyon sınırını belirlemek için kullanılmaktadır. Elektrotlar (32-20'lik grid veya 4-6 kontaklı strip elektrotlar) direk beyin üzerine genel anestezi altında yerleştirilir(19).

#### **FAZ IV: Cerrahi Teknikler**

1. Temporal Lobektomi ve Amigdalohipokampektomi
2. Lober Rezeksiyonlar
3. Hemisferektomi ve Hemisferotomi
4. Palyatif veya Destekleyici Tedaviler: **VNS**

Dünyadaki iyi merkezlere bakıldığında bu tür cerrahilerden sonra hastaların %4 kadarında ölüm veya kalıcı nörolojik sekel kalma olasılığı tüm gelişmiş tekniklere rağmen bulunmaktadır. Bunun yanında ilaca dirençli hastaların % 30' u rezeksiyon türü cerrahilere aday değildir. Rezeksiyon cerrahisi yapılamayacak hastalara uygulanabilecek tedavi alternatifleri sınırlıdır. Nöromodülatuar tedavi denince sinir dokusunun elektriksel uyarı yolu ile düzenlenmesi ifade edilmekte olup rezektif cerrahi yapılamayan hastalarda bu yöntem uygulanabilir. Bu nedenle bu tür tedavi yöntemleri konusunda araştırmalar artmıştır(54).

Vagus siniri stimülatörü 1980' lerde geliştirilmiş ve bugün rutin kullanımdadır. Tıbbi tedaviye ek olarak yapılan Vagus siniri stimülasyonu, tam nöbet kontrolünü çoğu hastada sağlayamasa bile, nöbet sıklığında %50 oranında azalma sağlamaktadır. Derin beyin stimülasyonu (DBS) nöromodülasyon tedavisinin bir diğer örneğidir. Artan tecrübe ve azalan komplikasyon oranı ile DBS tedavisinin dirençli epilepside kullanımı artmaya başlamıştır.(19)

## 2.3.VAGUS SINİRİ STİMÜLATÖRÜ

Penry ve arkadaşları tarafından 1990 yılında ilaca dirençli kompleks parsiyel nöbetlerde Vagus sinirinin elektriksel stimülasyonu yeni bir tedavi olarak önerilmiştir(59). Sol vagus sinirine bipolar stimülasyon yapan ve implante edilebilen bir stimülatöre bağlı kronik implantasyonlar bazı epilepsili hastalarda denenmiştir(30,40). Mekanizma olarak vagus sinirinin visseral afferentlerinin merkezi sinir sisteminde geniş bir alanı innerve ediyor olması düşünülmüştür(46,48). Bazı hayvan modellerinde VNS' nin olumlu etkileri gösterilmiştir(62,64). Zabara, deneysel bir çalışmada, kimyasal ajanlarla nöbet oluşturduğu köpeklerin EEG' lerinde, repetatif VNS ile düzelmeye saptamış(64). Woodbury, ratlarda oluşturulan maksimal elektroşok nöbetlerinde vagal stimülasyon ile, tonik fazın ekstansör komponentinin ortadan kalktığını göstermiş(62). Sasani ve Özek yaptıkları Pentilentetrazol (PTZ)-sıçan modelinde VNS ile nöbet sıklığının ve şiddetinin azaldığını tespit etmiş(59).

1997 yılında günümüzde en çok kullanılan Vagus Siniri Stimülatörü modeli 'VNS Therapy Cyberonics® Inc. Houston TX U.S.A.' , Amerika Birleşik Devletlerinde, Food and Drug Administration(FDA) tarafından 12 yaşından büyük ilaca dirençli epilepsi hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır(13).

### 2.3.1.Alet 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(13).

### **2.3.2. Akım Şiddeti**

Sinir liflerini depolarize etme kabiliyeti elektriksel uyarının şiddetine ve uyarının süresine bağlıdır. Akımın büyüklüğü, pulse genişliğine bağlıdır. Eğer pulse genişliğini sabit tutarsak stimulus şiddetini artırarak ilk önce kalın düşük-eşikli sinir lifleri uyarılır, uyarı şiddeti artırılsa yüksek-eşikli küçük lifler sırası ile uyarılırlar. Başlangıçta tahmin edilen, VNS' nin aktif olarak çalışması için oldukça yüksek-eşikli miyelinsiz C liflerinin uyarılması gerektiği idi. Fakat son elde edilen bilgiler anti-epileptik etkide C liflerinin değil de daha geniş A ve B liflerinin uyarılması gerektiğini göstermiştir. Gerçekte C liflerinin uyarılmasının sadece gereksiz olmadığı aynı zamanda hayvan deneylerinde de gösterildiği gibi istenmeyen bradikardi gibi otonomik etkileri başlattığı ortaya konulmuştur. İnsanlarda uygulanan stimulus şiddeti, insan vagus sinir C liflerini uyarmaya yetmemektedir. Yine de stimulus tedavi aralığında arttırılırsa ses kalınlaşması, öksürük, boğazda rahatsızlık hissi ve nefes almada zorlanma şikâyetleri artabilir(8,13).

Tavsiye edilen stimulus şiddeti 0.25 ile 3.5 mA arasındadır. Akımın terapötik cevap üzerine olan etkisini araştırmak üzere yapılan bir prospektif çalışma yoktur. E05 çalışmasında, gruptaki tedavi sonunda elde edilen "etkili stimülasyon" değeri 1.1mA'di (standart: 0.8mA). Bu aralık klinik çalışmada 0.5 ile 2.0 mA olarak etkili ve güvenli olduğu belirlenmiştir. Daha yüksek yoğunluklar daha az tolere edilebilir ve ilave terapötik etkisi yoktur(13).

Koo ve ark. 21 erişkin ve çocuk hastada Vagus sinir elektrofizyolojisini intraoperatif olarak VNS implantasyonu esnasında

çalışmışlar. Vagus sinirinin genellikle yavaş iletimli bir sinir olduğu bulunmuş (8.8-12.6 m/sn erişkinlerde). 12 yaşından küçük çocuklarda erişkinlerden daha yüksek eşik değeri ve daha düşük iletim hızı tespit etmişler. Bu nedenle çocuklarda daha yüksek akım şiddeti gerekebilir(13,16).

### ***2.3.3.Pals Genişliği***

VNS programındaki yazılımda pals genişlik ayarları 500, 250 ve 130 mikro-saniye olarak yapılabilir. Pals süresi küçültüldüğünde daha yüksek akım sınırı depolarize etmek için kullanılır. Bununla birlikte akım şiddeti ile süre arasında lineer bir ilişki yoktur. 250 mikrosaniye'lik bir pals 500 mikrosaniye'lik palsa göre vagus sinirinde aynı aktivasyonu yapmak için daha az bir yüksek stimulus gerektirirken 250 mikrosaniyeden de düşük pals genişliği oldukça fazla miktarda akım şiddeti gerektirmektedir. Bu değişiklik 12 yaş altı çocuklar için daha belirgindir. Bu nedenle 130 mikro-saniye'lik pals süresi çocuklarda tavsiye edilmemektedir. Erişkinlerde yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme(fMRI) ile beyin aktivasyonu izlenmesi çalışmaları da 500 ve 250 mikro-saniye'lik pals genişliklerinde benzer aktivasyonlar elde edilirken 130 mikrosaniye'lik pals genişlikleri ise oldukça küçük aktivasyonlar göstermiştir (pals genişliği değişirken, akım şiddeti aynı idi) (13).

Genellikle pals genişliği 500 mikrosaniye olarak çalışılır. Bununla beraber pals genişliği 250 mikrosaniye olanlarda daha iyi tolere edilirken etkinlikte de minimal değişme söz konusu idi. Eğer hastada nefes almada zorluk öksürük ve boğazda irritasyon oluyorsa pals genişliği 500 den 250 mikrosaniyeye düşürülebilir ve eğer gerekiyorsa akım şiddeti artırılabilir.

250 mikrosaniyenin altındaki pals genişlikleri tavsiye edilmemektedir(13).

#### **2.3.4.Frekans**

Tavsiye edilen stimulus frekansı 20 ila 30 Hz' dir. Düşük stimulus frekansları daha uzun refrakter periyodu olan yavaş iletimli C liflerinin ardışık stimülasyonunu kolaylaştırır ve böylece otonomik yan etkilerinin artmasına sebep olur. Woodbury ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada 20 Hz üzerindeki uyarılarda kalp üzerine olan etkilerin azaldığını bununda C liflerinin yüksek stimulus frekanslarına cevapsız kalmasına bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Bunun ötesinde düşük-frekanslı (5Hz) stimülasyonlar fMRI da 20 Hz'e göre oldukça düşük beyin aktivasyonu yaparlar(13,16).

#### **2.3.5.Çalışma Siklusu**

Tavsiye edilen çalışma siklusu (Açık zaman/ kapalı zaman saniye olarak) kontrollü klinik çalışmalarda elde edilen bilgilere göre; 30 sn açık 5 dakika (300 saniye) kapalı (30 Hz de) (çalışma siklusu %10). Bu ayarlar çalışmalarda tedavi grubu olarak kullanılmış, aktif kontrol grubu ise "düşük" stimülasyonlu 30 sn açık 120 sn kapalı 1 Hz ve 130 mikrosaniye olarak kullanılmış (E05)(16). Kör period tamamlandıktan sonra bir open-labeled extension çalışmasında (XE5)154 hastada rutin stimülasyon parametreleri kullanılmıştır. Kapanma zamanı düşük-stimülasyon grubunda ilk üç ay için 5 dakika olarak değiştirilmiş. Open extension çalışmada 12 aya kadar hastaların % 47 sinde kapalı zamanı 3, 1.8 veya <1.1 dakika (çalışma siklusu sırası ile 14, 22 ve 32 %) yapılarak cevap maksimize edilmeye çalışılmış. Bu gruptaki nöbet sayısının azaltmaya yönelik retrospektif analizler artmış etkinlikle ilgili korelasyon



göstermemiştir(16). Fakat kapalı zamanı <1.1 dakika olan 26 hastada artmış etkinlik saptandı. Bu grup 12 ay süresin de standart çalışma siklusu uygulanan gruba göre daha fazla epileptik nöbet sayısında azalma sağladı(13).

Değişik çalışma siklus etkilerinin takibi amacıyla yapılan çalışmada 61 hasta üç ayrı ayardan biri yapılarak randomize edildi: 7 saniye açık ve 18 saniye kapalı (çalışma siklusu %28), 30 saniye açık ve 30 saniye kapalı (çalışma siklusu %50), 30 saniye açık ve 3 dakika kapalı (çalışma siklusu %14). Başlangıç tedavisi olarak bütün ayarlar efektif olarak bulundu(8,16,61).

