



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MEME TÜMÖRÜ SAPTANAN HASTALARDA
PARANEOPLASTİK POLİNÖROPATİ VARLIĞININ
ERKEN DÖNEMDE SAPTANMASI

Dr. Ceyhun Sayman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2018



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MEME TÜMÖRÜ SAPTANAN HASTALARDA
PARANEPLASTİK POLİNÖROPATİ VARLIĞININ
ERKEN DÖNEMDE SAPTANMASI

Dr. Ceyhun Sayman

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hülya Tireli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2018

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki ihtisasım süresince emeği geçen ve bizlere her konuda yol gösteren hocalarım Nöroloji Kliniği İdari Sorumlusu Doç. Dr. Hülya TİRELİ ve Nöroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Cemile Handan MISIRLI'ya,

Asistanlığımın ilk yıllarında Yeditepe Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında geçirdiğim sürede emeklerini üzerimde daima hissedeceğim Prof. Dr. Berrin AKTEKİN, Prof. Dr. Canan AYKUT BİNGÖL, Doç. Dr. Burcu ÖRMECİ'ye, tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tezin planlanmasında, vakaların sağlanmasında ve tezin her aşamasında yardımcı olan, Prof. Dr. Meryem GÜNAY GÜRLEYİK, Prof. Dr. Bala Başak ÖVEN USTAALİOĞLU, Doç. Dr. Serkan ÇELİK, Uzm. Dr. Burçak ERKOL ve İstanbul Üniversitesi DETAM Sinir Bilim A.D. Başkanı Prof. Dr. Erdem TÜZÜN 'e,

Asistanlık dönemimde eğitimde emeği geçen, uzmanlık eğitimim boyunca ve rotasyonlarım süresince tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma, uzman doktorlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimlerini tamamlayıp aramızdan ayrılmış olanlar ve hala beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarım, elektrofizyoloji ve merkez laboratuvar teknisyenlerine, servis sekreterlerimiz ve personelimize,

Varlığımın sebepleri, bana her zaman sevgi, güven ve sabırla destek olan, beni yetiştiren ve bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan aileme, her an ve her koşulda yanımda olan Özden AKSU SAYMAN'a, ailem kadar yakın dostlarıma, CopDer ve Vur Altı'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Paraneoplastik Nörolojik Sendrom Tanımı.....	2
2.2. Paraneoplastik Sendromlarda Tanı.....	2
2.3. Paraneoplastik Sendrom Tanısı Konulurken İzlenilmesi Gereken Adım- lar	5
2.4. Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar.....	7
2.4.1 Limbik Ensefalit.....	9
2.4.2.Ensefalomiyelit.....	10
2.4.3. Subakut Serebellar Dejenerasyon.....	11
2.4.4. Opsoklonus-Miyoklonus.....	11
2.4.5.Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu.....	11
2.4.6.Kronik Gastrointestinal Psödoobstrüksiyon.....	12
2.4.7.Duyusal Nöropati.....	12

2.4.8 .Miyelopatiler.....	13
2.4.9.Stiff-Person Sendromu.....	13
2.4.10.Retinopati.....	14
2.4.11.Enflamatuar Miyopatiler.....	14
2.4.12.Hareket Bozuklukları.....	15
2.5. Paraneoplastik Nöropatilerin Sınıflandırılması	15
2.5.1.Paraneoplastik Duyusal Nöropati.....	19
2.5.2. Paraneoplastik Motor Nöropati.....	19
2.5.3. Paraneoplastik Otonom Nöropati.....	20
2.5.4.Gamopati İlişkisiz Paraneoplastik Sensorimotor Nöropatiler.....	20
2.5.5.Gamopati İlişkili Paraneoplastik Sensorimotor Nöropatiler.....	21
2.5.6. Paraneoplastik Vaskültik Nöropatiler.....	22
2.5.7. Nöromiyotoni.....	22
2.6. Paraneoplastik Sendromlarla İlişkili Antikorlar.....	24
2.6.1 Onkonöral Antikorlar ve Diğer Nöronal Antikorlar.....	24
2.6.2 Onkonöral Antikorların Patojenite ile İlişkisi.....	25
2.6.3 Onkonöral Antikorların Tespiti.....	25
2.6.4 Onkonöral Antikorların Spesifitesi ve Sensivitesi.....	26
2.7. Paraneoplastik Nöropatilerle İlişkili Onkonöral Antikorlar.....	27

2.7.1. Anti-Hu.....	27
2.7.2. Anti-Yo.....	27
2.7.3. Anti- CV2/CRMP5.....	28
2.7.4. Anti-Amfifizin.....	28
2.7.5. ANNA-3.....	29
2.7.6. Anti-Ri.....	29
2.7.7. Anti-Rekoverin	29
2.8. Meme kanseri ve Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar Arasındaki İlişki	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 Olgular.....	31
3.2 Anti-Nöronal Antikor Testleri.....	33
3.3 Paraneoplastik Nöropatilerde Tanısal Değerlendirme	33
3.4 İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1 Olguların Klinik Özellikleri Ve Laboratuvar Sonuçları.....	35
4.2 Olguların Paraneoplastik Antikor Sonuçları.....	37
4.3 Olgulardaki İmmunohistokimyasal Bulguların Varlığı İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki.....	38
4.4 Olgularda Tümör Derecesi İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki.....	40

4.5 Olgularda Lanss Skoru İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İliş- ki.....	41
4.6 Olgularda Perinöral İnvazyon İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki.....	41
4.7 Duyusal Nöropati Saptanan İki Olgunun Özellikleri.....	42
4.8 Borderline Dışında Antikor Pozitif Meme Tümörlerinin Tümör Derecesi ile İliş- kisi.....	43
5. TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7.KAYNAKLAR.....	47
8.ÖZGEÇMİŞ.....	56
9.EKLER.....	59

KISALTMALAR

ACHR	: Ganglionik Asetilkolin Reseptör
AMFİ-AB	: Anti-Amfifizin Antikorları
AMPA	: Alfa-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolpropionik Asit
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
CAR	: Kanser İlişkili Retinopati
CASPR2	: Kontaktin İlişkili Protein 2
CIDP	: Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati
CV2 / CRMP5-Ab	: Anti-CV2 / CRMP5 Antikorları
FDG	: Florodeoksiglukoz
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyelografi
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
LANNS	: Leeds Nöropatik Ağrı Skalası
LEMS	: Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu
LCIS	: Lobular Karsinoma İn Situ
GBS	: Guillain-Barre Sendromu
İVİG	: İntravenöz İmmünglobulin
MAR	: Melanom İlişkili Retinopati
MR	: Manyetik Rezonans
OMS	: Opsoklonus Miyoklonus Sendromu
PN	: Paraneoplastik nöropatiler
PNS	: Paraneoplastik nörolojik sendromlar
VGKC	: Voltaj Bağımlı Potasyum Kanalları
Yo-Ab	: Anti-Yo Antikorları

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:Klasik ve Klasik Olmayan Paraneoplastik Sendromlar.....	12
Tablo 2: Paraneoplastik antikorlarla ilişkili tumorler ve paraneoplastik norolojik sendromlar.....	12
Tablo 3: Nöropatik Ağrı Tanı Kriterleri	12
Tablo 4: Paraneoplastik Nöropatilerin Sınıflandırılması	12
Tablo 5: Nöropatili hastalarda tümör araştırılmasında yönetim	12
Tablo 6: İncelenen duysal sinirlere ait referans değerler	12
Tablo 7: İncelenen motor sinirlere ait referans değerler.....	12
Tablo 8: Sinir iletim incelemelerinde demiyelinizasyon ve aksonal kayıp kriterleri.	12
Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik özellikleri	12
Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen olguların paraneoplastik antikor sonuçları.....	12
Tablo 11: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Östrojen Reseptör Varlığı İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması.....	12
Tablo 12: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Progesteron Reseptör Varlığı İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması.....	12
Tablo 13: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda C-ErbB-2 Pozitifliği İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması.....	12
Tablo 14: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Ki-67 Pozitifliği İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması.....	12
Tablo 15: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Tümör Derecesi İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması.....	12
Tablo 16: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Lanss Skoru İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması.....	12

Tablo 17: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Perinöral İnvazyon İle Antikor Pozitifliğin Karşılaştırılması.....	12
Tablo 18: Duysal nöropati saptanan iki olgunun özellikleri.....	12
Tablo 19: Borderline Dışında Antikor Pozitif Meme Tümörlerin Tümör Derecesi ile Karşılaştırılması.....	12



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Klasik Olmayan Paraneoplastik Sendrom Tanısında İzlenmesi Gereken Adımlar.....	12
Şekil 2: Klasik Paraneoplastik Sendrom Tanısında İzlenmesi Gereken Adımlar.....	12
Şekil 3: Paraneoplastik İmmün Nörolojik Hasarın Mekanizması.....	12



ÖZET

Amaç: Yeni tanı alan meme tümörlü hastalarda paraneoplastik nöropati varlığı incelenerek hastalığın erken dönemde tanınması ve patogeneze sorumlu yeni biyobelirteçler ortaya konarak, hastaların takip ve tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Onkoloji polikliniğine başvuran ve yeni tanı meme kanseri saptanan 32 hasta değerlendirildi. Ayrıntılı nörolojik ve sistemik muayene, elektrofizyolojik incelemesi yapıldı, Lanns nöropatik ağrı skalası uygulandı. Nöropatiye neden olabilecek diğer nedenler dışlandı. Hastalardan alınan kanlar yardımcı araştırmacı Prof.Dr.Erdem TÜZÜN'ün bağlı bulunduğu kurum olan ASDETAE (İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü) Sinirbilim AD'a soğuk zincir kurallarına uygulanarak ulaştırıldı. Hastaların kanlarında, Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2, amfifizin, Tr, Zic4, Sox1, titin, recoverin, GAD IgG antikorları hedef antijenlerin rekombinan protein olarak kullanıldığı immunblot yöntemi ile antikor varlığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların; 1'i (%3,1) grade 1, 14'ü (%43,8) grade 2, 17'si (%53,1) de grade 3 invaziv meme kanseri tanılıydı. Hastaların 5'inde (%15,6) perinöral invazyon saptandı. Yirmi altı (%81,2) hastada progesteron reseptör pozitifliği, 27 (%84,4) hastada da östrojen reseptör pozitifliği mevcuttu. Hastaların 7'sinde (%21,9) CERBB2, 25 'inde (%78,1) KI 67 pozitifliği saptandı. Nörolojik muayene sonucunda da 6 (%18,8) hastada nöropatik bulgular mevcuttu. Elektrofizyolojik incelemede sadece 2 (%6,2) hastada duyuşal nöropati varlığı saptandı. Hastaların 4'ünde (%12,5) Lanns skoru 12'nin üzerindeydi. Toplam 12 (%37,5) hastada paraneoplastik antikor pozitifliği görüldü. Antikor pozitifliği yüksek gradeli tümöre sahip olgularda anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,008$).

Sonuç: Duyusal nöropatik yakınmaları bulunan meme kanseri tanılı kadın hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka paraneoplastik nörolojik sendromlar akla gelmelidir. Hastalara

Lanns ağrı skalasının uygulanması, hastaların patoloji bulguları, nörolojik muayeneleri ve hastalarda onkonöronal antikorların araştırılması önemlidir. Erken dönemde hastaların incelenmeye başlanması kanser ve nörolojik sendrom tedavisini etkileyerek, sağkalım ve yaşam kalitesinin artmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Paraneoplastik nöropati, antikor, sağkalım, meme kanseri



ABSTRACT

Objective: The presence of paraneoplastic neuropathy in newly diagnosed breast tumor patients will be investigated. Aim of study is conduct of early diagnosis of the disease and new biomarkers responsible for the pathogenesis to be identify.

Materials and Methods: Thirty two patients who were admitted to the Oncology outpatient clinic of Sağlık Bilimleri University, Haydarpaşa Numune Training Hospital were evaluated. Detailed neurological and systemic examination, electrophysiological examination was performed, Lanss neuropathic pain scale was applied. Other causes of neuropathy were excluded. The blood taken from the patients was followed by the cold chain rules of ASDETAE (Istanbul University Experimental Medicine Research Institute) Neuroscience, which is the institution where the assistant researcher Prof.Dr.Erdem TÜZÜN is affiliated with. Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2, amphiphysin, Tr, Zic4, Sox1, titin, recoverin, GAD IgG antibodies were investigated by the immunoblot method in which the target antigens were used as recombinant proteins.

Results: Patients included in the study; 1 (3.1%) grade 1, 14 (43.8%) grade 2, 17 (53.1%) grade 3 invasive breast cancer was diagnosed. Perineural invasion was detected in 5 (15.6%) patients. Progesterone receptor positivity was found in 26 (81.2%) patients and estrogen receptor positivity was found in 27 (84.4%) patients. In 7 (21.9%) patients, CERBB2 was positive for KI 67 in 25 (78.1%) patients. Neuropathic findings were present in 6 (18.8%) patients. Sensory neuropathy was detected by electrophysiologic tests in only 2 (6.2%) patients. The Lanss score was more than 12 in 4 (12.5%) patients. A total of 12 (37.5%) patients had paraneoplastic antibody positivity. Antibody positivity was significantly higher in patients with high grade tumor ($p = 0.008$).

Conclusion: Paraneoplastic neurological syndromes should be considered in the differential diagnosis in women with breast cancer who have sensory neuropathic complaints. The application of the lanss pain scale, pathology findings, neurological examinations, and onconoronal antibodies are important. The early onset of patients

may affect the treatment of cancer and neurological syndrome. In this way, the survival of patients and quality of life can be contributed to increase.

Key words: Paraneoplastic neuropathy, antibody, survival, breast cancer



1.GİRİŞ

Sistemik kanserin nörolojik komplikasyonları nöroloji ile uğraşan hekimlerin günlük pratiğinde giderek artan sıklıkta yer tutmaktadır. Nüfusun yaş ortalamasının artması, endüstriyel toksinlere daha fazla maruz kalma gibi birçok nedene bağlı olarak kanser insidansı giderek artmaktadır. Yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi, kanserli hastaların sağ kalımı üzerinde olumlu etki göstermektedir. Bunlara bağlı olarak zaman içinde görülebilecek kanser ilişkili nörolojik problemler de artmaktadır.

Nöronkoloji, tüm dünyada yeni gelimekte olan nöroloji başta olmak üzere onkoloji, beyin cerrahisi, radyasyon onkoloji gibi branşlarla multidisipliner ortaklık içerisinde çalışmakta olan bir alandır. Bizim çalışmamızda, onkoloji, genel cerrahi ve nöroloji kliniklerinin işbirliğiyle yeni tanı alan meme tümörlü hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrasında elektromiyografi incelemesi yapılarak polinöropati varlığının incelenmesi ve polinöropati saptanan hastaların kanlarında onkonöral anti-kor varlığı araştırılarak paraneoplastik polinöropatilerin erken dönemde tanınması amaçlanmaktadır.

Son yıllarda ilerleyen gelişmelere karşın kanser ilişkili nöropatinin; patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Teknolojideki son gelişmeler, disiplinler arası sinirbilim çalışmaları ile etyopatogenezinin moleküler düzeyde açıklanması, hastalıkla ilgili biyobelirteçler ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önünü açacaktır. Çalışmamızda, bu ihtiyacı merkez alarak ortaya koyduğumuz hipotezler ve deneysel yaklaşım ile paraneoplastik polinöropatilerin erken dönemde tanınması ve etyopatogenezinden sorumlu yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Paraneoplastik Nörolojik Sendrom Tanımı

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS) kanserli olgularda görülen ancak altta yatan malignitenin lokal veya direkt etkisinden bağımsız geliştiği düşünülen, sinir sisteminin herhangi bir veya birden fazla bölgesinin etkilenebildiği nadir nörolojik tablolardır. PNS altta yatan kansere bağlı metastaz, fırsatçı enfeksiyonlar ve kanser tedavisinin yan etkileriyle de açıklanamayan ve büyük bir kısmının otoimmün mekanizmaların tetiklediği hastalıklardır [1-4].

PNS kanserli hastaların ortalama 1/1000 'i ile 1/10.000'i arasında ortaya çıkmaktadır. Sendromlar herhangi bir kanser ile görülebilse de sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), over kanseri, meme kanseri, nöroendokrin tümörler, timoma ve lenfoma ile ilişkilidir [2, 5]. PNS genellikle kanser tanısından önce ortaya çıkar bu yüzden sendromların tanınması hem semptomların kontrolünün sağlanması hem de altta yatan kanserin saptanması ve tedavisinin düzenlenmesi açısından oldukça önemlidir [1, 6].

Paraneoplastik sendromların çoğunun immün aracılı ve nöronal antijenlere karşı antikor gelişimine bağlı olduğu düşünülmekte olup pek çok vakada IgG yapısındaki otoantikorlar serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS)' da gösterilebilmektedir. Paraneoplastik nörolojik sendrom tanısı; nörolojik sendromu tanımlayıp, altta yatan kanseri göstererek ve serum veya BOS antikorlarını saptanarak konulabilir. Ancak birçok merkezde maddi nedenlere bağlı otoantikor bakılamasa da klinik tabloların bilinmesi sendromların tanınmasını hastalıkların kontrol altına alınabilmesini sağlayabilir [7, 8].

2.2 Paraneoplastik Sendromlarda Tanı

Paraneoplastik sendromlar sinirler ve nöromusküler bileşke yardımıyla beyinden kaslara kadar tüm sinir sisteminin bileşenlerini etkileyebilir. Tanı konulurken öncelikle sendromla ilişkili klinik bulgular ayrıntılı değerlendirilmelidir. Ayrıntılı ayırıcı tanı değerlendirilmesi yapıldıktan sonra PNS ilişkili kanserin gösterilmesi,

serum veya BOS'daki antikorların saptanması ile konulur. BOS ve elektroensefalografi (EEG) incelemeleriyle beraber kanserin saptanmasına yönelik görüntülemeler tanı konulması adına yararlı olabilecek yöntemlerdendir.

