



ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2021, 9(3): 370-374

## Hematolojik Malignitesi ve Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda RF ve ANTI-CCP Pozitiflik Oranlarının Saptanması

### Determination of RF and ANTI-CCP Positivity Rate in Patients with Hematological Malignancies and Solid Organ Malignancies

Samet Alkan<sup>1,4,\*</sup>, Bünyamin Kısacık<sup>2,4</sup>, Mehmet Yılmaz<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>.Manisa Celal Bayar Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa, Türkiye.

<sup>2</sup> Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.

<sup>3</sup>Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.

<sup>4</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

e-mail: smtalkan@hotmail.com, bunyamin.kisacik@yahoo.com, mmyilmaz246@hotmail.com

ORCID:0000-0003-3172-2770

ORCID:0000-0002-3073-9098

ORCID:0000-0002-1218-8165

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Samet Alkan

Gönderim Tarihi / Received:01.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1033413

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Paraneoplastik artrit bulguları birçok romatizmal hastalığı taklit edebilmektedir. RF ve anti-CCP vaka sunumlarında ve çalışmalarda paraneoplastik artriti diğer romatolojik hastalıklardan ayırımında kullanılabilirliği araştırılan belirteçlerdendir. Çalışmalarda romatolojik nedenli artritlerde bu belirteçlerin sıklığı artmış gösterilmekle birlikte hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını gösteren çalışma yoktur. Bizde çalışmamızda hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını saptamayı planladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji ve onkoloji polikliniklerine başvuran yeni tanı almış hematolojik ve solid organ malignitesi olan 102 hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise aynı merkezde iç hastalıkları polikliniğine başvuran malign hastalık öyküsü olmayan 84 hasta alındı.

**Bulgular:** 186 hastanın tamamında Anti-CCP negatif olarak saptandı. RF çalışma grubunda 12 (Hematolojik malignite:3, Solid organ tümörü:9), kontrol grubunda 10 olmak üzere 22 hastada pozitif saptandı. Çalışma grubunda RF pozitifliği %11,76 olarak saptandı. Hematolojik malignite ve solid organ tümörü olan hastalarda RF ve Anti-CCP sıklığı normal popülasyona göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

**Sonuç:** Hasta grubu ve kontrol grubunda antikor pozitiflik oranlarının benzer saptanması paraneoplastik artrit ayırıcı tanısında kullanılan ve daha yaygın kullanılabilirliği araştırılan bu belirteçlerin artrit olmaksızın malignitelerle direkt ilişkili olmadığını düşündürülebilir. Ancak daha çok hasta ve farklı klinik tablolarda çalışmanın tekrarlanması faydalı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Anti-Sitrüline Protein Antikorlar, Artrit, Paraneoplastik Sendromlar, Romatoid faktör.

#### Abstract

**Objective:** Paraneoplastic arthritis may mimic many rheumatic diseases. In case reports and studies published to date, RF and anti-CCP have been studied as markers in differentiating paraneoplastic arthritis from other rheumatic disease. Although these studies have demonstrated increased levels of these markers in arthritis with rheumatoid origin, there is no study showing the prevalence of RF and anti-CCP in patients with hematological malignancy or solid organ tumors.

**Materials and Methods:** In this study, we aimed to evaluate the prevalence of RF and anti-CCP in patients with hematological malignancy and solid organ tumors. The study included total 102 patients with a hematological or solid organ malignancy who were admitted to the Hematology and Oncology outpatient clinics at Gaziantep University

Hospital. The control group comprised of a total of 84 patients without a history of malignancy who were admitted to internal medicine outpatient clinics.

**Results:** All participants were anti-CCP negative. 12 patient from study group (hematological malignancy=3, solid organ tumor=9) and 10 patients from control group tested positive for RF. The rate of RF positivity was 11.76% in the study group. The prevalence of RF and anti-CCP positivity in this group of patients with hematological malignancy or solid organ tumor was not significantly different, compared to the healthy population.

