T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Malignite Ön Tanısı ile Tetkik edilen Hastalarda Paraneoplastik Sendromların Tanı Dağılımının İncelenmesi

Dr. Gulam GASIMOVA
(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Timur Selçuk AKPINAR

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasım boyunca daima bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meliha NALÇACI nezdinde tüm hocalarıma,

Uzmanlık tezimin başından itibaren desteğini esirgemeyen ve birlikte tez çalışma yürütme isteğimi kabul ederek beni onurlandıran, tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Timur Selçuk AKPINAR'a,

Eğtim sürecim boyunca birçok güzel anılar biriktirdiğimiz, başta değerli asistan arakdaşlarım olmakla , hemşire, tıbbi sekreter, personel, güvenlik çalışanlarına,

Her zaman sonsuz destek ve sabırlarından dolayı , canım annem Aybeniz GASIMOVA'ya, canım babam Tofiq GASIMOV'a, biricik babaanneme, çok değerli kardeşlerime,

Bana kattığı tarifsiz sevgiden dolayı patili oğlum Bistanım ve Behlülüm'e sonsuz sevgim, saygım ve minnetarlığımı sunarım.

Karşılıklı sevgi ve saygının, doğa ve hayvan sevgisinin daim olduğu, hayvan deneysiz bilim ile aydınlanan daha yaşanılabilir dünya dileğimle……

Dr. Gulam GASİMOVA

İstanbul, 2023

İçindekiler

ÖNSÖZ.....I
Kısaltmalar ve semboller..... II
Tablolar dizini VI
Abstract 2
Objectives: The study aimed to determine the diagnostic distribution of paraneoplastic syndromes detected in patients during hospitalization with a preliminary diagnosis of malignancy. 2
2. GENEL BİLGİLER..... 4
2.1. PARANEOPLASTİK SENDROMLARIN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 4
2.2. PARANEOPLASTİK SENDROMLARIN SINIFLANDIRILMASI 4
2.2.1. Paraneoplastik Endokrin sendromlar 4
2.2.2. Paraneoplastik Nörolojik sendromlar..... 15
2.2.3. Paraneoplastik hematolojik sendromlar 22
2.2.4. Paraneoplastik kas-iskelet sistemi sendromları..... 23
3. GEREÇLER VE YÖNTEM..... 24
3.1. HASTALAR..... 24
3.2. DEĞERLENDIRME..... 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇ 38
Kaynaklar 39

Kısaltmalar ve semboller

ACTH **:**Adernokortikotropin hormon

ADH :Antidiuretik hormon

ANNA-1/Anti-Hu :Anti nöron-nukleus antikoru

Anti-CCP :Anti-siklik sitrüllenmiş peptid antikoru

Anti-GAD :Glutamik asit dekarboksilaz 65 ‘e karşi antikor

Anti NMDAR :Anti-N-methil-D-aspartat reseptörü

ANP :Atrial natriuretik peptid

ATN :Akut tubuler nekroz

BOS :Beyin omurilik sıvısı

BSE :Beyin sapı ensefaliti

BT :Bilgisyaralı tomografi

Ca :Kalsiyum

CASPR2 :Kontaktinle ilişkili protein benzeri 2 reseptör antikoru

CS :Cushing sendromu

CRH :Kortikotropin salgılatıcı hormon

CRMP5 :Kollapsining yanit-araci protein5 antikoru

EEG :Elektroenefalografi

EM :Ensafomiyelit

EMG :Elekrromiyografi

EKG :Elektrokardiografi

FDA :Amerikan gida ve ilac dairesi

PET CT :18F-2-floro-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografisi

FSGS :Fokal segmental glomeruloskleroz

GİST :Gastrointestinal stromal tümör

GFR :Glomeruler filtrasyon hızı

GLP-1 :Glukogon benzeri peptid 1

GM-CSF :Granulosit monosit koloni uyarıcı faktör

G-CSF :Granulosit koloni uyarıcı faktör

İGF :İnsulin benzeri büyüme faktörü

İL-3 :İnterlökin-3

İL-5 :İnterlökin-5

İL-6 :İnterlökin-6

İ.V :İntravenöz

KHAK :Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK :Küçük hücre dışı akciğer kanseri

LEMS :Lambert- Eaton Miyastenik sendrom

LGI1 :Lösin açısından zengin glioma ile inaktive edilmiş 1antikoru

LM :Limbik ensefalit

MAHA :Mikroanjiyopatik hemolitik anemi

MRG :Magnetik rezonans görüntüleme

Na :Sodyum

NET :Nöroendokrin tümör

NICHT :Non-islet hücreli tümör ilişkili hipoglisemi

OİHA :Otoimmun hemolitik anemi

OMS :Opsoklonus-miyoklonus sendromu

PCD :Paraneolastik serebellar dejenerasyon

PNES :Paraneoplastik endokrin sendromlar

PNS :Paraneoplastik sendromlar

PNSs :Paraneoplastik nörolojik sendromlar

PRES :Posterior geridönüştürülebilir enesefalopati sendromu

PSN :Paraneoplastik duyusal nöropati

PTH :Parathormon

PTHrP :Parathormon ilişkili peptid

RANKL **:**NF-κB ligand aktivatör resepörü

RF **:**Romatoid faktör

SIADH **:**Uygunsuz ADH salınımı sendromu

SPS **:**Stiff - person sendromu

TMA **:**Trombotik mikroanjiyopatik hemolitik anemi

TTP **:**Trombik trombositopenik purpura

VGCC **:**Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

Tablolar dizini

Tablo1. PNES tanı kriterleri 5
Tablo2. Paraneoplastik nörolojik sendromların sınıflandırılması[46, 50] 16
Tablo3. PNSs'da görülen antikorlar[47] 19
Tablo4. PNSs skorlama[47] 21
Tablo5. Olgularda hemogram alt parametrelerinin dağılımı. 26
Tablo6. Olgularda biyokimya laboratuar bulguları incelenmesi. 27
Tablo7. Görüntüleme bulgularının dağılımı. 29
Tablo8. Paraneoplastik sendromların dağılımı. 30
Tablo9. Paraneoplastik sendromların sistemsel tutulumuna göre dağılımı 31
Tablo10. Laboratuar bulgularının cinsiyete göre karşılaştırılması. 32

Grafikler dizini

Grafik 1. Örneklem grubumuzda CRP değerlerinin dağılımı. 29

Grafik 2. Ortalama ESR değerinin cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması. 32

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada malignite ön tanısı ile tetkik edilen hastalarda saptanan paraneoplastik sendromların tanı dağılımı incelenmiştir.

Materyal ve metod: Çalışmamızda 2018 Ocak-2022 Aralık tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye ve Acil Dahiliye Bilim Dallarında malignite şübhesi ile servise yatırılarak tetkik edilen 981 hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar arasında paraneopastik sendrom tespit edilmiş 75 hasta değerlendirilmeye alındı.

Hastaların yatışı sırasında yapılan hemogram, biyokimya tahlilleri, paraneoplastik sendromların tanısında gerekli olan spesifik testler, onkonöronal antikorlar, görüntüleme sonucları, patoloji sonuçları, vücut sıvı tahlilleri, kültür sonuçları geriyedönük incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 34'ü kadın (%45,3), 41'i erkek (%54,7) toplam 75 paraneoplastik sendromu olan malignite ön tanılı olgular dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları 65,95±12,56 (dağılım aralığı=21-85 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; erkek hastaların yaş ortalamaları 67,32±9,63, kadın hastaların ise yaş ortalamaları 64,29±15,37 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.860). Çalışmamızda gözlenen paraneoplastik sendromların dağılımına bakıldığında %20 oranı ile en sık Granulositoz (n=15) ve %18,7 oranı ile Hiperkalsemi (n=14) gözlenirken bunları sırasıyla; Uygunsuz ADH (%6,7), Trombositoz (%5,3) ve Seboreik keratoz (%5,3) izlemiştir. Sistemsel tutuluma göre paraneoplastik sendromların dağılımına bakıldığında %41,3 (n=31) oranında en sık Hematolojik, %26,7 (n=20) oranında Endokrinolojik, %14,7 (n=11) oranında Nörolojik, %12 (n=9) oranında Dermatolojik, %5,3 (n=4) oranında Romatolojik paraneoplastik sendrom (PNS) görülmüştür

Sonuç: PNS tümör tanısı koyulmadan önce, tanı sırasında, tedavi sırasında ortaya çıkabilir. PNS tanımlanması tümörün erken evrede teşhis ve tedavi edilebilmesi için önemlidir.

Abstract

Objectives: The study aimed to determine the diagnostic distribution of paraneoplastic syndromes detected in patients during hospitalization with a preliminary diagnosis of malignancy.

Patients and Methods: During January 2018- December 2022, 981 patients hospitalized at general internal medicine and emerceny internal medicine clinics with a diagnostic suspicion of malignancy were assessed retrospectively. 75 patients diagnosed with a paraneoplastic syndrome among this group were statistically evaluated; medical data about routine complete blood count and biochemisty results as well as onconeural antibodies, imaging studies, pathology results, body fluid analysis assays and cultures were collected.

Results: 75 patients with a paraneoplastic syndrome, 34 (%45,3) of whom were female, with a mean age of 65,95±12,56 (21-85) were included in the study. No statistically significant difference was found between the mean age of male and female patients (p=0.860).
Considering the distribution of paraneoplastic syndromes, major proportion of patients had granulocytosis (n=15, %20) and secondly hypercalcemia (n=14, %18,7). Other etiologic factors were as follows: inappropriate antidiuretic hormone secretion (%6,7), trombocytosis (%5,3), seborrheic dermatitis (%5,3). As hematologic involvement (n=31, %41,3) predominated among the systemic involvements of the syndrome in the study group, endocrinologic (n=20, %26,7), neurologic (n=11, %14,7), dermatologic (n=9, %12), rheumatologic (n=4, %5,3) paraneoplastic syndromes were documented.

Conclusions: Paraneoplastic syndromes may emerge before tumor diagnosis, at the time of diagnosis and during treatment of malignancy. Their timely recognition may lead to detection of a tumor at an early stage and enable effective treatments.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Paraneoplastik sendromlar (PNS) tümör ve ya metastazının doğrudan invaziyonu olmadan oluşan tümör ile ilişkili bozukluklardır[1] **.** Paraneoplastik sendromlar kanser hastalarının %1-7,4' de görülür[2]. Bu bozukluklar genellikle tümörün hormon, peptid ve ya sitokin salgılaması ve ya tümör dokusu ve konak doku arasındakı çapraz immun reaksiyon sonucu oluşur [3].

Bir çok halda PNS'e eşlik eden eşzamanlı tümör saptanmaktadır. Lakin, PNS tümör saptanmadan önce teşhis edilebilir ve ya tümörün ilk belirtisi de olabilir. Böylelikle, PNS'nin teşhis edilmesi tümörün erken, tedavi edilebilir evrede tanı konulmasına olanak sağlar. Tümörün başarılı tedavisi PNS'nin kaybolmasına neden olur. Bununla beraber PNS'nin tekrar etmesi tümör rekurensini düşündürmelidir[4].

En sık görülen PNS; endokrinolojik, nörolojik, romatolojik, dermatolojik, hematolojik PNS'dir.

Çalışmamızda nadir görülen paraneoplastik sendromların tanı dağılımının ve belirlenmesi, böylelikle kanser hastalıkların tedavi edilebilir erken evrelerde teşhis edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARANEOPLASTİK SENDROMLARIN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

PNS bahsedildiği üzere tümör ve ya metastazının doğrudan invaziyonu olmadan ortaya çıkan bozukluklardır [1].Paraneoplastik sendromlar nadir görülür, literatür çalışmalarında kanser hastalarının %1-7,4'de görüldüğü belirtilmiştir[2].Bu bozukluklar genellikle tümörün hormon, peptid ve ya sitokin salgılaması ve ya tümör dokusu ve konak doku arasındakı çapraz immun reaksiyon sonucu oluşur [3].
Bir çok hastada PNS'a eşlik eden eşzamanlı tümör saptanmaktadır. Lakin, PNS tümör saptanmadan önce teşhis edilebilir ve ya tümörün ilk belirtisi de olabilir. Böylelikle, PNS'nın teşhis edilmesi tümörün erken, tedavi edilebilir evrede tanı konulmasına olanak sağlar. Tümörün başarılı tedavisi PNS'in kaybolmasına neden olur. Bununla beraber PNS'in tekrar etmesi tümör rekurensini düşündürmelidir[4]. PNS timoma gibi iyi huylu tümörlere ve habis karakterli tümörlere eşlik edebilir. En sık paraneoplastik sendrom eşlik eden tümörler ; akciğer küçük hücrel kanser (KHAK), meme kanseri, jinekolojik tümörler ve hematolojik malignitelerdir[3].

2.2. PARANEOPLASTİK SENDROMLARIN SINIFLANDIRILMASI

PNS endokrin, nörolojik, dermatolojik, romatolojik, hematolojik ,gastrointestinal, renal sistemler gibi bir çok sistemi etkiliyebilir. Esasen, sık görülen 5 ana grupta sınıflandırılır:Endokrin,Nörolojik, Hematolojik, Romatolojik ve Dermatolojik[5]. Etikilenen sisteme yönelik ortaya çıkan semptomlar hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu yüzden de PNS'ın teşhis ve tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

2.2.1. Paraneoplastik Endokrin sendromlar

İlk paraneoplastik endokrin sendrom (PNES) vakası 1928'de Cushing sendromu olarak raporlanmıştır [6]. Paraneoplastik endokrin sendromlar genellikle tümörün spesifik hormon-peptid ve ya sitokin gibi bioaktif maddeler salgılaması sonucu ortaya çıkar. Bu hormonlar normalde salgılandıkları organ ve dokulardan salgılanmadığı için 'paraneoplastik' olarak adlandırılırlar ve normal menşelerinden salgılandıklarındakı bulgu ve semptomlara yol açarlar. Bu maddelerin salgılanmasının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bir kaç teori bulunmakta; a) farklı non-endokrin dokular tümörün etkisi ile artan otokrin kontrol ile hormon salgılayabilir, b) kök hücre teorisine göre bütün

hücreler aynı genetik bilgiyi taşır, lakin hücrenin yaşam döngüsünde sadece bir kısımı ifade edilir, c) tümör etkisi ile hormon sentezini düzenleyen genleri aktive eden genetik ve epigenetik değişiklikler meydana gelebilir[7].