Beyin omirilik sıvısı incelenmesinde inflamatuvar özellikler görülebilir. Lenfositik pleositoz, protein artışı, oligoklonal bantlanmalar ve yüksek IgG indeksi PNS tanısı konulurken sıkça karşılaşılan bulguları oluşturmaktadır. Beyin omirilik sıvısı incelemesi aynı zamanda leptomeningeal metastazı dışlamak için de yapılmalı ve elde edilen BOS örneğinde atipik hücrelerin varlığı araştırılmalıdır. PNS olgularında mutlaka tutulan bölgenin nörogörüntülemesi yapılmalıdır. Bunun için manyetik rezonans (MR) görüntülemesi (T2 ve FLAIR ağırlıklı sekanslarda) faydalı olacaktır. Ayrıca kontrastlı sekansların eklenmesi ayırıcı tanılar açısından da yol göstericidir ancak PNS'li hastalarda kan-beyin bariyeri (KBB) korunmuştur. Bu nedenle kontrastlı tutan lezyon bulma olasılığı düşüktür. Kontrastlı incelemeler malignitenin direkt yayılımını ekarte etmek amacıyla

Elektroensefalografi incelemesi özellikle bilinç değişikliği ve konfüzyon ile başvuran hastalarda yapılmalıdır, çünkü birçok paraneoplastik ensefalit olgusunda görülen non-konvülfiz durumun gözden kaçmasına engel olabilir. Bununla beraber 18 Florodeoksiglukoz (FDG)-PET incelemesi primer tümörlerin ve metastazların gösterilmesini adına uygulanacak yararlı bir yöntemdir. Böylece biyopsi yapılacak dokunun görüntülenmesine olanak tanır [4, 8, 9].

Paraneoplastik sendrom herhangi bir kanser türü ile ortaya çıkabilir. PNS'lar genellikle kanserin erken evrelerinde gelişir ve bu yüzden tümörün gösterilmesi çoğu zaman mümkün olmayabilir. Kanser tanısından sonra ortaya çıkan PNS bulgularında ise, kanser tedavisinin yan etkileriyle oluşan ya da fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen nörolojik sendromları taklit edebilirler. Bunların dışında sendromun veya paraneoplastik antikorun bilinmesi, görüntülenmesi hedeflenen bölgenin daha iyi seçilmesini sağlar ve teşhisin doğruluğunda yol göstericidir. Örneğin anti-Hu pozitif sensorimotor nöropati olgusunda toraks tomografisinin yapılması veya voltaj bağımlı potasyum kanal antikoru pozitif bir Eaton-Lambert sendromu olgusunda testise yönelik ultrasonografi yapılması önemlidir. Bu sayede küçük primer tümörlerin ve metas-

tazların gösterilmesi ve biyopsi için olası bölgelerin belirlenmesi sağlanabilir. Paraneoplastik sendromların erken teşhis edilmesi önemlidir çünkü erken müdahale PNS'nin türüne göre semptomların düzeltilmesi ve iyileştirilmesi adına uygun bir süreç sağlanmasına yardımcı olacaktır [6, 8, 10].

Bir sendromu paraneoplastik olarak tanımlayan klinik özellikler bulunmamaktadır ve bu nedenle tüm potansiyel alternatif nedenler makul bir şekilde dışlanmalıdır. Bazı sendromlar onkonöral antikorlar negatif olsa bile “klasik” PNS olarak tanımlanarak kanser ile ilişkilendirilir. Kanserle ilişkilendirilemeyen sendromlara ise ‘klasik olmayan’ sendromlar denir [2, 11]. Klasik ve klasik olmayan paraneoplastik nörolojik sendromlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1:Klasik ve Klasik Olmayan Paraneoplastik Sendromlar

	<u>Klasik Sendromlar</u>	<u>Klasik Olmayan Sendromlar</u>
Merkezi Sinir Sistemi	✓ Subakut Serebellar Dejenarasyon ✓ Limbik Ensefalit ✓ Ensefalomiyelit ✓ Opsoklonus-Miyoklonus	✓ Beyin Sapı Ensefaliti ✓ Optik Nörit ✓ Stiff-Man Sendromu ✓ Miyelit ✓ Nekrotizan Miyelopati ✓ Motor Nöron Hastalığı ✓ Kanser İlişkili Retinopati ✓ Melanoma İlişkili Retinopati
Periferik Sinir Sistemi	✓ Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu ✓ Subakut Duysal Nöropati ✓ Gastrointestinal Parezi ve Psödoobstürksiyon ✓ Dermatomyozit	✓ Miyastenia Gravis ✓ Subakut Motor Nöropati ✓ Subakut/Kronik Sensorimotor Nöropati ✓ Guillain-Barre Sendromu ✓ Vaskülitik Nöropati ✓ Mononöritis Multipleks ✓ Brakiyal Nörit ✓ Nöromiyotoni ✓ Polimiyozit ✓ Akut Nekrotizan Nöropati

2.3 Paraneoplastik Sendrom Tanısı Konulurken İzlenilmesi Gereken Adımlar

Birçok PNS immün-aracılı olarak kabul edilmektedir ve sistemik tümörlerin eksprese ettiği proteinler bazı durumlarda tetiklenmiştir. PNS'nin tanı kriteri olan antinöronal antikorlar serumda ve BOS'da ölçülebilir. Bu antikorlar paraneoplastik sendromun ayırıcı tanısı olmasının yanı sıra kanser türünün de isimlendirilmesini sağlayabilir [12].

Nörolojik sendromun paraneoplastik sendroma işaret edebilmesi için 'olası' ve 'kesin' olarak iki durumdan söz edilebilir.

Her iki durum için de ayrı ayrı birtakım kriterlerin olması söz konusudur ve her iki durum için de kanserin olup olmaması ve iyi karakterize edilmiş onkonöronal antikorların varlığının tanımlanması gerekmektedir.

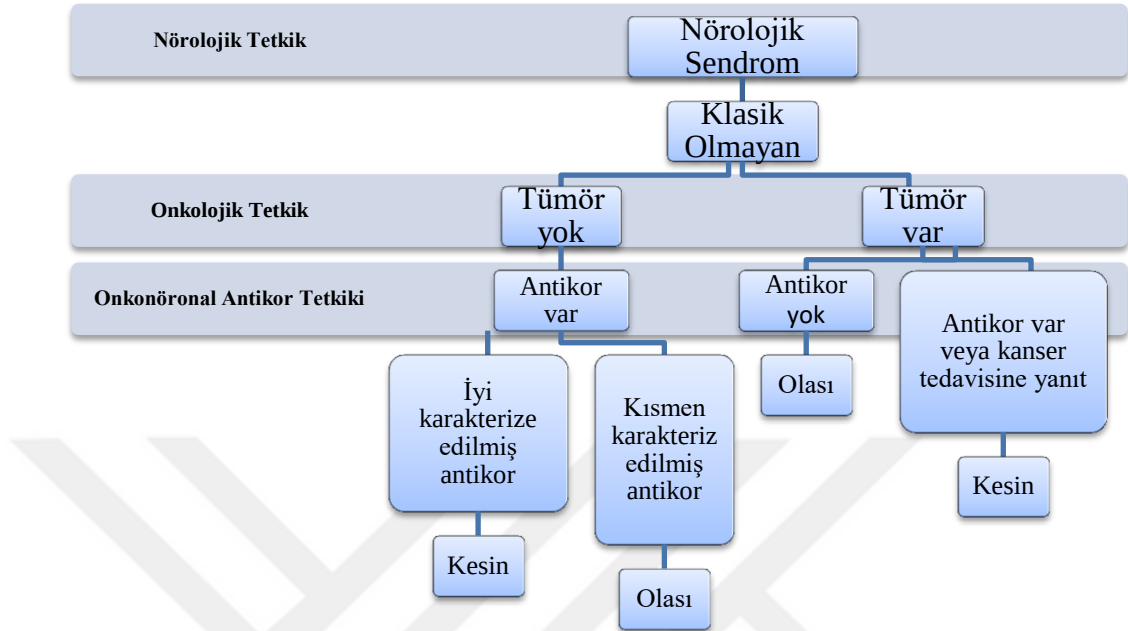
Kesin PNS tanı kriterleri:

1. Klasik bir nörolojik sendromun gözlemlenmiş olması (ensefalomiyelit, limbik ensefalit, subakut serebellar dejenerasyon, duysal nöropati, opsoklonusmiyoklonus, kronik gastrointestinal psödoobstrüksiyon, Lambert-Eaton miyastenik sendromu, dermatomiyozit) ve sendrom tanısının konulmasından sonraki 5 yıl içerisinde kanserin saptanması
2. Klasik olmayan nörolojik sendromun gözlemlenmesi (kanserin tedavi edilmesinin ardından iyileşen ya da belirgin şekilde iyileşen)
3. Klasik olmayan sendromun saptanması ve en fazla 5 yıl arayla kanserle birlikte antinöronal antikorların saptanması
4. Kanser olmamasına rağmen nörolojik sendrom ile beraber iyi karakterize edilmiş onkonöronal antikorların varlığı (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, Amfifizin)

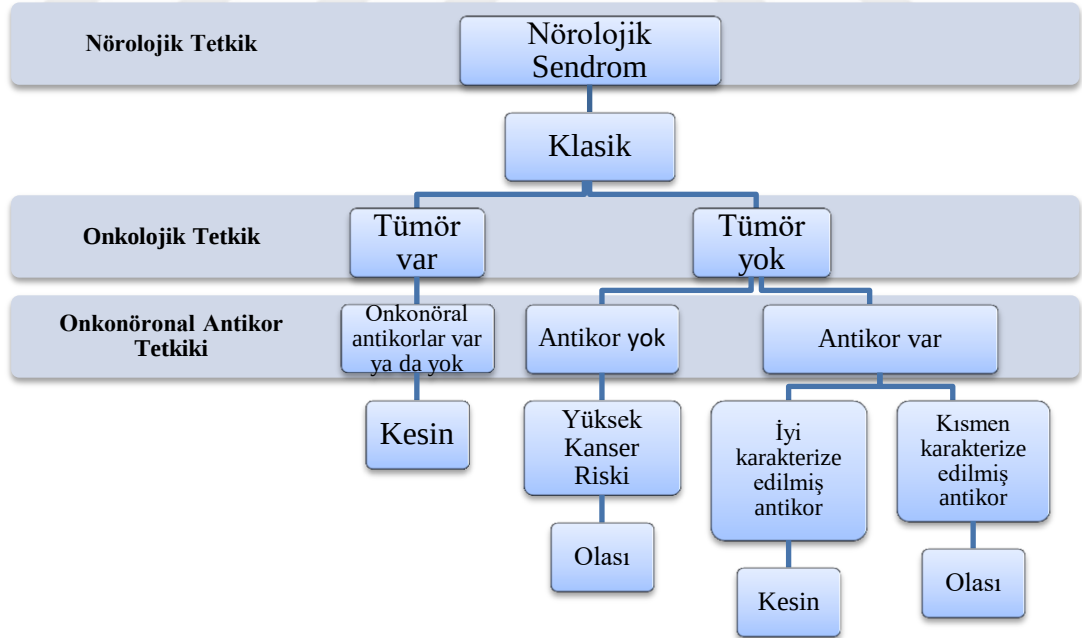
Olası PNS tanı kriterleri:

1. Onkonöronal antikorların ve kanserin saptanmamasına rağmen yüksek kanser olasılığı ile birlikte gözlenen klasik nörolojik sendrom
2. Kanser olmamasına rağmen kısmen karakterize edilmiş onkonöronal antikorlarla beraber bir nörolojik sendromun gözlemlenmesi (klasik ya da değil)
3. Klasik olmayan nörolojik sendromla beraber onkonöronal antikorların gözlemlenmemesi ve sendromun tanısının konulmasından sonraki 2 yıl içerisinde kanser oluşumunun gözlemlenmesi [13].

Paraneoplastik sendrom tanısı konulurken izlenmesi gereken adımlar Şekil 1 ve Şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil 1: Klasik Olmayan Paraneoplastik Sendrom Tanısında İzlenmesi Gereken Adımlar [14]



Şekil 2: Klasik Paraneoplastik Sendrom Tanısında İzlenmesi Gereken Adımlar [14]

2.4 Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

Bazı nörolojik sendromlar, paraneoplastik bir orijin olduğu düşünüldüğü halde tamamı paraneoplastik olmayabilir. Paraneoplastik olmayan formlar da mevcuttur. PNS'nin farklı alt tiplerini tanımlayan, PNS ile bağlantılı çeşitli antikorlar bildirilmiştir (Tablo 2). Aynı zamanda belirli bir antikor farklı nörolojik sendromlarda bulunabilir ve belirli bir sendrom, farklı antikorlarla ilişkilendirilebilir [14].

Tablo 2: Paraneoplastik antikorlarla ilişkili tümörler ve paraneoplastik nörolojik sendromlar [9].

<u>Antikor</u>	<u>Sendrom</u>	<u>Kanser</u>
İyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikorlar		
<i>Hu (ANNA-1)</i>	Ensefalomiyelit, duysal noronopati, serebellar dejenerasyon, limbik ensefalit	KHAK, noroblastoma
<i>Yo (PCA-1)</i>	Serebellar dejenerasyon	Over, diğer jinekolojik, meme
<i>CV2/CRMP5</i>	Ensefalomiyelit, duysal noronopati, limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon	KHAK, timoma
<i>Ri (ANNA-2)</i>	Ataksi, opsoklonus-miyoklonus, beyin sapı ensefaliti, serebellar dejenerasyon	Meme, jinekolojik, KHAK
<i>Ma1/Ma2 (Ta)</i>	Limbik, diensefalik, beyin sapı ensefaliti, serebellar dejenerasyon	Testis, KHAK dışı akciğer, parotis, meme, kolon
<i>Amfifizin</i>	Stiff-man sendromu, ensefalomiyelit	Meme, over, KHAK

Kısmen karakterize edilmiş paraneoplastik antikorlar		
<i>Tr</i>	Serebellar dejenerasyon	Hodgkin lenfoması
<i>mGluR1</i>	Serebellar dejenerasyon	Hodgkin lenfoması
<i>Zic4</i>	Serebellar dejenerasyon	KHAK
<i>PCA-2</i>	Ceşitli	KHAK
<i>ANNA-3</i>	Ceşitli	KHAK
<i>MysB</i>	LEMS	KHAK
<i>Rekoverin</i>	Fotoreseptör dejenerasyonu	KHAK
<i>Bipolar hücre antijenleri</i>	Retinal dejenerasyon	Melanoma
Hem kanser olgularında hem de kanseri olmayan olgularda saptanan antikorlar		
<i>NMDAR</i>	Ensefalit, limbik ensefalit	Over teratomu
<i>VGKC</i>	Limbik ensefalit, noromiyo-toni	Timoma, KHAK
<i>VGCC</i>	LEMS, serebellar dejenerasyon	KHAK
<i>Musküler AChR</i>	Miyastenia gravis	Timoma
<i>Noronal AChR</i>	Otoimmün otonomik noropati	KHAK
<i>AMPA</i>	Limbik ensefalit	KHAK, timoma, meme
<i>GAD</i>	Stiff-man sendromu, limbik ensefalit, serebellar ataksi	Timoma
ANNA: anti-noronal nukleer antikor KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri PCA (Purkinje cell cytoplasmic antibody): Purkinje hücresi sitoplazmik antikoru mGluR: metabotropik glutamat reseptörü LEMS: Lambert-Eaton miyastenik sendromu CAR (carcinoma associated retinopathy): kanserle ilişkili retinopati NMDAR: N-metil-D-aspartat tipi glutamat reseptörü VGKC (voltage-gated potassium channel): voltaja bağımlı potasyum kanalı VGCC (voltage-gated calcium channel): voltaja bağımlı kalsiyum kanalı AChR (acetylcholine receptor): asetilkolin reseptörü AMPA: alfa-metil-propiyonik asit tipi glutamat reseptörü GAD: glutamik asit dekarboksilaz		

Paraneoplastik nörolojik sendromların iyi tanımlanmış prezentasyonları aşağıda sıralanmıştır.

- (1) Limbik ensefalit
- (2) Ensefalomiyelit
- (3) Subakut serebellar dejenerasyon
- (4) Opsoklonus-miyoklonus
- (5) Lambert-Eaton miyastenik sendromu
- (6) Kronik gastrointestinal psödoobstrüksiyon
- (7) Duyusal nöropati
- (8) Miyelopatiler
- (9) Stiff-Person Sendromu
- (10) Retinopatiler
- (11) Enflamatuar miyopatiler
- (12) Hareket bozuklukları

2.4.1 Limbik Ensefalit

Limbik ensefalitin klasik sendromu, ilişkili antinöronal antikorlara bağlı olarak paraneoplastik veya idiyopatik olabilir [12, 15]. Limbik ensefalitten farklı bir klinik profil ile olan ensefalit de paraneoplastik olabilir. Bu hastalıkların en yaygını, genellikle ovaryan teratom olan genç kadınları etkileyen anti-NMDA reseptör ensefalitidir. Daha sonra da tartışılacağı gibi, tümör ilişkisi sıklığı, yaşa göre değişir. Limbik ensefalitin klinik bulguları; yakın bellek kaybı, epileptik nöbet ve davranış değişikliğidir. Bununla birlikte nöbetler, ilerleyici cevapsızlık, santral hipoventilasyon, otonomik instabilite ve orofasiyal diskineziyi içeren aşamalar halinde gelişir [15-17]. Bozukluk potansiyel olarak ölümcül olmasına rağmen, hastaların çoğu immünoterapi ve tümörün çıkartılması sonrasında iyileşebilir.

Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörüne karşı antikorları olan bazı hastalar da belirgin psikiyatrik semptomlarla başvurabilir veya limbik ensefalitin kriterlerini tam karşılamayan semptomlar gösterebilirler [18].