**Conclusion:** These findings may suggest that these markers which are used in the differential diagnosis of paraneoplastic arthritis and examined for more extensive utility may not be related to malignancies in the absence of arthritis. However, further large-scale studies conducted in the clinical setting are required to confirm these findings.

**Key Words:** Anti-Citrullinated Protein Antibodies, Arthritis, Paraneoplastic Syndromes, Rheumatoid Factor.

## 1. Giriş

Malign tümörlerin ya da metastazlarının, maligniteden uzak bölgedeki çeşitli organları etkilediği bilinmektedir. Paraneoplastik sendrom olarak bilinen bu durum, tanımlanmış veya henüz tanımlanmamış tümör dokusu ile anatomik bir ilişki içinde olmadan gelişen, metastaz veya direk tümör invazyonu ya da kompresyonu ile açıklanamayan, altta yatan malignitenin tedavisi ile düzelen belirti ve bulguları içerir [1]. Çeşitli solid tümör ve hematolojik malignitelerde tanımlanmış olan bu sendromun klinik sunumları içinde romatolojik hastalıklar da yer almaktadır. Hipertrofik osteoartropati, karsinomatoz poliartrit, dermatomyozit/polimiyozit ve vaskülitler paraneoplastik romatizmal sendromların en sık görülen tiplerindedir [2]. Paraneoplastik romatolojik sendromlar, kanserin tanısından önce tesadüfen ve tanıdan sonra ortaya çıkabilmekte veya kanserlerin nükslerinin habercisi olabilmektedir. Paraneoplastik romatolojik sendromların oluşumunda çeşitli faktörler aracı olabilir. Bu faktörler sadece malign hücre tarafından üretilmemekte aynı zamanda indirekt olarak malign hastalığın tetiklediği otoimmün ve diğer mekanizmaların artmış aktivasyonuna bağlı da oluşabilmektedirler [3].

Paraneoplastik sendrom bulguları birçok romatizmal hastalık bulgusunu taklit edebilmekle birlikte romatolojik hastalıklar ile ilişkili paraneoplastik sendromlardan bir diğeri ise kanser ilişkili artrit olarak bilinen paraneoplastik artrit (PA). Bazı hastalarda kanser ilk bulgu olarak artrit ile kendini gösterebilmektedir [4]. Paraneoplastik artrit erken romatoid artrit (ERA) ve diğer romatolojik nedenli artritlerden kesin ayıran bir yöntem yoktur. Bu konuda çalışmalar giderek artmakla birlikte henüz yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Romatoid faktör (RF) immunglobulin G (IgG) molekülünün Fc bölgesine karşı gelişen bir otoantikordur [5]. RF pozitifliği Romatoid Artrit (RA)'li hastalarda değişen oranlarda (%44-%90) bildirilmiştir. Hastalık süresi uzadıkça pozitif görülme ihtimali artmaktadır [6]. Fakat RA yanında diğer otoimmün hastalıklarda (örneğin; Sjögren's Sendromu), infeksiyöz hastalıklarda (örneğin; hepatitler, tüberküloz), sağlıklı popülasyonda ve yaşlı sağlıklı kişilerde de pozitif görülebildiği için özgüllüğü sınırlıdır [7].

Sıklık peptid içeren sitrulin antikorları anti-cyclic citrullinated peptide (Anti- CCP) RA için yeni ve RF'den

çok daha özgül bir parametre olarak bildirilmektedir. CCP'ye karşı oluşan antikorlar, çoğunlukla IgG sınıfındadır ve RA için %96,6 oranında özgüldür [8]. Hastalarda hastalığın erken aşamasında da tespit edilebilmektedir [9]. Bu antikorlar sitrulin içeren sentetik peptidlerin geliştirilmesi sayesinde ELİSA yöntemiyle kolayca tespit edilebilmektedir [10].