Özet olarak çalışma siklusu %50 veya daha az olan ayarlar güvenli ve etkili bulundu, fakat standart çalışma siklusu (30 saniye açık ve 5 dakika kapalı) hasta konforunu artırmak ve pil ömrünü uzatmak için tercih edildi. Cevap alınamayan hastalarda daha hızlı sikluslara geçilebilir. Bununla beraber bazı araştırmacılar VNS hasta kayıt bilgilerine bakıldığında artmış çalışma sikluslarında daha fazla nöbet kontrolünü görmede başarısız kalmaktadırlar(13).

### **2.3.6.Pil Ömrünün Sonu**

Pil ömrü, pilin modeli, stimülasyon parametreleri, elektrot empedansı ve mıknatıs kullanımı gibi bir çok faktöre bağlıdır. Üretici firma her pil modeli için tahmini kullanım süresi vermektedir. İnsanda ilk kullanılan model olan Model 100' de tahmini pil ömrü 4-8 yıldır, ikinci jenerasyon Model 101' de ise pil ömrü 8-12 yıldır. Sonra çıkan ve en küçük pil olan Model 102' de pil ömrü 6-11 yıldır. En son çıkan Model 103' de ise pil ömrü 5-10 yıldır(13).

Pil ömrü sonlandığında jeneratör uyarı yapmaz, hasta herhangi bir stimülasyon hissetmez ve pil ile programlama wandı arasında

komünikasyon kurmak artık mümkün değildir. Bununla beraber pil ömrünün sonu ile efektif stimülasyonun sonu arasında bir periyod vardır bu periyod günlerden aylara kadar değişebilir, bu periyodda pil, wand ile komünike edilebilir ve üreticinin el kitabında dediği gibi “unscheduled” stimülasyon sağlar(13).

M100 modelinde pil ömrünün sonu ve efektif stimülasyonun sonunun wand ile ilişki esnasında tahmin edilmesi mümkün değildir. Üretici bu durum için pilin mıknatıs ile günlük aktiflenerek kontrol edilmesini önerir fakat kognitif problemi olan hastalarda bu mümkün değildir. M100’ün son çıkanlarında (seri numarası 10000 ve yukarı olanlar) ve M101, 102 ve 103’ de elektif değiştirme indikatörü olarak isimlendirilen özellik sayesinde pil ömrünün sonu tükenmeden önce uyarı vermektedir. Bununla birlikte elektif değiştirme indikatörü, efektif stimülasyonun sonu ve pil ömrünün sonu arasındaki aralık çok iyi belirlenememiştir; stimülasyon parametrelerine ve elektrot empedansına önemli ölçüde bağımlıdır(13). Efektif stimülasyonun sonu genellikle, daha öncesinde VNS’ ye iyi cevap vermiş hastaların aniden nöbet kontrolünün kötüleşmesi ile kendini gösterir. Nöbet sıklığı süresi semptomların şiddeti artabilir veya postiktal durum uzayabilir. Nadiren davranış bozukluğu veya depresyon tekrarı söz konusu olabilir. Bazı durumlarda hasta stimülasyonun düzensiz, değişken, az yoğunlukta veya ağrılı olduğunu ifade edebilir. Bu bulguları tanımak önemlidir. Yapılan bir çalışmada hastalarda yapılan sorgulamada bu tür bulguların pil değiştirilmeden dört ay önce başladığını ortaya koymuştur. Bir çalışmada elektrot kırıldığı olgularda nöbetlerin eski sıklığına dönmesinin 4-8 hafta arasında sürdüğü gösterilmiştir(13).

Pilin ne zaman değiştirileceği konusunda bir uzlaşma yoktur. Fakat hastanın efektif stimülasyonun sonu evresine gelmeden önce

değiştirilmesi en uygun olanıdır. Bunu ayarlamak zordur. Tedaviye cevapsız olan hastalarda pil değiştirme işlemi efektif stimülasyonun sonu süresi uzatılıp hastanın nöbetlerinde değişim olup olmadığının ortaya konulması ile yapılmalıdır, gerekirse pil çıkarılmalıdır. Cevapsız hastalarda pil ömrünün sonuna kadar beklemek yerine pili kapatarak takip edip daha sonra pili açıp karşılaştırma yaparak değerlendirilebilir. Bazı hastalarda pil değiştirildikten sonra aynı cevap alınamayabilir bu hastalarda efektif stimülasyonun sonu süresinde hastanın nöbetlerinin artması ve pilin değiştirilmesi için uzun süre beklenmesi sebep olarak düşünülebilir. VNS' ye iyi cevap veren hastalarda zaman kaybetmeden pil değiştirilmelidir, cevap alınamayan hastalarda ise pil değiştirme işlemi ertelenebilir(13).

### ***2.3.7.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'si olan hastalarda alt ekstremitte ameliyatında, laringeal maske bir çalışmada kullanılmış. 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(8).

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(8).

Elektrokoter cihaza hasar verebileceği için kullanılmamalıdır. 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 kapatılmalıdır ve postoperatif olarak pilin tekrar ayarlanması gerekmektedir(8).

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(8).

Anestezi, VNS' li hasta MRI çektirirken de gerekebilir. MRI esnasında oluşan ısı vagus sinirine ve pilin kendisine zarar verebilir. Günümüzdeki MRG teknolojileri ile VNS' li hastalara vücut MRG önerilmez. Beyin MRG baş koili ile 2.0 Tesla veya daha az magnetik güçteki MRI kullanılarak çekilebilir. MRI esnasında hastanın pilinin programı değişebilir muhtemelen durur. Bizim uygulamamızda pil MRG çekiminden önce kapatılır ve MRI çekildikten sonra pil açılıp yeniden programlanır(8).

Radyofrekans enerjisinde ısı üretir pile ve vagus siniri ile etraftaki dokulara zarar verebilir. Radyofrekans kardiyolojide veya genel cerrahide kullanılan bir yöntemdir(8).

### ***2.3.8.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(60).

NTS bağlantıları, Vagus siniri stimülasyonu iki anatomik yoldan iletilir(43,53). 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(62).

İndirekt yolda 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(57).

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 artmasının, striknin tarafından oluşturulan nöbetleri önlediği gösterilmiştir. VNS' nin inhibitör nörotransmitterleri arttırarak ve eksitatör nörotransmitterleri azaltarak antiepileptik etki yaptığı düşünülmektedir(53).

VNS' nin nöbetlere yol açabilecek preiktal dönemi engellediği ve nöbetlerin öncesinde beyin aktivitesinde gelişebilecek düzensizliği azalttığıda düşünülmektedir(60).

PET çalışmaları insanlarda VNS' nin serebral kan akımını arttırabildiği 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(19).

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.

## **2.4.VAGAL SİNİR STİMÜLATÖRÜNÜN İMPLANTASYONU**

### ***2.4.1.Vagal Sinir Anatomi ve Fizyolojisi***

Vagus siniri genel olarak parasempatik sinir olarak kabul edilmekle birlikte; baş, boyun, toraks ve abdomenden visseral duyuyu algılayan (yaklaşık %80' i) lifler içeren kompleks bir sinirdir(24).

Sağ ve sol vagus sinirleri başlangıçta simetrik geliyiyor olmalarına rağmen, abdomen ve torakal organların rotasyonu sonucunda erişkinlerde farklı çeşitlerde duyu taşırlar. Sağ vagus daha çok kalbin atriumu ile ilişkili iken sol vagus ventriküller ile ilişkilidir. Ventriküllerin vagal innervasyonunun atriuma göre daha az olması nedeniyle sol vagus sinirinin stimülasyonu daha az kardiyak etki ortaya çıkartmaktadır(50). Sağ vagal sinir abdomen içinde arkaya doğru dönerek hepatik ve duodonal dallarını oluştururken buna karşılık sol vagus siniri öne doğru dönerek midenin fundusunu innerve eder(60).

Nodose ganglionu vagus sinirindeki sensorial aksonların hücre gövdesini içerir. Bu hücre gövdeleri sinir boyunca sinirin jugular foramenden girdiği yere kadar uzanırlar. Soliter trakt nükleusuna iç organ

sistemleri ile ilgili bilgi aktarırlar. Soliter trakt nükleusundan duyu üç değişik yolla çıkar(51).

1.Yol: Nükleus traktus solitarius, medulla ve spinal korda yerleşik otonomik preganglionik ve kısmen somatik motor nöronlara feed back uyanlar gönderir(35,47). Bunun sonucunda kan basıncının yükseldiği anda kalp hızı yavaşlar (Baroreseptör refleksi) .Solunum üzerine de etkilidir(Hening-Breuer reflex).

2. Yol: NTS' den ikinci çıkış yolu medullanın retiküler formasyonuna doğrudur. Medulla pek çok otonomik ve respiratuar refleksi koordine eder(52,55). Bu yolun aktivasyonu ile,VNS' nin respiratuar yan etkileri ortaya çıkar.

3.Yol : Ön beyne kadar olan asendan yoldur. NTS' den olan dışa doğru çıkan yolların çoğu locus ceruleusun lateralinde dorsal parabrakial nükleus boyunca ilerlerler. NTS' den direkt olarak çıkan lifler; özellikle endokrin ve visseral fonksiyonların kontrolleri için önemli olan hipotalamik bölge başta olmak üzere, beynin her düzeyine visseral duyu taşıyan parabrakial nükleusu oluşturur. Ayrıca pek çok yol talamokortikal sistemi etkileyerek nöbet aktivasyonunu ayarlar.

Parabrakial nükleus talamusun değişik bölgelerinden uyarı alır. Bu yollardan biri ventroposterior parvosellüler nükleustan, insular kortekse visseral duyuyu taşır. İnsular korteks visseral duyu korteksidir. Aynı somatosensorial eksternal vücut yüzeyi haritası gibi iç organların topografik haritasını içerir. Tat ile ilgili afferentler insular korteksin çoğunlukla ön kısmında, gastrointestinal afferentler orta bölümlerinde, kardiyovasküler sistem ve solunum sisteminden gelen afferentler ise çoğunlukla korteksin posterior bölmünde sonlanır. Visseral motor korteks singulat girusun ön bölmünü oluşturur, bu bölgeye "infralimbik korteks" denir. İnfralimbik korteks visseral duyu kodeksinden impulslar alır. Bu

kortikal alana ayrıca parabrakial nükleustan da impulslar gelir(60). Bu nedenle VNS uyarımına bağlı olarak ortaya çıkan anormal visseral duyuların bu yollarla taşınan refleks yanıtlar olduğu düşünülmektedir. Ayrıca parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusundan lifler alır. Bu yol kortikal aktivite üzerinde daha çok etkilidir; çünkü intralaminar nükleus serebral kortekse yaygın olarak lifler vermektedir(53). Parabrakial nükleusta NTS' den gelen diğer projeksiyon hipotalamus, amygdala ve bazal ön beyine visseral duyuyu iletirler. Hem lateral hipotalamusa, hem bazal ön beyine, serebral korteksin diffuz şekilde projekte olan nöronlar verirler. Bu yollar kortikal aktivitenin harekete geçmesinde önemli rol oynarlar.