Morvan sendromu nöromiyotoni, nöropsikiyatrik özellikler, disotonomi ve nöropatik ağrı ile karakterize bir ensefalittir. Bozukluk genellikle timoma ile ilişki-

lendirilir. Voltaj bağımlı potasyum kanalları (VGKC) kompleksinin bir proteini olan, kontaktin ilişkili protein 2 (CASPR2)'ye karşı antikorlar Morvan sendromlu hastaların %79'unda tespit edilmiştir. Bu hastaların, immünoterapiye duyarlılığının kötü mü olduğu ya da sürekli bir şekilde ilk basamak tedavilerde kullanılandan daha yoğun bir immünoterapi gerektirip gerektirmediği belirsizdir [19].

Hu, Ma2, CV2 ve amfifizin gibi hücre içi antijenlere karşı oluşturulan antikorlarla karakterize limbik ensefalit olgularında çoğu zaman bir kanser eşlik eder ve hastalığın seyri çoğunlukla kötüdür. Bir istisna olarak Ma2 antikoru taşıyan ve testis kanseriyle birlikte görülen limbik ensefalit olguları görülebilir. Bu hastalarda ilgili kanserin rezeksiyonu ve uygun immünsüpresif tedaviyle iyileşme görülebilmektedir [20].

Limbik ensefalitli hastaların EEG incelemesinde temporal loblarda tek yada iki yanlı epileptiform deşarjlar gözlenebilir. BOS bulguları VGKC antikoruна sahip limbik ensefalit hastalarında genellikle normaldir. Ancak çoğu olgunun BOS incelemesi ensefalomiyelit hastalarının BOS incelemesine benzerdi [21]

MR incelenmesinde çoğunlukla tek ve iki yanlı temporal lob hiperintensitesi bulunmaktadır. FDG –PET incelemesi yapıldığında temporal loblarda hipermetabolizma görülebilir [22].

2.4.2 Ensefalomiyelit

Santral sinir sisteminin birden fazla bölgesinde nöronal kayıp ve inflamasyon bulunması durumunda paraneoplastik ensefalomiyelit düşünülmelidir. Ön planda

hipokampus (limbik ensefalit), serebellumun Purkinje hücreleri (serebellar dejenerasyon), beyinsapı (beyinsapı ensefaliti) ve medulla spinalis (miyelit) alanlarından iki veya daha fazlası tutulur. Pek çok olguda ayrıca dorsal kök-ganglion (duyusal nöronopati) ve sempatik ve parasempatik sinir ve ganglionların (ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal parezi, aritmi, erektil disfonksiyon) da etkilendiği bilinmektedir [9]

Olguların çoğunda Hu antikorları saptanır. Ayrıca CV2, amfifizin ve Ri antikorları ile ilişkili olgular da bildirilmiştir. Paraneoplastik ensefalomiyelit genellikle limbik ensefalit gibi klasik bir sendromla başlayıp haftalar veya aylar içinde ölümle sonuçlanan gürültülü bir tablo ile seyredebilir.

Paraneoplastik ensefalomyelit olgularının BOS incelemelerinde hemen daima lenfositik pleositoz, yüksek protein konsantrasyonu, yüksek IgG indeksi ve oligoklonal bandlar gibi patolojik bulgular saptanır. MR incelemesinde tutulan bölgelerde ve bazen klinik olarak sessiz bölgelerde T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonlar görülür [23].

2.4.3 Subakut Serebellar Dejenerasyon

Paraneoplastik serebellar dejenerasyon, yaygın serebellar purkinje hücresi ölümüne bağlı olarak akut veya subakut başlangıçlı ve hızlı gidişli olabilir. En çok jinekolojik kanserler, meme tümörleri, KHAK ve Hodgkin lenfoması ile beraber görülür [24]. Serebellar dejenerasyon ile ilişkili antikorlar anti-Yo, Tr, Hu, Ma2 ve Ri'dir [25].

Anti- Yo antikorları ile ilişkili sendrom en sık görülen ve en iyi tanımlanmış paraneoplastik serebellar dejenerasyon tipidir [26].

Paraneoplastik serebellar dejenerasyonda MR ve BOS incelemeleri genellikle başlangıçta normaldir ama kısa sürede BOS incelemesinde inflamatuvar bulgular ve Geç dönemde serebellar atrofiler, bazenserebellum ak maddesinde hiperintensite görülebilmektedir. Serebellar dejenerasyon tedaviye en dirençli paraneoplastik sendromlardandır ama hızlı ve etkin tedavi semptomların ilerlemesini engelleyebilir [27].

2.4.4 Opsoklonus-Miyoklonus

Opsoklonus, istemsiz, aritmik, horizontal, vertikal ve torsiyonel bileşenleriyle çok yönlü sakkadları içeren bir diskinezidir ve sıklıkla ekstremit ve gövdede miyoklonik sıçramalar, serebellar ataksi, tremor ve ensefalopati eşlik eder.

Opsoklonus miyoklonus sendromlu (OMS) çocukların yarısının nöroblastoması vardır. Erişkinlerde KHAK, göğüs ya da over kanserleri ile birlikte görülebilir. Etiyolojisi hala belirsizdir, ancak erişkin ve çocuk hastalarda otoantikorların mevcudiyeti otoimmün bir kökene işaret eder. Erişkinlerde göğüs kanseri ve jinekolojik kanseri olan hastalarda anti-Ri antikorları saptanmıştır [28].

Altta yatan tümörün rezeksiyonu ve uygun immünsüpresif tedaviyle (IVIG, plazmaferez ve kortikosteroid gibi) hastalığın seyri genellikle olumludur [29].

2.4.5 Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu

Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu (LEMS), nöromusküler kavşağı etkileyen paraneoplastik bozukluktur. Olguların yarısından fazlası KHAK ile birlikte bulunur. Nöromusküler bileşkenin presinaptik membranında bulunan P/Q tipi VGKC kanallarına karşı gelişen otoimmün yanıt sonucu ortaya çıkar [30].

LEMS'li hastaların çoğunun serumunda, %95'inde bulunur ve antikorun düzeyi ile hastalığın klinik bulgularının şiddeti arasında korelasyon vardır. Hastalar genellikle proksimal kas zaafı, azalmış veya kayıp derin tendon refleksleri ve otonomik işlev bozukluğu (kuru ağız, ortostatik hipotansiyon, anormal pupilla işlevlerine bağlı bulanık görme) ile başvururlar. [31].

2.4.6 Kronik Gastrointestinal Psödoobstrüksiyon

Kronik gastrointestinal psödoobstrüksiyonlu hastalar enterik plexus nöronlarının hasar görmesi sebebiyle kilo kaybı, sürekli kabızlık ve abdominal distansiyon şikayetleriyle kliniğe başvururlar [32].

Radyolojik görüntülemelerde ince bağırsak, kolon veya gastrik dilatasyonu göstermektedir. Özofagus manometrisi spazmları veya akalaziye gösterebilir. En sık ilişkili tümör ve antikorlar KHAK ve Hu-Ab /CV2-Ab'dir.

Subakut parasempatik ve sempatik otonomik disfonksiyon ve belirgin gastrointestinal disfonksiyona sahip bazı hastalar, nöronal otonomik ganglion tipi asetilkolin reseptörlerine yönelik antikorlara da sahip olabilirler. Bu vakalarda, ana ilişkili tümörler timoma ve KHAK'dır [33].

2.4.7 Duyusal Nöropati

Kanser ilişkili nöropati; periferik sinirin tümöral infiltrasyonu, enfeksiyon, tedavi yan etkisi gibi nedenlerle ortaya çıkabileceği gibi neoplaziye sekonder immün reaksiyonun periferik sinir sisteminde yarattığı hasar sonucu paraneoplastik sendrom olarak da gözlenmektedir. Sinirin demiyelinizan veya aksonal, motor, duysal veya otonomik tüm periferik nöropati tipleri kanserle ilişkili olarak ortaya çıkabilir [34].

En sık karşılaşılan tümör KHAK ‘dır ancak hematolojik malignansiler ve adenokarsinomlarla da birlikteliği gösterilmiştir. Hastalar sıklıkla bacaklardan daha çok kolları içeren asimetrik dağılım gösteren ağrı ve paretezilerden şikayetçidir. Zaman içerisinde ağrı, uyuşma, ekstremitate ataksisi ve ellerin psödoatetoik hareketleri ile karakterizedir [34, 35]

BOS incelemesi genellikle patolojik sonuçlar verir. Elektrofizyolojik çalışmalarda duysal sinir aksiyon potansiyellerinin alınamadığı veya küçük amplitüdü olduğu, motor ileti incelemelerinin ise normal veya hafif azalmış olduğu görülür. En sık pozitifliği saptanan antikör anti-Hu antikörleridir ve genellikle KHAK ‘de tespit edilir Hastalarının çoğunda Hu-Ab, CV2-Ab veya amfifizin-Ab bulunur [36].

Tedavi diğer paraneoplastik sendromlarda olduğu gibi primer tümörün tedavisi olup diğer immün tedaviler kullanılabilir.

2.4.8 Miyelopatiler

Omurilik, paraneoplastik immünitenin baskın hedefi olabilir. Hu, CV2 veya amfifizin antikoru pozitif olan hastalarda ensefalit ile beraber veya tek başına medulla spinalis tutulumu görülebilir. Bazen bu tutulum ön planda ön boynuzda bulunan motor nöronları etkilediği için hastalar akut/subakut başlangıçlı motor nöron hastalığı benzeri bulgularla başvurabilir [37].

Paraneoplastik miyelopatiye sıklıkla KHAK, meme kanseri ve timoma eşlik eder. İmmünoterapi ve kanser tedavileri çok etkili değildir [38].

2.4.9 Stiff-Person Sendromu

Stiff-Person sendromu agonist ve antagonist kas gruplarının birlikte kasılması ile beraber duysal uyaranlara bağlı olarak ağrılı spazmlarla birlikte aksiyel kaslarda belirgin olarak sertlik ile karakterize nadir görülen bir nörolojik hastalıktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, stiff-man sendromunun, omurilik gri mad-
desinde bulunan GABAerjik internöronların antikorlar tarafından zedelenmesi sonu-
cu ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Hastaların yaklaşık % 70' inde GAD-Ab'nin tespiti
otoimmün bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir [39, 40].

Hastaların ancak %5 kadar kısmı paraneoplastiktir. Eşlik eden tümörler genel-
likle meme, kolon ve akciğer kanseri, Hodgkin lenfoma ve malign timomadır. Para-
neoplastik varyantında amfizinin antikorları görülmesi beklenir [41].

Elektromiyografi, istirahat halinde etkilenen kaslarda sürekli bir motor birim
aktivitesinin varlığını ortaya koymaktadır. Stiff-man sendromu tedaviye iyi cevap
veren paraneoplastik sendromlardandır ve tümör rezeksiyonu, kortikosteroid ve int-
ravenöz immünglobulin (İVİG) ile tedavi genellikle mümkündür [4].

2.4.10 Retinopati

Görsel yakınmalarla seyreden başlıca paraneoplastik sendromlar kanser ilişki-
li retinopati ("cancer associated retinopathy"; CAR), melanoma ilişkili retinopati
("melanoma associated retinopathy"; MAR) ve paraneoplastik optik nöropatidir.
Hastalar tipik olarak ışığa duyarlılık, görme keskinliği ve renk görmeyle ilgili anor-
malliklerin yanı sıra gece körlüğü, uzamış karanlık adaptasyonu ve skotoma gibi
belirtilerden yakınır [42].

Tespit edilen kanser çoğu durumda KHAK olmakla birlikte, jinekolojik, gö-
ğüs ve endokrin kanserlerde de görülebilir. Bulunan ilk ve en yaygın antikor, rekove-
rin proteini. Ancak rekoverin antikoruna dışında 15 farklı çeşit antijen proteini de
tanımlanmıştır Bipolar tabakaya yönelik bazı antikorlar tarif edilmiştir, ancak anti-
jenler şu ana kadar tanımlanmamıştır. CAR'de hedef yapı fotoreseptörlerde bulunan
antijenlerdir ve rekoverin antikoruna, CAR ile ilişkili pek çok antikordan sadece biri ve
en sık saptananıdır. MAR'da hedef yapı retinal bipolar hücrelerdir ve bu hücrelerde
bulunan hedef antijenler henüz tam olarak tanımlanamamıştır. CV2 antikoruna ve
KHAK paraneoplastik optik nöropatiye sıklıkla eşlik eder [43, 44].

2.4.11 Enflamatuar Miyopatiler

Dermatomiyozit, polimiyozit ve inklüzyon cisimciği miyozitinde birincil kli-
nik özellik kas zaafı ve kolay yorulmadır. Polimiyozit ve dermatomiyozitte kas zaafı

simetrik ve proksimal ağırlıklı iken, inklüzyon cisimciği miyozitinde asimetrik olma ve distal kasları tutma eğilimindedir. Dermatomiyozite özgü karakteristik deri bulguları bu hastalığı polimiyozitten ayırır. Kreatin kinaz düzeyleri polimiyozit ve dermatomiyozitte oldukça yüksek seyrederken, inklüzyon cisimciği miyozitinde normal veya hafif yüksek olabilir [45, 46].

Dermatomiyozit, inflamatuvar miyopatiler arasında kanserle beraber en sık görülenidir. Malignite riski dermatomiyozitte %27-40, polimiyozitte %15-18 ve inklüzyon cisimciği miyozitinde %23 olarak bildirilmiştir [46]. Dermatomiyozit ile ilişkili kanser, yumurtalık, akciğer, pankreas, mide ve kolorektal kanserler ve non-Hodgkin lenfoma'dır. Polimiyozit ilişkili olanlar ise non-Hodgkin lenfoma, akciğer ve mesane kanserleridir [45].

Miyozit ilişkili antikörler gibi birçok antikör tanımlanmıştır fakat hiçbirisi tümörle net ilişkili kurulamamıştır. Paraneoplastik dermatomiyozitin tedavisi öncelikle tümöre yöneltilmelidir, ancak immünosupresif tedaviler de önemlidir.

2.4.12 Hareket Bozuklukları

Genellikle hiperkinetik hareket bozuklukları tanımlanmıştır. Anti-NMDA reseptör ensefaliti olan hastalarda sık görülebilmesi etyopatogeneizde bu antikörün rol oyanayabileceğini düşündürmektedir [47] .

Sıklıkla diskineziler karakteristik orobukkolingual hareketler ile sonuçlanır, ancak çoğu hastada gövde, karın ve ekstremiteler de etkilenir. Hastalar aynı zamanda kore, ballismus ya da opistotonik postüre de sahip olabilir Paraneoplastik kore genellikle CV2 (CRMP5) antikörleri ve KHAK ile ilişkilendirilir. Kore tek veya çift taraflı olabilir ve çoğu hastada diğer nörolojik belirtiler mevcuttur. Genellikle kaudat ve putameni içeren yüksek T2 sinyal anormallikleri ortaya koymaktadır [48].

Ri antikörleri olan hastalar; opsoklonus ve çeşitli derecelerde ekstrapiramidal rijidite, ataksi ve postural instabilite geliştirir. Bu hastalarda aynı zamanda baskın çene distonisi ve laringospazm semptomları olabilir. Hastalar, beslenme komplikasyonlarına yol açan ağız kapamada güçlük ile birlikte şiddetli çene spazmı yaşarlar [49].

2.5 Paraneoplastik Nöropatilerin Sınıflandırılması

Paraneoplastik nöropatiler (PN) kanserin periferik sinir sistemi üzerine uzak-tan etkisi sonucunda oluşabilen nadir hastalıklardır. Neredeyse bir kural olarak görülen altta yatan malignitenin tanısından birkaç ay ve/veya birkaç yıl önce nöropati ile uyumlu yakınmalar görülebilir. Oldukça karmaşık ve heterojen mekanizmalar sonucu görülen PN'lerin gelişiminden esas olarak immünolojik mekanizmalar sorumludur [50]. Tümör tarafından indüklenen immünite atağının öncül hedefi nöronun gövdesi olabilir. Bu atak belirli bir nöron tipini hedefleyebilir ve saf motor, duysal veya otonom nöropatlere neden olabilir ya da birden fazla hücre tipine zarar verebilir. En sık kombinasyonlar duysal ve otonom nöropatilerdir. Motor ve duysal tutulum oldukça az görülür.

Paraneoplastik nöropatilerin tanısı konulurken tüm nöropatilerde yapılan tanısal yaklaşımın uygulanması gereklidir [51]. Uygun görülen testler tamamlandıktan sonra PN emin olunursa tümoral süreçlerin araştırılması uygun olacaktır. Aşağıda tanısal yaklaşım özetlenmiştir.