RF ve anti-CCP vaka sunumlarında ve çalışmalarda PA ile RA, ERA ve diğer romatolojik hastalıklar ayırımında kullanılabilirliği araştırılan belirteçlerdendir [11]. Çalışmalarda romatolojik nedenli artritlerde bu iki belirtecin sıklığı artmış gösterilmekle birlikte hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını veren bir çalışma yoktur. Böyle bir çalışmanın yapılması PA'yı diğer artritlerden ayırma önemli bilgiler verecektir. Biz de bu çalışmamızda hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını saptamayı planladık.

## 2. Materyal ve Metod

### 2.1 Hasta Popülasyonu

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Onkoloji polikliniklerine başvuran yeni tanı almış hematolojik ve solid organ malignitesi olan toplamda 102 hasta alındı. 18 yaşından küçükler, kemoterapi almış, romatolojik yakınması olan (eklem ağrısı vb), romatolojik veya otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak ise Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine başvuran malign hastalık öyküsü olmayan 84 hasta alındı. 18 yaşından küçükler, gebeler, kronik hastalığı olanlar, kronik ilaç kullanımı olanlar, romatolojik yakınması olanlar (eklem ağrısı vb), romatolojik veya otoimmün hastalık öyküsü olanlar kontrol grubuna dahil edilmedi. Çalışma öncesi çalışmadan elde edilecek verilerin kullanılabilir ve değerlendirilebilir olması için alınan hasta sayısının yeterliliği açısından "Power Analizi" yapıldı. Toplamda 186 hasta hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan grup ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, malignite türleri kaydedildi. Çalışma protokolünün amacı, materyal ve metodları, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve Etik Kurallarına uygun olarak

tasarlandığına ilişkin Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 31.10.2016 tarihli ve 286 sayılı etik kurul onay belgesi alınmıştır.

## 2.2 Laboratuvar Parametreleri

Her hastadan yaklaşık 5 cc kan örneği alındı. Çalışma için antikoagülsüz tüpe alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serum etiketlenmiş ependorf tüplere alınarak -30 °C'de saklandı. Hastaların demografik verileri ve malignite türleri bir forma kaydedildi. Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'nda çalışma için alınıp ayrılan serum örnekleri derin dondurucudan (-30 santigrat derece) alınıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Daha sonra örnekler RF türbidimetrik yöntemle (ROCHE-COBAS INTEGRA 400 plus), anti-CCP 2 makroeliza yöntemiyle (Abbott i System ARCHITECT) çalışıldı.

Anti-CCP'nin cut off değeri 5 IU/ml idi. Bu değer altında negatif üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi. RF'nin cut off değeri 15 IU/ml idi. Bu değer altında negatif üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi.

## 2.3 İstatistiksel Analiz

Tanıttıcı istatistik olarak sayı, yüzde, ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu One sample Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Verilerin özetlenmesinde sayı, yüzde, ortalama±standart sapma kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare testi ile test edildi. Normal dağılıma sahip olan sayısal veriler için 2 bağımsız grup arasında Student's t independent testi uygulandı. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi, 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Kruskal-Wallis'e göre anlamlı çıkan gruplar arasında hangi grupta anlamlı fark olup olmadığına bakılmak üzere Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve  $p < 0.013$  altı anlamlı kabul edilerek tekrar 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile test edildi.

## 3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'ndan 66, Hematoloji Bilim Dalı'ndan 36 olmak üzere toplamda 102 ve kontrol grubu olarak da İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan 84 olmak üzere genel toplamda 186 adet gönüllü alındı.

Hastaların cinsiyetleri (kadın/erkek) Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grupta 47/55, kontrol grubunun ise 42/42 olup gruplar arasında istatistik olarak cinsiyet yönünden anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo-1).

Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grubunun yaş ortalaması 52,44±17.24, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 46,46±19,15 yıl olarak saptandı.

Grupların yaşları arasında da istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo.1** Grupların demografik özellikleri

	Grup-1 n:102	Grup-2 n:84	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	47/55	42/42	0,474
Yaş(yıl)	52.44±17.24	46.46±19.15	0,093

Grup-1: Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grup  
Grup-2: Kontrol grubu

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplamda 186 hastanın tamamında Anti-CCP negatif olarak saptandı.

