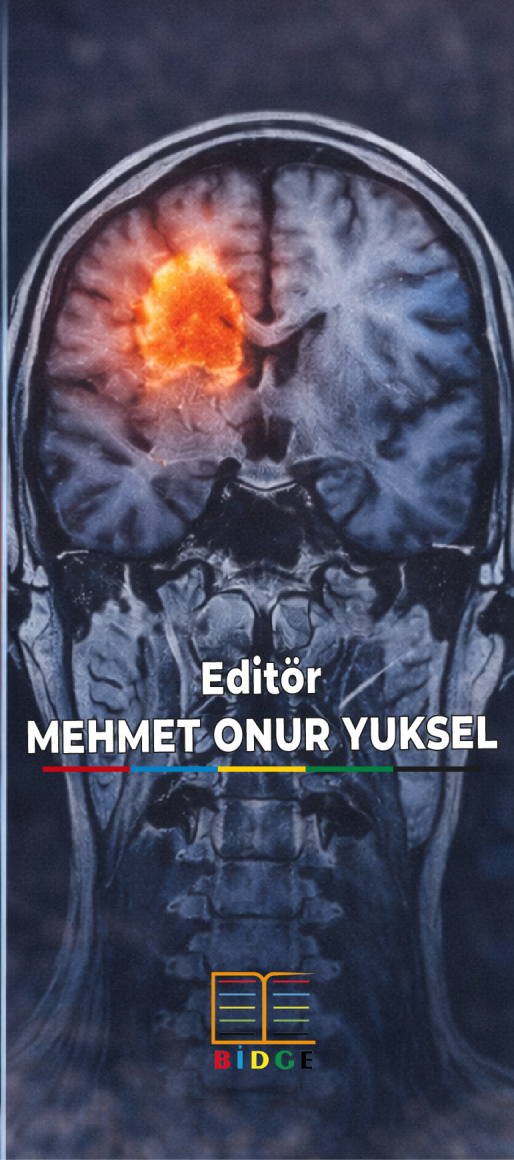


Contemporary Issues in Spine Disorders, Neuro-oncology, and Stroke Prevention



Editör
MEHMET ONUR YUKSEL



BİDGE Yayınları

**Contemporary Issues in Spine Disorders, Neuro-oncology, and
Stroke Prevention**

Editor: MEHMET ONUR YUKSEL

ISBN: 978-625-372-903-5

1st Edition

Page Layout By: G zde Y CEL

Publication Date: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

All rights reserved. No part of this work may be reproduced in any form or by any means, except for brief quotations for promotional purposes with proper source attribution, without the written permission of the publisher and the editor.

Certificate No: 71374

All rights reserved   BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Biliřim Ticaret ve Organizasyon Ltd. řti.

G zeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9  ankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

SPONDİLOLİZİS VE SPONDİLOLİSTEZİS	1
<i>TEZCAN ÇALIŞKAN</i>	
DEJENERATİF LOMBER SPİNAL DAR KANAL	25
<i>MEHMET ONUR YUKSEL</i>	
FAR LATERAL LOMBER DİSK HERNİLERİ	36
<i>TANER ENGİN</i>	
DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS FOR STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH DEVICE-DETECTED ATRIAL FIBRILATION	49
<i>SADETTİN ERSOY</i>	
KANSER NÖROBİLİMİ: ONKOLOJİ VE NÖROLOJİNİN KESİŞİM KÜMESİ	60
<i>MUSTAFA ERGÜL, SEBAHATTİN KARABULUT</i>	

CHAPTER 1

SPONDİLOLİZİS ve SPONDİLOLİSTEZİS

Tezcan ÇALIŞKAN¹

Giriş

Spondilolistezis, bir vertebra gövdesinin alt vertebra gövdesi üzerinde öne, yana veya arkaya kaymasını tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Spondilolistezis kelimesi Yunanca spondylos (omurga) ve olisthesis (kayma) kelimelerinin biraraya getirilmesi ile oluşturulmuştur. Bu terim ilk defa 1854'te Kilian tarafından kullanılmıştır (Lonstein, 1999;24(24)). Spondilolizis, pars interartikularis'in anatomik bir defektini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu defekt, genellikle lomber vertebranın ekstansiyon ve rotasyon sırasında tekrarlayan yüklenmesi sonucu oluşan stres reaksiyonu ve ardından oluşan kırıktan kaynaklanır (Sharma B, 2023;61(258):) (Mohile NV, Spondylolysis and Isthmic Spondylolisthesis: A Guide to Diagnosis and Management., 2022 Dec 23;35(6):) Bilateral pars interartikularis defektlerinde, bir vertebranın bir sonraki kaudal vertebra segmentine göre öne doğru translasyonu meydana gelebilir ve bu durum istmik spondilolistezis

¹ Doç. Dr, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı, Tekirdağ. 0000-0001-7735-0584

olarak adlandırılır. Sonuç olarak, spondilolizis ve istmik spondilolistezis aynı hastalık sürecinin bir devamı olarak düşünülebilir (Mohile NV, Spondylolysis and Isthmic Spondylolisthesis: A Guide to Diagnosis and Management., 2022 Dec 23;35(6):). Gençlerde en sık görülen spondilolistezis şekli istmik spondilolistezis iken, yetişkinlerde dejeneratif spondilolistezis ön plandadır ve pars interarticularis yaralanmasından bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve kadın hastalarda daha sık görülme eğilimindedir (Koslosky E, 2020;478(5):) (Ganju, 2002;13(1):E1.) (Tsirikos A1, 2010;92(6):) (Koreckij TD, 2015;28(7):). Spondilolistezis mekanik bel ağrısı, ayakta dik duramama, zamanla ortaya çıkan bacak ağrıları, ilerleyici nörolojik defisit ve farklı radyolojik bulgularla karşımıza gelen klinik tablo olarak görülmektedir. Ağrılı bir durum olup hem konservatif hemde cerrahi olarak tedavi edilebilen bir rahatsızlıktır. (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.)

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Spondilolistezis genellikle istmik ve dejeneratif spondilolistezis olarak ikiye ayrılır. İstmik (yani spondilolitik) spondilolistezis, klasik olarak önceki spondilolizisin ilerlemesiyle tetiklenir. Spondilolistezisin görülme sıklığı ve ilerleme riski doğumdan 18 yaşına kadar sürekli artar ve sonrasında görülme sıklığı nispeten sabit kalır. Erişkinlerde spondilolizis insidansının %3-8 arasında, yaygınlığının ise %11,5 olduğu tahmin edilmektedir (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.). Spondilolizis sıklıkla 7 ile 10 yaşları arasında gelişir ve 5 yaş altı veya 20 yaş üstü hastalarda çok nadirdir (Choi JH, 2022 Oct;22(10):). Spondilolizis insidansı erkek ve kadın oranı 2:1 olarak bulunmuştur. Spondilolizden etkilenenlerin birinci derece akrabalarında, genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda (%19) spondilolizis insidansı bulunmuştur; bu da genetik bir bileşenin muhtemelen katkıda bulunduğunu göstermektedir (Gagnet P, 2018 Mar 17;15(2):) (10). Dejeneratif lomber spondilolistezis ise

istmik spondilolistezisin tersine daha çok yetişkinlerde görülür ve ilerleyen yaşla beraber görülme sıklığı da fazlalaşır. En sık artrit nedeniyle oluşur; bu da ligamentum flavumun zayıflamasına ve vertebraların öne doğru kaymasına neden olur (Gagnet P, 2018 Mar 17;15(2):) (Benoist, 2003;12(Suppl 2):S86.). Dejeneratif spondilolistezis kadınlarda erkeklere göre 6 kat daha fazla görülmektedir. Başlangıç radyografilerinin retrospektif analizi, pelvik insidansın, vertebral eğim açısının, lomber lordoz derecesinin ve başlangıç vertebral boyutlarının dejeneratif spondilolistezis gelişimi için ek risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (Koreckij TD, 2015;28(7):) (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.). Özellikle lomber omurgada yüksek torsiyonla spor yapan sporcularda, lomber pars interartikularisin tek veya çift taraflı hasarına bağlı olarak spondilolizis gelişme riski özellikle artmıştır. Futbol, jimnastik, hokey, dalış, güreş, sııklı atlama, raket sporları ve vücut geliştirme gibi yüksek riskli sporlara katılan genç sporcularda en yüksek stres miktarının pars interarticularis'e binmesi sonucu spondilolizis görülme oranının %23-63 arasında olduğunu bildirilmiştir. Tıbbi durumlar da spondilolizis gelişimine yatkınlık yaratabilir. Skolyoz, kifoz ve gizli spina bifida gibi doğuştan gelen omurga hastalıkları, spondilolizis gelişimi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.) (Choi JH, 2022 Oct;22(10):) (Gagnet P, 2018 Mar 17;15(2):).

Daha nadir görülen bir spondilolistezis etiyolojisi ise displastik (yani konjenital) spondilolistezis olup, pars interartikularisin konjenital anomalisinden kaynaklanır ve bu anomali, çoğunlukla L5-S1'de olmak üzere erken anterior disk translokasyonuna neden olur. Erken disk kayması, pars interartikularis üzerindeki artan stres nedeniyle spondilolizise de yol açabilir. Doğuştan gelen hastalıklar genellikle çok faktörlüdür ve belin tekrarlayan hareketleriyle kötüleşir. Travmatik spondilolistezis, pars dışında vertebranın arka kolonunun bir kısmını

da kırın travma sonucu oluşur ve genellikle başka yaralanmalarla birlikte görülür. Patolojik spondilolistezis travmatik spondilolistezise benzer, ancak enfeksiyon, neoplazm, otoimmünite veya travmayla ilgisi olmayan başka bir patolojiden kaynaklanır. İatrojenik spondilolistezis, hastalığın yukarıda belirtilen tüm varyantlarına neden olabilir ve genellikle büyük bir spinal dekompresyon (laminektomi) sonrasında ortaya çıkar. Bu işlem, vertebraların destabilizasyonuna ve ardından disk kaymasına neden olabilir (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.) (Gagnet P, 2018 Mar 17;15(2):).

Sınıflamalar

Spondilolistezisin etyolojileri ilk olarak Wiltse ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve daha sonra Marchetti ve arkadaşları tarafından değiştirilmiştir (Wiltse LL, 1976). Wiltse-Newman sınıflandırması, spondilolistezisi istmik, displastik, dejeneratif, posttravmatik ve patolojik olmak üzere geniş etyolojiler altında sınıflandırır. Buna karşılık, Marchetti-Bartolozzi sınıflandırması, displazik etiyolojileri içeren gelişimsel etiyolojileri, istmik, travmatik, dejeneratif ve patolojik etiyolojileri içeren edinilmiş etiyolojilerden ayırır (Wiltse LL, 1976) (Marchetti PC, 1997). Marchetti-Bartolozzi spondilolistezis sınıflandırması **Tablo-1** de gösterilmiştir (Marchetti PC, 1997). Marchetti-Bartolozzi sınıflamasının Wiltse sınıflamasına göre üstünlüğü; her ikiside istmik defekt olan gelişimsel displastik kayma ile kazanılmış laminar stres kırıkları arasındaki ayrımı sağlamış olmasıdır (Hammerberg, 2005 Mar 15;30(6 Suppl):)(15).

Wiltse etiyolojik sınıflaması.

- 1- Displastik Tip:Üst sakrum veya L5 arkının doğumsal anormalliğinden kaynaklanır
- 2- İstmik Tip: a) Parsın litik-yorgun kırığı, b) uzamış ama intakt pars, c) akut pars kırığı

- 3- Dejeneratif Tip:Uzun süreli olan intersegmental instabilite sonrası
- 4- Travmatik Tip:Pars dışındaki diğer kırıklardan ötürü
- 5- Patolojik Tip:Genel veya lokal kemik hastalıkları nedeniyle

İatrojenik Tip: Genellikle laminektomi sonrası

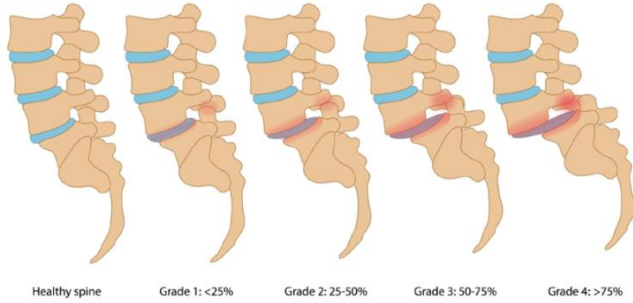
Tablo -1 -Marchetti-Bartolozzi Sınıflaması

Gelişimsel	Edinsel
Yüksek Displastik - Lizisle birlikte - Uzama ile birlikte	Travmatik - Akut Kırık - Stres Kırığı
Alçak Displastik - Lizisle birlikte - Uzama ile birlikte	Ameliyat sonrası - Direkt - İndirekt
	Patolojik - Lokal - Sistemik
	Dejeneratif - Primer - Sekonder

Kaynak: Marchetti ve ark. (1997).

Meyerdıng 1932 yılında düz omurga grafisi üzerinde alttaki omuru baz alarak kaymayı tariflemiştir (Meyerdıng, 1932;54:). Bu sınıflama, spondilolistezis için standard olarak kabul edilir. Meyerdıng alttaki omuru sagittal planda 4 bölüme ayırarak: Grade I, vertebra gövdesinin %0-25'inin kaymasını, Grade II %25 ile %50 arasında kaymayı, Grade III %50 ile %75 arasında kaymayı, Grade IV %75 ile %100 arasında kaymayı ve Grade V tüm vertebranın kaymasını veya spondiloptozisi tanımlar (**Şekil -1**) (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.) (Hammerberg, 2005 Mar 15;30(6 Suppl):) (Kwon BK, 2005 Mar 15;30(6 Suppl):).

Şekil -1 : Meyerding Sınıflaması



Kaynak: Mohile ve ark. (2022).

Belirti ve Semptomlar

Spondilolizis genellikle asemptomatiktir ve radyografik muayenede tesadüfen tespit edilebilir. Hasta semptomatikse ve bel ağrısı mevcutsa, ağrı genellikle sırt ekstansiyonuyla daha da kötüleşir. Çocuğun görsel muayenesi lomber hiperlordozu ortaya çıkarabilir (Gagnet P, 2018 Mar 17;15(2):). İstmik spondilolistezis hastalarında en sık görülen semptomlar arasında hamstring gerginliği ve vertebral kolonun uzatılmasıyla kötüleşen bel veya kalça ağrısı yer alır. Bu radikülopati, vertebra gövdesinin ön kayma bölgesinde sinir köklerinin sıkışması sonucu oluşur (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.). İstmik spondilolisteziste, semptomlar sagittal dengesizlik nedeniyle tetiklenebilir ve bu da alt sırtta kas ağrısına neden olabilir. Spondilolizis ve istmik spondilolisteziste radikülopati, instabiliteye veya disk patolojisine bağlanabilir ve bu da L5/S1 foraminal stenozuna yol açarak çıkan L5 sinir kökünün sıkışmasına veya geçen S1 sinir kökünün gerilmesine neden olabilir (Mohile NV, Spondylolysis and Isthmic Spondylolisthesis: A Guide to Diagnosis and Management., 2022 Dec 23;35(6):). Benzer şekilde, dejeneratif spondilolistezisin klinik özellikleri arasında ağırlıklı olarak bel ağrısı, radikülopati veya nörojenik topallama yer alır (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.). En sık görülen ağrı aksiyel

tipte bel ağrısıdır. Bel ağrısı mekanik karaktedir ve postürle ilişkilidir. Bacak ağrısı genellikle hastaların doktora başvurma nedenlerini oluşturur. Radiküler bacak ağrısı L5 ve/veya L4 kökünü içeren şekilde tek taraflı ya da bilateral görülebilir. En karakteristik semptomlardan bir tanesi bacak ağrısının sıklıkla taraf değiştirmesidir. Monoradikülopati daha nadir görülür ve genelde L5 kökünün lateral reseste sıkışmasına bağlı ortaya çıkar. Üçüncü ağrı tipi nörojenik kladikasyodur. Ligamentum flavumdaki hipertrofi ve faset artrozuna bağlı gelişen osteofitler spinal darlığa ve nörojenik kladikasyona neden olur. Kalçalarda ve her iki bacakta ayakta durma ya da yürümeyle artan, dinlenme ve fleksiyonla azalan ağrı ve uyuşma görülür. Özellikle yaşlı hastalarda nörojenik kladikasyonun periferik damar hastalıklarına bağlı gelişen vasküler kladikasyondan ayrımının yapılması önemlidir. Stenoz semptomları mekanik ve vasküler faktörlere bağlı olarak gelişir (Matsunaga S, 1990;15(11):) (Frymoyer, 1994;2(1):). Hasta ayakta nötral pozisyonda durduğunda orta hatta lomber lordoz bölgesinde ciltte oluklanma görünümü yapan basamaklanma fizik muayenede gözlenebilir. Hastaya ayakta fleksiyon ve ekstansiyon yaptırıldığında fleksiyonda kaymanın olduğu seviyede interspinöz mesafede diğerlerinden fazla artma, ekstansiyonda ise diğer seviyelerden fazla bir azalma görülür (Ahn K, 2015;). Romatoid artrit hastalarında spondilolistezisin çok yüksek bir oranda (%36,7) görüldüğü gösterilmiştir. Skolyozlu hastalarda da oldukça yaygındır ve bu hastalarda %15-48 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Romatoid artrit veya skolyozu olan ve bel ağrısı veya alt ekstremité nörolojik semptomları olan hastalarda spondilolistezis ayırıcı tanıda üst sıralarda yer almalıdır (Gagnet P, 2018 Mar 17;15(2):)

Radyolojik Değerlendirme

Spondilolistezis sürecinin tanısında ve tedavisinde radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans

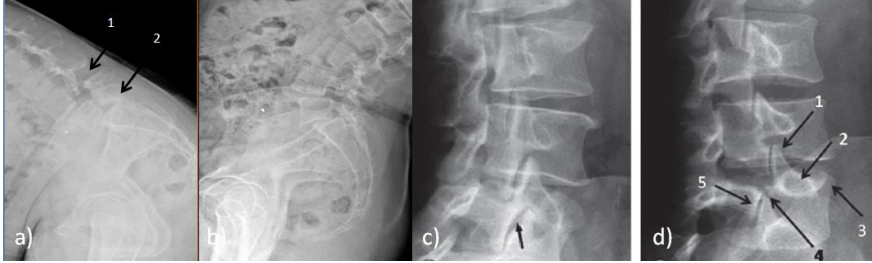
görüntüleme (MRG) gibi başlıca radyolojik incelemeler yol gösterici olmuştur.