- Klinik
- Ölçekler ve Anketler
- Biyokimyasal Tanı Testleri
- Kantitatif Duyusal Test (QST)
- Nörofizyolojik İncelemeler
- Fonksiyonel Görüntülemeler
- Deri Biyopsisi

Hastaların öncelikle ağrısının özellikleri tanımlanmalıdır. Ağrının niteliği, şiddeti, lokalizasyonu, yayılımı, azaltan artıran faktörler, zamansal dağılımı sorgulanmalı ve ayrıntılı duysal muayene ile birlikte nörolojik muayene yapılmalıdır. Nöropatik ağrı şiddet ve tanımlamasında birçok ölçek kullanılmaktadır. En sık kullanılan Leeds nöropatik ağrı ve bulgu değerlendirme skalasıdır (Lanns) [52]. Ayrıntılı biyokimyasal testler, fonksiyonel görüntüleme ve Bos incelemesi ile bazı nedenler

dışlanmalıdır. Seçili olgularda QST ve deri biyopsisi yapılabilir. Özellikle elektromiyelografi (EMG) ile hem nöropatinin varlığı hem de hangi tip bozukluğun olduğu saptanabilir. Nöropatik ağrı tanı kriterleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Nöropatik Ağrı Tanı Kriterleri [53]

1. Ağrının belirgin bir nöroanatomik dağılım göstermesi
2. Hikayede periferik veya santral sinir sistemini etkileyecek hastalık veya lezyon olması
3. Belirgin nöroanatomik dağılımın en az bir tanı testi ile doğrulanması (EMG vb)
4. Periferik veya santral sinir sistemi hastalık ve/veya lezyonunun en az bir tanısal test ile doğrulanması (AKŞ, radyolojik inceleme vb)
Nöropatik ağrı tanısı: “kesin” 1+2+3+4 “olası” 1+2 ve 3 veya 4 “mümkün” doğrulayıcı test olmadan 1+2
EMG:elektromiyelografi, AKŞ:Açlık kan şekeri

Ayrıntılı ayırıcı tanı değerlendirilmesi yapıldıktan sonra PN ilişkili kanserin gösterilmesi, serum veya BOS’daki antikorların saptanması ile konulur. BOS incelemeleriyle beraber kanserin saptanmasına yönelik görüntülenmeler tanı konulması adına yararlı olabilecek yöntemlerdendir. BOS incelenmesinde inflamatuvar özellikler görülebilir. Lenfositik pleositoz, protein artışı, oligoklonal bantlanmalar ve yüksek IgG indeksi PN tanısı konulurken sıkça karşılaşılan bulguları oluşturmaktadır. BOS’a atipik hücrelerin varlığı araştırılmalıdır.PN olgularında mutlaka tutulan bölgenin nörogörüntülenmesi yapılmalıdır. Bunun için MR görüntülemesi faydalı olacaktır. Ayrıca kontrastlı sekansların eklenmesi ayırıcı tanıları açısından da yol göstericidir. Ge-

rek görüldüğünde FDG-PET incelemesi primer tümörlerin ve metastazların gösterilmesi adına uygulanacak yararlı bir yöntemdir.

Paraneoplastik nöroptileri erken dönemde ve doğru şekilde tanımanın birçok önemli faydası vardır. Birincisi; nöropatinin saptanması sistemik kanserin başlangıç veya nüks fazında yakalanmasını sağlayabilir. İkincisi; nöropatiye bağlı fonksiyon kaybı geliştikçe tedaviye alınan yanıtta daha yetersiz olacaktır. Üçüncüsü; PN'ler birçok nedene bağlı gelişebilir. Örneğin; kemoterapiye sekonder, paraneoplastik, tümör infiltrasyonu gibi...Bu nedenlerin ayrımı uygun tedavinin bulunmasında çok önemlidir.

2004 yılında PNS-Euronetwork konsorsiyumu tarafından önerilen PNS kriterleri halen geçerli olmakla birlikte nöropatiler açısından yenilenmeye ihtiyaç duyulmaktadır. PN'lerin sınıflandırması Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Paraneoplastik Nöropatilerin Sınıflandırılması [54].

NÖROPATİ	KANSER	RAPORLANAN VAKA SAYISI	ANTİKOR VE DİĞER BİYOMARKERLER	DİĞER KRİTERLER
<u>Nöropatiler</u>				
Duysal Nöropati	KHAK 80% - HL ve diğer kanserler	>500	Hu, CV2/CRMP5, diğer	
Alt Motor Nöron Hastalıkları	KHAK-HL-karsinoma	<20	Hu yalnızca KHAK ile birlikte	Tümör tedavisiyle düzelme
Duysal ve Motor Miks Tip	KHAK 70%	<200	Hu	
Otonom Nöropati	KHAK 70% - HL ve diğer kanserler	KHAK<200 Diğer<10	Hu, (ganglionik AChR)	Bazı HL immünoterapi ile düzelme
<u>Sensörimotor Nöropati Gamopati İlişkisi</u>				
Aksonal	Karsinoma ve HL	Çok nadir	Genellikle yok	Tümör tedavisiyle düzelme
Aksonal ve Demiyelizan	KHAK, timoma	<50 CV2/CRMP5 AB	CV2/CRMP5	

Demiyelizan (CIDP)	Karsinoma ve NHL	<50	Nadir CV2/CRMP5	Tümör tedavisiyle düzelme
Vaskülitik Nöropati	KHAK, NHL ve diğer karsinoma	<50	Nadir Hu	Tümör tedavisiyle düzelme
Sensörimotor Nöropati Gamopati ilişkili				
Aksonal duysal ve ağrılı	AL amiloidoz ve myelom	>500	Hafif zincir	
Demiyelizan	Waldenström	>500	Anti-MAG IgM k	
	NHL	<10	Antigangliozid IgM	
	Osteosklerotik myelom ve plazmositom (POEMS)	>400	IgG I VEGF	
Vaskülitik nöropati	Tip 1 kriyoglobüline-mi lenfopati	>200	Kriyoglobulin	
Nöromiyotoni				
Nöromiyotoni	Timoma (NHL ve KHAK) 30%	<100	Caspr2 ve Netrin 1 reseptör	
HL, Hodgkin lenfoma; KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri; NHL, non-Hodgkin Lefoma; POEMS, polinöropati-organomegali-endokrinopati-M band deri değişikliği; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü				

2.5.1 Paraneoplastik Duyusal Nöropati

Duyusal nöropati, dorsal kök ganglionundaki duyu nöronlarının kaybından kaynaklanan klasik bir paraneoplastik nörolojik sendromdur [55]. Duyusal nöropatilerin %80'den fazlası KHAK ilişkilidir. Ancak meme tümörü, lenfoma, timoma ile ilişkili birçok vaka bildirilmiştir [56, 57]. Klinik haftalar içerisinde subakut veya hızlı progresif seyirli olabilir. Bunun yanında hastaların% 10'unu kronik seyirli olabilir. Semptomların başlangıcında eller ve ayaklarda hissedilen oldukça asimmetrik uyuşukluk vardır. Tüm duyu modaliteleri etkilenebilir. Derin tendon refleksi kaybolabilir. Bazı hastalarda şiddetli ağrı, paestezi, allodini ve duysal ataksi görülebilir. Şiddetli seyreden vakalarda sensorinöral hipoakuzi, tad değişikliği ve yüzde uyuşma olabilir [58].

Laboratuvar çalışmalarında, paraneoplastik duyuşal nöronopatıyı farklı nedenlere bağı gelişebilen duyuşal nöronopatilerden ayırt etmede onkonöral antikor (özellikle Hu) varlığı en hassas yöntemdir [59]. Anti-Hu dışında anti-CV2 ve amfifizin antikorlarına bağı gelişebilen formlar tanımlanmıştır. Özellikle anti-CV2'e bağı gelişebilen duyuşal nöronopatilerde nörofizyolojik testlerde motor etkilenim ve demiyelinizan tutulum görölmesi sıktır [35]. Her ne kadar antikor varlığı tanıda önemli olsa da bazı vakaların seronegatif olabileceğı unutulmamalıdır [60].

2.5.2 Paraneoplastik Motor Nöropati

Subakut seyirli, bulber kaslarında etkilendiğı alt motor nöron tutulumu ile uyumlu semptomları olan hastalarda paraneoplastik tutulum varlığı akla gelmelidir. Lenfoma tanıli hastalarda genellikle güçsüzlük tanı konulduktan sonra ortaya çıkar ve özellikle asimetrik oluşu, bacaklarda daha belirgin oluşu dikkat çekicidir. Kas güçsüzlüğü çok nadir ağırdır ancak ilerleyici olabilir. Anti-hu ilişkili izole alt motor nöron tutulumu tam tersine ilerleyici değildir [61]. Altta yatan kanser sıklıkla KHAK'dır. Anti-hu dışında anti-CV2 ilişkili olabilir.

Meme kanseri ilişkili durumlarda genellikle üst motor nöron etkilenimi beklenir. Ancak alt motor nöron tutulumu ile seyreden anti-yo ilişkili serebellar ataksinin eklendiğı bir vaka da bildirilmiştir [62].

2.5.3 Paraneoplastik Otonom Nöropati

En sık enterik plseksusda nöron kaybın bağı gelişen izole, ağır gastrointestinal dismotilite sendromu görölür. Bu sendrom genellikle KHAK ilişkilidir. Hastalarda bulantı, erken doyma, kalıcı kabızlık, kilo kaybı ve abdominal distansiyon görölür. Görüntülemelerde obstrüksiyon belirtisi olmaksızın genişlemiş bağırsak düğümlemeleri olabilir. Bazı hastalarda klinik seyir belirtileri sırasında duyuşal nöronopati veya daha yaygın bir otonom işlev bozukluğu gelişebilir [63].

Daha az sıklıkla görölün sempatik ve parasempatik fonksiyonların etkilendiğı subakut pandisotonomi sendromu genellikle paraneoplastik kabul edilmez ama otonom sinir sisteminin etkilenimi paraneoplastik nedenlere bağı olabileceğı şüphe çekicidir [64, 65].

Tanı genellikle altta yatan bir KHAK bulunan hastalarda Hu antikorlarının saptanmasıyla doğrulanır. Paraneoplastik otonom nöronopatili hastaların % 20 kadarında ganglionik asetilkolin reseptör (AChR) antikorlarını bulunabilir [66]. Bununla birlikte, ganglionik AChR antikorları paraneoplazi belirteçleri değildir ve genellikle otoimmün otonom nöropati hastalarında tanımlanırlar [64].

2.5.4 Gamopati İlişkisiz Paraneoplastik Sensorimotor Nöropatiler

Paraneoplastik sensorimotor nöropatiler ile ilişkili kanserlerin tespiti oldukça zordur. Kanser sıklığı nöropatinin türüne göre çok değişkenlik gösterir. Örneğin; duyuşal nöronopatide % 47'e kadar yükselebilirken Guillain-Barre sendromunda (GBS) % 1.7'e kadar düşebilir [67].

Paraneoplastik sensorimotor nöropatilerin belirgin ayırt edici klinik özellikleri yoktur, genellikle KHAK ile ilişkili olup subakut seyirlidir. Birçok adenokarsinoma, melonoma, seminoma ve lenfoma ilişkili vaka görülmüştür. Onkonöronal antikorlar sıklıkla negatif olabilir. En sık CV2 ve hu antikorları ile birliktelik gösterilmiştir.

Paraneoplastik sensorimotor nöropatiler GBS, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), Miller-Fisher sendromu veya iletim bloklu multifokal motor nöropatinin tanı kriterleri uyuşabilir bu yüzden tanı koymal oldukça güçtür [68]. Vaka çalışmaları analiz edildiğinde GBS ile Hodgkin lenfoma ve KHAK'nin birlikteliği gösterilmiştir [69].

Paraneoplastik demiyelinizan nöropatiler CIDP'i taklit edebilir, ancak kanser ile birliktelik net ortaya konamamıştır [70]. Aynı zamanda monoklonal bandlı Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomaların da paraneoplastik demiyelinizan nöropatlere neden olduğu bildirilmiştir [71, 72]. Diğer taraftan büyük hücreli lenfomalar periferik sinirlerin direkt infiltrasyonuna (nörolenfomatozis) bağlı olarak demiyelinizan nöropati gelişmesine neden olabilir.[73]

2.5.5 Gamopati İlişkili Paraneoplastik Sensorimotor Nöropatiler

Paraneoplastik sensorimotor nöropatilerin saptanması, IgA veya IgG ilişkili paraproteinemiler olan multipl miyelom, sklerotik miyeloma ve IgM ilişkili paraproteinemiler olan Waldenström makroglobulinemi, non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi tanılarının erken dönemde konmasında fayda sağlar. Periferik nöropati ve IgM paraproteinemilerin yaklaşık %30'unun altında Waldenström makroglobulinemi ve lenfoma saptanmıştır. Bu hastaların kanser saptanmayan olgular ile kıyaslandığında IgM paraproteinlerinin daha az sıklıkla anti-MAG antikorları içerdiği görülmüştür [74]. Waldenström makroglobulinemisi ilişkili nöropatiler heterojendir. 40 hasta içeren bir çalışmada 15 hastada (%37.5) demiyelinizan nöropati, 25 hastada (%62.5) aksoal nöropati saptanmıştır [75].

Osteosklerotik miyelomlar tüm miyelom vakalarının yalnızca %5'i kadardır. Ancak hastaların %50'inden fazlasında kanser tanısı konmasından önce periferik nöropati gelişir. Nöropati genellikle kronik, distal ve kalın lifleri tutan sensorimotor tiptedir. Motor belirtilerin ön planda oluşu bu hastalık CIDP ile karışabilir.

POEMS sendromu tipik olarak polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişikliklerinin görüldüğü multisistem nadir bir hastalıktır. Sıklıkla polinöropatinin ilk semptom olması ve karakteristik özelliklerinin CIDP'e benzemesinden dolayı yanlışlıkla CIDP tanısı alabilir. CIDP'de tedaviye iyi yanıt alınabilirken POEMS'te aynı tedavi etkili olmaz. Bu yüzden tanınması oldukça önemlidir. Peoms sendromu CIDP ile kıyaslandığında daha uniform demiyelinizasyon ve daha ağır aksonal kayıp görülür [76, 77].

2.5.6 Paraneoplastik Vaskülitik Nöropatiler

Paraneoplastik vaskülitler sinirleri ve bazen de kasları herhangi bir sistemik vaskülitik tutulumla bağlı klinik kanıt olmaksızın etkileyebilir. Bu hastalık oldukça az sıklıkla görülür. Özellikle prostat, böbrek, gastrointestinal ve akciğer kanserleri ve lenfomalarla ilişkilidir [78-80].

Klinik genellikle progresif, başlangıçta simetrik ağırlı sensorimotor nöropati ile uyumludur. Mononöritis multipleks daha az sıklıkta görülebilir. Paraneoplastik vaskülitlerde tipik olarak eritrosit sedimentasyon hızı ve BOS proteininde artış görü-

lür. EMG’ de asimetrik tutulumun eşlik ettiği multifokal mononöropati veya diffüz aksonal polinöropati saptanabilir [81]. Sinir biyopsisinde damar duvarında ve perivasküler alanda enflamasyon görülür. Enflamasyon analiz edildiğinde hastalığın CD8+ T tetiklenmiş olduğu söylenebilir. Ayrıca sinir ve kas biyopsileri birlikte yapıldığında vaskülit gösterme olasılığının artacağı akılda tutulmalıdır [82].

2.5.7 Nöromiyotoni

Nöromiyotoni spontan ve sürekli kas lifi aktivitesine neden olan periferik sinirlerin hipereksitabilitesi sonucu gelişen nadir bir hastalıktır. İlk defa 1961’de bu klinik sendromu tanımlayan Isaacs adıyla da anılmaktadır [83]. Myastenia gravis, timoma, malignite ve inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ile ilişkili nöromiyotoni tabloları bildirilmiştir. En sık timoma daha az sıklıkta KHAK ve lenfoma ile birlikte görülebilir. Klinik bulgular istirahat sırasında kaslarda seyirme ve katılık, istemli kontraksiyondan sonra gecikmiş gevşeme ve hiperhidrozis ile şeklidir. Serum kreatin kinaz seviyeleri yükselmiş olabilir ve bazı hastalarda insomnia, duygu durum değişiklikleri ve halüsinasyonlar gibi santral sinir sistemi bulguları olabilir [84]. Bu grup hastalarda timoma sıklığı fazla olup hasatlık morvan sendromu olarak da adlandırılmaktadır [85].

Elektronörofizyolojik incelemede, ritmik ve sürekli olarak kas gruplarını ateşleyen, spontan nöromiyotonik boşalmalar karakteristiktir. Ya motor ünit ya da tek lif boşalmaları ile ortaya çıkan değişik konfigürasyonda dalga formları görülebilir (her saniyede 300 impulsa ulaşan yüksek frekans oluşabilir) (150-250Hz). Yüksek frekans ve dereceli olarak azalan tekrarlayıcı boşalmalar görülür [86].

İmmun aracılı nöromiyotoni başlangıçta voltaj-kapılı potasyum kanallarına, spesifik olarak dendrotoksin-duyarlı hızlı potasyum kanallarına yönelik antikorlarla olduğu düşünülmüştür. Ancak son çalışmalar ışığında bir juksta paranodal membran proteini olan Caspr2’e karşı oluşan antikorlarca geliştiği kabul edilmiştir [87]. Yakın zamanda timomalı hastalarda netrin 1 reseptörlerine karşı gelişen antikorların anti-Caspr2 antikorları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [88]. Tedavide öncelikle altta yatan tümörün çıkarılması sonrasında immünoterapi ve plazmerez kullanılır.

Nöopatili hastalarda ne zaman tümör araştırılması gerektiğine dair bilgiler Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Nöropatili hastalarda tümör araştırılmasında yönetim [54]

Nöropatili bir hastada ne zaman tümör araştırılmalıdır?	
Duysal nöropati (+)	Özellikle subakut ve ağrılıysa, anormal BOS ve hafif motor ileti bozukluğu mevcut ise
Nöromiyotoni (+)	
Nöroonkonal antikor (+)	
Monoklonal gamopati (+)	Gammopati, serumda yalnız plazmasitoma veya kriyoglobülinemi ile saptanamayabilir
Santral ve otonom sinir sisteminin eş zamanlı uyarılması (+)	Özellikle subakut gelişmişse
BOS enflamasyonu (+)	Enfeksiyon hastalıkları dışlandığında
Nadir görülen bir nöropati varlığı (+)	Tedaviye yanıtı, aksonal kayıpla birlikte ağır ve hızlı seyir mevcut ise
BOS, beyin omirilik sıvısı	

2.6 Paraneoplastik Sendromlarla İlişkili Antikorlar

İlk kez 1985’ te anti-Hu’nun tanımlanmasından bu yana paraneoplastik sendromlarla ilişkili birçok antikor tanımlanmıştır [89].

Antikorların isimlendirilmesi yapılırken iki farklı sistem kullanılmıştır. İki farklı çalışma grubu bir antikor grubunun isimlendirilmesini ve reaktivitesini tanımlarken iki farklı metod kullanmıştır. Bir grup antikorları isimlendirirken hastanın soyadının ilk iki harfini kullanarak isimlendirme yapmıştır. Diğer grup ise başlangıç olarak yalnızca bir tanımlandırma methodu kullanmıştır (immünohistokimya) ve bu antikora isim koyarken boyama paternlerine göre isim vermiştir [90, 91].