Çoğu zaman salgılanan biyolojik aktif maddeler peptid yapıdadır. Muhtemelen bunun nedeni çoğu tümör dokusunun olgun hormon sentezlenmesi için gerekli olan biyosentetik yolaklardan fakir olması ve dolayısıyla peptid yapılı hormonlar gibi sentezi steroid yapılı hormonarın sentezine nazaran daha az hücresel-metabolik yolak içeren maddelerin daha kolay sentez edilmesidir[6, 8].
PNES genellikle tümör tanısından sonra teşhis edilir. PNES eşlik eden endokrin olmayan tümörler genelliklemalign karakterde, yüksek dereceli tümörlerdir. Bununla birlikte bu sendromlar her zaman tümörün çapı, evresi ve ya prognozu ile ilişkili değildir[3].

PNES tanı kriterleri aşağıdakı tabloda özetlenmiştir[9].

Tablo1. PNES tanı kriterleri

1.Tümör saptanan hastada endokrin ve metabolik bozukluğun saptanması
2.Başarılı tedavi sonrası PNES'in remisyonu
3.Tümör rekkurensi ile beraber PNES'in tekrar etmesi
4.Anormal düzenlenmiş yüksek hormon düzeyleri
5.Tümörden çıkan venöz efferent damardakı hormon konsantrasyonu ile arteriyel damardakı hormon seviyeleri arasında önemli gradyan farkı olması
6.Tümörden salgılanan biyolojik ve/ve ya immunolojik aktif maddelerin tespit edilmesi
7.İlgili hormon mRNA'nın tümör dokusunda tanımlanması
8.İlgili hormonun tümör hücreleri tarafından in vitro sentezlenmesi ve salgılanması

Bir hastada bu kriterlerin hepsi karşılanmayabilir. Özellikle tümör dokusunda hormonların varlığı, hormon mRNA'nın tanımlanması ve hormonun in vitro sentezlenmesi tanı için her zaman gerekli değildir[10].

PNES tedavisinde semptomaların tedavisinden başka altta yatan birincil tümöre yönelik medikal ve ya cerrahi tedavi ile bu sendromlar kontrol altına alınmalıdır[8].

2.2.1.1. Paraneoplastik Hiperkalsemi

Hastanede yatan hastalarda en sık hiperkalsemi nedeni malignitelerdir.Tüm kanser hastalarının yaklaşık %30-40'da hiperkalsemi görülmektedir. Hiperkalsemi saptanan hastaları genellikle terminal dönem hastalardır ve bu hastaların yaklaşık %50 1 ay içinde kaybedilirler [6, 11, 12] .

2.2.1.1.1. Malign Hiperkalsemi oluşum mekanizmaları

Malign Hiperkalsemi tümörün kemik metastazı ve ya kemiğe invazyonu sonucu, humoral yollarla ve nadir diger nedenlerle oluşmaktadir. Genel olarak malign hiperkalsemi oluşumunda esas 4 mekanizma bulunmakta.
Bunlardan en sık görülen Parathormon ilişkili peptid (PTHrP) ilişkili malign hiperkalsemidir. PTHrP 1987 yılında izole edilmiştir. Lakin, ilk olarak 1940'lı yıllarda Fuller Albright, Renal hücreli karsinom ve tek kemik metastazı olan hastada saptadığı hiperkalseminin etiyolojisinde hormonal faktörlerin olabileceğini vurgulamıştır.[13]
Bu mekanizma malign hiperkalsemi vakalarının %80'den sorumludur. PTHrP normalde de bir çok hücrede sentez edilmekte. Ayrıca, normal fizyolojik koşullar altında PTHrP, çeşitli dokuların gelişimine katılır, transplasental kalsiyum taşınmasını kolaylaştırır ve kalsiyumun anne sütüne geçmesini destekler. PTHrP parathormon (PTH) ile benzer molekuler yapıya sahiptir. Aynı reseptörler üzerinden aynı etkiye neden oluyor. PTHrP osteoblastlar üzerinde etki ederek, NF-κB ligand aktivatör resepörünün (RANKL) sentezine neden olur ve sonrasında osteoklastların aktivasyonu, kemik rezorbisyonu gelişir, neticede kalsiyum kanda yükselmeye başlar. PTHrP kalsiyumun renal reabsorbisyonunu artırarak da hiperkalsemiye neden olmaktadır. [12, 14]
Meme, over, renal kanserler, skuamoz hücreli kanserler, non-Hodgin lenfomalar bu mekanizmayla hiperkalsemi oluşturmakta. Ayrıca, PTHrP Multipl myelom tanılı hastaların üçte birinde plazmada yüksek olarak saptanmıştır. Bunlar arasında bir hastada kemik iliği plazma hücrelerinde PTHrP gen transkripti ve proteini gösterilmiştir. Bunula da Multipl myelomlu hastalarda PTHrP'in de hiperkalsemiye katkı sağlayan sitokin olması muhtemel görülmektedir[15].

İkinci mekanizma, kemik invazyonları sonucu oluşan malign hiperkalsemilerdir. Bu tür mekanizma malign hiperkalsemi vakalarının %20'den sorumludur. Bu grup paraneoplastik sendrom olarak kabul edilmemektedir. Meme kanseri ve Multipl Myelom en sık osteolitik nedenle hiperkalsemi yapan kanserlerdir.

Üçüncü mekanizma, 1,25 dihidroksikolekasiferol ve 1-alfa hidroksilazın ektopik aktivitesi sonucu oluşur. Hodgin ve non-Hodgin lenfomalarda ve nadiren over germ hücreli tümörlerde bu mekanizma ile hiperkalsemi görülmektedir[11, 12].

Malign hiperkalsemi oluşumunda dördüncü mekanizma, ektopikPTH salgılanmasıdır. Bu daha az görülen mekanizmadır. Genel olarak kanıtlı vaka

sayısı az olsa da akciğer küçük hücreli kanser ve adenokanser, pankreas, tiroid, over kanserlerinde görülebilir[14, 16].

2.2.1.1.2. Hiperkalsemi klinik semptomları

Nöropisikiatrik, gastrointestinal, renal, kardiak, böbrek gibi bir çok organ ve sistemleri etkileyerek klinik semptomlara yol açar. Hiperkalseminin oluşum hızı ve kalsiyum seviyesi semptomların oluşmasında esasolan 2 faktördür. Malign hiperkalsemi genellikle daha yüksek seviyede kalsiyum içerdiği ve daha kısa sürede oluştuğu için daha ciddi, ağır semptomlara yol açar. Genel olarak Ca <12 mg/dl hafif, Ca 12-14mg/dl orta, Ca> 14 mg/dl olamsı ağır hiperkalsemi olarak sınıflandırılır.
Nörolojik semptomlar ankisyete, kognitif fonksiyonda azalma gibi hafif semptomlardan bilinç değişikliği, koma, PRES (posterior geridönüştürülebilir enesefalopati sendromu) gibi daha ağır semptomlara kadar değişiklik gösterebilir. Gastroitestinal belirtiler kusma, oral alımda azalma, kabızlık, peptik ülser, pankreatit şeklinde görülebilir. Peptik ülser kanaması daha çok primer hiperparatiroidizime bağlı hiperkalsemi vakalarında görülmektedir [12].
Hiperkalseminin nefrojenik diyabetes insipitus, renal vazokonstruksiyon, poliuri ve kronik vakalarda renla kalkül oluşumu, kronik böbrek yetmezliği gelişimi gibi renavaskuler etkileri bulunmaktadır. Hem poliuri, hem kusma ve oral alımda azalma olması nedeniyle bu hastalarda sıvı kaybı yaşanmaktadır.
Hiperkalsemi kardiovasküler sisteme de etki göstererek Elektrokardiografide (EKG) kısa QT, ST elevasyonu, ağrı hiperkalsemide ventrikuler aritmiler, miyokard infarktüsü gelişimine neden olabilir.

2.2.1.1.3. Malign Hiperkalsemi tanısı.

Malign hiperkalsemi tanısına yardımcı olacak bazı laboratuar testler vardır. Ca yüksekliği saptanan hastalarda testin doğrulanması için tekrak kan örneği alınması gereklidir. Bu zaman dikkat edilmesi gereken durum ağır, semptomatik kalsiyum yüksekliğinde kan örneği tekrarı alındıktan hemen sonra tedaviye başlanmasıdır. Hiperkalsemi tetkik edilirken psödohiperkalsemi dışlanmalıdır. Albumin düzeyine göre hesablanmış iyonize kalsiyum düzeyi ölçülmesi önerilir.
Yüksek kalsiyum seviyesi tespit edildikten sonra serum PTH ve PTHrP düzeylerine bakılması gerekir. Malign hiperkalsemi varlığında PTH düşük ve ya düşük normal olması beklenir. Bazen PTH sekrete eden tümör vakalarında yüksek PTH saptanabilir. Bu zaman Primer hiperparatiroidi dışlamak için görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekir.
Akciğer skuamoz hücreli malignitesi gibi bazı kanserlerin kesin tanısı varlığında PTHrP ölçülmeyebilir. Malign hiperkalsemide PTHrP yüksek saptanması beklenir. PTHrP düşük olması durumunda D vitamin araciliği ile oluşan malign

hiperkalsemi tanısını doğrulamak için 1,25 dihidroksi vitamin D düzeylerinin ölçülmesi gereklidir.
1,25 dihidroksi vitamin D düzeyinin düşük gelmesi durumunda kemik metastazı, osteolitik lezyonların saptanması için görüntülemeler yapılmalıdır.
Hiperkalsemi etiyolojisi araştırılırken tiyazid diuretikleri, lityum ,vitamin D ve A takviyeleri gibi ilaçlar da mutlaka sorgulanmalı ve kesilmelidir [11, 13, 17].

2.2.1.1.4. Malign Hiperkalsemi tedavi yaklaşımı

Hiperkalseminin tedavisi planlanırken kalsiyum yüksekliğinin seviyesi, semptomların şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif, asemptomatik hiperkalsemide kan sonucları beklenirken, şiddetli semptomatik hiperkalsemide kesin tanı belirlenene kadar tedaviye başlamak gereklidir. Genel olarak Ca<12mgdl olan hastalarda semptomatik tedavi ve etyolojisinin araştırılması önerilir. Ca>14mg/dl ve elbette klinik olarak şiddetli semptomları olan hastalarada acil tedavi başlanılmalıdır. Ca 12-14mg/dl olan hastalarda klinisyenin kararına göre tedavi edilebilir[13, 18] .

Malign hiperkalsemide tedavinin esas amacı kemik rezorbisyonunu önleyerek, üriner kalsiyum atılımını artırarak ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltarak serum kalsiyum düzeylerini düşürmektir.
Hiperkalsemi saptanan hastalar genellikle dehidrate olduğundan renal reperfuzyonu sağlamak ve uriner Ca atılımını artırmak için intravenöz (İ.V) salin infuzyonu ile tedavi ilk seçenektir. İnfuzyon hızı hastanın yaşına, komorbit hastalıklarının varlığına, hiperkalseminin şiddetine bağlıdır. Genellikle 1-2 litre izotonik salin İ.V bolus uygulanır, ardından saatlik idrar çıkışı takip edilerek infuzon hızı belirlenir. Önerilen idrar çıkışı saatlik 100-150 ml'dir. İ.V sıvı tedavisi ile serum kalsiyumunda yaklaşık 2 mg/dl (0,5 mmol/l) düşüş sağlanabilir. [18].

Diuretik tedavi başlangıcda rutin olarak önerilmiyor. Konjestif kalp yetmezliği olanlarda, oligourik renal yetmezlik saptanan hiperkalsemi vakalarında uygulanabilir [13, 18].
Normovolemi sağlandıktan sonra kalsiyum düşürücü tedaviler başlanılmalıdır.

Bifosfonatlar malign hiperkalsemi tedavisinde sıklıkla kullanılan ilac grupudur. Bir çok etki mekanizmaları bulunmakta. Başlıca olarak osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu engeller, bundan başka osteoblasların proliferasyonuna pozitif etki eder ve osteoklastların RANKL aracılığı etkileşimini nötrolize ederek serum kalsiyum düzeyinde düşüşe neden olur. Malign hiperkalsemide en sık kullanılan bifosfonatlar; zoledronik asit ve pamidronatdır. Zoledronik asit osteoklast aktivitesi için gerekli enzimler olan hem farnesil difosfat, hem de geranilgeranildifosfat sentazı inhibe ettiği için pamidronattan

yaklaşık bin kat daha güçlüdür[13]. Bifosfanatlar tanı konulduktan sonra 48 saat içinde uygulanmalıdır. Tedavi sonrası 4-10 gün içinde normokalsemi sağlanmış olur. Etkisi 2-4 gün içinde oluşmaya başlar.
Bifosfonatların en sık görülen yan etkisi -ateş, myalji, kemik ağrısı, grip benzeri semptomlardır ve genellikle %15 hastada infuzyon sonrası görülebilir. %1 hastada ve özellikle son 6 ayda bifosfanat uygulanmış hastalarda, Multipl Myelom ve meme kanser vakalarında, dental girişim öyküsü olanlarda çene nekrozu görülebilir. %0,5 hastada okuler komplikasyonlar görülebilir.
Bifosfanatların en önemli yan etkisi nefrotoksitedir. Zoledronik asit ilişkili akut tubuler nekroz (ATN) ve Pamidronat ilişkili kollapsig fokal segmental glomerulosklerоz (FSGS) vakaları bildirilmiştir[13]. Nefrotoksik yan etkiden ilacın dozu ve verilme süresi sorumludur. Zoledronik asit için glomeruler filtrasyon hızına göre (GFR) doz ayarları yapılmaktadır. Pamidronat için GFR<30ml/dk olan hastalarda kar-zarar oranı göz önünde bulundurularak yapılmalıdır[13].