Direkt Radyografi

Görüntüleme analizi, en faydalı bilgileri sağlayan anteroposterior, lateral ve fleksiyon-ekstansiyon radyografileriyle konvansiyonel radyoloji ile başlar (**Şekil -2**). Lateral görüntülerde belirgin bir pars defekti görülemiyorsa, oblik bir radyografi, defekti "İskoç köpeği"nin yakası olarak göstermede yardımcı olabilir (Omid-Kashani F, 2014 Dec;8(6):). Ayakta lateral radyografiden kayma derecesi, kayma açısı, sakral inklinasyon, sakro-horizontal açı ve lomber indeks dahil olmak üzere bir dizi radyografik endeks elde edilebilir. Kayma açısı, L5-S1 hareket segmenti boyunca lokal kifozun bir temsili olarak kavramsal olarak ilgi çekicidir; cerrahi tedavi sırasında düzeltilmesi, fizyolojik lumbosakral lordozu geri kazanma çabasında arzu edilen bir hedeftir (Kwon BK, 2005 Mar 15;30(6 Suppl):). Kayma derecesi Meyerding'in 1932 de önerdiği şekilde L5'in posterior korteksinden S1 posterior korteksine olan uzunluğun, S1 üst kenar uzunluğuna oranı yüzde olarak alınır. Kayma açısı L5'in alt kenarı ile S1'in üst kenarı arasındaki açıdır. Sakral inklinasyon vertikal aksis ile sakrumun arka kenarı arasındaki açıdır. Sakrohorizontal açı horizontal aksis ile sakrum üst kenar teğet geçen çizgi arasındaki açıdır. Lomber indeks L5 vertebra'nın anterior ve posterior yüksekliklerinin oranından elde edilen değerdir. Pelvik insidans sakrum endplağının orta noktasına dik çizgi ile bu orta noktadan femur başının ortasına çizilen çizginin arasındaki açıdır. Pelvik Tilt sakrum endplağın orta noktasından femur başı ortasına çekilen çizginin vertikal aksis ile yaptığı açıdır. Pelvik insidans pelvik tilt ile sakral eğimin toplamına eşittir (Lafage R, 2016 Jan;41(1):)

Şekil – 2: a) Lomber lateral fleksiyon grafisinde L4-5 seviyesinde isthmik pars defekti (1 numaralı ok), L5-S1 seviyesinde dejeneratif

spondilolistezis (2 numaralı ok), b) Lomber lateral ekstensiyon grafisi, c) Lomber oblik grafide İskoç Köpeği görüntüsü, d) Lomber oblik grafide kulak (süperior artiküler process -1 nolu ok), göz (pedikül – 2 nolu ok), burun (transvers process – 3 nolu ok), boyun (pars interartikülaris – 4 nolu ok), ön bacak (inferior artiküler process – 5 nolu ok).



Kaynak: a ve b) Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı arşivi (2025), c ve d) Omid-Kashani ve ark (2014).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi'nin radyografiye kıyasla daha yüksek radyasyon içermesine rağmen BT, pars interartikülaris kırığı varlığında spondilolistezis tanısı için en iyi görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir. Son yıllarda BT cihazlarındaki teknolojik gelişmeler, çalışmaların daha hızlı elde edilmesini ve lomber omurganın kemik elemanlarının daha iyi görüntülenmesini sağlayan üç boyutlu (3D) rekonstrüksiyonların kullanılabilirliğini sağlar (Expósito Jiménez D, 2024 Nov 1;14(11):).

Aksiye BT taramaları gerçek pars defektini, faset hipertrofisini ve pediküler anatomi (yani boyut ve yörünge) gösterebilir. Sagittal rekonstrüksiyonlar, L5-S1 spondilolisteziste sakral kubbenin aşınması ve yuvarlanması gibiolistetik vertebral

ve altındaki vertebralardaki adaptif değişiklikleri incelemek için kullanılabilir (Kwon BK, 2005 Mar 15;30(6 Suppl):).

Geniş bir kemik defekti ve kenarlarında skleroz bulunan bir kırık, zayıf iyileşme kapasitesi nedeniyle immobilizasyonlu konservatif tedaviden fayda görmezken, dar bir kemik defekti ve kemik sklerozu bulunmayan, yani akut fazı gösteren bir kırık, iyileşme ve konsolidasyona olanak sağlamak için erken immobilizasyondan fayda görebilir (Expósito Jiménez D, 2024 Nov 1;14(11):).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Nöral arkın kemik anatomisini görüntülemede BT "altın standart" teknik olarak kabul edilmesine rağmen, günümüzde bel ağrısı ve radikülopatisi olan genç hastaların değerlendirilmesinde ilk görüntüleme tekniği olarak yaygın olarak MRG kullanılmaktadır. İntervertebral disklere ve ligamanlara ait patolojiler için MRG tercih edilir. MRG, sagittal görüntülerde, özellikle koyu renkli sinir kökünün genellikle foramen içinde parlak renkli yağ dokusuyla çevrili olduğu T1 ağırlıklı görüntülerde, nöral foramenin değerlendirilmesinde faydalıdır. Disk hidrasyonunun derecesi ve yüksekliği hem olistetik hem de komşu seviyelerde MRG ile belirlenebilir (Kwon BK, 2005 Mar 15;30(6 Suppl):) (Expósito Jiménez D, 2024 Nov 1;14(11):). T1 ağırlıklı incelemeler kemik yapıları ait patolojileri ve kemik iliği infiltrasyonunu değerlendirmede, T2, STIR sekanslar ise kemik iliği ödemi değerlendirilmede oldukça başarılıdır (Thornhill Ba, 2015.) (23). Parslardaki stres hasarı, T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunun artması olarak görülebilir. Bu, pars mikro kırıklarına bağlı kemik iliği ödemi gösterir. Akut kırıklar ayrıca korteks hasarıyla birlikte kemik iliği ödemi de gösterebilir. Eski pars defektlerinde, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal sklerozu gösterir (Haun DW, 2005 Winter;4(4):).

Diskografi

MRG den sonra neredeyse hiç kullanılmamaktadır. Provokatif diskografi, bitişik seviyenin ağrıya katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için faydalı olabilir (Kwon BK, 2005 Mar 15;30(6 Suppl):)

Tedavi

Konservatif Tedavi

Spondilolistezis için bir tedavi stratejisi seçerken, kayma derecesi, altta yatan etyoloji, semptom şiddeti ve yaş, cinsiyet ve aktivite düzeyi gibi hastaya özgü özellikler dahil olmak üzere çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Erken teşhis ve hızlı müdahale klinik sonuçları iyileştirebilir. Konservatif tedavi genellikle düşük dereceli spondilolistezisli (grade I ve II) hastalar için, özellikle de asemptomatik olan veya önemli nörolojik defisitleri olmayan hafif ila orta şiddette semptomları olan hastalar için önerilir. Bu yaklaşım, spondilolizis veya erken evre spondilolistezisli genç sporcular ve ilerleyici nörolojik gerileme göstermeyen dejeneratif spondilolistezisli yetişkinler için de uygundur. Spondilolistezisle ilişkili spinal stenoz nedeniyle hafif nörojenik topallama olan bireylerde, görüntüleme hastalığın hızlı ilerlediğini göstermiyorsa ve semptomlar stabil kalıyorsa konservatif tedavi düşünülür (Nedelea DG, 2025 Mar;18(3):). Tedavi başlangıçta her zaman konservatiftir; cerrahi müdahale ise 6-12 aydan uzun süredir dayanılmaz ağrısı olan dirençli vakalar için saklı tutulur. Pars defektlerinin kendiliğinden iyileşmesinin pozitif belirleyicileri arasında tek taraflı defektler, erken kırık evresi ve L5 dışındaki lomber seviye yer alır. Erken ve ilerleyici defektlerin tedavisinde amaç, immobilizasyon yoluyla kemik kaynaşmasını sağlamakken, son dönem defektlerde amaç, sinovit kaynaklı ağrıyı azaltmak ve nihayetinde cerrahi yöntemlerle kemik füzyonunu sağlamaktır (Linton AA, 2022 Aug;15(4):).

Konservatif tedavi genellikle destekleyici ortez, aktivite kısıtlaması, ağrı kontrolü ve fizik tedavinin bir kombinasyonundan oluşur. İncelenen 3 baskın destek türü torakolumbosakral ortez (TLSO), lumbosakral ortez (LSO) ve sert olmayan desteklerdir. Fizik tedavi, tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Hasta en az 6 hafta boyunca ağrıya neden olan tüm aktiviteleri durdurmalı ve ardından kaynama sonrası refrakter oranını düşürmeye yardımcı olabilecek bir sırt egzersizi fizik tedavi programına başlamalıdır. Fizik tedavi, kalça fleksörlerinin, hamstringlerin gerilmesi ve derin karın kasları ile lomber multifidusun ağrısız bir hareket açıklığı boyunca güçlendirilmesi yoluyla omurga stabilizasyonuna odaklanır. Fizyoterapi tedavileri, ağrıyı azaltmayı, hareket kabiliyetini ve fonksiyonu geri kazandırmayı, çekirdek kasların dengesini iyileştirmeyi, omurgayı güçlendirmeyi ve stabilize etmeyi amaçlar. Sabit bir bisiklet kullanımı, omurganın fleksiyonunu ve dura kesesinin dekompresyonunu destekleyerek, nörojenik kladikasyon semptomlarının ortaya çıkmasından önce daha fazla egzersiz yapılmasına olanak tanır; statik bir egzersiz olduğu için eklemlere olan etkiyi önler. Mevcut diğer seçenekler arasında yüzme, yürüyüş ve eliptik makinelerde egzersiz yapmak yer alır (Linton AA, 2022 Aug;15(4):) (García-Ramos CL, 2020 Nov-Dec;34(6):). Oral nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler) ağrıyı azaltabilir; lokal anestezi/kortikosteroid kombinasyonu (örneğin, lidokain/metilprednizolon) enjeksiyonlarının pars defektine nüfuz etmesinin önemli ölçüde geçici ağrı kesici sağladığı bildirilmiştir (Mohile NV, Spondylolysis and Isthmic Spondylolisthesis: A Guide to Diagnosis and Management., 2022 Dec 23;35(6):) (Linton AA, 2022 Aug;15(4):). Faset eklem enjeksiyonu, faset eklem burkulması veya dejeneratif değişiklikler nedeniyle oluşan bel ağrısı için faset eklemlerine lokal anestezi ve steroid enjekte etme işlemidir. Paraspinal kaslar aracılığıyla faset eklemlerine doğrudan erişim sağladığı için, intraspinal tedavilere göre nispeten daha az yan etkisi vardır ve teknik olarak daha basittir. Çalışmalar, faset eklem

infiltrasyonunun sadece faset eklemlerinden kaynaklanan aksiyal bel ağrısında değil, aynı zamanda lomber spinal stenozda da etkili olduğunu bildirmiştir (García-Ramos CL, 2020 Nov-Dec;34(6):). Ayrıca, birçok radyografik pars lezyonu asemptomatik olduğundan ve herhangi bir müdahale veya aktivite kısıtlaması gerektirmediğinden, ağrının diğer nedenleri her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (Mohile NV, Spondylolysis and Isthmic Spondylolisthesis: A Guide to Diagnosis and Management., 2022 Dec 23;35(6):).

Cerrahi Tedavi

Eğer konservatif tedavi ile iyileşme sağlanamazsa, cerrahi tedavi uygulanmalıdır; her şey başarısız olduğunda daha iyi sonuçlar verir. Semptomatik spondilolistezli hastalarda cerrahi işlem yapıp yapılmayacağına karar vermek, hastanın semptomları ve yaşam kalitesine bağlı olarak hastanın yönlendirdiği bir karardır (García-Ramos CL, 2020 Nov-Dec;34(6):). Cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır: 1. Kalıcı veya tekrarlayan bel veya ekstremité ağrısı, yaşam kalitesini düşüren nörojenik kladikasyon veya en az üç ay süren konservatif tedavinin başarısızlığı.2. İlerleyici nörolojik yetersizlik.3. Cinsel, mesane veya nörojenik bağırsak sorunları.

Tarihsel olarak, dejeneratif spondilolistezis, sinir dekompresyonu, redüksiyon, fiksasyon ve füzyona odaklanılarak agresif bir şekilde tedavi edilmiştir. Tedavi, yeni teknolojilerin gelişmesiyle birlikte ortaya çıkan ve yeniden ortaya çıkan tekniklerle yıllar içinde evrim geçirmiştir. Başlangıçta, izole sinir dekompresyonu popüler bir prosedüdü, ancak füzyon eksikliği nedeniyle dinamik instabiliteye sahip genç hastalarda kayma ilerlemesi olasılığını artırıyordu. Spondilolistezisin cerrahi tedavisi genellikle dekompresyon, stabilizasyon ve füzyonun bir kombinasyonunu içerir. Dinamik instabilitesi olan hastalarda dekompresyon önerilmese de yaşlılarda ve dinamik instabilitesi

olmayan hastalarda daha düşük morbidite ve mortalite oranları nedeniyle geçerli bir seçenek olmaya devam etmektedir (Li N, 2022 Jul 27;14(3):36917.).

Spondilolistezisin redüksiyonu, özellikle yüksek dereceli spondilolistezislerde, sagittal dengeyi sağlamak ve gelecekteki dejeneratif omurga değişiklikleri riskini azaltmak için düşünülür; ancak redüksiyon daha yüksek teknik gereksinimler ve nörolojik komplikasyon riskleriyle ilişkilidir. Redüksiyonun temel amacı, anterior translasyonu azaltmaktan ziyade sagittal hizalamayı geri kazandırmaktır. Yüksek dereceli vakalarda, anterior translasyonun agresif bir şekilde redüksiyonu, traksiyon yaralanması nedeniyle L5 radikülopatisi riskini artırır. Cerrahi morbiditeyi en aza indirmek öncelikli olduğunda ve omurga hizalaması tatmin edici olduğunda, yerinde füzyon (omurganın hizalamasını değiştirmeden) ilerlemeyi stabilize etmek için geçerli bir seçenek olmaya devam etmektedir. Pelvik insidans ve sakral eğim dahil olmak üzere spinopelvik parametreler, optimal hizalama ve yük dağılımını sağlamak için cerrahi planlamanın ayrılmaz bir parçasıdır. Dengesiz pelvise sahip hastalarda yüksek dereceli spondilolistezis için redüksiyon teknikleri düşünülebilir ve üst üste binen dengesiz bir vertebra tespit edilirse şiddetle düşünülmelidir. Zorlu ve yüksek dereceli spondilolistezis vakalarında, bu düzeltme işlemi L5 vertebraasının çıkarılmasını gerektirebilir (Margetis K, 2025 Jan-. PMID:28613518.).

A) Dekompresyon ve Füzyonlu Dekompresyon

İstmik spondilolisteziste sagittal planda kaymaya bağlı nöral foramende daralma olur. Tekrarlayan pars kırıkları sonucunda fibrokartilaginöz iyileşme dokusu forameni daha da daraltır. Dejeneratif spondilolisteziste foramen darlığı ile birlikte spinal kanal darlığı da görülür. Ağrı ya da kök basısına bağlı nörolojik defisit veya nörolojik kladikasyo dekompresyon gerektirir. Düşük dereceli

dejeneratif spondilolisteziste radyolojik instabilite yoksa sadece dekompresyon yeterli denilen çalışmalar vardır (Duggal N, 2001;2(12):).

Spondilolistezisde omurga instabil olması nedeniyle sadece dekompresyon yapılması nöral semptomları geçici olarak azaltırken ek instabilite oluşturarak (sagittal planda 4mm üzerinde translasyon veya 10 derece üzerinde açılanma instabilite için iyi bir parametredir) ilerleyen dönemde mekanik ağrı ve nörolojik bulgularda artışa neden olur (Liang HF, 2017 Dec;26(12):).

