



**T.C.**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ VE SOLİD ORGAN  
TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA RF VE ANTİ-CCP  
POZİTİFLİK ORANLARININ SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Samet ALKAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mehmet YILMAZ**

**KASIM-2016**

**T.C.**  
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ VE SOLİD ORGAN  
TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA RF VE ANTİ-CCP  
POZİTİFLİK ORANLARININ SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Samet ALKAN**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet YILMAZ**

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi **31.10.2016 tarihi ve 286 karar numarası** ile etik kurul onayı almıştır.

**TEZ ONAY SAYFASI**

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ VE SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ OLAN  
HASTALARDA RF VE ANTİ-CCP POZİTİFLİK ORANLARININ  
SAPTANMASI**

**Dr. Samet ALKAN**

**11.11.2016**

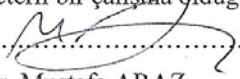
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

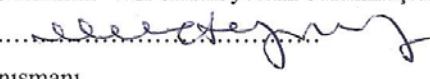
Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet YILMAZ

**TEZ JÜRİSİ:**

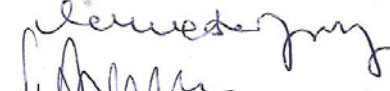
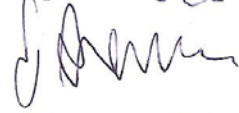
1. Prof. Dr. Mehmet YILMAZ

2. Prof. Dr. Ersin AKARSU

3. Prof. Dr. Kamile GÜL

4. Prof. Dr. Mehmet KORUK

5. Doç. Dr. Suzan TABUR

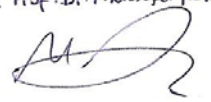
  




07.11.2016 tarihinde kurumdan ayrılmıştır.



Anabilim Dalı Bşk.  
Prof. Dr. Mustafa ARAZ



## I. ÖNSÖZ

Tez çalışmamda ve asistanlık eğitim sürecimde bana destek veren başta tez danışmanım **Prof. Dr. Mehmet Yılmaz** olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli çok değerleri hocalarıma, tezimin labaratuvar kısmındaki katkılarından dolayı Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Tekin Karşılıgil'e** 4 yıl boyunca beraber çalıştığım tüm personel, hemşire ve sevgili asistan arkadaşlarıma, şuan aramızda olmadığı için derinden üzüntü duyduğum kıymetini her geçen gün daha iyi anladığım babam merhum **Muhlis Alkan'a**, ilkokuldan asistanlık sürecime kadar hayati öneme sahip katkılarından dolayı kıymettar amcam merhum **İsmail Alkan'a**, canımdan çok sevdiğim benim için fedakarlığın her türlüünde bulunan emektar annem **Esme Alkan'a**, canımdan birer parça sevgili kardeşlerim **Nurşah, Ahmet, İsmail ve Şule'ye**, lise yıllarından beri her an her konuda desteğini hissettiğim can dostum **Mustafa Yazır'a**, son olarakta hayat arkadaşım can yoldaşım her daim iyi ve güzele dair ne varsa bana hissettiren fedakar eşim **Zeynet Alkan'a** sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

*Hastalarımın en ufak bir zararımın bile değil, hep her zaman yalnızca faydamın dokunması dileğiyle....*

## II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
SİMGE VE KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Paraneoplastik Sendromlar .....	3
2.1.1 Paraneoplastik Romatolojik Sendromlar.....	8
2.1.1.1 Paraneoplastik Artrit.....	11
2.2 Romatoid Faktör.....	11
2.3 Anti-Cyclic Citrullinated Peptide.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1 Hastalara Ait Özellikler .....	20
3.2 Laboratuvar Parametreleri.....	20
3.3 RF ve Anti- CCP Tayini.....	20
3.4 İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	28
7. KAYNAKLAR.....	29
8. EKLER.....	38

### III. ÖZET

## HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ VE SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA RF VE ANTI-CCP POZİTİFLİK ORANLARININ SAPTANMASI

Dr. Samet ALKAN  
Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları A.D  
Tez danışmanı: Prof. Dr. Mehmet YILMAZ  
Kasım 2016, 45 Sayfa

Paraneoplastik sendrom bulguları bir çok romatizmal hastalığı taklit edebilmektedir. Bu sendromlardan biride paraneoplastik artritir. RF ve anti-CCP vaka sunumlarında ve çalışmalarda paraneoplastik artrit diğ er romatolojik hastalıklardan ayırımında kullanılabilirliği araştırılan markırlardandır. Çalışmalarda romatolojik nedenli artritlerde bu markırların 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.

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 İç hastalıkları polikliniğine başvuran malign hastalık öyküsü olmayan 84 hasta alındı. Hastaların cinsiyetleri (kadın/erkek) çalışma grubunda 47/55, kontrol grubunun ise 42/42 olup gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Çalışma grubunun yaş ortalaması  $52.44\pm 17.24$ , kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $46.46\pm 19.15$  yıl olarak saptandı. Grupların yaşları arasında da istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ). 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. Gruplar arasında RF pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). 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. Bu durum paraneoplastik artrit ayırıcı tanısında kullanılan ve daha yaygın kullanılabilirliği araştırılan bu markırların artrit olmaksızın malignitelerle direkt ilişkili olmadığını düşündürebilir. Ancak daha çok hasta ve farklı klinik tablolarda çalışmanın tekrarlanması faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-CCP, RF, Paraneoplastik Artrit

#### IV. ABSTRACT

### DETERMINATION OF RF AND ANTI-CCP POSITIVITY RATE IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AND SOLID ORGAN MALIGNANCIES

Dr. Samet ALKAN

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet YILMAZ

Nov 2016, 45 Pages

Paraneoplastic syndromes may mimic many rheumatic diseases. Paraneoplastic arthritis is one of these syndromes. 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. In the present study, we aimed to evaluate the prevalence of RF and anti-CCP in patients with hematological malignancy and solid organ tumors.

The study included a total of 102 patients who were admitted to the Hematology and Oncology outpatient clinics at Gaziantep University Sahinbey Training and Research Hospital and who were recently diagnosed with a hematological or solid organ malignancy. The control group comprised of a total of 84 patients without a history of malignancy who were admitted to the internal medicine outpatient clinics of the same healthcare center. Female to male ratio was 47/55 in the study group and 42/42 in the control group, indicating no statistically significant difference ( $p>0.05$ ). The mean age was  $52.44\pm 17.24$  years in the study group and  $46.46\pm 19.15$  in the control group. There was no statistically significant difference in age between the groups ( $p>0.05$ ). All participants were anti-CCP negative.

A total of 22 patients including 12 in the study group (hematological malignancy=3, solid organ tumor=9) and 10 in the control group tested positive for RF. There was no significant difference in RF positivity between the groups ( $p>0.05$ ). 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. 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.

**Keywords:** Anti-CCP, RF, Paraneoplastic arthritis

## V. SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>AFA</b>	: Anti-filaggrin Otoantikorlar
<b>AKA</b>	: Anti-keratin Antikorları
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-cyclic Citrullinated Peptide
<b>Anti-MCV</b>	: Sitrillenmiş Vimentin Antikorları
<b>APF</b>	: Anti Perinükleer Faktör
<b>EBNA-1</b>	: Epstein Barr Nükleer Antijen 1
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>ERA</b>	: Erken Romatoid Artrit
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GIST</b>	: Gastrointestinal Stromal Tümör
<b>IgA</b>	: İmmunglobulin A
<b>IgE</b>	: İmmunglobulin E
<b>IgG</b>	: İmmunglobulin G
<b>IgM</b>	: İmmunglobulin M
<b>KHAK</b>	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>PA</b>	: Paraneoplastik Artrit
<b>PAD</b>	: Peptidilarginin Deiminaz
<b>PNET</b>	: Primitif Nöroektodermal Tümör
<b>POMC</b>	: Proopiomelanokortin
<b>PS</b>	: Paraneoplastik Sendrom
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SS</b>	: Sjögren Sendromu



**VI. TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo 1.</b> Paraneoplastik Sendromlar.....	7
<b>Tablo 2.</b> Gizli tümör düşündürebilecek romatizmal bulgular .....	9
<b>Tablo 3.</b> Paraneoplastik Romatolojik Sendromlar .....	10
<b>Tablo 4.</b> Rf pozitifliği yapabilen romatolojik hastalıklar.....	14
<b>Tablo 5.</b> Rf pozitifliği yapabilen romatoloji dışı hastalıklar .....	14
<b>Tablo 6.</b> Anti-CCP pozitifliği yapabilen romatolojik hastalıklar .....	19
<b>Tablo 7.</b> Anti-CCP pozitifliği yapabilen romatoloji dışı hastalıklar .....	19
<b>Tablo 8.</b> Grupların demografik özellikleri.....	22
<b>Tablo 9.</b> Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü hastaların patolojik alt tipleri.....	23
<b>Tablo 10.</b> Grupların RF pozitifliği açısından karşılaştırılması.....	24
<b>Tablo 11.</b> RF pozitifliği olan hastaların patolojik alt tipleri.....	25

**VII. ŞEKİL LİSTESİ**

- Şekil 1.** IgG molekülünün yapısı.....12
- Şekil 2.** IgG, IgM, Romatoid faktör, IgG veIgM kompleksi .....12



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

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 prezentasyonları içinde romatolojik hastalıklar da yer almaktadır. Hipertrofik osteoartropati, karsinomatöz 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 rekürrensının 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 bir çok romatizmal hastalık bulgusunu taklit edebilmekle birlikte romatolojik hastalıklar ile ilişkili paraneoplastik sendromlardan bir diğeri ise kanser ilişkili artrit olarak bilinen paraneoplastik artrittir (PA). Bazı hastalarda kanser ilk bulgu olarak artrit ile kendini gösterebilmektedir (4). Paraneoplastik artriti 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) IgG molekülünün Fc bölgesine karşı direk olarak gelişen otoantikordur (5). RF antikoru Romatoid Artrit (RA)'li hastaların % 79'unda bulunur (6). Fakat RA yanında diğer otoimmün hastalıklarda (örneğin; Sjögren's Sendromu), infeksiyöz hastalıklarda (örneğin; hepatitler, tüberküloz), sağlıklı popülasyonda (%3-5) ve yaşlı sağlıklı kişilerde de (%30-40) görüldüğü için spesifikliğı sınırlıdır (7).