Uzun zamandır antikor reaktivitelerinin ölçülmesi için immünohistokimya ve western blot olmak üzere iki metoda bağlı kalmıştır.

2.6.1 Onkonöral Antikorlar ve Diğer Nöronal Antikorlar

Onkonöral antikorlar sıklıkla ‘paraneoplastik antikorlar’ ya da ‘nöronal antikorlar’ olarak isimlendirilirler

Paraneoplastik nörolojik sendromlar onkonöral antikorların varlığı ile ilişkilidir. Paraneoplastik sendromlarla ilişkilendirilmiş klasik onkonöral antikorlar: Hu, Yo, CRMP5, Amfifizin, Ri ve Ma2 proteinleridir. Bu antikorlar ektopik olarak bir nöronal antijeni eksprese eden bir tümöre karşı oluşturulan bir bağışıklık tepkisinin sonucudur.

Klasik onkonöral antikorlar hücre içi antijenlerse yöneliktir ve altta yatan malignite ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. Buna karşın hücre yüzeyi antijenlerine yönelik onkonöral antikorlar (anti-NMDAR, VGKC, AChR) daha zayıf bir tümör ilişkisine sahiptir [12].

Bu antikorlar dışında kısmen karakterize edilmiş onkonöral antikorlar da vardır. Bu onkonöral antikora örnek olarak, paraneoplastik serebellar dejenerasyon ve KHAK ilişkili anti-Zic antikor, Hodgkin lenfomalarında bulunan anti-mGluR antikoru, LEMS ve KHAK hastalarında bulunan anti-SOX antikorları verilebilir. [92-94].

Son yıllarda nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiş birtakım nöronal antikorlar tanımlanmıştır fakat bu antikorların kanser ile ilişkilendirilmesi tam olarak kanıtlanamadığı için bu antikora onkonöral antikorlar terimi yerine ‘nöronal antikorlar’ terimi kullanılmaktadır. Bunlar: glutamat reseptörlerine karşı olan NMDAR ve AMPAR antikorlarını, GABA_A antikorlarını, glisin antikorları, voltaj bağımlı potasyum kanalı (VGKC) ilişkili proteinleri (Lgi1 ve Caspr2), AChR antikorlarıdır [12].

Onkonöral antikorlarla nöronal antikorlar karşılaştırıldığında bu antikorların sıklıkla yüzey ve sinaptik antijenlere karşı üretilen antikor olduğu görülür. Bu nedenle nöronal antikorların araştırılması, merkezi sinir sisteminin antikor ilişkili hastalık kavramının anlaşılmasında önemli olmuştur.

2.6.2 Onkonöral Antikorların Patojenite ile İlişkisi

Geçmişte onkonöral antikorların paraneoplastik sendromlardaki patojenik rolünün tanımlanması ve kanıtlanması zor olmuştur. Hücre içi antijenlere karşı antikorların saptandığı olgular antijene özgü CD8⁺ T hücre infiltrasyonu, ilerleyici nöron yıkımı ve immünoterapiye iyi yanıt vermeyen nörolojik özrürlük artışı ile seyreder-

ken, nöronal sinaps ve hücre membranı antijenlerine karşı antikorların saptandığı olgularda nöron kaybının olmadığı ve tedaviye yanıtı bir seyir gözlenmektedir.

Bu nedenle, klasik PNS'nin muhtemelen T-hücresi aracılı bozukluklar olduğu ve onkonöral antikorların sadece paraneoplastik etiyolojinin tanısında yardımcı olduğu düşünülmektedir [12, 50].

2.6.3 Onkonöral Antikorların Tespiti

Onkonöral antikorların saptanmasındaki standart metodlar: sıçan beyin dokusuna indirekt immünfloresan uygulanması, hastanın BOS veya kan serumunda antikorların spesifik bağlanma paternlerinin gösterilmesi ve rekombinant proteinlerin ve nöronal ekstraktların kullanılmasıyla yapılan immünblotlama teknikleridir.

İmmunofloresan yöntemde, serum veya BOS seyreltilerek antikor miktarı kantifikasyonu ölçülür ve serum antikor seviyeleri genellikle bir titre olarak verilir. İndirekt immünofloresan yöntem, bir defada birçok antikorun taranması avantajına sahiptir, ancak bu yöntemin duyarlılığı ve özgünlüğü nispeten düşüktür [95].

İmmünblotlamada ise, rekombinant proteinler veya beyin ekstraktları ile reaksiyona giren serum örnekleri ile gerçekleştirilir. İmmünblotlamada pozitif çıkan sonuçlar immünfloresan yöntemle de konfirme edilmelidir. ELISA yöntemi de onkonöral antikorların tespitinde kullanılabilir ancak görüntülenme işlemi için pek sık başvurulmuş bir yöntem olarak kullanılmamaktadır [96].

2.6.4 Onkonöral Antikorların Spesifitesi ve Sensivitesi

Paraneoplastik etyolojiyi düşündüren ve nörolojik semptomları olan hastaların serumlarında iyi karakterize edilmiş onkonöral antikorların bulunma olasılığı çok yüksektir. Bunun yanı sıra bazen onkonöral antikorlar nörolojik sendromu bulunmayıp kanseri olan hastalarda da saptanmaktadır. Nörolojik semptomları olmayan hastalarda genellikle düşük seviyede antikor bulunur, ancak zaman zaman hastalar sinir sisteminde herhangi bir belirti veya bulgu olmaksızın yüksek seviyelerde antikor barındırır. Bu nedenle antikorlar ve kanser arasındaki ilişki, nörolojik semptomlar ve onkonöral antikorlar arasındaki ilişkiye göre daha sağlamdır [95, 97].

Onkonöral antikorlar sağlıklı bireylerde çok nadirdir. Yüksek sayıda sağlıklı yetişkinden alınan kan örnekleriyle yapılan bir çalışmada, onkonöral antikorlar %1'den daha az bir oranda gözlemlenmiştir [98].

PNS kriterleri, nörolojik semptomları olan hastalarda antikorun pozitif olmasının etkisi önemlidir. İyi karakterize edilmiş antikora eşlik eden bir nörolojik semptomun gözlemlenmesi kanser olmasa ya da semptomlar atipik olsa dahi paraneoplastik sendromu yüksek olasılıkla gösterir. Onkonöral antikor düzeyleri, başarılı tedaviden sonra bile uzun süre yüksek kalabilir [99]. Nörolojik semptomların tedavisine ve stabilizasyonuna tam yanıt veren hastaların antikor düzeylerini düşürme olasılığı daha yüksektir ancak antikor düzeylerinin belirlenmesi, PNS'nin nihai sonucunun belirlenmesinde yararlı değildir [100].

Nörolojik semptomları olmayan bireylerde potansiyel kanser belirteçleri olarak onkonöral antikorların kullanımını destekler kanıt yoktur. Klinik uygulamada, antikor analizi, PNS'den şüphelenilen nörolojik semptomları olan hastalarla sınırlı kalmalıdır.

İyi karakterize edilmiş onkonöral antikorlar, PNS'li hastaların yaklaşık % 50-60' ında bulunur. Bu nedenle, PNS hastalarının önemli bir kısmı seronegatifdir [4].

Onkonöral antikorları ve nörolojik semptomları olan hastalar kanser açısından iyice araştırılmalıdır. Uluslararası kılavuzlar, PNS şüphesi yüksek ancak onkonöral antikor saptanamayan hastaların klinik ve radyolojik olarak 4 yıla kadar takip edilmesini önermektedir [6, 101].

2.7 Paraneoplastik Nöropatilerle İlişkili Onkonöral Antikorlar

Paraneoplastik nöropatilerle ilişkili belli başlı antikorlar anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2/CRMP5, anti-amfifizin, ANNA-3, anti-Ri, recoverin şeklinde özetlenebilir.

2.7.1 Anti-Hu

Paraneoplastik antikorların içerisinde en sık ortaya çıkan antikorun anti-Hu olduğu tespit edilmiştir [89]. Tüm nöronların sitoplazması ve çekirdeğinde bulunan 35-40 kDa'luk proteinlerdir. Hu antikoruна sahip hastalara en sık KHAK eşlik eder.

Bunun yanısıra Hu antikoruna sahip bu hastalar jinekolojik bir kanserin olmayışı, MSS'nin inflamasyonu ve serebellar Purkinje hücreleriyle sınırlı olmayan nöronal dejenerasyona sahip oldukları için anti-Yo'lu hastalardan farklıdır. En sık görülen nörolojik sendromlar; ensefalit, beyin sapı ve kranyal sinir disfonksiyonu LEMS ve duysal nöropatidir. Bu sendromlara hastaların %40'ından fazla bir oranda rastlanır. BOS normal olabilir, ancak daha tipik olarak hafif bir inflamasyon gözlenir [102].

2.7.2 Anti-Yo

Anti-yo sıklıkla paraneoplastik serebellar dejenerasyon ile ilişkilidir.. Anti-Yo antikorları (Yo-Ab), serebellar Purkinje hücrelerinin sitoplazmasında, karakteristik olarak granüler desenle ifade edilen iki farklı 34 ve 62 kDa proteinlerinden oluşur [103]. Anti-Yo sitoplazmik proteinler olan CDR2/PCD17'yi tanır ve c-MYC protein ile özellikle etkileşime girerek aktivitesinin down-regulasyonunu düzenler. CDR2 / PCD17 regülasyonu post transkripsiyonel olarak düzenlenir ve fizyolojik olarak dokuların ekspresyonunu sınırlar [104].

Anti-Yo antikoruna çoğunlukla kadın hastalarda rastlanmaktadır. Klinik semptomlar, hastaların % 50'sinden fazlasında ilişkili tümörün saptanmasından önce serebellar ataksi görülür. Hastaların büyük bir kısmı bu nörolojik tutulumun sonucunda ölmektedir [27].

Sinir sisteminin diğer seviyelerindeki tutulum belirtileri yaygındır; ancak genellikle hafiftir; Bunlar arasında duygusal kondisyonun değişimi, hafıza eksikliği, hiporefleksi ve periferik nöropatiyi düşündüren hafif duyu şikâyetleri yer alır. İlgili kanser genellikle jinekolojiktir, en sık görülenleri over kanseri ve meme kanseridir [25].

2.7.3 Anti- CV2/CRMP5

Anti-CV2 / CRMP5 antikorları (CV2 / CRMP5-Ab), erişkin beyinde oligodendrositlerin bir alt kümesi tarafından eksprese edilen 66 kDa'lık gelişimsel olarak düzenlenmiş bir beyin proteinini tanır. CV2 / CRMP5 antikorunu taşıyan olan hastalar çoğunlukla erkek (% 70) olup yaş ortalaması 62'dir. Çoğu vakada nörolojik bozukluklar kanser tespitinden önce başlar veya kanserle aynı zaman aralığında göz-

lemelenir. En sık gözlemlenen ilişkili tümör %60 oranında KHAK olup diğer ilişkili kanserler malign timoma ve uterus sarkomalarıdır. CV2 / CRMP5-Ab'li hastalarda görülen nörolojik bozukluklar esas olarak polinöropati (% 59) ve serebellar ataksi (%60) olmakla birlikte, limbik ensefalit, LEMS ve ensefalomyelit de gözlenmektedir.

Retinopati, optik nevrit ve kore, CV2 / CRMP5-Ab olan hastalarda sık görülür ve serebellar ataksi ile ilişkili olabilir [105, 106].

2.7.4 Anti-Amfifizin

Anti-amfifizin antikorları (amfi-Ab), serebellum aksonal sinapslarda eksprese edilen 128 kDa antijeni tanımaktadır. Başlangıçta Stiff-Man sendromu ve meme kanserli hastalarda bulunduğu bildirilmiştir [107]. Anti-amfifizin antikorları KHAK ile birlikte görüldüğünde paraneoplastik ensefalomyelit veya duysal nöronopatiye de sebep olabilir. [108].

2.7.5 ANNA-3

Bu antikör, serebellar Purkinje nöronlarının ve aynı zamanda renal glomerüller podositlerin çekirdeğine bağlanır. Serebellum ve KHAK'da 170 kDa antijeni tanıır. 11 hastayla yapılan bir çalışmada nörolojik olarak, bu hastalarda sensorimotor nöropati, serebellar ataksi, miyelopati ve beyin sapı ve limbik ensefalit gözlemlenmiştir. Dokuz yetişkinin tümünde KHAK , akciğer adenokarsinomu veya özefageal adenokarsinoma gibi intratorasik bir neoplazma bulunmuştur [109].

2.7.6 Anti-Ri

İmmünohistokimyasal testlerde anti-Ri antikorları (Ri-Ab) snir sistemindeki tüm nöronların çekirdeğini Hu-Ab ile görülenle aynı paternde lekelemektedir. Bununla birlikte, Ri-Ab, insan nöronal immunoblotları üzerindeki 50 ve 80 kDa proteinlerinin iki grubuna bağlanmaları ile ayırt edilirler. Ri-Ab, ağırlıklı olarak akciğer kanseri ile birlikte opsoklonus-miyoklonus sendromu taşıyan erişkin hastalarda gözlenir. Çocuklarda nöroblastoma ve kadınlarda meme kanserleriyle de ilişkilidir [110].

2.7.7 Anti-Rekoverin

Paraneoplastik retinopati ilişkili en sık bulunan antikor, fotoreseptör rekoverin 23kDa proteinlerdir. Bunun dışında yaklaşık 15'den fazla antijen tanımlanmıştır. Antikorlar en sık bipolar tabakaya karşı olanlardır. Genellikle KHAK olmak üzere jinekolojik, meme ve endokrin kanserler ile ilişkilidir [44].

2.8 Meme kanseri ve Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar Arasındaki İlişki

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser tipidir ve kadınlarda ölüme neden olan kanserler arasında da 2. sırada gelir. Sağlık Bakanlığı'nın verileri incelendiğinde ise Türkiye'de meme kanseri insidansının kadınlar arasında %35 oranında olduğu görülmektedir.

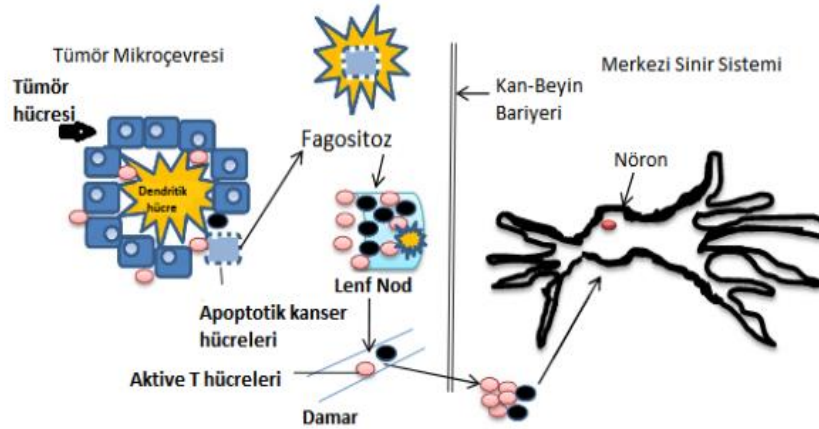
Meme kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri demografik (yaş, etnisite/ırk), reproduktif öykü (menarş yaşı, parite, ilk canlı doğum yaşı, menapoz yaşı), ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinen veya şüphe edilen BRCA 1/2, p53, PTEN veya diğer gen mutasyonları), çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi [örneğin Hodgkin hastalığı tedavisi nedeniyle], hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı) ve diğer faktörler (meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobular karsinoma in situ (LCIS), dens meme yapısı, vücut kitle indeksi (BMI) olarak sınıflandırılabilir [111].

Meme kanseri ilişkili PNS'lerin ne sıklıkta ve nasıl ortaya çıktıkları hakkında yeterli bilgi sahibi değiliz. Meme kanserinde lenf nodu metastazı, reseptör tipi, histolojik alt tipi gibi özelliklerinin paraneoplastik süreçlere etkisi hakkında da çok az bilgi sahibiyiz Öte yandan lenf nodu tutulumu, lenfovasküler alana yayılım ve perinöral invazyonun meme kanserine olumsuz etkisi bilinse de PNS'lerin gelişim riskini artırıp arttırmadığı da net olarak bilinmemektedir [112].

Paraneoplastik sendrom tanısını koymak heterojenite, semptomotoloji ve antikor varlığının her zaman yol gösterici olmaması sebebiyle zordur. Meme kanserli PNS'lerin yalnızca %60-70'inde onkonöronal antikorlar pozitifdir. Bu antikorların pozitif olması tanıda yardımcı olsa da yokluğu tanıyı dışlatmaz. Tanı konulurken klinik, nörolojik muayene, yardımcı tanı testlerinin kullanılması, onkonöronal antikor

varlığı ve ayırıcı tanının titizlikle yapılması önemlidir [56]. Meme kanseri ilişkili ana PNS'ler subakut serebellar dejenerasyon, retinopati, opsoklonus-myoklonus sendromu, duyuşal nöropati ve Stiff-man sendromudur.

Her meme kanseri subtipine göre birçok tümör antijeni tanımlanmıştır. p53 tümör süpresör genindeki mutasyon veya eksiklik meme kanserine en sık nedendir. Bu p53 kusurları, bağışıklık sistemi için görünür olmayacak şekilde mutasyona uğramış veya yanlış katlanmış proteinlerin ifadesine izin verir. Ayrıca DNA onarımındaki kalıtsal ve edinsel kusurlar meme kanseri oluşumuna neden olabilirler. Bunların dışında birçok hücresel mekanizma antijen ekspresyonuna neden olur. Kanser hücre- sindeki ve stromadaki bazı hücresel değişikliklere bağlı olarak immün sistem tümör- le ilişkili epitoplara yabancı olarak tanımak üzere tasarlanmıştır. İmmün yanıt se- konder lenf nodları ve organlarında B ve T lenfosit artışıyla birlikte genişleme mey- dana gelir [113-115]. Bunlara rağmen B ve T lenfosit yanıtı her zaman anti-tumöral yanıt oluşturmaz bazen de oto antijen oluşumuna ve otoimmünite tetiklenmesine ve/veya paraneoplastik sendromların oluşmasına neden olur. Şekil 3'de B ve T hü- cresel yanıtla ilgili nöronal hasar özetlenmiştir.