B) Posterior Lateral Füzyon

Yüksek dereceli spondilolistezisli hastalarda dekompresyona ek füzyon eklenmesi klinik olarak daha iyi sonuçlar vermektedir. Orta hat insizyon yapılarak transvers çıkıntıya kadar kas diseke edilerek intertransvers ligaman ortaya konulur. Transvers çıkıntılara dekortike edilerek dekompresyon alanından kemik ve iliak kanattan alınan kemik dekortike yüzeylere serilir. Bu ameliyat Wiltse füzyon ameliyatı olarak bilinir. Füzyona internal fiksasyon eklenmesi, psödoartroz oranında azalma, deformitede düzelme ve erken füzyon sağlar (Madan S, 2002;27(14):). Arka kolon stabilitesini sağlayan teknikler, füzyonu gerçekleştirmenin en basit ve tarihsel olarak en popüler yöntemleridir. Arka cerrahi teknikler, sinir elemanlarının doğrudan dekompresyonuna, istenirse deformite düzeltilmesine ve pedikül vida enstrümantasyonu ile stabilite sağlanmasına olanak tanır. Bununla birlikte, arka maruziyet ve paraspinal kasların zorunlu olarak sıyrılması, “füzyon hastalığı” olarak tanımlanan durumda devam eden bel ağrısına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Ek olarak, posterior lateral füzyon (PLF) ön kolonu biyomekanik olarak ele almaz ve daha az optimal bir füzyon oranına sahip olduğu kabul edilir. Sağlam bir şekilde iyileşmiş bir PLF'ye rağmen, ön taraftaki sürekli gerilme devam eden disk kaynaklı bel ağrısına neden olabilir (Kwon BK, 2005 Mar 15;30(6 Suppl):). İki taraflı L5 spondilolizinin

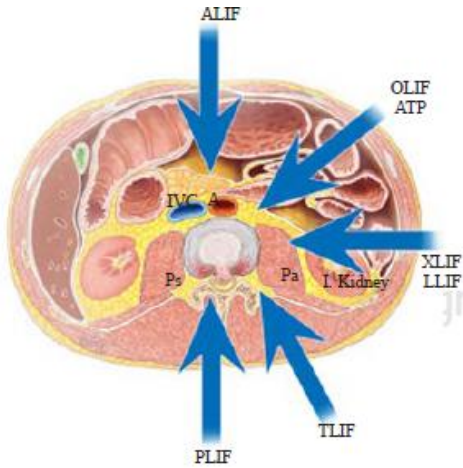
L5 anterolistezine neden olduğu durumlarda, L5-S1 in situ füzyonu, otolog iliak krest kemik grefti ile yapıldığında, tarihsel olarak %90'a yaklaşan mükemmel klinik sonuçlar elde edilmiştir. Son zamanlarda, özellikle L5-S1 seviyesinde kemik füzyon oranlarını artırmak ve lordozu restore etmek amacıyla cerrahi tedavi sırasında lomber intervertebral füzyon kullanılmıştır (Linton AA, 2022 Aug;15(4):).

C) İnterbody Füzyon

Geleneksel olarak, füzyon prosedürleri, posterior lomber intervertebral füzyon (PLIF) ve transforaminal lomber intervertebral füzyon (TLIF) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, omurga ve paraspinal kas diseksiyonunu en aza indirme amacıyla, anterior lomber intervertebral füzyon (ALIF) ve ekstrem lateral lomber intervertebral füzyon (XLIF) dahil olmak üzere alternatif yaklaşımlar geliştirilmiş ve kullanılmıştır (Phan K, 2015 Nov;7(4):). Spondilolistezis olmaksızın spondiloliz için vertebra füzyonu, zamanla büyük ölçüde füzyon yapılan seviyede hareket açıklığının kaybı ve komşu segment hastalığı potansiyeli nedeniyle daha az popüler hale gelmiştir. Transforaminal lomber intervertebral füzyon (TLIF), arka lomber intervertebral füzyona (PLIF) kıyasla daha düşük komplikasyon oranı, kan kaybı ve ameliyat süresi gibi avantajlara sahiptir. Füzyon mükemmel stabilite sağlarken, intersegmental fiksasyonu doğal hareket aralığının kaybına neden olur ve önemli komşu segment hastalığı riski taşır. Arka lomber füzyon geçiren hastaların %36'sı, ameliyat sonrası 10 yıl içinde komşu segment hastalığı nedeniyle ek ameliyat gerektirecektir. Ayrıca, omurga füzyonu, mümkünse profesyonel sporcularda, önceki atletik seviyeye dönme şansının daha düşük olması ve uzun bir süre spordan uzak kalma gerekliliği nedeniyle kaçınılmalıdır. Bu dezavantajlar önemlidir ve doğrudan pars onarımı alternatif yönteminde azaltılır, hatta ortadan kaldırılır (Linton AA, 2022 Aug;15(4):). ALIF retroperitoneal ve transperitoneal yaklaşımla yapılabilir. Diski total çıkarıp vertebralar arasındaki yüksekliği

restore ederek yük taşıma kapasitesini artırmak ve disk mesafesine ve füzyon yatağına hakim olmak amaçtır. Anterior cerrahinin getirdiği birçok kısıtlayıcı faktörler daha önce geçirilmiş batın operasyonu, cerrahi deneyimin bu teknikte az olması, büyük damar anomalileri ve batın içi hastalıklar bazılarıdır. ALIF yöntemiyle nöral yaralanma ihtimali azalsa da büyük damar yaralanması ve erkeklerde retrograd ejakülasyon, kadınlarda vajinal kuruluk gibi hipogastrik plexus hasarları posterior yaklaşımlara göre daha sık görülür (Mobbs rJ, 2016;6(2):)

Şekil – 3 : İnterbody Füzyon Tipleri



Kaynak: García-Ramos ve ark (2020).

D)Pars Onarımı

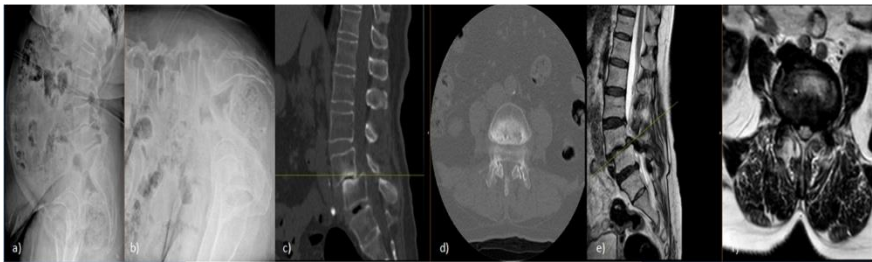
Pars defektinin iyileşmesini sağlamak için doğrudan vida fiksasyonu, tel tekniği veya pedikül vidası-sublaminar kanca tekniği dahil olmak üzere, mükemmel sonuçlar veren çeşitli cerrahi teknikler tanımlanmıştır. L5 isthmik defekt için düşük dereceli spondilolisteziste cerrahi tedavi L5-S1 in situ posterolateral füzyonu içerir ve sonuçlar mükemmel klinik sonuçlar göstermektedir (Mohile NV, Spondylolysis and Isthmic Spondylolisthesis: A Guide to Diagnosis and Management., 2022 Dec 23;35(6):). Doğrudan

onarım, ilgili segmentlerde hareket aralığını kısıtlamaz, normal anatomiye geri kazandırabilir ve iyi klinik fonksiyonel sonuçlar verir. Doğrudan onarım için kontrendikasyonlar arasında faset eklem artropatisi, önemli dejeneratif disk hastalığı ve ilişkili spondilolistezis yer alır (Linton AA, 2022 Aug;15(4):).

Olgu

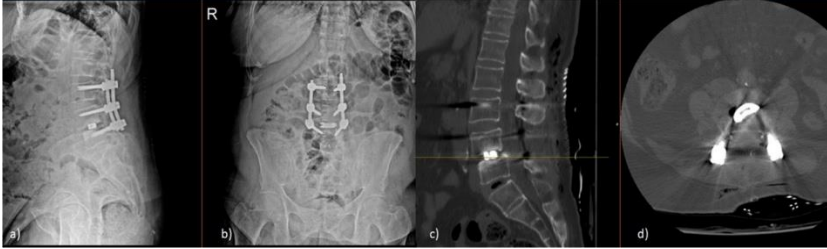
Altmış yedi yaşında kadın hasta oturup kalkarken olan bel ağrısı ve yol yürürken bacaklarda uyuşma şikayetiyle tarafımıza başvurdu. Nörolojik muayenesinde sağ bacakta 45 derecede düz bacak germe testi pozitif, motor defisiti yok, 50 metrede kladikasyo pozitif, derin tendon refleksleri bilateral alt ekstremitelerde azalmış bilateral L4- ve L5 dermatomlarına uyan hipoestezi mevcuttu. Hastanın yapılan preop tetkiklerinde L4-5 seviyesinde dejeneratif spondilolistezis saptandı. Hastaya L3-4-5 bilateral transpediküler vida ile stabilizasyon, L4 total laminektomi ve L4-5 mesafesine TLIF ile interbody füzyon yapıldı (**Şekil -4,5**).

Şekil -4: *Olgu, a ve b: Preop Lomber fleksiyon-ekstansiyon grafileri c ve d) Preop Lomber BT tetkikleri e ve f) Preop Lomber MR tetkikleri*



Kaynak: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı arşivi (2025).

Şekil-5: a ve b) Postop Lomber lateral ve anterioposterior grafi, c ve d) Postop Lomber BT tetkikleri (L4-5 mesafesinde uygulanan TLIF interbody füzyon materyali)



Kaynak: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı arşivi (2025).

Sonuç

Spondilolistezis genellikle asemptomatiktir ancak vertebraların ekstansiyonu ve aktivite ile kötüleşen bel ağrısı ve nörojenik kladikasyon ile kendini gösterebilir Spondilolistezis, kayma miktarının derecesine ve hastanın günlük aktiviteleri üzerindeki etkisine bağlı olarak konservatif veya cerrahi olarak tedavi edilebilir. Spondilolistezisin konservatif tedavisi istirahat, ağrı kontrolü ve korselemeden oluşur. Spondilolistezisin cerrahi tedavisi ise dekompresyon ve enstrümantal füzyondan oluşur. Spondilolistezis tanısında ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene şarttır ve radyolojik görüntülemelerin de öykü ve klinik ile kordineli bir şekilde değerlendirilmesi sonucu hastaya en uygun tedavi yöntemi seçilmelidir.

Kaynakça

- Ahn K, J. H. (2015;). New physical examination tests for lumbar spondylolisthesis and instability: low midline sill sign and interspinous gap change during lumbar flexion-extension motion. *BMC Musculoskelet Disord.*, 16:97. doi:10.1186/s12891-015-0551-0.
- Benoist, M. (2003;12(Suppl 2):S86.). Natural history of the aging spine. *Eur Spine J.*
- Choi JH, O. J. (2022 Oct;22(10):). Management of lumbar spondylolysis in the adolescent athlete: a review of over 200 cases. *Spine J.*, 1628-1633. doi:10.1016/j.spinee.2022.04.011.
- Duggal N, S. v. (2001;2(12):). Fusion options and indications in the lumbosacral spine. *Contemp Spine Surg.* , 83-90.
- Expósito Jiménez D, Á. d. (2024 Nov 1;14(11):). Magnetic resonance imaging (MRI) vs. computed tomography (CT) in the diagnosis and classification of spondylolysis and spondylolisthesis-a narrative review. *Quant Imaging Med Surg.*, 7891-790. doi:10.21037/qims-24-574.
- Frymoyer, j. (1994;2(1):). Degenerative Spondylolisthesis: Diagnosis and Treatment. *J Am Acad Orthop Surg.*, 9-15. doi:10.5435/00124635-199401000-00002.
- Gagnet P, K. K. (2018 Mar 17;15(2):). Spondylolysis and spondylolisthesis: A review of the literature. *J Orthop.*, 404-407. doi:10.1016/j.jor.2018.03.008.
- Ganju, A. (2002;13(1):E1.). isthmic spondylolisthesis. *Neurosurg Focus.* doi:10.3171/foc.2002.13.1.2.

- García-Ramos CL, V.-G. J.-Á.-O.-A.-S. (2020 Nov-Dec;34(6):). Lumbar degenerative spondylolisthesis II: treatment and controversies. . *Acta Ortop Mex.* , 433-440. English. PMID: 34020526.
- Hammerberg, K. (2005 Mar 15;30(6 Suppl):). New concepts on the pathogenesis and classification of spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976).*, S4-11. doi:10.1097/01.brs.0000155576.62159.1c. PMID: 15767885.
- Haun DW, K. N. (2005 Winter;4(4):). Spondylolysis and spondylolisthesis: a narrative review of etiology, diagnosis, and conservative management. *J Chiropr Med.*, 206-17. doi:10.1016/S0899-3467(07)60153-0.
- Koreckij TD, F. j. (2015;28(7):). Degenerative Spondylolisthesis. *J Spinal Disord Tech.*, 236-41. doi:10.1097/BSD.0000000000000298.
- Koslosky E, g. D. (2020;478(5):). Classification in Brief: The Meyerding Classification System of Spondylolisthesis. *Clin Orthop Relat Res.*, 1125-30. doi:10.1097/CORR.0000000000001153.
- Kwon BK, A. T. (2005 Mar 15;30(6 Suppl):). Adult low-grade acquired spondylolytic spondylolisthesis: evaluation and management. *Spine (Phila Pa 1976).*, 35-41. doi:10.1097/01.brs.0000155561.70727.20. PMID: 15767884.
- Lafage R, S. F. (2016 Jan;41(1):). International Spine Study Group. Defining Spino-Pelvic Alignment Thresholds: Should Operative Goals in Adult. *Spine (Phila Pa 1976).*, 62-8. doi:10.1097/BRS.0000000000001171. PMID: 26689395.

- Li N, S. J. (2022 Jul 27;14(3):36917.). Spondylolisthesis. *Orthop Rev (Pavia)*. doi:10.52965/001c.36917.
- Liang HF, L. S. (2017 Dec;26(12):). Decompression plus fusion versus decompression alone for degenerative lumbar spondylolisthesis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J.*, 3084-3095. . doi:10.1007/s00586-017-5200-x.
- Linton AA, H. W. (2022 Aug;15(4):). A Review of Treatment for Acute and Chronic Pars Fractures in the Lumbar Spine. *Curr Rev Musculoskelet Med.*, 259-271. doi:10.1007/s12178-022-09760-9.
- Lonstein, j. (1999;24(24)). Spondylolisthesis in children. Cause, natural history, and management. *Spine (Phila Pa 1976)*., 2640-8. doi:10.1097/00007632-199912150-00011.
- Madan S, B. N. (2002;27(14):). Outcome of posterior lumbar interbody fusion versus posterolateral fusion for spondylolytic spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976)*., 1536-42. doi:10.1097/00007632-200207150-00011.
- Marchetti PC, B. P. (1997). Classification of spondylolisthesis as a guideline for treatment. . D. R. In: Bridwell KH içinde, *The textbook of spinal surgery*. 2. (s. 1211-54). Lippincott-Raven;.
- Margetis K, G. C. (2025 Jan-. PMID:28613518.). Spondylolisthesis. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 28613518.*.
- Matsunaga S, S. T. (1990;15(11):). Natural history of degenerative spondylolisthesis. Pathogenesis and natural course of the slippage. *Spine (Phila Pa 1976)*., 1204-10. doi:10.1097/00007632- 199011010-00021.

- Meyerdling, H. (1932;54:). Spondylolisthesis. *Surg gynecol Obstet.*, 371-7.
- Mobbs rJ, P. K. (2016;6(2):). Approach-related Complications of Anterior Lumbar Interbody Fusion: results of a Combined Spine and vascular Surgical Team. *Global Spine J.*, 147-54. doi:10.1055/s-0035-1557141
- Mohile NV, K. A. (2022 Dec 23;35(6):). Spondylolysis and Isthmic Spondylolisthesis: A Guide to Diagnosis and Management. *J Am Board Fam Med.*, 1204-1216. doi:10.3122/jabfm.2022.220130R1. Epub 2022 Dec 16. PMID
- Mohile NV, K. A. (2022 Dec 23;35(6):). Spondylolysis and Isthmic Spondylolisthesis: A Guide to Diagnosis and Management. *J Am Board Fam Med.*, 1204-1216. doi:10.3122/jabfm.2022.220130R1.
- Nedelea DG, V. D. (2025 Mar;18(3):). Surgical and non-surgical management of spondylolisthesis: a comprehensive review. *J Med Life.*, 196-207. doi:10.25122/jml-2025-0039. PMID: 40291940; PMCID: PMC12
- Omidi-Kashani F, E. M. (2014 Dec;8(6):). Lumbar spondylolysis and spondylolytic spondylolisthesis: who should be have surgery? An algorithmic approach. *Asian Spine J.*, 856-63. doi:10.4184/asj.2014.8.6.856.
- Phan K, M. R. (2015 Nov;7(4):). Oblique Lumbar Interbody Fusion for Revision of Non-union Following Prior Posterior Surgery: A Case Report. *Orthop Surg.*, 364-7. . doi:10.1111/os.12204.
- Sharma B, P. O. (2023;61(258):). Spondylolysis among Patients Without Low Back Pain in a Diagnostic Centre: A

Descriptive Cross-sectional Study. *jNMA j Nepal Med Assoc.*, 123-6. doi:10.31729/jnma.8022.

Thornhill Ba, G. d. (2015.). imaging Techniques for the diagnosis of spondylolisthesis. . s. v. in: Wollowick a içinde, *spondylolisthesis. 1st ed. Boston:* (s. p. 59-94.). springer.

Tsirikos A1, G. E. (2010;92(6):). Spondylolysis and spondylolisthesis in children and adolescents. *j Bone joint Surg Br.*, 751-9. doi:10.1302/0301-620X.92B6.23014.

Wiltse LL, N. P. (1976). Classification of spondylolysis and spondylolisthesis. . *Clin Orthop Relat Res* , 23-9.