Siklik peptid içeren sitrulin antikorları anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) RA için yeni ve RF'den çok daha spesifik bir parametre olarak bildirilmektedir. CCP'ye karşı oluşan antikorlar, çoğunlukla IgG sınıfındadır ve RA için %97 oranında spesifiktir (8). Hastaların %79 unda hastalığın erken aşamasında tespit edilebilir (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 markırlardandır (11). Çalışmalarda romatolojik nedenli artiritlerde bu iki markırın 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. Bizde bu çalışmamızda hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını saptamayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Paraneoplastik Sendromlar

Kanserli hastalarda ortaya çıkan klinik sorunların büyük çoğunluğu primer tümörün lokal invazyonundan, metastatik lezyonların doku ve organlar üzerindeki etkilerinden, infeksiyonlardan ve tedaviyle ilişkili yan etkilerden kaynaklanmaktadır. Öte yandan bazı hastalarda bu durumlardan bağımsız olarak çeşitli klinik tablolar görülmektedir. Primer tümörün kendisine veya metastazlarına ait fiziksel etkilerden kaynaklanmayan, ancak tümörün varlığına bağımlı olarak gelişen belirti ve bulgulardan oluşan klinik tablolara paraneoplastik sendrom (PS) olarak isimlendirilir (12). Bu tablo sıklıkla tümör hücreleri tarafından salgılanan hümöral faktörlerle ya da tümör hücrelerine karşı gelişen immun yanıtla ilişkilidir. Paraneoplastik sendromlar varlığı bilinen bir tümörün seyri sırasında ortaya çıkabildiği gibi, altta yatan bir tümörün ilk ve tek belirtisi de olabilir. Bu durumda paraneoplazinin tanısı kanserin erken evrede saptanabilmesi açısından önemlidir. Paraneoplazi kavramı ilk olarak 19. yüzyılda ortaya çıkmıştır. 1890 da Fransız doktor Auche mide, pankreas ve uterus kanserli hastalarda periferik sinir sistemi tutulumunu tanımlayarak ilk paraneoplazi olgularını bildirmiştir (13). 1949'da Guichard ve Vigno metastatik serviks kanserli bir hastada santral ve periferik nöropatiler saptadıklarında ilk defa "paraneoplastik" terimini kullanmışlardır (14). Daha sonra bu hastaya benzer sinir sistemi tutulumu olan üç kanser hastasının da otopsilerinde medulla spinaliste ve sinir köklerinde tümör hücrelerine rastlanmaması nedeniyle araştırmacılar "neoplastik" yerine "paraneoplastik" teriminin mevcut klinik durumu tanımlamakta daha uygun olduğunu düşünmüşlerdir (15). O zamandan günümüze kadar nörolojik, hematolojik, dermatolojik, nefrolojik, endokrinolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum ve kas-iskelet sistemi dahil olmak üzere bir çok organ veya sistemi içerebilen geniş bir paraneoplazi spektrumu tanımlanmıştır.

Kanserli hastaların yaklaşık %7-10'unda tanı sırasında, %50 kadarında da hastalığın seyri sırasında PS mevcuttur (16). Tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavi alanındaki gelişmelerin artmasına bağlı olarak kanserli hastaların sağ kalımının uzaması ile paraneoplazi prevalansının artacağı öngörülmektedir. Kanserlin seyrinde görülen direkt, metastatik veya tedaviyle ilişkili komplikasyonlarla kıyaslandığında çok daha seyrek görülmelerinden dolayı paraneoplazilerle ilgili prospektif çalışmalar

sınırlıdır. Buna karşılık sık görülen paraneoplazilerin bilinmesi önemlidir, çünkü bilinen tümör tanısı olmayan bazı hastalar PS kliniğiyle başvurabilir ve bundan sonra yapılan araştırmalar sonucu tümör varlığı gösterilebilir. Bu nedenle paraneoplazi ne kadar erken saptanırsa tümörün erken evrede yakalanma şansı o kadar artacaktır. Bazı durumlarda metastatik hastalığı taklit ederek tedavi sürecini komplike hale getirirken, bazı durumlarda da fatal seyrederek mortaliteye veya morbiditeye neden olabilir. Bazen de bir tümör belirteci gibi davranarak tümörün tedavisi ile alınan yanıt ile paralel olarak geriler ve hastalığın aktivitesindeki artış ile yeniden ortaya çıkabilir ya da şiddeti artabilir. Ne şekilde ve nasıl ortaya çıkarlarsa çıksınlar; paraneoplaziler, benzer kliniğe sahip paraneoplastik olmayan hastalıklar ile sık olarak karışmaktadır. Bu overlap, klinik şüpheye ek olarak radyolojik ve serolojik incelemelerin yapılması ile ortadan kaldırılabilir.

Önceleri paraneoplazilerin normal dokularda sentezlenmeyen veya baskı altında tutulan bazı genlerin alışlagelmişin dışında veya supresyondan kurtularak aşırı eksprese edilmesinden (derepresyon) kaynaklandığı düşünülmekteyken (17), daha sonra tümör hücrelerince sentezlenen bu maddelerin büyük çoğunluğunun peptid-protein yapıda hormon veya hormon-prekürsörleri olduğu ve bu prekürsörlerin biyolojik aktivitesinin vücuttaki normal hormonlara kıyasla çok daha düşük olduğu anlaşılmıştır (18). Tümör dokusundan ekstrakte edilen örneklerdeki hormon ve hormon prekürsörleri incelendiğinde, normal vücut dokularındakilere göre biyoaktivitelerinin aynı veya biraz daha düşük, ancak sentezlenen miktarlarının çok daha fazla olduğu saptanmıştır (19,20). Dahası, bu hormon ve hormon prekürsörlerinin normalde sentezlenmediği düşünülen dokularda dahi küçük miktarlarda üretildiği bulunmuştur (20). Örneğin bronş epitelinde küçük miktarda immunoreaktif adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prekürsörü olan proopiymelanokortin (POMC)' in üretilmesi. Bundan dolayı PS'larda artmış olan hormon yapımı için sık kullanılan bir tabir olan “ektopik” terimi yerine “ötopik” (normal dokularda eser miktarda üretilen immunoreaktif maddelerin o dokuya ait tümör hücreleri tarafından aşırı miktarlarda üretilmesi) terimini kullanmak daha doğru olabilir. Öte yandan fizyolojik üretim yerinden farklı bir dokuda az miktarda üretilen bu hormonların otokrin veya parakrin fonksiyonu dahi bulunmayabilir (20).

Tanımlandığı ilk günden bu yana paraneoplazilerin patogenezi ve patofizyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüş olsa da, bugün için tamamına yakınının tümör

hücrelerince üretilen bazı hormonlar, peptidler ve uzun veya kısa etkili sinyal moleküllerine bağlı olarak ya da tümör-ilişkili antijenlerle immun reaksiyonlar sonucu geliştiği bilinmektedir (21). Yine de literatürde her gün yeni paraneoplaziler tanımlanmakta ve yeni oluşum mekanizmaları ileri sürülmektedir. PS oluşumunda en sık görülen mekanizmalardan bazıları şunlardır:

**\*Tümör tarafından protein hormon veya hormon prekürsörlerinin artmış üretimi**

Birçok normal hücre otokrin veya parakrin fonksiyonları olduğu düşünülen çok küçük miktarlarda protein hormon veya prekürsörünü sentezler. Tümör hücrelerince sentezlenen benzer hormon prekürsörlerinin ise biyolojik aktiviteleri normal hücrelerde sentezlenen potent hormona kıyasla çok daha düşüktür, ancak sentezlenen molekül miktarı çok yüksektir. Paraneoplaziyle seyreden bir kısım tümörlerde ya bu şekilde düşük biyoaktiviteli prekürsörler aşırı sentezlenmektedir ya da prekürsör moleküller daha potent ürün veya ürünlere dönüşmektedir (19-21). Endokrinolojik paraneoplaziler genellikle bu mekanizma temelinde gelişmektedir ve buna en iyi örnek sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserlerinde (KHAK) görülen paraneoplastik Cushing sendromudur. KHAK'lerinin yaklaşık üçte birinde kanda ACTH ve POMC düzeyi yüksektir, ancak bunların sadece %1-2'sinde klinik Cushing sendromu ortaya çıkmaktadır (18). Bunun nedeni tümör hücrelerince kana salınan ACTH-benzeri maddelerin biyolojik aktivitelerinin çok düşük oluşudur. Normal hücrelerdeki POMC geni 3 ekzon içermektedir. P1 ekzonu upstream promoter'ı, P2 ekzonu translasyon başlatıcısı ve P3 ekzonu da periferik ise downstream promoter'ı olarak görev yapmaktadır. Normal hipofiz dokusunda P2 dominant iken, ektopik ACTH sendromuna yol açan tümör dokusunda P1'in ön planda olduğu görülmüştür. Normal periferik hücrelerde P3'ün kontrolü altında az miktarda ACTH-ilişkili moleküller üretilirken, tümör dokusunda artmış upstream promoter P1'in etkisiyle kontrolsüz üretim gerçekleşmektedir (20-22). Tümör hücrelerinde POMC'in sentez sürecindeki bu farklılık nedeniyle yüksek oranlarda üretilse dahi molekülde genetik instabilite ve işlevsel yetersizlik ortaya çıkmaktadır ki, yapılan çalışmalarda tümör hücreleri tarafından üretilen ve kana salınan bu ACTH-like materyalin düşük biyoaktiviteye sahip POMC fragmanları olduğu gösterilmiştir (23-25). KHAK'larının küçük bir kısmı (muhtemelen yüksek endoproteaz aktivitesine sahip olanlar) bu yüksek miktarda sentezlenen ancak düşük biyolojik

aktiviteye sahip POMC'ı biyolojik olarak aktif ACTH molekülüne dönüştürmekte ve özellikle bu hastalarda ektopik ACTH sendromuna bağlı Cushing sendromu ortaya çıkmaktadır (21,26).

**\* Tümörün indüklediği artmış steroid metabolizması**

Tümörün steroid metabolizmasını indükleyen bir enzim üreterek steroid prekürsörlerinden aktif hormon sentezine yol açması nadir görülen bir paraneoplazi mekanizmasıdır. Özellikle lenfomalarda tümör hücreleri yüksek oranlarda 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi eksprese ederler. Buna bağlı olarak 25-(OH) $_2$  vitamin D'den 1,25-(OH) $_2$  vitamin D sentezi artmıştır. Bu hastalarda hümöral hiperkalsemi görülür ve serum 1,25-(OH) $_2$  vitamin D düzeyleri yüksektir (27). Bazı granüloamatöz hastalıklarda da makrofajlar benzer mekanizma ile hiperkalsemiye yol açabilmektedir (28). Daha nadir görülen diğer bir örnek ise bazı hepatosellüler karsinom ve testis tümörü olgularında görülen artmış aromataz aktivitesidir (29-31). Bu durumda enzim indüksiyonuna bağlı olarak testosteron ve androstenedion gibi androjenlerin östrojenlere dönüşümü artmakta ve paraneoplastik jinekomasti ortaya çıkmaktadır.

**\* Tümör tarafından enzim veya fetal proteinlerin artmış üretimi**

Bazı kanserler fetal yaşamda embriyonik hücreler tarafından fizyolojik olarak eksprese edilen, erişkin hücrelerinde eksprese edilmeyen fetal proteinleri üretirler. Bu moleküller nadiren PS kliniğine yol açarlar ve klinik pratikte genellikle tümör belirteci olarak kullanılırlar (örneğin karsinoembriyonik antijen-CEA, alfa-feto protein-AFP ve alkalenfosfataz gibi) (21).

**\* Tümör tarafından artmış sitokin üretimi**

Normal koşullarda parakrin ve otokrin fonksiyonları olan bazı sitokinler, tümör hücreleri tarafından sentezlenerek paraneoplazilere yol açabilir. Özellikle hematolojik malignitelerde ve bazı solid tümörlerde görülen osteoklastları aktive ederek hümöral hiperkalsemiye yol açan başlıca sitokinler IL-1, 3 ve 6, prostaglandinler, TGF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  (lenfotoksin) ve TNF- $\beta$  (kaşektin)'dir (22, 33). Lökositoz ise sıklıkla hematolojik maligniteler, akciğer, pankreas ve mide tümörlerinde görülen bir paraneoplazidir. Paraneoplastik lökositozdan tümör hücrelerince üretilen G-CSF, GMCSF, IL-1 ve 3 sorumlu tutulmaktadır (33).



**\* Tümörün antikor yapımını uyarması**

İmmün sistem vücuttaki tümör hücrelerine karşı harekete geçtiğinde antikor üretimi başlar. Normal koşullarda gelişen antikorlar tümör hücrelerini tanımaya ve yok etmeye programlanmıştır, ancak tümör hücreleri normal doku antijenlerine benzer yapıda çok sayıda antijen ekspres ederler. Bu durumda ortaya çıkan antikorlar sağlıklı doku antijenleriyle çapraz-reaksiyona girerek doku hasarına neden olurlar (34, 35). Özellikle nörolojik PS'lerden bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

Tablo-1 de çeşitli organ ve sistemlere ait bazı paraneoplastik sendromlar gösterilmiştir (36).

Tablo-1: Paraneoplastik Sendromlar

<b>Sistem</b>	<b>Paraneoplastik Sendromlar</b>	<b>İlişkili Olabilecek Tümörler</b>
<b>Endokrin</b>	Cushing sendromu, Hiperkalsemi, Uygunsuz ADH salınımı sendromu, Hipoglisemi, Jinekomasti, Akromegali	Akciğer kanserleri, Lenfomalar, Mezotelyoma, Mesane, Timüs, Prostat, Pankreas, GIS, Baş-boyun, Endometrium, Beyin, Meme kanserleri
<b>Sinir Sistemi</b>	Limbik ensefalit, Paraneoplastik serebellar dejenerasyon, Lambert Eatonmiyasteni sendromu, Miyastenia gravis, Otonom nöropati, Subakut (periferik) duyusal nöropati	Akciğer kanserleri, Meme, Over ve Testis kanserleri, Sarkomlar, Hodgkin lenfoma
<b>Dermatoloji</b>	Akantozis nigrikans, Eritrodermi, Paraneoplastik pemfigus, Leser-Trélat sendromu, Sweet sendromu	Over, Meme, Akciğer ve GIS kanserleri, Lenfomalar, Lösemiler ve Multipl Myelom
<b>Hematoloji</b>	Eritrositoz, Granülositoz, Eozinofili, Trombositoz, Tromboflebit,	Renal hücreli kanser, Hepatosellüler kanser, Serebellarhemanjiyom,

	Nonbakteriyel trombotik endokardit	Akciğer, GİS, Beyin, Pankreas, Mide, Over, Prostat, Akciğer kanserleri, Melanom, Lenfoma, Sarkomlar, Jinekolojik tümörler, Genitoüriner Sistem tümörleri
<b>Romatolojik</b>	Polimyozit, Dermatomiyozi, Hipertrofik osteoartropati, Lökositoklastik vaskülit, Paraneoplastik Artrit	Meme, Akciğer ve GİS kanserleri, Lenfomalar, Lösemiler ve Multipl Myelom

\*GIS:Gastrointestinal Sistem

### 2.1.1 Paraneoplastik Romatolojik Sendromlar

Paraneoplastik romatizmal sendromlar tümör tanısından önce, tanı anında (%10), veya tümör tanısı konduktan sonra (%50) ortaya çıkabilmektedir (37). Tümörün tedavisine, eşlik eden infeksiyonlara ve nutrisyonel eksikliklere bağlı romatizmal bulgular paraneoplastik sendromlar içinde yer almamaktadır. Kesin tanı için direk tümör invazyonunun olmadığı gösterilmelidir (38).

Paraneoplastik romatizmal sendromların patogeneğinde çok sayıda mekanizmadan söz edilmektedir. Tümör tarafından üretilen ektojik salgısal faktörler; hormonlar, sitokinler, peptitler ve biyolojik olarak aktif proteinler kas iskelet sistemini etkileyerek değişik klinik bulgulara neden olabilmektedir. Tümör dokusundaki anormal damarlanma sonucu normal dolaşımda olmayan bazı maddeler dolaşıma geçerek antijenik reaksiyonlara neden olmaktadır ve normal fizyolojik fonksiyonları bozmaktadır (39). İmmün sistem hücreleri tümör antijenlerine karşı oluşturdukları antikorları normal dokulara karşıda oluşturarak otoimmün hastalıkların tetiğini çekmektedir (40).

Paraneoplastik sendromların klinik seyri genellikle primer tümöre paralel seyir göstermektedir. Semptomlar; malignite durumlarında görülmeyen, iyi bilinen otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler ve diğer kemik, eklem, kas ve yumuşak doku

hastalıklarını taklit etmektedir. Altta yatan tümörün tedavisi paraneoplastik romatolojik sendromların iyileşmesine neden olurken, tümörün rekürrensi durumunda bulgular tekrar ortaya çıkmaktadır (41).

Günlük pratikte, romatizmal tedaviler faydasız olduğunda veya romatizmal semptomlar tedaviye rağmen uzun süre devam ettiğinde, gizli malignite olabileceği dikkate alınmaktadır (42). Sistemik inflamasyonu olan bir hastanın başarılı tedavisi için ayırıcı tanısının iyi yapılması (neoplazi, infeksiyon veya sistemik otoimmün hastalık) gerekmektedir. Tablo 2’de hangi romatizmal bulguların varlığında gizli tümör düşünülmesi gerektiği özetlenmiştir (43, 44). Tablo 3 te ise paraneoplastik romatolojik sendromlar gösterilmiştir (45).