Kortikosteroidler özellikle hematolojik malignitelerde oluşan 1,25 dihidroksi Vitamin D aracalığı hiperkalsemi tedavisinde verilmektedir. Steroidler 1-alfa hidroksilazı inhibe ederek 1,25 dihidroksi vitamin D oluşumunu engeller ve dolayısıyla bağırsaklardan kalsiyum emilimi azaltarak etki gösterir. Tedaviye başladıktan 7 gün sonra serum kalsiyum düzeyinde >3mg/dl azalma beklenilir. Steroidlerin tümör lisiz sendrom oluşumunu hızlandıracağı göz önünde bulundurulmalı, bu açıdan yakın takip edilmeli ve 10 gün üzerinde kullanımda kalsiyum seviyesinde düşüş yoksa tedavi kesilmelidir. Genelde etkinlikleri 4 gün sonra oluşmaya başlar. Hiperglisemi, tansiyon yüksekliği, kilo alımı, peptik ülser, kas zayıflığı gibi yan etkileri vardır[18].

Kalsitonin paratiroid bezin parafolikuler C hücrelerinden salgılanan hormondur. Osteoklast inhibiyosunu yaparak kemik rezorbisyonunu önler ve böbreklerden kalsiyum emilini azaltır.Bifosfonatlarla birlikte kullanıldığında kalsiyum düşürücü etki artar. Kalsitoninin önemli dezavantaşlarından biri ilaca karşı hızlı taşiflaksi gelişmesidir. Bu genelde tedavi başlangıcından 2-4 gün sonra görülür. Kortikosteroidlerle birlikte kullanılması taşiflaksi oluşumunu geciktirebilir[14, 18]. İstenmeyen yan etkisi, allerjik reaksiyon, bulantı, kusmadır.

Denosumab 2014 yılından Malign hiperkalsemi vakalarında kullanılmaya başlanılan RANKL'a yönelik insan monoklonal antikorudur , 120mg SC olarak kullanılır. İ.V bifosfonat'a direncli, Ca>12,5mg/dl olan vakalarda kullanılması önerilmiştir. Denosumab böbrek tarafından metabolize edilmese de, böbrek yetmezliği gelişen vakalarda hipokalsemi oluşmasını engellemek için doz ayarlanamsı yapılması öneirlir[18].

Bir diger tedavi ajanı **sinakalsettir.** Sinakalset paratiroid hücre yüzeyindeki kalsiyum resptör aktivasyonunu artıran kalsimimetik ajandır. Serum kalsiyum yükseldiğinde bu reseptörlerin aktive olması sayesinde PTH sentezi azalır ve neticede kalsiyum seviyesi düşmeye başlar.Sinaklaset paratiroektomi kontrendike olan primer hiperparatiroidide, paratiroid karsinomunda ve sekonder hiperparatiroidide onaylanmıştır. Malign hiperkalsemi tedavisinde FDA onayı yoktur[18]. Lakin 2017 yılında yayınlanmış bir çalışmada hiperkalsemi saptanan haftalık denosumab, i.v bifosfanat tedavisine direncli meme canseri hastasında sinakalset yapıldıktan 2 hafta sonra kalsiyum düzeyinin düşmeye başladığı ve 3 hafta sonra normal düzeylere indiği görülmüştür[19].
Hemodiyaliz malign hiperkalsemi tedavisinde önerilen bir başka tedavi seçeneğidir. Non-oligourik böbrek yetmezliği gelişenlerde, fazla sıvı tedavisi kontrendike olan konjestif kalp yetmezliği hastalarında ve koma gibi ciddi semptomatik olan hastalarda düşük kalsiyum diyazilatlı hemodiyaliz önerilir[18].

Galyum nitrat 2012 yılından üretimden kaldırılmıştır. Etkisi renal kalsiyum emilimi azaltmak ve osteoklast aktivitesini inhibe etmektir[12, 13, 17, 18].

2.2.1.2. Paraneoplastik Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu

Uygunsuz ADH salınımı sendromu (SİADH) ilk olarak bundan yaklaşık 60 yıl önce Schwartz ve Bartter tarafından tanımlanmıştır[20]. Bu sendrom kanser vakaların yaklaşık %1-2'de görülür[3]. Paraneoplastik SİADH tümör tarafından ADH (anti- diüretik hormon / vazopressin) ve atrial natriuretik peptid (ANP) salgılanması nedeniyle oluşuyor. Başlıca olarak ADH böbreklerde sıvı retansiyonu yaparak, ANP ise natriuretik etki ile hiponatermi yapar.

SİADH en sık küçük hücreli akciğer kanser (KHAK) vakalarında görülür [21]. Literatür çalışmalarında KHAK vakalarının %10-45 görüldüğü bildirilmiştir. Bunun dışında diger solid tümörlerde, hematolojik malignitelerde de SİADH görüldüğü bildirilmiştir [22].

Hiponatreminin klinik semptomları hiponatremi oluşum hızı ve sodyum (Na) düzeyi ile bağlantılı olarak hafif bulantı, kusma, baş ağrısı gibi semptomlardan bilinç bulanıklığı, koma, konvülsiyona kadar geniş yelpazede değişir.

SİADH bir dışlama tanısıdır. Hastalar övolemiktir. Ayrıcı tanıda övolemik hiponatremi yapan, tiroid hastalığı, adrenal yetmezlik gibi durumların dışlanması gerekir[23]. Tanıda yardımcı olacak diger laboratuar testler ; idrar Na > 30mEq/l, serum ürik asit < 4mg/dl, üre< 40mg/dl olması SİADH destekler.

Paraneoplastik SİADH'nin optimal tedavisi altta yatan tümörün tedavisidir. Yine de semptomların şiddeti, sodyum düşüklüğünün ağırlık derecesi ve ortaya çıkış süresi dikkate alınarak %3 hipertonik sodyum klör infuzyonu yapılabilir. Asemptomatik SİADH olgularında genellikle sıvı kıstlaması önerilir.
Lityum, demoklosiklin gibi tedavilerin yan etkilerinin fazlalılığından dolayı kullanımları önerilmez.

2.2.1.3. Paraneoplastik Cushing sendromu

Ektopik adernokortikotropin hormonu (ACTH) salgılanmasına bağlı paraneoplastik Cushing sendromu (CS) vakaları literatürde sık sık yayınlanmıştır. Tümöre bağlı ektopik ACTH salımı tüm Cushing sendrom vakalarının yaklaşık %15-%20'den sorumludur[24]. Hastalar nadiren tümör tanısı olmadan tipik Cushing sendrom şikayetleri ile başvurabilirler. Paraneoplastik CS bir çok tümör ile ilişkili olabilir. Lakin en sık görülen tümörler KHAK, karsinoid tümörler, tiroid medüller karsinom, feokromositomadır. Paraneoplastik CS'nun %50'i KHAK ile ilişkilidir[24]. Bundan başka literatürde tanımlanan prostat, meme, pankreas adenokanser gibi tümörlerle de ilişkili paraneoplastik CS görülür[25-27]. CS saptanan malignite vakaları genellikle geç tanıalan, ileri evre kanser hastalarıdır[28]. Cushing sendromu genelde genç kadınlarda daha sık görülürken, paraneoplastik cushing sendromu ileri yaş erkek hastalarda daha sık görülür[27].

2.2.1.3.1. Paraneoplastik Cushing sendromunun klinik belirtileri

Paraneoplastik cushing sendromunun klinik belirtlileri proksimal kas zayıflığı, buffalo horgücü, aydede yüzü, kan şeker yüksekliği, kolay deri zedelenmesi, akne gibi klasik cushing sendrom belirtileridir. Lakin, unutmamak lazım ki, paraneoplastik cushing sendromunda klinik belirtlier belirgin olmayabilir, çünkü bu semptomlar daha çok kronik kortizol yüksekliği nedeniyle oratayaçıkar. Ektopik ACTH salımında ise kortizol genellikle aniden yükselir. Bu yüzden kanser hastalarında dirençli hipokalemi ve metabolik alkaloz varlığında CS'dan şüpelenilmelidir[24]. Semptomların şiddeti tümörün büyüklüğü ile ilişkili değil, kortizol seviyyesinin ne kadar yüksek olduğu ile ilişkilidir.

2.2.1.3.2. Paraneoplastik Cushing sendromunun tanısı

CS tanısında ilk olarak kortizol seviyelerinin yüksek olduğunun kanıtlanması gerekiyor. Bunun için de 24 saat idrar kortizolu, gece yarısı tükrük kortizolu, dexametazon supresyon testi gibi testler uygulanır. Kortizol yüksekliği tespit edildikten sonra, kortizol yüksekliğinin ACTH bağımlı ve ya ACTH bağımsız olduğunu ayırt etmek gerekiyor. CS tanısında rutin kullanılan ACTH sınır değeri yoktur. Genellikle ACTH'nın tekrarlayan ölçümleri önerilir. Bazı çalışmalara göre ACTH 5 pg/ml, bazı çalışmalara göre de 10 pg/ml altındakı değerlerde

adrenal kaynaklı hiperkortizolemiden bahsetmek mümkündür. ACTH 20 pg/ml'den yüksek ise ACTH bağımlı CS düşünülür.Ara değerlerde kortikotiropin salgılayıcı hormon (CRH) stimulasyon testi uygulanır. CRH sonrası ACTH düşük ölçülüyorsa CS adrenal kaynaklı olduğu kabul edilir.

Hipofiz kaynaklı ACTH ve ektopik ACTH salımı ayrıcı tanısından kranial görüntülemeler kullanılabilir. Bazen görüntülemelerin küçük adenomları saptayamadığı gibi yanlış negatif ve non – fonksiyonel adenomları gösterdiği gibi yanlış pozitif sonuclar verdiği unutulmamamlıdır. Ayrıcı tanıda bir diğer kullanılacak test CRH stimulasyon testidir. Bu test hipofiz bez hücrelerinde CRH respetörlerinin olması, tümör hücrelerinde ise CRH resptörlerinin olmaması nedeniyle uygulanır. CRH sonrası ACTH düzeyinde artış olmaması ektopik ACTH salınımı düşündürürken, aşırı ACTH salgılanması hipofiz kaynaklı ACTH salınımını gösterir. Bir başka ayrıcı tanıda kullanılan yöntem petrozal sinüs örneklemesidir. Bu yöntem femoral venden girilerek inferior petrozal sinüslerin eş zamanlı kateterizasyonu esasına dayanır. CRH uygulanmadan önce ve sonra hem periferden, hem de petrozal sinuslerden ACTH ölçümü için kan alınır. CRH öncesi santral/perifer oranın >2, CRH sonrası santral/perifer oranın >3 olması santaral CS için tanı koydurucudur. Bu tetkikler ile sonuc elde edilmezse altta yatan tümör taraması yapılması önerilir. Tümör tespit edilemediğinde tetkiklerin 6 ay sonra tekrarlanması uygundur[29, 30].

2.2.1.3.3. Paraneoplastik Cushing sendromunun tedavisi

Paraneoplastik CS esas tedavisi zemindeki malignitenin tedavisidir. Tümörün total cerrahi rezeksiyonu önerilen ilk tedavi şemasıdır. Tümörün çıkarılamadığı durumlarda hasta yaşı, komorbiteleri, tümörün türüne göre sistemik tedavi modaliteleri uygulanabilir. KHAK'da görülen paraneoplastik sendromlar için somatostatin analogları kullanılabilir. Bunun dışında ketokonozol, mitotan, etomitad, mifperiston, metirapon gibi glukokortikoid sentez ve reseptör inhibitörleri kullanılan tedaviler arasındadır. Mifperiston glukortikoid resptör inhibitörü iken, diger ajanlar glukokortikoid sentez inhibitörleridir.
Tedaviye direncli, ciddi hayatı tehtit eden hiperkortizolemi vakalarında bilateral sürrenalektomi yapılması da önerilir. Lakin bu ciddi mortalite ve morbitesi olan operasyondur. Cerrahi sonra hastaların ömür boyu glukokortikoid ve mineralkortikoid kullanıması gereklidir.
Paraneoplastik CS saptanan hastalarda en önemli 2 prognostik değer vardır. 1. tümörün histolojik tipi; burada endokrin kökenli tümörler daha iyi prognoza sahibdir. Bir çalışmada CS eşlik eden KHAK vakalarının CS olmayan KHAK vakalarından daha kötü prognoza sahib olduğu görülmüştür. 2. kortizol seviyesi; kortizol ne kadar yüksekse prognoz kötü seyirlidir[29, 31].

2.2.1.4. Paraneoplastik Hipoglisemi

Hipoglisemi tanısı venöz kanda glukozun <55mg/dl ölçülmesi ve aynı zamanda eşlik eden hipoglisemi semptomlarının saptanması ve glukoz tedavisi sonrası semptomların iyileşmesinden ibaret olan Whipple triadı ile konulur[32]. Paraneoplastik hipoglisemi açlık hipogliseminin en büyük nedenidir. Hipoglisemi genellikle sarkomlar gibi büyük tümörlerde görülür. Bunun yanı sıra, hepatosellüler karsinom, mezenkimal tümörler, lenfoma ve lösemilerde de hipoglisemi gelişebilir[33, 34].

2.2.1.4.1. Paraneoplastik Hipoglisemi oluşum mekanizmaları

Kanser hastalarında hipoglisemi bir çok nedenden dolayı ortaya çıkabilir. İnsulinoma, nesidioblastoz gibi bazı tümörler aşırı insulin salgılamakla hipoglisemi yapar. Çok nadiren bronkojenik karsinom, gastrointestinal sarkomlar, serviks sarkomları, renal berrak hücreli karsinom gibi non-islet cell tümörler de insulin salgılayabilir[32, 34, 35].