Vagus siniri stimülasyonu sırasında beyinde aktivasyon haritasının oluşturulması konusunda pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda C-Fos geni marker olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalar oldukça güçtür, çünkü deney hayvanlarında vagal motor liflerin aktivasyonunun kontrolü ve monitorizasyonu oldukça zor olmaktadır. Bir başka çalışmada ise VNS' nin antikonvulsan etkisinin "locus ceruleus" üzerinden, ve muhtemelen norepinefrin salgılanımı ile ilgili olabileceği belirtilmiştir(38).

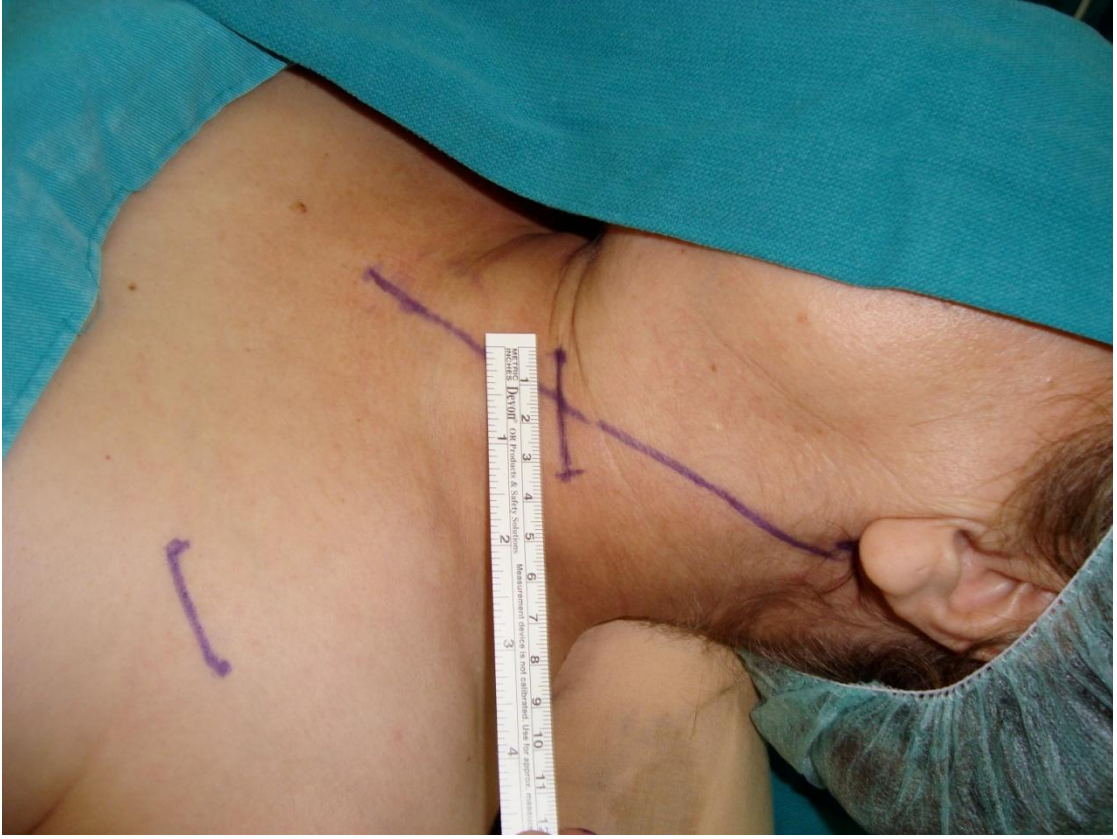
Vagus siniri içerisindeki tüm afferentler NTS' de sinaps yaparlar. NTS' yi parabrakial nükleus' a asendan yolları bağlar. Parabrakial nükleustan çıkan bilgi NTS' den gelen ilave aksonlarla tamamlanarak hipotalamusa, stria terminalis nükleuslarına, amigdalaya ve infralimbik kortekse bilgi sağlar. Bu yollar vagal impulsların otonomik endokrin ve emosyonel kontrolle ilişkide olmasını sağlar. Parabrakial nükleustan ikinci bir yol direkt olarak talamusa gider. Bazı aksonlar vücut içinden insular alandaki visseral sensorial kortekse bilgi taşıyan talamik kompleksin, ventroposterior nükleustaki visseral sensorial nükleusa



giderler. Bu yol muhtemelen vagal stimulasyon sonucu oluşan duyuyu bilinçli algılamaya taşıyan yoldur. Parabrakial nükleustan kalkan diğer aksonlar serebral kortekse ekstensif ve diffüz olarak projekte olan talamik interlaminar orta hat nükleuslarına giderler. Bu ikinci yol vagus stimulasyonunu geleneksel olarak kortikal senkronizasyon ve desenkronizasyonu kontrol ettiğine inanılan yollarla ilişkisini açıklayabilir (53).

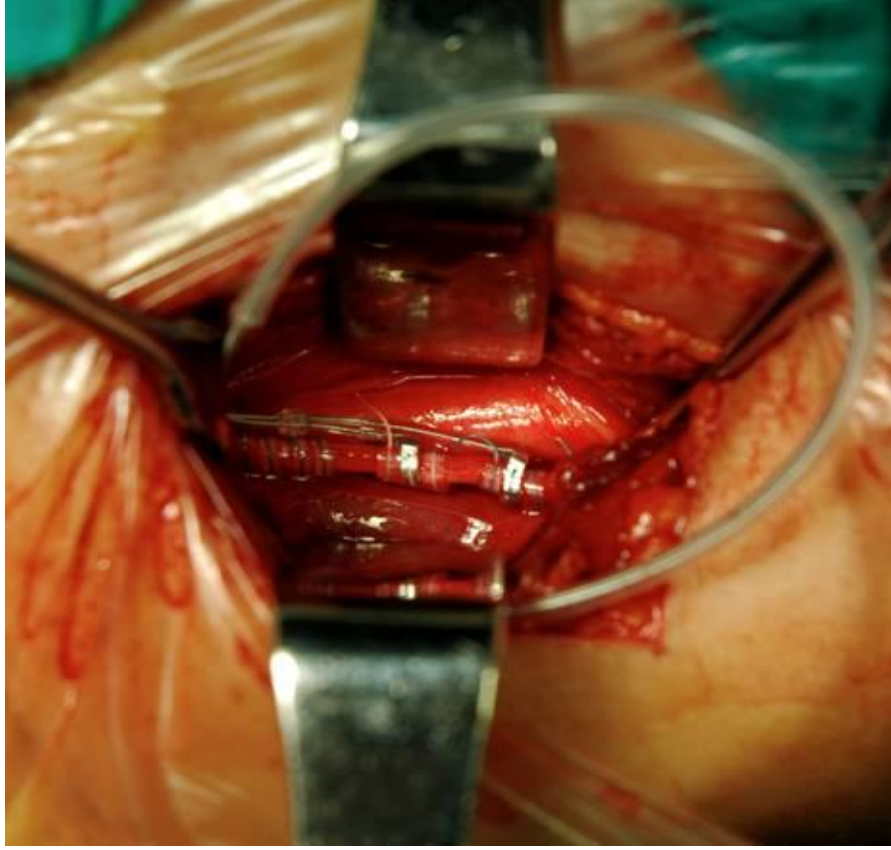
#### ***2.4.2.Cerrahi Teknik***

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(Resim-1).



Resim-1 : Cerrahi pozisyon, servikal ve göğüs insizyonları

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(Resim-2). Bu helikal elektrotlar yerleştirildikten sonra trakeaözefageal kapsüle ve SCM kasının üzerine loplolar(uzatma payları) yapılır. Elektrotlar beyaz küçük tutucular (Resim-3) ile dikilerek tutturulup aşırı hareketlerle gerilmeleri engellenmiş olur.



Resim-2: Elektrot implantasyonu sonrası cerrahi görünüm



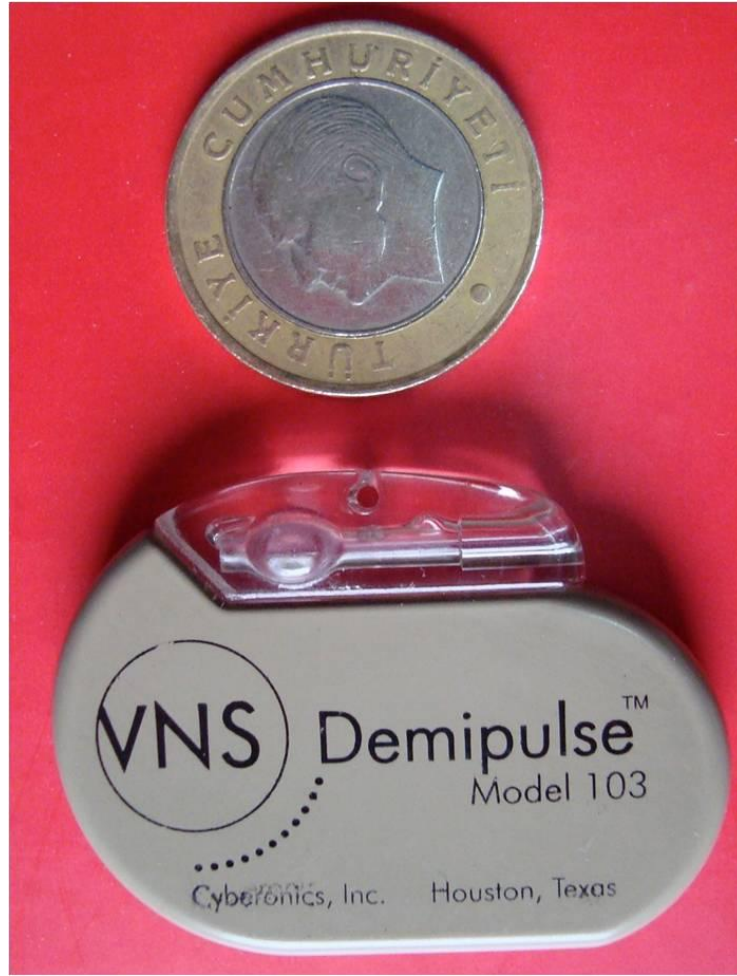
Resim-3: Elektrot ve tutturucular

Elektrotun distali, kılavuz tel (Resim-4) kullanılarak göğüsteki insizyondan çıkarılır.