**Tablo 2: Gizli tümör düşündürebilecek romatizmal bulgular**

- \* Öncesinde malignite, kanserojenlere maruziyet ve ailede kanser öyküsü olması
- \* Bulguların İleri yaşta (>50 yaş) ortaya çıkması
- \* Konstitusyonel semptomların (ateş, halsizlik, kilo kaybı) olması
- \* Hızlı başlayan, alışık olmayan inflamatuvar artrit, çomak parmak, periostit, dermatomiyozit, kronik sebebi açıklanamayan vaskülit, refraktör Raynoud fenomeni ve fasiyit
- \* Paraneoplastik sendromun başlangıcı ile malignitenin ortaya çıkışı arasında yakın zamansal ilişki olması
- \* Kemik ve eklemlerde metastaz olmaması
- \* Sinoviyal sıvı kültürü ve kristal incelemesinin negatif olması
- \* Konvansiyonel medikal tedaviye yanıt alınmaması veya yetersiz yanıt alınması
- \* Altta yatan primer tümörün tedavisi ile semptomların iyileşmesi
- \* Tümör rekürrensi ile paraneoplastik semptomların tekrar ortaya çıkması

**Tablo-3:Paraneoplastik romatolojik sendromlar****\*\*\*Otoimmün sendromlar**

- Polimiyozit ve dermatomiyozit
- Lupus benzeri sendrom
- Skleroderma benzeri sendrom
- Karsinomatöz poliartrit (Romatoid artrit benzeri)
- Geç başlangıçlı Raynaud fenomeni

**\*\*\*Vaskülit sendromları**

- Atipik polimiyaljiya romatika
- Paraneoplastik nekrotizan vaskülit
- Poliarteritis nodoza benzeri vaskülit
- Diğer vaskülit tipleri (Wegener granülomatozu, digital gangren)

**\*\*\*Artropatiler**

- Hipertrofik osteoartropati
- Karsinomatöz poliartrit
- Relapsing polikondrit
- RS3PE sendromu
- Palmar fasiyit ve poliartrit
- Paraneoplastik erişkin Still hastalığı
- Amiloid artriti
- Paraneoplastik hiperürisemi ve gut
- Diğer artropatiler

**\*\*\*Diğer**

- Paraneoplastik osteomalazi
- Non-metastatik hiperkalsemi
- Refleks sempatik distrofi
- Eritema nodozum
- Eosinofil fasiyiti
- Pannikülit
- Eritromelalji

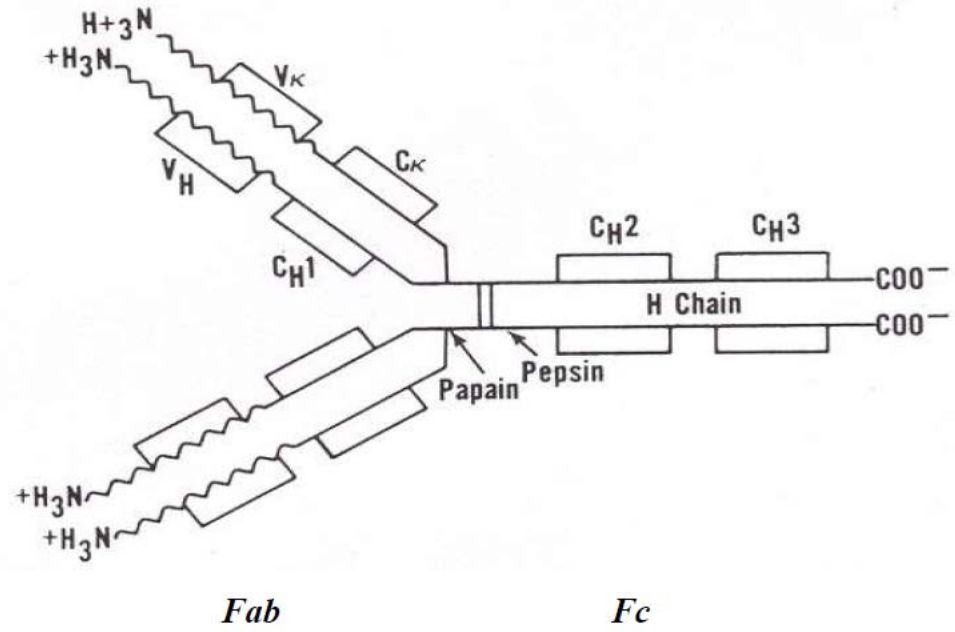
### 2.1.1.1 Paraneoplastik Artrit

Kanser ilişkili artrit olarakta bilinen PA paraneoplastik sendromlar içerisinde en sık görülenlerden biridir. PA klinik olarak hemen her romatolojik hastalığı taklit edebilmektedir. Genellikle yaşlı hastalarda görülmektedir. PA da klinik ani başlangıçlı ve hızlı seyirli olmaktadır. Hastaya PA diyebilmek için semptomların kanser tanısı konduğu zamandan en fazla 2 yıl içerisinde başlamış olması gerekmektedir. PA da artrit simetrik veya asimetrik olabilmekle birlikte genellikle alt ekstremitayı etkilemektedir. Hematolojik maligniteler ilişkili PA da simetrik artrit daha sık görülürken, solid organ tümörleri ilişkili PA da mono-oligoartrit daha sık görülmektedir. PA da esas tedavi diğer paraneoplastik sendromlarda olduğu gibi primer tümörün tedavisidir. Ancak semptomatik amaçlı non steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Romatoloji texbook ve literatüründe PA ile ilgili bilgi son derece kısıtlıdır. Kısacık ve arkadaşları tarafından yayınlanan paraneoplastik artrit serisi şu an literatürün en geniş serisi olarak yer edinmiştir. 65 vakalık bu çalışmanın sonuçlarına göre; PA hastaları daha ileri yaşta, semptomları daha ani başlangıçlı, otoantikörler sıklıkla negatif (Rf ve anti-CCP) ve daha çok mono-oligoartrit tarzında tutulum sergilemektedir. Ayrıca hematolojik malignitelerde laktat dehidrogenaz belirgin olarak yüksek saptanmıştır (4).

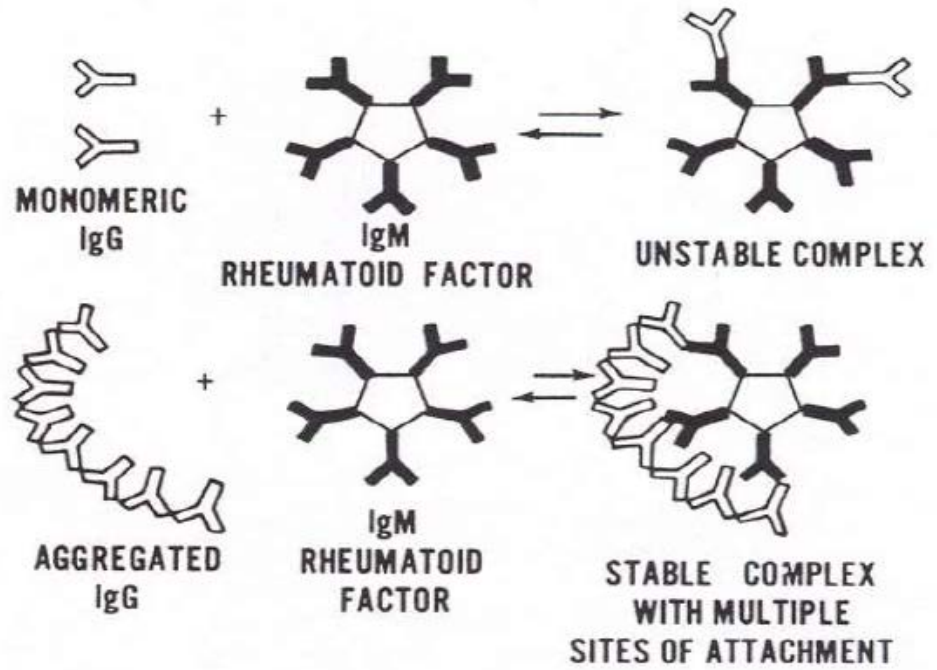
## 2.2 Romatoid Faktör

İlk kez 1940 yılında Waaler, romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikörleri ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglutine eden bir faktör gözlemiştir (46). Bunu takiben bu faktör romatoid faktör olarak isimlendirilmiştir. RF, insan IgG moleküllerinin (Şekil 1) Fc bölgesi (CH2, CH3 bölümleri)'ne karşı gelişen antikörlerdir. Bu antikörler, ekstrasvasküler bir immün kompleks hastalığı olan romatoid artritin belirleyici antikörleridir (47-49).

Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvıları, çok sayıda immünglobulin agregatları ve azalmış kompleman düzeyleri içerir. Bu bulgular RF'lerin romatoid eklem ve sinovyal dokuda immün kompleks formasyonuna (Şekil 2), kompleman tüketimine ve kronik doku hasarına yol açabileceğini düşündürmektedir (47,50,51).



