



**T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PARANEOPLASTİK SENDROM SEMPTOMLARI İLE BAŞVURAN
HASTALARDA ANTİNÖRONAL OTOANTİKORLARIN
ARAŞTIRILMASI**

**Firdevs Betül KARAYAĞMURLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fahriye EKŞİ**

**Gaziantep
2019**



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARANEOPLASTİK SENDROM SEMPTOMLARI İLE
BAŞVURAN HASTALARDA ANTİNÖRONAL
OTOANTİKORLARIN ARAŞTIRILMASI**

Firdevs Betül KARAYAĞMURLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fahriye EKŞİ

Gaziantep
2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PARANEOPLASTİK SENDROM SEMPTOMLARI İLE
BAŞVURAN HASTALARDA ANTİNÖRONAL
OTOANTİKORLARIN ARAŞTIRILMASI
FİRDEVS BETÜL KARAYAĞMURLU

Tez Savunma Tarihi: 04.07.2019

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof.Dr.Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Doktora” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fahriye EKŞİ
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

Prof.Dr. Ayşen BAYRAM

Prof.Dr. Fahriye EKŞİ

BEYAN

Bu tez çalışması şahsıma ait olup, tezin planlanmasından yazım aşamasına kadar etik dışı herhangi bir davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilen bütün bilgi ve yorumlamalara kaynak gösterdiğim ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığı beyan ederim.

04.07.2019

Firdevs Betül KARAYAĞMURLU

TEŐEKKÖR

Çalışmam boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen ve öğrencilik hayatımda çok emeği geçen başta tez danışman hocam Prof. Dr. Fahriye EKŞİ'ye, değerli hocalarım, Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL ve Prof. Dr. Yasemin ZER'e teőekkürlerimi sunarım. Çalışma süresince nezaketleri ve yardımları ile bana destek olan İrem GÜNEŞ ve Dilara TÖTER'e teşekkür ederim. Hasta örneklerinin toplanması süresince yardımları için Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesinin Nöroloji Ana bilim dalına, Prof. Dr. Aylin AKÇALI'ya ve Dr. Ulaş ÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme her şey için teşekkür ederim.

04.07.2019

Firdevs Betöl KARAYAĞMURLU

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	v
RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	5
2.2. Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar.....	6
2.2.1. Klasik Sendromlar	6
2.2.1.1. Paraneoplastik Ensefalomyelit.....	6
2.2.1.2. Limbik Ensefalit	6
2.2.1.3. Paraneoplastik Serebellar Dejenerasyon.....	7
2.2.1.4. Opsoklonus-Miyoklonus Sendromu	7
2.2.1.5. Paraneoplastik Duyusal Nöropati (PSN)	8
2.2.1.6. Kronik Gastrointestinal Psödoobstrüksiyon	8
2.2.1.7. Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu	9
2.2.1.8. Dermatomyozit	9
2.2.2. Klasik Olmayan Sendromlar	10
2.2.2.1. Paraneoplastik Beyin Sapı Ensefaliti	10
2.2.2.2. Miyelitis (Nekrotizan miyelopati)	10
2.2.2.3. Stiff-Person Sendromu (SPS)	11
2.2.2.4. Myastenia Gravis (MG)	12
2.2.2.5. Kanser İlişkili Retinopati (CAR)	12
2.2.2.6. Paraneoplastik Optik Nörit (PON).....	13
2.3. Paraneoplastik Antinöronal Antikorlar	16
2.3.1. Anti – Hu	18
2.3.2. Anti-Yo	19
2.3.3. Anti-Ri	19
2.3.4. Anti-CV2/CRMP5.....	19
2.3.5. Anti-Ma2	20
2.3.6. Anti-Amfifizin.....	20
2.3.7. Anti-GAD.....	20
2.3.8. Anti-SOX-1 (AGNA).....	21
2.3.9. Anti-VGCC	22
2.3.10. Anti- NMDAR	23
2.3.11. Anti-AMPAR	24
2.3.12. Anti-GABA _B	25
2.3.13. Anti-Rekoverin	25
2.3.14. Anti-Titin	26
2.3.15. Anti-Zic4	26
2.3.16. Anti- Contactin İlişkili Protein (Anti-CASPR).....	26
2.3.17. Anti-Aquaporin 4 (Anti-AQP4).....	27
2.4. Tanı	28

2.4.1. Antinöronal Antikor Tespit Yöntemleri	28
2.4.1.1 İndirekt İmmünohistokimya (IHC)	29
2.4.1.2 İndirekt İmmünofloresan (IIF)	31
2.4.1.3 Radyoimmünoassay (RIA).....	31
2.4.1.4 Enzim bağlı immünosorbent assay (ELISA).....	31
2.4.1.5 Western Blot (WB) ve Line Blot (LB).....	33
2.4.2. Görüntüleme	35
2.5. Tedavi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	40
3.1. Hasta Bilgisi.....	40
3.2. Araştırma Yöntemi	40
3.2.1. IIF Yöntemi.....	40
3.2.2. İmmunoblot Yöntemi.....	43
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. IIF Testi Sonuçları	46
4.2. İmmunoblot Testi Sonuçları	47
5. TARTIŞMA	50
6. KAYNAKLAR	56
EKLER.....	68

KISALTMALAR

AChR	: Asetilkolin reseptörleri
AMPAR	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit reseptör
ANA	: Antinükleer antikor
ANNA	: Antinöronal nükleer antikor
Anti-AMPAR	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit reseptör antikor
Anti-CASPR	: Anti-Contactin- İlişkili Protein
Anti-dsDNA	: Double-stranded DNA antikor
Anti-HBc	: Hepatit B core antikor
Anti HCV	: Hepatit C virüs antikor
Anti HIV	: İnsan immün yetmezlik virüs antikor
Anti-SSA	: Sjögren sendromu antikor, Ro antikor
Anti-SSB	: Sjögren sendromu antikor, La antikor
AQP4	: Aquaporin-4
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C-ANCA	: Anti- Nötrofil Sitoplazmik Antikor (Sitoplazmik patern)
CAR	: Kansere ilişkili retinopati
CGP	: Kronik gastrointestinal psödoobstrüksiyon
CBA	: Hücre bazlı analiz
DAPI	: 4', 6-diamidino-2-fenilindol
EEG	: Elektroensefalogram
ELISA	: Enzim bağlı immünosorbent testi
EM	: Ensefalomyelit
ERG	: Elektoretinogram
FA	: Floresan anjiyografisi
¹⁸FDG-PET	: ¹⁸ F-floro-2-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografisi
FIPA	: Floresans bazlı immünopresipitasyon analizi
GABA	: Gama aminobütirik asit
GABA_B	: Gama aminobütirik asit-B
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
IHC	: İndirekt immünohistokimya
IIF	: İndirekt immünofloresan
IVIG	: İntravenöz immüno globulinler
KBB	: Kan-beyin bariyeri
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
LB	: Lineblots
LE	: Limbik ensefalit
LEMS	: Lambert-Eaton myastenik sendromu
MAR	: Melanom ile ilişkili retinopati
MG	: Myastenia gravis
MS	: Multiple skleroz
MuSK	: Kas spesifik tirozin kinaz
MoS	: Morvan sendromu
NMDAR	: N-metil-d-aspartat reseptörü
NMO	: Nöromyelitis optika

NMOSD	: Nöromyelitis optika spektrum bozukluğu
OMS	: Opsoklonus-miyoklonus sendromu
P-ANCA	: Anti- Nötrofil Sitoplazmik Antikor (Perinükleer patern)
PBSE	: Paraneoplastik beyin sapı ensefaliti
PCAb	: Anti-Purkinje hücre sitoplazmik antikor
PCD	: Paraneoplastik serebellar dejenerasyon
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PERM	: Progresif ensefalomiyelit rijidite ve miyoklonus
PLED	: Periyodik lateralize epileptiform deşarjları
PNS	: Paraneoplastik nörolojik sendrom
PSN	: Paraneoplastik duyuşal nöronopati
PSS	: Periferik sinir sistemi
PON	: Paraneoplastik Optik Nörit
PVDF	: Poliviniliden diflorür
RIA	: Radyoimmünoassay
RIPA	: Radyoaktif bazlı immünopresipitasyon analizleri
SOX	: Voltaja bağı kalsiyum kanalı antikorları
SPS	: Stiff-Person sendromu
SSS	: Santral sinir sistemi
VGCC	: Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları
WB	: Western blot

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2. 1. Subakut progresif bilateral görme kaybı (20/150 sağ göz, 20/400 sol göz) ile ilişkili fotopsi ile başvuran PON'li 62 yaşındaki erkek hasta.....	15
Resim 3. 1. IIFT: Neurology Mosaic 16 (Euroimmun, Almanya) kitinde kullanılan doku örnekleri	43
Resim 4. 1. ANA pozitif sınırda granüler patern	46
Resim 4. 2. Çalışmamızda immünoblot yöntemiyle saptanan antinöronal antikorlar....	48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. PNS'nin Sınıflandırılması	6
Tablo 2. 2. PNS'de ve PNS ile ilişkili tümörlerde görülen yaygın antikorlar	17
Tablo 4. 1. ANA Dağılımı.....	46
Tablo 4. 2. ANA pozitif olan hastaların demografik verileri, ANA paternleri ve titreleri	47
Tablo 4. 3. İmmunblot yöntemi ile anti-rekoverin antikor pozitifliği.....	47
Tablo 4. 4. İmmunblot yöntemi ile anti-SOX1 antikor pozitifliği	47
Tablo 4. 5. Çalışmada antinöronal otoantikor saptanan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları.....	49



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Nörolojik otoantikorları saptamada kullanılan altı yöntem	29
Şekil 2. 2. İndirekt immünohistokimya.	30
Şekil 2. 3. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA).	33
Şekil 2. 4. Western blot ve line blot.	34
Şekil 2. 5. 2004 yılında yapılan uluslararası konsensüse dayalı kriterlere göre, paraneoplastik olduğundan şüphelenilen nörolojik sendromların çeşitli semptom aşamalarını değerlendiren algoritma.	37



ÖZET

PARANEOPLASTİK SENDROM SEMPTOMLARI İLE BAŞVURAN HASTALARDA ANTİNÖRONAL OTOANTİKORLARIN ARAŞTIRILMASI

Firdevs Betül KARAYAĞMURLU

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fahriye EKŞİ

Haziran 2019, 69 sayfa

Primer tümörün kendisine veya metastazlarına ait fiziksel etkilerden kaynaklanmayan, fakat tümör varlığına bağlı ve paralel olarak gelişen belirti ve semptomlardan meydana gelen klinik tablo Paraneoplastik Nörolojik Sendrom (PNS) olarak adlandırılır. 1980'lerin başında PNS hastalarında ilk antinöronal antikorlar tanımlandı. Antikorların, tümör hücreleri ve sinir sistemi hücreleri tarafından eksprese edilen antijenlerle tanımlanması, PNS'nin, kanserli hastaların <0.01'inde meydana gelen, kanserin immün aracılı uzak etkileri olarak tanınmasına neden oldu. Bu çalışmada Nöroloji kliniğine PNS semptomları ile başvuran hastaların serum örneklerinde antinöronal otoantikorların araştırılması amaçlandı.

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesinin Nöroloji kliniğine Mayıs 2017- Mart 2019 tarihleri arasında optik nörit (ON) atağı geçirmiş PNS şüphesi ile başvuran 48 hastanın serum örnekleri alındı. Bu örneklerde indirekt immüno Floresan yöntemi ve immüno blot yöntemi ile Antinükleer antikor (ANA) ve 12 farklı antijene karşı oluşan antinöronal antikorlar araştırıldı. Çalışma kapsamına alınan hastaların diğer otoimmün test sonuçları ve enfeksiyon etkenleri açısından araştırılan test sonuçları Nöroloji Kliniği otomasyon veri tabanından elde edildi. Çalışmaya dahil edilen 48 hastadan 30'u kadın (%62.5), 18'i erkekti (%37.5). Hastaların yaş ortalaması 33.56 ± 11.34 idi. Hastaların 3'ünde (%6.3) antinöronal antikor varlığı tespit edildi, bunların 2'sinde (%4.2) anti-rekoverin antikoru, 1'inde (%2.1) anti-SOX1 antikoru saptandı. İki hastada (%4.2) ANA pozitif, 46 hastada (%95.8) ise ANA negatif olarak belirlendi. Antinöronal antikor varlığı saptanan hastalarda ise ANA'nın negatif olduğu belirlendi.

Çalışmamızda antinöronal antikor varlığı saptanan hastaların tümör varlığı açısından araştırıldığında tümör varlığına rastlanmadı. Ancak literatürler doğrultusunda değerlendirildiğinde, bu hastaların önümüzdeki yıllar içerisinde tümör varlığı açısından takibinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: PNS, Optik nörit, Antinöronal antikorlar, IIF, İmmüno blot.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTINEURONAL AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH PARANEOPLASTIC SYNDROME SYMPTOMS

Firdevs Betül KARAYAĞMURLU

Master Thesis, University of Gaziantep,

Institute of Medical Sciences Department of Medical Microbiology

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Fahriye EKŞİ June 2019, 69 pages

The clinical picture of Paraneoplastic Neurological Syndrome (PNS), which is not caused by the physical effects of the primary tumor itself or its metastases, but consists of signs and symptoms due to the presence of the tumor, is called. In the early 1980s, the first onconeural antibodies were identified in PNS patients. Identification of antibodies by antigens expressed by tumor cells and nervous system cells led to the recognition of PNS as immune-mediated distant effects of cancer that occurred in <0.01% of cancer patients. The aim of the current study was to investigate the antineuronal autoantibodies in serum samples of patients who presented to the neurology clinic with PNS symptoms.

Serum samples of 48 patients admitted to Gaziantep University Şahinbey Research Hospital Neurology Department between May 2017 and March 2019 with suspicion of PNS who had an episode of optic neuritis (ON) were collected. In these samples, IgG antineuronal antibodies against ANA and 12 different antigens were investigated by indirect immunofluorescence method and immunoblot method. Other autoimmune test results and infection factors of the patients included in the study were obtained from the Neurology Clinic automation database. Of the 48 patients included in the study, 30 were female (62.5%) and 18 were male (37.5%). The mean age of the patients was 33.56 ± 11.34 years. Antineuronal antibodies were detected in 3 (6.3%) of the patients, anti-recoverin antibody was detected in 2 (4.2%) 1 (2.1%) of them anti-SOX1 antibody. ANA was positive in 2 patients (4.2%) and ANA negative in 46 patients (95.8%). ANA was found to be negative in patients with antineuronal antibodies.

In our study, when the patients with anconeural antibody were detected for tumor presence, no tumor was found. However, when evaluated according to the literature, it was concluded that the follow-up of these patients in terms of tumor presence would be appropriate in the coming years.

Key Words: PNS, Optic neuritis, Antineuronal antibodies, IIF, Immunoblot.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastalarında meydana gelen klinik problemlerin büyük kısmı primer tümörün lokal invazyonundan, infeksiyonlardan, metastatik lezyonların doku ve organlar üzerindeki etkilerinden ve tedaviyle ilişkili advers etkilerden kaynaklanmaktadır. Buna rağmen bazı hastalarda bu durumlardan bağımsız olarak çeşitli klinik tablolar gözlenmektedir. Primer tümörün kendisine veya metastazlarına ait fiziksel etkilerden kaynaklanmayan, fakat tümör varlığına bağlı ve paralel olarak gelişen belirti ve semptomlardan meydana gelen klinik tablo paraneoplazi veya paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS) olarak adlandırılır (1). PNS, tüm kanser hastalarının yaklaşık %0.01'inde görülen nadir hastalıklardır (2).

Bu fenomen sıklıkla tümör hücreleri tarafından salgılanan humoral faktörlerle veya tümör hücrelerine karşı gelişen immün cevapla ilişkilidir (1). PNS'lar nadiren ortaya çıkmakla beraber, olguların çoğunda, kanser tanısından önce ve genellikle kanser henüz çok küçük ve tedavi edilebilir durumda iken gelişmeleri sebebiyle önemlidirler (3).

İmmün sistem tümör hücrelerine karşı harekete geçtiği zaman antikor üretimi başlar. Normal şartlarda gelişen bu antikorlar tümör hücrelerini tanımaya ve yok etmeye programlanmıştır. Fakat tümör hücreleri normal doku antijenlerine benzer yapıda çok sayıda antijen eksprese ederler. Bu durumda meydana gelen antikorlar sağlıklı doku antijenleriyle çapraz-reaksiyona girer ve dokuda hasara sebep olurlar. Özellikle PNS'lardan bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Ancak sadece çapraz-reaksiyon sonucu antikor üretimi ile PNS'ların patogenezi açıklamanın bazı zorlukları vardır. Bunlar;

- Tek bir antikor birden fazla PNS'la ilişkili olabilir,
- Bir PNS farklı hastalarda farklı antikorlarla ilişkili olabilir,
- Herhangi bir klinik belirti veya bulguya yol açmaksızın antikorlar bulunabilir,
- PNS olmasına rağmen herhangi bir antikor saptanamayabilir,
- Antikorlar büyük protein molekülleri oldukları için sağlam kan damarlarından dışarı çıkarak veya kan-beyin bariyerinden geçerek santral sinir sistemini etkileyen sendromlara yol açmaları beklenmeyebilir,

- Nadir istisnalar dışında saflaştırılmış antikorların deney hayvanlarına pasif transferi herhangi bir PNS'a yol açmamıştır.

Tüm bu soru işaretlerine rağmen efektif antitümöral tedavi (cerrahi/kemoterapi/radyoterapi) ile tümöral kitlenin ortadan kaldırılması veya regresyonunun varolan sendromda remisyon sağlaması ve tümör rekürrensi ile sendromun da tekrar görülmesi; ayrıca plazmaferez, intravenöz immünglobulinler ve immünsupresif tedavi ile bu antikorları içeren bazı hastalarda sendroma bağlı şikayetlerin ve bulguların gerilemesi, sendrom ile antikor gelişimi arasındaki ilişkinin en önemli göstergeleri olarak görülmektedir (1).

Bu çalışmada hastanemizin Nöroloji kliniğinde PNS semptomları ile başvuran hastalarda antinöronal otoantikorların araştırılması amaçlanmıştır. Bu hastaların serum örneklerinde indirekt immünofloresan (IIF) yöntemi ile Anti-Yo, Anti-Hu ve Anti-Ri antikorları ve İmmunblot yöntemi ile amfifisin, CV2 (CRMP5), PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, rekovertin, SOX1, Titin, Zic4, GAD65 ve Tr (DNER) antijenlerine karşı oluşan antikorların araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS), kanser hastalarında ortaya çıkan, tümör bölgesinden uzakta, sinir sisteminin zarar görmesinden kaynaklanan, kanserle ilişkili metastaz, enfeksiyon ya da metabolik bozukluklarla ilişkili olmayan immün aracılı bozukluklardır (4, 5). PNS, esasen otoimmündür. Vücut, tümör hücrelerini yok etmeye çalıştığında, bir immün yanıt başlatır ve bu yanıt normal sinir dokularını hedef alabilir. Bu duruma antikorlar veya T-hücreleri aracılık edebilir. Dolayısıyla çoğu PNS primer veya rekürrent neoplazmadan meydana gelen periferik lenfoid dokudan salınan antinöronal antijenlerin başlattığı sinir sistemine özgü otoimmün saldırıyı yansıtır (6). Bazı PNS'ler için immün patogeneze doğrulanmıştır, bazılarında ise altta yatan immün mekanizmaları destekleyen güçlü kanıtlar vardır. PNS genelde kanser tanısı bilinmeden önce gelişir ve PNS tanısı, kanserin erken tanısına neden olabilir. Ek olarak, tedavinin erken başlamasının (mevcut olduğunda immünoterapi ve tümör tedavisi) PNS sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir (4).

Kanser hastalarının yaklaşık %0.01'inde görülür (2). Fakat istisna olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarında Lambert-Eaton myastenik sendromu (LEMS) %1 oranında görünür (7).

Kanser tanısından sonra görülen PNS bulguları, fırsatçı enfeksiyonlara ve kanser tedavisinin advers etkilerine bağlı olarak nörolojik sendromları taklit edebilirler. Ek olarak kanser vakalarında sık görülen, örneğin limbik ensefalit (LE) veya paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PCD) gibi sendromlar, her zaman altta yatan bir kansere işaret etmezler. Bazı nörolojik sendromlar kanserle birlikte daha sık gözlenirler veya klinik özellikleri direkt olarak paraneoplastik etyolojiyi akla getirir. Bu tip nörolojik sendromlara klasik PNS denir. Bazı sendromlar ise genellikle kanserin eşlik etmediği olgularda ortaya çıkar. Bu tip sendromlara da klasik olmayan sendromlar denir (3). PNS'ların bu şekilde sınıflandırılmasına Posner sınıflandırılması denir (8). PNS'ların sınıflandırılması Tablo 2.1'de gösterilmiştir (9).

Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), subakut serebellar ataksi, limbik ensefalit (LE), opsoklonus-miyoklonus sendromu (OMS), retinopatiler (kansere ilişkili retinopati (CAR) ve melanom ile ilişkili retinopati (MAR)), Stiff-Person sendromu

(SPS), kronik gastrointestinal psödoobstrüksiyon (CGP), duyuşal nöronopati (PSN), ensefalomyelit (EM) ve dermatomyozit en sık görülen paraneoplastik nörolojik sendromlardır (7).