RF ise Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grupta 12 (Hematolojik malignite:3, Solid organ tümörü:9), kontrol grubunda 10 olmak üzere toplamda 22 hastada pozitif saptandı. Gruplar arasında RF pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan hastalarda RF pozitifliği %11,76 olarak saptandı. Yalnızca hematolojik malignitesi olanlar arasında RF pozitifliği %8,33 ve yalnızca solid organ tümörü olanlar arasında RF pozitifliği %13,63 olarak saptandı. Kontrol grubunda RF pozitifliği %11,9 olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar arasında RF pozitifliği olan hastalar ile RF negatif olan hastalar yaş açısından karşılaştırıldığında p değeri 0,998( $p > 0.05$ ) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Biz bu çalışmamızda hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını saptamayı planladık.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların tamamında Anti-CCP negatif olarak saptandı. Hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan hastalarda RF pozitifliği %11,76 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise RF pozitifliği %11,9 olarak saptanıp arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yine hematoloji ve solid organ grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde de kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmadı. RF pozitif hastaların kanser türlerine göre incelendiğinde de herhangi bir kanser türünde artmış RF pozitifliği saptanmadı. RF-yaş açısından pozitif grup ile negatif grup karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmadı.

Bir hastalık için iyi bir serolojik belirteç, hastalık için yüksek özgüllükte olmalı ve o hastalığı diğer hastalıklardan ayırabilmelidir. Schellekens ve arkadaşlarının RA'lı hasta gruplarında, başka romatizmal hastalığı olan hastalarda, enfeksiyöz hastalığı olan kişilerde ve sağlıklı bireylerde anti-CCP'yi ölçtükleri orijinal çalışmalarında anti-CCP antikorlarının RA için çok özgül (% 98) olduğu sonucuna vardılar [12]. Diğer bir çalışmada Lee DM ve Schur PH RA için anti-CCP için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 66 ve % 99; RF için

% 72 ve % 80 olarak buldular [13]. Bizim de çalışmamızda romatolojik hastalık öyküsü olmayan veya romatolojik semptomu olmayan hastaları dahil ettiğimizden dolayı RA için Anti-CCP özgüllüğünün %100 olarak bulunduğunu söyleyebilir.

Paraneoplastik artritler açısından net tarama önerilerinin ve özgül laboratuvar testlerinin olmaması önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Son yıllarda anti-CCP ve RF antikörler bu açıdan yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve literatürde bu konu ile ilgili yayınlar gün geçtikçe artmaktadır. Artrit ayırıcı tanısı yapılan hastada RF ve Anti-CCP pozitifliği romatolojik nedenli artritler lehine bir bulgu olarak kabul edilmekle birlikte literatürde bildirilmiş RF veya Anti-CCP pozitif PA olguları da mevcuttur [14]. Larson ve arkadaşları akciğer kanseri olan bir hastada gelişen Anti-CCP pozitif paraneoplastik poliartrit vakası, Kumar ve arkadaşları ise pankreas kanserli bir hastada gelişen Anti-CCP pozitif paraneoplastik poliartrit vakası sunmuşlardır [14-15]. Kısacık ve arkadaşları ise 65 vakalık literatürün en geniş paraneoplastik artrit serisini sundukları çalışmalarında 15 hastada RF pozitifliği ve 7 vakada Anti-CCP pozitifliği belirtmişlerdir. Kontrol grubu olarak aldıkları 50 ERA hastasında ise 24 RF pozitifliği ve 29 anti-CCP pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada ERA grubunda anlamlı olarak RF ve Anti-CCP sıklığı yüksektir ( $p<0.05$ ) [4].

RF ve Anti-CCP negatifliği dışında PA yı diğer romatolojik artritlerden ayırmada kullanılabilecek belirteçler laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, artrit tutuluş tarzı ve hastalığın demografik özellikleri sayılabilir [16]. Özellikle hematolojik malignitelere sekonder gelişen PA olgularında LDH anlamlı olarak yüksek saptanmaktadır. Artrit tutuluş tarzı olarak ise PA olgularında genellikle mono-oligoartrit şeklinde olmaktadır. Son olarak PA genellikle 40-59 yaş arası hastalarda görülmektedir. Ayrıca PA da artrit ani başlangıç göstermekte ve klasik romatolojik tedavilere tam yanıt vermemektedir [17].