Şekil 1: IgG molekülünün yapısı



Şekil 2: IgG IgM Romatoid faktör IgG ve IgM kompleksi

RF, 1987 yılında Amerikan Romatizma Birliği tarafından RA'nın laboratuvar kriterlerine dahil edilmiştir (52). RF'ler IgE IgM, IgA ve IgG sınıfından olabilirler. En sık görüleni IgM'dir ve RA hastalarının % 60-80'inde bulunur. IgG RF'nin kendiliğinden bağlanma kapasitesi vardır; bu kapasite immün sistemi aktive edebilen çok büyük komplekslerin oluşumuna yol açar (53). Agresif eklem inflamasyonu olan olgularda anlamlı derecede daha sık görülmesine rağmen RF'nin RA semptomları ile doğrudan ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Klinik olarak aşık RA'sı olan hastaların %20'sinde RF negatif olabilir (48, 49). Ancak RF, RA'ya spesifik değildir ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik romatik hastalıklar, çeşitli bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kriyoglobulinemi, parazitik hastalıklar ve hatta sağlıklı kişilerde de sıkça bulunur (47-49). SLE'li hastaların yaklaşık üçte biri RF pozitifdir (48).

RF için duyarlı kantitatif immunassaylere dayanarak bir çok sağlıklı kişide düşük seviyede RF bulunduğu inanılmaktadır. Bazı RA hastalarında RF, RA'nın belirti ve bulgularının ortaya çıkmasından 6 ay kadar sonra pozitifleşebilir. RF halen RA hastalarını RF pozitif (seropozitif) ve RF negatif (seronegatif) olarak ayırmak için temel testlerden biridir. Bir RA hastasında RF'nin yokluğu reiter sendromu, SLE, enfeksiyonlar ve metabolik hastalıklar gibi diğer artrit nedenlerini araştırmayı gerektirir. RF'nin juvenil romatoid artritte sıklıkla negatif olduğu unutulmamalıdır.

RF negatif erişkin RA'lerin bazıları, juvenil romatoid artrit in yetişkin yaşta başlayan formunu temsil edebilir (47-49).

Monoklonal ve poliklonal RF çalışmalarında, bazı nükleer bileşenler gibi IgG'den başka maddelere karşı polireaktif RF bağlanma spesifitesi gösterilmiştir (48). Polireaktif RF genellikle düşük afinitelidir ve sıklıkla IgM yapısındadır. Çapraz reaktivite özelliklerinin klinik ve genetik önemi iyi bilinmemektedir (49, 54).

RF, romatoid artritli hastaların % 70-80'inde pozitifdir. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda hastalık daha ağır seyrederek, romatoid nodüller ve vaskülit daha sık görülür. Ancak RA için spesifik değildir. Tablo 4 te RF pozitifliği yapabilen romatolojik hastalıklar ve Tablo 5 te RF pozitifliği yapabilen romatoloji dışı hastalıklar gösterilmiştir (55-57).

**Tablo 4. Romatoid Faktör pozitifliği yapabilen romatolojik hastalıklar**

RA  
SLE  
Skleroderma  
Mikst konektif bağ dokusu hastalıkları  
Sjögren sendromu  
Juvenil romatoid artrit  
Psöriatik artrit  
Gut

**Tablo 5. Romatoid Faktör pozitifliği yapabilen romatoloji dışı hastalıklar**

-**Viral enfeksiyonlar;** AİDS, enfeksiyöz mononükleaz, hepatit, influenza, aşılama  
-**Paraziter enfeksiyonlar;** Tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, filariazis  
-**Kronik bakteriyel enfeksiyonlar;** Tüberküloz, lepra, sifiliz, brusella, subakut bakteriyel endokardit, salmonella  
-**Kanserler;** Lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası  
-**Diğer hiperglobulinemik durumlar;** Kriyoglobulinemi, karaciğer hastalığı, sarkoidoz



RA'ya spesifik olmamasına rağmen RF pozitifliği RA'nın prognozunun belirlenmesinde önemli bir belirteçdir. RF varlığı daha aktif hastalıkla ve kemik erezyonlarının gelişmesi ile ilişkilidir (48, 49, 58).

Geleneksel aglutinasyon yöntemleri genellikle IgM-RF'yi ölçer. IgG ve IgA gibi izotipler enzim bağlı immunosorban incelemeler (ELISA) veya radyoimmunoassaylerle tespit edilebilirler (59). Jonsson ve arkadaşları, IgM ve IgA izotiplerinin kombine yükselmesinin RA için yüksek spesifitede olduğuna ve RA dışı hastalıklarda nadir görüldüğüne dair bulgular elde etmişlerdir. Bu çalışmada, RA hastalarında diğer RF pozitif hastalarla karşılaştırıldığında iki veya daha fazla RF izotipinde yükselme tespit edilmiştir. IgM ve IgA RF'nin kombine yükselmesi RF pozitif RA hastalarında % 52 oranında bulunurken diğer RF pozitif hastaların yalnızca 2'sinde (% 4) bulunmuştur (60, 61). Jonsson ve arkadaşları, RA spesifik RF izotipi paterninin tespitinin hastalığın kliniği tamamen farklılaşmadan, RA'nın erken döneminde özellikle yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır (61, 62).

Çalışmaların bir çoğu, IgA RF pozitifliğinin daha aktif RA, artmış eklem hasarı ve daha yüksek eklem dışı tutulum sıklığı ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedirler (62). Ancak, diğer çalışmalar IgA RF pozitifliğinin daha agresif RA ve artmış eklem hasarı ile ilişkili olmadığını bildirmektedirler (59).

Houssien ve arkadaşları, RF'yi ölçmek için farklı antijenlerin kullanımının RF izotipleri ve klinik değişkenlik arasındaki ilişkileri değiştirip değiştirmediğini araştırdılar. IgM ve IgA RF izotipleri tavşan IgG ve at IgG antijenleri ile ölçüldü. Tavşan IgG'sine karşı IgA RF ve IgM RF'leri pozitif olan RA hastalarında, negatif hastalara göre hastalık aktivitesi ve radyolojik hasar oranı daha yüksekti. At IgG'sinin antijen olduğu ölçümlerde bu farklılıklar benzerdi veya yoktu. Yalnızca IgM RF'si pozitif olan hastalarda hastalık, IgA RF pozitif (IgM RF (+) veya (-)) hastalardan daha hafif seyrediyordu (59).

Jonsson ve arkadaşları (63), IgA RF subklaslarının klinik etkilerini araştırdılar. IgA RF'si yüksek olan RA hastalarının neredeyse tümünde (59,60) her iki IgA RF subklasında artış gözlemlendi, diğer grupta bu oran % 67 idi (IgA RF'si yüksek olan bireyler için romatik olmayan semptomların 20/30'u). Eklem dışı tutulumu olan RA hastalarında, IgA RF ve her iki subklasın konsantrasyonlarının yüksek olmasına eklem dışı lezyonları olmayan hastalara göre daha sık rastlanır. Her iki IgA RF subklasının

konsantrasyonlarındaki yüksekliğin RA için IgA RF yüksekliğinden daha spesifik olabileceğini bulmuşlardır.

IgG RF, şiddetli RA'sı olan hastaların bir çoğunun serum ve sinovyumunda bulunur (64). IgG RF için rutin ölçüm yöntemlerinde bazı zorluklar mevcuttur: IgG RF'nin kolayca ölçülebilmesi için ortamda sıklıkla mevcut olan polivalan IgM RF'nin jel filtrasyonu veya diğer yöntemlerle ortadan kaldırılması gerekir.

IgG RF soğukta çökebilir, sıklıkla monoklonaldır ve kriyoglobulinemi veya RA dışı hastalıklarda da tespit edilebilir (65). Romatoid vaskülit veya hiperviskozite sendromu olan hastalarda IgG RF seviyeleri tedaviye yanıtın izleminde yardımcı olabilir (66).

### **2.3 Anti-Cyclic Citrullinated Peptide(Anti-CCP)**

1940'larda tıp alanında büyük bir ilerleme sağlanmış ve Waaler tarafından insanlarda saptanan ilk antikor Romatoid faktör (RF) bildirilmiştir (67). Bu ilk antikorum belirlenmesinden yirmidört yıl sonra 1964'te Nienhuis ve arkadaşları tarafından, Romatoid artrit'e spesifik ikinci bir otoantikor tanımlanmış ve Anti Perinükleer Faktör (APF) olarak adlandırılmıştır (68). Bu adlandırmanın nedeni indirekt immun floresan ile değerlendirildiğinde ağız mukoza hücrelerinin keratohyalin granülleri proteinlerine bağlanan APF'lerin perinükleer bir boyanma paterni göstermesidir. Kontrol gruplarında %1 oranında APF antikorları saptanırken Romatoid artrit hasta grubunda bu oran %50 olarak belirlenmiştir (68). Onbeş yıl sonra Young ve arkadaşları tarafından hayvan özefagusundan elde edilen ve keratinize edilmiş mukoza hücreleri ile reaksiyon veren anti-keratin antikorların (AKA) varlığı Romatoid artrit hastalarının serumlarında tanımlanmıştır (69). Takiben 1993'te RA'ya özgün otoantikorların filaggrin'e bağlandıkları bildirilmiştir (70). Hem APF hem de AKA antikorların, insan epidermal filaggrin'e ve (pro)filaggrin ilişkili proteinlere bağlandıklarının gözlemlenmesi sonucunda genel olarak anti-filaggrin otoantikorlar (AFA) olarak adlandırılmışlardır (71). Filaggrin, memeli epidermisinin son (terminal) ayrımlaşma (diferensiyasyon) safhasında keratohyalin granüller içerisinde depolanan profilaggrin olarak eksprese edilir (72). Granüllerin dağılımı sonrasında profilaggrin defosforilasyon ve proteolitik kesim ile filaggrin açığa çıkar. Son olarak filaggrin'de bulunan arginin residüleri kalsiyum bağımlı enzim peptidilarginin deiminaz (PAD) yardımıyla sitrüllin'e dönüştürülürler (73). Sitrüllinizasyon olarak adlandırılan bu post-