Tablo 2. 1. PNS'nin Sınıflandırılması (9)

	Klasik Sendromlar	Klasik Olmayan Sendromlar
Santral Sinir Sistemi	Ensefalomyelit	Beyin sapı ensefaliti
	Limbik ensefalit	Optik nörit
	Subakut serebellar dejenerasyon	Miyelit/Nekrotizan miyelopati
	Opsoklonus-miyoklonus sendromu	Stiff-person sendromu ve çeşitleri
Periferik Sinir Sistemi	Subakut duyuşal nöronopati	Distal simetrik sensorimotor nöropati
	Kronik intestinal psödoobstrüksiyon	Poliradikulonöropati (akut/kronik)
		Mononöropati mltipleks
		Saf otonomik nöropatiler
Nöromusküler Kavşak ve Kas	Lambert-Eaton miyastenik sendromu	Myastenia gravis
	Dermatomyozit	Dermatomyozit nöromiyotoni

2.2. Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

2.2.1. Klasik Sendromlar

2.2.1.1. Paraneoplastik Ensefalomyelit

Paraneoplastik ensefalomyelit, SSS'nin multifokal bir hastalıdır. Genellikle T hücrelerinin immün cevabı ve antinöronal antikor markerları ile ilişkilendirilmiştir (10).

Paraneoplastik EM, hipokampus, alt beyin sapı, omurilik veya dorsal kök ganglionları gibi farklı bölgelerde aynı anda görülmesiyle karakterizedir. Klinik tablo oldukça değişken bir anatomik tutulum gösterir ve şunları içerir: LE, beyin sapı sendromları, otonomik disfonksiyon, miyelit, kronik psödoobstrüksiyon veya duyuşal nöropati (PSN). Hastaların %75'inde, altta yatan neoplazma, KHAK'dır. PSN, LE ve serebellar ataksi en sık görülen klinik sendromlardır (7).

2.2.1.2. Limbik Ensefalit

Limbik Ensefalit (LE) subakut hafıza kaybı, nöbetler ve psikiyatrik semptomlarla karakterizedir (11). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucunda gözlenen temporal loblardaki iltihap çoğunlukla karakteristiktir, fakat beynin diğer bölgelerinde de bu durum görülebilir. Birçok hastanın MRG'sinde anormallik gözlenmez (10).

Çoğu sinaptik/hücre yüzeyi santral sinir sistemi (SSS) otoantikörleri, limbik ensefalitin bazı formlarına sebep olabilir ve bu hastalıklar, immünoterapi ile iyileşebilir. Birçok enfeksiyon limbik ensefalite neden olabilir, başlangıçta bu ihtimal göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ayırıcı tanı için antinöronal antikor testleri birçok durumda gereklidir. (10).

Paraneoplastik LE ile birlikte en sık gözlenen malignite %50 oranla KHAK'dir. Bunu sırasıyla %20 oranla testis ve %8 oranla meme tümörleri takip eder (12).

Paraneoplastik LE'de sıklıkla bulunan antinöronal antikorlar anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 ve anti-Ma2'dir (11).

2.2.1.3. Paraneoplastik Serebellar Dejenerasyon

İlk tanınan PNS olan paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PCD) diğer adıyla subakut serebellar dejenerasyon, en iyi tanımlanan PNS'dir. Aynı zamanda PCD, SSS'de en sık görülen PNS'dir (%24) (9, 11).

Serebellar semptomlar, haftalar-aylar içinde ilerler ve sonra stabilize olur. Genellikle hastaya önemli ölçüde zarar verir. Hastayı yürüyemez, desteksiz oturamaz ve yazma ya da yemek yeme gibi motor görevlerini yerine getiremez hale getirir. Purkinje nöronlarının geri dönüşü olmayan kaybına bağlı olarak kalıcı sakatlık meydana gelebilir (10). İleri düzey hasarın derece ve olasılığı, altta yatan kanser ve mevcut antinöronal antikorun türü ile ilişkilidir (11).

PCD'de görülen en yaygın antinöronal antikorlar, anti-Yo, anti-Hu, anti-VGCC ve anti-CV2/CRMP5 ve daha az sıklıkla anti-Tr'dir. Anti-Yo ve anti-Tr, PCD için diğer antikörlara göre daha spesifiktir (9).

2.2.1.4. Opsoklonus-Miyoklonus Sendromu

Opsoklonus, tekrarlayan, istemsiz, aritmik, düzensiz, hızlı, çok yönlü ve aralıksız seyirmeler ile karakterize edilen göz hastalığıdır. Opsoklonus-miyoklonus sendromunda ise (OMS), opsoklonusla birlikte gövdeyi, ekstremiteleri ve aksiyal ataksi ile birlikte başı etkileyen bir miyoklonus meydana gelir (11). OMS ayrıca opsoklonus ataksi sendromu, Kinsbourne Sendromu, bebeklik dönemi miyoklonik ensefalopatisi ve dans eden göz sendromu olarak da adlandırılır (13).

OMS, enfeksiyonlarla, toksik metabolik bozukluklarla ve paraneoplastik mekanizmalarla ortaya çıkabilir. OMS görülen çocukların %50'sinde nöroblastoma görülür. Yetişkinlerde ise, KHAK, meme kanseri ve yumurtalık kanseri OMS ile birlikte sıklıkla gözlenir (14).

Neredeyse tüm iyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikorlar, çok nadiren olsa da vaka raporlarında bildirilse bile, çocuklar ve yetişkinler dahil olmak üzere hastaların çoğunda antikor negatiftir. Nadir görülse de çoğunlukla meme kanseri ve yumurtalık kanseri olan yetişkinler, beyin sapı ve serebellar ataksi ile birlikte anti-Ri antikorları geliştirir (11).

2.2.1.5. Paraneoplastik Duyusal Nöropati (PSN)

Paraneoplastik duyusal nöropati (PSN), parestezi ve ağrı ile birlikte subakut başlangıçlı ve hızlı ilerleyen hastalık seyri ile karakterizedir. Duyusal kayıp çoğunlukla asimetrik veya multifokaldır. Çoğunlukla üst ekstremiteler etkilenir. Kranial sinirler ayrıca yüzün hissizliğine, duyusal hipoakuziye veya tat kaybına yol açabilir. Hastaların çoğunda nöronopati, kanser tanısından önce görülür. En sık görülen altta yatan neoplazi, KHAK'dir, ancak PSN, adenokarsinom, lenfoma ve timoma gibi farklı tümörlerle birlikte de ortaya çıkabilir (15).

Antinöronal antikorlar PSN hastalarının %80'inde bulunur. En sık görülen antinöronal antikorlar anti-Hu ve anti-CV2/CRMP5'dir (15).

2.2.1.6. Kronik Gastrointestinal Psödoobstrüksiyon

Kronik Gastrointestinal Psödoobstrüksiyon (CGP) hastalarında, enterik pleksusların nöronlarının hasarına bağlı olarak kilo kaybı, kalıcı kabızlık ve abdominal distansiyon görülür. Radyolojik çalışmalar ince bağırsak, kolonik veya gastrik dilatasyonu gösterir. Özofagus manometrisi spazmları veya aklaziye gösterebilir. En sık ilişkili tümör ve antikorlar sırasıyla KHAK ve anti-Hu veya anti-CV2'dir. Subakut parasempatik ve sempatik otonomik yetmezliği ve belirgin gastrointestinal disfonksiyonu olan bazı hastalarda, asetilkolin reseptörlerine (nAChR antikorları) yönelik antikorlar da olabilir. Bu durumlarda, esas ilişkili tümörler timoma ve KHAK'dir (16).

2.2.1.7. Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu

Lambert-Eaton Myastenik Sendromu (LEMS), nöromusküler kavşakta görülen, otoantikörlerin voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının (VGCC) aracılık ettiği otoimmün bir hastalıktır (17).

O'Neill ve arkadaşları (18) tarafından, LEMS klinik olarak proksimal kas güçsüzlüğü, kısıtlı veya eksik refleksler ve otonomik tutulumun olduğu üçlü ile karakterize olarak tanımlanmıştır. Hastalığın tanısı klinik olarak elektrofizyolojik bulgular ve otoantikörlerin varlığı ile desteklenen üçlü semptomlar (proksimal kas güçsüzlüğü, hiporefleksi ve otonomik bozukluk) esas alınarak konulur (17).

LEMS tanısı alan hastaların %40 ila %62'sinde, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olduğu tespit edilmiş olup, bu hastaların neredeyse tamamının kanser tanısı konmadan önce nörolojik semptomlar geliştirdiği saptanmıştır (17).

Paraneoplastik etioloji için serolojik bir marker yoktur. Anti-VGCC, neredeyse tüm LEMS'li hastalarda mevcuttur ve bu antikörler, paraneoplastik ve paraneoplastik olmayan form arasında farklılık göstermez. Nadir durumlarda, paraneoplastik LEMS'li hastalarda serebellar dejenerasyon gelişir. Buna rağmen, paraneoplastik serebellar dejenerasyonu olan bazı hastalarda herhangi bir klinik bulgu veya miyastenik kas zayıflığı semptomları olmadan anti-VGCC olabilir (7).

Son yıllarda, LEMS için hastalık mekanizmaları ayrıntılarıyla açıklanmıştır. Bundan dolayı LEMS diğer otoimmün ve paraneoplastik sendromlar için model bir hastalık olarak nitelendirilebilir (19).

2.2.1.8. Dermatomyozit

Dermatomyozitte, karakteristik heliotrop döküntüleri (göz kapaklarının morumsu renk bozulması) genellikle proksimal kas güçsüzlüğünün ortaya çıkmasından önce görülür. Diğer bulgular ise artralji, miyokardit ve konjestif kalp yetmezliği ve interstisyel akciğer hastalığıdır. Dermatomyozitin klinik, elektromiyografik ve patolojik bulguları kanser ve kanser olmayan hastalarda benzerdir (20).

Dermatomyozit vakalarının yaklaşık %25'i paraneoplastik olabilir. Dermatomyozitte, sendrom spesifik bazı antikörler mevcutken (Mi2, Jo1, SRP), altta yatan kanseri belirten

antikorlar veya diğer biyomarkerlar bilinmemektedir (9). Özellikle Mi-2 protein kompleksine yönelik antikorlar, dermatomiyozit için spesifiktir ve vakaların yaklaşık %35'inde yüksek titrelerde bulunur (20).

Diğer sendromların aksine dermatomiyozit, sadece bazı spesifik tümör tipleri ile ilişkili değildir. En yaygın görülen kanser tipleri yumurtalık, akciğer, pankreas, mide ve kolorektal kanserleri ve lenfomalardır. Bu nedenle ilk tanı ve sonraki 3 yıl boyunca her yıl kapsamlı bir tümör taramasının yapılması düşünülmelidir (9).

2.2.2. Klasik Olmayan Sendromlar

2.2.2.1. Paraneoplastik Beyin Sapı Ensefaliti

Paraneoplastik beyin sapı ensefaliti (PBSE) bir klinik izole sendrom olarak ortaya çıkabilir. Fakat çoğunlukla daha yaygın görülen bir ensefalitin parçası olabilir. Anti-Hu, anti-Ri ve anti-Ma2 gibi farklı antinöronal otoantikorlar sendromla ilişkili olabilir. En sık görülen tümörler ise akciğer ve testis kanseridir (21).

Anti-Hu ilişkili beyin sapı ensefaliti normalde immünoterapiye cevap vermez. Sendrom, tümör tedavisi döneminde stabilize olabilir. Anti-Ma2'li beyin sapı ensefaliti genellikle immünoterapi ve/veya tümör tedavisinden sonra iyileşir. Anti-Ri pozitifliği olan hastaların az bir kısmı immün süpresanlara veya tümör tedavisine cevap verir (21).

2.2.2.2. Miyelitis (Nekrotizan miyelopati)

Ensefalomyelit kaynaklı meydana gelmeyen, klasik olmayan paraneoplastik bir sendromdur. Paraneoplastik nekrotizan miyelopati, omuriliğin enflamasyonsuz nekrozu ile karakterize nadir ve şiddetli bir sendromdur (22). Birkaç vakada anterior boynuzların multisegmental tutulumu ile nekrotizan miyelit tanımlanmıştır. Paraneoplastik miyelopatilerdeki immün tepkinin, kanser sisteminde mevcut olan ve sinir sisteminde de ifade edilen proteinlere (onkonöral proteinler) karşı başlatıldığı düşünülmektedir (23).

Paraneoplastik miyelopatilerin çoğu, patojenik olmaları muhtemel olmayan ve sitotoksik T-hücre aracılı (CD8 +) işlemini yansıtan hücre yüzeyi ile temas etmeyen hücre içi proteinlere karşı oluşan antikorlarla ilişkilidir. Bununla birlikte, son zamanlarda, multisegmental miyelitli tercihen gri maddeyi içeren simetrik tutulumlu 31 olgudan oluşan bir vaka çalışmasında, amfifisin veya CV2/ CRMP5 antikorları ve

KHAK veya meme kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca AQP4 (Aquaporin 4) pozitif paraneoplastik nöromyelitis optika görülen bazı vakalar da tanımlanmıştır (9).

2.2.2.3. Stiff-Person Sendromu (SPS)

Stiff-Person sendromu (SPS) nadir görülen ancak gözardı edilen bir hastalıktır. Gövde ve proksimal ekstremite kaslarının sertliği ve gövde ve proksimal ekstremite kaslarında hakim olan süperimpoze spazmlar ile karakterizedir. Bu hastalarda otonomik disfonksiyon nedeniyle ani ölüm de görülebilir (11).

Bu hastalık ilk olarak 1924 yılında 14 vakaya dayanarak Moersch ve Woltman tarafından tanımlanmıştır. Moersch ve Woltman tarafından, “tahta adam gibi düşme”, “balmumu kukla gibi düşme”, “sert” veya “tahta gibi” gibi tanımlamalar kullanılmasından dolayı hastalık Stiff-Person sendromu olarak adlandırıldı (24).

1958'de Asher tarafından, Moersch ve Woltman'ın tanımladığı benzer şikayetleri olan ilk kadın hasta bildirildi (25). Bundan kısa bir süre sonra Bowler tarafından, SPS'li ilk çocuk hasta bildirildi (26).

Potansiyel SPS'nun özellikleri şunlardır:

- Jeneralize veya lokalize katılık
 - Ağrılı kas spazmları
 - Hastaların %60'ında anti-GAD antikorlarının bulunması
 - Sertlik(rijidite) ve kas spazmı için alternatif bir açıklama olması
 - Diğer otoimmün hastalıklar ile olası örtüşme
 - Progresif subakut ensefalomyelit ile olası ilişki
 - Bir paraneoplastik sendromun olası komponenti
 - Nörofizyolojik çalışmalarda spinal motor nöronların hipereksitabilitesi
- (27)

SPS'nin yaklaşık %80'i paraneoplastik değildir ve anti-GAD antikorları ile ilişkilidir. Paraneoplastik SPS genellikle amfifisin antikorlarıyla birlikte ortaya çıkar (11). Meme kanseri veya genellikle KHAK olmak üzere akciğer kanseri olan bazı hastalarda anti amfifisin antikorları ile ilişkili SPS bulguları bulunmuştur (27).

Hastalığın daha şiddetli formu olan progresif ensefalomiyelit rijidite ve miyoklonus (PERM) ise, kas sertliği, uyarıcıya duyarlı spazmlar ve beyin sapı disfonksiyonunun subakut başlangıcı ile karakterizedir. PERM'li hastalarda Anti-GlyR antikorları bulunabilir (11).

2.2.2.4. Myastenia Gravis (MG)

Myastenia gravis (MG) antikorların asetilkolin reseptörlerine (AChR) veya nöromüsküler kavşağın postsinaptik zarında bulunan fonksiyonel olarak ilişkili moleküllere bağlandığı otoimmün bir hastalıktır. Antikorlar, hastalığın yegane belirtisi olan iskelet kaslarının zayıflığına neden olur. Zayıflık jeneralize veya lokalize olabilir (28).

MG, LEMS gibi bir nöromüsküler kavşak hastalığıdır. LEMS'den farklı olarak, genellikle paraneoplastik olarak kabul edilmez. Çünkü pek çok hastada, altta yatan bir neoplazm olmadan primer otoimmün bir olgu olarak MG gelişir. Bununla birlikte paraneoplazi ile birlikte görülen MG sayısı da az değildir. MG hastalarının %10 ila %15'inde, timoma keşfedilir. Timoma hastalarının yaklaşık %40'ında MG gelişir. Timoma ile ilişkili en yaygın PNS, MG'tir (29).

MG hastalarının %80-90'ı ve timoma ile ilişkili MG hastalarının neredeyse tamamında anti-AChR antikorları bulunur. Ayrıca, timomalı MG hastalarında kasa özgü antistriasyonel antikorlar olan, anti-titin ve anti-ryanodine de bulunabilir. Sonuç olarak, bunların pozitifliği altta yatan timus tümörünün güçlü bir göstergesidir (5).

Anti-AChR antikoru olmayan idiyopatik MG hastalarının yaklaşık %70'inin, postsinaptik transmembran proteini olan kas spesifik tirozin kinaza (muscle-specific kinase (MuSK)) karşı antikorlara (anti-MuSK) sahip oldukları bulunmuştur (5).

2.2.2.5. Kanser İlişkili Retinopati (CAR)

Kanserle ilişkili retinopati (CAR), ilerleyen görme kaybı ve retina dejenerasyonunun klinik semptomlarına neden olan paraneoplastik nörolojik sendromdur (30). CAR en yaygın görülen intraoküler paraneoplastik sendromdur. 1976'da Sawyer ve ark. (31) kansere bağlı retina dejenerasyonu olan ilk üç hastayı sunmuştur. CAR için prevalans tahminleri olmamasına rağmen, klinik farkındalığın artması ve gelişmiş tanısal süreyansın bir sonucu olarak görülme sıklığı artmaktadır (32). Örneğin, Chan'ın (33)

bilinen 55 CAR vakasını incelediği 2003'teki derlemesinden bu yana, rapor edilen vaka sayısı iki katından fazla artmıştır. Büyük çoğunluğu oluşturan primer tümör KHAK'dır, bunu jinekolojik (yumurtalık, endometriyal ve servikal) ve meme maligniteleri izlemektedir. Daha az yaygın görüldüğü bildirilenler ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri, prostat, timus, tiroid, pankreas, kolon ve mesane kanserleridir. Hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma, miyelom) de CAR ile ilişkilidir (32).

CAR hastalarında semptomların başlangıcı ortalama 65 yaşında görülür (32). Tarihsel olarak, bilinen bir cinsiyet tercihi bilinmemektedir (32), ancak bu demografik veriler Adamus'un (34) yakın zamanda 2: 1 kadın-erkek oranı bildirmesinden sonra değişebilir.

Görme kaybı ağrısızdır, haftalar veya aylar içerisinde gelişir ve hastaların yaklaşık yarısı altta yatan malignite tanısından önce gelir. Semptomatik şikayetler hem çubuk hem de koni fotoreseptör disfonksiyonunu gösterir. Kansere bağlı koni disfonksiyonu olarak adlandırılan daha az bilinen bir CAR varyantı, karakteristik olarak sadece konileri etkiler. Dikkate değer bir diğer husus, son bulgular ışığa duyarlılığın CAR için önceden düşünüldüğü gibi karakteristik olamayacağını öne sürmektedir (32). Ohguro ve ark. (35) yaptığı bir çalışmada vaka grubundaki 18 hastanın sadece 2'sinde ışığa duyarlılık görülmüştür.

Moleküler benzerlik genel olarak kabul edilen patojenik mekanizmadır. Bu işlemle, retinal fotoreseptörlü antijenik epitoplara eksprese eden tümör hücreleri, normal sinyal iletimini bozan, retina ile çapraz reaksiyona giren bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarır (32). 1983 yılında Keltner ve ark. (36) steroid tedavisine cevap veren CAR hastalarının serumunda antiretinal antikorların varlığını ortaya koymuşlardır. Bu antikor sonra Thirkill ve ark. (37, 38) tarafından yapılan çalışmalarda 23-kDa CAR antijeni veya rekoverin olarak tanımlandı, daha sonra Polans ve ark. (39-41) tarafından yapılan çalışmalarda da doğrulandı. Bugüne kadar, 18'den fazla retina antijeni CAR'a dahil edilmiştir, en yaygın tanımlanmış olanları rekoverin ve α -enolaz (46-kDa) olmuştur (32).

2.2.2.6. Paraneoplastik Optik Nörit (PON)

Kansere bağlı retinopati (CAR) ve melanom ile ilişkili retinopati (MAR) görme kaybı gözlenen PNS'lerin en sık rastlanan formlarıdır (42). PON ise nadir görülür. PON ilk kez Pillay ve ark. (43) tarafından 1984'te bildirilmiştir. 2003 yılında ise Cross ve ark.

(44), anti-CV2/CRMP5 pozitif olan 190 kişi arasında 16 (%8) optik n6rit vakası bildirmiştir.

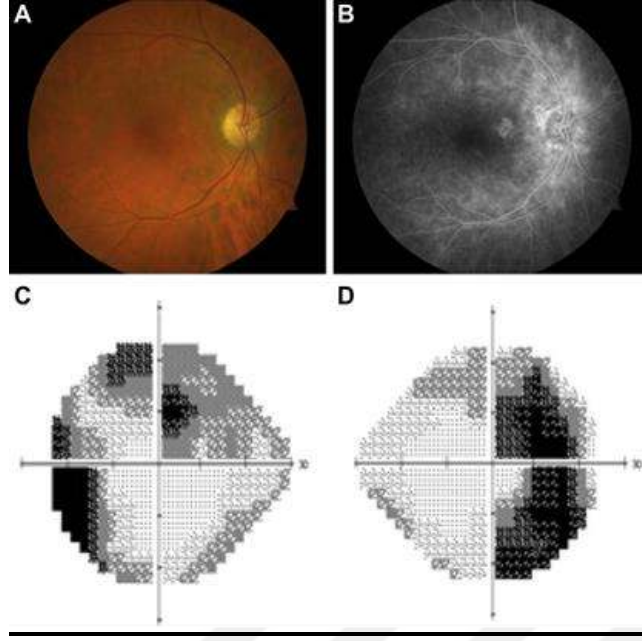
PON nadiren tek başına g6r6l6r. Genellikle bir ensefalomiyelopati ile ilişkilidir (5). Hastalar klasik olarak g6nler-haftalar arasında ilerleyen subakut, bilateral, ağrısız g6rme kaybı ile başvurmaktadır (32). Fundus muayenesinde optik sinir normal veya 6demli g6r6nebilir. N6ropati tanısı, g6rsel alan defektleri ve g6rsel uyarılmış potansiyellerle doğrulanır. Optik n6ropatiye sıklıkla periferik n6ropati, ataksi gibi diğer n6rolojik bulgular eşlik eder (45).