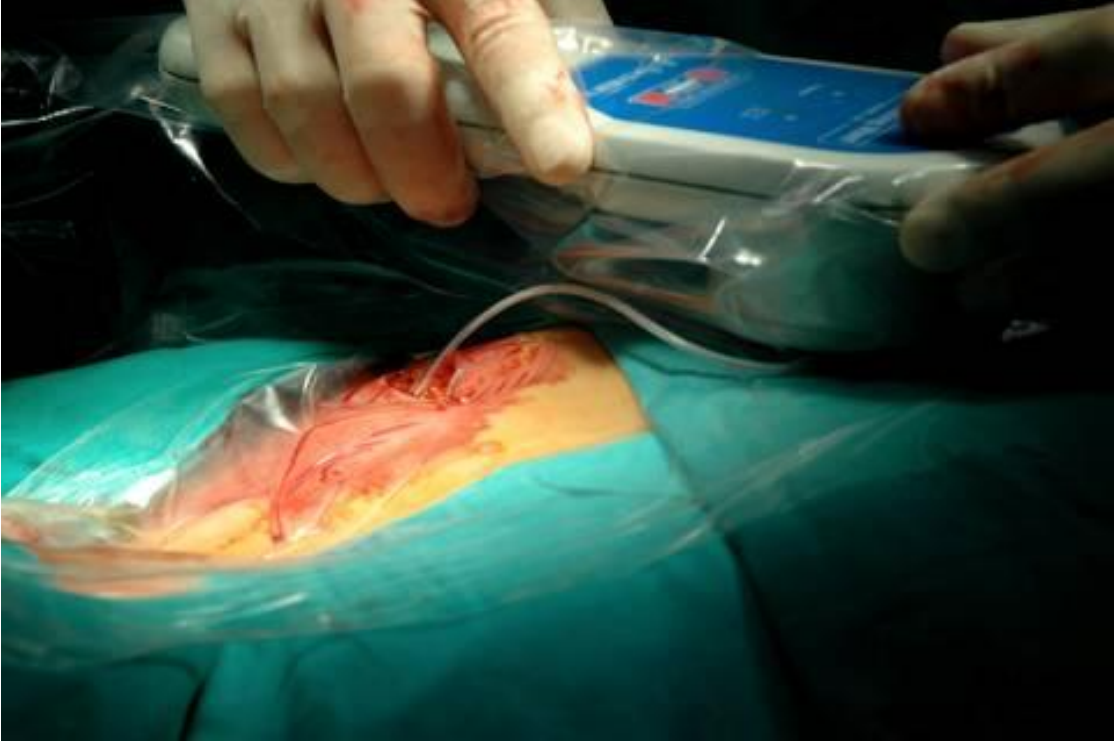


Resim-4: Kılavuz tel

Jeneratör(Resim-5) ile bağlantı kurulduktan sonra jeneratör ile üzerine steril naylon geçirilmiş ölçüm cihazı(wand) temas ettirilerek hasta bilgileri jeneratöre yüklenip test yapılır(Resim-6). 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. Her iki insizyon platizma ve ciltaltı sütürleri atıldıktan sonra subkutiküler olarak kapatılır.



Resim-5: Jeneratör model 103' ün boyutunun 1YTL boyutu ile karşılaştırılması



Resim-6: Jeneratörün yerleştirilmesinden sonra wand ile konneksiyon kontrolü ve ilk uyarının verilmesi

Postoperatif hastaya nöbeti hissettiği zaman jeneratörün üzerine tutarak ek uyarı vermeyi sağlayan magnet (Resim-7) verilir. Hasta ve yakınlarına magnetin ve jeneratörün özellikleri ayrıntılı olarak anlatılır.



Resim-7: Magnet

### ***2.4.3. Vagus Siniri Stimülatörü' nün Klinikte Kullanımı***

Medikal tedaviye dirençli olguların tümünde rezektif veya diskonnektif cerrahi yaklaşımlar yeterli olmamaktadır. İşte bu nedenle, bu olguların tedavisinde VNS bir alternatif olarak düşünülmüş ve uygulanmıştır(53).

VNS tedavisi FDA tarafından ilaca dirençli epilepsi ve major depresyonda kullanımı kabul edilmiştir. Diğer endikasyonları ile ilgili olarak çalışmaların devam etmektedir.

Epilepsi ile ilgili kullanımı esnasında yapılan çalışmalarda hastalarda ruhsal durum ve yaşam kalitesi üzerine pozitif etki oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu gözlemler VNS tedavisi alan epilepsili hastalarda yapılan ruhsal durum çalışmaları bu bulguları desteklemiştir(5).

Temmuz 2005 tarihinde, FDA tarafından ilaca dirençli majör depresyonda kullanımı kabul edilmiştir. FDA tarafından kabul edilmesine vesile olan çalışma halen yayınlanmamıştır fakat daha önce yapılan çalışmalar kısa ve uzun dönemde tedaviye-dirençli depresyonda etkili olduğunu göstermiştir. Hayvan depresyon modelinde de VNS'nin antidepresan aktivite gösterdiği ortaya konmuştur(5).

Diğer potansiyel endikasyonları ise Groves ve Brown tarafından incelenmiştir. Mümkün olan diğer ilginç endikasyonları kronik ağrı, migren, beslenme bozuklukları, obesite, multiple skleroz ve Alzheimer hastalığı olarak sayılabilir(5,16,61).

### ***2.4.4. Komplikasyon ve Yan Etkileri***

VNS kullanımında komplikasyonları, operasyon komplikasyonları ve VNS etkilerinin komplikasyonları olarak ayrılabilir. Operasyon komplikasyonları; karotis arter, juguler ven, vagus siniri yaralanmaları, klavikula yaralanması, özefagus yaralanması, pnömotoraks, peritrakeal

hematom, yara yeri enfeksiyonu; ilk uyarım esnasında aritmi, asistol, bradikardi sayılabilir. Operasyon sonrası VNS aktive edildikten sonra öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, nefes almada zorluk, göğüs ağrısı sayılabilir(8).

Bradikardi VNS' nin potansiyel komplikasyonu olup 1000 vakadan birinde olur. Muhtemel mekanizmalarda anatomik varyasyon sonucu sol vagus sinirinin sinoatrial nodu uyarılması veya teknik problemlerden dolayı olan retrograd uyarıya bağlı olabilir. Bradikardinin asistole gitmesi hastada resüsitasyon gereği doğurur ve daha önce kardiyak problemi olmayan VNS takılan hastalarda görülebilir. Bu hadise genellikle VNS takılırken yapılan impedans testi esnasında olur ve resüsitasyon gerekir bu durumda zaten pil takılmaz. Anestezi tekniğinde bradikardi yapabildiği söylenmektedir. Özellikle propofolün hayvanlarda VNS bradikardisini indüklediği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir(8).

Bir çalışmada 111 VNS takılmış ve 3 olguda postoperatif spontan olarak düzelmiş bradikardi olguları yayınlamıştır. Bu üç hastadan ikisinde pil değiştirmesi yapılırken impedans testi esnasında intraoperatif olarak bradikardi gelişmeden ameliyat tamamlanmıştır. Bir başka yayında ise çocuk hastada bradikardi gelişmiş fakat uyarıya devam edilmiş ve bradikardi spontan olarak geçmiş(8).

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 kullanılmalıdır. Karotid arter veya jugular vene yapılacak olan travma ile oluşabilecek peritrakeal hematoma acil cerrahi gerektiren bir komplikasyondur(8,16).

Sol vagus sinir travması olursa tek taraflı vokal kord paralizisi olabilir. Bu travma 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. Bunun ile ilgili yapılan bir çalışmada 18 hastaya vagus ölçülerine göre elektrotlar seçilmiş ve hiç bir hastada vokal kord paralizisi veya ses değişikliği olmamış(8).

Daha önceleri yapılan çalışmalar VNS hastalarına holter monitörizasyon yapıldığında belirgin kardiyak ritm bozukluğunun saptanamadığını göstermiştir. Bunun da nedeni bu bozukluğun nadir görülüyor olmasıdır. Gecikmiş aritmiler, çocuklarda 28 ay, yetişkinlerde ise VNS takılmasından 9 yıl sonra bazı yayınlarda rapor edilmiştir. Bu hastalarda çocuklarda senkop yetişkinlerde ise baş dönmesi 2. derece dal bloğu ve asistole neden olmuştur. Bütün bu şikayetler VNS çıkarıldığında sone ermiş(8).

Ses ile ilgili yan etkilere (ses kalınlaşması, dispne ve öksürme) VNS takılan yetişkin ve çocuklarda sık rastlanır ve sıklığın bir yayında % 66 olduğu tespit edilmiştir. 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(8).

Larinks ve farinks üzerine olan etki VNS' nin frekansına bağlıdır. En sık kullanılan stimülasyon frekansı olan 20-30 Hz' de vokal kordda abduksiyona neden olarak ve konuşurken vokal kordların arasının açık kalmasına sebep olur; normal frekansın üst sınırı olan 40 Hz' lik uyarıda

vokal kordda adduksiyona neden olur; 40 Hz'den fazla stimülasyonda vokal kord tetanik olarak addukte olur ve glottik açıklığın ve larinksin hemispazmına neden olur(8).

VNS çalışma perioduna hastaların bazılarında nefes alamama hissi olabilir, buda dispnenin bir göstergesidir. Bu his vokal katlanma hareketinin azalması veya sol vokal kord hareketsizliği sonucunda olur Buradaki sebep krikotiroid ve tiroaritenoid kasların sürekli uyarılması ile olan kronik denervasyondur. Elektromiyelografi(EMG) çalışmaları anormalliklerin VNS süresi ve akım şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir. VNS' deki yüksek akım şiddeti sol vokal kord paralizisine neden olur. Bu olay pil değiştirildikten sonraki farkında olmadan yapılan yüksek akım şeklinde tekrar programlanma yapıldığında olabilir. Pil değiştirildiğinde aynı ayarda devam etmek daha fazla akım vermesine neden olacaktır. Buda sinirde hasara neden olabilir. İki hafta için pil takılan ve sonrasında enfeksiyon nedeniyle çıkarılan bir hastada üç hafta süre ile gecikmiş vokal kord paralizisi olmuştur(8).