İGF-2 salgılanması non-islet cell tümör ilişkili hipoglisemi (NICTH) patogenezinde en önemli mekanizmadır. İlk olarak 1988'de rapor edilmiş, sonrasında literatürde bir çok vaka bildirimi yapılmıştır. İGF-2 aracılığı ile oluşan hipoglisemide esas mekanizma İGF-2 geninin tümör tarafından aktive edilmesi sonucu insuline benzer aktiviteye sahib proİGF-2 ve ya big İGF-2 adlandırılan İGF-2 öncülünün oluşmasıdır. Big İGF-2 hem büyüme hormonunun, hem de insulinin sekresyonunu azaltır. Sonuç olarak serumda insulin düzeyleri düşse de yüksek İGF-2'den solayı glukozunu tüketimi artar ve karaciğerde glukoz üretimi azalır. Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), soliter fibröz tümör gibi mezenkimal tümörlerde, bazı akciğer kanserlerinde İGF-2 aracılığı ile hipoglisemi oluşmakta. Literatürde bigIGF-2 sentezlenmesi nedeniyle oluşan hipoglisemi ile beraber saptanan plevral yerleşimli , retroperitoneal yerleşimli malign soliter fibröz tümör vakaları bildirilmiştir[34, 36] [37].

Burkit lenfoma ve büyük tümörler gibi tümör yükü fazla olan hastalarda da hipoglisemi oluştuğu bildirilmiştir. Bunun nedeni tümör ve ya metastazı tarafından artan glukoz tüketimidir. Tümörün ve ya metastazının glukoz tüketimi 18F-2-floro-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografisi (18F-FDG–PET/CT) gibi görüntüleme yönletemleri ile gösterilebilir. FDG PET'de normal dokulardaki azalmış glukoz uptake, tümör dokusunda ise aşırı artmış glukoz uptake görülecektir [32, 38, 39].

Ayrıca tümörün glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan karaciğer, adrenal bez gibi organlara invaziyonu sonucu da hipoglisemi görülmektedir[34, 40].

Bunun dışında İGF-1 sekresyonu , insulin ve ya reseptörüne karşı otoantikor gelişimi ve glukogon benzeri peptid1 (GLP-1) sekresyonu da hipoglisemi gelişimin diger mekanizmalarıdır[32].

İGF-1 aracılı hipoglisemi görülen akciğer büyük hücreli karsinom vakası bildirilmiştir. İlginç şekilde bu vakada akromegali bulguları saptanmamıştır. Bunun nedeni belki paraneoplastik İGF-1 yükselmesinin kısa süreli olması ve ya büyüme hormonu ve İGF-1'in her zaman beraber yükselmemesidir[32] [41].

GLP-1 aracılığı hipoglisemi sadece nöroendokrin tümör (NET) vakasında bildirilmiştir. GLP-1insulin sekresyonunu artırarak hipoglisemiye neden olur[32].

Hipoglisemiye neden olan bir diger mekanizma anti- insulin antikorların ve anti-insulin reseptör antikorlarının oluşmasıdır. Açlık, postprandiyal hipoglisemiler görülebilir. Multipl myelom, non–Hodgin lenfoma gibi tümörler bu mekanizma ile hipoglisemi yapabilir[32, 42].

2.2.1.4.2. Paraneoplastik Hipoglisemi tanı ve tedavisi

Yukarıda da bahs edildiği gibi hipoglisemi tanısı kan glukoz değerinin <55mg/dl olması ve eşlik eden Whipple triadı semptomları ile desteklenir. Hastalar genellikle tümör ilişkili hipoglisemide hipoglisemi semptomlarına eşlik eden kilo kaybı, gece terlemesi, ele gelen kitle gibi ek şikayetler tarifliyorlar. Bir çalışmada 65 hastaının %48'de hipoglisemi tümörün ilk semptomu olarak bildirilmiştir[43]. Hipoglisemi bazen de nörojik hastalıkları taklit ederek konfüzyon, nöbet gibi ağır nörolojik semptomlarla da ortaya çıkabilir[39, 44].

Nedeni bilinmeyen hipoglisemilerde NICTH akla gelmelidir. NICTH ilişkili hipoglisemide glukoz, c-peptid, insulin, proinsulin değerleri düşük ölçülür. Ek olarak, İGF-1, İGF-2, büyüme hormonu düzeylerine bakılır. Büyüme hormonu genellikle düşük ölçülür. İGF-2 yüksek ve ya normal ölçülebilir(laboratuarlar arası farklılık göstermekle birlikte genellikle normal aralık 275–750 ng/mLkabul edilir). Bunun aksine İGF-1 düşük, İGF2 : İGF1 oranı ise yükselmiş hesablanır. Normalde bu oran 3:1'dir [43]. Bir çalışmada gösterilmiştir ki big İGF2 saptanan hastalarda hem İGF2 , hem de İGF2:İGF1 oranı ,big İGF2 saptanmayanlara göre yüksektir. Bu verilere göre de İGF 2 salgılayan NİCTH vakalarının tanısında hem İGF2 , hem de İGF 2: İGF 1 oranı önemli laboratuar göstergedir[45]. NICTH nadir görülen hastalık olduğundan ve İGF2 ölçümü sadece NİCTH tanısında önerildiğinden İGf 2 ölçümü yapan laboratuarlar sadece deneysel araştırmalarda kullanılır. Bazen glukogon stimulasyon testi yaparak da hipogliseminin İGF2 aracılığı ve ya karaciğere invaze kanserler gibi glukojen depolarının tüketimine bağlı olduğu ayırt edilebilir. Glukon stimulasyon testi ile glukoz yükseliyorsa, hipogliseminin hormon salgılanmasına bağlı geliştiği düşünülebilir.

NICTH tanısından şübhe ediliyorsa tümör araşdırılması için görüntüleme yöntemlerinin yapılması önerilir[43].

Hipoglisemi tedavisi oral ve ya İ.V dekstroz infüzyonu ile başlar. Altta yatan tümörün cerrahi rezeksiyonu genellikle hipogliseminin geçmesini sağlar. Büyük tümörlerde, metastatik tümörlerde ve ya teknik olarak tümörün total çıkarılamadığı durumlarda hipoglisemi sebat edebilir. Hipoglisemi tedavisinde glukogon primer önerilen ajan değildir. Özellikle büyük tümör yükü olan ve terminal dönem hastalarda bir kaç vakada devamlı glukogon infuzyonu yapılmıştır. Oktreatid somatostatin analogudur. Çalışmalar hipoglisemi tedavisinde başarılı olmadığını göstermiştir[43].
Rekombinant insan büyüme hormonu çok yüksek dozlarda hipoglisemi tedavisinde kullanılmıştır. Lakin yüksek dozda kullanılması ve özellikle yaşlı hastalarda ortostatik hipotansiyon, sıvı retansiyonu gibi ortaya çıkan yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır[43].
Literatürde en sık ve güvenle kullanımı gösterilen glukokortikoid ilaclardır. Bu ilaclar cerrahi tedaviye kadar köprü rolunu oynar[43, 44].
Genel olarak paraneoplastik hipoglisemi tedavisinde standart tedavi önerisi yoktur. Bu konuda literatür çalışmaları sınırlıdır, ileri çalışmalara ihtiyac vardır[43]. Anti-IGF2 antikorları, IGF2 antagonistleri ve IGF2 gen transkripsiyon inhibitörlerine yönelik çalışmalar devam etmektedir[44].

2.2.2. Paraneoplastik Nörolojik sendromlar

Paraneolastik nörolojik sendromlar (PNSs) nadir görülen, tümörün veya metastazının invazyonu olmadan ortaya çıkan, tedavi ve enfeksiyon ile ilişkisiz, genellikle de tümör dokusu ve konak doku arasındakı immun sistem aracılığı mekanizmalarla oluşan sendromlardır[46, 47]. PNES'dan farklı olarak PNSs genellikle tümör teşhiş edilmeden önce ortaya çıkarlar. Bu yüzden PNSs'in erken tanı konulması önemlidir. PNSs malignite hastalarının %80'de görülür[3]. Son zamanlarda tümör tarafından salgılanan nöronal antijenlere karşı salgılanan onkonöronal antikorların keşfi PNSs tanısında ve patogenezinde önemli rol oynadı. Bu antikorlar benzer antijenik özellikten dolayı hem konak hücrenin nöronal antijenlerine hem de tümör tarafından salgılanan antijenlere karşı T lenfosit aracılığı ile etki eder[3, 48, 49].

2.2.2.1. Paraneoplastik Nörolojik sendromların sınıflandırılması

PNSs klasik ve ya yüksek riskli nörolojik fenotipler ve klasik olmayan ve ya orta riskli nörolojik fenotipler olarak sınıflandırlabilir. Klasik sendromlar saptandığında genellikle altta yatan malignite araşdırılması yapılması önerilir.

Klasik olmayan sendromlar kanser olmadan da ortaya çıkabilir. Özellikle klasik olmayan sendromlar hızlı ortaya çıktığında kanser taraması yapılmalıdır[46].

Tablo2. Paraneoplastik nörolojik sendromların sınıflandırılması[46, 50]

Klasik PNSs	**Klasik olmayan PNSs**
Limbik ensefalit	Beyin sapı ensefaliti
Ensafalomiyelit	Optik nörit
Subakut serebellar dejenerasyon	Nekrotizan miyelopati/Miyelit
Opsoklonus-myoklonus	Akut sensorimotor nöropati
Duyusal nöropati	Stiff-Person sendromu
Gastrointestinal psödoobstruksiyon (enterik nöropati)	Kanser ilişkili retinopati
Lambert-Eaton miyastenik sendrom	Motor nöron hastalığı
Dermatomiyozit	Ekstrapiramidal hastalık/Korea
	Myastenia Graves

2.2.2.1.1 Klasik Paraneoplastik Nörolojik sendromlar

Paraneoplastik Ensafalomiyelit (EM) sinir siteminin bir çok yerinde nöronal kayıp ve inflamatuar infiltratlar yaparak tutulumun yerinden ve şiddetinden asılı olarak farklı klinik semptomlara yol açar[51]. Örneğin, patolojik infiltratlar hipokampusta olduğunda limbik ensefalit, beyin sapında olduğunda beyinsapı ensefaliti, dorsal kök ganglialarında oldukta duyusal nöropati, spinal kordda oldukta motor nöronopati, myenterik pleksusda olduğunda intestinal psödoobstruksiyon gibi klinik durumlara yol açar[51]. Vakaların >%70 KHAK ilişkilidir. Bunun dışında meme kanseri, testis tümörü, Hodgin lenfoma, gastrointestinal sistem kanserleri gibi diger kanser vakalarında da tespit edilmiştir[52]. Paraneoplastik EM vakalarında genellikle saptanan onkonöronal antikor anti nöron-nukleus antikoru (ANNA-1/Anti-Hu), CV2/kollapsin yanıt-aracı protein 5 (CRMP5) antikorlarıdır.

Paraneoplastik Limbik Ensefalit (LM) klinik olarak subakut olarak ortaya çıkan hafıza kaybı, nöbet, halisunasyon, ataksi gibi semptomlarla karakterizedir. En sık ilişkili olduğu kanser %40-50 KHAK, %20 testis germ hücreli tümör, %8 meme kanseridir. Bunlar dışında timoma, hodgin lenfoma gibi kanserlerle ilişkili olarak da ortaya çıkabilir [3, 49]. En sık saptanan onkonörononal antikor Anti-Hu'dur ve genellikle KHAK ile ilişkildir. Küçük bir grupta CV2, anti-amfifizin gibi onkonöronal antikorlar da bildirilmiştir. Anti-Ma2 genellikle testikuler tümör ile ilişkildir. Anti-Hu ve Anti-Ma2 saptanan vakalarda malignite taraması mutlaka yapılmalıdır. Yeni saptanana lösin açısından zengin glioma ile inaktive edilmiş 1 (LGI1) veya kontaktinle ilişkili protein benzeri2 (CASPR2) antikorları

paraneoplastik olmayan LE vakalarında bildirilmiştir[3, 47, 49]. LE tanısında EEG'de temporal bölgede epileptik odak, fokal ve generalize yavaş aktivite, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve PET-CT temporal lobda artmış aktivite tutulumları saptanır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış protein, artmış immunogloblin G , pleositoz, oliklonal band görülür[3].

Paraneoplastik subakut serebellar dejenerasyon (PCD) ilk defa 1919 yılında over kanserli bir hastada saptanmıştır. İkinci en sık görülen paraneoplastik sendromdur[53]. Patogenizinde esas rol oynayan Purkinye liflerine karşi gelişen anti-Yo antikorlarıdır. Hastalığın erken evrelerinde anlamlı serebellar atrofi olmadan, hastaların yaşam kalitesini ciddi düşüren ataksi, disfaji, disartri, başdönmesi, kusma gibi serebellar şikayetler ortaya çıkar[3, 47]. En sık saptanan antikorlar Anti-Yo, Anti Tr, Anti-Hu, Anti Ma, CV2, Anti-VGCC'dir. Genellikle KHAK, ginekolojik kanserler, meme kanseri, Hodgin lenfoma vakalarında görülür. MRG'de ilerleyen evrelerde serebellar atrofi saptanır[3].

Paraneoplastik Opsoklonus-Miyoklonus sendromu (OMS) genellikle istemsiz, yüksek frekanslı, kaotik, başın tüm yönlere haraketinde ortaya çıkan gözde seyirmeler ve buna eşlik eden gövdede, başda ritmik olmayan miyoklonilerle karakterizedir. OMS paraneoplastik ve idopatik olarak görülür. Çoçuklarda %50 vakada OMS nöroblastoma eşlik eder. Erişkinlerde en sık ilişkili olduğu kanserler KHAK, meme kanseridir. Ri antikoru ilişkili OMS meme kanserinde bildirilmiştir. Genç kadınlarda antikor negatif paraneoplastik OMS over teratomlarında görülebilir[47, 53].

Paraneoplastik duyusal nöropati (PSN) dorsal kök ganglionlarının duysal sinirlerinin etkilendiği, genellikle üst ekstremitede ortaya çıkan ağrı, parastezi gibi semptomlarla karakterizedir. İlerleyen evrelerde ekstermitelerde ataksi, ellerde psödoatetotik haraketler oluşur. Fizik muayenede derin tendon refleksleri alınmaz. Duyusal nöropatinin bir çok nedenleri vardır, lakin eşlik eden motor haraket kusuru ve inflamatuar BOS özellikleri varsa PSN'den şübhelenilmelidir. En sık ilşikili olduğu kanser KHAK'dir. En sık görülen antinöronal antikorlar anti-Hu ve anti-CV2/CRMP5'dir[47, 49].