Yaygın g6r6lmemesine rağmen, optik sinir paraneoplastik olayların primer b6lgesi olabilir (32). Hoogenraad ve ark. (46) ve Oohira ve ark. (47) tarafından yapılan erken vaka raporlarının sonucunda, t6m6r invazyonu olmaksızın optik n6ropati varlığı histolojik olarak doğrulanmıştır. 1992 yılında Malik ve ark. (48) subakut bilateral g6rme kaybı olan 63 yaşındaki erkek hastada n6ronal ve glial sitoplazm ile reaktif olan bir serum antikoru tespit edip sonrasında bunu takiben hastada KHAK ile beraber serebellar ataksi g6r6ld6đ6n6 saptadılar. Daha sonra b6y6k 6oğunluğu altta yatan KHAK ile ilişkili en az 56 PON vakası bildirilmiştir (32).

PON ile ilişkili diğer kanserler arasında B h6creli lenfoma, pankreas glukagonomu, n6roblastom, uterus sarkomu, meme, prostat, nazofarengeal, bronşiyal, papiller tiroid, k666k h6creli olmayan akciğer kanseri ve renal h6creli karsinomlar bulunur (32).

Tanısal kriterlerin eksikliği PON'u neyin teşkil edebileceğine dair değişken yorumlara sebep oldu (32). Buna rağmen Cross ve ark. (49), optik n6rit, retina vask6ler sızıntısı ve vitr6z h6crelerinin klinik 66l6s6n6 tanımladı.

Floresan anjiyografisi (FA) ile 6oğu kez, sızıntı ile uyumlu optik disk hiperfloresan g6r6nt6s6 ortaya 6ıkar (şekil 2.1). Periferik retinal vask6ler sızıntı da g6r6lebilir. G6rme alanları, genişlemiş k6r noktaları, arkuat ve altitudinal defektleri, parasantral skotomları, periferik daralmayı veya jeneralize depresyonu g6sterir. Kiazmal demiyelinizasyonun postmortem histopatolojik bulguları ile dođrulanđı, ilk olarak optik kiazmayı etkileyen PON'lu bir hastada bitemporal hemianopsi tanımlanmıştır. N6rog6r6nt6leme ile d6zensiz, hiperintens T2 sinyalinin beyin parankimindeki değişiklikleri, optik sinirlerin gelişimi, spinalkord anormallikleri ortaya 6ıkabilir veya kayda değer bir şey bulunamayabilir (32).



Resim 2. 1. Subakut progresif bilateral görme kaybı (20/150 sağ göz, 20/400 sol göz) ile ilişkili fotopsi ile başvuran PON'li 62 yaşındaki erkek hasta.

Muayene minimal ön kamara reaksiyonu ve bilateral vitritis için dikkat çekiciydi. Renkli fundus fotoğrafı (resimde görülen sadece sağ göz) dikkat çekici değildi. Ancak ilgili floresein anjiyografide (B) bilateral olarak belirgin papiller ve peripapiller sızıntı olduğu görüldü. Humphrey görsel alanı (C, D) testinde bilateral ciddi şekilde genişlemiş kör noktalar görüntülendi. Orbitlerin ve beynin MRG'inde herhangi bir kitle veya infiltratif lezyon görülemedi. Göğüs röntgeni hiler ve paratrakeal adenopatiyi gösterdi. Ancak, sonradan akciğerin biyopsi ile kanıtlanmış küçük hücreli adenokarsinomasına sekonder olduğu bulundu (32)

Bu hastaların çoğunda, CV2 olarak da bilinen 62-kDa nöronal antijen CRMP-5'e karşı oluşan anti-CRMP-5 pozitifdir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) tipik olarak lenfositik predominant pleositoz, artmış protein, oligoklonal bantlar görülebilir. Anti-CRMP-5 titresini serum seviyelerine eşit olabilir veya önemli ölçüde geçebilir. Ek olarak, BOS sitolojisi neoplastik hücre göstermez (32).

Spesifik olarak, CRMP-5 subtipi normal yetişkinlerin retinasında, optik sinirinde ve santral ve periferik nöronlarında bulunur. Bu proteinin anormal ekspresyonu, KHAK tümör hücrelerinin sitoplazmasında da tespit edilebilir. Neoplastik CRMP-5'in natif doku bölgeleriyle çapraz reaksiyona girdiğine ve PON'un intraoküler ve ekstraoküler klinik görünümüne neden olduğuna inanılmaktadır. Sonuçta meydana gelen konakçı bağışıklık tepkisi neoplastik CRMP-5 tarafından başlatılır. Santral ve periferik sinir

sistemi boyunca, CRMP-5'in yaygın üretimi göz önüne alındığında, bu hastalarda bu kadar ileri nörolojik disfonksiyon görülmesi şaşırtıcı değildir (32).

Optik sinirin patolojik örneklerinde, kronik optik nörit ile uyumlu, aksonal demiyelinizasyon ile birlikte perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür. İnfiltratın immünohistokimyasal çalışmaları, optik siniri istila eden fazla miktarda CD8+ T hücrelerini ortaya çıkardı. Beyin ve omurilikteki histolojik kesitlerde yaygın mikrogliyal aktivasyon gözlemlendi. Beyin ve omuriliğin histolojik kesitlerinde, CD8+ T-hücrelerinden oluşan belirgin perivasküler lenfositik manşetler (cuffs) ve nadiren mikrogliyal nodüllerde yaygın mikrogliyal aktivasyon gözlemlendi (32).

Primer tümörün tedavisi bazı hastalarda görme problemlerini stabilize edebilir veya iyileştirebilir, diğer hastalar ise ciddi görme kaybına kadar ilerler. İlginç bir şekilde, bilinen en uzun sağkalım süresi cerrahi, kemoterapi ve radyasyon terapisi ile tedavi edilen bir hastada 14 yıldan fazladır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği relatif afferent pupil defekti olmaksızın 20/30 OD ve 20/40 OS idi. Paraneoplastik sendromun zamanında tanımlanması sayesinde sistemik malignitenin erken saptanması bu olumlu sonuca katkıda bulunmuş olabilir (32).

Altta yatan malignite tedavisine ek olarak, sistemik immünsüpresyon tedavisinin, varsayılan otoimmün mekanizmasına dayanarak, PON için bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir. Genellikle kanser tedavisini desteklemek için verilen sistemik steroidler ile tedavi olan vakalardan elde edilen sonuçlar değişkendir (32). İntraoküler terapi de vitritisin şiddetine ve retinal vasküler sızıntıya bağlı olarak düşünülebilir (32).

2.3. Paraneoplastik Antinöronal Antikorlar

1980'lerin başında PNS hastalarında ilk antinöronal antikorlar tanımlandı. Antikorların, tümör hücreleri ve sinir sistemi hücreleri tarafından eksprese edilen antijenlerle tanımlanması, PNS'nin, kanserli hastaların <0.01'inde meydana gelen, kanserin immün aracılı uzak etkileri olarak tanınmasına neden oldu. Bu dönüm noktasından sonra, PNS'ye, hem klinisyenler hem de araştırmacılar arasında yoğun bir ilgi başladı (50). 2002'de gerçekleştirilen uluslararası bir panelde bilinen tüm antinöronal antikorlar gözden geçirildi ve altı tanesi (anti-Hu, Yo, Ma2, CRMP-5, amfifisin ve Ri) 'iyi karakterize' olarak tanımlandı (8). Daha sonra bu antinöronal antikorlara dört tane daha (Anti-rekoverin, Anti-SOX-1 (AGNA), Anti-Tr/DNER, Anti-GAD) eklendi (50). Bir

antikorun "iyi karakterize" olarak tanımlanması için, farklı çalışmalarda açıkça tanımlanması, yüksek sayıda bildirilmiş antikor pozitif vakası, kanserli hastalarda düşük frekans ve laboratuvar testinin güvenilirliği dahil titiz kriterlerin karşılanması gereklidir (8). Diğer antinöronal antikorlar ise "kısmen karakterize" olarak tanımlanır. Bu antikorlar Anti-Zic4, PCA2, ANNA3 antikorlarıdır. Bu antikorlar tümör için bilinmeyen pozitif prediktif değer olarak tanımlanır (50). PNS'de ve PNS ile ilişkili tümörlerde görülen yaygın antikorlar Tablo 2. 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 2. PNS'de ve PNS ile ilişkili tümörlerde görülen yaygın antikorlar (51, 52).

Antikor	PNS	İlişkili Kanser
Hücre İçi Antijenlere Karşı Oluşan Antikorlar		
Anti-Hu	Duyusal nöronopati, LE, BSE, Ensefalomyelit	KHAK
Anti-Yo	PCD	Jinekolojik Kanser
Anti-Ri	Opsoklonus-miyoklonus, BSE	Meme kanseri
Anti-Ma2	BSE, LE	Testis kanseri, meme kanseri, KHAK
Anti-CRMP5	PCD, korea, miyelit, LE, duysal nöronopati, optik nörit	KHAK, timoma
Anti-Amfiziz	SPS, miyelit, PCD, duysal nöronopati	KHAK, meme kanseri.
Anti-GAD-65	SPS, miyelit	KHAK, meme kanseri.
Anti-SOX-1	LEMS Paraneoplastik nöropati	KHAK
Hücre Yüzeyinde Antinöronal Antijenlere Karşı Oluşan Antikorlar		
Anti-VGCC	SPS, LEMS	KHAK
Anti-VGCC kompleks	LE	KHAK, timoma
Anti-NMDA reseptör	LE	Teratom
Anti-AMPA reseptör	LE	KHAK, meme kanseri, timoma
Anti-AQP4	NMO, NMOSD	KHAK, meme kanseri, timoma
Anti-GABA _B reseptör	LE	KHAK
Anti-CAR	Retinopati	KHAK, melanoma, jinekolojik kanser
Anti-contactin-ilişkili protein Anti-CASPR	Morvan sendrom	Timoma
Anti-AchR/MuSK/RyR/Titin	MG	Timoma

Onkonöral immünite, PNS için temel patolojik mekanizma olarak kabul edilir. Bazı kanser hücreleri sadece sinir sistemi proteinlerini eksprese eder. Örneğin, LE olan bir hastadan alınan serum, hastanın kanser hücreleri ve bir sıçan beyin dokusunda inkübe edildiği zaman hem nöronlarda hem de kanser hücrelerinde aynı Ma proteinlerine karşı antikor varlığı gözlenebilir (51).

2.3.1. Anti – Hu

Anti-Hu antikorları, PNS ile en sık ilişkili olan antikorlardır (53). Nöronların sitoplazmasında ve çekirdeğinde bulunan 35-40 kDa protein ailesini tanırlar. Hu antikoru, IgG ailesindendir. Anti-Hu, genellikle IgG1 alt sınıfının poliklonal, kompleman fiksasyonlu IgG'sidir. Bu antikorlar ayrıca tip IIa nöronal antikorları ve tip 1 antinöronal nükleer antikorlar olarak da adlandırılmıştır (54). 1989'da Lennon'un paraneoplastik sendromlardaki antikorlar için önerdiği terimler, ANNA (antinöronal nükleer antikor) ve PCAb (anti-Purkinje hücre sitoplazmik antikoru) idi. Anti-Ri tanımlandıktan sonra, Lennon sayıların eklenmesini önerdi. Farklı hayvan dokularındaki reaktivite modeline bağlı olarak, ANNA, ANNA-1 (anti-Hu) veya ANNA2 (anti-Ri) olurken ve PCAb, PCA-1 oldu (55). Bu antikorlar sinir sisteminde ve neoplazmlarda bulunan Hu antijenleriyle immün reaksiyona girer. Hu antikoru ayrıca adenohipofiz, retina ve adrenal korteks hücreleri ile reaksiyona girer ve bu nedenle sadece antinöronal nükleer antikor değildir. ANNA-1 Purkinje hücreleriyle de reaksiyona girer. Sadece immünokimyasal kriterlere göre, anti-Hu antikoru aynı zamanda Purkinje hücre antikoru ve paraneoplastik serebellar dejenerasyon antikorudur. Destekleyici unsurlar (örneğin, Schwann hücreleri, damarlar vb.) antikor tarafından tanınmaz (54).

Anti-Hu'nun hastalığın patogenezindeki rolü tam bilinmemektedir. Hu antijenlerinin tümör tarafından ekspresyonunun, hüморal bir immün yanıtı ve sinir sistemi hücreleriyle çapraz reaksiyona giren hücre aracılı yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. Bu hipotez, Hu antijeni ekspresyonunun, tüm KHAK hastalarında ve nöroblastomlu hastaların %78'inde bulunması ile de desteklenir (54).

En sık görülen nörolojik sendromlar ensefalit, beyin sapı veya kranial sinir disfonksiyonu otonomik disfonksiyon, LEMS ve saf duyusal nöropatidir, Saf duyusal nöropati tipik olarak asimetrik olarak gelişir ve hastaların %40'ından fazlasında görülür. BOS normal olabilir, ancak daha çok tipik olarak hafif bir inflamasyon gözlemlenebilir. Nörolojik semptomlar hastaların %65'inden fazlasında ölüm nedenidir (53).

2.3.2. Anti-Yo

Anti-Yo antikorları serebellar Purkinje hücrelerinin sitoplazmasında karakteristik iri taneli granüler paternle eksprese edilen iki farklı 34 ve 62 kDa proteinini tanıır. Anti-Yo saptanan hastalar çoğunlukla yaş ortalaması 61 olan kadınlardır; bu antikör sadece iki erkek hastada tanımlanmıştır. Klinik semptomlar hastaların %50'sinden fazlasında ilişkili tümörün saptanmasından önceki görülen serebellar ataksi ile karakterize edilir. Serebellar defisit genellikle stabilize olur, ama o zamana kadar genellikle hastada şiddetli zayıflık görülür ve çoğu hasta tanı konulduktan sonraki 3 ay içerisinde yatağa bağlı hale gelir. Sonuçta hastaların %30'u nörolojik kondisyonun zayıflaması sonucu ölür. Nöral aksın diğer seviyelerinde tutulma belirtileri veya semptomları yaygındır, ancak genellikle hafiftir; bunlara duygusal değişkenlik, hafıza kaybı, hiporefleksi ve periferik nöropati gösteren hafif duyuşal şikayetler de dahildir. Genellikle, ilişkili tümör jinekolojiktir, en sık yumurtalık ve meme kanseri görülür. Tümörün ilerlemesi, hastaların %50'sinden fazlasında ölüm nedenidir. Over karsinomalı hastalarda prognoz daha kötüdür (ortalama sağ kalım 22 ay). Meme kanserli hastalarda ise (ortalama sağ kalım 100 ay) daha iyidir (53).

2.3.3. Anti-Ri

İmmünohistokimyasal testlerde, anti-Ri antikorları, SSS'deki tüm nöronların çekirdeklerini anti-Hu görünümüne benzer şekilde boyar. Bununla birlikte, anti-Ri, insan nöronal immünblotlarındaki iki grup 50 ve 80 kDa proteinlerine bağlanmasıyla ayırt edilir. Anti-Ri, esas olarak, akciğer kanseriyle birlikte paraneoplastik opsoklonus-miyoklonus sendromu (OMS) görülen yetişkin hastalarda görülür (53).

2.3.4. Anti-CV2/CRMP5

Anti-CV2/CRMP5 antikorları yetişkin beyinde eksprese edilen 66 kDa'luk, gelişimsel olarak regüle edilmiş bir beyin proteinini tanıır. Anti-CV2/CRMP5 olan hastalar genellikle yaş ortalaması 62 olan erkeklerdir (%70). En sık ilişkili tümör, KHAK (%60) olup diğer ilişkili kanserler malign timomalar ve uterin sarkomlarıdır. Anti-CV2/CRMP5 olan hastalarda görülen başlıca nörolojik sendromlar polinöropati (%59) ve serebellar ataksi (%60) olup, LE, LEMS ve EM de gözlenmektedir. Retinopati, optik nörit ve korea hastalarında Anti-CV2/CRMP5 sık görülür (%20'sinde mevcut) ve serebellar ataksi ile ilişkili olabilir (53).

2.3.5. Anti-Ma2

İmmünohistokimyasal yöntemle Anti-Ma2 antikorları, nokta benzeri reaktivite paterninde ve western blot yöntemi ile belirli sayıda subnükleer yapı ile reaksiyona girer ve 40 kDa'luk proteini tanırlar. Başlıca ilişkili klinik sendromlar limbik, diensefalik ve/veya beyin sapı ensefalopatisidir. Ortaya çıkan klinik tablo genellikle kısa süreli hafıza kaybı, nöbetler, konfüzyon, gündüz aşırı uyku hali (bazen narkolepsi-katapleksi), hipotalamik hormonal bozukluklar ve total oftalmoplejiye ilerleyebilecek vertikal bakış felcidir. Eşlik eden semptomlar parkinsonizm, hipokinesis ve serebellar ataksi olabilir. İlişkili tümör ağırlıklı olarak nonseminomatoz testis karsinomudur (53).

Genç erkek hastalarda, anti-Ma2 varlığı testis tümörleriyle yüksek oranda ilişkilidir ve immünosüpresyona anti-Hu ile birlikte görülen LE'ye göre çok daha iyi yanıt verir (9).

2.3.6. Anti-Amfifizin

Anti-amfifisin antikorları, serebellum aksonal sinapslarda eksprese edilen 128 kDa'luk antijeni tanıır. Bunlar başlangıçta SPS ve meme kanseri olan hastalarda bildirilmiştir, ancak altta yatan tümör KHAK olduğu zaman paraneoplastik ensefalomyelit veya duyuşsal nöronopatili hastalarda da gözlenebilir (53).

2.3.7. Anti-GAD

Gama aminobütirik asit (γ -Amino bütirik asit, GABA), SSS'de bulunan inhibe edici bir nörotransmitterdir. Beyindeki nöronal uyarılabilirliği azaltır ve kas tonusunun regülasyonunda önemli bir rol oynar. Yetişkin insanlardaki reseptörlerde inhibe edici bir etkiye sahip olan sinir sistemindeki hücreler tarafından üretilir. Bu hücreler GABAerjik nöronlar olarak da bilinirler (56).

Gama aminobütirik asit, olgun beyinde inhibitör etkisiyle bilinen bir nörotransmitterdir; fakat şu var ki, beyin olgunlaştıkça GABA'nın rolü uyarıcıdan inhibe edici hale gelmiştir. GABA anormal derecede düşük olursa nöronal ateşleme sıklığı artar ve anksiyete ve nöbet bozuklukları gibi durumlara yol açar. Çeşitli bazı nörolojik ve bilişsel problemler, anksiyete ve epilepsi ile birlikte serebellar ataksi ve LE de dahil, GABA seviyesinin düşük olması ile ilişkilidir (56).

GABA, glutamatın GABA ve karbondioksite dönüştürülmesiyle oluşur. Bu işlem, glutamat dekarboksilaz veya glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olarak adlandırılan bir enzim tarafından katalize edilir (56).

Pankreas hücrelerinde bulunan GABAerjik nöronlar genellikle GAD enzimini eksprese eder. GABA oluşumunu hücrenin farklı yerlerinde ve farklı büyüme periyodlarında katalize eden iki tip GAD enzimi vardır; GAD65 ve GAD67. GAD67 enzimi hücreye yayılırken, GAD65 sinir terminalleriyle sınırlıdır (56).

GABA, GAD67 tarafından, sinaptogenez ve sinir hücrelerinin zarar görmesi gibi nörotransmisyon ile ilgili olmayan nöronal aktivite için sentezlenir. GAD65 ise nörotransmittere GABA üretir ve bu sinapsta gereklidir (56).

Bazı hastalarda, anti-GAD antikorları olarak bilinen nadir bir antikor tipi bulunur. Bu anti-GAD antikorları genellikle GAD65'e karşı oluşturulur. Bu antikor GAD65 enzimine saldırır, böylece glutamatın GABA'ya dönüşümünü engeller. Bundan dolayı hastada, düşük GABA seviyeleri ile ilişkili motor ve bilişsel sorunlar meydana gelir (56).

Anti-GAD antikorları, kan-beyin bariyerini geçen B hücreleri tarafından üretilir. Vücudun herhangi bir yerinde, otoantikorlarla birlikte B hücrelerinin klonal genişlemesi birçok nörolojik hastalığın patolojisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Bu nörolojik hastalıkların bazıları GAD antikorları ile bağlantılıdır. Subakut serebellar ataksi, beyin sapı ensefaliti, ilaca dirençli temporal epilepsi ve organa özgü otoimmün hastalıkların birkaç formu bu nörolojik hastalıklar arasında yer alır (56).

GAD antikorları, timoma ve diğer solid tümörler ile ilişkili paraneoplastik SPS'li birkaç hastada tanımlanmıştır. Ancak klasik PNS'li hastalarda daha az görülür (57).

2.3.8. Anti-SOX-1 (AGNA)

SOX (Sry-ilişkili HMG-box)-proteinler, DNA-bağlayıcı bir transkripsiyonel faktör ailesidir ve yüksek oranda konservatif DNA-binding-domain (HMG-box) ile karakterize edilir. 20 adet SOX-proteini tanımlanır ve A-H'den farklı alt gruplara sınıflandırılır. SOX1, 2 ve 3, SOXB1 grubunun bir parçasıdır. SOX9 ise SOXE grubunun üyesidir (58).