Vokal kordların disfonksiyonu cerrahi travma, vagus sinirinin enflamasyonu veya tekrar eden vagal sinir stimülasyonuna bağlı olabilir. Bu disfonksiyon aspirasyona neden olur. Tabiki her aspirasyonu da VNS'ye bağlamak doğru değildir; çünkü bazı nöbetlerde hasta aspire edebilir veya mental motor retarde hastalar bir sebep olmaksızın da aspire edebilirler. VNS uygulanan erişkin ve çocuk hastalarda aspirasyon olduğu rapor edilmiş bir diğer çalışmada da klinik olarak ortaya çıkmayan gizli aspirasyon olgularıda yayınlanmıştır. VNS'si olan hastalarda herhangi bir ameliyat esnasında laringeal mask havayolu kullanımı aspirasyon riski nedeniyle önerilmemektedir(8).

İki inme hastasında, sol tarafa VNS için kullanılan helikal elektrodlar yerleştirilerek deneysel olarak aspirasyon engellenmiştir.

Stimülasyon verildiğinde aynı taraftaki belirgin glottik kapanma sağlanarak stimülasyon süresince kapalı kalması sağlanmıştır. Glottik kapanma için yüksek frekanslı stimülasyon gerektirir (>40 HZ) ve uyarının devamlı olması gerekmektedir(8,16).

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. VNS' nin etkilerini değerlendirmek için uyku laboratuvarına yatırılıp, polisomnografiye bağlanmışlar ve aynı işlem VNS takılmasından sonraki üç ay sonra tekrarlanmış. Daha önce uyku bozukluğu olan hastalar veya OSA' dan dolayı tedavi edilen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. 15 hastadaki VNS uyarı şekli 30 saniye stimülasyon 5 dakika kapalıydı. Hastaların hepsinde uyku esnasında nefes alırken düşük efor ve düşük hava yolu olması obstriksiyon ile uyuşmaktaydı. Apne-hippopine indeksi(AHI) kullanılarak obstrüktif periyod analizi hem VNS açıkken hemde kapalıyken yapıldı . 16 hastadan bir tanesinde belirgin OSA vardı AHI>5. 15 hastanın beşinde klinik olarak belirgin OSA vardı Apne-hippopine indeksi>5 idi; 4 hastada pozisyonel olarak iyileşme görüldü, bir hastada ise orta düzeyde OSA kaldı ve süregen basınçlı solunum desteği (CPAP) ile polisomnografi yapıldı. VNS ile ilgili olan OSA 9 cm CPAP ile düzeldi(8).

Epilepsili hastalarda, epilepside ani açıklanamayan ölüm (SUDEP-Sudden Unexplained Death in Epilepsy) oranı normal popülasyondan 24 kez daha fazladır. SUDEP' in altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir ve etkin önleyici tedbirler eksiktir. Yeni başlayan

epilepsili hasta böyle bir ani ölüm riskine sahip değildir. Bu sıklık oranı direk olarak epilepsinin kontrol edilemesi ve süre ile ilgilidir. Bu oran epilepsi cerrahisi düşünülecek kadar kontrol edilemeyen epilepsilerde yüzde bire kadar yükselmektedir. Sadece epilepsinin kontrol edilmesi bu hastalardaki oranın normal popülasyona çekilmesini sağlamaktadır. Bunun hasta tarafından bilinmesi hastaların ilaçlarını daha düzenli olarak kullanmasına yarayabilir. Çalışmamızda 1 hasta VNS implantasyonundan 6 ay sonra gece uyku halinde eksitus oldu. Bu hasta ilaca dirençli epilepsi nedeniyle iki kez temporal lobektomi ameliyatı yapılmış ve bu rezektif cerrahilere rağmen nöbetleri devam etmiştir. Son olarak VNS takılmış ve buna rağmen nöbetleri kontrol altına alınamamıştır. Bu hastada ilaca dirençli epilepsili olgularda %3 oranında görülebilen SUDEP nedeniyle kaybedildiği düşünüldü; fakat elimizde otopsi raporu olmadığı için kesin bir sonuca varmak uygun görülmedi.

Yan etkilerine rağmen ilaca dirençli epilepsisi olan hastalar VNS den faydalanmaları neticesinde bu yan etkilere aldırılmamaktadırlar. Bu tür hastaların ameliyat öncesi iyi araştırılmalı postoperatif olarak iyi monitorizasyon yapılmalı, oksijen verilmeli, opioid ilaçlardan kaçınılmalı ve non-steroid anti enflamatuar ilaçlar (NSAİD) kullanılmalıdır. Hastaların uykudaki apne veya hipopne sayısı saatte 40' dan fazla ise şiddetli, 21-40 arası ise orta, 6-20 hafif ve 0-5 arasında ise olmadığı söylenebilir(8).

### 3.MATERYAL VE METOD

Yapılan çalışmada Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Nöroşirurji Anabilim Dallarında, 2001-2010 yılları arasında ilaca dirençli epilepsi tanısı almış, jeneralize-parsiyel nöbet geçiren ve Epilepsi Cerrahisi Grubu kararınca Vagus Siniri Stimülatörü implante edilmiş 20 erişkin hasta (>18 yaş) retrospektif olarak araştırılmıştır. Araştırma veri tabanı olarak Ufuk Üniversitesi Nöroşirurji hasta dosya arşivi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı hasta dosya arşivi kullanılmıştır. Araştırmada VNS' nin jeneralize-parsiyel nöbet sayıları üzerine ve medikal tedaviye olan etkileri incelenmiştir.

Çalışma hastalarının yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle gösterildi. 5 farklı zamanda ölçülen jeneralize ve parsiyel nöbet sayılarının grup içi karşılaştırmaları *Friedman non-parametrik varyans analizi* ile yapıldı. Anlamlı fark bulunması durumunda *Wilcoxon Signed Ranks test* ile *Pairwise* karşılaştırmalar yapıldı. Farkların gösteriminde *box-plot grafikleri* kullanıldı. Farklı zamanlardaki ölçümler arası farklar için *yüzde değişimleri* hesaplandı. Tüm genel grup analizlerinde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak p değerinin 0,05'in altında olması kabul edildi. *Pairwise* karşılaştırmalarda ise gereği halinde p değeri düzeltilmesi olarak *Bonferroni correction* uygulandı.

## 4.BULGULAR

Çalışma için incelenen hastaların dağılımı %60 erkek(n=12), %40 bayan(n=8) şeklindedir(Tablo-1).

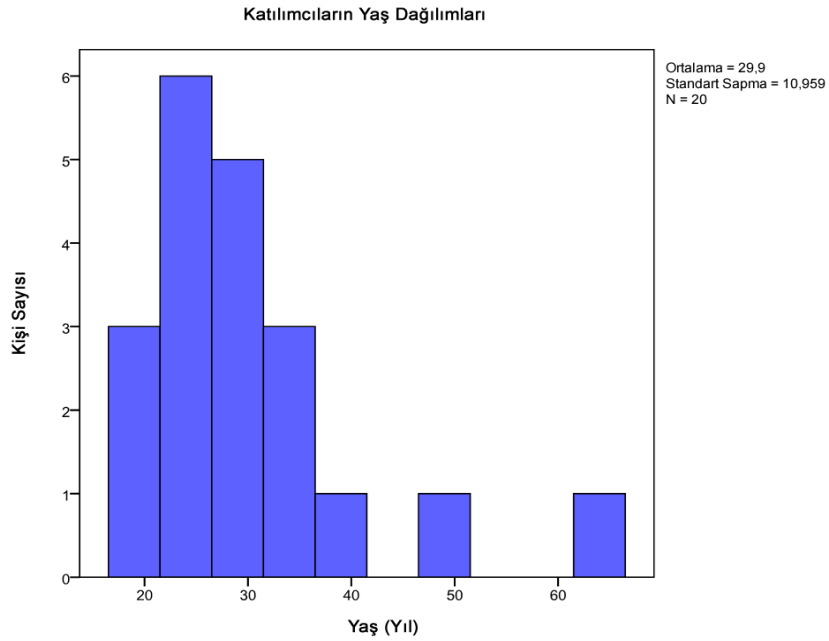
Cinsiyet	Kişi	%
Erkek	12	60
Kadın	8	40
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Tablo-1 : Hastaların yaş dağılımı

Hastaların en genci 19, en yaşlısı 65 yaşındadır.Ortalama değeri 29.9 olarak hesaplanmıştır(Tablo-2). Hastaların yaş dağılım aralıkları belirlenmiştir (Şekil-1).

	Ortalama	Standart Sapma	Median	Minimum	Maksimum	Aralık
<b>YAŞ (Yıl)</b>	29,9	10,96	27	19	65	46

Tablo-2 : Hastaların yaş ortalama ve standart sapma değerleri

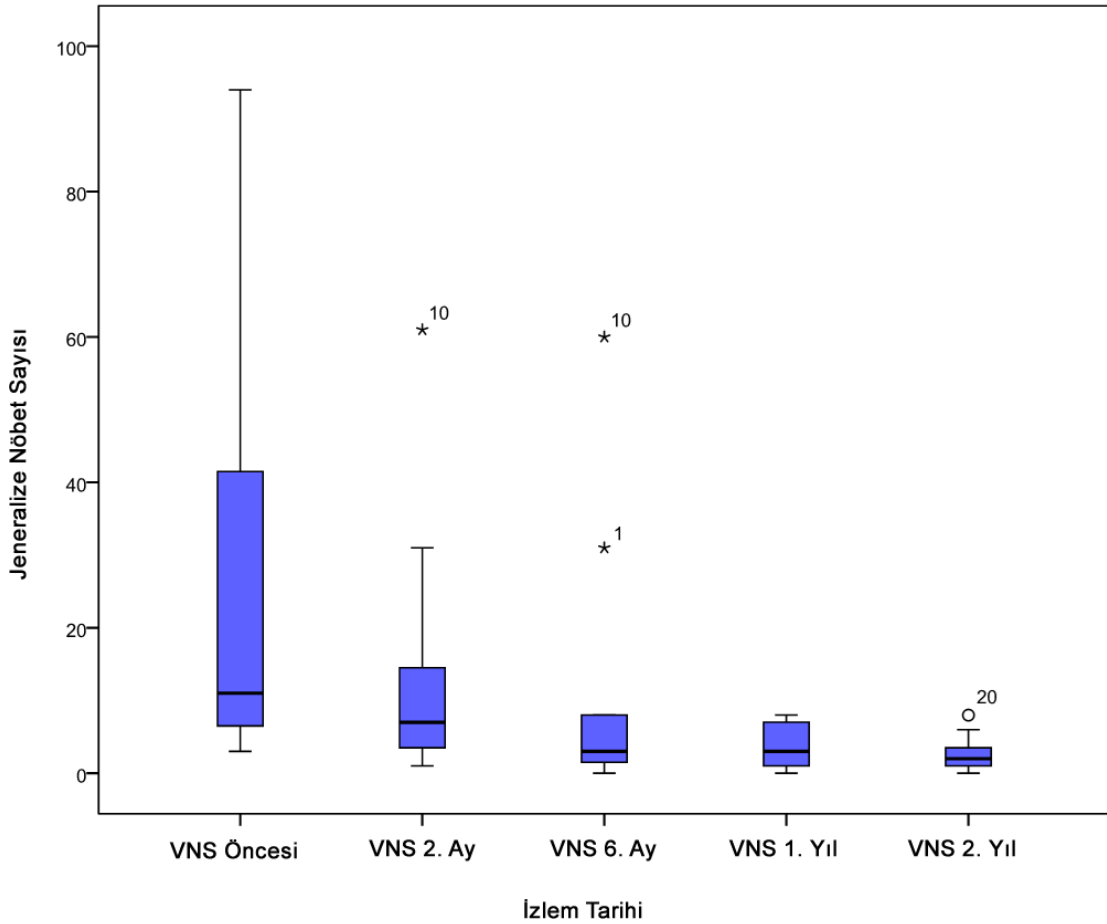


Şekil-1: Hastaların yaş dağılımları

Yapılan ilk analizde, hastaların VNS implantasyonu öncesi ve sonrasındaki 2., 6., 12. Ve 24. aylardaki jeneralize nöbet sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p=0.038$ )(Tablo-3)(Şekil-2).