Paraneoplastik gastrointestinal psödoobstruksiyon Myenterik pleksus disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan, mekanik obstruksiyon olmadan görülen tekrarlayan karın ağrısı, kabızlık, karında şişkinlik, kusma atakları ile karakterizedir. Tanı radyolojik, manometrik görüntülemelerle konulur. En sık ilişkili olduğu kanser KHAK'dir. Anti-Hu antikoru saptanan olgular genellikle paraneoplastik sendrom olarak görülürken, ganglionik asetilkolin reseptörüne karşı antikorlar paraneoplastik olmayan vakalarda daha sık görülür[47, 49].

Lambert-Eaton Miyastenik sendrom (LEMS) %60 paraneoplastik sendrom olarak görülür ve ilişkili olduğu en sık kanser KHAK'dir. Bunun dışında serviks, prostat kanseri, lenfomalar, adenokarsinomlar da eşlik eden kanserler arasındadır. LEMS nöromüsküler kavşakta otonomik disfonksiyon sonucu ortaya çıkar. Patogenezinde esas gerekçe voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına (VGCC) karşı oluşan antikorlardır. Anti-VGCC neredeyse tüm LEMS'da görülür.
Esas olarak alt ekstremiteden başlayan, daha sonra üst ekstremiteye, okuler ve bulber kaslara yayılan ilerleyici proksimal kas gücsüzlüğü ile karakterizedir. LEMS'e genellikle ağız kurululuğu, erektil disfonksiyon, kabızlık gibi otonomik semptomlar eşlik eder. Tanıda elektrofiziyolojik muayene önemlidir[3, 47].

Dermatomiyozit spesifik cilt bulguları ile karakterize idiopatik inflamatuar miyopatidir. Heliotrop raş, el dorsal yüzüde eritramatoz plak, periungal telanjiektaziler, proksimal kas gücsüzlüğü ile karakterize hastalıktır. En sık birlikte olduğu kanserler: over, pankreas, mide, kolorektal, akciğer kanserleri, non-Hodgin lenfomlardır.Paraneoplastik dermatomiyozite spesifik antikor yoktur.Nuklear antikor, anti miyozit antikorlar tümör ilişkisi olmayan dermatomiyozit vakalarında da görülür.Paraneoplastik dermatomiyozitte esas tedavi, ilişkili tümörün tedavisi olsa da, diger immunsupressif tedaviler de kullanılabilir[49].

2.2.2.1.2. Klasik olmayan paraneoplastik nörolojik sendromlar

Klasik olmayan PNSs ,yeni adı ile orta riskli nörolojik fenotipler hem kanser ilişkili, hem de kanser olmadan da görülebilir. O yüzden bu sendromlar saptandığında, özellikle, alternatif hastalık bulunmadığında PNSs düşünülmesi ve onkonöronal antikorlar bakılması önerilir.
İyi tanımlanmış LE dışındakı ensefalitler otoimmun ensefalit kriterleri karşılanıyorsa ve orta ve yüksek riskli onkonöronal antikorlar saptanarsa orta riskli nörolojik fenotipler arasında değerlendirilir.

Anti-N-Metil-D-Aspartat Ensefaliti (Anti-NMDAR) orta riskli (klasik olmayan) fenotipler arasında sıralanır. Çünki bu fenotipin kanser ile ilişkisi büyük ölçüde yaş ve cinsiyyet ile alaklıdır. Çocuklarda ve gençlerde genellikle tümör ilişkisiz olarak görülse de 18-35 yaş arası genç kadınlarda sıklıkla yumurtalık teratomları ile ilişkildir[47].

Beyin Sapı Ensefaliti (BSE) Disartri, disfaji gibi bulbar semptomlar ve okulomotor fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. En sık eşlik eden tümör küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve testis tümörüdür. Genellikle anti-Ma2 antikoru saptanır. Bu, zaman, gün boyu uyku hali, hipertermi, endokrinlojik hormon bozuklukları saptanabilir. Anti-Hu pozitif vakalar santral hipoventilasyon ve bulbar semptomlarla karakterizedir[47].

Morvan Sendromu otonom, periferik ve santral sinir sisteminin aşırı aktiviasyonu sonucu ortaya çıkar. Klinik olarak halsünasyonlar, delirium, insomnia, aşırı terleme, ağrılı kramplar, miyokloniler ile karakterizedir. Genellikle timoma ile ilişkildir. Patogenezinde voltaj bağımlı potasyum kanallarına karşı gelişen antikorlar rol oynar. Neredeyse her zaman CASPR2 antikoru saptanmaktadır[47, 54].

İzole Miyopatiler nadir görülen, erken saptanması önemli bozukluklardır. Çünki çoğu zaman kanser teşhis edilmeden önce ortaya çıkarlar ve farklı klinik semptomlarla karakterizedirler. En sık birlikte görüldükleri kanserler meme ve akciğer karsinomlarıdır. İlişkili antikorlar olan CV2/CRMP5 ve amfifizin antikorları saptanmayan durumlarda, alternatif tanı da yoksa paraneoplastik miyopati MRG ile desteklenmelidir[47, 55].

Stiff-person sendromu (SPS) ağrılı kas krampları ile karakterize sendromdur. Paraneoplastik ve idiopatik olarak görülür. Kas spazmları kendiliğinden ve ya aniden gelişen ses, gürültü, haraket ve emosyonel stress gibi nedenlerden dolayı da tetiklenebilir. Paraneoplastik SPS genellikle antifizin antikorları ile ilişkilidir ve en sık birlikte görüldüğü kanser meme kanseridir. İdiopatik SPS'den ise esasen glutamik asit dekarboksilaz 65'e karşi oluşan antikorlar (Anti-GAD) sorumludur. Paraneoplastik SPS genellikle yaşlı kişilerde görülür ve özellikle boyun ve üst ekstremiteleri tutar[47, 56].

Paraneoplastik poliradikulonöropati en sık KHAK, meme kanseri, timoma ile beraber görülür. Genellikle saptanan onkonöronal antikorlar CV2, Anti–Hu, CRMP5, amfifizin antikorlarıdır. Klinik ve elektrofiziolojik olarak sinir köklerinin ve proksimal sinirlerin aksonal tutulması ile giden simmetrik ve ya asimmetrik ağrı, distonomi ile karakterizedir[47, 57].

2.2.2.2. Tümör ilişkili antikorlar

Antikorların saptanması PNSs tanısı için önemlidir. Bu antikorlar hem tümör tarafından hem de nörolojik doku tarafından sentez edilirler. Antikorlar tümör vakalarındakı görülme sıklığına göre 3 grupta değerlendirilirler. Yüksek riskli antikorların tümör ilişikisi >%70, orta riskli antikorların tümör ilişkisi %30-70, düşük riskli antikorların ise tümör ile ilişkisi ya <%30 ve ya yoktur[47].

Tablo3. PNSs'da görülen antikorlar[47]

Yüksek riskli antikorlar		
Antikor	PNSs	İlişkili tümör
Hu (ANNA 1)	PSN, Gastroitestinal psödöobstruksiyon,LE, EM	KHAK, diger NET, Nöroblastoma
CV2/CRMP5	EM, PSN	KHAK, Timoma
SOX1	LEMS PCD ile birlikte ve ya PCD olmadan	KHAK
PCA2/MAP1B	PCD, PSN, EM	KHAK, Meme kanseri, KHDAK
Amfifizin	Poliradikulonöropati, PSN,EM, SPS	KHAK, Meme kanseri
Ri (ANNA 2)	BSE,OMS	Meme ve akciğer kanseri
Yo (PCA 1)	PCD	Over ve meme kanseri
MA2/Ma	LE, diensefalit, BSE	Testis tümörü, KHDAK
Tr (DNER)	PCD	Hodgin lenfoma
KLHL	PCD	Testis tümörü
Orta Riskli antikorlar		
AMPAR	LE	KHAK,Malign timoma
GABAbR	LE	KHAK
mGluR5	Ensefalit	Hodgin lenfoma
P/Q VGCC	LEMS, PCD	KHAK
NMDAR	Anti-NMDAR ensefaliti	Over ve Over dışı teratomlar
CASPR2	Morvan sendromu	Malign timoma
Düşük riskli antikorlar		
mGluR1	Serebellar ataksi	Hematolojik kanserler
GABAaR	Ensefalit	Malign timoma
CASPR2	LE, Edinilmiş nöromiyotoni, Morvan sendromu	Malign timoma
GFAP	Meningoensefalit	Over teratomu, adenokarsinomlar
GAD65	LE, SPS, Serebellar ataksi	KHAK, diger NET,Malign timoma
LGI 1	LE	Malign timoma, NET
GlyR	LE	Malign timoma,

		Hodgin lenfoma
AQP4	Nöromiyelitis optika	Adenokarsinomlar
MOG	MOG ilişkili hastalık	Over teratomları

2.2.2.3. PNSs tanısı

PNSs tanısı sık görülen diger alternatif tanıların dışlanmasına dayanır. Ayrıcı tanıya santral sinir sistem enfeksiyonları, nörodejeneratif hastalıklar, otoimmun hastalıklar gibi diger sık görülen hastalıklar dahildir. Tanıda hastaların klinik başvuru şikayetleri, yaş, cinsiyyet gibi dermografik özellikleri dikkate alınmalıdır.
PNSs skorlama sistemine göre PNSs'ler olası, muhtemel ve kesin olarak ayrılabilir. Bu skorlama sistemine göre ; kesin PNSs için ≥8 puan, muhtemel PNSs 6-7 puan, mümkün PNSs 4-5 puan, PNSs değil ≤3 puan olarak değerlendirilir.

Tablo4. PNSs skorlama[47]

	Puan
Klinik	
Yüksek riskli PNSs (Klassik sendromlar)	3
Orta riskli PNSs	2
Epidemiyolojik olarak kanserle ilişkisi olmayan fenotip	0
Laboratuar göstergeler	
Yüksek riskli antikorlar (>%70)	3
Orta riskli antikorlar (%30-70)	2
Düşük riskli antikorlar (%30) ve ya antikor yok	0
Kanser	
Bulunan kanserin PNSs ve varsa antikorla ilişkili bulunması ve ya tümörde antikorun salgılanmasının gösterilmesi	4

Kanser bulunmadı ve ya PNSs ile ilişkili değil ancak takip süresi < 2 yıl	2
Kanser bulunmadı ve ya takip süresi ≥2 yıl	0

2.2.3. Paraneoplastik hematolojik sendromlar

Hematolojik paraneoplastik sendromların tanısı oldukca güçtür ve genellikle bu sendromlar malignite teşhis edildikten sonra ortaya çıkarlar. Çoğunlukla spesifik tedavi gerekmez, ilişkili tümör tedavisi sonrası ortadak kalkarlar[3].

2.2.3.1. Praneoplastik eozinofili

Sekonder eozinofilinin allerjik hastalıklar, paraziter enfeskiyonlar gibi bir çok nedeni vardır. Paraneoplastik eozinofili sekonder eozinofili nedenlerindedir ve tümörün interlökin-3 (İL-3), interlökin-5 (İL-5), granulosit monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi faktörler salgılaması sonucu ortaya çıkar. Kilinik olarak genellikle asemptomatiktir, nadiren nefes darlığı, wheezing gibi tedavi gerektiren semptomlara neden olabilir. Sekonder eozinofilide primer eozinofilide görülen uç organ hasarının görülmesi beklenmez. En sık ilişkili olduğu tümörler Hodgin lenfoma, Hodgin dışı lenfoma, akciğer, gastrointestinal kanserler ve meme kanseridir[3].

2.2.3.2. Granulositoz

Kanser hastalarında enfeksiyon, dehidratasyon ve hematolojik kanserlerin kendisi, glukortikoid ve vazopressör tedavi gibi bir çok sebebden dolayı garnulositoz görülebilir. Paraneoplastik garnulositoz solid tümör vakalarının %15'de görülür [3]. Paraneoplastik granulositoz tanısı için enfeksiyon gibi diger nedenler dışlanmalıdır. Kesin tanı zordur, bazı vakalarda tümör tarafından sentez edilen yüksek granulosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) seviyeleri tespit edilerek tanı kesinleşebilir. Paraneoplastik granulositozun ilişkili olduğu kanserler özellikle akciğer büyük hücreli kanser, beyin, meme, gastrointestinal kanserler, malign melanom gibi tümörlerdir[3, 58].

2.2.3.3. Trombositoz

Paraneoplastik trombositoz interlökin-6 (İL-6) ve trombopoetin gibi sitokinlerin salgılanması sonucu ortaya çıkar. Kanser vakalarında %35 trombositoz görülebilir[3]. Yine trombositoz da enfeksiyon, splenoektomi, vazopressör tedavi gibi diger nedenlerden ötürü görülebilir. Paraneoplastik trombositoz genellikle ileri evrelerde ortaya çıkar ve kötü prognostik göstergedir[59]. Akciğer, meme, baş ve boyun kanserleri, renal hücreli kanser, gastroitestinal kanserlerle ilişiki görülebilir.

2.2.3.4. Anemi

Kanser hastalarında anemi, kemik iliği infiltrasyonu, fibrozisi, kronik hastalık anemisi, kemoteröpatik ilac etkileri ile, enefeksiyon ilişkili ve otoimmun hemolitik anemi (OİHA) gibi, bir çok nedenle oluşabilir. OİHA iyi bilinen paraneoplastik hematolojik sendromlardandır. Lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte görüldüğü gibi solid tümörlere de eşlik edebilir. Sıklıkla birilikte saptandığı solid tümörler: akciğer, meme, prostat, renal kanserlerde, GİS tümörleridir. Genellikle tümörün cerrahi rezeksiyonu ile OİHA de tedavi edilmiş olur[60].