transkripsiyonel modifikasyon sitrüllin'in oluşmasına neden olur. Sitrüllin, Romatoid artrit'e özgü otoantikorların bağlandığı ana antijenik yapıdır (74). Bu bulguları takip eden ve insan rekombinan filaggrin'in kullanıldığı çalışmalarda, RA spesifik AFA'ların sadece sütrülenmiş filaggrin ile bağlandıkları ve sitrülenmemiş formlarına bağlanmadıkları bildirilmiştir (75). Ancak yakın zamanda AFA'ların ana hedefi olan sitrülenmiş (pro)filaggrin'in eklem dokusunda ekspresyonunun bulunmadığı bildirilmiştir. Bu protein olasılıkla RA patogenezinde rolü olmayan, crossreaktif (çapraz reaksiyon veren) bir otoantijendir. Bu nedenle AFA'lar, anti-sitrülline protein antikorlar (ACPA) olarak yeniden adlandırılmışlardır.

ACPA antikorların potansiyel antijenlerini belirlemek amacıyla çok sayıda çalışma Romatoid artrit'in etkilediği dokularda bulunan sitrülenmiş proteinlerin belirlenmesine ve tanımlanmasına odaklanmıştır. Bu proteinler arasında özellikle dikkat çekici olanlar; fibrin, vimentin, fibronektin, Epstein Barr nükleer antijen 1 (EBNA-1), alfa enolaz, Tip I kollagen, Tip II kollagen ve histonlar yer almaktadır (76-83). İnflamasyon sinovyumda yer alan tüm sitrülline proteinlere birlikte "Sitrüllinom" adı verilmektedir (84).

PAD izoenzimleri hücre içerisinde enzimin inaktif formları olarak bulunurlar. PAD enzimlerinin aktive olmalarını sağlayan yüksek kalsiyum düzeyleri normal canlılıkta hücrelerde bulunmamaktadır. Ölmekte olan hücrelerde ise plazma membranı ve organel membranlarının yapılarının bozulması nedeniyle hücre dışı kalsiyumun hücre içine geçişi ve hücre içi depolardan açığa çıkan kalsiyum iyonları hücrede yüksek kalsiyum konsantrasyonuna neden olur. Bu artmış kalsiyum konsantrasyonu PAD'ların aktivasyonuna ve pek çok farklı peptidin sitrülenmesine neden olur. İnflamasyon gibi hücre ölümünün yoğun olduğu dönemlerde apoptotik materyalin ortamdaki yeterince temizlenemediği durumlar ortaya çıkabilir. Sonuç olarak sitrülline proteinler immün sistem ile karşılaşır ve ACPA yanıtını başlatabilirler. Sitrülline proteinlerin varlığı farklı inflamatuvar durumlarda gösterilmiş olduğundan sitrülliniazasyonun İnflamasyon ile ilişkili genel bir süreç olduğu görüşü kabul görmektedir ve Romatoid artrit'e özgü değildir. Bu nedenle ACPA'ların Romatoid artrit'e olan özgünlükleri sitrülline proteinlere karşı normal dışı bir antikor yanıtının varlığını düşündürmektedir ve bu yanıt olasılıkla kişinin genetik yapısına ve çevresel risk faktörlerinin varlığına bağlıdır (85, 86).

Romatoid artrit patogenezinde ACPA yanıtının olası yeri konusundaki çalışmalara paralel olarak ACPA'ları ölçebilen serolojik testlerin geliştirilmesine de çalışılmıştır. ELISA testlerinde antijen olarak başlangıçta insan epidermisi kökenli filaggrin ve in vitro olarak sitrüllemiş rekombinan filaggrin kullanılmış olmasına rağmen heterojen yapıları nedeni ile yeteri kadar standardizasyon sağlanamamıştır (75, 87). Schellekes ve ark. sentetik bir sitrüllemiş siklik peptid geliştirmişler ve ACPA'ların ELISA ile saptanmasında yeni bir antijenik substrat olarak kullanmışlardır (88). Takiben Van Venrooij ve ark. tarafından bu testin 2. Kuşağı geliştirilmiş ve anti-CCP2 ELISA olarak adlandırılmıştır. Bu testin RA için hassasiyeti (sensitivite) anti-CCP1 testinden daha yüksektir ve klinik kullanımı günümüzde en yaygın olan anti-CCP2 testidir (89). Mutasyona uğramış ve sitrüllemiş Vimentin antikoları için (Anti-MCV) ELISA testi MCV'yi substrat olarak kullanır ve ACPA antikolar içerisinde önemli bir yere sahip olan anti sitrüllemiş Vimentin'in saptanmasında hassasiyetin artırılması amacıyla geliştirilmiştir (90). Sinovyumda apoptoz sırasında oluşan sitrüllemiş otoantijenik yapıların önemli bir tanesinin bu sitrüllemiş Vimentin olduğu düşünülmektedir (85).

Romatoid artrit'in temel serolojik belirteci (markır) olduğu düşünülen RF aynı zamanda romatolojik ya da farklı patogeneze sahip bir dizi diğer hastalıkta ve hatta sağlıklı popülasyonda da değişen oranlarda serumda saptanabilmektedir (91). RF'den farklı olarak anti-CCP antikolar Romatoid artrit için daha önce literatürde iyi tanımlanmış yüksek özgünlük (spesifisite) gösterirler. Anti-CCP antikoların tanısal değerini saptamak için Van Venrooij ve ark. RA'da yapılmış ve 2002 ile 2008 yılları arasında yayınlanmış, birbirinden bağımsız 144 çalışmayı değerlendirmişlerdir (92). Bu çalışmada anti-CCP2 testinin özgünlüğü (spesifisitesi) normal kontrollerle karşılaştırıldığında %99 olarak ve non-RA kontroller ile karşılaştırıldığında %94,2 olarak belirlenmiştir. Oturmuş (established) Romatoid artrit'teki hassasiyeti %75,2 ve erken RA'daki hassasiyeti de %61 olarak saptanmıştır. Yaygın olarak kabul gören görüş anti-CCP testinin IgM-RF'ye göre daha yüksek RA özgünlüğü gösterdiğidir. Aynı şekilde hassasiyetin de IgM-RF ile benzer ya da biraz daha düşük olduğu yönündedir (92, 93). Romatoid faktör'ün saptanmasına yönelik testlerin birbirinden farklı olması ve kullanılan eşik değerinin (cut-off) testler arasında farklılık göstermesinden dolayı bağımsız çalışmaların birbirleri ile karşılaştırılmaları sağlıklı olmamaktadır (94). Bu

boşluğu doldurmak amacıyla ACR (American College of Rheumatology) 2010 Romatoid artrit sınıflama kriterlerinde ACPA testlerinin standardizasyonu vurgulanmıştır.

Romatoid faktör taşımayan RA hastalarında anti-CCP2 testinin hassasiyeti RA hastası olmayan hasta kontroller ile karşılaştırıldığında %35 ile %80 arasında değişen oranlarda ve özgünlüğü de %90 olarak bildirilmiştir (94-97). Seronegatif RA hastalarında ve yeni başlangıçlı RA hastalarında radyografik hasar ve fonksiyonel kayıp için kötü prognostik değer taşımaktadır (97-98). Ek olarak erken ayrılaşmamış (undifferentiated) artrit hastalarında Romatoid artrit'e doğru progresyon için prognostik değer taşımaktadır (99). Bu nedenle anti-CCP2 testi yeni başlangıçlı ayrılaşmamış artrit hastalarında hastalığı modifiye edici ilaçlar ile tedavinin erken başlanması konusunda da hasta bazında karar verirken yol gösterici olabilecektir (100). Anti-CCP'nin yüksek titreleri ile RA tanısının erken yönde konması konusunda güçlü bir korelasyon bulunduğu Chibnik ve ark. tarafından 2009 yılında bildirilmiştir (101).

Tablo 6' da Anti-CCP pozitifliği yapabilen romatolojik hastalıklar ve Tablo 7' de Anti-CCP pozitifliği yapabilen romatoloji dışı hastalıklar gösterilmiştir (102-107).

**Tablo 6. Anti-CCP pozitifliği yapabilen romatolojik hastalıklar**

- \* RA
- \* SLE
- \* Sjögren sendromu(SS)
- \* Psöriatik artrit
- \* SLE-RA ve SS-RA overlap sendromları

**Tablo 7. Anti-CCP pozitifliği yapabilen romatoloji dışı hastalıklar**

- \* Aktif tüberküloz enfeksiyonu
- \* Hepatit C enfeksiyonu
- \* alfa-1 antitripsin eksikliği

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastalara Ait Özellikler

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.

#### 3.2 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.

### 3.3 RF ve Anti-CCP Tayini

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.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

Tanıtcı 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 grubta 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.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'ndan 66, Hematoloji Bilim Dalı'ndan 36 olmak üzere toplamda 102 ve kontrol grubu olarak 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-8).

Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grubunun yaş ortalaması  $52.44\pm 17.24$ , kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $46.46\pm 19.15$  yıl olarak saptandı. Grupların yaşları arasında da istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo-8).

**Tablo.8** Grupların demografik özellikleri

	Grup-1 n:102	Grup-2 n:84	<i>p</i>
Cinsiyet (kadın/erkek)	47/55	42/42	0,474
Yaş(yıl)	$52.44\pm 17.24$	$46.46\pm 19.15$	0,093
Grup-1: Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grup Grup-2: Kontrol grubu			

Tablo.9 da ise çalışmaya dahil edilen Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü hastaların patolojik alt tipleri gösterilmiştir.



**\*Tablo.9 Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü hastaların patolojik alt tipleri**

<b>*Hematolojik maligniteler(n:36)</b>	<b>Histoloji</b>
-Akut Myeloblastik Lösemi(10)	M3(3), Diğer(7)
-Akut Lenfoblastik Lösemi(6)	
-Kronik Myeloblastik Lösemi(3)	
-Kronik Lenfoblastik Lösemi(2)	
-Multipl Myelom(6)	
-Lenfoma (9)	Non Hodgkin Lenfoma(6) Hodgkin Lenfoma(3)
<b>*Solid Organ Tümörleri(n:66)</b>	<b>Histoloji</b>
-Meme Kanseri(16)	Adenokanser(10), Diğer(6)
-Akciğer Kanseri(12)	Adenokanser(4), Küçük Hücreli(3), Diğer(5)
-Mide Kanseri(7)	Adenokanser(6), GIST <sup>1</sup> (1)
-Over Kanseri(6)	Adenokanser(5), Diğer(1)
-Kolon Kanseri(4)	Adenokanser(4)
-Pankreas Kanseri(3)	Adenokanser(3)
-Mezotelyoma(2)	
-Renal Kanser(2)	Renal Hücreli Kanser(2)
-Safra Yolları Kanseri(2)	Adenokanser(2)
-Timoma(2)	
-Prostat Kanseri(2)	Adenokanser(2)
-Baş-Boyun Kanseri(2)	Skvamöz Hücreli(2)
-Endometrium Kanseri(1)	Adenokanser(1)
-Malign Melanom(1)	
-Mesane Kanseri(1)	Transizyonel Hücreli(1)
-PNET <sup>2</sup> (1)	
-Tiroid Kanseri(1)	Papiller Hücreli(1)
-Primeri Bilinmeyen(1)	Skvamöz Hücreli(1)

1.GIST:Gastrointestinal Stromal Tümör

2.PNET:Primitif Nöroektodermal Tümör

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 ( $p>0.05$ ) (Tablo-10). Hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan hastalarda RF pozitifliği %11,76 olarak saptandı. RF pozitifliği saptanan Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan gruptaki hastaların patolojik alt tipleri Tablo.11 de gösterilmiştir. 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.

**Tablo 10.** Grupların RF pozitifliği açısından karşılaştırılması

	Grup-1 n:102	Grup-2 n:84	<i>p</i>
RF (pozitif/negatif)	12/90	10/74	0,953
Grup-1: Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grup Grup-2: Kontrol grubu			

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 istatiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 11. RF pozitifliği olan hastaların patolojik alt tipleri****\*\*\*Solid organ tümörü(9)**

- Meme kanseri(2)
- Mide kanseri(1)
- Akciğer kanseri(1)
- Safra yolları kanseri(1)
- Baş-boyun kanseri(1)
- Kolon kanseri(1)
- Over kanseri(1)
- Mezotelyoma(1)

**\*\*\*Hematolojik Malignite(3)**

- Akut Myeloblastik Lösemi(1)
- Akut Lenfoblastik Lösemi(1)
- Multipl Myelom(1)

## 5. TARTIŞMA

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 spesifitede 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 spesifik (% 98) olduğu sonucuna vardılar (108). Diğer bir çalışmada Lee DM ve Schur PH RA için anti-CCP için sensitivite ve spesifite sırasıyla % 66 ve % 99; RF için % 72 ve % 80 olarak buldular (109). Bizimde çalışmamızda romatolojik hastalık öyküsü olmayan veya romatolojik semptomu olmayan hastaları dahil ettiğimizden dolayı RA için Anti-CCP spesifitesinin %100 olarak bulunduğu söylenebilir.

Paraneoplastik artritler açısından net tarama önerilerinin ve spesifik laboratuvar testlerinin olmaması önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Son yıllarda anti-CCP ve RF antikorlar 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 olgularıda mevcuttur (4,110,111). 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. Kısacık ve arkadaşları ise 65 vakalılık 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 ( $p<0.05$ ).

RF antikoları RA'li hastaların % 79'unda pozitif olarak bulunur. Fakat RA yanında diğer otoimmün hastalıklarda (örneğin; Sjögren's Sendromu), infeksiyöz hastalıklarda (örneğin; hepatitler, tüberküloz), sağlıklı popülasyonda ve yaşlı sağlıklı kiplilerde de görüldüğü için spesifikliğı sınırlıdır (112,113). Anti-CCP ise RA ya RF ye nazaran daha spesifik olup RA dışı Anti-CCP pozitifliği yapan romatolojik hastalıklar; SLE, SS, Psöriatik artrit olarak sayılabilir. Anti-CCP pozitifliği yapan romatolojik hastalıklar dışı durumlar ise aktif tüberküloz enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu ve alfa-1 antitripsin eksikliği olarak sayılabilir (102-107).

RF ve Anti-CCP negatifliği dışında PA yı diğer romatolojik artritlerden ayırmada kullanılabilecek markırlar laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, artrit tutuluş tarzı ve hastalığın demografik özellikleri sayılabilir. Özellikle hematolojik malignitelere sekonder gelişen PA olgularında LDH anlamlı olarak yüksek saptanmaktadır. Artritin tutuluş tarzı olarak ise PA olgularında genellikle mono-oligoartrit şeklinde olmaktadır. Son olarak PA genellikle 40-59 yaş arası hastalarda görülmektedir. Ayrıca PA da artirt ani başlangıç göstermekte ve klasik romatolojik tedavilere tam yanıt vermemektedir (4).

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 olgularıda eklenerek daha kapsamlı bir çalışma yapılabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak paraneoplaziler 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 prezentasyonu paraneoplaziyle olan hastalarda altta yatan malignitenin erken dönemde saptanabilmesi açısından ve ölüme yol açabilecek derecede ciddi paraneoplazilerin erken tanı ve tedavisinin hayat kurtarıcı olması dolayısıyla paraneoplazilerin 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 kullanılabilirliği araştırılan bu markırların artrit olmaksızın malignitelerle direkt ilişkili olmadığını düşündürebilir. 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 ayrı ayrı kendi içlerinde ve daha geniş serilerde çalışılmasında faydalı olabilir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Szekanez E, Andras C, Sandor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006;6:42-47.
2. Battafarano DF. Malignancy associated rheumatic disorders. *Rheumatology Secrets*, S. West, Editor. 2002, Hanley&Belfus, Inc. Philadelphia,357-63.
3. Valeriano J. Malignancy and rheumatic disease. *Cancer Control.* 1974:236-244.
4. Kisacik B, et all. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jul;17(6):640-5.
5. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today.* 2000;21(4):177.
6. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(4):379.
7. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991;91(5):528.
8. Whiting PF, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):456.
9. Nishimura K, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797.
10. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):845.
11. Hakkou J, et all. Paraneoplastic rheumatic syndromes: report of eight cases and review of literature. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1485-1489.
12. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. 1. baskı. New York. Oxford University Press, 2011;3-29.
13. Auché M. Desnevrites peripherique chez les cancéreux. *Rev Med.* 1890;10:785-807.
14. Guichard A, Vignon G. La Polyradiculonéurite cancéreuse emétastatique. *J Med Lyon.* 1949;30:197-207.
15. Cabanne F, Fayolle J, Guichard A, Tommasi M. Polyneuritis in cancer patients. And neoplastic polyneuritis; three case reports. *Lyon Med.* 1956;88:309-29.
16. Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol.* 1997;24:265-8.

17. Lipsett MB, Odell WD, Rosenberg LE, Waldmann TA. Humoral syndrome associated with non-endocrine tumors. *Ann Intern Med.* 1964;61:733-56.
18. Becker KL, Silva OL. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.* Ed. Becker KL. 3. baskı. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2001;2004-15.
19. Odell WD, Wolfsen A, Yoshimoto Y, et al. Ectopic peptide synthesis: a universal concomitant of neoplasia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1977;90:204-27.
20. Braunstein GD. Ectopic hormoneproduction. *Endocrinology and Metabolism.* Eds. Felig P, Frohman LA. 4. baskı. NewYork. McGraw-Hill, 2001;1383-426.
21. Odell WD. Paraneoplastic Syndromes. *Holland-Frei Cancer Medicine.* Eds. Bast RCJr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E III. 5. baskı. Hamilton (ON). BC Decker, 2000;777-89.
22. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* Eds. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. 8. baskı. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2009;259-331.
23. Ratter SJ, Gillies G, Hope J, et al. Pro-opiocortinrelatedpeptides in humanpituitary and ectopic ACTH secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;18:211-8.
24. Kleber G, Höllt V, Oelkers W, Quabbe HJ. Elevated plasma and tissue concentrations of beta-endorphinand beta-lipotropin associated with an ectopic ACTH-producing lung tumor. *Horm Metab Res.* 1980;12:385-9.
25. White A, Clark AJ: Thecellular and molecular basis of the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39:131-41.
26. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and smallcell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med.* 1993;153:746-52.
27. Seymour JF, Gagel RF: Calcitriol: themajorhumoralmediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* 1993;82:1383-94.
28. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatousdisorders: a clinicalreview. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6:442-7.
29. Muramori K, Taguchi S, Taguchi T, et al. High aromatase activity and over expression of epidermal growth factor receptor in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:195-7.