CHAPTER 2

DEJENERATİF LOMBER SPİNAL DAR KANAL

Mehmet Onur YÜKSEL¹

Giriş

Lomber kanal darlığı vertebra, disk dokusu faset eklemler ve ligaman yapısındaki bozulmalar neticesinde dural kese ve sinir köklerinin basıya uğraması sonucu gelişmektedir. Lomber dar kanal ilk defa 1950 yılında Verbiest tarafından tanımlanmıştır (Verbiest, 1979). Sıklıkla yaşla birlikte omurgadaki dejeneratif değişikliklere bağlı gelişir. Özellikle 60 yaş ve sonrasında görülme oranı daha fazla olmakla beraber kadınlarda görülme oranı daha yüksek görülmüştür (Deyo RA, 2010). Dejeneratif lomber spinal dar kanal yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte gittikçe artış göstermektedir. Genel popülasyonda görülme oranı %1,7 ile %8 arasında rapor edilmiştir (Fraser JF, 2003).

Fizyopatoloji

Lomber dar kanal gelişiminde genellikle ilk olarak disk dokusunun dejenere olması ile süreç başlamaktadır. Ardından faset eklemlerde

¹ Doç. Dr., Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, 0000-0003-0922-4249.

ve ligamentum flavumda hipertrofi ile devam etmektedir. Özellikle disk dokusunda oluşan dejenerasyon sonrası oluşan bulging neticesinde vertebra ön kolonunun yükü absorbe etme yeteneğinin bozulması ile posterior yapılara daha fazla yük binmesi neticesinde faset eklem ve ligamantum flavum hipertrofisi ile sonuçlanmaktadır (Genevay S A. S., 2010).

Dejeneratif lomber dar kanal anatomik olarak santral kanal darlığı, lateral reseslerde oluşan darlık ve foraminal bölgenin daralması şeklinde görülebilmektedir (Schroeder GD, 2016). Bu açıdan bakıldığında dejeneratif lomber dar kanalı lokalizasyonuna göre sınıflandırabiliriz. Arnoldi ve arkadaşları dejeneratif lomber dar kanalı radyolojik ölçümlere göre santral ve lateral veya kombine darlık olarak 3'e ayırmıştır (Binder DK, Lumbar spinal stenosis. , 2002). Genellikle dura ve kauda ekuinanın kompresyona uğraması neticesinde santral kanal stenozundan bahsedilirken lateral darlık ise sinir kökü ve gangliyonu basısına bağlı sıkışması durumudur.

Tanı

Lomber dar kanalın tanısında magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi oldukça önemlidir.

Dejeneratif lomber dar kanal hastalarında pedikül ve lamina daha kısa ve daha kalındır. Bunun neticesinde faset eklemler daha geniş ve inferiora doğru kanalın iç tarafına uzanmışlardır.

Santral kanal darlığı için lomber kanalın ön arka çapının 10 mm'den daha dar olması durumunda kesin omurga kanal darlığından bahsedilebilir . Sinir kökünün nöral foramenin proksimalinde yerleştiği pedikül boyunca olan oluk yanı Lateral reses darlığı için lateral reseslerin yüksekliğinin 2 mm ve altında olması derinliğinin ise 3 mm ve altında bir değerde olması önemlidir. Lateral resesin ön kısmında vertebra, lateralinde pedikül bulunmaktadır. Arka kısmını ise inferior vertebranın süperior artiküler faseti sınırlamaktadır. Faset

eklemin hipertrofisi özellikle sinir kökünde kompresyona neden olmaktadır (Spivak, 1998).

Foraminal darlık içinde yine 2 ila 3 mm çapında olmasında foraminal kanal darlığı olduğu söylenilir (Steurer J, 2011) (8).

Elektromiyografi (EMG) tetkikide ayırıcı tanı konusunda tutulan sinir köklerinin saptanmasında yarar sağlayabilmektedir (Seppalainen AM, 1981; 21).

Klinik Bulgular

Lomber dejeneratif dar kanal en sık olarak L4-5 seviyesinde görülmektedir. Hastaların yaklaşık %60'sında ise birden çok seviyede kanal darlığı görülmektedir (Matsunaga S, 1990). Daha sonra sırası ile L3-4, L2-3 ve L5-S1 seviyelerinde görülmektedir. L5-S1 seviyesinde stenozun daha az olma nedeni bu seviyede kanal çapının daha geniş olmasıdır (Schmidek, 2000).

Hastaların muayene bulgularında genellikle çok az bozukluk vardır. İleri düzey darlıklarda bile düz bacak kaldırma testi genellikle negatiftir. Hastalardaki sensoryal kayıp net değildir ve belirgin bir dermatomal dağılım göstermemektedir. Bu açıdan bakıldığında teşhis daha çok hastanın anamnezi ve görüntüleme tetkikleri ile koyulmaktadır (Sanderson PL, 1993;75B).

Hastaların tamamına yakınında istirahat halindeyken herhangi bir bulgu görülmemektedir. Sürekli olan sinir kökü bulguları nadirdir. Asıl sorun hasta ayağa kalktığında veya yürümeye başlayınca görülmektedir. Lomber dejeneratif kanal darlığında gerek santral kanalın gerekse lateral reses ve foramenlerin daralması neticesinde klinik tablo olarak hastalarda yol yürüme mesafesinde ciddi kısılma (nörojenik kladikasyo) en sık görülen bulgudur. Genellikle ilk bulgular bel ağrısı ve sabah oluşan harekette zorlanmadır. Hastalar bel ve bacak ağrısı, uyuşma ve oluşabilen güçsüzlük nedeniyle yürüyüş postürlerini öne doğru eğilerek

sürdürürler çünkü nörojenik kladikasyo özellikle yürüme, ayakta dik durma gövde ekstansiyonu ile ortaya çıkar ve istirahat ve gövde fleksiyonu ile azalır.

Hastalar özellikle merdivenden veya bir yokuştan inerken ağrılarının arttığını söylemektedir bu duruma gövdelerini ekstansiyona getirmeleri neden olmaktadır. Süreç kronik olduğu için hastalarda hızlı nörolojik kötüleşme oldukça nadirdir (Buckwalter, 1995). Ancak yine de hastaların ortalama %10'unda tablo çok kötü seyredebilir.

Özellikle sakral kök basılarına bağlı atonik mesane, idrar retansiyonu, inkontinans görülebilmektedir (Arbit E, 2001).

Kauda ekuina sendromu dejeneratif lomber dar kanal hastalarında nadir olarak görülür. Hastalarda kaudal anestezi görülür. Genitoüriner disfonksiyonların yanı sıra rektal sfinkter tonusunun azalması neticesinde fekal inkontinans tablosu görülebilmektedir. Kauda ekuina durumunda cerrahinin gecikmemesi gerekmektedir (Binder DK, Lumbar spinal stenosis. , 2002).

Radyolojik olarak lomber dar kanalı olan hastaların yaklaşık %20 sinde ise semptom görülmemektedir (Boden SD, 1990;72).

Lomber disk hernisinde olduğu gibi lomber dar kanalda da darlığın derecesi semptomların şiddeti ile uyumlu olmayabilir. Ciddi darlık olan hastalarda bazen hafif semptomlar görülürken minimal radyolojik bulguları olan hastalarda ciddi semptomlar görülebilir (Uden A, 1985;10(2)).

Bu yönü ile bakıldığında spinal kanalın ölçümleri ile ağrının yoğunluğu, nörolojik bulgular ve klinik seyir her zaman korelasyon göstermeyebilmektedir (Nagler W, 1993).

Periferik vasküler hastalıklar, diyabetik polinöropati, motor nöron hastalıkları, iliyosakral eklem bozukluğu gibi birçok hastalık

benzer bulgular verebilir. Ayırıcı tanıda bu hastalıklarında akılda bulunması önemlidir.

Hastaların muayene bulgularında bazen hiçbir objektif bulgu olmayabilir. Düz bacak kaldırma testi (Laseque) pozitif olabilir. Etkilenen bölgeye uyan dermatom alanlarında hipoestezi görülebilmekle beraber bazen kas güçsüzlüğü de görülebilmektedir. Hastalarda egzersiz sonrası nörolojik muayenede farklılıklar görülebilmektedir (Alvarez JA, 1998;57).

Tedavi

Lomber dejeneratif dar kanalın tedavisini konservatif tedavi ve cerrahi tedavi olarak 2' ye ayırabiliriz. Özellikle nörojenik kladikasyo yokluğu veya yürüme mesafesi kendisine yeten hastalarda, radyolojik ve nörojenik muayene uyumsuzluğu, nörojenik bulgunun olmaması durumunda konservatif tedavi yapılabilmektedir. Konservatif tedavide istirahat tedavisi, analjezik tedavi, fizik tedavi uygulanabilmektedir.

Lomber dejeneratif dar kanalda cerrahi tedavinin amacı baskı altında kalan nöral yapıları dekomprese ederek hastanın ağrısını hafifletmek ve mobilitesini arttırmaktır.

Mesane ve barsak disfonksiyonu ve giderek artan kuvvetsizlik kesin cerrahi endikasyondur.

Cerrahi uygulanacak tüm hastalara mutlaka preoperatif ve peroperatif dönemde profilaksi için antibiyotik uygulanmalıdır. Daha çok yaşlı popülasyon hastalığı olduğundan dolayı derin ven trombozu riski için varis çorapları giydirilmeli ve erken mobilizasyon sağlanılmalıdır.

Belirgin spondilolistezisi ve instabilitesi olmayan hastalarda cerrahi tedavinin amacı yeterli nöral dekompresyon sağlamaktır.

Lomber spinal cerrahide kanal içindeki patolojiler için ilk defa Victor Horsley 'in laminektomi yapmıştır (Tan TC, 2002, 50(3))

(20). Bu yöntem Lomber dejeneratif dar kanalda dekompresyon için oldukça etkindir. Yaşla beraber gelişen dejeneratif lomber dar kanalda özellikle mediale doğru yer değiştiren faset eklemlerde ciddi bir bası nedenidir. O yüzden ilk başlarda yapılan laminektomiye ek olarak medial fasetektomide inferior fasetlerin kanala bakan yüzlerinin traşlanması gerektiği görülmüştür (Iguchi T, 2000, 25(14)).

Özellikle ileri yaş grubunda daha fazla görülmesi günümüzde artık minimal invaziv cerrahi tedavileri daha ön plana çıkartmaktadır. Stabilitayı bozmayacak veya etkisi minimum düzeyde olacak tedaviler artık ilk planda düşünülmektedir. Özellikle endoskopik girişimler ve mikrocerrahi yöntemiyle unilateral yaklaşımla bilateral dekompresyon yapılması ön planda gelen cerrahi tedavilerdir.

Unilateral yaklaşımla bilateral dekompresyon ameliyatı iki taraflı lateral reses ve foramen dekompresyonu ve orta hat darlığını ortadan kaldırdığı için hem minimal invaziv hemde tatmin edici dekompresyon sağlamaktadır (Çavuşoğlu H, 2007:16). İlk kez 1988 yılında Young tarafından tanımlanmış (Young S, 1988;23) ve daha sonra 1999 yılında Mc Culloch tarafından son şekli verilmiştir (Weiner BK, 1999).

İleri yaş hasta grubunda daha çok görüldü için ameliyat sırasındaki kan kaybının azlığı, hastanede daha az yatış süresi ve erken mobilizasyon minimal invaziv tedavi yöntemlerinin en önemli avantajıdır.

Hastanın preoperatif dönemdeki görüntüleme tetkiklerinde lomber instabilitesi olması veya ameliyat sırasında medial fasetektomi ile beraber gelişebilecek instabilite göz önüne alınmalı ve total laminektomiye ilaveten stabilizasyon ve füzyon tedavi mutlaka uygulanmalıdır.

Stabilizasyonun temel amacı ise psödoartroz riskini azaltmak, yeterinde dekompresyon sağlamak, sagittal aksı düzeltmektir.

Dejeneretaif lomber dar kanal tedavisinde bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Dural yırtıklar, enfeskiyon, sinir kökü yaralanmaları, epidural kanama, komşu segmentte oluşan dejenerasyon, tromboemboli, implant yetmezliği en sık karşılaşılan komplikasyonlardır (Herron LD, 1989, 14(5)) (Eismont FJ, 1981, 63-A(7)).

Hasta memnuniyetsizliği lomber dar kanal cerrahisi sonrası görülebilmektedir. Cerrahideki başarı semptomların başlangıç süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle cerrahide iyi sonuç alınan hasta grubunun şikayetlerin başlangıcının 1 yıldan daha az sürede ameliyat olan hastalar olduğunu göstermiştir (Niggemeyer O, 1997, 6(6)).

Sonuç

Sonuç olarak genellikle yaşlı popülasyonda görülen dejeneratif lomber dar kanal da fizik muayene bulguları genellikle normal olabilmektedir. Hastaların yarısının klinik olarak stabil kaldığını, gerikalan yarısının ise kötüleşme veya iyileşme ile seyredebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında dejeneratif lomber dar kanal hastalarının nasıl seyir göstereceği belirsizliğini korumaktadır (Genevay S A. S., 2010). Lomber disk hernisinden farklı olarak kesin kök basısı durumunda bile bazen düz bacak kaldırma testi negatif olabilmektedir. Tanıdaki en önemli parametreler hastanın kliniğindeki nörojenik kladikasyo varlığı ile bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme tetkiklerinin yapılmasıdır. Tedavide özellikle klinik tablosu ile uyumlu lomber dejeneratif dar kanalı olan hastalarda zamanında yapılan dekompresyon cerrahisi hastaların semptomlarını kontrol altına almada oldukça etkilidir.

Tüm bu veriler kapsamında hastalığın patofizyolojisi ile ilgili daha fazla ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Alvarez JA, H. R. (1998;57). Lumbar spine stenosis: a common cause of back and leg pain. *Am Fam Physician* , 1825-34.
- Arbit E, P. S. (2001). Lumbar stenosis: a clinical review. . *Clin Orthop Relat Res*, 137-43.
- Binder DK, S. M. (2002). Lumbar spinal stenosis. . *Seminars in Neurology* 2, 157-165.
- Binder DK, S. M. (2002). Lumbar spinal stenosis. . *Seminars in Neurology* 2, 157-165.
- Boden SD, D. D. (1990;72). Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am* , 403-8.
- Buckwalter, J. (1995). Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine* 20(11), 1307-1314.
- Çavuşoğlu H, K. R. (2007;16). Midterm outcome after unilateral approach for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis: 5-year prospective study. *Eur Spine J*, 2133-2142.
- Deyo RA, M. S. (2010). Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. . *JAMA* 303, 1259-1265.
- Eismont FJ, W. S. (1981, 63-A(7)). Treatment of dural tears associated with spinal surgery. *J Bone Joint Surg Am* , 1132-6.
- Fraser JF, H. R. (2003). Pathogenesis, presentation and treatment of lumbar spinal stenosis associated with coronal or sagittal spinal deformities. . *Neurosurgical Focus* 14(1): Article 6.

- Genevay S, A. S. (2010). Lumbar spinal stenosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24(2), 253–265.
- Genevay S, A. S. (2010). Lumbar spinal stenosis. *Best Pract Res . Clin Rheumatol* 24(2), 253-265.
- Herron LD, T. A. (1989, 14(5)). L4-5 degenerative spondylolisthesis. The results of treatment by decompressive laminectomy without fusion. . *Spine* , 534-8.
- Iguchi T, K. A. (2000, 25(14)). Minimum 10-year outcome of decompressive laminectomy for degenerative lumbar spinal stenosis. . *Spine* 15, 1754-1759.
- Matsunaga S, S. T. (1990). Natural history of degenerative spondylolisthesis. Pathogenesis and natural course of the slippage. *Spine (Phila Pa 1976)* 15, 1204-1210.
- Nagler W, B. M. (1993). Management options in lumbar spinal stenosis. J. M. In: Ernst E içinde, *Advances in idiopathic low back pain*. (s. 292-297). Vienna: Blackwell-MZV.
- Niggemeyer O, S. J. (1997, 6(6)). Comparison of surgical procedures for degenerative lumbar spinal stenosis: ameta-analysis of the literature from 1975 to 1995. *Eur SpineJ* , 423-9.
- Sanderson PL, W. P. (1993;75B). Surgery for lumbar spinal stenosis in old people. *J Bone Joint Surg (Br)*, 393-397.
- Schmidek, H. (2000). Operative neurosurgical techniques: Indications, methods and results. *4th edition* (s. 2207-2217). içinde Saunders Company, Massachusetts.
- Schroeder GD, K. M. (2016). : Lumbar spinal stenosis: How is it classified. . *J Am Acad Orthop Surgery* 24, 843-852.

- Seppäläinen AM, A. H. (1981; 21). Electromyography in the diagnosis of lumbar spinal stenosis. . *Clin Neurophysiol*, 55-56.
- Spivak, J. (1998). Current concept review degenerative lumbar spinal stenosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 80-A(7), 1053-1066.
- Steurer J, R. S. (2011). : Quantitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal: A systematic literature review. *BMC Musculoskeletal Disord* 12: 175.
- Tan TC, b. P. (2002, 50(3)). Sir Victor Horsley (1857 – 1916): Pioneer of neurological surgery. . *Neurosurgery* , 607-611.
- Uden A, J. K. (1985;10(2)). Myelography in the elderly and the diagnosis of spinal stenosis. *Spine* , 171-174.
- Verbiest, H. (1979). The treatment of lumbar spondyloptosis or impending lumbar spondyloptosis accompanied by neurologic deficit and/or neurogenic intermittent claudication. *Spine* 41, 68-77.
- Weiner BK, W. M. (1999). Microdecompression for lumbar spinal canal stenosis. *Spine* 24 (21, 2268-2272.
- Young S, V. R. (1988;23). Relief of lumbar canal stenosis using multilevel subarticular fenestrations as an alternative to wide laminectomy: preliminary report. *Neurosurgery*, 628–633.