2.2.4. Paraneoplastik kas-iskelet sistemi sendromları

Paraneoplastik dermatolojik ve romatolojik sendromlar genellikle ilişkili tümörün teşhis edilmesinden önce saptanırlar. Bu yüzden bu sendromların saptanması tümörün erken evrede tanı konulmasına ve tedavi edilmesine olanak sağlar. En sık görülen paraneoplastik romatolojik sendromlar; karsinomatoz poliartrit, hipertrofik osteartropati, dermatomiyozit, polimyaljiya romatika, vaskulitlerdir [61]. Karsinomatoz poliartrit, genellikle, asimmetrik artrit olarak görülür ve romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrüllenmiş peptid antikoru (anti-CCP) negatif saptanır. Ama, literatürde simetrik artrit ve RF, anti–CCP pozitifliği saptanan vakalar bildirilmiştir[62].
Paraneoplastik dermatolojik sendromlar en sık GİS kanserleri ile ilişkilidir. Akontozis nigrikans, Leser-Trelat sendromu (multipl seboreik keratoz), Muir-Torre sendromu, akrokeratozis paraneoplastika, paraneopastik pemfigus, ixtiyozis başlıca paraneoplastik dermatolojik sendromlardır[63]. Tümör ilişkili olmayan dermatolojik ve romatolojik hastalıklar sık görülür. Bu yüzden de tümör vakalarında görülen muskuloskletal sendromaların paraneoplastik oldarak ortaya çıktığını ispat etmek zor olabiliyor.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Çalışmamızda 2018 Ocak-2022 Aralık tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve Acil Dahiliye Bilim Dallarında malignite şüphesi ile servise yatırılarak tetkik edilen 981 hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar arasında paraneopastik sendrom tespit edilmiş 75 hasta değerlendirilmeye alındı.

Hastaların yatışı sırasında yapılan hemogram, biyokimya tahlileri, paraneoplastik sendromların tanısında gerekli olan spesifik testler, onkonöronal antikorlar, görüntüleme sonucları, patoloji sonucları, vucut sıvı tahlilleri, kültür sonucları geriye dönük incelenmiştir.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whityney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundurularak ölçümler arası korelasyon Sperman’s Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

3.2. DEĞERLENDIRME

Paraneoplastik sendrom saptanan hastaların ilk başvurularında saptanan cilt, eklem, nörolojik bulguları uygun olarak Dermatoloji, Romatoloji ve Nöroloji Ana Bilim Dalları konsultasyon notları ile beraber değerlendirildi. Klinik bulgu saptanan hastalar ‘+’, saptanmayan hastalar ‘-’ olarak ayrıldı. Dermatolojik, Romatolojik ve Nörolojik Paraneoplastik sendrom olarak kabul edilen hastalar uygun Ana Bilim Dallarının konsultasyon notu ile doğrulandı.

Paraneoplastik sendromların tanısı açısından bakılan rutin hemogram ve biyokimya tetkiklerine ekolarak insulin, C peptid, glukoz, kortizol, ACTH, PTH, idrar Na, onkonöronal antikor sonuçları değerlendirildi. Nötrofilik lökositoz ve monositoz saptanan hastalarda tekrarlayan en az üç ölçümde lökositoz ve

monositozun sebat ettiği, tekrarlayan kan kültürlerinde herhangi bakteriyel üreme olmaması ve yapılan görüntülemelerde enfeksiyon odağı saptanmaması, yeterli sıvı desteğinin sağlanması durumunda paraneopastik sendrom olarak kabul edildi. Paraneoplastik granulositoz, monositoz, trombositoz saptanan hematolojik maligniteler kanserin kendisi ile ilişkili ve ya paraneoplastik sendrom ilişkili granulositoz, monositoz, trombositoz ayrımı kesin olarak yapılamadığından çalışmaya alınmadı.

Hiperkalsemi saptanan olgularda PTH, D vitamini, Ca, fosfor değerleri incelendi. Hiperkalsemi yapacak ilaç kullanımı değerlendirildi. Görüntüleme yöntemleri ile kemik metastazı, kemik infiltarsyonu ve litik lezyon saptanmayan hastalar paraneoplastik hiperkalsemi olarak kabul edildi.

Hiponatremi saptanan oldugalarda hastaların servis yatışlarındakı klinik değerlendirme açısından gözlem notları, kullandığı ilaclar geriyedönük değerlendirildi. Hiponatremi yapacak ilaç kullanmayan, gözlem notlarında hipervolemik ve /ve ya hipovolemik olarak değerlendirilmeyen hastalar, idrar Na düzeyi bakılmamasına rağmen literatür çalışmalarına uygun olarak ilişkili kanser tespit edildiğinde paraneoplastik hiponatremi olarak kabul edildi.

Malignite ve paraneoplastik sendrom tanısına yardımcı olacak direkt eklem grafileri, Bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, PET-CT, elektroenesefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG) sonucları, biyopsi sonucları incelendi. Tanıya yardımcı bulgu saptanıp saptanmamasına bakılmayarak yukarıda bahs edilen görüntüleme yapılan hastalar ‘+’, yapılmayan hastalar ‘-’ olarak belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 34'ü kadın (%45,3), 41'i erkek (%54,7) toplam 75 paraneoplastik sendromu olan malignite ön tanılı olgular dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları 65,95±12,56 (dağılım aralığı=21-85 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; erkek hastaların yaş ortalamaları 67,32±9,63, kadın hastaların ise yaş ortalamaları 64,29±15,37 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda erkek ve

kadın hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.860). Çalışmamızda tanı anında yapılan fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; olguların 14'ünde (%18,7) pozitif cilt bulgusu, 16'sında (%21,3) nörolojik bulgular ve 1 olguda (%1,3) pozitif eklem bulgusu saptanmıştır.

Çalışmamızda tanı sırasında elde edilen hemogram alt parametrelerinin dağılımı tablo 5'de sunulmuştur. Buna göre tüm olgularda ortalama 10,33±2,17 g/dL hemoglobin, 30,81±6,56 % hemotokrit, 85,05±8,75 fl MCV, 9.67±5.79x10^9/L lökosit, 6.69±5.09x10^9/L nötrofil, 1.61±2.11x10^9/L lenfosit, 261,35±1034,05/l eozinofil, 1.04±2.12x10^9/L monosit ve 290.14±179.74x10^9/L trombosit sonuçları elde edildi (Tablo 5).

Tablo5. Olgularda hemogram alt parametrelerinin dağılımı.

Hemogram	**Min**	**Max**	**Ort±SS**
Hemoglobin (g/dL)	5,8	15,0	10,33±2,17
Hemotokrit (%)	16,8	46,0	30,81±6,56
MCV (fl)	62,0	107,0	85,05±8,75
Lökosit/L	760,0	39200,0	9672,26±5792,33
Nötrofil (x10^9/L)	50,0	36710,0	6697,16±5094,14
Lenfosit (x10^9/L)	100,0	18000,0	1610,27±2112,18
Eozinofil (x10^9/L)	0	8600,0	261,35±1034,05

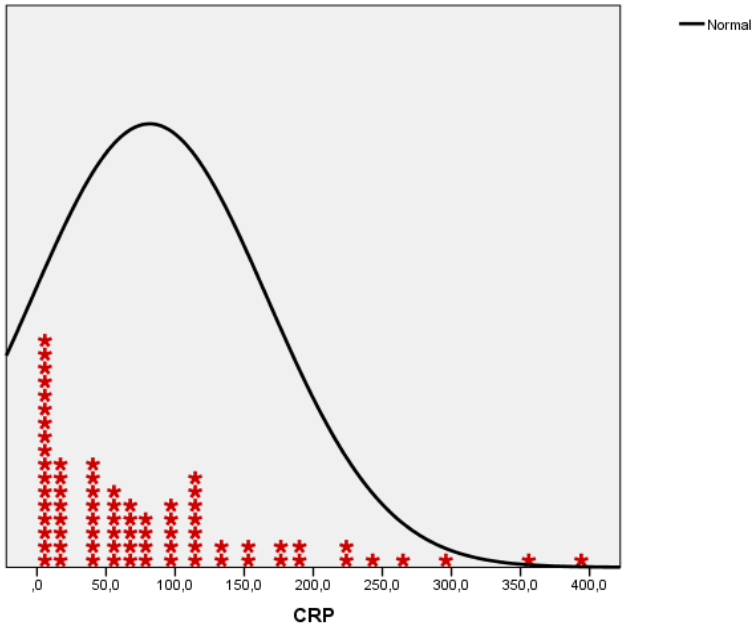
Monosit (x10^9/L)	20,0	17900,0	1047,02±2122,12
Trombosit (x10^9/L)	33.400	894.000	290.144±179.747

Çalışmamızda tanı sırasında elde edilen biyokimya laboratuar bulguları tablo 6'da sunulmuştur. Buna göre tüm olgularda ortalama 135,80±6,39 mmol/L sodyum, 4,34±0,68 mmol/L potasyum, 9,30±1,58 mg/dl kalsiyum, 3,28±0,59 g/dl albümin, 123,51±56,48 mg/dl glukoz, 81,51±85,28 mg/l CRP, 37,18±59,43 mg/dl CK, 52,59±85,73 U/L AST, 47,08±105,52 U/L ALT, 204,06±328,34 U/L ALP, 110,28±246,63 IU/L GGT, 377,80±343,68 mg/dl LDH, 46,78±28,61 mg/dL üre, 5,67±2,68 mg/dL ürik asit, 24,92±33,79 pg/ml PTH, 43,97±42,18 mm/h ESR, 0,33±1,08 IU/ml C peptid, 5,85±18,26 idrar Na, 8,59±27,25 µg/mL kortizol, 7,09±41,03 pg/m ACTH ve 0,92±5,04 µg/mL insulin değerleri elde edilmiştir (Grafik 1) (Tablo 6). Bunlara ek olarak olguların %10,7'sinde (n=8) onkonöronal antikor bakıldığı, sadece 2 vakada pozitif saptandığı görüldü.

Tablo6. Olgularda biyokimya laboratuar bulguları incelenmesi.

Biyokimya	**Min**	**Max**	**Ort±SS**
Sodyum (mmol/L)	110,0	147,0	135,80±6,39
Potasyum (mmol/L)	2,1	6,6	4,34±0,68
Albümin (g/dl)	2,0	4,5	3,28±0,59
Kalsiyum (mg/dl)	6,3	14,5	9,30±1,58
Glukoz (mg/dl)			

	52,0	344,0	123,51±56,48
CRP (mg/l)	0,2	394,0	81,51±85,28
Kreatinin Kinaz (mg/dl)	0,0	295,0	37,18±59,43
AST (U/L)	5,0	562,0	52,59±85,73
ALT (U/L)	4,4	710,0	47,08±105,52
ALP (U/L)	22,0	2541,0	204,06±328,34
GGT (IU/L)	8,0	1468,0	110,28±246,63
LDH (mg/dL)	106,0	1770,0	377,80±343,68
Üre (mg/dL)	10,6	138,0	46,78±28,61
Ürik Asit (mg/dL)	1,2	15,0	5,67±2,68
PTH (pg/ml)	0,0	156,0	24,92±33,79
Sedimentasyon (mm/h)	0,0	150,0	43,97±42,18
C peptid (IU/ml)	0,0	6,80	0,33±1,08
İdrar Na	0,0	111,0	5,85±18,26
Kortizol (µg/mL)	0,0	224,0	8,59±27,25
ACTH (pg/ml)	0,0	330,0	7,09±41,03
İnsulin (µg/mL)	0,0	41,0	0,92±5,04



Grafik 1**.** Örneklem grubumuzda CRP değerlerinin dağılımı.

Görüntüleme bulgularının dağılımı değerlendirildiğinde; olguların %10,7'sinde (n=8) direkt grafi, %85,3'ünde (n=64) BT, %69,3'ünde (n=52) MR, %70,7'sinde (n=53) PET , %10,7'sinde (n=8) EEG ve %9,3'ünde (n=7) EMG görüntülemesi yapılmıştır (Tablo 7).

Tablo7. Görüntüleme bulgularının dağılımı.

Görüntüleme Yöntemi	**Yok**		**Var**	
	Sayı	**Yüzde%**	**Sayı**	**Yüzde%**
Direkt Grafi	67	89,3	8	10,7
BT	11	14,7	64	85,3
MR	23	30,7	52	69,3
PET	22	29,3	53	70,7
EEG	67	89,3	8	10,7
EMG	68	90,7	7	9,3

Çalışmamızda gözlenen paraneoplastik sendromların dağılımı tablo 8'de sunulmuştur. Buna göre %20 oranı ile en sık Granulositoz(n=15) ve %18,7 oranı ile Hiperkalsemi (n=14) gözlenirken bunları sırasıyla; Uygunsuz ADH (%6,7), Trombositoz (%5,3) ve Seboreik keratoz (%5,3) izlemiştir (Tablo 8).

Tablo8. Paraneoplastik sendromların dağılımı.