30. Berensztein E, Belgorosky A, de Dávila MT, Rivarola MA. Testicular steroid biosynthesis in a boy with a large cell calcifying Sertolicell tumor producing prepubertal gynecomastia. *Steroids*. 1995;60:220-5.
31. Coen P, Kulin H, Ballantine T. An aromatase-producing sex-cord tumor resulting in prepubertal gynecomastia. *N Engl J Med*. 1991;324:317-22.
32. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:373-9.
33. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001;92:2399-405.
34. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol*. 1999;9:275-84.
35. de Beukelaar JW, Sillevius Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist*. 2006;11:292-305.
36. Okutur K, Demir G. Paraneoplazi kavramı. *Türkderm* 2013; 47: özel sayı 2:59-64.
37. Abu-Shakra M, et al. Cancer and autoimmunity:autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:433-40.
38. Marmur R, Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes: Recognizing the rheumatic neoplastic connection. *Postgraduate Medicine*. 2002;111:95-102.
39. Chakravarty E, Genovese MC. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:35-43.
40. Albert ML, Darnell JC, Bender A, et al. Tumorspecific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med*. 1998;4:1321-4.
41. Vam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 2000;14:515-33.
42. Szekanecz E, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic dis-eases. *Autoimmunity Reviews*. 2006;6:42-7.
43. Hueber AJ, et al. Paraneoplastic syndrome, infection or arthritis: difficulties in Diagnosis. *J Clin Pract*. 2006;60:1310-2.
44. Misra R, Agarwal V. Malignancy And Rheumatic Manifestations. *J Indian Rheumatol Assoc*. 2004;12:133.
45. Cinar M, Pay S. Paraneoplastik Sendrom Olarak Gelişen Romatoid ve Kollogen Doku Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*. 2008, 1(3):24-31.

46. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbial Scand.* 1940;17:122-188.
47. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N Am.* 1987;13:545-568.
48. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med.* 1996;24(3):525-538.
49. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:379-387.
50. Haris ED Jr. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelly W, Haris ED Jr, Ruddy SI, Sledge CB (eds). *Textbook of rheumatology*, Vol. 1, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993, Chap. 51, p 833-868.
51. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Med Clin N Am.* 1997;81:29-55.
52. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al., The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-324.
53. Smolen LS: Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In *manuel of Biological Markers of Disease*. Edited by van Venrooij WJ & Maini RN. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996: section C1.1,1-18.
54. Dorner RW, Alexander RL Jr. Moore Rheumatoid factors. *Clin Chem Acta.* 1987;167:1-21.
55. Ertenli İ (ed). *Prospect Tıp Dergisi*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;5:3.
56. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). *Romatoid artrit 1.Baskı*, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul, 2003.
57. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001;921-1000.
58. Valdimarsson H, Jonsson T. Predictive value of rheumatoid factor isotypes for radiological progrein patients with rheumatoid arthritis (letter;comment). *Scand J rheumatol.* 1996;25(3):189-190.
59. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott DL. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:46-53.

60. Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, Geirsson A, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 1996;43:739.
61. Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheum Int*. 1998;18(3):119-122.
62. Thompson PW, Carr A. What about IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 1998;57:63-64.
63. Jonsson T, Thorsteinsson H, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:578-581.
64. Carson DA. Rheumatoid factor. In: Kelly W, Harris ED Jr, Ruddy SL, Sledge CB, Editors. *Textbook of rheumatology*. Vol. 1.4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993, Chap. & p 155-163.
65. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey KJ, Cooper M. Cryoglobulinemia; a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med*. 1966;40:837-856.
66. Scott DE, Bacon TA, Allen C, Elson CJ, Wallington T. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis. *Clin Exp Immunol*. 1981;43:54-63.
67. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep red corpuscles. *APMIS*. 2007; 115(5):422-38.
68. Nienhuis RL, Mandema E, Smids C. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis*. 1964;23:302-5.
69. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1979;2(6182):97-9.
70. Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomès-Daudrix V, Vincent C, Salama G, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies", autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1993;92(3):1387-93.
71. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessière C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2672-9.
72. McKinley-Grant LJ, Idler WW, Bernstein IA, Parry DA, Cannizzaro L, Croce CM, et al. Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(13):4848-52.

73. Vossenaar ER, Zendman AJW, van Venrooij WJ. Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(1):1-5.
74. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998;101(1):273-81.
75. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol.* 1999;162(1):585-94.
76. Masson-Bessière C, Sebbag M, Girbal Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and betachains of fibrin. *J Immunol.* 2001; 166(6):4177-84.
77. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(2):R142-50.
78. Chang X, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, Yamamoto K. Citrullination of fibronectin in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(11): 1374-82.
79. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, Chimenti D, Migliorini P. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):733-41.
80. Kinloch A, Tatzler V, Wait R, Peston D, Lundberg K, Donatien P, et al. Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(6):R1421-9.
81. Suzuki A, Yamada R, Ohtake-Yamanaka M, Okazaki Y, Sawada T, Yamamoto K. Anti-citrullinated collagen type I antibody is a target of autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333(2): 418-26.
82. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, Engström A, Kalden JR, Holmdahl R. Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2005;35(5):1643-52.
83. Hagiwara T, Hidaka Y, Yamada M. Deimination of histone H2 A and H4 at arginine 3 in HL-60 granulocytes. *Biochemistry.* 2005; 44(15): 5827-34.

84. Tabushi Y, Nakanishi T, Takeuchi T. Detection of citrullinated proteins in synovial fluids derived from patients with rheumatoid arthritis by proteomics-based analysis. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 4):413-7.
85. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, Raats JM, van Venrooij WJ, Tak PP. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3485-94.
86. Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE, Löfberg R, Ulfgren AK, Klareskog L, et al. Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1219-22.
87. Palosuo T, Lukka M, Alenius H, Kalkkinen N, Aho K, Kurki P, et al. Purification of filaggrin from human epidermis and measurement of antifilaggrin autoantibodies in sera from patients with rheumatoid arthritis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;115(4):294-302.
88. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1): 155-63.
89. van Venrooij WJ, Zendman AJ. Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(1):36-9.
90. Bang H, Egerer K, Gaudiard A, Lüthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2503-11.
91. Newkirk MM. Rheumatoid factors: what do they tell us? *J Rheumatol.* 2002;29(10):2034-40.
92. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1143:268-85.
93. Mutlu N, Bicakcigil M, Tasan DA, Kaya A, Yavuz S, Ozden AI. Comparative performance analysis of 4 different anticitrullinated protein assays in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(3):491-500.
94. Tuchocka-Piotrowska A, Białkowska Puszczewicz G, Puszczewicz M. The prevalence and diagnostic significance of aCCP antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients. *Reumatologia.* 2007;45: 59-64.
95. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(4):478-80.

96. Shankar S, Grover R, Handa R. Role of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in erosive disease in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res.* 2006;124(6):689-96.
97. Alexiou I, Germenis A, Ziogas A, Theodoridou K, Sakkas LI. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8 37.
98. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(2):120-6.
99. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):709-15.
100. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):433-40.
101. Chibnik LB, Mandl LA, Costenbader KH, Schur PH, Karlson EW. Comparison of threshold cutpoints and continuous measures of anti-CCP antibodies in predicting future RA. *J Rheumatol.* 2009;36(4):706-11.
102. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008; 34:40.
103. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1110.
104. Kakumanu P, Yamagata H, Sobel ES, et al. Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:1576.
105. Mori S, Naito H, Ohtani S, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for rheumatoid arthritis in patients with active lung tuberculosis. *Clin Rheumatol.* 2009; 28:277.
106. Matsui T, Shimada K, Ozawa N, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006; 33:2390.
107. Wood AM, de Pablo P, Buckley CD, et al. Smoke exposure as a determinant of autoantibody titre in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency and COPD. *Eur Respir J.* 2011; 37:32.

108. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000;43:155-163.
109. Lee DM and Schur PH, Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:870-874.
110. Larson E, Etwaru D, Siva C, et al. Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2011;31:1635-8.
111. Kumar S, Sethi S, Irani F, et al. Anticycliccitrullinated peptide antibody-positive paraneoplastic polyarthritis in a patient with metastatic pancreatic cancer. *Am J Med Sci.* 2009;338:511-2.
112. Van Boekel M.A.M., Vossenaar E.R., et al. Autoantibody Systems in Rheumatoid Arthritis: Specificity, Sensitivity and Diagnostic Value. *Arthritis Res.* 4, 87-93, 2002
113. Nakamura R.M. Progress in the Use of Biochemical and Biological Markers for Evaluation of Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Lab. Anal.* 14, 305-313, 2000.

## 8. EKLER