Jeneralize Nöbet Sayısı Ölçüm Zamanı	Ortalama	Standart Sapma	Median	Minimum	Maksimum	Aralık	p
Preop	25,5	33,11	8,5	2	94	92	0,038
VNS 2. Ay	10,1	15,13	3,5	1	61	60	
VNS 6. Ay	7,5	14,35	1,5	0	60	60	
VNS 1. Yıl	3,83	4,23	1,5	0	15	15	
VNS 2. Yıl	2,73	2,49	2	0	8	8	

Tablo-3: Preoperatif evreden başlayarak, postoperatif devam eden jeneralize nöbet sayı analizleri



Şekil-2: Jeneralize nöbet sayı analiz grafiği

Analiz 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 (Tablo-4).

VNS Öncesi-VNS 2.Ay (% değişim)	VNS Öncesi-VNS 6.Ay (% değişim)	VNS Öncesi-VNS 1.Yıl (% değişim)	VNS Öncesi-VNS 2.Yıl (% değişim)
60,4	70,6	84,9	89,3

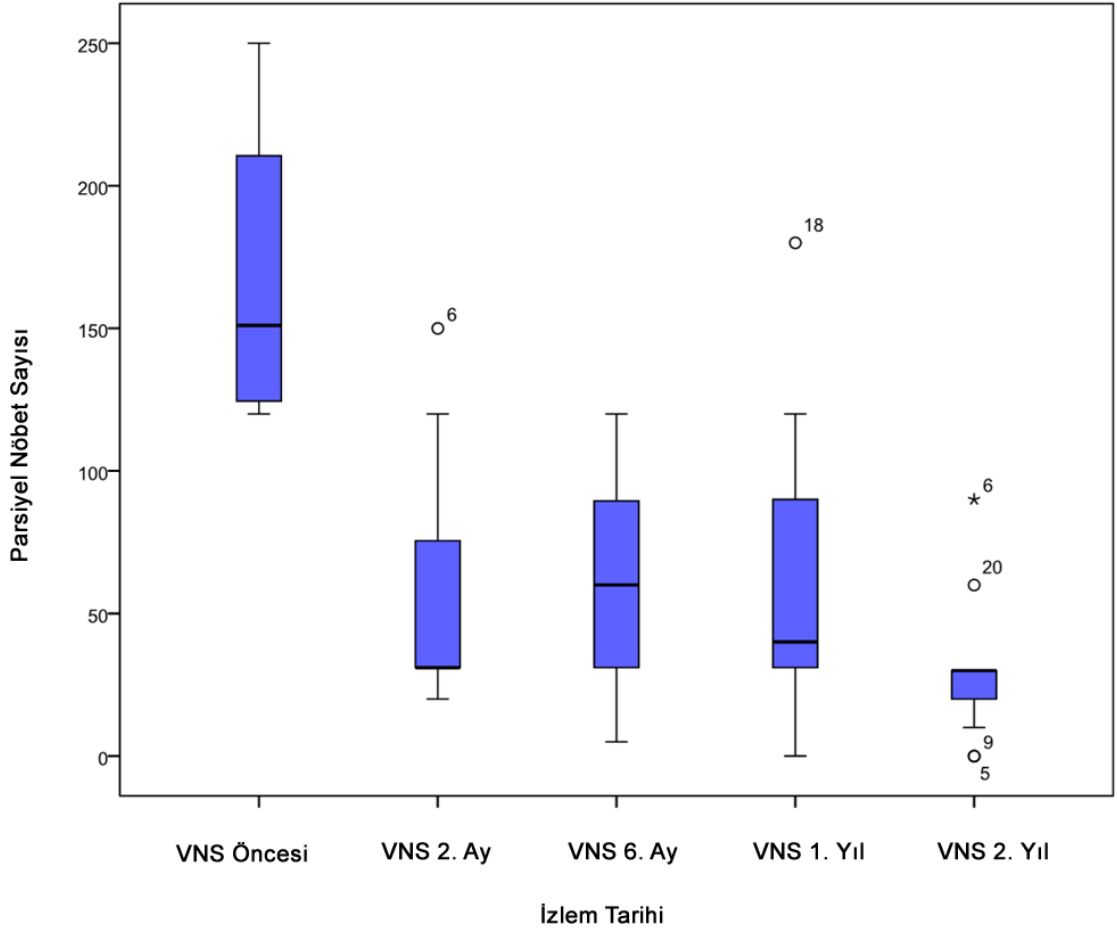
Tablo-4: Preoperatif ve postoperatif 2., 6., 12., 24. aylardaki jeneralize nöbet sayısı değişim yüzdeleri

Yapılan 2. analizde işlem öncesi ve sonrasındaki 2., 6., 12. Ve 24. aylardaki parsiyel nöbet sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0.001$ ) (Tablo-5) (Şekil-3).

Parsiyel Nöbet Sayısı Ölçüm Zamanı	Ortalama	Standart Sapma	Median	Minimum	Maksimum	Aralık	p
Preop	128,35	70,34	124,5	4	250	246	
VNS 2. Ay	54,05	45,21	31	4	151	147	
VNS 6. Ay	52,4	42,87	31	1	150	149	<0,001
VNS 1. Yıl	57,78	53,14	31	0	180	180	
VNS 2. Yıl	30,91	25,87	30	0	90	90	

Tablo-5: Preoperatif evreden başlayarak, postoperatif devam eden parsiyel nöbet sayı analizleri





Şekil-3: Parsiyel nöbet sayı analiz grafiği

Analiz sonucunda VNS implantasyonu sonrası hastaların parsiyel nöbet sayılarının 2. ayda %57,8, 6. ayda %59,2, 12. ayda %54,9 azaldığı görülmüştür. Hastaların 11' i 2 yıl süreyle izlenebilmiş ve bu 11 hastanın kendi içinde hesaplandığında ilk grupta bağımsız olarak değişim %75,9 olarak bulunmuştur (Tablo-6).

VNS Öncesi-VNS 2.Ay (% değişim)	VNS Öncesi-VNS 6.Ay (% değişim)	VNS Öncesi-VNS 1.Yıl (% değişim)	VNS Öncesi-VNS 2.Yıl (% değişim)
57,8	59,2	54,9	75,9

Tablo-6: Preoperatif ve postoperatif 2., 6., 12., 24. aylardaki parsiyel nöbet sayısı değişim yüzdeleri

Son analizde ise, hastaların VNS öncesi medikal tedavisinin VNS implantasyonu sonrası hiçbir hastada değişmediği görülmüştür. Hastalar kullandıkları antiepileptik ilaçlara aynı şekilde devam etmişler, doz azaltmasına gidememişlerdir.

Sonuç olarak VNS kullanımının hastaların jeneralize ve parsiyel nöbet sayılarını istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı görülmektedir. Antiepileptik ilaç dozlarının azaltılmadığı ve medikal tedavinin VNS implantasyonu öncesi ve sonrası değişmeden devam ettiği de görülmektedir.

## 5.TARTIŞMA

Epileptik olguların yaklaşık olarak %30'unun medikal tedaviye dirençli olduğu bilinmektedir(23). Bu vakalarda medikal tedavi dışındaki yöntemler de denenmiştir. Epilepsi cerrahisi, serebellar stimülasyon, talamik stimülasyon ve ketojenik diet, bunlar arasındadır. Fakat bunlardan sadece epilepsi cerrahisinin hem güvenilir, hem de etkili olduğu kabul edilmektedir. Ancak ilaca dirençli nöbetleri olan hastaların hepsi epilepsi cerrahisine uygun aday olmayabilir. Bu nedenle, medikal tedavi ve ablatif tipte epilepsi cerrahisinin yetersiz kaldığı durumlarda VNS' nin önemli bir alternatif oluşturduğu düşünülebilir(53). Günümüze değin, epilepsi tedavisinde birinci seçenek olarak medikal tedavi ve daha az oranda ablatif cerrahi tedaviler uygulanmıştır. VNS girişiminin, deneysel ve klinik olarak, yeni bir yöntem olması nedeni ile sayısı oldukça sınırlı kalmıştır. Son yıllarda VNS ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır(42,43,45,53).

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 seratoninin geniş serebral alanlarda arttırdığı bulunmuştur(5).

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(6,10,16).

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(16).

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(16).

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(12,16).

DiGiorgio ve ark. ilaca dirençli parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan 195 hastada VNS sonuçlarını 12 ay takip sonrası değerlendirmişler. Nöbet sayılarında %40 azalma elde etmişler(16,18).

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 çekicidir(16,20,21).

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(16).

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(34).

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(34).

Erişkin çalışmalarının yanında yapılan pediatrik hasta çalışmalarında da nöbet oranının anlamlı olarak düştüğü görülmüş.Bu çalışmalardan en kapsamlılarından Morris ve Müller' in çalışmasında parsiyel ve tonik-klonik nöbetlerde %42 oranında azalma görülmüş(3,34). Pediatrik hastalarda, Lennox-Gestaut sendromlu hastaların da VNS' den fayda gördüğü Majoie ve ark. tarafından yapılan çalışmada saptanmıştır(34).

Tatum ve ark. yaptıkları çalışmada VNS kullanımının nöbet sayısının yanında nöbet süresini de kısalttığını ve nöbet sonrası toparlanma sürecinin hızlandığını bulmuşlar. McHugh ve ark. yaptıkları çalışmanın sonuçları da bu çalışmayı destekleyen yönde bulunmuş(5).