Paraneoplastik Sendrom	**Sayı**	**Yüzde %**
Granulositoz	15	20
Trombositoz	4	5,3
Hiperkalsemi	14	18,7
Uygunsuz ADH	5	6,7
AMAN(akut motor aksonal nöropati)	1	1,3
Artrit	1	1,3
Duyusal polinöropati	1	1,3
Duyusal ve motor nöropati	1	1,3
Ektopik ACTH salınımı	1	1,3
Eozinofili	1	1,3
Eozinofilik dermatoz	1	1,3
Eritema nodozum,liken simpleks kronikus	1	1,3
Kemik iliği hipoplazisi	2	2,7
Limbik ensefalit	2	2,7
Lökoklastik vaskulit	2	2,7
Monositoz	1	1,3
Nekrolitik migratuar eritem	1	1,3
NUMB CHİN sendrom	1	1,3
OİHA	2	2,7
Otoimmun ensefalit	1	1,3
Otoimmun serebellit	1	1,3
Paraneoplastik serebellar sendrom	1	1,3
Paraneoplastik parkinsonizim	1	1,3
Polimiyaljiya romatika	1	1,3

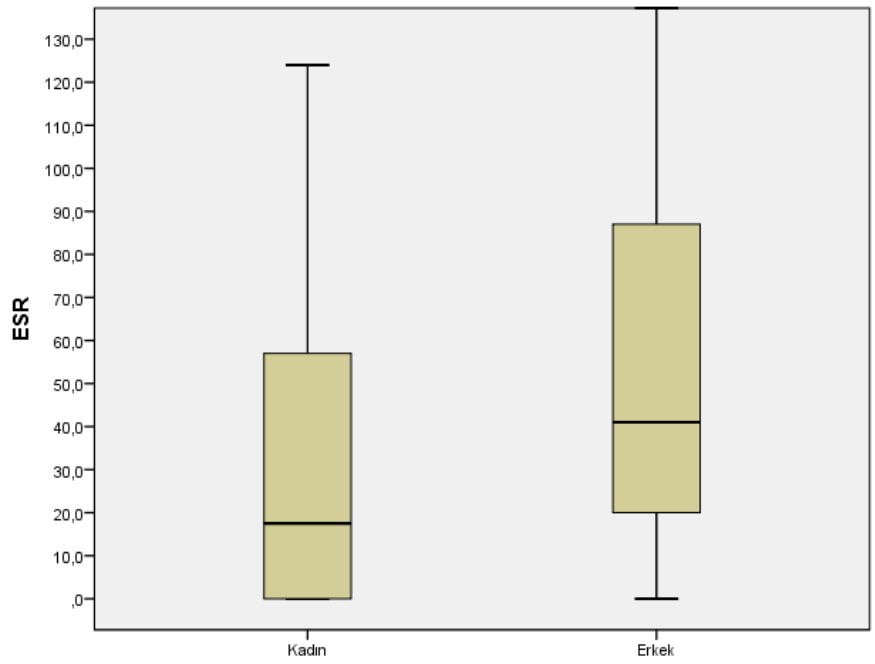
Progressif supranuklear palsi	1	1,3
Pulmoner trombemboli	1	1,3
Seboreik keratoz	4	5,3
Soğuk aglutinin hastalığı	1	1,3
Sweet sendromu	1	1,3
Trombositopenik mikroanjiyopatik hemolitik anemi	3	4,0
Urtiker	1	1,3
Yaygın Trombemboli	1	1,3
Total	**75**	**100,0**

Çalışmamızda sistemsel tutuluma göre paraneoplastik sendromların dağılımına bakıldığında %41,3 (n=31) oranında en sık Hematolojik, %26,7 (n=20) oranında Endokrinolojik, %14,7 (n=11) oranında Nörolojik, %12 (n=9) oranında Dermatolojik, %5,3 (n=4) oranında Romatolojik PNS görülmüştür. Sistemsel tutuluma göre dağılım Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo9. Paraneoplastik sendromların sistemsel tutulumuna göre dağılımı

Paraneoplastik sendromların sistemsel tutulum	**Sayı**	**Yüzde %**
Endokrinolojik	20	26,7
Nörolojik	11	14,7
Romatolojik	4	5,3
Dermatolojik	9	12
Hematolojik	31	41,3
Total	**75**	**100**

Çalışmamızda elde edilen laboratuar bulguları cinsiyete göre değerlendirildiğinde; ortalama ESR değerinin erkeklerde (54,22±44,38); kadınlara kıyasla (31,618±36,26) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.009) değerleri (Grafik 2) (Tablo 10).



Grafik 2. Ortalama ESR değerinin cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması.

Bununla beraber kadınlarda, erkeklere kıyasla ortalama ürik asit ve PTH değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek ve ortalama potasyum değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır (sırasıyla p-değerleri=0.014, 0.028 ve 0.016) (Tablo 10).

Tablo10. Laboratuar bulgularının cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Cinsiyet	Ortalama	Standart Sapma	p-değeri
Lökosit	Kadın	10528,82	6929,4	0,290
	Erkek	8961,95	4616,7	

Nötrofil	Kadın	7663,23	6351,4	0,206
	Erkek	5876,00	3596,2	
Lenfosit	Kadın	1882,05	2980,97	0,957
	Erkek	1379,25	844,04	
Hemoglobin	Kadın	10,12	2,09	0,479
	Erkek	10,50	2,24	
Hemotokrit	Kadın	30,05	6,63	0,309
	Erkek	31,45	6,51	
Trombosit	Kadın	284150,0	211096,7	0,320
	Erkek	295114,6	151500,8	
Üre	Kadın	48,93	29,72	0,584
	Erkek	45,00	27,90	
Ürik asit	Kadın	6,42	2,71	**0,014***
	Erkek	5,05	2,52	
Na	Kadın	135,88	7,56	0,540
	Erkek	135,73	5,33	
K	Kadın	4,15	0,66	**0,016***
	Erkek	4,49	0,66	
Ca	Kadın	9,48	1,95	0,790
	Erkek	9,15	1,18	
Albumin	Kadın	3,30	0,62	0,654
	Erkek	3,27	0,56	
ALT	Kadın	52,16	135,09	0,244
	Erkek	42,88	74,18	
AST	Kadın	60,85	114,08	0,628
	Erkek	45,73	52,47	
ALP	Kadın	180,52	216,54	0,750
	Erkek	223,58	399,88	
GGT	Kadın	150,79	354,34	0,456
	Erkek	76,68	79,96	
LDH	Kadın	402,11	321,10	0,225
	Erkek	357,63	364,04	
CRP	Kadın	78,40	83,66	0,721
	Erkek	84,08	87,54	
ESR	Kadın	31,61	36,26	**0,009***
	Erkek	54,22	44,38	
CK	Kadın	44,91	66,96	0,176
	Erkek	30,78	52,37	
İnsulin	Kadın	1,89	7,40	0,239
	Erkek	0,11	0,53	

C peptid	Kadın	0,60	1,45	0,082
	Erkek	0,11	0,56	
PTH	Kadın	31,83	35,02	**0,028***
	Erkek	19,20	32,03	
İdrar Na	Kadın	7,55	22,40	0,511
	Erkek	4,43	14,08	
Kortizol	Kadın	13,17	39,31	0,417
	Erkek	4,79	8,10	
ACTH	Kadın	14,78	60,39	0,453
	Erkek	0,72	3,78	
Glukoz	Kadın	120,29	54,81	0,664
	Erkek	126,25	58,41	

5. TARTIŞMA

Paraneoplastik sendromlar, bahsedildiği gibi tümör tarafından salgılanan hormon, peptid, sitokinler nedeniyle ve tümör dokusu ve konak doku arasındakı çapraz immun reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan ve bir çok organ ve sistemleri etkileyerek hastaların yaşam kalitesini düşüren pataolojik bozukluklardır. PNS tümörün tanı sürecinde muhtelif zamanlarda görülebilir. Örneğin nörolojik, romatolojik ve dermatolojik PNS'lar genellikle tümör tanısı koyulmadan önce ortaya çıkar. Bunun aksine endokrinolojik, hematolojik PNS'ler genellikle tümör teşhis edildikten sonra görülür. Bu yüzden de PNS'lerin erken teşhis edilmesi tümörün tedavi edilebilir erken evrede saptanması açıSIndan önemlidir.

Genel olarak PNS'ler az görülen sendromlar olduğundan bu yönde literatür çalışmaları da azdır.

Bizim çalışmamızda malignite ön tanısı ile retrospektif olarak taradığımız 981 hastadan 75'de PNS saptanmıştır. Çalışmamızda literatüre uygun olarak en sık görülen 5 ana grupta PNS görüldü. Bunlar %26,7 (n=20) oranında Endokrinolojik, %14,7 (n=11) oranında Nörolojik, %41,3 (n=31) oranında Hematolojik, %12 (n=9) oranında Dermatolojik, %5,3 (n=4) oranında Romatolojik PNS olarak görülmüştür. Genel olarak PNS dağılımına baktığımızda

%20 (n=15) granulositoz ve %18,7 (n=14) oranı ile en sık hiperkalsemi, sonra sırasıyla %6,7 (n=5) oranı ile uygunsuz ADH, %5,3 (n=4) oranı ile trombositoz ve yine %5,3 (n=4) oranı ile seboreik keratoz izlenmiştir. Çalışmamızda hiperkalsemi %43 (n=6) oranı ile en sık non-Hodgin lenfoma ile ilişkili bulunmuş. Bundan sonra sırasıyla %21,4 (n=3) akciğer kanseri, %14,3 (n=2) jinekolojik ,%7,1 (n=1) gastrointestinal sistem, %7,1 (n=1) meme kanseri, %7,1 (n=1) primeri bilinmeyen adenokanser ilişikili bulunmuştur.

E.M.Newman ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletlerinde hiperkalsemi saptanan 212 askeri gaziler üzerinde yapılan retrospektif çalışmada %29 (n=59) hastada malign hastalık bulunmuştur. Bunlar arasında akciğer kanserleri %29 (n=17) oranı ile en sık ilişkili kanser olarak saptanmıştır[64].

N.Asonitis ve ark., yapdığı retrospektif literatür taramasında malign hiperkalseminin en sık etiyolojik nedeni %80 PTHrP salgılanması yoluyla oluşan hormonal hiperkalsemi olarak görülmüş ve bu yolakla en sık hiperkalsemi yapan tümörler de skuamoz hücreli kanserler, meme, böbrek, jinekolojik kanserler ve daha az sıklıkla Hodgin ve non-Hodgin lenfoma olduğu belirtilmiştir[18].

SİADH sendromu çalışmamızda %6,7 (n=5) hastada görüldü. İlişkili olarak 2 non-Hodgin lenfoma, 1 kolon adenokanser, 1 konajiyosellür karsinom, 1 meme invaziv duktal karsinom vakası saptandı. Literatürde SİADH en sık KHAK vakalarında görülmüştür[22]. Çalışmamızda KHAK ilişkili uygunsuz ADH sendromunun daha az sıklıkla saptanmasının nedenini Akciğerde kitle saptanan hastaların ileri değerlendirilmesinin sıklıkla Göğüs Hastalıkları kliniğinde yapılması ile ilişkilendiriyoruz.

Çalışmamızda 1 vakada karaciğer nöroendokrin karsinomuna eşlik eden ektopik ACTH salınım sendromu saptandı.

Çalışmamızda 2 hasta onkonöronal antikor pozitifliği görülmüştür. 1 hasta anti CV2 + ile beraber paraneoplastik ensefalit saptanmıştır. Tanısal tetkikleri hasta kaybedildiğinden dolayı tamlanamamış, lakin, klinik, görüntüleme ve laboratuar değerlendirmelerle beraber literatüre de uygun olarak KHAK olarak düşünülmüştür.

S. H. Gultekin ve ark., Limbik ensefalit saptanan 50 hasta üzerinde yaptığı rektospektif çalışmada akciğer kanseri (%50), özellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) (%40) en sık bulunan tümör olarak bildirilmiştir[65].

Bir vakamız anti–Yo pozitifliği ile beraber otoimmun serebellit tanısı almıştır. İlişkili malignite nüks over kanseri olarak saptanmıştır. Yine literatür

taramalarında da anti-Yo pozitifliği meme ve over kanserleri ile ilişkili görülmüştür[47].
Yine bir hastada prostat kanserine eşlik eden NUMB CHİN sendromu saptanmıştır. Bu vakada onkonöronal antikor bakılmamış, kranial BT ve MRG ile beyin metastaz olmadığı belirtilmiştir. BOS örneğinin patolojik değerlendirilmesinde tümör hücreleri görülmemiştir. Literatürde de NUMB CHİN sendromunun bilinmeyen mekanizmalarla paraneoplastik olarak görülebileceyi bildirimiş, lakin, kanıtlı vaka bildirisi saptanmamıştır[66].

Çalışmamızda paraneoplastik haraket bozukluğu olan 3 hasta tespit edilmişdir. Bunlar akciğer kanseri tespit edilen 1 hastada parkinsonizm bulguları, mide adenokanser tespit edilen 1 hastada progressif supranuklear palsi, mesane kanseri saptanan 1 hastada paraneoplastik serebellar sendrom olarak görüldü. Üç hastanın hiç birine onkonöronal antikorlar bakılmamıştır, kranial BT ve MRG ve klinik – nörolojik değerlendirmeler ile beraber nörologlar ile yapılan ortak değerlendirme ile paraneoplastik haraket bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Lakin, literatürde paraneoplastik progressif supranuklear palsi 2 vakada tanımlanmıştır. Bir vaka B hücreli lenfoma, 1 vaka ise bronkojenik karsinom olarak belirtilmiştir[67]. Bu uyumsuzluğun, muhtemelen çalışmamızdakı hastaların ileri yaşta olması, ileri evre malignite tanısı koyulması nedeniyle tetkiklerinin tamamlanamaması sonucu ortaya çıktığı kanısındayız.

Literatüre uygun olarak çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Beklendildiği üzere paraneoplastik sendrom tespit edilmiş hastalara ileri yaşlı hastalar olarak görülmüştür.
Çalışmamızda total 4 hastada Romatolojik paraneoplastik sendrom tanımlanmıştır. Paraneoplastik Romatolojik sendromların daha az saptanmasının muhtemel nedeni çalışmamızın retrospektif olması , bu sendromların normal hastalık grupu olarak da sık görülmesi ve paraneoplastik sendrom olarak beliritlmesindeki tanısal zorluklulardır.
Çalışmamızda en sık saptanan paraneoplastik grup %41,3 (n=31) oranında Hematolojik paraneoplastik sendromlardır. Hematolojik paraneoplastik sendromlar arasında da en sık görülen %48 oranında (n=15) granulositoz

olmuştur. Paraneoplastik granulositozun kesin tanısı için G-CSF ölçümü yapılamadığından, dışlama tanısı olarak kabul edilmiştir.
Üç olguda trombotik mikroanjiyopatik hemolitik anemi (TMA) saptanmış, Literartüre uygun olarak TMA saptanan 2 hasta meme kanseri, 1 hasta POEMS ilişkili görülmektetir. K. Lechner ve ark., mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) saptanan 168 olgu üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada en sık ilişkili tümörler mide kanseri (n=44), meme kanseri(n=36), prostat kanseri (n=23) vakada görülmüş, küçük bir grupda da Hodgin lenfoma, non-Hodgin lenfoma ve Multipl myelom ilişkili MAHA saptanmıştır[68].
Çalışmamızda 2 olguda otoimmun hemolitik anemi, 1 olguda soğuk aglutinin hastalığı saptanmıştır. I. S. Nenova ve ark., yaptığı retrospektif çalışmada 1083 solid tümör tanılı hastada otoimmun hastalıklar taranmış. %1,29 (n=14) vakada paraneoplastik otoimmun sendromlar saptanmış. Bunlar arasında en sık görülen vaskulit ve otoimmun hemolitik anemi olmuştur (uygun olarak her biri 3 hastada görülmüşdür). Hemolitik anemi prostat ve over kanserlerinde görülmüştür[69]. Bizim çalışmamızda da her 2 otoimmun hemolitik anemi prostat ve over kanserinde, soğuk aglutinin hastalığı ise mide adenokanser vakasında bildirilmiştir.