Şekil 3: Paraneoplastik İmmün Nörolojik Hasarın Mekanizması. Bu şekilde paraneoplastik nörolojik sendromların immün mekanizması özetlemektedir. Meme tümörünün mikroçevresi CD4+ T, CD8+ T, Doğal katil hücreleri, makrofajlar, dendriti hücreler gibi immün hücreleri içerir. Tümör hücreleri apoptoza uğradıktan sonra lenf nodlarına veya lenfatik organlara CD4+ T, CD8+ T ve B hücrelerine antijen sunmak üzere taşınır. Belirli aktive T hücreleri ve otoimmün antikolar, normalde immünolojik olarak ayrıcalıklı nöronların antikor veya T hücreleri veya her ikisi tarafından hedeflenebildiği kan beyin bariyerini geçebilir [56].

Nüfusun yaş ortalamasının artması, endüstriyel toksinlere daha fazla maruz kalma gibi birçok nedene bağlı olarak kanser insidansı giderek artmaktadır. Yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi, kanserli hastaların sağ kalımı üzerinde olumlu etki göstermektedir. Bunlara bağlı olarak zaman içinde görülebilecek kanser ilişkili nörolojik problemler de artmaktadır.

Son yıllarda ilerleyen gelişmelere karşın kanser ilişkili nöropatinin; patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Teknolojideki son gelişmeler, disiplinler arası sinirbilim çalışmaları ile etyopatogenezinin moleküler düzeyde açıklanması, hastalıkla ilgili biyobelirteçler ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önünü açacaktır. Çalışmamızda, bu ihtiyacı merkez alarak ortaya koyduğumuz hipotezler ve deneysel yaklaşım ile paraneoplastik polinöropatilerin erken dönemde tanınması ve etyopatogenezinden sorumlu yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Sağlık bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Onkoloji polikliniğine başvuran ve yeni tanı meme kanseri saptanan hastalar neo adjuvan kemoterapi başlanmasından önce değerlendirildi. Çalışmaya 32 hasta dahil edildi. Olguların tamamında ayrıntılı nörolojik ve sistemik muayene yapıldı, anket form şeklinde, ekler bölümünde detayları verilen Lanss nöropatik ağrı skalası (Ek-1) uygulandı. Olguların hiçbirinde nörolojik bulguları açıklayabilecek toksik madde veya ilaç kullanımı yoktu.

Tüm olgularda geniş biyokimya, tam kan sayımı sonuçlarının normal sınırlarda olduğu saptandı. Olguların hiçbirinde sistemik hastalık bulgusu olmaması ve ayrıntılı laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanmaması sebebiyle sistemik hastalık zemininde gelişmiş olabilecek sinir sistemi hastalıkları dışlandı.

Tüm hastalara neoadjuvan kemoterapi öncesinde elektrofizyoloji laboratuvarında Microsoft Windows 7 32 bit yazılım sisteminin kullanıldığı 2 kanallı Synergy On Nicolet EDX marka EMG cihazı ile üst ekstremitelerde unilaterale median ve ulnar sinir motor ve duysal ileti çalışmaları, alt ekstremitelerde bilaterale tibial, peroneal motor ve sural duysal sinir ileti çalışmaları içeren EMG incelemesi yapıldı. Aşağıda tablo 6’da duysal sinirlere ait referans değerler ve tablo 7’de motor sinirlere ait referans değerler belirtilmiştir.

Tablo 6: İncelenen duysal sinirlere ait referans değerler [116]

Sinir	30yaş Amplitüd (μv)	50 Yaş Amplitüd (μv)	70 Yaş Amplitüd (μv)	İletim Hızı (m/Sn)
Median	24	14	9	45
Ulnar	18	11	7	45
Sural	6	1	-	40

Tablo 7: İncelenen motor sinirlere ait referans değerler [116]

Sinir	30yaş Amplitüd (µv)	50 Yaş Amplitüd (µv)	70 Yaş Amplitüd (µv)	İletim Hızı (m/sn)	DML (sn)
Median	7,3	5,2	3,7	50	4,6
Ulnar	8,1	7,2	6,4	51	3,5
Peroneal	2,4	0,8	0,2	40	6,0
Tibial	7,3	3,2	1,4	37	5,8

DML: Distal motor latans

Araştırmaya dahil edilen hastalardan tümör yükünün en fazla olduğu dönem olan neoadjuvan kemoterapi öncesi 5 cc lik 2 tüp venöz kan alındı. Oda ısısında 20 dakika bekletilen kanlar ardından 2000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilip üstte kalan süpernatant (serum) kısmı 500 cc.lik alikotlar halinde ependorflara aktarıldıktan sonra -80 derece derin dondurucuda saklandı. Tüm hastalardan kan alındıktan sonra toplanan numuneler yardımcı araştırmacı Prof.Dr.Erdem TÜZÜN'ün bağlı bulunduğu kurum olan ASDETAE (İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü) Sinirbilim AD'a soğuk zincir kurallarına uyularak gönderildi. Gönderilen kanlardan Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2, amfifizin, Tr, Zic4, Sox1, titin, recoverin, GAD IgG antikorları hedef antijenlerin rekombinan protein olarak kullanıldığı immunblot yöntemi ile araştırıldı

3.2 Anti-Nöronal Antikor Testleri

Tüm olgulardan elde edilen serum örnekleri -80°C derin dondurucuda saklandı. Örneklerde NMDAR, CV2, Ma2, Hu, Yo, Rekoveryin, Sox1, Titin, Zic4, GAD65, Tr/DNER antikorları test edildi.

Paraneoplastik antikorların saptanması için rekombinan protein olarak kullanıldığı immunblot yöntemi ile genişletilmiş paraneoplastik antikor kiti (Euroimmun, Luebeck, Almanya) kullanıldı.

Hedef paraneoplastik antijenlerin rekombinant proteinlerini içeren immünoblot çubukları ile hasta serumu karşılaştırıldı ve uygun kD ağırlıktaki rekombinan proteinle reaksiyon veren örnekler pozitif olarak kabul edildi. İmmünfloresan boyama uygulanmadı.

Antikorların sınırdaki pozitif (bordeline) olduğu olgular da çalışmaya dahil edildi ancak bu antikorların pozitifliği immünfloresan yöntem ile konfirme edildiğinde birçok kez negatif saptandığı için antikor pozitif olgular ayrıca değerlendirildi.

3.3 Paraneoplastik Nöropatilerde Tanısal Değerlendirme

Değerlendirilen her hastanın ayrıntılı anamnezi, muayene bulguları, laboratuvar test sonuçları, onkonöral antikor test sonuçları Ek-2’de bulunan muayene formuna kaydedildi. Ayrıntılı nörolojik muayene sırasında özellikle bir pamuk parçası ile önce ağırlı olmayan bölgeye ardından ağırlı bölgeye hafifçe dokunularak ve ince uçlu steril iğne ucu ile önce ağırlı olmayan bölgeye ardından ağırlı bölgeye doğru cildin üzerinde gezdirilerek kıyaslamaların yapıldığı duysal muayene, her iki üst ve alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri ve kas gücü değerlendirilmesine özen gösterildi. Lanns skalasında 12 puan üzerinde olan hastalar nöropati açısından anlamlı kabul edildi. EMG’de tablo 8’de özetlenen göre elektrofizyolojik kriterlere göre nöropati ayrımı yapıldı. Tüm hastalarda onkonöral antikor varlığı araştırıldı. Bölüm 2.3’de belirtilen kriterlere uyan hastalara paraneoplastik nöropati tanısı koyuldu.

Tablo 8: Sinir iletim incelemelerinde demiyelinizasyon ve aksonal kayıp kriterleri [116]

<u>Demiyelinizasyon</u>
Kesin 1. Motor ve duysal iletim hızı: 5.5SS değerinden (%34-42) fazla yavaşlama 2. DML: 8SS’den (%80-100) fazla artış. 3. İletim bloğu: Üst ekstremitede %50, alt ekstremitede %60’dan fazla amplitüd düşüşü 4. Temporal dispersiyon: BKAP süresinde %30’dan fazla uzama
Muhtemel 1. Motor ve duysal iletim hızı: 4.5-5.5SS (%29-34) yavaşlama 2. DML: 6-8SS (%60-80) artış. 3. İletim bloğu: Üst ekstremitede %40-49, alt ekstremitede %50-59 amplitüd düşüşü
<u>Aksonal kayıp</u>
1. DAP amplitüdü: normal veya ılımlı yavaşlamış iletim hızı varlığında 2.5SS’den (%65-85) fazla düşüş 2. BKAP amplitüdü: normal veya ılımlı uzamış DML ve normal veya

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 paket programı yardımıyla yapıldı. Tanımlayıcı analizler için kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%), sürekli veriler ise ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher's exact test kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1 Olguların Klinik Özellikleri Ve Laboratuvar Sonuçları

Çalışmaya 32 yeni invaziv meme kanseri tanısı almış hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 6 'da ayrıntılı gösterilmiştir. Hastaların tamamı 30-65 yaş arasındaki kadınlardan oluşmaktaydı. İnvaziv meme kanseri tanısı almış hastaların patolojik evrelemesinde; 1'i (%3,1) grade 1, 14'ü (%43,8) grade 2, 17'si (%53,1) de grade 3 idi. Hastaların patoloji rapor sonuçlarına göre 5 (%15,6) hastada perinörol invazyon saptandı.

26 (%81,2) hastada progesteron reseptör pozitifliği, 27 (%84,4) hastada da östrojen reseptör pozitifliği mevcuttu. 7 (%21,9) hastada CERBB2, 25 (%78,1) hastada Kİ 67 pozitifliği saptandı. Tüm hastalara EMG incelemesi yapıldı ve sadece 2 (%6,2) hastada duysal nöropati varlığı saptandı. Nörolojik muayene sonucunda da 6 (%18,8) hastada nöropatik bulgular mevcuttu. 4 (%12,5) hastada LANSS skoru 12'nin üzerinde saptandı.

Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (ortalama ± standart sapma)	46,5± 9,08
Cinsiyet (n(%))	
Kadın	32 (%100)
Erkek	0
İnvaziv Duktal Meme Kanseri (n(%))	
Grade 1	1 (%3,1)
Grade 2	14 (%43,8)
Grade 3	17 (%53,1)
Perinörol invazyon (n(%))	
Var	5 (%15,6)
Yok	27 (%84,4)

Progesteron reseptörü (n(%))	
(+)	26 (%81,2)
(-)	6 (%18,8)
Östrojen reseptörü (n(%))	
(+)	27 (%84,4)
(-)	5 (%15,6)
CERBB2 (n(%))	
(+)	7 (%21,9)
(-)	25 (%78,1)
KI 67 (n(%))	
(+)	25 (%78,1)
(-)	7 (%21,9)
EMG (n(%))	
Normal	30 (%93,8)
Duysal nöropati	2 (%6,2)
Nörolojik muayene (n(%))	
Nöropati var	6 (%18,8)
Nöropati yok	26 (%81,2)
LANSS skoru (n(%))	
0-12	28(87,5)
12 üzeri	4 (%12,5)

4.2 Olguların Paraneoplastik Antikor Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen olgularda sınırda pozitiflik de dahil olmak üzere toplam 12 (%37,5) tanesinde paraneoplastik antikor pozitifliği görüldü. Antikor pozitifliği Tablo 7’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen olguların paraneoplastik antikor sonuçları

Antikor	
(+)	12 (%37,5)
(-)	20 (%62,5)
Amphipysin	
(+)	2 (%6,2)
(-)	30 (%93,8)
CV2	
(+)	4 (%12,5)
(-)	28 (87,5)
PNMA2Ma2Ta	
(+)	0
(-)	32 (%100)
Ri	
(+)	0
(-)	32 (%100)
Yo	
(+)	2 (%6,2)
(-)	30 (%93,8)
Hu	
(+)	2 (%6,2)
(-)	30 (%93,8)
Recoverin	
(+)	9 (%28,1)
(-)	23 (71,9)
SOX1	
(+)	0
(-)	32 (%100)

Titin	
(+)	4 (%12,5)
(-)	28 (87,5)
Zic4	
(+)	0
(-)	32 (%100)
GAD65	
(+)	0
(-)	32 (%100)
TrDNER	
(+)	0
(-)	32 (%100)

4.3 Olgulardaki İmmunohistokimyasal Bulguların Varlığı İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan östrojen reseptörü pozitif 11 (%40,7) olguda antikor pozitifliği saptanırken, östrojen reseptörü pozitif 16 (%59,3) olguda antikor negatifliği saptandı. Çalışmaya katılan olgularda östrojen reseptör varlığı ile antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,62) (Tablo 8)

Tablo 11: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Östrojen Reseptör Varlığı İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Antikor(-)	Antikor (+)	Toplam	p değeri
Östrojen reseptörü				
(+)	16 (%59,3)	11 (%40,7)	27 (%100)	0,62*
(-)	4 (%80)	1 (%20)	5 (%100)	

* Fisher's exact test uygulandı

Çalışmaya katılan progesteron reseptörü pozitif 11 (%42,3) olguda antikor pozitifliği saptanırken, progesteron reseptörü pozitif 15 (%57,7) olguda antikor negatifliği saptandı. Çalışmaya katılan olgularda progesteron reseptör varlığı ile antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,37) (Tablo 9)

Tablo 12: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Progesteron Reseptör Varlığı İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Antikor(-)	Antikor (+)	Toplam	p değeri
Progesteron reseptörü				
(+)	15 (%57,7)	11 (%42,3)	26 (%100)	0,37*
(-)	5 (%83,3)	1 (%16,7)	5 (%100)	

* Fisher's exact test uygulandı

Çalışmaya katılan c-erbB-2 pozitif 2 (%28,6) olguda antikor pozitifliği saptanırken, c-erbB-2 pozitif 5 (%71,4) olguda antikor negatifliği saptandı. Çalışmaya katılan olgularda c-erbB-2 pozitifliği ile antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,68) (Tablo 10)

Tablo 13: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda C-ErbB-2 Pozitifliği İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Antikor(-)	Antikor (+)	Toplam	p değeri
c-erbB-2				
(+)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)	0,68*
(-)	15 (%60)	10 (%40)	25 (%100)	

*Fisher's exact test uygulandı

Çalışmaya katılan ki- 67 pozitif 8 (%32) olguda antikor pozitifliği saptanırken, ki- 67 pozitif 17 (%68,0) olguda antikor negatifliği saptandı. Çalışmaya katılan olgularda ki- 67 pozitifliği ile antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,37) (Tablo 11)

Tablo 14: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Ki-67 Pozitifliği İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Antikor(-)	Antikor (+)	Toplam	p değeri
ki-67				
(+)	17 (%68,0)	8 (%32)	25 (%100)	0,37*
(-)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
*Fisher's exact test uygulandı				

4.4 Olgularda Tümör Derecesi İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki

İnvaziv meme kanseri tanısı almış hastaların patolojik evrelemesinde; 1'i (%3,1) grade 1, 14'ü (%43,8) grade 2, 17'si (%53,1) de grade 3 idi. Tümör derecesi ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki incelenirken grade 1 ve 2 tümörler birlikte değerlendirildi. Antikor pozitifliği mevcut 2 (%16,6) hastanın tümör derecesi grade 1-2 iken, antikor pozitifliği saptanan 10 (%83,4) hastanın tümör derecesi grade 3 idi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda antikor pozitifliği ile tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Antikor pozitifliği yüksek gradeli tümöre sahip olgularda anlamlı olarak fazla idi. (p=0,008) (Tablo 12)

Tablo 15: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Tümör Derecesi İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Antikor(-)	Antikor (+)	Toplam	p değeri
Tümör Grade				
Grade 1-2	13 (%86,7)	2 (%13,3)	15 (%100)	0,008**

Grade 3	7 (%41,2)	10 (%58,8)	17 (%100)
---------	-----------	------------	-----------

** Pearson ki-kare testi uygulandı

4.5 Olgularda Lanss Skoru İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki

Antikor pozitifliği mevcut 9 (%75,0) hastanın Lanss skoru 0 ile 12 arasında iken, antikor pozitifliği saptanan 3 (%25,0) olgunun Lanss skoru 12 nin üzerinde idi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda antikor pozitifliği ile Lanss skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0,13) (Tablo 13)

Tablo 16: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Lanss Skoru İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Antikor(-)	Antikor (+)	Toplam	p değeri
Lanss Skoru				
0-12	19 (%67,9)	9 (%32,1)	28 (%100)	0,13*
12 üzeri	1 (%25,0)	3 (%75,0)	4 (%100)	

*Fisher's exact test uygulandı

4.6 Olgularda Perinöral İnvazyon İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan perinöral invazyonu mevcut 3 (%40,0) olguda antikor pozitifliği saptanırken, perinöral invazyonu mevcut 2 (%40) olguda antikor negatifliği saptandı. Çalışmaya katılan olgularda perinöral invazyon varlığı ile antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,35) (Tablo 14)

Tablo 17: Çalışmaya Dahil Edilen Olgularda Perinöral İnvazyon İle Antikor Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Antikor(-)	Antikor (+)	Toplam	p değeri
--	------------	-------------	--------	----------

Perinöral İnvazyon				
(+)	2 (%40,0)	3 (%60,0)	5 (%100)	0,35*
(-)	17 (%65,4)	9 (%34,6)	26 (%100)	

*Fisher's exact test uygulandı

4.7 Duyusal Nöropati Saptanan İki Olgunun Özellikleri

Çalışmaya katılan yalnızca iki olguda EMG de duysal nöropati varlığı saptandı. Bu olguların özellikleri ayrıntılı olarak Tablo 15' de gösterilmiştir.