CHAPTER 3

FAR LATERAL LOMBER DİSK HERNİLERİ

Taner ENGİN¹

Giriş

Bel ağrısı günümüzde önemli toplum sağlığı sorunu olmakla birlikte Lomber Disk Hernileri (LDH) bel ağrısı etyolojisinde %20'ye kadar yer almaktadır. Far Lateral Lomber Disk Hernileri (FLDH) ise LDH içinde özellikli bir grup olup spinal kanal içinde yerleşimli olmayan, vertebral foramen ve dışında yerleşmiş disk hernileri olarak ilk defa Lindblum tarafından 1944 yılında kadavra çalışmalarında tanımlanmış olup modern tanımlaması 1974 yılında Abdullah ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Lindblum, 1944, s. 17), (Abdullah AF, 1974; 41). FLDH ekstra kanaliküler disk hernileri veya ekstrem lateral yerleşimli disk hernileri olarak da adlandırılmaktadır. FLDH tüm LDH'nin %2-11' ini oluşturmakla birlikte en sık L4-5 seviyesinde gözlenmekte olup bu seviyeleri sırasıyla L3-4 ve L5-S1 seviyeleri takip etmektedir (Darden BV 2nd, 1995; 20:). Foramen çıkışında yerleşmiş olan sinir kökü ve dorsal kök gangliyonuna bası yaparak klinik bulguların oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (Kabil, 2019) Klinik bulguları klasik LDH'ne göre farklılık

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, 0000-0003-4810-0943.

göstermektedir. LDH tanısında altın standart Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) olmakla birlikte yapılan tetkiklerde %20-30 oranında tanı atlanması olabileceği belirtilmiştir (Montinaro, 2004 Mar;48(1):). Cerrahi tedavileri klasik LDH'nden farklı olmakta olup cerrahi yaklaşımları da farklılık gösterebilmektedir. Özetle FLDH, LDH içinde yer almakla birlikte özel olarak yaklaşılmaması ve değerlendirilmeyi gerektiren özel bir alt grup olarak tanımlanmaktadır.

Anatomi

Lomber bölgede 5 adet lomber vertebra ve bu vertebralar arasındaki foramenlerden sağ ve sol olmak üzere çıkan toplam 10 adet spinal sinir kökü bulunmaktadır. Far Lateral ve Foraminal Bölge, özetle sinirin vertebral kanaldan çıkışından sonraki geçtiği bölge olarak tanımlanabilir. Burada ön tarafta intervertebral disk, medialinde süperior artiküler fasetin kenarı kısmı, arka kısmında faset eklemi kendisi bulunmaktadır. Alt ve üst sınırlarını üst ve alt vertebralara ait pediküller oluşturmaktadır. Arka tarafında ayrıca üst ve alt vertebralara ait transvers processler yer almakla birlikte intertransvers ligaman bulunmaktadır. Üst vertebraya ait pedikül altından foramenden çıkan ilgili seviye ile ilişkili sinir kökü forameni terk eder. Çıkan bu kök üst seviyedeki lomber vertebra seviyesi ile adlandırılır. Örneğin L3-4 arasındaki foramenlerden L3 numaralı kök, L4-5 vertebraları arasındaki foramenlerden ise L4 olarak numaralandırılmış olan sinir kökü çıkmaktadır. Bu alanda Kambin üçgeni olarak tanımlanan yapının bilinmesi hem patolojilerin anlaşılmasında hem de cerrahi işlemin planlanması ve gerçekleştirilmesinde önemli bir terimdir. Kambin üçgeni temelde bir dik açılı üçgen olup dik kenarları alt vertebra transvers process ve ilgili vertebraların faset eklemi oluştururken hipotenüs denilen kısmını da çıkan kökün oluşturduğu kabul edilmektedir (Fanous AA, 2019 Nov 29;32(3):). Burada oluşmuş olan FLDH genelde

sinir kökünün altında yerleşmiş olup hem kök hem de ganglion üzerine bası oluşturarak klinik bulgulara yol açabilmektedir.

Etyoloji ve Epidemiyoloji

FLDH' nin gelişimi diğer LDH' nin gelişimi ile aynıdır. Patofizyolojinin temelini intervertebral disk dejenerasyonu oluşturur. İntervertebral disk anulus fibrosus (AF) ve nükleus pulposus (NP)' dan oluşmaktadır. Yaşla birlikte başlayan disk dejenerasyonu sonucu intervertebral disk yapısı bozulur. Buna ilaveten aşırı yüklenme, tekrarlayıcı spinal travmalar, konjenital anomaliler, sigara içiciliği, obezite, diabetes mellitus ve vasküler patolojiler kan dolaşımında bozukluklar yaratıp intervertebral disk dokusunun beslenmesini bozarak disk dejenerasyonunun hızlanmasına yol açtığı bilinmektedir. Yapısı bozulmuş olan NP, bütünlüğü bozulan AF'u geçerek herniasyona yol açar. Bu herniasyonun foramene ve foramen dışına doğru olması sonucu FLDH meydana gelir.

FLDH, diğer tiplerdeki disk hernileri ile karşılaştırıldığında özellikle 50-60'lı yaşlar olmak üzere daha ileri yaşlarda ve erkek/kadın cinsiyet 2/1 oranında görülmektedir (Lee & ark,2012: 5). Tüm LDH'nin %2-11'ini oluşturmakta olup görüldüğü en sık seviyeler L4-5, L3-4 ve L5-S1 seviyeleridir.

Klinik Bulgular

FLDH'nde klinik bulgulara bakıldığında diğer tiplerdeki LDH'nden farklı klinik bulgulara sahip olduğu görülmektedir. Klinik bulgular akut ve dramatik başlangıçlı olabileceği gibi, sinsi ve kronik zeminde yavaş yavaş da gelişebilmektedir. Hastalarda çoğunlukla ortaya çıkan ilk şikâyet bel ağrısı olmakla birlikte bel ağrısı olmadan da direkt radikülopati şeklinde bacak ağrısı ile başvuran hastalar da görülebilmektedir. Radikülopatiden sonra da genelde motor veya duyu/his kayıpları takip edebilir. Burada akılda

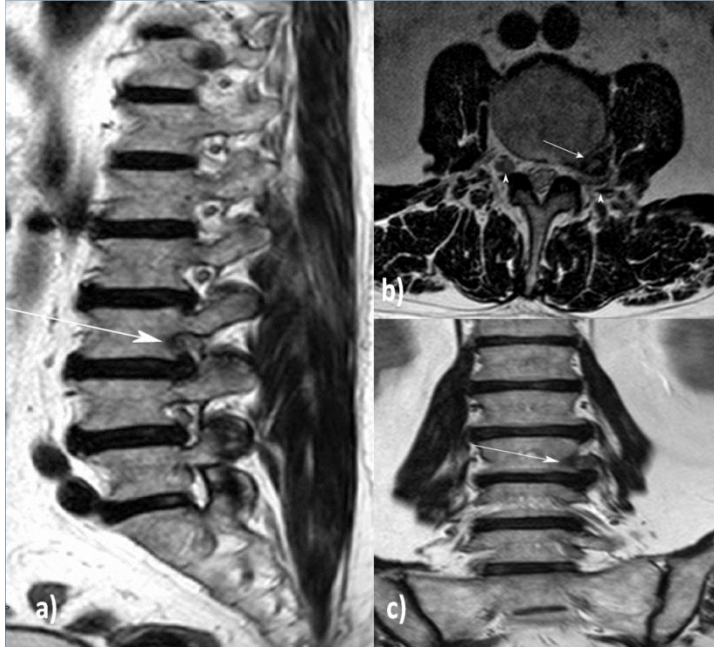
tutulması gereken etkilenen seviyede gerçekleşen basının kanal içindeki kökten ziyade foramenden çıkan köke olduğudur. L4-5 seviyesinde kanal içinde gerçekleşen bir LDH L5 köküne bası yaptığı bilinirken bu seviyede gerçekleşmiş olan FLDH fraoenden çıkış yapmakta olan L4 köküne bası yapacaktır. Dolayısıyla hastaların nörolojik muayeneleri yapılırken üst kök bulgularının değerlendirilmesi yapılmalı ve bu durum akılda tutulmalıdır.

Hastalarda göze çarpan ilk bulgu radiküler ağrının çok şiddetli olmasıdır. Kozarji denilen bu tablo herniasyonun sinir köküne ilaveten spinal ganglionun da bası altında kalması sonucu oluşur (Kurt-Eichholz M, 2003; 16(25)). Hastaların çoğunda provakatif testler olan Düz Bacak Kaldırma ve Lasegue testlerinin negatif olduğu ancak Femoral Germe Testi'nin ise pozitif olduğu görülecektir. Ayrıca hastalarda sırt üstü yatmaya ve bacaklarını uzatmaya çalıştıkları zaman ağrının şiddetinde artma gözlenebilir. Olguların çoğunluğu L4-5 ve L3-4 seviyelerinde gözlenmektedir. Bu hastalar genelde bacaklarının üst kısımlarında tarifledikleri ağrı şikayetiyle başvururlar. Yapılan nörolojik muayenelerinde Quadriceps kaslarında zayıflık, diz ekstensiyon hareketinde azalma, yürüme merdiven çıkma esnasında bacadta boşalma hissi ve uyluğun ön tarafına vurabilen duyu defisitleri saptanabilir. Patellar reflekte azalma veya kaybolma gözlenebilir. L5-S1 seviyesinde gerçekleşen FLDH' nde ise L5 kökü basısına bağlı olarak bacadta siyatalji, ayak bileğinde dorsal fleksiyon kayıpları ve L5 dermatomunda his kusurları gözlenebilir. FLDH, kanal içinde gözlenen diğer LDH'ne göre Cauda-Equina Sendromuna yol açma riskleri çok düşüktür.

Tanı

LDH tanısında yıllarca bir çok görüntüleme aracı kullanılmakla birlikte günümüzde altın standart MRG tetkikidir. Kalp pili veya çıkarılamayan işitme cihazına sahip kişilerde MRG

Şekil -2: Sol L3-4 FLDH olgusuna yönelik Lomber MRG tetkikleri;
a) Sagital Kesit, b) Aksiyel Kesit, c) Koronal Kesit



Kaynak: Berra LV ve ark,(2021)

Tedavi

FLDH’ nde günümüzde kullanılan tedavi modaliteleri konservatif tedavi, girişimsel ağrı tedavisi için sinir blokajları ve cerrahi tedavilerdir.

Konservatif tedaviler diğer LDH’ nde olduğu gibi FLDH’ nde de ilk basamakta yer alırlar. Şikayetleri kısa süre önce başlamış, ağrı skoru yüksek olmayan ve nörolojik tablosu intakt olan hastalarda ilk basamakta uygulanabilirler. Bu tedavi içerisinde

analjezik ve antienflamatuar tedavi düzenlenmesi, kas gevşetici ajan kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve fizyoterapi seçenekleri bulunmaktadır. FLDH’nde klasik LDH’den farklı olarak ganglion basısı da olduğu ve radikülopati kliniği şiddetli olabileceği için konservatif tedavinin faydalı olma olasılığının düşük olabileceği akılda tutulmalıdır (Kurt-Eichholz M, 2003; 16(25)) .

Algoloji alanındaki gelişmeler sonucunda lomber bölgeye uygulanan enjeksiyon tedavileri FLDH tedavisinde de günümüzde kullanılmaktadır. Selektif sinir kökü blokajı (SSKB) ve transforaminal epidural steroid enjeksiyonu (TESE) günümüzde FLDH’nde tanı amaçlı kullanılabileceği gibi uygulanabilecek tedavi seçeneklerinden birisidir. Bu uygulamada uygun koşullarda sinir kökü ve herniasyonun alanına yapılan enjeksiyon sonrası kök ve ganglion etrafındaki enflamasyonun azaltılması ve enflamasyon nedeni görülen başlıca ağrı olmak üzere hastalardaki semptomların rahatlatılması amaçlanmaktadır (Evran, 2021) Xiao ve ark. yapılan selektif sinir kökü bloğu tedavilerinde 3 aylık erken dönem takiplerinde hastalarda %93 oranında mükemmel sonuç alındığı bildirmişlerdir (Xiao B, 2025). Yine Evren ve ark. TESE’nin da tedavide etkili olduklarını belirtmişlerdir (Evran, 2021).

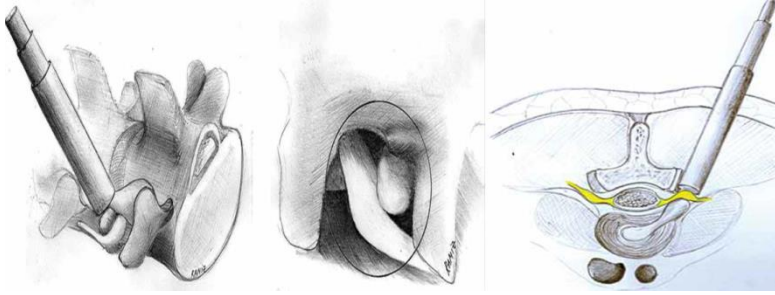
Cerrahi tedavi; konservatif tedaviden fayda görmeyen, başvuru anında ağrı şiddeti fazla olan ve yapılan nörolojik muayenesinde nörolojik kayıp saptanan hastalarda endikedir. Cerrahi teknikler olarak bakıldığında literatürde birçok teknik tanımlanmıştır. Bunlar temel olarak orta hat (median) yaklaşımlar, paramedian yaklaşımlar, ekstraforaminal yaklaşımlar ve endoskopik yaklaşımlar olarak sınıflandırılabilir. Orta hat yaklaşımları ilk olarak Mixter ve Barr tarafından 1934 yılında tanımlanmış ve günümüzde LDH için halen geçerliliğini koruyan klasik cerrahi yaklaşımlarıdır (Celikoglu E, 2014 Dec;80(4):). Orta hat insizyonu ile cilt ve cilt altı geçildikten sonra fasya ve adele diseksiyonunu takiben ilgili disk mesafesine komşu transvers

processler ve pars interarticularisler ortaya konulur. İntertransvers ligaman eksize edildikten sonra pars interartikularis ve faset eklem lateralinden traşlanarak ekstraforaminal alana girilir. Burada kök tanındıktan sonra ekarte edildikten sonra mikrodisektomi işlemi gerçekleştirilir (Kaya M, 2022 Aug 11;14(8):e27907.). Günümüzde bu yöntem halen güvenli bir cerrahi teknik olarak kullanılmaya devam edilmektedir (Albayrak S, 2023).

Paramedian yaklaşım, orta hattın yaklaşımlar orta hattın yaklaşık 2 cm lateralinden gerçekleştirilen yaklaşımlar olarak tanımlanmıştır. İlk olarak Wiltse tarafından tanımlanmış olan bu yaklaşımda orta hattın 2 cm lateralinden yapılan insizyonla cilt ve cilt altı geçilmekte olup paraspinal kasların diseksiyonu sonrası ekstraforaminal bölgeye ulaşım tanımlanmıştır. Bu yaklaşımda faset eklemlerin ve eklem bölgesindeki paraspinal kasların korunması amaçlanmıştır (Wiltse LL, 1988 Jun;13(6):). İlgili bölgeye ulaşılması sonrası mikrodisektomi operasyonu gerçekleştirilmektedir. Chau ve ark. bu yaklaşımla gerçekleştirdikleri operasyonlarda 21 haftalık takip sürelerinde %77 gibi iyi sonuç bildirmişlerdir (Chau AMT, 2024 Nov;33(11):).

Günümüzde teknolojik gelişmeler ışığında tüm disk hernilerinde olduğu gibi FLDH'nde de minimal invaziv yaklaşımlar tanımlanmıştır. Bunlar arasında en popüler olanlar tübüler cerrahi ve endoskopik cerrahi tekniklerdir. Tübüler yaklaşımda (TBY) mikrocerrahiden daha küçük kesiler ile işlem gerçekleştirilmektedir (Zileli , 2009, Cilt: 19, Sayı: 3,) (**Şekil-3**). TBY mikrodisektomiye göre daha minimal bir yaklaşım olarak kabul edilmekte olup yapılan çalışmalarda, operasyon süresini ve perop kan kaybını azalttığı , postop ağrı endekslerinde erken dönemde belirgin düşme sağladığı , kısa mobilizasyon süresine sahip olması, hastanede kalış süresini azalttığı ve postop komplikasyon ve reherniasyon varlığını azalttığı bildirilmiştir (Jagoda C, 2025 Oct 12.).

Şekil – 3: Tübüler Mikrodisektomi de Tüp Konumu



Kaynak: Zileli (2009).

Günümüzde spinal cerrahide endoskopi kullanımı giderek artmaktadır. Başlıca kullanım alanı LDH olmakla birlikte tecrübeli cerrahların artması sonucu diğer omurga hastalıklarında da cerrahi teknikler arasına girmiştir. Günümüzde mikrodisektomi ve diğer yaklaşımlar ile de karşılaştırıldığında daha minimal bir invaziv teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha küçük alandan yapılan kesi olması, minimal cerrahi koridordan işlemin gerçekleştirilmesi önemli bir avantajdır. Yuan ve ark. endoskopik olarak gerçekleştirdikleri operasyonlarda %88 oranında başarılı sonuç bildirmişlerdir (Yuan S, 2025).

FLDH’nde önemli bir konu da cerrahinin zamanlamasıdır. Meral ve ark. FLDH de cerrahi tedavi kriterlerini karşılayan hastalarda erken dönemde (1-3 hafta) uygulanan cerrahi tedavinin hastaların postop dönemdeki nörolojik düzelmelerine belirgin etki ettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca postop dönemde gözlenebilen

nöropatik ağrı durumunun belirgin azaldığını ifade etmişlerdir (Meral M, 2024;34(5):).