Wheeler ve ark. yaptıkları çalışmada 189 hasta incelenmiş ve Engel sınıflamasına göre sonuçlarını yayınlamışlar. Engel sınıflaması, Jarome Engel tarafından rezektif epilepsi cerrahisi sonrası hastayı değerlendirmek için standardize edilmek üzere yapılan bir sınıflamadır. Bu sınıflama 4 sınıftan oluşur. Ameliyat sonrası hiç nöbet geçirmeyen sınıf 1, hafif

parsiyel nöbet geçiren veya senede 3 nöbetten az sayıda nöbet geçiren hastalar sınıf 2, nöbet sayısı azalmış ve yaşam kalitesi artmış hastalar sınıf 3, postoperatif hiç fayda görmemiş hastalar sınıf 4 olarak belirlenmiş. Bu sınıflamaya göre Wheeler ve ark. yaptıkları çalışmada %6 hasta sınıf 1, %13 hasta sınıf 2, %49 hasta sınıf 3 ve %32 hasta sınıf 4 olarak bulunmuş(61).

Magnet kullanımı üzerine Morris ve ark. yaptığı çalışmada hastaların yarısı magnet kullanarak nöbetin atlatıldığını, geçirdikleri nöbetlerin de şiddetinin eskisine göre düşük olduğunu söylemişler(5).

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. 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 anlamlı şekilde iyileşme saptanmış(5).

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(5).

Sjörge ve ark., Merrill 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(5).

Multiple 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(5).

Beslenme bozuklukları için de VNS incelenmiş. Bulimia nervosa hastalarının bulantı epizotlarının VNS takıldıktan sonra anlamlı olarak azaldığı, bazı hastaların ataklarının tamamen geçtiği Faris ve ark yaptıkları çalışmada görülmüş. Obesite üzerine etkileri için araştırıldığında VNS takılmış hastaların kilo almadıkları ve bir bölümünün de kilo verdikleri Burneo ve ark. yaptıkları çalışmalarda görülmüş(5).

Tourette sendromlu hastalar üzerinde Diamond ve ark. ve Sperling ve ark. yaptıkları çalışmalarda motor ve ses tiklerinin anlamlı ölçüde azaldığı görülmüş(5).

Komplikasyonlardan bahsedecek olursak cerrahi diseksiyon ve anatomik varyasyonlara bağlı olarak perioperatif karotis arter, juguler ven, vagus siniri yaralanmaları, klavikula yaralanması, özefagus yaralanması, pnömotoraks, peritrakeal hematoma, yara yeri enfeksiyonu; ilk uyarım esnasında aritmi, asistol, bradikardi sayılabilir. Postoperatif VNS aktive edildikten sonra öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, nefes almada zorluk, göğüs ağrısı sayılabilir(5,8,39).

Kardiyak yan etkilerden bahsedilirken, sol vagus sinire implantasyonun bu yan etkileri azalttığı söylenmektedir. Ardell ve ark., Zabara ve ark., Spuck ve ark yaptıkları hayvan çalışmalarında vagus sinirinin asimetrik innervasyonu gösterilmiş; sol vagusun atrioventriküler nodu, sağ vagusun ise sinoatrial nodu innerve edildiği gösterilmiştir. Bu sebeple VNS implantasyonunun sol vagusa yapılması gereği söylenmiştir. Fakat Lockard ve ark ve Navas ve ark. çeşitli nedenlerle sol vagusa implante edilemeyen ve sağ vagusa implante edilen VNS sonucu hiçbir kardiyak yan etki gelişmeyen sonuçlar elde edilmiştir. Sağ vagusa implantasyon da bir alternatif olarak düşünülebilir(39).

VNS' nin medikal tedavi üzerine olan etkilerini incelemek için DeHerdt ve ark. bir çalışma vardır. VNS implante edilmiş ve uzun zaman

izlenmiş hastalarda dahi antiepileptik ilaçların kesilememiş ve kullanılmaya devam edilmiş olduğu görülmüş(11,34). Bizim çalışmamızda çıkan sonuç da bu çalışmayı desteklemektedir.

Günümüzde yeni antiepileptik ilaç çalışmaları devam etmekte; bu çalışmalar hem en etkin hem de en az yan etkili ilacı bulmaya yöneliktir.Bu çalışmalardan bazıları Brivaracetam, Carisbamate, Retigabine, Eslicarbazepine, Marijuana olarak sayılabilir.Bu ilaçların çoğu migren profilaksisinde de denenmektedir(4,9,19).



## 6.SONUÇ

Çalışmamız sonunda VNS kullanımının hastaların jeneralize ve parsiyel nöbet sayılarını istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı görülmektedir. Antiepileptik ilaç dozlarının azaltılmadığı ve medikal tedavinin VNS implantasyonu öncesi ve sonrası değişmeden devam ettiği de görülmektedir. Çalışma sonuçlarımız literatür sonuçlarıyla karşılaştırıldığında bu sonuçları destekler yönde bulunmuştur.

Sonuç olarak VNS' nin ilaca dirençli epilepsili erişkin hastaların jeneralize ve parsiyel nöbet sayılarını önemli oranda azalttığı görülmektedir. Epilepsi cerrahisi yapılamayan ve epilepsi cerrahisinden fayda görmeyen hastalarda VNS implantasyonu mutlaka bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi ve bu hastalar deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir.

## 7.ÖZET

Epilepsi, beyindeki anormal elektrik deşarjları nedeniyle bilinç değişikleri, istemsiz vücut ve ekstremiteler hareketleri ile birlikte nöbet geçirme ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Hastaların neredeyse 1/3'ü tüm ilaç denemelerine rağmen tedavi edilememektedir. Bu nedenle, medikal tedavi ve epilepsi cerrahisinin yetersiz kaldığı durumlarda Vagus Siniri Stimülatörü önemli bir alternatif tedavidir.

Bu çalışmanın amacı ilaca dirençli epilepsisi olan erişkin hastalarda Vagus Siniri Stimülatörü'nün jeneralize ve parsiyel nöbet sayılarına ve kullanılan medikal tedavi üzerine etkisinin belirlenmesidir.

Çalışmada 20 erişkin ilaca dirençli epilepsili hastanın 5 farklı zamanda ölçülen jeneralize ve parsiyel nöbet sayılarının grup içi karşılaştırmaları *Friedman non-parametrik varyans analizi* ile yapıldı. Anlamlı fark bulunması durumunda *Wilcoxon Signed Ranks test* ile *Pairwise* karşılaştırmalar yapıldı. Farkların gösteriminde *box-plot grafikleri* kullanıldı. Farklı zamanlardaki ölçümler arası farklar için *yüzde değişimleri* hesaplandı. Tüm genel grup analizlerinde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak p değerinin 0,05'in altında olması kabul edildi. *Pairwise* karşılaştırmalarda ise gereği halinde p değeri düzeltilmesi olarak *Bonferroni correction* uygulandı.

Çalışmamız sonunda VNS kullanımının hastaların jeneralize ve parsiyel nöbet sayılarını istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı görülmektedir. Antiepileptik ilaç dozlarının azaltılmadığı ve medikal tedavinin VNS implantasyonu öncesi ve sonrası değişmeden devam ettiği de görülmektedir. Çalışma sonuçlarımız, literatür sonuçlarıyla karşılaştırıldığında bu sonuçları destekler yönde bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** İlaça dirençli epilepsi, Vagus siniri stimülatörü, Epilepsi cerrahisi

## 8.SUMMARY

Epilepsy is a common neurologic disorder, characterized by abnormal electrical discharges in the brain, resulting in seizures, possibly with involuntary movements of extremities and/or loss of consciousness. Approximately 1/3 of the patients can not be cured even they try all of the medical treatments. For this reason, Vagus Nerve Stimulator is an alternative treatment when the medical treatment and epilepsy surgery is insufficient.

The aim of this study is to find out if VNS affects to the generalized-partial seizure count and medical treatment on adult drug resistant epilepsy patients. If a significant difference is found, a comparison is made by *Wilcoxon Signed Ranks test* and *Pairwise*. Differences are shown with *box-plot graphics*. For the differences between the scores that measured at different time periods, percentages are calculated. For all the group analyses, the statistical significant rank is accepted as the value of  $p < 0.05$ . Bonferroni correction is made when it is needed at pairwise comparisons.

Finally, we found that VNS decreases the scores of generalized-partial seizures with a statistically significant value. The doses of anti-epileptic drugs could not be decreased and medical treatment resume as before VNS is implanted. When we compare our results with the literature, they are found to support each other.

**Key Words:** Drug Resistant Epilepsy, Vagus Nerve Stimulation, Epilepsy Surgery.

## 9.EK-1

**UFUK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMA**  
**DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY FORMU**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	PROJE BAŞVURU TARİH /SAYI▶	
	ARAŞTIRMANIN ADI	<b>İlaça Dirençli Erişkin Epilepsi Hastalarında Vagus Sinir Stimulatörü Kullanılmasının Jeneralize-Parsiyel Nöbet Sayıları ve Medikal Tedavi Üzerine Etkileri</b>
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI	Dr. Selçuk Özdoğan
	ARAŞTIRMANIN YERİ	<b>Ufuk Üniversitesi</b>
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	x
	GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU	x
	OLGU RAPOR FORMU	-
	ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ	-
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ (varsa)	-
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Değerlendirme amacıyla Fakültemiz Nöroşirurji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi.Prof. Dr. Ersin Erdoğan sorumluluğunda Dr. Selçuk Özdoğan' ın uzmanlık tezi olarak tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler 11.05.2011 tarihinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırma Değerlendirme Komisyonun' nda çalışma esasları doğrultusunda ve araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırma etiğine uygun tasarlanmış olmasından dolayı onay verilmesine oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.	

**KOMİSYON BİLGİLERİ**  
**ÜYELER**

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	E/K	İlişki*	Katılım**	İmza
Prof.Dr. Levent KARACA	Biyokimya	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. İsfendiyar CANDAN	Kardiyoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Dikmen ARIBAL	Genel Cerrahi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Halil DEĞERTEKİN	İç Hastalıkları	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Recai PABUÇÇU	Kadın Doğum	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Erdener TİMURKAYNAK	Beyin Cerrahi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Ayça TÖREL ERGÜR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yar. Doç.Dr. Handan DOĞAN	Patoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Öğr.Gr.Dr.Şahika GÜNER	Farmakoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz... Nilgün SÜER		UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

E/K: Cinsiyeti;  
\*Araştırmayla ilişkisi;  
\*\* Toplantıda bulunma

## 10.EK-2



EK-4

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Dr. Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi  
Nöroşirürji ANABİLİM / BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN ADI : Selçuk  
SOYADI : Özdoğan  
ANABİLİM / BİLİM DALI : Nöroşirürji

Tıp Fakültesi ..... Nöroşirürji ..... Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden  
Dr. Selçuk Özdoğan ..... tez değerlendirme jürisi toplandı. tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi  
ve sözlü savunması yaptırıldı.