Tablo 18: Duysal nöropati saptanan iki olgunun özellikleri

	1.OLGU	2.OLGU
Yaş	56	54
Östrojen reseptörü	(+)	(+)
Progesteron reseptörü	(+)	(+)
c-erbB-2	(-)	(-)
ki-67	(-)	(+)
Tümör grade	3	3
Lanss skoru	15	15
Perinöral invazyon	(-)	(+)
EMG	Duyusal Pnp	Duyusal Pnp
Antikor pozitifliği	CV2(+)	Yo bordeline (+)

4.8 Borderline Dışında Antikor Pozitif Meme Tümörlerinin Tümör Derecesi ile İlişkisi

Borderline dışında pozitif olan toplam 4 adet olgumuz mevcuttu. Normalde tümör derecesi ile antikor pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanırken, pozitif olan 4 olgu ile tümör derecesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,1) (Tablo16)

Tablo 19: Borderline Dışında Antikor Pozitif Meme Tümörlerin Tümör Derecesi ile Karşılaştırılması

	Antikor(-)	Antikor (+)	Toplam	p değeri
Tümör Grade				
Grade 1-2	15 (%100)	0 (%13,3)	15 (%100)	0,1**
Grade 3	13 (%76,5)	4 (%23,5)	17 (%100)	

** Fisher's exact test uygulandı

5. TARTIŞMA

Paraneoplastik nörolojik sendromlu olgular, genellikle subakut başlangıçlı ve hızlı ilerleyişli birçok farklı nörolojik semptomla ortaya çıkabilen tablolardır. Çoğunlukla altta yatan kanser ile ilişkilendirilmiş, başlangıçta kanserin gösterilemediği olguların çoğunda ortalama 2 yıl içinde kanser geliştiği izlenmiştir [9]. PNS'lerin ayırıcı tanısında metabolik, enfeksiyöz ve hızlı ilerleyişli dejeneratif süreçlerin dışlanmasının ardından onkonöronal antikorların varlığı ve diğer tanısal testlerin desteğiyle sendromu tanımlamak zor değildir. Sıklıkla akciğer, over ve meme kanserleriyle birliktelik vardır.

PNS'lerin çoğunun immün aracılı ve nöronal antijenlere karşı antikor gelişimine bağlı olduğu düşünülmekte olup, pek çok vakada IgG yapısındaki antikorlar saptanmıştır. Nörolojik semptomları olmayan hastalarda genellikle düşük seviyede antikor bulunur ancak zaman zaman hastalar sinir sisteminde herhangi bir belirti veya bulgu olmaksızın yüksek seviyelerde antikor barındırır [97]. Bu sebeple antikorlar ve kanser arasındaki ilişki, nörolojik semptomlar ve onkonöral antikorlar arasındaki ilişkiden daha belirgindir.

Onkonöral antikorlar sağlıklı bireylerde çok nadirdir. Yüksek sayıda sağlıklı-yetişkinden alınan kan örnekleriyle yapılan bir çalışmada, onkonöral antikorlar ancak %1'den daha az bir oranda gözlemlenmiştir [98].

Bilinen PNS'ların içinde oldukça nadir gözlenen paraneoplastik nöropatiler özellikle subakut duysal nöropati şeklinde görülür. Meme kanseri ilişkili nöropatilerle sıklıkla CV2 ve Hu antikoru ilişkili olup çok nadir görülmektedir [56].

Çalışmamızda yeni meme kanseri tanısı almış hastalarda tümör yükü en yüksek olduğu dönemde (neo-adjuvan kemoterapi öncesi) değerlendirme yapılarak daha önce literatürde gösterilmemiş olan immünohistokimyasal belirteçler, tümör grade'i , otoantikor varlığı gibi parametrelerin ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Toplam 32 hastanın verilerinin toplandığı çalışmamızda klinik ve elektrofizyolojik olarak 2 olguda nöropati saptandı. Bu hastaların birinde CV2 antikoru pozitif olup EMG incelemesinde duysal nöropati saptanmıştır. Diğer olguda da benzer elektrofizyolojik bulgular saptanmış olup Yo antikoru sınırda pozitif saptanmıştır. Antikoru sınırda pozitif olması sebebiyle immunfloresan yönteminde uygulanması önerilmekte olup ancak bu yöntem uygulanamadığı için bu hasta özelinde antikor birlikteliği net değildir. Bunların dışında her iki hastada tümör grade'inin yüksek ve Lanns skalasının 12'den yukarıda olması bu tip yakınmalarla başvuran hastalarda patoloji sonucu ve Lanns skalasının değerlendirmesinin de önemli olabileceğini düşündürmüştür.

Hastaların ancak 2'inde klinik ve elektrofizyolojik olarak duysal nöropati saptanmış olmasına rağmen nörolojik muayene sırasında 2'den fazla hastada sübjektif duysal muayene bulguları bulunmuştur. Diğer yandan Lanns ağrı skalası 4 hastada 12 puan üzerinde olmasına rağmen 2 hastada nöropati saptanabilmiştir. Bu durum nöropatinin herhangi bir dönemde gelişebilmesi ile ilişkili olsa da ilgili testlerin dikkatli bir şekilde yapılamamasından da kaynaklanabilir bu yüzden klinik tanıdan emin olunamayan olgularda gerek elektrofizyolojik testler gerekse onkonöral antikor varlığı yol göstericidir.

Bunun dışında çalışmaya dahil edilen olgularda sınırda pozitif antikor pozitifliği dahil edildiğinde %37,5 oranında paraneoplastik antikor pozitifliği görüldü. Yalnızca antikor pozitif olgular ele alındığında ise %12,5 oranında olduğu görüldü. Meme kanseri tanılı hastalarda gelişen PNS'lerin %60-70'inde antikor saptandığı bilinmektedir. Yakın zamanda meme kanserine bağlı PNS tanılı 56 hasta ile yapılan bir çalışmada antikor oranı %53.6 bulunmuştur [117]. Çalışmamızda PNS tanısı ol-

maksızın tümör yükünün de en fazla olduğu dönemde antikor taraması yapıldığı gözönüne alınırsa antikor oranlarının uyumlu olduğu görülmüştür.

Öte yandan rekoverin antikor oranının %15 olması şaşırtıcı bulunmuştur. 296 meme kanseri ile yapılan bir çalışmada ancak 6 hastada retinal antikor saptanmış bu hastaların da 3'ünde retinopati görülmüştür [118]. Literatürde meme kanseri ilişkili paraneoplastik retinopatilerin ancak %4,5'unda rekoverin antikoru gösterilmiştir [119]. Onkonöral antikorlar, düşük titrelerde olsa da (örn. 1: 1000) paraneoplastik nörolojik semptomlar olmaksızın kanserde de saptanabilir; Örneğin KHAK'de herhangi bir paraneoplastik sendromu bulunmayan hastalarda % 15'lik bir anti-Hu pozitifliği vardır [120]. Bu sebeple hastaların görsel yakınmaların olup olmadığı ayrıntılı sorgulanmalı ve gerek görüldüğünde ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Çalışmamız da meme kanserli hastaların tanısı ve prognoz açısından kullanılan hormon reseptörleri (progesteron,östrojen), Cerb2, Ki67 gibi immunohistokimyasal belirteçler ve patogeneze ile ilişkili olabileceği düşünülen perinöral invazyon ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak tümör grade'i arttıkça onkonöral antikor artışında da korelasyon görülmektedir.

Genellikle birden fazla onkonöral antikor bir tümör ile birlikte bulunabilir. Bununla birlikte, anti-Yo pozitifliği genellikle kendi başına bulunmaktadır [97]. Çalışmamızda toplam üç hastanın ikisinde CV2 ve rekoverin antikoru, diğerinde ise amfizinin ve rekoverin antikoru pozitif bulunmuştur. Bir hastada ise yalnızca rekoverin antikoru pozitifdir.

Paraneoplastik antikorlar ektopik olarak bir nöronal antijeni eksprese eden bir tümöre yönelik bir bağışıklık tepkisi olarak üretilirler. Üretilen bu antikorlar daha sonra merkezi ve / veya periferik sinir sistemlerinde antijenlere yönlendirilir. Nörolojik semptomları olmayan bireylerde de potansiyel kanser belirteçleri olarak onkonöral antikorların genel kullanımını destekleyen kanıt bulunmamaktadır [120]. Klinik uygulamada, antikor analizi, PNS'dan şüphelenilen nörolojik semptomları olan hastalarla sınırlı olması daha yararlı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Paraneoplastik nöropatiler birçok kez klinik ve elektrofizyolojik olarak diğer nöropatiler ile karışabilir. Özellikle subakut başlangıçlı duyuşal nöropatilerde altta yatan metabolik, enfeksiyon gibi nedenler dışlandıktan sonra yakınması bulunmayan hastalarda paraneoplastik nöropati varlığı araştırılmalıdır. Hastalık ortaya çıkmadan ortalama 2 yıl öncesine kadar altta yatan primer tümörün tespit edilebileceği akılda tutulmalı ve ayrıntılı kanser araştırmalarının yapılmasından kaçınılmamalıdır.

Seçili olgularda onkonöral antikor varlığının araştırılması tümörler ile ilişkinin sıklığı göz önüne alındığında oldukça yol gösterici olacaktır.

Öncelikle duyuşal nöropati yakınmaları ile nöroloji polikliniğine gelen kadın hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka paraneoplastik nörolojik hastalıklar akla gelmelidir. Meme kanseri tanılı hastaların patoloji bulguları özellikle tümör grade'i, nörolojik muayeneleri, lanns ağrı skalasının uygulanması ve onkonöronal antikorların araştırılması önemlidir. Unutulmamalıdır ki paraneopastik nöropatiler geliştikten sonra uygulanan tedavilerin yanıtları sınırlı olmaktadır. Bu durumda daha da erken tanımayı sağlayacak biyokimyasal belirteçlerin geliştirilmeye çalışılması kanserin erken tanısında katkı sağlayabilir. Benzeri çalışmalar ile bilgi birikiminin artmasıyla hastaların sağkalımına ve yaşam kalitesinin artmasında faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Höftberger, R., M.R. Rosenfeld, and J. Dalmau, Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Current opinion in oncology*, 2015. 27(6): p. 489.
2. Tüzün, E. and J. Dalmau, Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The neurologist*, 2007. 13(5): p. 261-271.
3. Leypoldt, F. and K.P. Wandinger, Paraneoplastic neurological syndromes. *Clinical & experimental immunology*, 2014. 175(3): p. 336-348.
4. Graus, F. and J. Dalmau, Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Current opinion in neurology*, 2007. 20(6): p. 732-737.
5. Kanikannan, M.A., et al., Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study. *Journal of neuro-oncology*, 2015. 125(1): p. 197-206.
6. Vedeler, C., et al., Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *European journal of neurology*, 2006. 13(7): p. 682-690.
7. Honnorat, J. and A. Viaccoz, New concepts in paraneoplastic neurological syndromes. *Revue neurologique*, 2011. 167(10): p. 729-736.
8. Graus, F., et al., Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2004. 75(8): p. 1135-1140.
9. TÜZÜN, E., Nörolojik Tutulumla Seyreden Paraneoplastik Sendromlar.
10. Titulaer, M., et al., Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 2011. 18(1): p. 19-e3.
11. Graus, F. and J. Dalmau, Paraneoplastic neurological syndromes. *Current opinion in neurology*, 2012. 25(6): p. 795.

12. Graus, F., A. Saiz, and J. Dalmau, Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *Journal of neurology*, 2010. 257(4): p. 509-517.
13. Honnorat, J. and J.-C. Antoine, Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet journal of rare diseases*, 2007. 2(1): p. 22.
14. Gozzard, P. and P. Maddison, Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Practical neurology*, 2010. 10(5): p. 260-270.
15. Gultekin, S.H., et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, 2000. 123(7): p. 1481-1494.
16. Lang, B., R.C. Dale, and A. Vincent, New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Current opinion in neurology*, 2003. 16(3): p. 351-357.
17. Graus, F., et al., A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2016. 15(4): p. 391-404.
18. Graus, F., et al., The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology*, 2010. 74(10): p. 857-859.
19. Irani, S.R., et al., Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Annals of neurology*, 2012. 72(2): p. 241-255.
20. Dalmau, J., et al., Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*, 2004. 127(8): p. 1831-1844.
21. Vincent, A., et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 2004. 127(3): p. 701-712.
22. Kassubek, J., et al., Limbic encephalitis investigated by 18FDG-PET and 3D MRI. *Journal of Neuroimaging*, 2001. 11(1): p. 55-59.
23. Graus, F., et al., Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*, 2001. 124(6): p. 1138-1148.
24. Dalmau, J. and M.R. Rosenfeld, Paraneoplastic syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*, 2008. 7(4): p. 327-340.
25. Venkatraman, A. and P. Opal, Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies—a review. *Annals of clinical and translational neurology*, 2016. 3(8): p. 655-663.
26. Sutton, I.J., et al., Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2001. 49(2): p. 253-257.
27. Rojas, I., et al., Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology*, 2000. 55(5): p. 713-715.
28. Armangué, T., et al., Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA neurology*, 2016. 73(4): p. 417-424.
29. Gorman, M.P., Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus–myoclonus–ataxia syndrome. *Current opinion in pediatrics*, 2010. 22(6): p. 745-750.

30. Briggs, S.E., P. Gozzard, and D.C. Talbot, The association between Lambert–Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma. *ImmunoTargets and therapy*, 2013. 2: p. 31.
31. Tarr, T.B., P. Wipf, and S.D. Meriney, Synaptic pathophysiology and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Molecular neurobiology*, 2015. 52(1): p. 456-463.
32. De Giorgio, R., et al., Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology*, 2004. 126(7): p. 1872-1883.
33. Vernino, S., et al., Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology*, 1998. 50(6): p. 1806-1813.
34. Antoine, J.-C. and J.-P. Camdessanché, Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *The Lancet Neurology*, 2007. 6(1): p. 75-86.
35. Antoine, J.C., et al., Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2001. 49(2): p. 214-221.
36. Zis, P., et al., Pain as a first manifestation of paraneoplastic neuropathies: a systematic review and meta-analysis. *Pain and therapy*, 2017. 6(2): p. 143-151.
37. Stich, O., B. Kleer, and S. Rauer, Absence of paraneoplastic antineuronal antibodies in sera of 145 patients with motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2007. 78(8): p. 883-885.
38. Flanagan, E., et al., Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology*, 2011. 76(24): p. 2089-2095.
39. Dayalu, P. and J.W. Teener. Stiff person syndrome and other anti-GAD–associated neurologic disorders. in *Seminars in neurology*. 2012. Thieme Medical Publishers.
40. Baizabal-Carvallo, J.F. and J. Jankovic, Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(8): p. 840-848.
41. Petzold, G.C., et al., Rhabdomyolysis and paraneoplastic stiff-man syndrome with amphiphysin autoimmunity. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2004. 55(2): p. 286-290.
42. Tateiwa, H., et al., Molecular cloning and characterization of human PTB-like protein: a possible retinal autoantigen of cancer-associated retinopathy. *Journal of neuroimmunology*, 2001. 120(1-2): p. 161-169.
43. Keltner, J.L., C.E. Thirkill, and P.T. Yip, Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *Journal of neuro-ophthalmology*, 2001. 21(3): p. 173-187.
44. Adamus, G., G. Ren, and R.G. Weleber, Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC ophthalmology*, 2004. 4(1): p. 5.
45. Amoura, Z., et al., Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2005. 14(5): p. 1279-1282.

46. Toothaker, T.B. and M. Rubin, Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *The neurologist*, 2009. 15(1): p. 21-33.
47. Vernino, S., et al., Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Annals of neurology*, 2002. 51(5): p. 625-630.
48. Panzer, J. and J. Dalmau, Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Current opinion in neurology*, 2011. 24(4): p. 346.
49. Sutton, I., et al., Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *Journal of neurology*, 2002. 249(11): p. 1597-1598.
50. Roberts, W.K. and R.B. Darnell, Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Current opinion in immunology*, 2004. 16(5): p. 616-622.
51. Cruccu, G., et al., EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European journal of neurology*, 2010. 17(8): p. 1010-1018.
52. Yucel, A., et al., Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *The Journal of Pain*, 2004. 5(8): p. 427-432.
53. Treede, R.-D., et al., Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008. 70(18): p. 1630-1635.
54. Antoine, J.-C. and J.-P. Camdessanché, Paraneoplastic neuropathies. *Current opinion in neurology*, 2017. 30(5): p. 513-520.
55. Graus, F. and J. Dalmau, Paraneoplastic neuropathies. *Current opinion in neurology*, 2013. 26(5): p. 489-495.
56. Fanous, I. and P. Dillon, Paraneoplastic neurological complications of breast cancer. *Experimental hematology & oncology*, 2015. 5(1): p. 29.
57. Barua, A., et al., Neuronal antibodies and paraneoplastic sensory neuropathy in thymoma. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2012. 15(3): p. 516-517.
58. Oki, Y., et al., Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology*, 2007. 69(6): p. 564-572.
59. Camdessanché, J.-P., et al., The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain*, 2009. 132(7): p. 1723-1733.
60. Molinuevo, J.L., et al., Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1998. 44(6): p. 976-980.
61. Briani, C., et al., Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology*, 2011. 76(8): p. 705-710.
62. Distad, B.J. and M.D. Weiss, Paraneoplastic motor neuron disease associated with Purkinje cell autoantibody type 1. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 2010. 12(1): p. 36-41.
63. Chinn, J.S. and M.D. Schuffler, Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology*, 1988. 95(5): p. 1279-1286.
64. Winston, N. and S. Vernino, Recent advances in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Current opinion in neurology*, 2010. 23(5): p. 514-518.