Sonuç

FLDH, LDH içinde önemli bir konu olup klasik LDH'nden farklılık arz etmektedir. En başta meydana gelen herniasyonun lokalizasyonunun ve etkilenen kökün farklı olması ve ortaya çıkabilecek klinik tabloların farklı olduğu bilinmektedir. Hastalarda görülebilecek nörolojik muayene bulgularının klasik LDH'nden farklı olabileceği akılda tutulmalıdır. Radyolojik tetkiklerin detaylıca değerlendirilmesi ve Lomber MRG'da koronal kesitlerinde değerlendirilmeye alınması patolojilerin atlanma olasılığını düşürecektir. Uygun değerlendirilme sonrasında tanının doğru konulması hastaya planlanan tedavinin doğru seçilmesine ve uygun cerrahi tekniğin uygulanmasına fayda sağlayacağı aşîkardır.

Kaynakça

- Abdullah AF, D. E. (1974; 41). Extreme-lateral lumbar disc herniations. Clinical syndrome and special problems of diagnosis. *J Neurosurg*, 229-234. doi:10.3171/jns.1974.41.2.0229].
- Albayrak S, A. İ. (2023). A Retrospective Study of Far Lateral Midline Microlumbar Discectomy in 20 Patients at a Single

- Center in Turkey. *Med Sci Monit.*, Sep 11;29:e941257. doi:10.12659/MSM.941257
- Berra LV, D. R. (2021 Dec 18;12(12):). Far lateral lumbar disc herniation part 1: Imaging, neurophysiology and clinical features. *World J Orthop.*, 961-969. doi:10.5312/wjo.v12.i12.961. PMID: 35036
- Celikoglu E, K. I. (2014 Dec;80(4):). The surgical treatment of far lateral lumbar disc herniation: 33 cases. *Acta Orthop Belg.*, 468-76.
- Chau AMT, L. A. (2024 Nov;33(11):). Minimally invasive far lateral tubular microdiscectomy: surgical technique and case series of 176 patients. *Eur Spine J.*, 4385-4391. doi:10.1007/s00586-024-08450-z.
- Darden BV 2nd, W. J. (1995; 20:). Far lateral disc herniations treated by microscopic fragment excision. Techniques and results. *Spine (Phila Pa 1976)* , 1500-1505. doi:10.1097/00007632-199507000-0
- Evran, Ş. a. (2021). Evaluation of the effectiveness of transforaminal epidural steroid injection in far lateral lumbar disc herniations. *Ideggyógyászati Szemle*, 74(1-2), 27-32. doi:10.18071/isz.74.0027
- Fanous AA, T. L. (2019 Nov 29;32(3):). Kambin's triangle: definition and new classification schema. *J Neurosurg Spine*, 390-398. doi:10.3171/2019.8.SPINE181475. PMID: 31783346.
- Jagoda C, S. S. (2025 Oct 12.). Effectiveness of Microscopic Tubular Discectomy for Improved Pain and Mobility in Far Lateral Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review. *Orthop Surg*. doi:10.1111/os.70187.

- Kabil, M. (2019). The microendoscopic approach for far lateral lumbar disc herniation: a preliminary series of 33 patients. *Egypt J Neurosurg* 34:22. doi:10.1186/s41984-019-0047-6.
- Kaya M, K. E. (2022 Aug 11;14(8):e27907.). Surgical Treatment of Far Lateral Lumbar Disc Herniation: Outcomes of the Safe and Simple Midline Approach. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.27907. PMID: 36134043; PMCID: PMC94812
- Kurt-Eichholz M, P.-H. W. (2003; 16(25)). Far Lateral Lumbar Disc Herniation. . *Contemporary Neurosurgery* , 1-5.
- Lindblum, K. (1944). Protrusions of disks and nerve compression in the lumbar region. *Acta Radiol* 25, 195-212. doi:10.3109/00016924409135653
- Meral M, K. R. (2024;34(5):). Effects of Surgical Timing on the Prognosis of Far Lateral Disk Herniation. *Turk Neurosurg.*, 773-778. doi:10.5137/1019-5149.JTN.44656-23.2.
- Montinaro, A. (2004 Mar;48(1):). The microsurgical approach to extraforaminal lumbar disc herniations. An analysis of 15 cases. *J Neurosurg Sci.*, 23-8.
- Wiltse LL, S. C. (1988 Jun;13(6):). New uses and refinements of the paraspinal approach to the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*., 696-706. doi:PMID: 3175760.
- Xiao B, G. X. (2025). Minimally invasive treatment of far lateral lumbar disc herniation: Selective nerve root block with percutaneous transforaminal endoscopic discectomy. *World J Orthop.*, Jul 18;16(7):106570. doi:10.5312/wjo.v16.i7.106570.
- Yuan S, M. Z. (2025). Clinical outcomes of unilateral biportal endoscopic discectomy for the treatment of far lateral

lumbar disc herniation: a retrospective comparative study.
BMC Surg., Oct 8;25(1):457. doi:10.1186/s12893-025-03210-2

Zileli , M. (2009, Cilt: 19, Sayı: 3,). Lomber Uzak Lateral Disk Hernisinde Tup Eşliğinde Mikrocerrahi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*,, 191-194.

CHAPTER 4

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS FOR STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH DEVICE-DETECTED ATRIAL FIBRILLATION

SADETTİN ERSOY¹

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a major risk factor for ischemic stroke, with patients experiencing a five-fold increased risk of stroke compared to the general population (Gómez-Outes et al., 2016; Migdady et al., 2021). AF contributes to nearly one-third of all ischemic strokes, many of which are highly disabling or fatal (Diener et al., 2024; Marini et al., 2005). Given the significant morbidity and mortality associated with AF-related strokes, anticoagulation therapy is the cornerstone of stroke prevention strategies (Carnicelli et al., 2022; Sterne et al., 2017).

Traditionally, stroke prevention in patients with AF has been managed using vitamin K antagonists (VKAs), such as warfarin (Meersch et al., 2017). While effective, warfarin therapy poses challenges due to its narrow therapeutic window, dietary interactions, and need for regular INR monitoring (F. Ameriso &

¹ Neurologist MD; Gerede State Hospital, Bolu, Turkey; ersoysadettin@gmail.com

Pujol Lereis, 2023). The development of direct oral anticoagulants (DOACs) has provided a more effective and safer alternative for many patients, reducing the risk of stroke, systemic embolism, and major bleeding compared to warfarin (Carnicelli et al., 2022).

Within the spectrum of AF, device-detected atrial fibrillation (DDAF) has emerged as a distinct clinical entity, identified through continuous monitoring with implanted cardiac devices. These devices, including pacemakers, implantable cardioverter-defibrillators (ICDs), and implantable loop recorders, allow for the detection of subclinical AF episodes, which were previously undiagnosed but are now recognized as being associated with an increased risk of ischemic stroke (McIntyre et al., 2024). While it is well established that oral anticoagulation reduces the risk of stroke in patients with ECG-confirmed AF, the role of DOACs in DDAF remains controversial, as many of these patients have a low burden of AF episodes and may not experience significant stroke risk reduction (Diener et al., 2024).

The NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials have provided crucial data on the efficacy of DOAC therapy in patients with DDAF (Kirchhof et al., 2017; Lopes et al., 2017). These large-scale randomized studies have demonstrated that while DOACs reduce stroke risk, they also significantly increase major bleeding events, leading to debate regarding the net clinical benefit of anticoagulation in this population (McIntyre et al., 2024). Given these mixed findings, the current clinical challenge is to refine patient selection criteria to ensure that only those with a high risk of stroke receive anticoagulation while minimizing exposure in those at greater risk of bleeding (F. Ameriso & Pujol Lereis, 2023).

Recent meta-analyses have attempted to synthesize findings from randomized controlled trials and real-world studies to determine the optimal anticoagulation strategy for patients with

DDAF. These analyses suggest that stroke risk is significantly lower in DDAF patients compared to those with persistent or paroxysmal AF, and that a one-size-fits-all approach to anticoagulation is inadequate (McIntyre et al., 2024). Instead, individualized risk stratification models that incorporate factors such as AF burden, CHA2DS2-VASc score, and renal function are needed to guide clinical decision-making (Diener et al., 2024).

This article explores the efficacy and safety of DOACs in patients with DDAF, evaluating data from recent landmark clinical trials, meta-analyses, and observational studies. The goal is to provide a comprehensive review of current evidence, identify key challenges, and highlight future directions for optimizing stroke prevention strategies in this evolving patient population.

DOACs Versus Warfarin: Efficacy and Safety

DOACs have emerged as a superior alternative to warfarin for stroke prevention in patients with AF, largely due to their improved safety and comparable or superior efficacy profiles (Carnicelli et al., 2022). Warfarin, a vitamin K antagonist (VKA), has historically been the mainstay of anticoagulation therapy but requires frequent monitoring, has numerous food and drug interactions, and is associated with a higher risk of intracranial hemorrhage compared to DOACs (Jacobs et al., 2016).

Meta-analyses and large-scale randomized trials have demonstrated that DOACs are at least as effective, if not superior, to warfarin in reducing the risk of ischemic stroke and systemic embolism in AF patients. A patient-level meta-analysis of four major randomized controlled trials (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, and ENGAGE AF-TIMI 48) found that standard-dose DOACs significantly reduced the hazard of stroke or systemic embolism (hazard ratio [HR]: 0.81; 95% confidence interval [CI]: 0.74–0.89) compared to warfarin (Carnicelli et al., 2022). This was consistent

across different age groups and sexes, indicating broad applicability of DOACs in stroke prevention strategies. Additionally, a systematic review and meta-analysis confirmed that DOACs provided a statistically significant 28% reduction in ischemic stroke compared to warfarin (Arreaga-Perez et al., 2021).

In elderly patients, who are at increased risk for both thromboembolic and bleeding events, DOACs have shown particular benefit. A meta-analysis of 147,067 octogenarians with nonvalvular AF revealed that DOACs reduced the risk of stroke and systemic embolism by 28% (RR: 0.72; 95% CI: 0.63–0.82; $p < 0.001$) compared to warfarin (Bonanad et al., 2021). Moreover, all-cause mortality was lower in DOAC-treated patients (RR: 0.82; 95% CI: 0.70–0.96; $p = 0.012$), reinforcing their superiority in elderly populations.

One of the major advantages of DOACs over warfarin is the lower risk of intracranial hemorrhage (ICH). In the patient-level network meta-analysis, standard-dose DOACs were associated with a 55% lower risk of ICH (HR: 0.45; 95% CI: 0.37–0.56) compared to warfarin (Carnicelli et al., 2022). Similar findings were reported in a separate meta-analysis, which showed that DOACs reduced the risk of hemorrhagic stroke by 54.6% compared to warfarin (Arreaga-Perez et al., 2021).

While DOACs demonstrate a better safety profile regarding intracranial bleeding, their impact on major bleeding events is more nuanced. Some studies have found no significant difference in major bleeding risk between DOACs and warfarin (Bonanad et al., 2021), whereas others reported a slight reduction in major bleeding events with DOACs (Jacobs et al., 2016). The COMBINE AF database analysis indicated that major bleeding risk with standard-dose DOACs was numerically lower but did not reach statistical

significance compared to warfarin (HR: 0.86; 95% CI: 0.74–1.01)(Carnicelli et al., 2022).

Considerations in Specific Populations

1. High-Risk Patients (Recurrent Strokes on Anticoagulation):

DOACs are generally preferred for secondary stroke prevention in patients with nonvalvular AF; however, a systematic review of patients who had recurrent strokes while on DOAC therapy found that continuing the same DOAC regimen was associated with a lower risk of recurrent stroke (RR: 0.55; 95% CI: 0.43–0.70) compared to switching to warfarin (Mota-Telles et al., 2024). Patients who switched to warfarin had a higher mortality rate (HR: 1.85; 95% CI: 1.06–3.24; $p = 0.03$), suggesting that warfarin may be less effective for preventing recurrent strokes in these patients.

2. Patients with Left Ventricular Thrombus (LVT):

The use of DOACs in patients with left ventricular thrombus (LVT) remains a topic of debate. A meta-analysis of 1,955 patients found that DOACs were non-inferior to warfarin in terms of thrombus resolution (OR: 1.11; 95% CI: 0.51–2.39), with no significant differences in stroke risk (RR: 1.04; 95% CI: 0.64–1.68) or major bleeding events (RR: 1.15; 95% CI: 0.62–2.13) (Dalia et al., 2021). These findings suggest that DOACs may be a viable alternative to warfarin for LVT management, though further research is needed.

3. Obese Patients (BMI > 40 kg/m²):

In morbidly obese patients, DOACs were associated with lower all-cause mortality and major bleeding rates compared to warfarin (Sagris et al., 2023). While no significant difference was observed in the risk of stroke or systemic embolism, the study

concluded that DOACs had a better safety profile in this high-risk population.

Stroke Risk in Device-Detected Atrial Fibrillation

DDAF represents a growing challenge in stroke prevention. Unlike clinically diagnosed AF, which is identified through surface electrocardiogram (ECG), DDAF is detected incidentally through continuous rhythm monitoring devices such as pacemakers, implantable loop recorders, and cardiac resynchronization therapy (McIntyre et al., 2024). These devices enable early identification of AF episodes that may not be accompanied by symptoms but still carry a thromboembolic risk (McIntyre et al., 2024).

While DDAF is associated with an increased risk of ischemic stroke, the absolute risk remains lower than that observed in patients with ECG-confirmed AF (Diener et al., 2024). In the ARTESiA trial, for instance, the annual stroke rate among patients with DDAF in the control arm was 1.1%, significantly lower than the stroke risk seen in persistent or paroxysmal AF (McIntyre et al., 2024). Similarly, the NOAH-AFNET 6 trial reported no statistically significant reduction in overall stroke rates between anticoagulated and non-anticoagulated patients with DDAF (Diener et al., 2024).

The major concern in DDAF management revolves around the net clinical benefit of anticoagulation therapy. While oral anticoagulants reduce thromboembolic events, they also increase the risk of major bleeding, particularly in elderly populations who are more likely to have device-detected AF (McIntyre et al., 2024). In ARTESiA, for example, anticoagulation with apixaban reduced stroke risk by 32% but also increased major bleeding by 62% (McIntyre et al., 2024). Similarly, the NOAH-AFNET 6 trial found that the risk of major bleeding outweighed the benefit in stroke prevention in certain patient subgroups (Diener et al., 2024).

Beyond absolute risk reduction, another critical consideration is the duration and burden of DDAF episodes. Studies suggest that longer AF episodes (>24 hours) are associated with higher thromboembolic risk than shorter episodes (Diener et al., 2024). However, clear thresholds for anticoagulation initiation remain undefined, making individualized treatment decisions essential (McIntyre et al., 2024).

Furthermore, a meta-analysis of DOAC trials demonstrated that DOACs provide superior stroke prevention compared to warfarin in non-valvular AF populations (Carnicelli et al., 2022). However, whether these benefits translate directly to patients with DDAF remains uncertain. Unlike traditional AF patients, DDAF patients may experience sporadic, transient AF episodes that do not consistently elevate thromboembolic risk (Gómez-Outes et al., 2016). Consequently, the decision to anticoagulate DDAF patients must weigh the balance between stroke prevention and bleeding risk on an individual basis (F. Ameriso & Pujol Lereis, 2023).

Challenges and Future Directions

Although DOACs offer a safer alternative to warfarin, their use in patients with DDAF requires careful individualization. Patient-specific factors, including renal function, CHA₂DS₂-VASc score, and bleeding risk, should be weighed when determining the necessity of anticoagulation (F. Ameriso & Pujol Lereis, 2023).

Future research should aim to identify biomarkers or risk stratification tools to differentiate patients who will derive the greatest benefit from DOAC therapy while minimizing bleeding risks (McIntyre et al., 2024). Ongoing studies and sub-analyses of ARTESiA and NOAH-AFNET 6 may help refine current clinical guidelines to ensure that patients with DDAF are managed with an optimal risk-benefit approach.

Conclusion

The management of DDAF with DOACs represents a rapidly evolving field in stroke prevention. While data from NOAH-AFNET 6 and ARTESiA suggest that DOACs reduce stroke risk, the potential for increased bleeding remains a concern. More refined risk stratification strategies are necessary to ensure that the benefits of anticoagulation outweigh the risks in patients with DDAF. Until then, clinical decision-making should remain individualized, prioritizing shared decision-making between patients and physicians to achieve the best possible outcomes in stroke prevention.

References

Arreaga-Perez, C., Evangelista-Barragan, D., Zarate-Zapata, A., Penaherrera, E., Zuniga-Bohorquez, J. J., Garcia-Matamoras, F., Flores-Delgado, M., Barrera-Rivera, M., Bravo-Sanchez, P., Tejada-Franco, A., Gilbert-Orus, M. D., & Morejon-Barragan, P. A. (2021). Direct oral anticoagulants vs warfarin in non-valvular atrial fibrillation. Meta-analysis, includes all published trials. *European Heart Journal*, 42(Supplement_1), ehab724.0343. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.0343>

Carnicelli, A. P., Hong, H., Connolly, S. J., Eikelboom, J., Giugliano, R. P., Morrow, D. A., Patel, M. R., Wallentin, L., Alexander, J. H., Cecilia Bahit, M., Benz, A. P., Bohula, E. A., Chao, T. F., Dyal, L., Ezekowitz, M., K, A. A. F., Gencer, B., Halperin, J. L., Hijazi, Z., Hohnloser, S. H., Hua, K., Hylek, E., Toda Kato, E., Kuder, J., Lopes, R. D., Mahaffey, K. W., Oldgren, J., Piccini, J. P., Ruff, C. T., Steffel, J., Wojdyla, D., & Granger, C. B. (2022). Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*, 145(4), 242-255. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056355>

Diener, H. C., Becher, N., Sehner, S., Toennis, T., Bertaglia, E., Blomstrom-Lundqvist, C., Brandes, A., Beuger, V., Calvert, M., Camm, A. J., Chlouverakis, G., Dan, G. A., Dichtl, W., Fierenz, A., Goette, A., de Groot, J. R., Hermans, A., Lip, G. Y. H., Lubinski, A., Marijon, E., Merkely, B., Mont, L., Nikorowitsch, J., Ozga, A. K., Rajappan, K., Sarkozy, A., Scherr, D., Schnabel, R. B., Schotten, U., Simantirakis, E., Vardas, P., Wichterle, D., Zapf, A., & Kirchhof, P. (2024). Anticoagulation in Patients With Device-Detected Atrial Fibrillation With and Without a Prior Stroke or Transient Ischemic Attack: The NOAH-AFNET 6 Trial. *J Am Heart Assoc*, 13(17), e036429. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.036429>

F. Ameriso, S., & Pujol Lereis, V. (2023). Perspectiva neurológica en la elección del anticoagulante oral directo para la prevención del accidente cerebrovascular en fibrilación auricular. *Medicina*, 83, 273-277.