Çalışmamızda %12 (n=9) oranında Dermatolojik paraneoplastik sendromlar saptanmıştır. Bunlar arasında %44,4 (n=4) oranında en sık görülen seboreik keratoz olmuştur. Dermatolojik paraneoplastik sendromların çalışmamızda nispeten az görülmesinin nedeni muhtemelen bu hastaların ilk başvurularının Dermatoloji kiliniği olması ile ilişkilendirdik.
Bir hastada MDS ilişkili nekrotizan migratuar eritem saptandı. Literatür çalışmlaraında da glukoganoma olmadan MDS'e ile ilişkilendirilmiş nekrotizan migratuar eritem vaka sunumlarının olduğu bildirilmiştir[70].
Bir olguda in-situ özofagus karsinomu saptanmış, cilt lezyonları ön planda Sweet sendromu olarak düşünülmüş, lakin cilt lezyonlarının patolojik değerlendirlmesi yetersiz olmuştur. Yine literatür çalışmalarında Sweet sendromu en sık hematolojik malignitelerle, daha az sıklıkla gastrointestinal sistem maligniteleri ile de ilişkili bulunmuştur[71].

Temel tanısal testler incelendiğinde, çalışmamızda erkeklerde ESR değerinin kadınlara kıyasla yüksek saptandığı görülmüştür. Bu sonuç ESR bakılan kadın ve erkek hastaların sayının eşit olmadığından anlamlı kabul edilmemiştir.

6. SONUÇ

Paraneoplastik sendromların saptanması tümörün erken evrede saptanması ve tedavi edilmesi için önemlidir. PNS tümör tanısı koyulmadan önce, tanı sırasında, tedavi sırasında ortaya çıkabilir. Nörolojik, romatolojik ve dermatolojik PNS'ler genellikle tümör tanısı koyulmadan önce ortaya çıkar. Bu yüzden de bu sendromların tanımlanması önem arzetmektedir. Çalışmamızda da en sık görülen paraneoplastik sendromlar Endokrinolojik, Nörolojik, Hematolojik, Dermatolojik ve Romatolojik PNS olarak saptanmıştır. Paraneoplastik sendromların prevelans ve insidansının göstermek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktatır.

Kaynaklar

1. Dalmau, J.O. and J.B. Posner. *Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system*. in *Seminars in oncology*. 1997.
2. Baijens, L. and J. Manni, *Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck. Four cases and a review of the literature.* European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, 2006. **263**(1): p. 32-36.
3. Pelosof, L.C. and D.E. Gerber. *Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Elsevier.
4. Bergman, P.J., *Paraneoplastic syndromes.* Small Animal Clinical Oncology, 4th ed.(Withrow, SJ and Vail, DM eds.), Saunders, Philadelphia, 2007: p. 77-94.
5. Henry, K. *Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment*. in *Seminars in diagnostic pathology*. 2019. Elsevier.
6. Agarwala, S.S., *Paraneoplastic syndromes.* Medical Clinics, 1996. **80**(1): p. 173-184.
7. Reisch, N. and M. Reincke, *Endokrine paraneoplastische Syndrome.* Der Internist, 2018. **59**(2): p. 125-133.
8. Onyema, M.C., E.E. Drakou, and G.K. Dimitriadis, *Endocrine abnormality in paraneoplastic syndrome.* Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022: p. 101621.
9. Dimitriadis, G.K., et al., *Paraneoplastic endocrine syndromes.* Endocr Relat Cancer, 2017. **24**(6): p. R173-R190.
10. Kanaji, N., et al., *Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer.* World journal of clinical oncology, 2014. **5**(3): p. 197.
11. Stewart, A.F., *Hypercalcemia associated with cancer.* New England Journal of Medicine, 2005. **352**(4): p. 373-379.
12. Mirrakhimov, A.E., *Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management.* North American journal of medical sciences, 2015. **7**(11): p. 483.

13. Sternlicht, H. and I.G. Glezerman, *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options.* Therapeutics and clinical risk management, 2015. **11**: p. 1779.
14. Rosner, M.H. and A.C. Dalkin, *Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia.* Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2012. **7**(10): p. 1722-1729.
15. Grill, V. and T.J. Martin, *Hypercalcemia of malignancy.* Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2000. **1**(4): p. 253-263.
16. VanHouten, J.N., et al., *Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(2): p. 580-583.
17. Mundy, G.R. and T.J. Martin, *The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management.* Metabolism, 1982. **31**(12): p. 1247-1277.
18. Asonitis, N., et al., *Diagnosis, pathophysiology and management of hypercalcemia in malignancy: a review of the literature.* Hormone and Metabolic Research, 2019. **51**(12): p. 770-778.
19. Asonitis, N., et al., *Hypercalcemia of malignancy treated with cinacalcet.* Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports, 2017. **2017**(1).
20. Bartter, F.C. and W.B. Schwartz, *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.* The American journal of medicine, 1967. **42**(5): p. 790-806.
21. Tantisattamo, E. and R.C. Ng, *Dual paraneoplastic syndromes: small cell lung carcinoma-related oncogenic osteomalacia, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: report of a case and review of the literature.* Hawaii medical journal, 2011. **70**(7): p. 139.
22. Castillo, J.J., M. Vincent, and E. Justice, *Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients.* The oncologist, 2012. **17**(6): p. 756-765.
23. Kuriakose, S., et al., *Neuroendocrine carcinoma of the cervix presenting as intractable hyponatremic seizures due to paraneoplastic SIADH—a rare case report and brief review of the literature.* ecancermedicalscience, 2014. **8**.
24. Winquist, E., et al., *Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production.* Journal of clinical oncology, 1995. **13**(1): p. 157-164.
25. Nimalasena, S., A. Freeman, and S. Harland, *Paraneoplastic Cushing's syndrome in prostate cancer: a difficult management problem.* BJU international, 2008. **101**(4): p. 424-427.
26. Li, W.Y., et al., *Paraneoplastic Cushing's syndrome associated with bronchopulmonary carcinoid tumor in youth: A case report and review of the literature.* Oncology Letters, 2016. **12**(1): p. 69-72.
27. Garrido, M.J.M., et al., *Cushing's paraneoplastic syndrome as first manifestation of an adenocarcinoma of unknown origin.* Clinical and Translational Oncology, 2006. **8**(8): p. 621-623.

28. Richa, C.G., et al., *Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer.* Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports, 2018. **2018**.
29. Deldycke, A., C. Haenebalcke, and Y. Taes, *Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature.* Acta Clinica Belgica, 2018. **73**(4): p. 298-304.
30. GRUBU, T.H.Ç., *Hipofiz Hastaliklari Tani, Tedavi ve izlem Kilavuzu.* Ankara, Tiirkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Dernegi, 2009.
31. Nagy-Mignotte, H., et al., *Prognostic impact of paraneoplastic Cushing's syndrome in small-cell lung cancer.* Journal of Thoracic Oncology, 2014. **9**(4): p. 497-505.
32. Iglesias, P. and J.J. Díez, *Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia.* European journal of endocrinology, 2014. **170**(4): p. R147-R157.
33. DeLellis, R.A. and L. Xia, *Paraneoplastic endocrine syndromes: a review.* Endocrine pathology, 2003. **14**(4): p. 303-317.
34. Abdulhadi, B., C. Anastasopoulou, and P. Lekprasert, *Tumor-induced hypoglycemia: an unusual case report and review of literature.* AACE Clinical Case Reports, 2021. **7**(1): p. 80-83.
35. Gogna, G., N. Patel, and P. Bilinski, *Insulin-mediated hypoglycaemia secondary to recurrent clear cell renal carcinoma.* Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh, 2016. **46**(4): p. 238-240.
36. Kishi, K., et al., *Hypoglycemia induced by secretion of high molecular weight insulin-like growth factor-II from a malignant solitary fibrous tumor of the pleura.* Internal medicine, 2001. **40**(4): p. 341-344.
37. Wagner, S., et al., *Retroperitoneal malignant solitary fibrous tumor of the small pelvis causing recurrent hypoglycemia by secretion of insulin-like growth factor 2.* European urology, 2009. **55**(3): p. 739-742.
38. Glasheen, J. and M. Sorensen, *Burkitt's lymphoma presenting with lactic acidosis and hypoglycemia-a case presentation.* Leukemia & lymphoma, 2005. **46**(2): p. 281-283.
39. Wu, L., J. Wu, and H. Zhang, *Hypoglycemia-induced convulsive status epilepticus as the initial presentation of primary hepatic carcinoma.* Neurological Sciences, 2012. **33**(6): p. 1469-1471.
40. Lewis, M.A., A.W. Hendrickson, and T.J. Moynihan, *Oncologic emergencies: pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment.* CA: a cancer journal for clinicians, 2011. **61**(5): p. 287-314.
41. Nauck, M.A., et al., *Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(5): p. 1600-1605.
42. Lupsa, B.C., et al., *Autoimmune forms of hypoglycemia.* Medicine, 2009. **88**(3): p. 141-153.

43. Bodnar, T.W., M.J. Acevedo, and M. Pietropaolo, *Clinical Review: Management of Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia: A Clinical Review*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2014. **99**(3): p. 713.
44. Douillard, C., A. Jannin, and M.-C. Vantyghem. *Rare causes of hypoglycemia in adults*. in *Annales d'endocrinologie*. 2020. Elsevier.
45. HIZUKA, N., et al., *Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia*. Endocrine Journal, 1998. **45**(Suppl): p. S61-S65.
46. Grativvol, R.S., et al., *Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes.* Current oncology reports, 2018. **20**: p. 1-11.
47. Graus, F., et al., *Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes.* Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2021. **8**(4).
48. Graus, F., et al., *Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2004. **75**(8): p. 1135-1140.
49. Honnorat, J. and J.-C. Antoine, *Paraneoplastic neurological syndromes.* Orphanet journal of rare diseases, 2007. **2**(1): p. 1-8.
50. Berger, B., et al., *"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. **352**(1-2): p. 58-61.
51. Graus, F., et al., *Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients.* Brain, 2001. **124**(6): p. 1138-1148.
52. Grisold, W., et al., *Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis.* Therapeutic advances in neurological disorders, 2011. **4**(4): p. 237-248.
53. Loehrer, P.A., L. Zieger, and O.J. Simon, *Update on paraneoplastic cerebellar degeneration.* Brain Sciences, 2021. **11**(11): p. 1414.
54. Abou-Zeid, E., et al., *Morvan syndrome: a case report and review of the literature.* Journal of clinical neuromuscular disease, 2012. **13**(4): p. 214-227.
55. Liu, Z., et al., *Clinical characteristics of patients with paraneoplastic myelopathy.* Journal of Neuroimmunology, 2019. **330**: p. 136-142.
56. Sommer, C., et al., *Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin.* The Lancet, 2005. **365**(9468): p. 1406-1411.
57. Jitprapaikulsan, J., et al., *Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story.* Neuro-Oncology Practice, 2021. **8**(4): p. 362-374.
58. Davis, J.L., et al., *Paraneoplastic granulocytosis in metastatic melanoma.* Melanoma research, 2010. **20**(4): p. 326.

59. Stone, R.L., et al., *Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer.* New England Journal of Medicine, 2012. **366**(7): p. 610-618.
60. Puthenparambil, J., K. Lechner, and G. Kornek, *Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature.* Wiener Klinische Wochenschrift, 2010. **122**(7-8): p. 229-236.
61. Manger, B. and G. Schett, *Paraneoplastic syndromes in rheumatology.* Nature Reviews Rheumatology, 2014. **10**(11): p. 662-670.
62. Khan, F., H. Kleppel, and A. Meara, *Paraneoplastic Musculoskeletal Syndromes.* Rheumatic Disease Clinics, 2020. **46**(3): p. 577-586.
63. Dourmishev, L.A. and P.V. Draganov, *Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies.* World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(35): p. 4372.
64. Newman, E.M., et al., *Causes of hypercalcemia in a population of military veterans in the United States.* Endocrine Practice, 2006. **12**(5): p. 535-541.
65. Gultekin, S.H., et al., *Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients.* Brain, 2000. **123**(7): p. 1481-1494.
66. Smith, R.M., A. Hassan, and C.E. Robertson, *Numb chin syndrome.* Current pain and headache reports, 2015. **19**: p. 1-7.
67. Mehta, S.H., J.C. Morgan, and K.D. Sethi, *Paraneoplastic movement disorders.* Current neurology and neuroscience reports, 2009. **9**(4): p. 285.
68. Lechner, K. and H.L. Obermeier, *Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases.* Medicine, 2012. **91**(4): p. 195-205.
69. Nenova, I.S., et al., *Autoimmune phenomena in patients with solid tumors.* Folia Medica, 2016. **58**(3): p. 195.
70. Technau, K., et al., *Necrolytic migratory erythema with myelodysplastic syndrome without glucagonoma.* European Journal of Dermatology, 2005. **15**(2): p. 110-112.
71. Inomata, N., T. Sasaki, and H. Nakajima, *Sweet's syndrome with gastric cancer.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1999. **41**(6): p. 1033-1034.