Şimdiye kadar PA patogenezi açıklamak için tutarlı bir teori ileri sürülmemiştir. Son yıllarda RA hastalarında kullanılan yeni bir antikör da mutasyona uğramış sitrüline vimentine karşı gelişmiş otoantikördür (Anti-MCV). Diğer antikörlerden farklı olarak Anti-MCV düzeyleri hastalık progresyonu ile de ilişkili bulunmuştur [18]. Diğer bir yandanda sitrüline vimentin, epitelyal kanserlerde önemli bir tümör antijeni olarak kabul edilmiştir. Ayrıca sitrüline vimentin ekspresyon eden kanser hücrelerine karşı T hücresi aracılı immün yanıtlar tanımlanmıştır ve bunlar anti-tümör yanıtlarını tetikler [19]. Bu nedenle PA'nın en azından bazı biçimleri, özellikle sitrüline edilmiş proteinlere karşı antikör tepkileri olanlar, sitrüline edilmiş tümör antijenlerine karşı bağışıklık tepkilerine dayanabilir [20]. PA'nın patogenezi tam olarak açıklayabilmek için daha fazla sayıda özellikle immünojenik temelde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmaya davet ettiğimiz hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan hastaların tamamında Anti-CCP negatif olarak saptanırken, RF

pozitifliği %11,76 olarak saptanmıştır. Çalışmamız literatürde Anti-CCP nin malignitelere çalışıldığı en geniş seridir. Yeni bir test sayılabilecek Anti-CCP için sonuçların literatüre katılması değerlidir. Sonuçlarının PA serileri ile değerlendirilmesinde ve daha geniş serilerle çalışılmasında fayda vardır. Çalışmamızın dezavantajları arasında tüm malignite türlerinin çalışmaya dahil edilememesi ve eş zamanlı olarak PA olgularının çalışmaya dahil edilememesi sayılabilir. Çalışmaya daha çok malignite türünün dahil edilmesi ve daha geniş hasta popülasyonu ile çalışılması önerilmektedir. Ayrıca PA olguları da eklenerek daha kapsamlı bir çalışma yapılabilir.

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak paraneoplastik artrit kanserli hastalarda hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir ve çok çeşitli belirti ve bulgulara yol açabilir. Dolayısıyla birçok daldan hekim bu tablolarla karşılaşabilir. Özellikle ilk başvurusu paraneoplastik artrit olan hastalarda altta yatan malignitenin erken dönemde saptanabilmesi açısından ve ölüme yol açabilecek derecede ciddi paraneoplastik artrit erken tanı ve tedavisinin hayat kurtarıcı olması dolayısıyla paraneoplastik artrit iyi bilinmesi önemlidir. Hematolojik malignite ve solid organ tümörü olan hastalarda RF ve Anti-CCP sıklığı normal popülasyona göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu durum PA ayırıcı tanısında kullanılan ve daha yaygın kullanılabilecek araştırılan bu belirteçlerin artrit olmaksızın malignitelerle direkt ilişkili olmadığını düşündürülebilir. Ancak daha çok hasta ve farklı klinik tablolarda çalışmanın tekrarlanması farklı bilgiler verebilir. Çalışmamızı kısıtlı yapan bir nedende hematolojik malignitesi ve solid organ tümörü olan hastaları tek tek gruplar halinde çalışmamamızdır. Ancak kısa sürede yeterli hastaya ulaşılamayacağı için hastaları hematolojik malignitesi ve solid organ tümörü olan grup olarak tek grup halinde değerlendirmeye aldık. Yine belirli bir malignite türünde gelişmiş PA olgularının aynı maligniteye sahip kontrol grubu kullanılarak daha geniş serilerde çalışılması da faydalı olabilir.