SOX proteinleri esasen embriyogenez sırasında eksprese edilir ve büyük bir kısmı gelişmekte olan SSS içinde eksprese edilir. SOX1 ve SOX2, erken nörojenezde önemli bir rol oynar, SOX9 ise glial gelişimiyle ilişkilidir (58).

SOX1 gelişmekte olan SSS'deki nöronal prekürsör hücrelerde eksprese edildiğinden beri, nöral kök hücreleri için bir marker olarak kullanılmıştır. Ekspresyonu erişkin beyinde ve differansiye nöronlarda azalır (58).

Erişkin fare beyinde SOX1, nöral kök hücrelerinin bölgelerinde eksprese edilir (Lateral ventriküllerin subventriküler zonu ve hipokampusün subdentat girusu). Ancak şaşırtıcı bir şekilde, serebellumun özelleşmiş bir glial hücre tipi olan Bergmann glial hücreler de hem farelerde hem insanlarda SOX1 ekspresyonu yapar. Bergmann glial hücrelerinin ayrıca SOX2 ve SOX9 da eksprese ettiği bildirilmiştir (58).

Son zamanlarda, SOX1 (SOX2, SOX3 ve SOX21 ile birlikte), nörolojik rahatsızlığı olmayan KHAK hastalarında otoantijen olarak tanımlanmıştır (58). M. Tschernatsch ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada KHAK hastalarının %40'ında anti-SOX1 pozitif bulundu ve bu hastalarda SOX2'ye karşı antikorlar da vardı. Anti-SOX2 pozitif olan tüm hastalar için anti-SOX1 pozitifliği, ancak beş hastada sadece SOX1'e karşı oluşan antikorlar vardı.

Bu bulgular SOX1'in ana antijenik hedefi temsil edebileceğini ve HMG-Box gibi örtüşen bir epitopa çapraz reaktivitesinin mevcut olabileceği fikrini desteklemektedir. KHAK nöroendokrin differansiye bir tümördür ve KHAK'de nöronal proteinlerin ekspresyonu yaygın görülür. Bununla birlikte, KHAK ve PNS'li hastalarda anti-SOX1 antikorlarının görülme sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalar hala eksiktir (58).

LEMS nöromusküler transmisyonu etkileyen bir hastalıktır. Hastalarda genellikle proksimal kas güçsüzlüğü, depresif tendon refleksleri ve otonom sinir sisteminin işlevsizliği ile kendini gösterir. Vakaların yaklaşık %50-60'ında, LEMS PNS ile ilişkili olarak meydana gelir. Bu oran diğer PNS'lerden çok daha yüksek bir orandır. İlişkili tümör neredeyse sadece KHAK'dir. Anti-SOX1 antikorlarının paraneoplastik LEMS ile de güçlü bir ilişkisi vardır (58).

2.3.9. Anti-VGCC

VGCC, hücre zarının depolarizasyonunda ve aksiyon potansiyeline cevap olarak hücresel kalsiyum akışında çok önemlidir. Elektriksel sinyalizasyonda sekonder haberci

olarak işlev görür ve çeşitli hücrel mekanizmaları başlatır. Düz ve iskelet kası lifleri, endokrin hücreleri, nöronlar gibi çeşitli hücrelerde bulunurlar (59).

VGCC akson terminalinin presinaptik zarı üzerinde bulunur. VGCC, aksiyon potansiyeli ile açılır ve kalsiyum iyonlarının akson terminallerine girmesine yol açar. Kalsiyum akışı, asetilkolin veziküllerinin presinaptik zara doğru hareket etmesine neden olur ve asetilkolin sinaptik boşluğa salınır. Çizgili kaslarda transvers tübüllerin membranındaki VGCC, sarkoplazmik retikulumdaki ryanodine duyarlı kalsiyum kanallarını doğrudan aktive eder ve hızlı kasılmayı başlatır (59).

VGCC dokulara ve farmakolojik özelliklere bağlı olarak beş türe ayrılır: L, P/Q, N, R, T (59).

VGCC, çeşitli hastalıklar için immünolojik hedeflerdir (59). LEMS'deki patojenik antikörlerin hedefinin kalsiyum kanalları olduğu fikri ilk olarak 1983 yılında Fukunaga ve ark. (60) tarafından öne sürülmüştür. Sonraki çalışmalar ise bu hastalarda en belirgin görülen antikörlerin P/Q tipi kalsiyum kanalına karşı oluşan antikörler olduğunu gösterdi (59).

Voltaja bağlı kalsiyum kanalı antikörleri (anti-VGCC) genellikle LEMS ile ilişkilidir. Bununla beraber, bu antikörün varlığı, paraneoplastik ile paraneoplastik olmayan serebellar dejenerasyonla da ilişkilendirilmiştir. Anti-VGCC pozitifliği, LEMS hastalarının %85-90'ında gözlenirken, bu oran KHAK'li LEMS hastalarında %100'e yaklaşmaktadır. Genellikle KHAK ile birlikte görülen subakut başlangıçlı serebellar dejenerasyon hastalarının yaklaşık %40'ında anti-VGCC pozitifdir. Ayrıca bu antikörler, nörolojik tutulumu olmayan KHAK hastalarında da tespit edilebilir (59).

2.3.10. Anti- NMDAR

N-metil-d-aspartat reseptörleri (NMDAR), SSS'deki sinaptik plastisiteyi ve hafızayı kontrol eden başlıca reseptörlerdir (61). NMDAR'lar ligand kapılı iyon kanallarının bir parçasıdır. NMDAR'lar, glisine bağlanan NR1 alt birimlerinin ve glutamat'a bağlanan NR2 (A, B, C veya D) alt birimlerinin heteromeridir (62). Anti-NMDAR, ensefalitli hastalarda karakterize edilen ilk SSS sinaptik antikörleridir. Bu antikörler hedef reseptörler üzerinde direkt etkiye sahiptir (63).

Anti-NMDAR spesifik olmayan ensefalit hastalarında bulunabilir, ancak çoğunlukla, viral prodromdan sonra başlayabilen çok aşamalı bir klinik sendromla ilişkilidir (63). Hastalarda birkaç hafta sonra göze çarpmayacak, muhtemelen aralıklı bir şekilde, davranış değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü, hatırlama sorunları veya saldırganlık gelişebilir. Hastalık ilerledikçe, psikiyatrik değerlendirmenin yapılması için hasta genellikle sevk edilir. Nöbetler, mevcut belirtiler de dahil olmak üzere hastalığın herhangi bir aşamasında meydana gelebilir. Distoni veya apraksi, hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilir. Günler ile haftalar içinde hastalar daha az duyarlı hale gelir ve sıklıkla katatonik görülür. Sonunda, dış uyaranlara, hatta acıya ve komatöze karşı bile tamamen tepkisizleşebilirler. Hastalığın bu daha derin evrelerinde, diskinezi özellikle yaygındır ve otonomik instabilite sıklıkla ortaya çıkar. Dil ve dudak ısırması oluşabilir. Kan basıncı ve kalp atışındaki şiddetli dalgalanmalar veya kardiyak aritmiler, hastalığın bu aşamasındaki hastaya nörolojik yoğun bakım ünitesinde sıklıkla bakım yapılmasını gerektirir (Otonomik dengesizliğin iyileşme aşamasına devam etmesi çok olağandışıdır). Santral solunum yetmezliği katatonik hastalarda sık görülür ve özellikle komatöz safhasında yaygındır (64).

Over teratomu, anti-NMDAR ile güçlü şekilde ilişkili olan tek tümördür (63).

2.3.11. Anti-AMPAR

AMPAR (Anti- α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit reseptör) antikorları, nöronal sinaptik proteinleri hedef alan ve B hücreleri (immün) aracılığıyla nöronal hasara neden olan ve yakın zamanda keşfedilen bir grup antikordur. SSS tutulumunun bölgesine bağlı olarak çeşitli nörolojik sendromlara sebebiyet verirler. Erken tedavi edilirse, bu sendromlar çoğunlukla geri dönüşümlüdür (65).

Anti-AMPAR LE, nadir görülen bir otoimmün sendromdur. Nadir görülen anti-AMPAR ensefalit, ilk defa 2009 yılında bu vakanın görüldüğü 10 hastada tanımlanmıştır. Hastalar beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterlerden birisi olan AMPA tipi glutamat reseptörlerine karşı antikor geliştirir. AMPA reseptörleri sinaptik plastisite, hafıza ve öğrenme için oldukça önemlidir. Bu, anti-AMPAR limbik ensefalit hastalarında konfüzyon ve amnezi semptomlarının yaygın görülmesini açıklayabilir (66).

Vakaların yaklaşık %60'ında tümör ile birlikte görüldükleri bildirilmiştir. Akciğer, meme, yumurtalık kanserleri ve timomları, bu antikorlarla en sık ilişkili malignitelerdir (65).

2.3.12. Anti-GABA_B

İlk olarak 1979 yılında Dr. Norman Bowery tarafından keşfedilen metabotropik γ -aminobütirik asit-B (GABA_B) reseptörü, santral sinir sistemi boyunca sinapsların her iki ucunda bulunur ve inhibitör nörotransmisyonunda hayati bir rol oynar. Metabotropik GABA_B reseptörü, beyindeki yavaş ve uzun süreli inhibitör nörotransmisyonu aracılık eden bir G protein-bağımlı reseptördür. GABA_{B1} ve GABA_{B2} alt birimlerinden oluşan konstitütif bir heterodimer olarak işlev görür (67).

Anti-GABA_B akciğer kanseri için yüksek risk taşır ve ciddi, inatçı nöbetlerle karakterize edilen bir çeşit limbik ensefalit ile ilişkilidir. Daha sonraki vaka raporları da bu fenotipi ve birçok hastanın immünoterapiye pozitif yanıtını doğrulamıştır. Akciğer kanseri ve paraneoplastik limbik ensefaliti olan hastalarda, anti-GABA_B belki de en yaygın nedendir (64).

Anti-GABA_B reseptör ensefaliti, başlıca KHAK, melanoma ve timoma ile gözlenen, nöronal hücre yüzeyi antijenlerine karşı oluşan antikorlarla ilişkili otoimmün bir ensefalittir (68).

2.3.13. Anti-Rekoverin

Kansere bağlı retinopati (CAR), antikorların retina antijenlerine karşı yönlendirildiği, nadir görülen bir paraneoplastik retinopatidir. CAR sendromu, sıklıkla KHAK ile ilişkili olan ve retina antijenine karşı çapraz reaksiyona giren otoantikorların retina fonksiyon bozukluğuna neden olduğu paraneoplastik bir hastalık olarak kabul edilmiştir (69). KHAK'nin yanısıra küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri, invazif timoma, uterin serviks kanseri, endometriyal kanser, lenfoma ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli kanser türleriyle de ilişkilidir (30). Bu otoantikorlar, retinada CAR antijeni olarak da tanımlanan 23 kDa moleküler ağırlığa sahip olan bir antijeni bağlarlar. Bu antijene karşı yükselen antikor titrelerinin erken tespiti, CAR'lardan muzdarip olan hastaların tanımlanmasında önemli olabilir (37).

Fotoreseptörlerde bulunan kalsiyum bağlayıcı protein olan rekoverinin, CAR hastalarının tümörlerinde anormal şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir (70).

2.3.14. Anti-Titin

Titin dev bir filamentli kas proteinidir ve ilgili kas tipine bağlı olarak, eksprese edilen splay izoformunun moleküler ağırlığı 3000-4200 kDa arasında değişir. Dev boyutuna ve tekrarlayan yapısına rağmen, çoğunlukla anti-titin antikor pozitif hastaların serumları, titinin kütlesinin %1'ine karşılık gelen spesifik bir 30 kDa segmentini tanır (71).

Anti-titin antikorları MG'de timoma varlığına işaret eden paraneoplastik bir etiyolojiyi gösterir (72).

2.3.15. Anti-Zic4

ZIC gen ailesi 5 gen içerir. Bu genler, SSS gelişimi ve olgunlaşması sırasında eksprese edilen ve serebellum gelişiminde kritik rollere sahip olan Zinc-finger proteinlerini kodlar. İzole edilmiş anti-Zic4 genellikle KHAK ile ilişkilidir. Etiyolojisi bilinmeyen serebellar disfonksiyonu olan hastalarda anti-Zic4 saptanmasının, KHAK ile ilişkili PCD'yi gösterdiği öne sürülmüştür (73).

Anti-Zic4 antikorlarının saptanması genellikle anti-Hu veya anti-CRMP5 ile ilişkilidir. Anti-Zic4 antikorlarının analizi, PNS'si olduğundan şüphelenilen hastalarda, özellikle KHAK için risk faktörleri varsa (örneğin sigara içenler) dikkate alınmalıdır (74).

2.3.16. Anti- Contactin İlişkili Protein (Anti-CASPR)

Morvan sendromu (MoS) nöromiyotoni, disotonomi, nöropsikiyatrik özellikler ve nöropatik ağrı ile karakterize, nadir görülen kompleks bir nörolojik hastalıktır. MoS vakalarının çoğunda, genellikle altta yatan tümörün tanısından önce ortaya çıkan ve tedavisinin ardından iyileşme gösteren paraneoplastik bir etiyoloji vardır (75).

İlk olarak 1890'da Fransız doktor Augustin Marie Morvan tarafından “chorée fibrillaire” olarak tanımlandı; o zamandan beri, sadece 60 vaka bildirildi (75).

Anti-VGGC antikorları, MoS hastalarının çoğunun serumunda bulunur. Bu durum, otoimmün etiyolojiyi akla getirir. Bu antikorlar, LGI-1 proteinine, Caspr-2'ye veya

çoğunlukla her ikisine karşı oluşur. Ancak anti-Caspr-2 antikorları baskındır ve her zaman timoma ile ilişkilidir. MoS'li hastalarda, en yaygın timoma görülse de akciğer kanseri, sigmoid kanser, testis kanseri ve lenfoma gibi altta yatan farklı bir tümör de olabilir (75).

2.3.17. Anti-Aquaporin 4 (Anti-AQP4)

Su geçirgenliğini düzenleyen, membrana bağlı bir protein olan Aquaporin-4 (AQP4), aquaporin tipi kanal proteinlerinin bir üyesidir (76). AQP4, SSS'indeki ve iskelet kaslarındaki, bez epiteli ve tükürük bezlerindeki astrositlerin yüzeyinde ve akciğer, böbrek, mide, kolon ve meme dokusunda bulunur (77). AQP4 SSS'de, astrositlerin endfeetinde eksprese edilir (76)

AQP4'ün aynı zamanda kan-beyin bariyerinin (KBB) gelişiminde ve mentönansında rol oynadığı bildirilmiştir. Ancak, elektron mikroskop çalışmalarını da içeren ayrıntılı bir analiz, AQP4 delesyonunun KBB bütünlüğünü veya beyin morfolojisini değiştirmediğini ortaya koydu (76)

Anti-AQP4 esas olarak periferik kandaki plazma hücreleri tarafından üretilir. Her ne kadar moleküler benzerlik fikri öne sürülmüş olsa da anti-AQP4 üretimini neyin tetiklediği bilinmemektedir. Buna karşılık, antikor indeksi hesaplaması ile tespit edilebilen miktarda intratekal sentez çok nadirdir (78).

Nöromyelitis optika (NMO), tekrarlayan optik nörit ve transvers miyelit ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Anti-AQP4 serolojik testi, NMO'nun Multiple sklerozdan (MS) ayırıcı tanısı için faydalıdır. Optik sinir ve omurilikteki astrositler ana hedeflerdir. Bir başka AQP4 otoimmünite hastalığı olan NMO-spektrum bozukluğu (NMOSD) ise, sadece optik nörit ve miyelit değil, aynı zamanda serebral, diensefalik, beyin sapı ve area postrema sendromlarını da tasnif eder. Çeşitli vakalarda veya MG hastalarının az bir kısmında NMO/NMOSD görülebilir. MG hastalarında timektomi öyküsü, NMOSD'nin daha sonraki gelişimi için olası bir risk faktörü olabilir (76).

AQP4 immünoreaktivitesi, meme kanseri, akciğer kanseri, nöroendokrin karsinoid ve yumurtalık teratomundaki tümör hücrelerinin sitoplazmasında ve timoma hücrelerinin hücre membranında gözlenmiştir (79).

Kanser hücreleri proteinin salınımını yapabilir veya vücudun immün cevabını tetikleyerek AQP4'ün dokusuna doğrudan saldırabilir (77).

2.4. Tanı

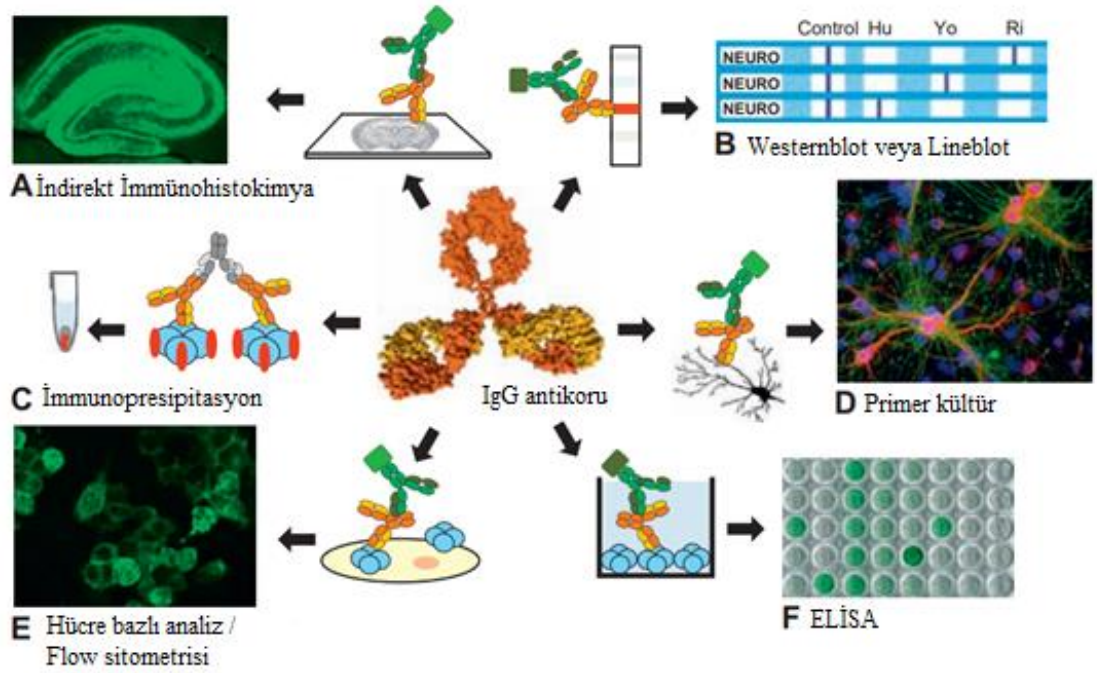
Bir hastanın bir PNS'ye sahip olduğuna dair ilk ipuçları hastanın öykü ve semptom sunumunda bulunur. Bu sunum hastanın yaşı, kanser riski faktörleri veya bilinen kanser öyküsünü içerir (4).

PNS şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesinde sırasıyla, paraneoplastik sendromun tanınmasına, ilişkili kanserin keşfine ve paraneoplastik antikorların tespitine dayanır (11).

Hastada PNS tanısı koyabilmek amacıyla görüntüleme, serolojik test, elektroensefalografi, sinir ileti çalışmaları, elektromiyografi ve inflamasyon semptomları için BOS analizi yapılabilir. Genellikle serumda saptanabilen ve nadiren BOS testi gerektiren antinöronal antikorlar ise tanı için yeterince duyarlı ve özgül olmayabilir. PNS oldukları düşünülen hastaların yaklaşık %30'unda, serumda veya BOS'da saptanabilen antinöronal antikorları yoktur (80). Bunun yanı sıra, dolaşımdaki antinöronal antikorlar her zaman PNS ile ilişkili değildir. Örneğin, PNS'siz KHAK hastalarının yaklaşık %30'unun serumunda anti-Hu vardır (81). Şaşırtıcı bir şekilde iyi tanımlanmış bazı antinöronal antikorlar nörolojik hastalığı olmayan bireylerde de tespit edilebilir (80).