Gómez-Outes, A., Terleira-Fernández, A. I., Calvo-Rojas, G., Suárez-Gea, M. L., & Vargas-Castrillón, E. (2016). Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients. *Br J Clin Pharmacol*, 82(3), 633-644. <https://doi.org/10.1111/bcp.13005>

Jacobs, V., May, H. T., Bair, T. L., Crandall, B. G., Cutler, M. J., Day, J. D., Mallender, C., Osborn, J. S., Stevens, S. M., Weiss, J. P., Woller, S. C., & Bunch, T. J. (2016). Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*, 118(2), 210-214. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.039>

Kirchhof, P., Blank, B., Calvert, M., Camm, J., Chlouverakis, G., Diener, H., Goette, A., Huening, A., Lip, G., Simantirakis, E., & Vardas, P. (2017). Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *American Heart Journal*, 190, 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.04.015>

Lopes, R. D., Alings, M., Connolly, S. J., Beresh, H., Granger, C. B., Mazuecos, J. B., Boriani, G., Nielsen, J. C., Conen, D., Hohnloser, S. H., Mairesse, G. H., Mabo, P., Camm, A. J., & Healey, J. S. (2017). Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial. *American Heart*

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.04.008>

Marini, C., De Santis, F., Sacco, S., Russo, T., Olivieri, L., Totaro, R., & Carolei, A. (2005). Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results From a Population-Based Study. *Stroke*, 36, 1115-1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>

McIntyre, W. F., Benz, A. P., Becher, N., Healey, J. S., Granger, C. B., Rivard, L., Camm, A. J., Goette, A., Zapf, A., Alings, M., Connolly, S. J., Kirchhof, P., & Lopes, R. D. (2024). Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA Trials. *Circulation*, 149(13), 981-988. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.067512>

Meersch, H., Bacquer, D., & Vriese, A. (2017). Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*, 184, 37-46. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2016.09.016>

Migday, I., Russman, A., & Buletko, A. (2021). Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Seminars in Neurology*, 41, 348-364. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726332>

Sterne, J., Bodiala, P., Bryden, P., Davies, P., López-López, J., Okoli, G., Thom, H., Caldwell, D., Dias, S., Eaton, D., Higgins, J., Hollingworth, W., Salisbury, C., Savović, J., Sofat, R., Stephens-Boal, A., Welton, N., & Hingorani, A. (2017). Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*, 21 9, 1-386. <https://doi.org/10.3310/hta21090>

CHAPTER 5 KANSER NÖROBİLİMİ: ONKOLOJİ ve NÖROLOJİNİN KESİŞİM KÜMESİ

Mustafa ERGÜL¹

Sebahattin KARABULUT²

1- Doç. Dr; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya.
m.ergul@yahoo.com.tr ORCID No: 0000-0003-4303-2996

2- Doç. Dr; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı.
sbkarabulut@cumhuriyet.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3261-4125

1. Giriş

Sinir sistemi tüm vücut sistemleri içerisinde endokrin sistemle birlikte organizmaların kontrol sistemleri kapsamında tanımlanır. Bu çerçevede sinir sistemi nöronları aracılığıyla elektrokimyasal haberleşme stratejisini kullanarak tüm vücut organlarının bir eşgüdüm içerisinde çalışmasını düzenlemektedir. Çeşitli nöronal ve glial popülasyonlardan oluşan geniş sinir ağı, damar sistemiyle birlikte hareket ederek tüm doku mikro ortamlarına ulaşır ki, buna tümör mikro çevresi de dâhildir. Dolayısıyla sinir sisteminin tümör başlangıcından ilerlemesine ve metastazına kadar kanser patogenezinin hemen hemen her aşamasında yer alabileceği ön görülmüştür. Diğer taraftan tedaviyle ilişkili nörotoksisitede olduğu gibi sinir sisteminin kendisi de kanser tarafından yeniden şekillendirilebilir. Nörobiyoloji ve kanser biyolojisinin kesişim noktasından doğan bu yeni disiplin, sinir sisteminin kansere katkısını ve sinir sisteminin kanserle nasıl iletişim kurduğunu incelemeyi amaçlamaktadır. Bu bölümde kanser hakkında genel bilgiler verildikten sonra, kanser ve sinir sistemi arasındaki bu iki yönlü etkileşimlere odaklanılacaktır.

2. Kanser

Kanser, hücrelerin normal büyüme, bölünme ve ölüm süreçlerindeki düzenin bozulması sonucunda kontrolsüz çoğalma, çevre dokulara invazyon ve uzak organlara metastaz yapma kapasitesi kazanan heterojen hastalıklar grubudur. Kanser, vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilen geniş bir hastalık grubunu ifade eden genel bir terimdir. Kullanılan diğer terimler arasında kötü huylu tümörler ve neoplazmlar bulunmaktadır. Kanser tanımıyla ilgili özelliklerinden biri, normal sınırlarının ötesine büyüyen ve daha sonra vücudun komşu bölgelerini istila ederek diğer organlara yayılabilen anormal hücrelerin hızla oluşmasıdır; bu son sürece metastaz denilmektedir. Yaygın metastazlar, kanserden kaynaklanan ölümün başlıca nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayımlanan raporlara göre kanser, kardiyovasküler hastalıkların ardından dünyada ikinci en sık görülen ölüm nedeni olup, yalnızca 2020 yılında yaklaşık 10 milyon ölümden, yani her altı ölümün birinden sorumlu tutulmaktadır (World Health Organization Cancer Facts, 2025). Dolayısıyla kanser, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve önemli düzeyde ekonomik kaynak kullanımına neden olan başlıca küresel sağlık sorunlarından biri olmakla birlikte, güncel epidemiyolojik veriler, insan kanserlerinin prevalansında ve kanser ilişkili mortalitede artan eğilimin sürdüğünü göstermektedir. Bu durum, kanser yükünün insanlık için uzun vadede de önemini koruyacağını ortaya koymaktadır (Ergul & Bakar-Ates, 2020: 109288).

2050 yılında kanser vakası sayısının %77'lik bir artışla 35 milyonun üzerine çıkacağı öngörülmektedir. Akciğer, meme ve kolorektal kanserler en yaygın üç kanser türünü oluştururken, ilk on kanser türü toplamda dünya genelindeki tüm kanser vakalarının ve kanser ilişkili ölümlerin yaklaşık üçte ikisini kapsamaktadır. Kanser insidansındaki artışın önemli sosyal ve ekonomik sonuçları bulunmaktadır. Örneğin, Avrupa Birliği'nde kanserle ilişkili maliyetler 2005–2014 yılları arasında 79 milyar avrodan 86 milyar avroya yükselmiştir. Bu nedenle, kanserden korunmaya yönelik yeni yaklaşımların benimsenmesi kaçınılmazdır (Herrera-Quintana & ark., 2024: 2790). Kanser insidansında görülen bu artışta; nüfusun yaşlanması, çevresel karsinogenlere maruziyette artış, yaşam tarzı değişiklikleri, obezite

prevalansındaki yükseliş, enfeksiyon ilişkili kanserlerin devam eden yükü ve tanı yöntemlerindeki iyileşmeler gibi çok yönlü faktörler rol oynamaktadır (Wild, Weiderpass & Stewart, 2020).

Normal fizyolojik koşullarda hücre çoğalması, büyümenin baskılanması, DNA onarımı ve apoptoz, hücresel dengeyi sağlayan çok sayıda moleküler mekanizma tarafından düzenlenmektedir. Ancak bu mekanizmalarda meydana gelen genetik mutasyonlar veya epigenetik değişiklikler, hücrelerin malign fenotip kazanmasına yol açmaktadır (Wei, Wolin, & Colditz, 2010:4052). Kanser başlangıcı, tümör baskılayıcı ya da onkojenik sinyal yollarında rol alan bazı genlerde meydana gelen genetik veya epigenetik değişiklikler ile bu değişiklikleri takiben malign klonların oluşumu olmak üzere temel olarak iki hücresel olayın sonucunda ortaya çıkmaktadır. Endojen veya ekzojen faktörlere bağlı olarak hücresel düzeyde ve DNA üzerinde biriken hasar, kanser gelişiminin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Kubatka & ark., 2021:559, Berben & ark., 2021:1400).

Kanser, tek bir klinik tablo değil; farklı hücre tiplerinden kaynaklanan, değişen moleküler özellikler ve klinik seyirler gösteren yüzlerce farklı hastalık formunu kapsamaktadır. Kanser gelişimi, karmaşık ve çok aşamalı bir biyolojik süreç olup, hücrelerin büyüme sinyallerine bağımlılığını kaybetmesi, büyüme baskılayıcı sinyallere karşı direnç geliştirmesi, apoptozdan kaçış, sınırsız bölünme kapasitesi, anjiyogenez oluşturma ve invazyon-metastaz yeteneği kazanması gibi temel biyolojik özelliklerle tanımlanır. Bu “kanser altı temel özelliği”, modern kanser biyolojisinin kavramsal çerçevesini oluşturmakta ve tümör mikroçevresinin rolü, genomik kararsızlık ve immün sistemden kaçış gibi ek mekanizmalarla desteklenmektedir (Hanahan & Weinberg 2011: 646). Bu moleküler ve hücresel değişikliklerin bütünü, hem tümör oluşumunu hem de tümörün ilerleyişini kolaylaştırarak kanser biyolojisinin temelini oluşturmaktadır (Türe & ark., 2021:1025).

Son yıllarda, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye ek olarak kanserle mücadelede çeşitli stratejiler araştırılmaktadır. Bilindiği üzere, çoğu kanser türünün başlangıcı; sigaradan uzak durmak, sağlıklı bir vücut ağırlığını korumak, düzenli egzersiz yapmak, zararlı alkol tüketimini ortadan kaldırmak ve sağlıklı bir beslenme düzeni benimsemek gibi sağlıklı yaşam alışkanlıklarıyla büyük ölçüde önlenabilir. Buna karşılık, tütün dumanına maruziyet, alkol tüketimi, yüksek vücut kitle indeksi, sedanter yaşam ve yetersiz beslenme alışkanlıkları gibi sağlıksız yaşam biçimleri, kanser riskinin artışıyla ilişkilidir. Güncel kanıtlar, diyet gibi değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik davranışların değiştirilmesi ile çok sayıda kanser vakasının önlenilebileceğini göstermektedir. Çok sayıda çalışma, beslenme tarzları ile meme kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser gibi çeşitli kanser türleri arasında olası bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır (Marino & ark., 2024:800).

3. Sinir sistemi-kanser etkileşimleri

Sinir sistemi, insan vücudunun sağlık ve hastalık durumlarındaki çok çeşitli fonksiyonlarını hem merkezi sinir sistemi (MSS) hem de periferik sinir sistemi (PSS) aracılığıyla düzenlemektedir. Kanser oluşumu, büyümesi ve ilerlemesi, gelişim ve rejenerasyon mekanizmalarını alt üst edip yeniden şekillendirdiğinden, sinir sistemi kanser patofizyolojisinin

hemen hemen tüm yönlerinde rol oynayabilmektedir. İki yönlü şekilde, kanser ve tedavileri sinir sistemini etkileyebilir ve sadece nörolojik disfonksiyona yol açmakla kalmayıp aynı zamanda maligniteyi de tetikleyebilen patolojik geri bildirim döngülerine katkıda bulunabilir. Bu yeni bilgiler, hem lokal tümör mikro ortamında hem de sistemik olarak sinir sistemi-kanser etkileşimlerini tanımlamaya ve terapötik olarak hedeflemeye odaklanan yeni bir disiplin olan Kanser Nörobiliminin ortaya çıkmasına yol açmıştır.

3.1. Merkezi sinir sistemi ve Kanser

MSS'nin gelişimi sinir kök hücrelerinden koordineli nöronogenez ve gliogenez, yeni hücrelerin uygun konuma göçü ve sinir devresi oluşumunu içermektedir (Mauch ve ark, 2001: 1354). Fonksiyonel sinir devresi gelişimi aksonal büyüme ve yol bulma, sinapsların kurulması ve nöronlar arasındaki bu bağlantıların iyileştirilmesini gerektirir. Astrositler sinaptogenezi desteklerken, oligodendrositler metabolik destek sağlamak için aksonları miyelinlererek aksiyon potansiyellerinin hızlı sıçramalı iletimini sağlarlar (Christopherson ve ark, 2005:433). Nörogelişimin erken evrelerinde, gelişmekte olan sinir dokularında senkronize elektriksel aktivite dalgaları ve buna bağlı voltaja bağlı kalsiyum geçişleri meydana gelmesi hem hücreler hem de sinaptik oluşumu düzenlemektedir. Yeni oluşan beyinde, sinaptik bağlantılar germinal bölgedeki sinir kök hücrelerini birbirine bağlar ve membran depolarizasyonuna bağlı kalsiyum geçişlerinin germinal bölge boyunca senkronize olarak yayılmasına izin vererek kök hücre çoğalmasını düzenler. Yukarıda da belirtildiği gibi, nöronal aktivite çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları kontrol etmektedir. Buna paralel olarak, sinir sistemi aktivitesi beyin tümörünün başlangıcını, büyümesini ve beyne metastatik kolonizasyonunu kontrol edebilir. Nöronların beyin tümörü biyolojisinde kilit bir rol oynayabileceği fikri ilk olarak 1938'deki histolojik eş lokalizasyon çalışmalarıyla öne sürülmüştür (Scherer, 1938:351) ve modern nörobilimin araçlarının gliom biyolojisini incelemek için uygulanması, nöronal aktivitenin beyin kanseri büyümesini yönlendirebileceğini açıkça göstermiştir (Venkatesh, 2015:816). Son veriler, MSS tümörünün başlangıcının bile nöronal aktivite tarafından yönlendirilebileceğini göstermektedir (Pan, 2021:282). Beyin tümör hücreleri yapısal ve elektriksel olarak sinir devrelerine entegre olabilmektedir. Öyle ki, bazı yetişkin ve pediatrik gliom tümör hücreleri, nöronlarla glutamaterjik sinapslar oluşturarak tümör büyümesini ve beyin invazyonunu tetikleyebilmektedir (Venkataramani, 2022:185).

Gliomaların nöronal mikroortamları etkilediği bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Nöronal aşırı uyarılabilirlik nedeniyle oluşan nöbetler, gliomalarda ve beyin metastazlarında sık görülmektedir. Birçok parakrin faktör ve anormal şekilde artmış nöronal sinaptogenez, glioma kaynaklı nöronal aşırı uyarılabilirliğe katkıda bulunmaktadır. Nöronal aşırı uyarılabilirliği destekleyen bir diğer mekanizma, gliom hücrelerinin sinaptogenezi teşvik etme yeteneğidir; ki bu durum astrositlerin fizyolojik rolünü yansıtmaktadır (John, 2017:405). PIK3CA enziminin spesifik nokta mutasyonlarına sahip gliomalarda, gliom hücreleri fare modellerinde anormal sinaptogenezi ve ilişkili nöronal aşırı uyarılabilirliği tetikleyen glipikan-3 salgıladığı gösterilmiştir (Yu, 2020:1952). Bu sonuç gliomanın farklı genomik özelliklerinin nöronal tümör mikroortamını farklı şekilde etkileyebileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, glioma tarafından salgılanan bir diğer sinaptogenik faktör olan trombospondin-1, tümör ile beyin arasında artan fonksiyonel nöronal bağlantıyı teşvik etmektedir (Krishna ve

ark, 2021) Tümörün bu fonksiyonel bağlantısı glioblastomalı insanlarda sağ kalımdaki azalmayla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Tüm bu veriler bir araya getirildiğinde, nöronal aşırı uyarılabilirlik, nöron-glioma etkileşimleri ve beyin tümörü ilerlemesi arasında pozitif bir geri bildirim döngüsü göze çarpmaktadır. Bu durum özellikle aktif beyin bölgelerini glioma oluşumuyla ilişkilendiren son klinik verilerle de güçlendirilmektedir (Numan ve ark, 2022:3665).