#### 5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Bu çalışma 2016 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Dr. Samet Alkan'ın İç Hastalıkları uzmanlık bitirme tezi olarak yapılmış ve kabul edilmiştir. Ulusal Tez Merkezi tarafından 2016 yıl ve 478176 numara ile onaylanmıştır.

#### Referanslar

1. Szekanez, E, Andras, C, Sandor, Z, et al., Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases, *Autoimmun Reviews*, 2006, 6, 42-47.
2. Bojinca, V, Janta, I, Rheumatic diseases and malignancies, *Maedica (Bucur)*, 2012, 7(4), 364-71.
3. Valeriano, J. Malignancy and rheumatic disease, *Cancer Control*, 1974, 236-244.
4. Kısacık, B, et al., Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series, *International journal of rheumatic diseases*, 2014, 17(6), 640-5.

5. Maibom-Thomsen, S.L, Trier, N.H, Holm, B.E, Hansen, K.B, Rasmussen, M.I, Chailyan, A, et al., Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes, *PLoS One*, 2019, 14(6), e0217624.
6. Wasserman, A, Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management, *American Family Physician*, 2018, 97(7), 455-462.
7. Rönnelid, J, Turesson, C, Kastbom, A, Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis- Laboratory and Clinical Perspectives, *Frontiers in Immunology*, 2021,12, 685312.
8. Yang, X, Cai, Y, Xue, B, Zhang, B, Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody combined with rheumatoid factor in rheumatoid arthritis in Asia: a meta-analysis, *Journal of Internal Medicine Research*, 2021, 49(9), 3000605211047714.
9. Allard-Chamard, H, Boire, G, Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis, *Clinical Laboratory Medicine*, 2019, 39(4), 525-537.
10. Mun, S, Lee, J, Park, M, Shin, J, Lim, M.K, Kang, H.G, Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis, *Arthritis research and therapy*, 2021, 23(1), 31.
11. Silvério-Antônio, M, Parlato, F, Martins, P, et al., Gastric Adenocarcinoma Presenting as a Rheumatoid Factor and Anti-cyclic Citrullinated Protein Antibody-Positive Polyarthritis: A Case Report and Review of Literature, *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 2021, 8, 627004.
12. Schellekens, G.A, Visser, H, de Jong, B.A.W, et al., The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide, *Arthritis Rheumatology*, 2000, 43, 155-163.
13. Lee, D.M, Schur, P.H, Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases, *Annals of the rheumatic diseases*, 2003, 62, 870-874.
14. Larson, E, Etwaru, D, Siva, C, et al., Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature, *Rheumatology International*, 2011, 31, 1635-8.
15. Kumar, S, Sethi, S, Irani, F, et al., Anticycliccitrullinated peptide antibody-positive paraneoplastic polyarthritis in a patient with metastatic pancreatic cancer, *American Journal of Medical Science*, 2009, 338, 511-2.
16. Van Boekel, M.A.M., Vossenaar, E.R, et al, Autoantibody Systems in Rheumatoid Arthritis: Specificity, Sensitivity and Diagnostic Value, *Arthritis Research*, 4, 87-93, 2002.
17. Kleinert, S, La Rosée, P, Krüger, K, Rheumatische Krankheitserscheinungen bei hämatologischen Neoplasien [Rheumatoid symptoms in patients with hematologic neoplasms], *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2017, 76(Suppl 2), 38-45.
18. Zhu, J.N, Nie, L.Y, Lu, X.Y, Wu, H.X, Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2019, 57(11), 1668-1679.
19. Brentville, V.A, Metheringham, R.L, Gunn, B, et al., Citrullinated Vimentin Presented on MHC-II in Tumor Cells Is a Target for CD4+ T-Cell-Mediated Antitumor Immunity, *Cancer Research*, 2016, 76(3), 548-560.
20. Manger, B, Schett, G, Rheumatic paraneoplastic syndromes- A clinical link between malignancy and autoimmunity, *Clinical Immunology*, 2018, 186, 67-70.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