2.4.1. Antinöronal Antikor Tespit Yöntemleri

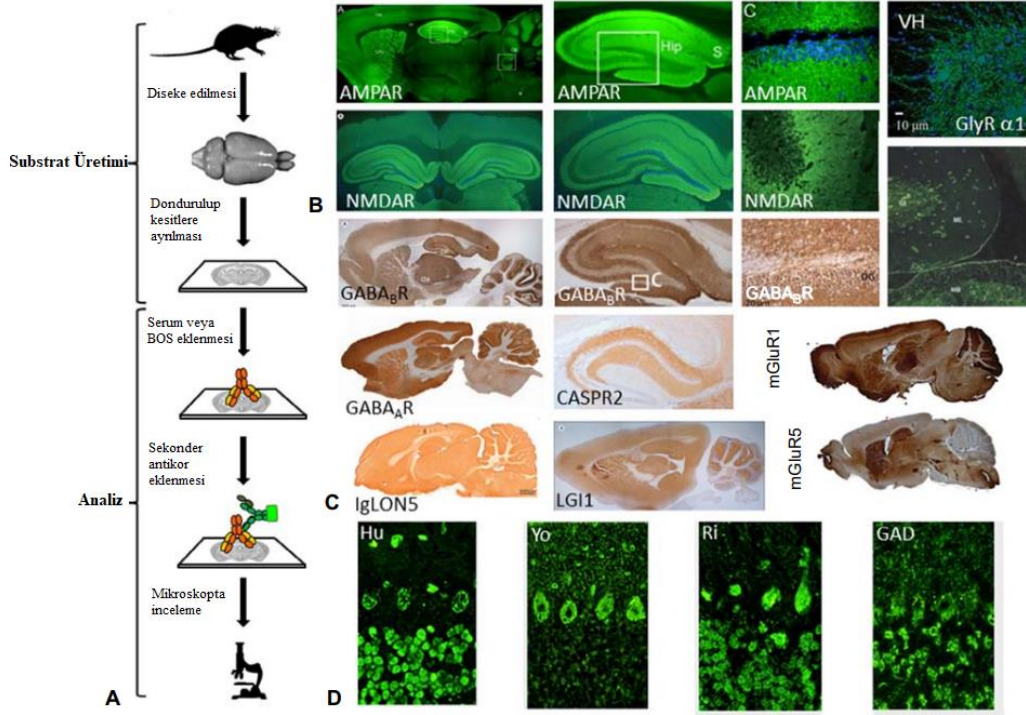
Laboratuvarlarda bu antikorları tespit etmek için rutin olarak altı ana test tipi kullanır. Hem sitozolik/nükleer hem de membran hedeflerine karşı oluşan antikorları tespit etmek için kullanılan indirekt immünohistokimya (IHC) ideal bir tarama yöntemidir. Western blot (WB) veya lineblot (LB), doğal substrat gerekli olmadığında kullanılır ve hedef, intraselüler moleküllerdir. Membran proteinlerini saptamak için IHC'nın yanı sıra hücre bazlı analizler (CBA), primer kültürler, radyoaktif veya flüoresans bazlı immüno-presipitasyon analizleri (RIPA, FIPA), enzim bağlı immünosorbent testi (ELISA) kullanılır. Ancak WB veya LB kullanılmaz (82).



Şekil 2. 1. Nörolojik otoantikorları saptamada kullanılan altı yöntem (82).

2.4.1.1 İndirekt İmmünohistokimya (IHC)

Nöroimmünolojide kullanılan antikor saptama tekniklerinin en eskisi olan IHC yönteminde, serum veya BOS'da bulunan antikorları tanımlamak için intraselüler veya ekstraselüler antijenlere bağlanabilen nöral doku kesitleri kullanılır. Hedef hastalığa bağlı olarak, donmuş veya formalinle sabitlenmiş kesitler (7-10 mm), genellikle hipokampus, amigdala, serebellum, beyin sapı veya bazal ganglionlar da dahil olmak üzere fare, sıçan veya primat dokusundan elde edilir (83).



Şekil 2. 2. İndirekt immünohistokimya.

(A) Süroz içinde sabitlenebilen ve/veya kriyoprotekt taze donmuş doku, bir kriyostatın üzerine (7-12 mikron) kesilir ve tahlil substratını hazırlamak için lamda kurutulur. Serum, sıklıkla 1:200-1:1000 oranında dilüsyon ile veya saf BOS dokusu ile inkübe edilir. Antikor bağlanmasının saptanması, flüoresan etiketli olan veya substrat eklendikten sonra renk değişikliği meydana getiren bir enzime sahip anti-human sekonder antikorlarıyla tespit edilir. (B) Antikorlar varlığında üretilen floresan IHC örnekleri: NMDAR, AMPAR, aquaporin 4 (AQP4) ve glisin R $\alpha 1$ subüniti (C) Antikorlar tarafından üretilen geleneksel IHC paternlerine örnekler LGI1, contactin-associated protein (CASPR2), Gamma aminobütirik asit reseptörü tip B (GABA_BR), GABA_AR, IgLON5, mGluR5 veya mGluR1 hastaların serum veya BOS örnekleri. (D) Sitosolik veya nükleer proteinlere Hu, Yo, Ri ve GAD antikorları tarafından meydana getirilen farklı IIF patern örnekleri (82).

Hasta serumu veya BOS bu kesitlere inkübe edilir ve dokuya bağlı antikorlar, flöresan boyalara ya da horseradish peroksidazı (bayır turpu peroksidazı) gibi enzimlere konjüge edilmiş ticari anti-human sekonder antikorları kullanılarak tespit edilir. Anatomik işaretlerin tanımlanmasına yardımcı olan çekirdekleri belirginleştirmek için genellikle 4', 6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) veya Hoechst gibi bir nükleik asit boyası eklenir. Seropozitiflik, sağlıklı bireylerden alınan örnekler ve hastalardan alınan örnekler ile karşılaştırılarak mikroskop altında belirlenir (82).

2.4.1.2 İndirekt İmmüfloresan (IIF)

Antinöronal antikorların belirlenmesi için uygulanan temel teknoloji indirekt immünofloresandır (IIF). Bu yöntemin ilkesi, ilk aşamada, kan veya BOS örneğinin bir doku substratı ile temas etmesini sağlamaktır. Belirli bir doku için tüm karakteristik otoantijenler doku kesitinde mevcut ve erişilebilir olduğundan, antijenlerin fizyolojik erişilebilirliğinden bağımsız olarak antinöronal antikorun bağlanması mümkündür. İkinci bir aşamada ise bağlanan antikorlar, floresan etiketli sekonder antikor kullanılarak tespit edilir. IIF yönteminin çözünür veya fiksatif-duyarlı antijenlere karşı oluşan antinöronal antikorların tespiti için kullanımı sınırlıdır (83).

2.4.1.3 Radyoimmünoassay (RIA)

Membran-spanning reseptör veya kanal antijenlerinin bazı durumlarında, radyoimmünoassay (RIA) kullanılabilir. Uygulamanın temel hususları;

- Analiz edilen otoimmün hastalık, özel etkili toksinler tarafından benzer bir biçimde tetiklenebilecek semptomlarla kendini gösterir veya,
- Fonksiyonel hücre sistemlerindeki antinöronal antikorlar, özel toksinlere benzer şekilde etki eder.

Bu tür toksinler genellikle çok yüksek bir ligand afinitesi ve özgüllüğü gösteren doğal olarak oluşan stabil oligopeptitlerdir. Testin prensibi, bir doku ekstraktında bulunan belirli bir toksinin hedef yapısının, karşılık gelen toksin aracılığıyla etiketlenmesidir. Bu ekstrakt daha sonra antinöronal antikorların varlığı için analiz edilecek olan örnek ile karıştırılır. Antikorlar daha sonra çökeltilir veya katı bir faza bağlanır ve immobilize radyoaktivite, antikor konsantrasyonunun bir ölçüsü olarak işlev görür (83).

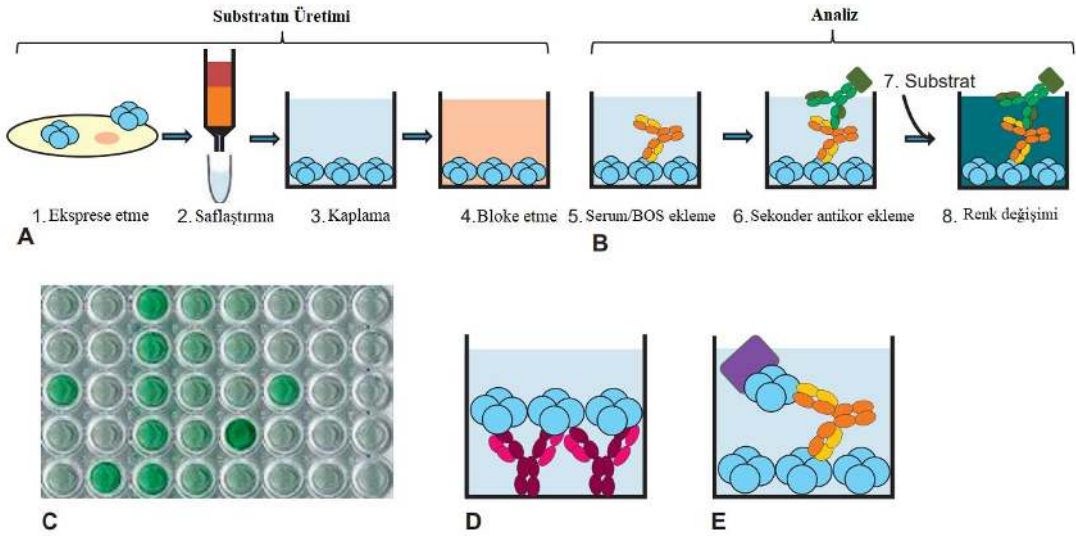
2.4.1.4 Enzim bağlı immünosorbent assay (ELISA)

ELISA, ilk olarak 1970'lerin başında iki Avrupa grubu tarafından eşzamanlı olarak açıklanan, biyolojide yaygın olarak kullanılan, esnek, hızlı ve niceliksel tekniklerden biridir. Plakalar, kuyucuklara bağlı saflaştırılmış hedef ile satın alınabilir veya genellikle 4 °C'de fosfat tamponlu salin veya karbonat-bikarbonat tamponları kullanarak alkali koşullarda saflaştırılmış bir proteinin veya peptidin gece boyunca inkübe edilmesiyle elde edilir. Hasta serumu veya BOS, hedef kaplı kuyucuklarla inkübe edilir

ve yıkamadan sonra, antikor mevcudiyeti, enzime bağlı anti-human sekonder antikor ile tespit edilir. En sık olarak alkalın fosfataz veya horseradish (bayır turpu) peroksidazı kullanılır. Substratın çözülebilir renkli bir moleküle dönüştürölmesi, spektrofotometrik olarak ölçöllebilin niceliksel bir renk değişikliğine yol açar, örneğin para-nitrofenolfosfat, alkali fosfataz ile sarı para-nitrofenole dönüştürölür. Kantitatif tayin standart bir eğri kullanılarak elde edilir (82).

ELISA'daki varyasyonlar, hedefe spesifik bir antikoron kuyudaki ilk katman olarak kullanıldığı capture ELISA'larını içerir. Antikor, hedef proteini, protein izolasyonuna olan ihtiyacı azaltan bir protein karışımında yakalar. Daha sonra hasta serumlarındaki antikorlar proteini bağlayabilir ve enzime bağlı sekonder antikor ve substrat kullanılarak tespit edilir. Bununla birlikte, eğer antijenik determinant, capture antikoru ve hastanın serumundaki antikor için aynı ise, hasta serumunun hedefe bağlanması engellenebilir (82).

ELISA tekniğine dair dikkate alınması gereken birkaç husus vardır. Proteinler, spesifik protein için gerekli koşullara bağli olarak, saflaştırma ve immobilizasyondan sonra her zaman natif olmayabilir. SSS otoimmünitesi ile alakalı membran proteinlerinin çözünür proteinlerden daha saflaştırılması daha zordur. Ancak daha önemlisi, ayrı ayrı serumlar, hedef antijene değil, ELISA plakasının plastik oyuğuna bağlandıklarında yanlış pozitif sonuçlar verebilir (82).



Şekil 2. 3. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA).

Deney substratı, genellikle 1-10 mg/mL'de aşırı eksprese edilmiş, saflaştırılmış ve plastik oyuklara kaplanmış protein veya peptid hedeflerinden meydana gelir (A). Hedefe bağlanan hasta serumu veya BOS'daki antikörler, bir enzime (genellikle alkalın fosfataz veya bayır turpu peroksidazı) bağlı anti-human sekonder antikoru ile tespit edilir. Eklenen substrat, antikör mevcudiyetinde kantitatif ölçüm imkanı veren bir renk değişikliği üretir (bir örnek C ile gösterilmiştir). Diğer ELISA deney düzenekleri, plakaya kaplanmış bir antikör katmanı içerir; bu daha sonra spesifik hedefi yakalar ve deney düzeneğinde protein saflaştırma gereksinimini elimine eder (D). Farklı bir ELISA düzeneği iki adımda kullanılan hedef antijeni görür, ilk önce her zamanki gibi plakaya kaplanır, fakat aynı zamanda ikinci bir enzim bağlı katman olarak, iki katmanı bağlamak için antikör iki kolunu kullanır (82).

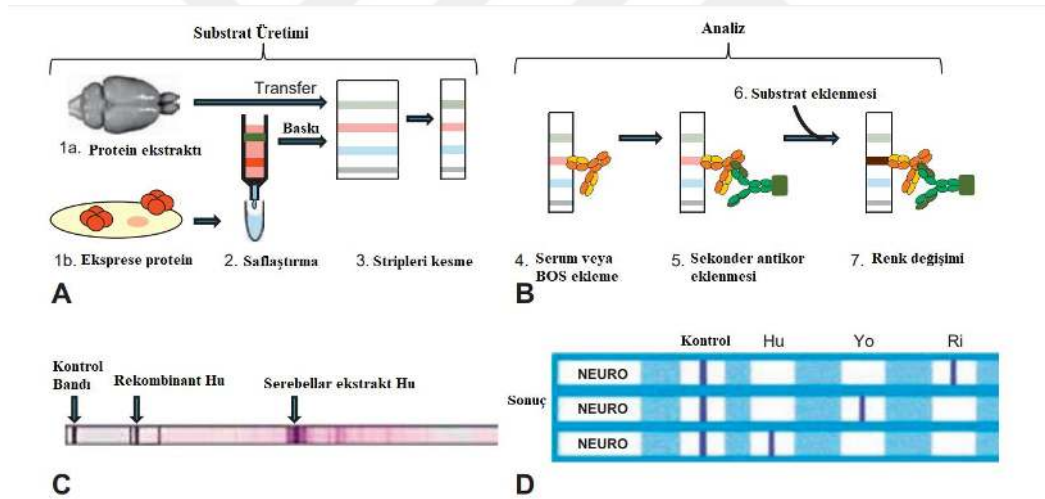
2.4.1.5 Western Blot (WB) ve Line Blot (LB)

Sitosolik veya nükleer antijenlere bağlanan antikörler genellikle biyomarkerlar olarak kabul edilir. Hedeflerine in vivo olarak ulaşamadıkları için hastalık mekanizmasında primer rolleri yoktur. Linear, denatüre epitopları tanır. Çoğunlukla IHC veya WB yöntemleri ile tespit edilirler. Fakat ticari olarak temin edilebilen LB antijen spesifikliği için tercih edilen bir yöntemdir (82).

Antinöronal antikörlerin bir diğer saptanma yöntemi western blot'tur. Doku ekstratları önce elektroforetik olarak ayrılır ve daha sonra membranlara aktarılır. İmmobilize proteinler, otreaktif antikörler için araştırılacak olan örnek ile inkübe edilir. Bağlı antikörler, sekonder antikora konjuge edilmiş bir enzim tarafından katalize edilen renk reaksiyonu ile tespit edilir. Genellikle proteinler elektroforez sırasında denatüre edilir,

böylece sadece denatürasyona duyarlı yapılara (linear epitoplar) karşı antikorlar tespit edilebilir (83).

WB için substrat, deterjan içinde çözündürülmüş nöral dokudan üretilir, proteinler, denatürant üre veya guanidin klorür varlığında tritürasyon ile denatüre edilir ve ayrıca disülfid bağlarını azaltan merkaptotanol veya ditiyotritol ile modifiye edilir. Daha sonra negatif yüklü deterjan sodyum dodesil sülfata kaplanır, 95-100 °C'ye kadar ısıtılır ve boyut, şarj, izoelektrik nokta veya bunların bir kombinasyonu ile elektroforetik olarak ayrılır. Proteinler daha sonra, strip şeklinde kesilmiş nitroselüloz veya poliviniliden diflorür membranlarına aktarılır. Stripler, otoantikorun, bir enzime (genellikle alkalın fosfataz veya bayır turpu (horseradish) peroksidazı) konjüge edilmiş anti-human sekonder antikor ile tespit edilen linear epitopları bağlamasını sağlamak için preabsorbe serum veya BOS ile inkübe edilir. Antikor varlığında, substratlar, destek membranına bağlanan renk değişimine neden olan renkli çökeltilere dönüştürülür (82).



Şekil 2. 4. Western blot ve line blot.

Western blot ve line blot, sitozolik ve nükleer proteinlere karşı oluşan antikorları tespit eder. (A) Poliviniliden diflorür (PVDF) veya nitroselüloz membranlar, elektroforetik olarak transfer edilmiş nöronal doku ekstraktlarını veya üzerlerine Western veya line blot için substrat olarak direkt eklenmiş rekombinant proteinleri destekler. (B) Hasta serumu, spesifik olmayan antikorların adhezyonunu azaltmak için deterjan ve protein içeren tamponda seyreltilir ve strip ile inkübe edilir. Yıkandıktan sonra, "enzime bağlı" bir anti-human antikor, substratı pozitif örneklerde membrana bağlanan ve (C) ve (D)'de görülen karakteristik bir bant veren katı bir çökeltiliye dönüştüren bir strip ile inkübe edilir. Pozitif kontrol stribi, genellikle test reaktiflerinin düzgün çalıştığını göstermek için dahil edilir. Western blot üzerindeki diğer proteinlerin arka plan boyaması (C) rekombinant protein kullanılan line blot'ta yoktur (D) (82).

Bir doku ekstraktında, WB'ın arka plan boyanmasında artışa yol açabilecek binlerce protein vardır. İncelenen özgün proteinin spesifik sinyali, o proteinin dokudaki relatif çokluğuna bağlıdır ve sinyal, blottaki benzer boyutta başka proteinlerin varlığı ile inhibe edilebilir. Bu durum, özgün proteinlerin genellikle bakteriyel sistemlerde aşırı eksprese edildiği ve nitroselüloza aktarılmadan önce saflaştırıldığı LB'nin gelişmesine yol açmıştır. Protein, strip üzerinde belirli bir yere kaplanır ve bu, pozitif sonucun belirlenmesini kolaylaştırır. Bu yöntem, farklı yerlerde kaplanmış benzer büyüklükte proteinler de dahil, tek bir stripte birçok hedefin test edilmesini sağlar. Arka plan boyama, kontamine proteinlerin varlığı minimize edildiği ve boş alan için rekabet olmadığı için azaltılmıştır (82).

Ne doku bazlı IIF ne de RIA, otoantijenlerin moleküler kimliği ile ilişkili sonuçları doğrudan yansıtmaz. Bu nedenle, her iki yöntem de yüksek hassasiyetli tarama için uygundur ve varsa, belirli bir doğrulama testiyle birleştirilmelidir. Bununla birlikte, her iki tarama prosedürü de spesifik otoantijenlerin tanımlanması için önemlidir. Western blot bazı durumlarda doğrulayıcı prosedür olarak kullanılabilir. Örneğin belli paraneoplastik antinöronal antikörlerin tespitinde bu prosedür uygulanır. Ancak, yakın zamanda tanımlanmış yüzey antijenlerine teşhis açısından uygun otoantikörlerin çoğu çok sınırlı western blot reaktivitesi gösterir (83).

2.4.2. Görüntüleme

Antinöronal antikörlerin saptandığı hastalarda dahi PNS tanısı, belirli bir nörolojik sendromun olası diğer nedenleri dışlandıktan sonra konur. Çünkü bariz PNS tanısı alan çoğu hasta, ilk tanı konulduğu zaman bilinen bir kanser olmayacağından, altta yatan olası bir tümör için tarama yapılması gerekir. Bu süreç, görüntüleme çalışmalarıyla beraber hastanın komple öyküsünü ve fiziksel muayenesini de kapsar (80).

Beyin metastazı, ensefalit veya prion hastalıkları gibi olağandışı diğer etiyolojileri ekarte etmek için SSS'indeki PNS hastalarında nörogörüntüleme yapılmalıdır. SSS'de meydana gelen birçok PNS'da, KBB korunur, bu nedenle etkilenen beyin alanlarında kontrast artışı nadiren gözlenir. Bununla birlikte, LE gibi bazı sendromlar T2 ve FLAIR (sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma ağırlıklı) mesial temporal lob hiperintensitesi paterni gösterebilir. Fakat ne yazık ki, paraneoplastik olmayan etiyolojiler de aynı bulguya neden olabilir (Herpes ensefalit, sifiliz gibi). PNS'den şüpheleniliyorsa, göğüs,

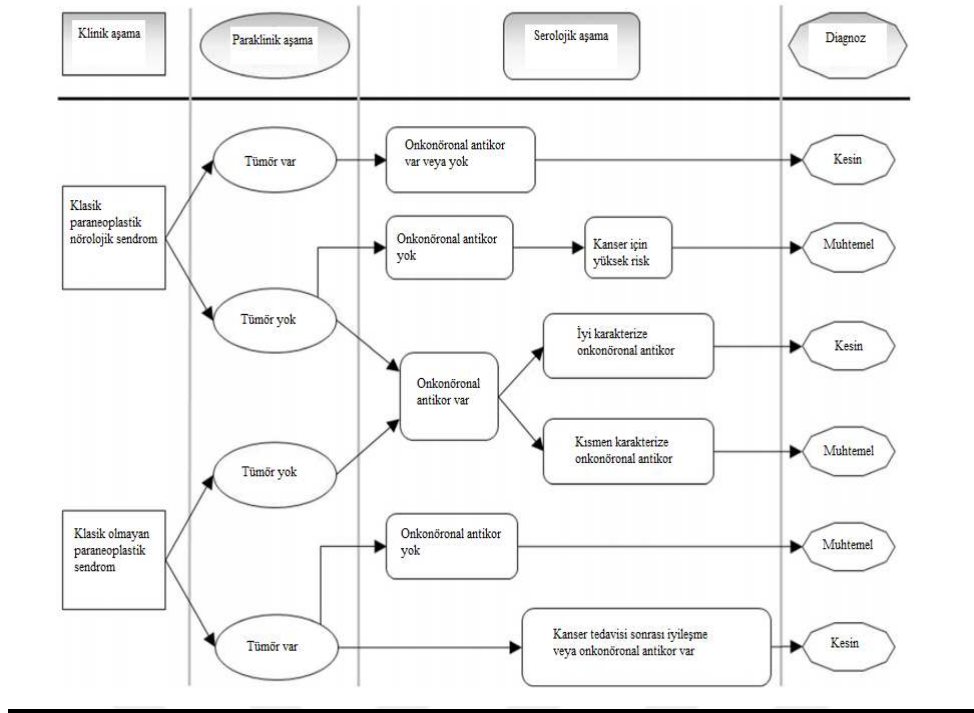
karın ve pelvis bilgisayarlı tomografisi (BT) de dahil olmak üzere tümör için sistemik görüntüleme yapılmalıdır (11).