3.2. Periferik Sinir Sistemi ve Kanser

Motor, duysal ve otonomik bileşenleri içeren PSS, vücut boyunca organ ve dokuları sinirsel olarak uyararak, yaşam boyunca doku homeostazını korumak için nörotransmitterler ve trofik sinyaller salgılamaktadır. Otonomik PSS, hem adrenerjik (sempatik) hem de kolinerjik (parasempatik) otonomik yanıtları düzenleyerek, uygun iç organ fonksiyonunu sağlamak için kritik kas kasılmaları ve bez salgıları üretmektedir. Ayrıca gastrointestinal sistemin fonksiyonu, gastrointestinal sistemin kapsamlı otonomik innervasyonuna ek olarak miyenterik ve submukozal plexuslarda bulunan 500 milyon enterik nöronu da içeren enterik sinir sistemi innervasyonu tarafından güçlü bir şekilde düzenlenmektedir. MSS'nin dışında, çeşitli kanser türlerinde yapılan çok sayıda çalışma, sinir sisteminin beyin dışındaki kanserlerde tümör patogeneziyi yönlendirmede temel bir rol oynadığını göstermiştir. Gliomalarda olduğu gibi, periferdeki nöronlar ve malign hücreler arasındaki yapısal ilişki yüz yıldan fazla bir süredir bilinmektedir (Young, 1897). Bu durum büyük ölçüde perinöral invazyonun histopatolojik gözlemlerinden kaynaklanmakta olup, perinöral nişin tümör için fonksiyonel olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Perinöral niş malign hücrelerin sinir yollarını çevrelemesini veya içine girmesini sağlar ve pankreas, meme ve prostat kanserleri de dahil olmak üzere birçok farklı kanserde agresiflik ve kötü prognozla ilişkilidir (Amit, 2020:454). Gliomalarda olduğu gibi, bazı MSS dışı tümör hücrelerinin, en azından gen ekspresyon seviyesinde farklı nörogelişimsel özellikler sergilediği bulunmuştur.

Preklinik çalışmalar, otonom sinir sisteminin çoğu kanserin nöral düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Örneğin, prostat kanserinde, β -adrenerjik sinyalleme (sempatik) tümör oluşumunda önemli bir rol oynadığı, kolinerjik sinyalleme (parasempatik) ise yayılmaya katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Magnon, 2013:341). Prostat, hem parasempatik hem de sempatik girdilerin normal prostat büyümesini, homeostazını ve fonksiyonunu düzenlediği yoğun bir şekilde sinir ağına sahip bir organdır. Ayrıca, meme ve yumurtalık kanserinde β -adrenerjik sinyalleme kanser ilerlemesini hızlandırdığı bulunmuştur (Sloan, 2010:7052). Yine, kolinerjik sinyalleme mide kanserinde büyümeyi teşvik ettiği ve pankreas kanserinde büyümeyi engellediği gösterilmiştir. Hatta belirli dokular içinde bile, parasempatik veya sempatik sinir aktivitesinden kaynaklanan çeşitli nörotransmitterlerin spesifik katkılarının olabileceği göz ardı edilmemelidir. Örneğin, meme kanserinde otonom sinirlerin genetik manipülasyonu ile sempatik sinirlerin tümör ilerlemesini ve büyümesini hızlandırdığını, parasempatik sinirlerin ise tam tersi etkiye sahip olduğunu ortaya konulmuştur (Kamiya ve ark, 2019). Benzer şekilde, pankreas kanserinde kolinerjik sinyalleme büyümeyi baskılarken, adrenerjik sinyalleme büyümeyi teşvik etmiştir (Renz, 2018:33).

Duyusal sinirlerin de kanser patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, bazal hücreli karsinomlar, tümör oluşumu için deri mekanosensör duyusal sinirlerinden gelen sinyallere ihtiyaç duyarlarken, pankreas kanserleri duyusal nöronların yok edilmesiyle yavaşlayan bir büyüme sergilerler (Peterson, 2015:400). Metastaz bağlamında, cerrahi denervasyon çalışmaları, meme kanseri fare modelinde stres kaynaklı metastazda dolaşımdaki katekolaminlerin rolünü dışlamıştır, ancak duyusal sinir innervasyonu üçlü negatif meme kanseri invazyonunu ve metastatik yayılımını artırmıştır (Le, 2016:7). Bu nedenle, sinir sisteminin farklı dallarının aktivitesinden gelen çeşitli nörotransmitterlerin her türden malign dokular üzerindeki spesifik etkisinin dikkatlice incelenerek, bu sinir devrelerinin manipülasyonunun tedavi için nasıl kullanılabileceğini daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Tümör mikroortamında sinir-kanser etkileşimlerini destekleyen ek mekanizmalar arasında, sinirlerden aktiviteye bağlı veya aktiviteye bağlı olmayan şekillerde salınabilen veya tümör hücrelerinden salgılanabilen nörotrofinler yer almaktadır. Aksonogenez ve sinir toplanmasında hayati bir rol oynadığı bilinen bu nörotrofinlerin, beyin dışındaki tümör büyümesini de kritik olarak modüle ettiği gösterilmiştir. Örneğin pankreas kanserlerinde, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ve artemin (ARTN) salgılanması perinöral invazyonu desteklerken, sinir büyüme faktörünün (NGF) duyusal sinirleri tümör mikroortamına çektiği gösterilmiştir (He, 2014:111). Gliomalara benzer şekilde, BDNF/NTRK sinyalizasyonunun multipl miyelom ve yumurtalık kanserlerinde tümörün hayatta kalmasını desteklediği öne sürülmüştür. Kolinerjik sinyalleme mide kanserinde NGF ekspresyonunu desteklerken, adrenerjik sinyalleme pankreas kanserinde NGF ekspresyonunu desteklemektedir (Hayakawa, 2017:34). Sonuçta, tümör mikroortamında NGF'nin neden olduğu sinir büyümesi tümör ilerlemesini desteklemektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi, salgılanan nörotrofinlerden faydalanmanın yanı sıra, kanserler de karşılıklı olarak sinir sistemini etkileyebilmektedir. Beyin tümörleri aşırı uyarılabilirliğe neden olduğu gibi, MSS dışındaki kanserler de nörotrofin salgılanmasıyla yönlendirilen aksonogenez yoluyla yeni sinir liflerini çekerek lokal tümör mikroortamının innervasyonunu artırabilmektedir (Ayala, 2008:1164). Tümör kaynaklı sinir sistemi modülasyonunun kanser ilerlemesini desteklediğine dair bir diğer örnek, prostat ve diğer kanserlerde öne sürülmüştür. Burada periferik tümörler, beyinden ayrılan ve kan dolaşımı yoluyla tümöre yerleşen, tümörde yeni nöronlar üreten ve büyüme uyarıcı etkileri olan nöral progenitör hücreleri çekmektedir. Başka bir çalışmada, nöral mikroortamın yeniden şekillenmesinin tümörle ilişkili nöronların oral kanserde tümör ilerlemesini uyarabilen adrenerjik bir fenotipe doğru yeniden programlandığı gösterilmiştir (Amit, 2020:454). Tüm bu sonuçlar birlikte ele alındığında, ister aktiviteye bağlı mekanizmalarla ister parakrin sinyalleme yoluyla olsun, çeşitli dokulardaki sinirler ve malign hücreler arasındaki etkileşimin varlığını göstermektedir.

4. Sonuç

Kanser nörobilimi henüz başlangıç aşamasında olsa da, ortaya çıkan heyecan verici keşiflerle hızla gelişen ve onkolojik tedavileri etkileme hatta temelden değiştirme potansiyeli taşıyan bir alan olarak göze çarpmaktadır. Dahası bu keşifler temel nörobilim ve gelişim biyolojisine geri bildirim sağlayabilir. Aynı zamanda, kanser merceğinden bakıldığında, normal organ ve bağışıklık gelişimi, homeostaz ve plastisite/rejenerasyonun sinir sistemi düzenlemesine dair

yeni bilgiler kazandırabilir. Sinir sistemi-kanser etkileşimlerini hedeflemek, cerrahi, radyasyon ve kemoterapi gibi geleneksel yaklaşımların yanı sıra yakın zamanda kodlanmış immünoterapi gibi onkolojik tedavinin temel taşlarından biri olma potansiyeline sahiptir. Sinir sistemi-kanser etkileşimlerini hedeflemek tek başına tümörü ortadan kaldırmak için yeterli olmasa da, yüksek dereceli gliomalar ve pankreas kanserleri gibi şu anda tedavi edilemeyen kanserler için etkili tedavi rejimlerinin gerekli bir bileşeni olabilir. Büyüme hızını ve/veya tümör yayılımını artıran sinir sistemi-kanser etkileşimlerini bloke etme stratejileri, kendi başlarına yararlı olabileceği gibi, kanser hücresi içsel zayıf noktalarını hedefleyen geleneksel kanser karşıtı tedavilere tamamlayıcı olarak da kullanılabilir. Her tümör tipi için, sinir sistemi-kanser etkileşimlerinin tümör hücresi hayatta kalmasının yanı sıra büyüme ve istila/metastazı da teşvik edip etmediğini anlamak önemlidir.

Alandaki yeni ilerlemeler çeşitli prelinik ve klinik-çeviri disiplinlerini kapsayan bütüncü bir çerçeveye ihtiyaç duymaktadır. Nörobilimsel ve onkolojik uzmanlığa ek olarak, yeni teknolojilerin geliştirilmesi ve uyarlanması gerekebilir. Sinir ağları ve kanser hücreleri arasındaki karmaşık etkileşim dünyası ve bunların tümör ilerlemesinde diğer hücre tiplerini işe alma veya etkileme rolleri sistematik olarak araştırılmayı hak etmektedir. Ayrıca, hem klinik denemeler hem de hayvan çalışmaları için, hastalık seyri boyunca farmakolojik müdahalelerin kanser nörobilimine dayalı metodolojik çerçeveler kullanılarak kapsamlı bir klinik karakterizasyonla incelenmesi kritik olacaktır.

Kaynakça

1. WHO (2025) *World Health Organization Cancer Facts* (07.12.1984 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> adresinden ulaşılmıştır).
2. Ergul, M., & Bakar-Ates, F. (2020). A specific inhibitor of polo-like kinase 1, GSK461364A, suppresses proliferation of Raji Burkitt's lymphoma cells through mediating cell cycle arrest, DNA damage, and apoptosis. *Chemico-biological interactions*, 332, 109288. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109288>.
3. Herrera-Quintana, L., Vázquez-Lorente, H., Lopez-Garzon, M., Cortés-Martín, A., & Plaza-Diaz, J. (2024). Cancer and the Microbiome of the Human Body. *Nutrients*, 16 (16), 2790. <https://doi.org/10.3390/nu16162790>.
4. Wild, C. P., Weiderpass, E., & Stewart, B. W. (Eds.). (2020). *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention*. International Agency for Research on Cancer.
5. Wei, E. K., Wolin, K. Y., & Colditz, G. A. (2010). Time course of risk factors in cancer etiology and progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28 (26), 4052–4057. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9324>.
6. Kubatka, P., Mazurakova, A., Samec, M., Koklesova, L., Zhai, K., Al-Ishaq, R., Kajo, K., Biringer, K., Vybohova, D., Brockmueller, A., Pec, M., Shakibaei, M., Giordano, F. A., Büsselberg, D., & Golubnitschaja, O. (2021). Flavonoids against non-physiologic inflammation

attributed to cancer initiation, development, and progression-3PM pathways. *The EPMA journal*, 12 (4), 559–587. <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00257-y>.

7. Berben, L., Floris, G., Wildiers, H., & Hatse, S. (2021). Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. *Cancers*, 13 (6), 1400. <https://doi.org/10.3390/cancers13061400>.

8. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144 (5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

9. Türe, A., Ergül, M., Ergül, M., Altun, A., & Küçükgülzel, İ. (2021). Design, synthesis, and anticancer activity of novel 4-thiazolidinone-phenylaminopyrimidine hybrids. *Molecular diversity*, 25 (2), 1025–1050. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10087-1>.

10. Marino, P., Mininni, M., Deiana, G., Marino, G., Divella, R., Bochicchio, I., Giuliano, A., Lapadula, S., Lettini, A. R., & Sanseverino, F. (2024). Healthy Lifestyle and Cancer Risk: Modifiable Risk Factors to Prevent Cancer. *Nutrients*, 16 (6), 800. <https://doi.org/10.3390/nu16060800>.

11. Mauch, D. H., Nägler, K., Schumacher, S., Göritz, C., Müller, E. C., Otto, A., & Pfrieder, F. W. (2001). CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5545), 1354–1357. <https://doi.org/10.1126/science.294.5545.1354>.

12. Christopherson, K. S., Ullian, E. M., Stokes, C. C., Mallowney, C. E., Hell, J. W., Agah, A., Lawler, J., Mosher, D. F., Bornstein, P., & Barres, B. A. (2005). Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell*, 120(3), 421–433. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.020>.

13. Scherer HJ (1938). Structural development in gliomas. *Am. J. Cancer* 34, 333–351.

14. Venkatesh HS, Johung TB, Caretti V, Noll A, Tang Y, Nagaraja S, Gibson EM, Mount CW, Polepalli J, Mitra SS, et al. (2015). Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell* 161, 803–816. [10.1016/j.cell.2015.04.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.012).

15. Pan Y, Hysinger JD, Barron T, Schindler NF, Cobb O, Guo X, Yalcin B, Anastasaki C, Mulinyawe SB, Ponnuswami A, et al. (2021). NF1 mutation drives neuronal activity-dependent initiation of optic glioma. *Nature* 594, 277–282. [10.1038/s41586-021-03580-6](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03580-6).

16. Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, Studier-Fischer A, Fankhauser L, Kessler T, Korber C, Kardorff M, Ratliff M, Xie R, et al. (2019). Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature* 573, 532–538. [10.1038/s41586-019-1564-x](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1564-x).

17. John Lin CC, Yu K, Hatcher A, Huang TW, Lee HK, Carlson J, Weston MC, Chen F, Zhang Y, Zhu W, et al. (2017). Identification of diverse astrocyte populations and their malignant analogs. *Nat Neurosci* 20, 396–405. [10.1038/nn.4493](https://doi.org/10.1038/nn.4493).

18. Yu K, Lin CJ, Hatcher A, Lozzi B, Kong K, Huang-Hobbs E, Cheng YT, Beechar VB, Zhu W, Zhang Y, et al. (2020). PIK3CA variants selectively initiate brain hyperactivity during gliomagenesis. *Nature*. [10.1038/s41586-020-1952-2](https://doi.org/10.1038/s41586-020-1952-2).

19. Krishna S, Choudhury A, Seo K, Ni L, Kakaizada S, Lee A, Aabedi A, Cao C, Sudharshan R, Egladyous A, et al. (2021). Glioblastoma remodeling of neural circuits in the human brain decreases survival.
20. Numan T, Breedts LC, Maciel B, Kulik SD, Derks J, Schoonheim MM, Klein M, de Witt Hamer PC, Miller JJ, Gerstner ER, et al. (2022). Regional healthy brain activity, glioma occurrence and symptomatology. *Brain* 145, 3654–3665. 10.1093/brain/awac180.
21. Young HH (1897). On the Presence of Nerves in Tumors and of Other Structures in Them as Revealed by a Modification of Ehrlich's Method of "Vital Staining" with Methylene Blue. *J Exp Med* 2, 1–12. 10.1084/jem.2.1.1.
22. Amit M, Takahashi H, Dragomir MP, Lindemann A, Gleber-Netto FO, Pickering CR, Anfossi S, Osman AA, Cai Y, Wang R, et al. (2020). Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. *Nature* 578, 449–454. 10.1038/s41586-020-1996-3.
23. Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, and Frenette PS (2013). Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 341, 1236361. 10.1126/science.1236361.
24. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tangkanangkul V, Arevalo JM, Morizono K, Karanikolas BD, Wu L, et al. (2010). The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 70, 7042–7052. 10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.
25. Kamiya A, Hayama Y, Kato S, Shimomura A, Shimomura T, Irie K, Kaneko R, Yanagawa Y, Kobayashi K, and Ochiya T (2019). Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression. *Nat Neurosci* 22, 1289–1305. 10.1038/s41593-019-0430-3.
26. Renz BW, Takahashi R, Tanaka T, Macchini M, Hayakawa Y, Dantes Z, Maurer HC, Chen X, Jiang Z, Westphalen CB, et al. (2018). beta2 Adrenergic-Neurotrophin Feedforward Loop Promotes Pancreatic Cancer. *Cancer Cell* 33, 75–90 e77. 10.1016/j.ccell.2017.11.007.
27. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, Belkadi A, Veniaminova NA, Verhaegen ME, Bichakjian CK, Ward NL, Dlugosz AA, and Wong SY (2015). Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell* 16, 400–412. 10.1016/j.stem.2015.02.006.
28. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG, Ismail H, Pimentel MA, Chai MG, Karnezis T, Rotmensz N, et al. (2016). Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nature communications* 7, 10634. 10.1038/ncomms10634.
27. He S, Chen CH, Chernichenko N, He S, Bakst RL, Barajas F, Deborde S, Allen PJ, Vakiani E, Yu Z, and Wong RJ (2014). GFRalpha1 released by nerves enhances cancer cell perineural invasion through GDNF-RET signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, E2008–2017. 10.1073/pnas.1402944111.

- 28.** Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, Asfaha S, Niikura R, Tomita H, Renz BW, Tailor Y, Macchini M, Middelhoff M, et al. (2017). Nerve Growth Factor Promotes Gastric Tumorigenesis through Aberrant Cholinergic Signaling. *Cancer Cell* 31, 21–34. 10.1016/j.ccell.2016.11.005.
- 29.** Ayala GE, Dai H, Powell M, Li R, Ding Y, Wheeler TM, Shine D, Kadmon D, Thompson T, Miles BJ, et al. (2008). Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 14, 7593–7603. 10.1158/1078-0432.CCR-08-1164.
- 30.** Amit M, Takahashi H, Dragomir MP, Lindemann A, Gleber-Netto FO, Pickering CR, Anfossi S, Osman AA, Cai Y, Wang R, et al. (2020). Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. *Nature* 578, 449–454. 10.1038/s41586-020-1996-3.

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*