65. Koike, H., H. Watanabe, and G. Sobue, The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(1): p. 98-106.
66. Vernino, S., et al., Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(12): p. 847-855.
67. Antoine, J.-C., et al., Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1999. 67(1): p. 7-14.
68. Honnorat, J., et al., Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009. 80(4): p. 412-416.
69. Naveed, S., et al., Guillain-Barré syndrome as a paraneoplastic manifestation of small-cell carcinoma of lung. *Southern medical journal*, 2010. 103(2): p. 156-158.
70. Antoine, J., et al., Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with carcinoma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1996. 60(2): p. 188-190.
71. Viala, K., et al., Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2008. 79(7): p. 778-782.
72. Vallat, J., et al., Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies—13 cases. *Brain*, 1995. 118(5): p. 1233-1245.
73. Baehring, J.M. and T.T. Batchelor, Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *The Cancer Journal*, 2012. 18(5): p. 463-468.
74. Nobile-Orazio, E., et al., Anti-myelin-associated glycoprotein IgM antibody titers in neuropathy associated with macroglobulinemia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1989. 26(4): p. 543-550.
75. Viala, K., et al., Heterogeneous spectrum of neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia: a diagnostic strategy to optimize their management. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2012. 17(1): p. 90-101.
76. Cui, R.-T., et al., Electrophysiological characteristics of polyneuropathy in POEMS syndrome: comparison with CIDP. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2012. 29(4): p. 345-348.
77. Dispenzieri*, A., POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*, 2012. 87(8): p. 804-814.
78. Kannan, M.A., et al., Series of paraneoplastic vasculitic neuropathy: a rare, potentially treatable neuropathy. *Neurology India*, 2015. 63(1): p. 30.
79. Choi, H.S., et al., A case of paraneoplastic vasculitic neuropathy associated with gastric cancer. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2013. 2(115): p. 218-221.

80. Oh, S.J., Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. *Neurologic clinics*, 1997. 15(4): p. 849-863.
81. Živković, S., D. Ascherman, and D. Lacomis, Vasculitic neuropathy–electrodiagnostic findings and association with malignancies. *Acta neurologica scandinavica*, 2007. 115(6): p. 432-436.
82. Matsumuro, K., et al., Paraneoplastic vasculitic neuropathy: immunohistochemical studies on a biopsied nerve and post-mortem examination. *Journal of internal medicine*, 1994. 236(2): p. 225-230.
83. Isaacs, H., A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1961. 24(4): p. 319.
84. Rana, S.S., et al., Paraneoplastic Isaacs' syndrome: a case series and review of the literature. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 2012. 13(4): p. 228-233.
85. Abou-Zeid, E., et al., Morvan syndrome: a case report and review of the literature. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 2012. 13(4): p. 214-227.
86. Preston, D.C. and B.E. Shapiro, *Electromyography and Neuromuscular Disorders E-Book: Clinical-Electrophysiologic Correlations (Expert Consult-Online)*. 2012: Elsevier Health Sciences.
87. Lancaster, E., et al., Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*, 2011. 69(2): p. 303-311.
88. Torres-Vega, E., et al., Netrin-1 receptor antibodies in thymoma-associated neuromyotonia with myasthenia gravis. *Neurology*, 2017: p. 10.1212/WNL.0000000000003778.
89. Graus, F., C. Cordon-Cardo, and J.B. Posner, Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology*, 1985. 35(4): p. 538-538.
90. Graus, F., et al., Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Journal of neuroimmunology*, 1997. 74(1-2): p. 55-61.
91. Moll, J., et al., Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies Report from the Workshop to the Fourth Meeting of the International Society of Neuro-Immunology on paraneoplastic neurological disease, held October 22-23, 1994, in Rotterdam, The Netherlands. *Neurology*, 1995. 45(10): p. 1937-1941.
92. Bataller, L., et al., Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*, 2004. 62(5): p. 778-782.
93. Smitt, P.S., et al., Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(1): p. 21-27.
94. Sabater, L., et al., SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*, 2008. 70(12): p. 924-928.
95. Storstein, A., et al., Onconeural antibodies: improved detection and clinical correlations. *Journal of Neuroimmunology*, 2011. 232(1-2): p. 166-170.

96. Rauer, S. and R. Kaiser, Enzyme linked immunosorbent assay using recombinant HuD-autoantigen for serodiagnosis of paraneoplastic neurological syndromes. *Acta neurologica scandinavica*, 2001. 103(4): p. 248-254.
97. Pittock, S.J., T.J. Kryzer, and V.A. Lennon, Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Annals of neurology*, 2004. 56(5): p. 715-719.
98. Monstad, S.E., et al., Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2009. 58(11): p. 1795-1800.
99. Totland, C., et al., Avidity of onconeural antibodies is of clinical relevance. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2013. 62(8): p. 1393-1396.
100. Rauer, S., M. Czygan, and R. Kaiser, Quantification of circulating anti-Hu antibody in serial samples from patients with paraneoplastic neurological syndromes: possible correlation of antibody concentration and course of neurological symptoms. *Journal of neurology*, 2002. 249(3): p. 285-289.
101. Giometto, B., et al., Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Archives of neurology*, 2010. 67(3): p. 330-335.
102. List, M., et al., Anti-Hu positive antibodies and small cell carcinoma: A single center review. *SD Med*, 2015. 68(6): p. 251-253.
103. Peterson, K., et al., Paraneoplastic cerebellar degeneration.: IA clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology*, 1992. 42(10): p. 1931-1931.
104. Corradi, J.P., et al., A post-transcriptional regulatory mechanism restricts expression of the paraneoplastic cerebellar degeneration antigen cdr2 to immune privileged tissues. *Journal of Neuroscience*, 1997. 17(4): p. 1406-1415.
105. Honnorat, J., et al., Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1996. 61(3): p. 270-278.
106. Rogemond, V. and J. Honnorat, Anti-CV2 autoantibodies and paraneoplastic neurological syndromes. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2000. 19(1): p. 51-59.
107. Folli, F., et al., Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 1993. 328(8): p. 546-551.
108. Antoine, J.C., et al., Anti-amphiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Archives of neurology*, 1999. 56(2): p. 172-177.
109. Chan, K.H., S. Vernino, and V.A. Lennon, ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2001. 50(3): p. 301-311.
110. Luque, F.A., et al., Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1991. 29(3): p. 241-251.

111. Koçak, S., et al., MEME KANSERİNDE RISK FAKTÖRLERİ, RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PREVANSİYON: İSTANBUL 2010 KONSENSUS RAPORU. Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health, 2011. 7(2).
112. Savci-Heijink, C.D., et al., Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. Breast cancer research and treatment, 2015. 150(3): p. 547-557.
113. Tan, H.T., et al., Serum autoantibodies as biomarkers for early cancer detection. The FEBS journal, 2009. 276(23): p. 6880-6904.
114. Tan, E.M., Autoantibodies as reporters identifying aberrant cellular mechanisms in tumorigenesis. The Journal of clinical investigation, 2001. 108(10): p. 1411-1415.
115. Lu, H., V. Goodell, and M.L. Disis, Humoral immunity directed against tumor-associated antigens as potential biomarkers for the early diagnosis of cancer. Journal of proteome research, 2008. 7(4): p. 1388-1394.
116. Tankisi, H., et al., Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies. Suggested guidelines. Clinical neurophysiology, 2005. 116(7): p. 1571-1580.
117. Murphy, B.L., et al., Breast cancer-related paraneoplastic neurologic disease. Breast cancer research and treatment, 2018. 167(3): p. 771-778.
118. Misiuk-Hojło, M., et al., Cancer-associated retinopathy in patients with breast carcinoma. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 2007. 55(4): p. 261-265.
119. Adamus, G. and L. Karren, Autoimmunity against carbonic anhydrase II affects retinal cell functions in autoimmune retinopathy. Journal of autoimmunity, 2009. 32(2): p. 133-139.
120. Titulaer, M.J., et al., SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(26): p. 4260-4267.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı: Ceyhun Sayman
Doğum yeri ve tarihi: İstanbul-03.11.1985
Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
İletişim adresi: ceysayman@yahoo.com.tr
Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi:

- 1- Pendik Merkez İlköğretim Okulu
- 2- Köy Hizmetleri Anadolu Lisesi
- 3- İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2006-2012)
- 4- SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Nöroloji Kliniğinde Uzmanlık Öğrencisi (2016-halen devam etmekte)

III- Ünvanları:

Asistan Hekim (2013- halen devam etmekte)

IV- Mesleki Deneyimi:

- 1- Yeditepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Asistan Hekim (2013-2016)
- 2- Pendik İlçe Toplum Sağlığı Merkezi, Pratisyen Hekim (2012-2013)
- 3- SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Nöroloji Kliniğini Asistan Hekim (2016-2018)

V- Yayınlar:

1. Encephalocraniocutaneous Lipomatosis: Haberland Syndrome. Özdoğan S, **Sayman C**, Yaltırık CK, Düzkalır HG, Kaya M, Demirel N, Düzkalır AH, Sarıkaya B, Aktekin B. Am J Case Rep. 2017 Dec 1;18:1271-1275.
2. Mitochondrial depletion in CD4+ and CD19+ peripheral lymphocytes in early stage Alzheimer's disease. Terzioğlu G, Örmeci B, Türksöy Ö, **Sayman C**, Çınar N, Öztürk GA, Demirel GY. Mech Ageing Dev. 2017 Oct;167:24-29. doi: 10.1016/j.mad.2017.09.003.

VI- Ulusal ve Uluslararası Poster Sunumları:

1. Berrin Aktekin, Canan Aykut Bingöl, Özlem Eranıl Terim, Burcu Örmeci, **Ceyhun Sayman**, Uğur Türe. Diagnosed as Landau-Kleffner Syndrome case with long term follow up . 49th National Neurology Congress, 2013 (Poster Presentation)
2. Canan Aykut Bingöl, Berrin Aktekin, Özlem Eranıl Terim, Nalan Alan Selçuk, Esin Özdeniz Varan, Burcu Örmeci, **Ceyhun Sayman**, Uğur Türe. Selective Amigdalohypocampectomy in MTS patients 49th National Neurology Congress, 2013 (Oral Presentation)
3. Berrin Aktekin, Canan Aykut Bingöl, Uğur Türe, Burcu Örmeci, **Ceyhun Sayman**, Özlem Eranıl Terim, 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, 2014 (Oral Presentation)
4. Özlem Eranıl Terim, **Ceyhun Sayman**, Burcu Örmeci, Ayşegül Sarsılmaz, Berrin Aktekin. I Nonconvulsive Status Epilepticus with atypical MRI changes. 50th National Neurology Congress, 2014 (Poster Presentation)
5. Late onset headache and seizures which is secondary to subaracnoidal bleeding **Ceyhun Sayman**, Özlem Eranıl Terim, Ayşegül Sarsılmaz, Berrin Aktekin Headache winter school in İstanbul 2015 (Oral Presentation)
6. Impact of non-convulsive status epilepticus recognition on brain tumor patients managements. Berrin Aktekin, Canan Aykut Bingöl, **Ceyhun Sayman**, Burcu Örmeci, Özlem Eranıl Terim, Uğur Türe 31th International Epilepsy Congress in İstanbul 2015 (Oral Presentation)

7. Paraneoplastic Lambert-Eaton syndrome related with prostat cancer
Ceyhun Sayman, Kemal Tutkavul, Selen Özyurt, Derya Bayram, Hülya Tireli . Haydarpaşa Education and Research Hospital 52th Neurology Congress, 2016 (Poster Presentation)
8. Late onset Ataxia Clinical Management Frajil X Ataxia Syndrome.
Ceyhun Sayman, Gizem Gürsoy, Selen Özyurt, Gülbün Asuman Yüksel, Hülya Tireli . Haydarpaşa Education and Research Hospital 52th Neurology Congress, 2016 (Poster Presentation)
9. Epileptic temperament: is it related childhood traumas? Alişan Burak Yaşar, **Ceyhun Sayman**, Serap Erdoğan Taycan, Yılmaz Çetinkaya, Anıl Gündüz , Hülya Tireli. Haydarpaşa Education and Research Hospital 10th International Congress on Psychopharmacology & 6th International 2018 (Oral Presentation)

VII- Uluslararası Kongreler ve Kurs Katılımı:

1. 9th World Stroke Congress 22-25.10.2014 İstanbul/Turkey
2. 9th Baltic sea summer school on epilepsy 2-7 august 2015 Sigulda/Latvia
3. 31th International Epilepsy Congress 5-9.09.2015 İstanbul/Turkey
4. EAN Spring school 11-14.05.2017 Stare Splyvy/Cekya
5. EAN Regional Teaching Course 6-8.10.2017 Sofia/Bulgaria

VIII- Mesleki Dernek Üyelikleri

- 1- Türk Nöroloji Derneği
- 2- Türk Sinirbilim Derneği
- 3- Türk Nöronkoloji Derneği
- 4- European Association of Neurology
- 5- Federation of European Neuroscience Federations
- 6- European Association of Neuro-oncology Youngsters Group



9. EKLER

EK-1 Lanns Skalası

LANSS Ağrı Skalası

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Scale

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

A. Ağrı Anketi

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün. Tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1	Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.	
	☐ 0	HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
	☐ 5	EVET, - Bunları yoğun olarak hissediyorum.
2	Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.	
	☐ 0	HAYIR, - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor.
	☐ 5	EVET, - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor.
3	Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.	
	☐ 0	HAYIR, - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok.
	☐ 3	EVET, - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var.
4	Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.	
	☐ 0	HAYIR, - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor.
	☐ 2	EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.
5	Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.	
	☐ 0	HAYIR, - Böyle bir farklılık hissetmiyorum.
	☐ 1	EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.

B. Duyu Değerlendirmesi

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, karşı taraf veya hemen yanındaki ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

Allo dini	Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.	
	☐ 0	HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.
	☐ 5	EVET, - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).
Pin Prick	Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.	
	☐ 0	HAYIR, - İki bölgede de eşit his.
	☐ 3	EVET, - Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

Toplam Puan (0-24): _____ (<12puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12puan = Nöropatik Ağrı Var)

EK-2 Muayene Formu

HAYDARPAŞA NUMUNE HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ
NÖRONKOLOJİ POLİKLİNİĞİ

AD/SOYAD:

YAŞ:

ADRES:

İLETİŞİM TEL:

ŞİKAYET VE HİKAYE:

ÖZGEÇMİŞ:

SOYGEÇMİŞ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

MUAYENE BULGULARI:

EK-3



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2018/
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

08.01.2018

Sayın Doç.Dr.Hülya TİRELİ

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği "Meme Tümörü Saptanan Hastalarda Paraneoplastik Polinöropati Varlığının Erken Dönemde Tanınması" başlıklı çalışmaya ait sunmuş olduğunuz başvuru dosyası ile ilgili belgeleri araştırmanın amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemleri yürürlükte bulunan "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği" dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına 08.01.2018 tarihli toplantımızda oy birliğiyle HNEAH-KAEK 2017/157 (HNEAH-KAEK 2017/KK/157) karar no ile karar verilmiştir.

"İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği" kapsamında yer alan araştırmalar için çalışmaya başlamadan önce Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması, destek alınacak ise desteği alınacak taahhüt edilen kurumun cevabi yazısının bir kopyasının araştırma başlamadan önce etik kurulumuza tarafınıza iletilmesi,

Araştırmanın başlamaması, iptali ve sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma tamamlandığında tarafımıza bildirilmesi ve araştırmaya ait yıllık bildirim raporunun tarafımıza sunulması gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. M. İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

y Cüneyt

Ek: HNEAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

11. Yapılan değerlendirmede İç Hastalıkları kliniği Uzmanlık Öğrencisi As.Dr.Faruk AKSU 'nın Uzmanlık eğitimi bitirme tezi olarak "Kan Tranfüzyonunun Anemi Nedeninin Tanısında Kullanılan Biyokimya Testlerine Etkisi " konulu tezi TUEK tarafından uygun görölmüştür.
12. Yapılan değerlendirmede Aile Hekimi Uzmanlık Öğrencisi As.Dr. Merve YUVALI'nın Kartal Lütfü Kırdar E.A.H'nde yapmış olduğu asistanlık süresini şimdiki asistanlık süresine eklenmesi talebinin 2 yıl 9 ayı TUEK tarafından uygun görölmüştür.
13. Yapılan değerlendirmede Nöroloji kliniği Uzmanlık Öğrencisi As.Dr.Ceyhan SAYMAN 'nın Uzmanlık eğitimi bitirme tezi olarak "Meme Tümörü Saptanan Hastalarda Paraneoplastik Polinöropati Varlığının Erken Dönemde Tanınması " konulu tezi TUEK tarafından uygun görölmüştür.

HAŞKAN
Doç.Dr.Eyüp Veli KÜÇÜK
Başhekim
90343

ÜYE
Doç.Dr.Fügen AKER
Eğitim Koordinatörü
50369

ÜYE
Doç.Dr. Hasan BOMBACI
Eğitim Sorumlusu
34478

ÜYE
Prof.Dr. Serpil EROL
Eğitim ve İdari Sorumlusu
43501

ÜYE
Doç.Dr.Meryem Günay
GÜRLEYİK
Eğitim Sorumlusu
29147

ÜYE
Doç.Dr.Osman EKİNCİ
Eğitim ve İdari Sorumlusu
31565

ÜYE
Doç.Dr.Hülya NİRELİ
İdari Sorumlusu
26728

Doç.Dr. Çağay NUHOĞLU
Eğitim ve İdari Sorumlusu
69620

Yrd.Doç.Dr.Memet Taşkın EĞİCİ
Eğitim Sorumlusu
64429

Doç.Dr.Kadir KAYATAŞ
Eğitim ve İdari Sorumlusu
52332

Doç.Dr.Ece Turan VURAL
Başasistan
76182

Doç.Dr.Sebahat AKSARAY
Eğitim ve İdari Sorumlusu
31576

Doç.Dr.Fatih GÖKTAY
Eğitim Sorumlusu
73477