Bilgisayarlı tomografide (BT) göğüs karın ve pelvis ile ilgili bulgular negatifse ^{18}F -floro-2-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografisi (^{18}F FDG-PET) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ve BT entegrasyonu ile altta yatan tümörü tanımlanabilir. Bazı durumlarda, PNS ve ilişkili antikorlar, mamografi gibi hastalığa spesifik görüntüleme yöntemlerinin kullanılması için belirli bir kanseri işaret edebilir. Bu çalışmalara rağmen, malignite tanımlanmadıysa, klinik ve radyografik surveyansın 2 ila 3 yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir tekrarlanması önerilmiştir. Bu süreden sonra, kanser görülme ihtimali, önemli ölçüde azalır (80).

LE şüphesi olan hastalarda elektroensefalogram (EEG), tek taraflı veya bilateral temporal lob epileptik deşarjları, yavaş arka plan aktivitesini, periyodik lateralize epileptiform deşarjları (PLED) ve hatta nonkonvülsif durum epileptikusunu gösterebilir. Ancak bu spesifik olmayan bir paterndir. Bununla birlikte, EEG, anti-NMDAR-ensefaliti hastaları için çok faydalı olabilir. EEG, hastalığın akut fazındaki hastaların %90'ından fazlasında anormaldir, üçte birinde şiddetli delta brush gösterir. Delta brush paterni, anti-NMDAR-ensefalitinde karakteristik olarak kabul edilen elektrografik bir paterndir (11).

Vakaların %65'inde nörolojik sendromlar, altta yatan tümörün klinik bulgu ve semptomlarından önce görülür (81).

Paraneoplastik olmayan bozukluklarla örtüşen klinik özellikler ve serolojik testlerin kısıtlamaları göz önüne alınarak, yeni tanı kriterleri önerilmiştir. Bu kriterler, kanser varlığını, klasik sendromların tanımlanmasını ve antinöronal antikorların varlığını içerir. Bu kriterlere dayanarak, PNS “kesin” ve “olası” olarak sınıflandırılmıştır (80).



Şekil 2. 5. 2004 yılında yapılan uluslararası konsensüse dayalı kriterlere göre, paraneoplastik olduğundan şüphelenilen nörolojik sendromların çeşitli symptom aşamalarını değerlendiren algoritma (81).

Kesin PNS için kriterler:

1. Klasik nörolojik sendrom tanısı ve nörolojik bozukluğun tanısından sonra beş yıl içinde ortaya çıkan kanser.
2. İmmünoterapinin kullanılmadığı kanser tedavisinden sonra düzelen veya belirgin şekilde iyileşen klasik olmayan nörolojik sendrom (Sendromun spontan remisyona duyarlı olmaması şartıyla)
3. İyi karakterize edilmiş veya edilmemiş farketmeksizin onkonöral antikorların saptandığı klasik olmayan nörolojik sendrom ve nörolojik bozukluğun tanısından sonra beş yıl içinde ortaya çıkan kanser.
4. İyi karakterize edilmiş antikorların saptandığı nörolojik sendrom tanısı ve kanser tanısının olmaması (84)

Olası PNS için kriterler:

1. Antinöronal antikorların saptanmadığı ve kanser tanısının olmadığı, fakat altta yatan bir tümör varlığı riski yüksek olan klasik nörolojik sendrom.

2. Kısmen karakterize edilmiş antinöronal antikorlar ile birlikte görülen ve kanser tanısının olmadığı nörolojik sendrom (Klasik veya klasik olmayan).
3. Antinöronal antikorların saptanmadığı ve iki yıl içinde kanser görülen klasik olmayan nörolojik sendrom (84).

2.5. Tedavi

PNS'de görülen farklı patojenik mekanizmalar, uygulanan tedaviye verilen değişken yanıtların nedenini açıklar. Genellikle, tüm PNS'larda hızlı tümör tedavisi sendromun olası stabilizasyonuna veya iyileşmesine önemli bir katkı sağlar. Hücre içi antijenlerin olduğu ve T hücre aracılı klasik PNS için, farklı immünosüpresif ve immünomodülatör tedavilere verilen yanıtların vaka raporları vardır. Ancak daha büyük gruplarda tutarlı efikasite görülmemiştir. Bunun bir istisnası, testis tümörleri ve anti-Ma2 pozitif olan olan genç erkek hastalarda görülen limbik/beyin sapı ensefalitidir. Bu hastaların yaklaşık %35'i immünoterapi ve tümör tedavisi ile iyileşme gösterir (genellikle testisin germ hücreli tümöründe). Tedaviye yanıt için en iyi şansa sahip olanlar, sendromları plato fazda olanlar ile karşılaştırıldığında semptomları hala ilerlemekte olan veya aktif SSS iltihabı belirtileri (örneğin, BOS pleositozu) olan kişiler gibi görünmektedir. Bu hastalarda intravenöz immünoglobulinler (IVIG), plazma değişimi, kortikosteroidler, diğer ajanların yanı sıra, siklofosfamid ve rituksimab ile yapılan tedavilerin herhangi biri veya bir kombinasyonu uygulanabilir. Kanser hastalarında kemoterapi ve immünosüpresif tedavilerin kullanılmasının toksisitenin artmasına neden olabileceği endişesi vardır; ancak genellikle bu vakalar nadiren görüldüğünden, bu endişeyi destekleyen bir rapor bulunmamaktadır (4).

LEMS veya MG gibi periferik sinir sisteminin (PSS) antikor aracılı PNS'ları için antikor deplesyonu yapan veya nötralize edici stratejiler (örn. Plazma değişimi, IVIG) etkilidir. Bununla birlikte, antikor aracılı otoimmün ensefalit hastalarında, bu yaklaşımlar genellikle daha az etkilidir. Çünkü intratekal antikor seviyelerini düşürmezler ya da SSS antikoru üreten hücreleri azaltmazlar (4).

Güncel tedavi önerileri, anti-NMDAR ensefalitli hastalardaki deneyimlere dayanmaktadır. Bununla birlikte, bu tedaviler, diğer antikor aracılı ensefalitlere uygulandığında aynı ölçüde etkili olup olmadığı bilinmemektedir. NMDAR ensefaliti hastalarının yaklaşık %50'si, IVIG veya inisiyal kortikosteroidlere ve plazma değişimi

tedavisine yanıt verir. Bu durumda, bu tedavilere devam etmek makul olur. Hastaların kalan %50'sinde ise rituksimab veya siklofosfamid ile daha agresif immünsüpresif tedavi başlanmalıdır. Etkinliklerine ve ikinci basamak ajanlarla yapılan tedavinin sonucu iyileştirdiğini ve tekrarlama riskini azalttığını gösteren verilere dayanarak, Rituximab, özellikle şiddetli semptomları olan hastaların ilk tedavi rejiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır (4).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Bilgisi

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 260 nolu kararı ile etik kurul onayı alındı. Paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS) şüphesi ile Nöroloji kliniğinde yatarak veya ayaktan takip edilen ve optik nörit (ON) atağı geçirmiş olan 48 hastanın serum örneğinde IIF ve immüno blot teknikleri ile antinöronal otoantikor taraması yapıldı.

3.2. Araştırma Yöntemi

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesinin Nöroloji kliniğine ON atağı geçirmiş PNS şüphesi ile başvuran 48 hastanın serum örnekleri alındı. Bu örneklerde IIF yöntemi ile ANA, anti-Hu, anti-Ri ve anti-Yo IgG antikorları araştırıldı. İmmüno blot yöntemi ile de 12 farklı antijene (Amfifizin, CV2 (CRMP5), PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, rekoverin, SOX1, Titin, Zic4, GAD65 ve Tr (DNER)) karşı oluşan IgG antikorları araştırıldı. Çalışma kapsamına alınan hastaların anti-AQP4 antikor test sonuçları ve enfeksiyon etkenleri açısından araştırılan test sonuçları Nöroloji Kliniği otomasyon veri tabanından elde edildi.

3.2.1. IIF Yöntemi

IIF yöntemi ile ANA, anti-Hu, anti-Ri ve anti-Yo antikor taraması için IIFT: Neurology Mosaic 16 (Euroimmun, Almanya) kiti kullanıldı. Kit prospektüsünde belirtilen prosedüre uygun şekilde işlem yapıldı.

IIF testinin çalışma prosedürü;

- 1) Reaktiflerin hazırlanması ve stabilitesi:** İlk açmadan sonra, stabilitesinin sağlanması için reaktifler +2 °C ile +8 °C arasında depolandı ve kontaminasyondan korunarak son kullanma tarihine kadar saklandı.
- 2) Slaytlar:** Kullanıma hazır. Koruyucu kapak lamalar oda sıcaklığına ulaştığında çıkartıldı.

- 3) **Floresan etiketli sekonder antikor:** Kullanıma hazırды. İlk kullanımdan önce, iyice karıştırıldı. Konjugat ışığa duyarlı olduğu için güneş ışığından korundu.
- 4) **Pozitif ve negatif kontroller:** Kullanıma hazırды. İlk kullanımdan önce, iyice karıştırıldı.
- 5) **PBS-Tween:** 1 litre distile suya bir paket tuz halindeki PBS eklendi ve suda çözöldü. Sonra 2 ml Tween 20 ile karıştırıldı. Hazırlanan PBS-Tween, +2 °C ile +8 °C de genellikle 1 hafta süresince saklanabilir. Çözeltide bulanıklık göröldüğü durumlarda kullanılmadı. Yeni solüsyon hazırlandı.
- 6) **Mounting medium:** Kullanıma hazırды.
- 7) **Reaktif tepsileri:** Reaktif tepsisinin reaksiyon alanları hidrofilik ve çevresindeki alan hidrofobik olması sağlandı.
- 8) **Örneklerin hazırlanması:** İncelenmesi gereken hasta örnekleri +2 °C ile +8 °C’de 14 güne kadar saklandı. Ancak dilüe edilmiş örnekler aynı gün içerisinde çalışıldı.

Kalitatif değeriendirme için örneklerin seyreltilmesi önerilir. Örnekler 1:10 oranında PBS-Tween ile dilüe edildi. (Örneğin; 11.1 µl örneğe 100 µl PBS-Tween eklenir). Daha sonra iyice karıştırıldı. Bu dilüsyon işlemi otoantikorların daha iyi bir şekilde elde edilmesine yardımcı olmaktadır.

- 9) **Pipetleme:** Hava kabarcıklarından kaçınarak reaktif tepsisinin her bir reaksiyon alanına 30 µl seyreltilmiş örnek uygulandı. İnkübasyona başlamadan önce test edilecek tüm örnekleri aktarıldı (en fazla 200 damla). Bir polisitren pipetleme modeli kullanıldı.
- 10) **İnkübasyon:** BIOCHIP slaytları, reaktif tepsisinin karşılık gelen girintilerine yerleştirerek reaksiyonlar başlatıldı. Her örnek BIOCHIP ile temas ettirildi ve ayrı örneklerin birbiriyle temas etmemesi sağlandı. Daha sonra oda sıcaklığında (+18°C ile +25°C) 30 dakika inkübe edildi.
- 11) **Yıkama:** BIOCHIP slaytlarını bir beher kullanarak PBS-Tween ile yıkandı ve hemen ardından en az 5 dakika boyunca PBS-Tween içeren bir küvete daldırıldı. Maksimum 16 slayt yıkandı, daha sonra PBS-Tween yeni bir tamponla değıştirildi.

12) Pipetleme: Temiz bir reaktif tepsisinin her bir reaksiyon alanına 25 µl floresan etiketli antihuman globulini uygulandı (Floresan etiketli serumu kullanılmadan önce iyice karıştırıldı. İnkübasyon devam etmeden önce tüm damlacıklar eklendi. Stepper pipet kullanıldı.

13) İnkübasyon: Bir BIOCHIP slaytı küvetten çıkartıldı. 5 saniye içinde sadece arka ve uzun kenarlarını kağıt havluyla silindi ve hemen BIOCHIP slaytı reaktif tepsisinin girintilerine yerleştirildi. Reaksiyon alanları arasındaki bölgeleri kurutulmadı. Ardından bir sonraki BIOCHIP slaytına devam edildi. Bu işlemden sonra slaytlar direkt güneş ışığından korundu. Oda sıcaklığında (+18°C ile +25°C) 30 dakika inkübe edildi.

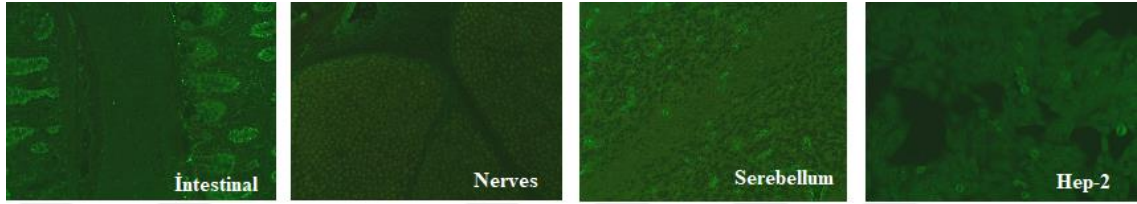
14) Yıkama: Küvet yeni PBS-Tween ile dolduruldu. BIOCHIP slaytları bir beher kullanarak PBS-Tween ile yıkandı ve en az 5 dakika boyunca yeni PBS-Tween ile doldurulmuş küvette bekletildi. Maksimum 16 slayt yıkandı. Daha sonra PBS-Tween yeni tamponla değiştirildi.

15) Mount: Mounting medium bir cam kapak üstüne yerleştirildi (Reaksiyon alanı başına maksimum 10 µl damla). Polistiren mount tepsi kullanıldı. BIOCHIP slaytı PBS-Tween'den çıkarıldı ve dört tarafı da kağıt havluyla kurulandı. BIOCHIP slaydı, BIOCHIP'ler aşağı bakacak şekilde hazırlanan cam kapağa yerleştirildi. Cam kapağın slaydın girintilerine tam olarak oturduğunu kontrol edildi.

16) Değerlendirme: Slaytlar floresan mikroskobu (Euroimmun AG, Eurostar I, Lübeck, Almanya) ile incelemede 40X büyütme ile pozitiflik ve negatiflik yönünden değerlendirildi. ANA varlığı açısından floresan boyanma paterni ve şiddeti raporlandı. Görüntünün floresan parlaklığına göre sonuçlar '+, ++, +++, +++++' şeklinde değerlendirildi.

Hu veya Ri'ye karşı antikor mevcutsa, substratların (serebellum, hipokampus) tüm nöron çekirdekleri granüler floresans gösterir. Hu'ya karşı oluşan antikorlar, primat bağırsağının donmuş kesitlerinde plexus myenterikusun çekirdeği ile reaksiyona girer. Buna karşın, Ri'ye karşı antikorlar reaksiyona girmez. Örnek antinükleer antikorlar içeriyorsa, Hu'ya karşı oluşan antikorlar göz ardı edilemez. Yo'ya karşı oluşan antikorlar, primat serebellumun doku kesitlerinde Purkinje hücrelerinin sitoplazmik floresansına yol açar. Anti-Yo antikorlarının monospesifik tayini ise, spesifik olarak

transfekte edilmiş hücrelerle gerçekleştirilir. Antikorlar sitoplazmada yayılmış, yumuşak bir floresansa neden olur, hücre çekirdeği serbest kalır. Çoğu kez eksprese hücrelerde hücre çekirdeğinin yakınında spesifik olmayan patern bulunur. Bu spesifik paternden açıkça farklıdır ve hücre çekirdeğinin yakınında kaba, kısmen multiform damlalar şeklinde görülür. Her iki patern de aynı anda gözlemlenebilir. Çalışmamızdaki Neurology Mosaic 16 IIFT (Euroimmun, Almanya) kitinde kullanılan doku örnekleri Resim 3.1’de gösterilmiştir.



Resim 3. 1. IIFT: Neurology Mosaic 16 (Euroimmun, Almanya) kitinde kullanılan doku örnekleri

3.2.2. İmmunoblot Yöntemi

İmmunoblot yöntemi ile amfifisin, CV2 (CRMP5), PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, rekoverin, SOX1, Titin, Zic4, GAD65 ve Tr (DNER) antijenlerine karşı oluşan antikorların tespiti için EUROLINE: Paraneoplastic Neurological Syndromes 12 Ag (Euroimmun, Lübeck, Almanya) kiti kullanıldı. Kit prospektüsünde belirtilen prosedüre uygun şekilde işlem yapıldı.

İmmunoblot testinin çalışma prosedürü;

- 1) Reaktiflerin hazırlanması ve stabilitesi:** Tüm reaktifler kullanımdan 30 dakika önce, oda sıcaklığına (+18 °C ila +25 °C) getirildi. Açılmamış reaktifler son kullanma tarihine kadar +2 °C ile +8 °C arasında saklandı ve kontaminasyondan korundu. Açıldıktan sonra aynı sıcaklıklarda 12 ay kadar daha saklanabilmektedir.
- 2) Pozitif kontrol:** Kontrol konsantredir (100x). Kullanıma hazır kontrolün hazırlanması için, gerekli miktar temiz bir pipet ucu kullanılarak şişeden alındı ve 1:101 oranında örnek tamponu ile seyreltildi. Kullanıma hazır seyreltilmiş kontrol aynı iş gününde kullanıldı.

- 3) **Enzim konjugatı:** Kullanıma hazırды.
- 4) **Örnek tamponu:** Kullanıma hazırды.
- 5) **Yıkama tamponu:** Yıkama tamponu konsantredir (10x). Yıkama tamponunu hazırlamak için, gerekli miktar temiz bir pipet ucu kullanılarak şişeden alındı ve 1:10 distile su ile seyreltildi. Bir test stripi için, 9 ml distile su içinde 1 ml seyreltildi. Kullanıma hazır seyreltilmiş yıkama tamponu aynı iş gününde kullanılmalıdır.
- 6) **Substrat solüsyonu:** Kullanıma hazırды.
- 7) **Örneklerin hazırlanması ve stabilitesi:** İncelenmesi gereken hasta örnekleri +2 °C ile +8 °C'de 14 güne kadar saklandı. Dilüe edilmiş örnekler aynı gün içerisinde çalışıldı. Örnekler, tampon çözeltisi ile 1:101 oranında dilüe edildi. 15 µl örnek için 1.5 ml tampon çözeltisi kullanıldı.
- 8) **İnkübasyon:** Cihazın inkübasyon tepsisinin bölmelerine her bir örnek için bir strip yerleştirildi. Test striplerinin üzerinde yer alan numaralar görünür olmalıdır. İnkübasyon tepsisinin bölmelerine tampon çözeltisi (1.5 mL) ve hasta serumu (15 µL) eklendi. 5 dakika boyunca striplerin bulunduğu tepsi çalkalandı. Daha sonra bölmelerdeki sıvı aspire edildi.
- 9) Oda sıcaklığında (+18 °C ila +25 °C) 30 dakika inkübe edildi.
- 10) Her bir bölme 1.5 mL yıkama tamponu eklenerek 3 kez yıkama yapıldı. Her yıkamada stripler, tampon içerisinde 5'er dakika inkübe edildi. Sıvı aspire edildi.
- 11) 1.5 mL substrat çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra bölmelerdeki sıvı aspire edildi.
- 12) Stripler distile su ile 3 kez yıkandı. Her yıkamada stripler, distile su içerisinde 1'er dakika inkübe edildi. Havada kuruyana kadar çalkalayıcıda çalkalama işlemine devam edildi.
- 13) Stripler üzerinde oluşan bantlar değerlendirmeye alındı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi için SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımları verildi.

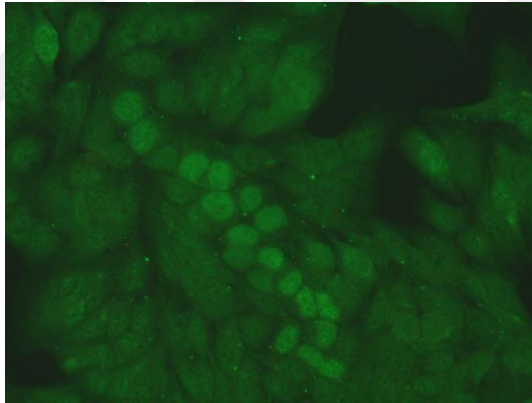


4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 30'u kadın (%62.5), 18'i erkekti (%37.5). Kadınların yaş ortalaması 32.66 ± 11.91 iken erkeklerin yaş ortalaması 35.04 ± 10.47 idi. Tüm hastaların yaş ortalaması ise 33.56 ± 11.34 dü. Çalışmaya alınan bu hastaların hepsinde anti-AQP4 antikorunun negatif olduğu hasta bilgi veri tabanından elde edildi.

4.1. IIF Testi Sonuçları

Mayıs 2017- Mart 2019 tarihleri arasında PNS şüphesi ile Nöroloji Kliniğinde yatarak veya ayaktan takip edilen ve ON atağı geçirmiş 48 hastanın serum örnekleri IIF yöntemi ile ANA, anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri antikorları açısından araştırıldı. Örneklerin 2'sinde (%4.2) ANA'nın pozitif, 46'sında (%95.8) ise ANA'nın negatif olduğu belirlendi (Tablo 4.1). ANA pozitif olguların granüler paternde boyanma gösterdiği saptandı (Tablo 4.2) (Resim 4.1). Anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri antikorları ise örneklerin hiçbirinde saptanmadı.