Dr. Selçuk Özdoğan'ın " İnce Dimsel Eriktik Epilepsi Hastalarında  
Vagus Sinir Stimülasyonu Kullanılarak Jeneralize - Parşel Nöbet  
Sayıları ve Medikal Tedavi Üzerine Etkileri " .....  
uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

### JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı :  
Anabilim Dalı  
İmzası

UFUK ÜNİVERSİTESİ  
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi  
Prof. Dr. Hamit Ziya GÖKALP  
Beyin-Ömürlik ve Sinir Cerrahisi Uzmanı  
Dip. No: 668 Uz. İh. No: 9683/8388

### JÜRİ ÜYESİ

UFUK ÜNİVERSİTESİ  
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi  
Prof. Dr. Erdener TIMURKAYNAK  
Beyin-Ömürlik ve Sinir Cerrahisi Uzmanı  
Dip. No: 3197 Uz. İh. No: 16055/17680

### JÜRİ ÜYESİ

UFUK ÜNİVERSİTESİ  
DR. RIDVAN EGE HASTANESİ  
Prof. Dr. Ersin ERDOĞAN  
Beyin, Sinir ve Ömürlik Cerrahisi  
Anabilim Dalı  
Diploma No: 41017/45306

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

## 11.KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor Nf, Popper AH. Epilepsy and other seizure disorders; Principles of Neurology, Iritenational edition. McGraw Hill, 1997 pp313-343
2. Annegers JF, Grabovv JD, Grover RV et al. Seizures after head trauma: A population study. Neurology 30: 683-689, 1980
3. Apak S. Pediatrik Epileptoloji ve Antikonvülzif ilaç tedavisi. 1986 sayfa 7-49
4. Asconapé JJ. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults. Neurol Clin. 2010 Nov;28(4):843-52.
5. Beekwilder JP. Beems T. Overview of the Clinical Applications of Vagus Nerve Stimulation Journal of Clinical Neurophysiology • Volume 27, Number 2, April 2010
6. Bilgin Y. Toplumda epilepsi sorunu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası Sayı: 3;445-458, 1980
7. Bilir E, Leventoğlu A. Epilepsi. Nobel Tıp Kitapevi. Bölüm:34 Sayfa 397-408, 2008
8. Brenda G. Fahy MD. Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device Journal of Clinical Anesthesia (2010) 22, 213–222
9. Brien J. Smith. Management of Epilepsy in Drug-Resistant Patients CNS Spectr. Jan 15:1 (Suppl 2) 2010
10. Brodie MJ, Dichter MD. Drug Therapy. The N.Eng. J. Of Med., pp.168, 1996

- 11.Coffey LL, Reith MBA, Chen NH, Mishra PK and Jobe PC. Amygdala Kindling of Forebrain Seizures and the Occurrence of Brainstem Seizures in Genetically Epilepsy-Prone Rats *Epilepsia* 37(2): 188-197, 1996
- 12.Commission Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30(4):388-399, 1989
- 13.Cyberonics® Inc. Houston Texas USA. VNS Therapy Kullanım Kılavuzu
- 14.Çalışkan A. Epilepsi, İstanbul.Tıp Fakültesi Klinik Ders kitapları: Nöroloji Taç Matbaası 1983; 211-234.
- 15.Devinsky O. Nöbetli hastalıklar 2. In *Clinical Symposia* 1994; Cilt: 46 Sayı: 1:4-7
- 16.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.* 2011 Jan;20(1):57-63. Epub 2010 Dec 8.
- 17.Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: Review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS >10years. *Epilepsy Behav.* 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]
- 18.Erdem A. Epilepsi Cerrahisi. *Temel Nöroşirürji; Türk Nöroşirürji Derneği* Ankara 1998;Sayfa 309-320
- 19.Erdoğan E, Gökçil Z. Epilepsi Cerrahisi. *Temel Nöroşirürji Türk Nöroşirürji Derneği* Ankara 2010, Bölüm:152 Sayfa: 2039-2060



20. Ertekin C. Epileptik nöbetin nörofizyolojisi ve nörokimyası. *Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi* 1987 Sayfa :511-515.
21. Ertekin C. Sinaps fizyolojisi. *Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi*; 1987 Sayfa 43-55.
22. Ertekin C. Eksitabl membran özelliklerin ve istirahat potansiyeli. *Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi*; 1987; Sayfa 31-40
23. Eşkazan E. İlaça dirençli epilepsilerin cerrahi tedavisi. *Epilepsi* 2: 46-50, 1990
24. Foley JO, DuBois F. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat.1 The ratio of sensory and motor fibers. *J Comp Neurol* 67:49-97, 1937
25. Gilroy J, Patti LH. *Basic Neurology*, 4<sup>A</sup> Ed. : 1982, 65-77.
26. Goodin DS, Aminoff MS. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 14:837-838, 1984
27. Gumnit RS, Lepptik IE. The Epilepsies. In "The Clinical Neurosciences" R.N. Roserberg (ed). Churcill livingstone , New York 1983; 409-440.
28. Guyton AC. *Central Nervous System; Textbook of medical physiology*, 1986 pp.820-870
29. Güvener A, Işık A, İlbars Z ve ark. Orta Anadolu Bölgesinde Epidemiyolojik, klinik ve sosyokültürel yönleriyle epilepsi araştırması. *T.K1. Tıp Bil. Araştırma Dergisi* 8:151-159, 1990
30. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA et. al. Vagus nerve stimulation in human: neuruphysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia* 31(Suppl 2): S51-9, 1990
31. Hung Tzu Wen MD. *Neurosurgery*, Vol. 45, No. 3, September 1999

32. Joan S, Lockard M, William C', et al. Feasibility and safety of vagal stimulation in mokey model. *Epilepsia* 31(Suppl 2):S:20-27, 1990
33. Kaptanoğlu G, Hanağası HA ve ark. Epilepsi polikliniğine ilk başvuran hastaların klinik ve elektröensefalografik analizi. *Epilepsi: Eylül* 3:109-112, 1995
34. Kuba R, Brázdil M, Kalina M, Procházka T, Hovorka J, Nezádal T, Hadac J, Brozová K, Sebronová V, Komárek V, Marusic P, Oslejsková H, Zárubová J, Rektor I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*. 2009 May;18(4):269-74. Epub 2008 Dec 9.
35. Loewy AD, Burton H. Nuclei of the solitary tract: efferent projections to the lower brain stem and spinal cord. *J Comp Neurol* 181:421- 50,1978
36. Mc Lachlan R. Suporession of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 34:918-923,1993
37. Müller K, Fabó D, Entz L, Kelemen A, Halász P, Rásonyi G, Eross L. Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. *Epilepsia*. 2010 Jul;51 Suppl 3:98-101
38. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by antikonvulsant stimulation of the vagus nerve . *Epilepsy Res* 22:53-62,1995
39. Navas M, Navarrete EG, Pascual JM, Carrasco R, Núñez JA, Shakur SF, Pastor J, Sola RG. Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. *Epilepsy Res*. 2010 Jun;90(1-2):1-7. Epub 2010 May 21.
40. Penry JK, Dean JC. Prevantion of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 31 ( Suppl 2): S40-3, 1990

41. Pleso IB. Current controversies and technical advances. *Pediatric Clinics of North America* 31(1): 259-273, 1984
42. Ramsay BM, Uthman LE, Augustinsson ARM et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: Long-term follow up on first 67 patients exiting a controlled study. *Epilepsia* 35: 637-643, 1994
43. 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
44. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: Safety, side effects and tolerability. *Epilepsia* 35: 627-636, 1994
45. Ramsay RE, Uthman LE, Augustinsson ARM et al. International vagus nerve stimulation study group: vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. *Epilepsia* 35: 616-626, 1994
46. 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
47. Ruggiero DA, Cravo SL, Arango V, Reis DJ. Central control of the circulation by the rostral ventrolateral reticular nucleus: anatomical substrates. *Prog Brain Res* 81:49-79, 1989.
48. Rutecki P. Anatomical, physiological and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 31 (suppl2) S1-6, 1990

- 49.Sasani M, Özek MM, Onat F, Sözüer D. Pentylenetetrazol rat epilepsi modeline kronik nervus vagus stimulasyonunun etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1997
- 50.Saper CB, Kibbe MU Hurley KM et al. Brain natriuretic peptideliike immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the rat. *Circ Res* 67:1345-54,1990
- 51.Saper CB. The central autonomic system. In: Paxinos G Ed. The rat nervous system. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Academic Press 1995:107-31
- 52.Saygı S. Epilepsi; Türk Nöroşirurji Derneği Temel Nöroşirurji 2. Cilt, 1.baskı, sayfa 286
- 53.Schachter SC and Saper CB. Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsia* 39(7):677-686, 1998
- 54.Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives.*Lancet Neurol.* 2008 Jun;7(6):514-24.
- 55.Siddiqui F, Herial NA, Ali I. Cumulative effect of vagus nerve stimulators on intractable seizures observed over a period of 3 years. *Epilepsy Behav.* 2010 Jul;18(3):299-302. Epub 2010 May 23
- 56.Songar A. Psikiyatri, Psikoloji ve Ruh hastalıkları, Serhat Dağıtım yayınevi ; 1986; 467-505.
- 57.Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 37:1111-1116, 1996
- 58.Temkin NR, Haglund M, Winn HR. Posttraumatic Seizures: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (ed.). *Neurotrauma*. Cilt 1, Mc Graw-Hill Companies, 1996, pp 611-619
- 59.Terry R, Tarver WB, Zabara J. An implantable neurocybernetic prothesis system. *Epilepsia* 31 (suppl 2) S 33-37,1990

- 60.Uyar R. Genetik Absans modeli Olan WAG/Rij Sıçanlarında Nervus Vagus Stimülasyonunun Etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1999
- 61.Wheeler M, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy among patient subgroups: A re-analysis using the Engel classification. *Seizure: Eur J Epilepsy* 2011 doi:10.1016/j.seizure.2011.01.002
- 62.Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 31 (Suppl. 2): S7-S19,1990
- 63.Wright FJ. Epilepsy in childhood. *The Pediatric Clinics of North America* 1984; 31 (1): 177-188
- 64.Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 33:1005-1012, 1992
- 65.Zembilci N. Epilepsiler, Sinir sistemi hastalıkları 3. Baskı İstanbul Üniversitesi Basım ve Film merkezi. İstanbul, 1995; 625-661