Resim 4. 1. ANA pozitif sınırda granüler patern (Çalışmamızdan)

Tablo 4. 1. ANA Dağılımı

	Hasta sayısı	%
Pozitif	2	4.2
Negatif	46	95.8
Toplam	48	100.0

Tablo 4. 2. ANA pozitif olan hastaların demografik verileri, ANA paternleri ve titreleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	ANA paterni	ANA titresi
1	Kadın	37	Granüler	+
2	Kadın	43	Granüler	+

4.2. İmmünoblot Testi Sonuçları

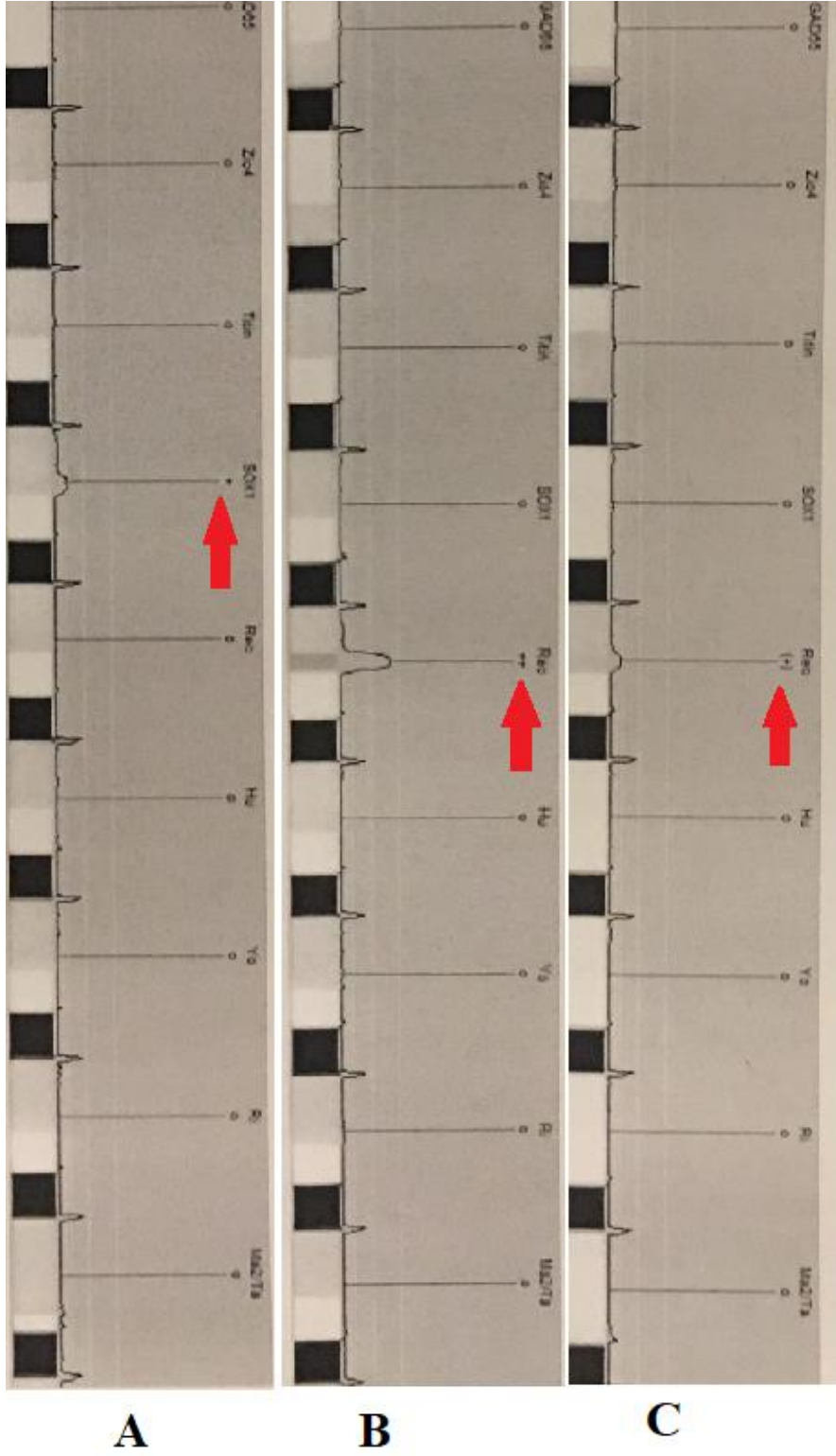
Hastalardan alınan örneklerde amfifisin, CV2 (CRMP5), PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, rekovertin, SOX1, Titin, Zic4, GAD65 ve Tr (DNER) antijenlerine karşı oluşan antikorların tespiti amacı ile immün blot yöntemi ile çalışıldı. Hastaların 2'sinde (%4.2) anti-rekovertin antikoru (Tablo 4.3), hastaların 1'inde (%2.1) anti-SOX1 antikoru saptandı (Tablo 4.4). Antinöronal antikor saptanan 3 hastada ANA'nın negatif olduğu belirlendi. Toplamda 48 hastadan 3'ünde antinöronal antikorlar saptandı (Resim 4.2). Amfifisin, CV2 (CRMP5), PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, Titin, Zic4, GAD65 ve Tr (DNER)antijenlerine karşı oluşan antikorlar ise hastaların hiçbirinde saptanmadı.

Tablo 4. 3. İmmünoblot yöntemi ile anti-rekovertin antikor pozitifliği

	Hasta sayısı	%
Pozitif	2	4.2
Negatif	46	95.8
Toplam	48	100.0

Tablo 4. 4. İmmünoblot yöntemi ile anti-SOX1 antikor pozitifliği

	Hasta sayısı	%
Pozitif	1	2.1
Negatif	47	97.9
Toplam	48	100.0



Resim 4. 2. Çalışmamızda immüno blot yöntemiyle saptanan antinöronal otoantikorlar.
(A) Anti-SOX1 (+), (B) Anti-rekovirin (++) , (C) Anti-rekovirin (+)

Çalışmamızda antinöronal antikor pozitif bulunan bu 3 hastada anti-ds DNA, C-ANCA, P-ANCA, anti-SSA, anti-SSB, anti-doku transglutaminaz, anti-kardiyolipin

IgM ve anti-kardiyolipin IgG antikor taraması yapılmıştır. Sonuçlar negatif bulunmuştur. Çalışmada antinöronal otoantikor saptanan hastaların tüm demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. Çalışmada antinöronal otoantikor varlığı saptanan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

Cinsiyet	Yaş	ANA	Diğer laboratuvar verileri	Saptanan antikor	Tümör varlığı
Kadın	32	-	Anti-dsDNA (-) C-ANCA (-) P-ANCA (-) Anti SSA (-) Anti SSB (-) Doku Transglutaminaz (-) Anti HBc (-) Anti Kardiyolipin IgM (-) Anti Kardiyolipin IgG (-) BOS’ta üreme (-) Salmonella antikor testi (-) Brucella antikor testi (-) Borrelia burgdorferi antikor testi (-) Anti HBs (-) Kantitatif HBS AG (-) Anti HCV (-)	Anti- SOX1 +	Yok
Kadın	29	-	Anti-dsDNA (-) C-ANCA (-) P-ANCA (-) CRYOGLOBULİN (-) Anti SSA (-) Anti SSB (-) Doku Transglutaminaz (-) Anti HBc (-) Anti Kardiyolipin IgM (-) Anti Kardiyolipin IgG (-) Borrelia burgdorferi antikor testi (-)	Anti- Rekoverin ++	Yok
Erkek	20	-	Anti-dsDNA (-) C-ANCA (-) P-ANCA (-) Anti SSA (-) Anti SSB (-) Doku Transglutaminaz (-) Anti HBc (-) Anti Kardiyolipin IgM (-) Anti Kardiyolipin IgG (-) BOS’ta üreme (-) Salmonella antikor testi (-) Brucella antikor testi (-) Anti HCV (-) Anti HIV (-) HBsAg (-)	Anti- Rekoverin (+)	Yok

5. TARTIŞMA

PNS, tümöre bağlı olarak zaman içinde ortaya çıkan, ancak tümörün veya bunun metastazlarının lokal etkisinden kaynaklanmayan sinir sistemi bozukluklarıdır. Yetişkin kanser hastalarının yaklaşık %1'inde PNS vardır ve bu sendrom sinir sisteminin herhangi bir yapısını etkileyebilir (52). 40 yıldan uzun bir süredir bilinmektedir, ancak son zamanlarda immünoterapi tedavisine oldukça iyi yanıt veren yeni keşfedilen paraneoplastik ensefalit sendromların alt grupları klinik ve bilimsel ilgiyi kendine çekmiştir. Bu alt grupların ve bunlarla ilişkili otoantikörlerin bilgisi, terapötik açıdan karar vermede önemlidir. Bununla birlikte, yeni otoantikörlerin ve sendromların çokluğu kafa karıştırıcı olabilir (9).

PNS ile ilişkili en sık görülen tümörler küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), jinekolojik maligniteler ve lenfomadır. Vakaların yaklaşık %60-70'inde, PNS, tümörün saptanmasından önce görülür. Ancak PNS, kanser tanısından sonra herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. Sinir sistemine ve tümör antijenlerine karşı çapraz reaktif otoantikörlerin meydana gelmesi, PNS'nin otoimmün bir patogenezi olduğunu göstermektedir (52).

Antinöronal antikörler sağlıklı bireylerde nadiren görülür. Yüksek sayıda sağlıklı yetişkinden alınan kan örnekleriyle yapılan bir çalışmada, antinöronal antikörler %1'den daha az bir oranda saptanmıştır (85).

Paraneoplastik sendromların görülme sıklığı malign neoplazmalara sahip hastalarda farklı yayınlarda değişken olsa da %7-15 olarak tahmin edilmektedir (86). Bununla birlikte, göz bölgesine özgü görülme sıklığı bilinmemektedir. Bu hastalığa, kitle etkisi veya metastatik infiltrasyonun yanı sıra, uzak dokular ve organlar üzerinde etkisi olan neoplazm tarafından üretilen kimyasal maddeler de neden olur (87). Sawyer ve ark. (31) 1976'da sistemik kanserle bağlantılı retinal dejenerasyonun neden olduğu görme keskinliği kaybını ilk tanımlayanlardı. Bu rapordan beri, birçok hastanın oküler paraneoplastik sendromlara (OPS) sahip olduğu tanımlanmıştır. Çoğu zaman kullanılan OPS sınıflandırması ile paraneoplastik retinopatiler, paraneoplastik optik nöropati ve paraneoplastik tonik pupillalar ayırt edilir. Diğer yazarlar ise OPS'yi görme kaybı olanlar ve anormal göz hareketleri olanlar olarak sınıflandırır ve son bahsedilen hastalık grubunu sadece oftalmolojik olarak dahil ederler (87).

Çalışmamızda anti-AQP4 negatif ve optik nörit atağı geçirmiş olan PNS semptomları gözlenen hastalarda amfifisin, CV2 (CRMP5), PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, rekoverin, SOX1, Titin, Zic4, GAD65 ve Tr (DNER) antijenlerine karşı oluşan antikor varlığını IIF ve immüblot yöntemi ile araştırıldı. Bu çalışmada PNS semptomları gösteren ve optik nörit atağı geçiren hastalarda antinöronal otoantikorların dağılımını ve görülme sıklığı araştırıldı. Çalışmada IIF yöntemi ve immüblot yöntemi birlikte uygulandı. Bizim çalışma sonucumuzda 2 hastada anti-rekoverin, 1 hastada anti-SOX1 antikoru tespit edildi. Paraneoplastik optik nöropati (PON) ile ilişkili olarak görülen anti-CV2 antikoru (CRMP5) hiçbir hastada saptanmadı. Anti-nöronal antikor tespit edilen hastalarda ANA varlığına rastlanmadı.

Anti-rekoverin antikoru kanserle ilişkili retinopati (CAR) hastalarında görülen anti-CAR antikorlarından biridir. CAR sendromu, sıklıkla KHAK ile ilişkili olan ve retina antijenine karşı çapraz reaksiyona giren otoantikorların retina fonksiyon bozukluğuna neden olduğu paraneoplastik bir hastalık olarak kabul edilmiştir (69). KHAK'nin yanı sıra küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri, invazif timoma, uterin serviks kanseri, endometriyal kanser, lenfoma ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli kanser türleriyle de ilişkilidir (30).

Rekoverine yönelik otoantikorların varlığı, eşzamanlı bir malignite göstergesi olarak düşünülmelidir. Davis'teki Kaliforniya Üniversitesi'nde analiz edilen retinopatili hastaların yaklaşık 3.000 serum örneğinde sadece kanser ile ilişkili vakalarda anti-rekoverin antikorları saptanmıştır (32). Aynı şekilde, Adamus ve ark. (88, 89, 90) vakalarının hemen hepsinde kanserle ilişkili anti-rekoverin otoantikorları bulmuşlardır. Adamus ve ark. (90) yaptığı bir çalışmada aniden veya nadir görülen, subakut görme kaybı ve anormal elektroretinogram (ERG) ile başvuran 193 retinopati hastasından meydana gelen bir grupta otoantikorların oluşumunu ve özgüllüğünü incelemişlerdir. Bu çalışmada hasta serumlarında anti-retinal otoantikorları saptamak için, serumları, insan retinasından ve immünohistokimya ile ekstrakte edilen proteinleri kullanarak western blot tekniği ile analiz etmişlerdir. Rekoverin ve enolaza karşı oluşan otoantikor titreleri ise ELISA ile ölçülmüştür. Çalışmada retinopati hastalarında daha yüksek bir anti-retinal otoantikor prevalansı saptamışlardır. Çalışma ile ani veya subakut, açıklanamayan retina kaynaklı görme kaybı hastalarının geniş bir spesifikitede anti-retinal antikorlara sahip olduğuna ve otoantikor taraması gerekliliği sonucuna varmışlardır.

Bunun yanısıra antikor seviye takip testleri, görme kaybının ilerlemesi ile bağlantılı olarak hastalık aktivitesinin biyobelirteci olarak faydalı olabileceğini ve otoantikor spesifitesindeki heterojenliğin, retinopati hastalarında klinik semptomların çeşitliliğini ve karmaşıklığını açıklayabileceğini belirtmişlerdir (90).

CAR antikorlarının, antitümör cevabın bir parçası olarak meydana geldiğine dair bulgular vardır. Hem malign hem de benign tümörler, humoral immün yanıtı indükleyebilmektedir. Antitümör yanıt sırasında, serbest bırakılan antijenler, antijen sunan hücreler tarafından toplanır ve işlenir; bu, sonunda retinadaki protein antijenleriyle çapraz reaksiyona girebilecek antikorların üretimine yol açar. Bazı retinal antijenler, tümörigenez sırasında reseptör sayısı artmış kanser hücrelerinde bulunan antijenlerle aynı veya kısmen benzerdir. Böyle bir yanıtın bir örneği, normalde retinada salgılanan bir protein olan rekoverine karşı oluşan antikorlardır. Fakat aynı zamanda akciğer ve diğer kanserlerin küçük hücreli karsinomlarında da üretilir. Antikor oluşum süreci genellikle premalign fazda başlar ve tümör büyümesini sınırlamaya yardımcı olabilir. Anti-rekoverin antikoru, başlangıçta oküler rahatsızlıklarla gelen ve kanser olmayan hastalarda da bulunabilir. Ancak daha sonra bir malignite tespit edilebilir (91). Çalışmamızda 2 hastada (%4.2) anti-rekoverin antikoru bulundu. Diğer hastalarda direkt paraneoplastik retinopati ile ilişkili bir antikor bulunamamıştır. Anti-rekoverin antikoru saptanan hastalarda bilinen herhangi bir tümör tanısı bulunmamaktaydı. Ancak bu antikorların CAR ile ilişkili olmasından dolayı hastaların düzenli olarak tümör takibinin yapılması önerilmektedir.

Tanısal değerlerinin haricinde, antiretinal antikorların ölçümü, bu sendromlara sahip hastanın terapötik cevabının takibinde faydalı bir marker olarak önerilmiştir. Her ne kadar klinik parametrelerin dikkatli bir şekilde izlenmesi uygulanan tedaviye karşı hastanın tepkisinin değerlendirilmesinde önemli olsa da anti-retinal antikor titreleri, klinik olarak alakalı bir hastalık aktivitesinin temsili belirteci olabilir (32). Çok sayıda araştırmacı, terapötik müdahalelerine cevap olarak anti-retinal antikor titrelerinde bir düşüş olduğunu belgelemiştir (92, 93, 94).

Anti-SOX1 antikorları KHAK ile ilişkilidir ve paraneoplastik bir etiyoloji olan LEMS göstergesidir (95). LEMS otonomik disfonksiyonun yanı sıra kas güçsüzlüğüne de yol açabilir. Erken semptomlar, nörolojik muayenede azalmış derin tendon refleksleri görüldüğü alt ekstremité güçsüzlüğüdür. Hastalar ayrıca yürüyüş anormallikleri, bulber

semptomlar ve otonomik disfonksiyon ile de ortaya çıkabilir. Çift görme ve pitoz nadirdir ve geç sonucu olarak kabul edilir. İzole oküler tutulum oldukça nadirdir (96).

Young ve ark. (97) LEMS hastası olan 176 hastada oftalmik semptom ve bulgulara dikkat ederek retrospektif bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada belirtilen oftalmik semptomlar 41 hastada (%23) pitoz, 36 hastada (%20,5) diplopi, 24 hastada (%14) azalmış görme ve 12 hastada (%7) kuru göz şikayeti idi. Oftalmik bulgular 45 (%26) hastada pitoz, 15 (%8.5) hastada anormal oküler hareketlilik, 14'ünde (%8) şaşılık, 12'inde (%7) pupiller disfonksiyon ve 4 'ünde (%2) kuru göz ile uyumlu bulgular idi. Sonuç olarak bu çalışmada önemli sayıda hastada oftalmik semptomlar rapor edilmiştir ve çoğunun bu semptomlarla uyumlu klinik muayenede objektif bulguları saptanmıştır. Bu durum LEMS hastalarının tam bir oftalmik muayene gerektirdiğini göstermektedir (97).

Anti-SOX1 antikorları sıklıkla LEMS ile ilişkili olsa da Berger ve ark. (95) yaptığı bir çalışmada çeşitli nörolojik sendroma sahip hastalarda da saptanmıştır. Bu çalışmada ELİSA yöntemi ile çeşitli nörolojik sendromlara sahip 1493 hastada (471 hasta iyi tanımlanmış nörolojik bozukluklar (MS, motor nöron hastalığı, Guillain-Barré sendromu ve kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropatisi), 185 hasta kökeni bilinmeyen polinöropati (PNP) ve 837 hasta ise paraneoplastik etiyojiden şüphelenilen nörolojik sendrom) anti-SOX1 antikorlarına bakılmıştır. Bu hastalar anti-SOX1 pozitif olan ve kesin paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS) tanısı olan 8 hasta ve 92 sağlıklı birey ile karşılaştırılmıştır. 15 hasta (%1) anti-SOX1 reaktivitesi göstermiştir: 2 hasta MS, 2 hasta kökeni bilinmeyen PNP ve 11 hasta ise PNS şüphesi olan hastalardır. Dikkat çekici bir şekilde, 9/15 anti-SOX1-pozitif hastalarda PNP tanısı konulmuştur. Bununla birlikte, antikor konsantrasyonları, pozitif kontrollere kıyasla önemli ölçüde düşüktür ve hiçbirinde diğer iyi karakterize edilmiş antinöronal antikorlar saptanmamıştır. En az dört yıllık takip süresince sadece 5 hastada kanser gözlenmiştir: 1 tiroid, 1 Hodgkin lenfoma, 2 meme kanseri ve 1 hastada birden fazla malignite -prostat, penis, çekum, karaciğer ve KHAK- vardı (95).

Stich ve ark. (98) yaptığı bir çalışmada ise SOX1 antikoru ilk defa CV2/CRMP5 ve amfifisin antikorlarıyla birlikte saptanmıştır. SOX1 reaktivitesi esas olarak Hu antikorları ve KHAK ile ilişkilidir, ancak diğer akciğer kanseri türlerinde de görülebilir. SOX1 antikorları ve iyi karakterize edilmiş antinöronal antikorları bulunan hastalarda

bulunan nörolojik bulgular, antinöronal antikör pozitif olan fakat SOX1'e özgü antigial antikörleri olmayan hastalarda daha önce tanımlananlardan farklı değildi (98).

Tschernatsch ve ark. (99) yaptığı bir çalışmada ise bilinen bir paraneoplastik sendromu olan 32 hastada (21 erkek, 11 kadın, ortalama yaş 64.2 ± 10) anti-SOX1 taraması yapılmıştır. Nöropatiler, PNS için tanı kriterlerine göre ortak nedenler dışlandıktan sonra kesin veya olası PNS olarak sınıflandırıldı. 20 hasta kesin PNS olarak sınıflandırıldı. Bunlardan 14 hasta antinöronal antikörlere (12 anti-Hu, 1 anti-Hu + anti-CRMP5 ve 1 anti-Yo) sahipti. Klasik paraneoplastik nörolojik sendromlu 6 hasta (5 hasta duyusal nöronopati, 1 hasta nöropati + limbik ensefalit ile) vardı. 12 hasta ise olabildiğince sınıflandırıldı (atipik paraneoplastik sendrom, antinöronal antikör yok, 2 yıl içinde bir tümör gelişimi). Paraneoplastik nöropatiye ve anti-Hu antikörlerine sahip 5 hastada (5/32, %15) anti-SOX1 antikörü pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 4'ünde altta yatan bir malignite saptanamamıştır. Bu antikörler daha öncesinde yalnızca paraneoplastik nöropati hastalarında ana tümör tipi olan KHAK hastalarında tanımlanmıştır. Ancak ilginç bir şekilde bu çalışmada paraneoplastik nöropati ve anti-SOX1 antikörleri olan bir hasta bronşiyal karsinoid hastası idi. Bu durum, anti-SOX1 antikörlerinin sadece KHAK'ni indüklemediğini, aynı zamanda diğer nöroendokrin differansiye tümörleri de indükleyebileceğini göstermektedir (99). Ayrıca daha önceki yapılan çalışmalar anti-SOX1 antikörlerinin, anti-Hu veya anti-Zic2 gibi diğer antinöronal antikörlerle ilişkisini de bildirmiştir (100, 101, 102). Bu çalışmada SOX1 saptadığımız hastada herhangi bir tümör bulunmamaktadır. Ayrıca hastada SOX1 dışında herhangi bir antinöronal otoantikör bulunamamıştır.

Titulaer ve ark. (100) yaptığı bir çalışmada ise, nöropatili 62 hastanın serumları anti-SOX1 antikörleri için analiz edilmiştir. Ancak bu çalışmada nöropatili olan hiçbir hastada anti-SOX1 antikörleri saptanamamıştır. Ayrıca bu çalışmada KHAK hastalarında, anti-SOX1 antikör pozitif veya negatif hasta arasında sağkalımda farklılık bulunmamıştır (100).

Aynı hastada iki veya daha fazla antinöronal antikörün tespiti nadir görülen bir olaydır (103). Fukuda ve ark. (103) sunduğu bir vakada ise ilk kez KHAK ile ilişkili bir LE hastasında anti-SOX1, anti-Hu ve amfifisin (SPS olmayan) antikörleri saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise böyle bir duruma rastlanmamıştır.

Tschernatsch ve ark. (104) yaptığı bir çalışmada ANA pozitif ve ANA negatif hastaların karşılaştırılması sonucunda ANA pozitif paraneoplastik nöropatinin meme kanseri ile daha sık ilişkili olduğunu, ancak akciğer kanseri ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ayrıca ANA pozitif paraneoplastik nöropatili hastaların prognozunun nörolojik hastalık için daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada ANA pozitif hastaların hiçbirinde SSS tutulumu yoktu, ancak ANA negatif hastaların %29'unda SSS tutulumu gözlenmiştir (104). Bizim yaptığımız çalışmada 46 hastada ANA negatif, 2 hastada ise pozitif bulunmuş olup bu hastalarda herhangi bir antinöronal antikor saptanmamıştır. Antinöronal antikorları pozitif olarak saptanan 3 hastada ise ANA negatif olarak tespit edildi. Bu bulguların da literatür sonuçları ile uyumlu olduğu saptandı.

Paraneoplastik retinopatiler ve optik nöropatiler, örtüşen birçok özelliğe sahip heterojen bozukluklardır. Klinik olarak bu grup, en deneyimli göz doktoru için bile teşhis konması en zor olan hastalıklar arasındadır. Hastaların bilinen herhangi bir onkolojik öyküsü olmayabilir ve oftalmolojik muayenede, herhangi bir patolojiden bağımsız olarak, altta yatan bir malignite varlığına yönelik güçlü işaretler olmayabilir. Net tanı kriterleri olmadan bu sendromlardan birinin tanınması klinik sezgi, mevcut olduğunda muayene bulguları ve yardımcı testlerden elde edilen sonuçların entegrasyonunu gerektirir. Teşhisin zamanında yapılması, primer malignitenin sistemik tedavisinin daha erken bir aşamada olmasına olanak sağlayabilir ve hastanın hayatta kalma şansını artırır (32).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da PNS semptomları ile gelen optik nörit atağı geçirmiş anti-AQP4 negatif hastaların ikisinde anti-rekoverin, birinde anti-SOX1 antikorları pozitif olarak saptanmıştır. Bu hastaların şu an yapılan incelemelerinde var olan bir tümör tanısı bulunmamaktadır. Ancak literatürler doğrultusunda değerlendirildiğinde bu hastaların önümüzdeki yıllar içerisinde tümör varlığı açısından takibinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Paraneoplazi kavramı,
https://www.journalagent.com/turkderm/pdfs/TURKDERM_47_SUP_2_59_64.pdf, Erişim tarihi: 2013
2. Berger B, Bischler P, Dersch R, Hottenrott T, Rauer S, Stich O. “Non-classical” paraneoplastic neurological syndromes associated with well-characterized antineuronal antibodies as compared to “classical” syndromes - More frequent than expected. *Journal of the Neurological Sciences* 2015, Volume 352, Issues 1-2, Pages 58–61
3. Nörolojik Tutulumla Seyreden Paraneoplastik Sendromlar,
http://www.klinikgelisim.org.tr/kg_10_1/12.pdf, Erişim tarihi: 2010
4. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Clin* 36 (2018) 675–685
5. Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic Neurological Syndromes. *The Neurologist* 2009;15: 21–33
6. Kanno S. Paraneoplastic neurologic syndrome: A practical approach. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2012;15:6-12
7. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:22
8. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol* 2010; 10: 260–270
9. Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2014 Mar;175(3):336-48.
10. Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(6):1653–1679

11. Grativvol RS, Palmeira-Cavalcante WC, Martins-Castro LH, Nitrini R, Simabukuro MM. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr Oncol Rep* (2018) 20: 92
12. Doğan P, Şen A, Ülker M, Sarı S, Ataklı D, Arpacı B. Paraneoplastik Limbik Ensefalit: Olgu Sunumu. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2010;27(1):98-100
13. Mitchell WG, Blaes F. Cancer and Autoimmunity: Paraneoplastic Neurological Disorders Associated With Neuroblastic Tumors. *Semin Pediatr Neurol* 2017 24:180-188
14. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes causing movement disorders. In: Weiner WJ, Tolosa E (Eds.). *Ed Handbook of Clinical Neurology, Vol. 100 (3rd series) Hyperkinetic Movement Disorders*; 2011: Chapter 24: 315-321
15. Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on Neurological Paraneoplastic Syndromes. *Curr Opin Oncol*. 2015 November; 27(6): 489–495
16. Koike H, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy. In: Said G, Krarup C (Eds). *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 115 (3rd series) Peripheral Nerve Disorders*; 2013: Chapter 41: 713-726
17. Briggs SE, Gozzard P, Talbot DC. The association between Lambert–Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma. *Immunotargets Ther*. 2013 May 21;2:31-7.
18. O’Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome – a review of 50 cases. *Brain*. 1988;111(Pt 3): 577–596
19. Gilhus NE. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome; Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Autoimmune Diseases Volume 2011 [Electronic Journal]*. <https://www.hindawi.com/journals/ad/2011/973808/> 4 August 2011
20. De Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *The Oncologist* 2006;11:292–305.

21. Blaes F. Paraneoplastic Brain Stem Encephalitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Apr;15(2):201-9.
22. Urai Y, Matsumoto K, Shimamura M, Ikeda K, Tsukaguchi M, Deguchi K, Touge T, Ueno M, Sakamoto H, Kuriyama S, Kinekawa F, Kurokohchi K, Uchida N, Masaki T. Paraneoplastic necrotizing myelopathy in a patient with advanced esophageal cancer: An autopsied case report. *J Neurol Sci*. 2009 May 15;280(1-2):113-117.
23. Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. In Pittock SJ, Vincent A (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 133 (3rd series) Autoimmune Neurology; 2016: Chapter 19: 327-351
24. Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm (stiff-man syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1956;31:421–7.
25. Asher RA. Woman with stiff-man syndrome. *Br Med J* 1958;1:265–6.
26. Bowler D. The ‘stiff-man syndrome’ in a boy. *Arch Dis Child* 1960;35:289–92.
27. Ciccoto G, Blaya M, Kelley RE. Stiff Person Syndrome. *Neurol Clin*. 2013 Feb;31(1):319-28.
28. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2570–2581.
29. Kumar R. Myasthenia gravis and thymic neoplasms: A brief review. *World J Clin Cases*. 2015 Dec 16;3(12):980-3.
30. Misiuk-Hojło M, Ejma M, Gorczyca WA, Szymaniec S, Witkowska D, Fortuna W, Miedzybrodzki R, Rogozińska-Szczepka J, Bartnik W. Cancer-associated retinopathy in patients with breast carcinoma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007 Jul-Aug;55(4):261-5.

31. Sawyer R. A., Selhorst J. B., Zimmerman L. E. and Hoyt W. F., Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am. J. Ophthalmol.*, 1976; 81, 606–613
32. Rahimy E, Sarraf D. Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: evaluation and management. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(5):430-58.
33. Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:12-38
34. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev.* 2009;8:410-4
35. Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, Mamiya K, Ishikawa F, Yamazaki H, Metoki T, Takano Y, Ito T, Nakazawa M. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1117-9
36. Keltner JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol.* 1983;101:564-9
37. Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:372e5
38. Thirkill CE, FitzGerald P, Sergott RC, Roth AM, Tyler NK, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *N Engl J Med.* 1989;321:1589-94
39. Polans AS, Buczylo J, Crabb J, Palczewski K. A photoreceptor calcium binding protein is recognized by autoantibodies obtained from patients with cancer-associated retinopathy. *J Cell Biol.* 1991;112:981-9
40. Polans AS, Burton MD, Haley TL, Crabb JW, Palczewski K. Recoverin, but not visinin, is an autoantigen in the human retina identified with a cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:81-90

41. Polans AS, Witkowska D, Haley TL, Amundson D, Baizer L, Adamus G. Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:9176-80
42. Nakajima M, Uchibori A, Ogawa Y, Miyazaki T, Ichikawa Y, Kaneko K, Takahashi T, Nakashima I, Shiraishi H, Motomura M, Chiba A. A Case of CV2/CRMP5-antibody-related Paraneoplastic Optic Neuropathy Associated with Small-cell Lung Cancer. *Intern Med*. 2018 Jun 1;57(11):1645-1649.
43. Pillay N, Gilbert JJ, Ebers GC, Brown JD. Internuclear ophthalmoplegia and "optic neuritis": paraneoplastic effects of bronchial carcinoma. *Neurology* 34: 788-791, 1984
44. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, Kryzer TJ, Bradley EA, Mines JA, Lam BL, Lennon VA. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol* 54: 38-50, 2003.
45. Bussat A, Langner-Lemercier S, Salmon A, Mouriaux F. Paraneoplastic syndromes in ophthalmology. *J Fr Ophtalmol*. 2018 May;41(5):e181-e185.
46. Hoogenraad TU, Sanders EACM, Tan KEWP. Paraneoplastic optic neuropathy with histopathological verification of absence of meningeal metastases. *Neuroophthalmology*. 1989;9:247-50
47. Oohira A, Inoue T, Fukuda N, Uchida K. A case with paraneoplastic optic neuropathy presenting bitemporal hemianopsia. *Neuroophthalmology*. 1991;11:325-8
48. Malik S, Furlan AJ, Sweeney PJ, Kosmorsky GS, Wong M. Optic neuropathy: a rare paraneoplastic syndrome. *J Clin Neuroophthalmol*. 1992;12:137-41
49. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, Kryzer TJ, Bradley EA, Mines JA, Lam BL, Lennon VA. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5- IgG. *Ann Neurol*. 2003;54:38-50

50. Raspotnig M, Vedeler CA, Storstein A. Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2011;(191):83-8.
51. Zhang H, Zhou C, Wu L, Ni F, Zhu J, Jin T. Are Onconeural Antibodies a Clinical Phenomenology in Paraneoplastic Limbic Encephalitis? Mediators of Inflammation Volume 2013 [Electronic Journal]. <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/172986/>
52. Blaes F. Paraneoplastic Neurological Syndromes-Diagnosis and Management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(29):4518-25.
53. Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand* 2006; 113 (Suppl. 183): 64–68.
54. Senties-Madrid H, Vega-Boada F. Paraneoplastic Syndromes Associated with Anti-Hu Antibodies. *Isr Med Assoc J.* 2001 Feb;3(2):94-103.
55. Lennon VA. Paraneoplastic autoantibodies: the case for a descriptive generic nomenclature. *Neurology* 1994;44:2236-40.
56. Tohid H. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological syndromes. *Neurosciences* 2016 Jul;21(3):215-22.
57. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 2010 Apr;257(4):509-17.
58. Tschernatsch M, Gross O, Kneifel N, Kaps M, Blaes F. SOX-1 autoantibodies in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun Rev.* 2009 Jun;8(7):549-51.
59. Bekircan-Kurt CE, Derle Çiftçi E, Kurne AT, Anlar B. Voltage gated calcium channel antibody-related neurological diseases. *World J Clin Cases.* 2015 Mar 16;3(3):293-300.

60. Fukunaga H, Engel AG, Lang B, Newsom-Davis J, Vincent A. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983; 80: 7636-7640.
61. Levite M. Glutamate Receptor Antibodies In Neurological Diseases: Anti-AMPA-GluR3 antibodies, Anti-NMDA-NR1 antibodies, Anti-NMDA-NR2A/B antibodies, Anti-mGluR1 antibodies or Anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: Epilepsy, Encephalitis, Cerebellar Ataxia, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, Schizophrenia, Mania or Stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate Blood Brain Barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and Ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Aug;121(8):1029-75.
62. Jones KC, Benseler SM, Moharir M. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013 May;23(2):309-20.
63. Lancaster E. Paraneoplastic disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Apr;21(2 Neuro-oncology):452-75.
64. Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Dec;23(6, Neuro-oncology):1653-1679.
65. Samad N, Wong J. Anti-AMPA receptor encephalitis associated with Medullary thyroid cancer *Case Reports* 2018;2018:bcr-2018-225745.
66. Koh D, Lau T, Teoh E, Lau KK. An Uncommon Presentation of a Primary Bone Tumor: Anti-AMPA (Anti- α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic acid) Receptor Limbic/Paraneoplastic Encephalitis as a Presenting Feature of Ewing Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Oct;40(7):555-557.

67. Frangaj A, Fan QR. Structural biology of GABA_B receptor. *Neuropharmacology*. 2018 Jul 1;136(Pt A):68-79.
68. Jia XT, Pan Y, Di Z, Gu N, Liu Z, Kang YM. Anti-GABA_B receptor encephalitis in a patient with gastric adenocarcinoma. *Neurol Sci*. 2018 Nov;39(11):1981-1984.
69. Khan N, Huang JJ, Foster CS. Cancer Associated Retinopathy (CAR): An Autoimmune-Mediated Paraneoplastic Syndrome. *Semin Ophthalmol*. 2006 Jul-Sep;21(3):135-41.
70. Grewal DS, Fishman GA, Jampol LM. Autoimmune Retinopathy And Antiretinal Antibodies: A Review. *Retina*. 2014 May;34(5):827-45.
71. Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, Tzartos J, Mantegazza R, Antozzi C, Andreetta F, Evoli A, Deymeer F, Saruhan-Direskeneli G, Durmus H, Brenner T, Vaknin A, Berrih-Aknin S, Behin A, Sharshar T, De Baets M, Losen M, Martinez-Martinez P, Kleopa KA, Zamba-Papanicolaou E, Kyriakides T, Kostera-Pruszyk A, Szczudlik P, Szyluk B, Lavrnic D, Basta I, Peric S, Tallaksen C, Maniaol A, Gilhus NE, Casasnovas Pons C, Pitha J, Jakubikova M, Hanisch F, Bogomolovas J, Labeit D, Labeit S, Tzartos SJ. Titin antibodies in “seronegative” myasthenia gravis – A new role for an old antigen. *J Neuroimmunol*. 2016;292:108-15.
72. Berger B, Stich O, Labeit S, Rauer S. Screening for anti-titin antibodies in patients with various paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol*. 2016 Jun 15;295-296:18-20.
73. Kerasnoudis A, Rockhoff M, Federlein J, Gold R, Krogias C. Isolated ZIC4 Antibodies in Paraneoplastic Cerebellar Syndrome With an Underlying Ovarian Tumor. *Arch Neurol*. 2011 ;68(8):1073.
74. Bataller L, Wade DF, Graus F, Stacey HD, Rosenfeld MR, Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*. 2004 ;62(5):778-82.

75. Galié E, Renna R, Plantone D, Pace A, Marino M, Jandolo B, Koudriavtseva T. Paraneoplastic Morvan's syndrome following surgical treatment of recurrent thymoma. *Oncol Lett.* 2016 ;12(4):2716-2719.
76. Ikeshima-Kataoka H. Neuroimmunological Implications of AQP4 in Astrocytes. *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 10;17(8).
77. Xu Q, Du W, Zhou H, Zhang X, Liu H, Song H, Wang X, Wei S. Distinct clinical characteristics of paraneoplastic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2019 ;103(6):797-801.
78. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol.* 2014;176(2):149-64.
79. Kon T, Ueno T, Suzuki C, Nunomura J, Igarashi S, Sato T, Tomiyama M. Aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder associated with esophageal cancer. *J Neuroimmunol.* 2017;309:38-40.
80. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):838-54.
81. Zoccarato M, Gastaldi M, Zuliani L, Biagioli T, Brogi M, Bernardi G, Corsini E, Bazzigaluppi E, Fazio R, Giannotta C, Nobile-Orazio E, Costa G, Iorio R, Evoli A, Mariotto S, Ferrari S, Galloni E, De Riva V, Zardini E, Franciotta D, Giometto B. Diagnostics of paraneoplastic neurological syndromes. *Neurol Sci.* 2017 ;38(Suppl 2):237-242.
82. Waters P, Pettingill P, Lang B. Detection methods for neural autoantibodies. In Pittock SJ, Vincent A (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 133 (3rd series) Autoimmune Neurology; 2016: Chapter 9: 147-163
83. Probst C, Saschenbrecker S, Stoecker W, Komorowski L. Anti-neuronal autoantibodies: Current diagnostic challenges. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(3):303-20.

84. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuur JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-40.
85. Monstad SE, Knudsen A, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(11):1795-800.
86. Adamus G. Latest updates on antiretinal autoantibodies associated with vision loss and breast cancer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):1680–1688
87. Kordyś M, Przeździecka-Dołyk J, Turno-Kręcicka A, Misiuk-Hojło M. Immunopathogenesis of ophthalmological paraneoplastic syndromes: Recent findings. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(10):1431–1439
88. Adamus G. Antirecoverin antibodies and autoimmune retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1577-8
89. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev*. 2009;8:410-4
90. Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2004;4:5
91. Adamus G. Are Anti-Retinal Autoantibodies a Cause or a Consequence of Retinal Degeneration in Autoimmune Retinopathies? *Front Immunol*. 2018 Apr 16;9:765.
92. Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM. Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:48-53
93. Murphy MA, Thirkill CE, Hart WM Jr,. Paraneoplastic retinopathy: a novel autoantibody reaction associated with small-cell lung carcinoma. *J Neuroophthalmol*. 1997;17:77-83

94. Thirkill CE, FitzGerald P, Sergott RC, Roth AM, Tyler NK, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *N Engl J Med*. 1989;321:1589-94
95. Berger B, Dersch R, Ruthardt E, Rasiah C, Rauer S, Stich O. Prevalence of anti-SOX1 reactivity in various neurological disorders. *J Neurol Sci*. 2016 ;369:342-346.
96. Alabduljalil T, Behbehani R. Paraneoplastic syndromes in neuro-ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(6):463-9.
97. Young JD, Leavitt JA. Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome: Ocular Signs and Symptoms. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(1):20-2.
98. Stich O, Klages E, Bischler P, Jarius S, Rasiah C, Voltz R, Rauer S. SOX1 antibodies in sera from patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(5):326-31.
99. Tschernatsch M, Singh P, Gross O, Gerriets T, Kneifel N, Probst C, Malas S, Kaps M, Blaes F. Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol*. 2010 Sep 14;226(1-2):177-80.
100. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, Sabater L, Graus F, Hegeman IM, Thijssen PE, Wirtz PW, Twijnstra A, Smitt PA, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4260-7.
101. Sabater, L., Titulaer, M., Saiz, A., Verschuuren, J., Gure, A.O., Graus, F., 2008. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 70, 924–928

102. Vural, B., Chen, L.C., Saip, P., Chen, Y.T., Ustuner, Z., Gonen, M., Simpson, A.J., Old, L.J., Ozbek, U., Gure, A.O., 2005. Frequency of SOX Group B (SOX1, 2, 3) and ZIC2 antibodies in Turkish patients with small cell lung carcinoma and their correlation with clinical parameters. *Cancer* 103, 2575–2583.
103. Fukuda TG, do Rosário MS, Branco RCC, Fukuda JS, de Souza E Souza RA, Oliveira-Filho J, de Jesus PAP. Multiple paraneoplastic antibodies (anti-SOX1, anti-Hu, and anti-Amphiphysin) detected in a patient with limbic encephalitis and small cell lung cancer. *Neurol India*. 2017 ;65(5):1127-1128.
104. Tschernatsch M, Stolz E, Strittmatter M, Kaps M, Blaes F. Antinuclear antibodies define a subgroup of paraneoplastic neuropathies: clinical and immunological data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1702-6.

EKLER

Etik Kurul Onayı

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Paraneoplastik Sendrom Semptomları ile Başvuran Hastalarda Antinöronal Otoantikorların Araştırılması	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	260	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Fahriye EKŞİ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji AD.		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Diğer ise belirtiniz :				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜLÜKLER FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BEYOLOJİK MATERYEL TRANSFER	☐		

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasına yetkin olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Paraneoplastik Sendrom Semptomları ile Başvuran Hastalarda Antinöronal Otoantikorların Araştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	260		
KARAR BİLGİLERİ	FORMU		
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	
	Karar No:2017/260	Tarih: 24.07. 2017	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyileştirici Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Feridun İŞİK	GÖĞÜS CERRAHİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker ŞEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYÖLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Seval KUL	BİYOSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Benli TAŞ	AGIZ DIŞI ve ÇENE CERRAHİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Recep HİRS	BANKACI	Ziraat Bankası Gaziantep Bölge Yöneticisi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasına yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Elden teslim aldım
Mahmut Karayagmurcu