



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER RAYNAUD'S FENOMENİNE RETROSPEKTİF  
BAKIŞ

Dr. Enes TURAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2016



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER RAYNAUD'S FENOMENİNE RETROSPEKTİF  
BAKIŞ

Dr. Enes TURAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman:  
Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ GÜLTEKİN

BURSA-2016

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ .....	1
GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	29
KAYNAKLAR .....	38
TEŞEKKÜR.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	44

## ÖZET

Raynaud Fenomeni (RF); vücudun etkilenen bölgesinde bifazik / trifazik renk değişimi ile sonuçlanan periferik arter ve arteriollerin geçici vazospazmı olarak tanımlanır. Olguların birçoğu primer (idiyopatik) raynaud olarak takip edilmektedir. Bağ dokusu hastalıkları sekonder RF'nin en sık nedenidir.

Bu çalışmada primer raynaud fenomeni tanısı ile takip edilen olgularımızın klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunoloji, Romatoloji polikliniğinde 2007-2016 yılları arasında takip edilen 58 olgu alınmıştır. Veriler hastaların elektronik dosyaları incelenerek elde edilmiştir.

Toplam 58 hastanın 38'i kız, 20'si ise erkektir. Hastaların kız erkek oranı 1,9 (38/20) ve yaşları 6 ile 21 arasında değişmektedir (medyan: 16 yaş). Raynaud fenomenine bağlı şikayetlerin medyan başlangıç zamanı 13 yaş (minimum:2, maksimum:17), medyan tanı alma yaşı 15 yaş (minimum:3, maksimum:17) idi. Olguların %37,9'unun (n=22) birinci derece akrabalarında benzer yakınmalar vardı. Olgulardaki en sık yakınma ekstremitelerde soğukluk hissi (%100) iken bunu ağrı (%87,9) ve karıncalanma hissi (%70,7) izliyordu. Otuz sekiz hastada (%65,5) bifazik renk değişikliği varken, 20 hastada (%34,5) trifazik renk değişikliği mevcuttu. ANA pozitifliği ve aile öyküsü olan olgularda trifazik renk değişikliğinin anlamlı olarak sık görüldüğü tespit edilmiştir (p=0,026). Migren varlığının, Raynaud fenomenine eşlik eden en sık klinik tablo (n=22, %37,9) olduğu görülmüştür. Kızlarda migren varlığının erkeklere oranla anlamlı olarak daha sık olduğu tespit edilmiştir (p=0,02). Ayrıca migreni olan olgularda, hemoglobulin düzeyi anlamlı olarak düşük, ortalama trombosit hacimleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Korunma önlemleri dışında tedavide en sık kalsiyum kanal blokörleri (KKB) (n=32, %55,2), ikinci sıklıkta nitrogliserin yama bandı (n=26, %44,8) kullanılmıştır. KKB kullanan hastaların %78,1'i (n=25), nitrogliserin yama bandı kullanan hastaların %50'si (n=13) tedaviden fayda görmüştür.

Çocukluk çağında raynaud fenomeni ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Çocukluk çağında yapılan önceki çalışmalarda raynaud fenomeni ve migren birlikteliği ile ilgili veri bulunmamaktadır. Aneminin raynaud fenomeni olan olgularda migren gelişimine yatkınlığa neden olabileceği düşünülmüştür. KKB, nitrogliserin yama bandı tedavisine göre daha etkin bulunmuştur. Konu ile ilgili daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Raynaud fenomeni, migren, anemi, trifazik, aile öyküsü, genetik



## SUMMARY

### **Retrospective View of Primary Raynaud's Phenomenon in Childhood**

Raynaud's phenomenon (RP) refers to transient vasospasm of peripheral arteries and arterioles resulting in a biphasic/triphasic colour change in the affected region. Most cases of RP in children are primary (idiopathic). Connective tissue diseases are the most common cause of secondary RP.

Our study aimed to evaluate clinical and laboratory data of the patients followed up with the diagnosis of primary RP. A retrospective data collection of clinical, laboratory, and treatment characteristics of 58 children and adolescents with RP was performed at Uludag University, Faculty of Medicine Department of Pediatric Rheumatology between 2007–2016 years. Data was obtained by reviewing patients' electronic files.

Out of the 58 patients, 38 were girls whereas 20 were boys. The patients' boy/girl ratio was 1,9 (38/20) and their ages ranged from 6 to 21 years (median:16 years). The median age at onset of complaints due to RP was 13 (minimum:2, maximum:17), median age at diagnosis:15 (minimum:3, maximum:17). In 37,9% cases (n=22) there were similar complaints in first-degree relatives in 37,9% of patients. The most common symptom was feeling cold in the extremities ends (100%), followed by pain (87%) and tingling sensation (70,7%). While 38 patients (65,5%) had biphasic colour changes, 20 (34,5%) had triphasic colour changes. Triphasic colour change was statistically significant with high incidence ( $p=0,026$ ) in cases with ANA positivity and family history. Presence of migraine in 37,9% (n=22) of the cases was the most common disease associated with RP. Migraine was significantly more frequent in the girls compared to the boys ( $p = 0,02$ ). Furthermore, cases with migraine had a significant lower hemoglobin levels and significant higher mean platelet volume. Apart from preventive measures, calcium channel blockers was the most used treatment (n=32, 55,2%), followed by nitroglycerin patches (n=26, 44,8%) in our patients. 78% (n=25) of patients using CCB and 50% (n=13) of patients using nitroglycerin patches benefited from the treatment.

There is very limited data concerning childhood RP. In previous studies conducted in children there is no data on association between RP and migraine. Anemia in patients with RP was thought to be a predisposition to migraine development. Calcium channel blockers was found to be more effective than nitroglycerin patch treatment. Further studies with a greater number of patients are required in order to confirm our results.

**Keywords:** Raynaud's phenomenon, migrean, anemia, triphasic, family story, genetic



## GİRİŞ

Raynaud fenomeni sıklıkla soğuk veya emosyonel stres gibi uyaranlara cevap olarak ekstremite uçlarında, kulaklarda ve burun ucunda gözlemlenen vazospastik bir patolojidir. Tetikleyici faktörlere karşı gelişen aşırı fizyolojik cevap olarak da tanımlanabilir. Hastalar, genellikle parmaklarının 2/3 distalinde deri renginde aniden solma ve/veya siyanoz ile birlikte ağrıdan yakınır. Bu tablo sıklıkla idiyopatik olup, olguların %60-70 kadarını kadınlar oluşturmaktadır. Üç evre halinde renk değişikliğine neden olabilmektedir. Soğuk veya emosyonel stres gibi uyaranlarla karşılaşınca önce beyazlaşma (iskemi) sonra morarma (konjesyon ve siyanoz) ve en son olarak da kırmızı renk değişikliği (reaktif hiperemi) gözlenebilir.

Hastalık, altta yatan yapısal bir vasküler problem veya kollajen doku hastalığı ile beraber değilse primer raynaud fenomeni (PRF) adını alır. Karşımıza çıkan klinik tablo bazen de lupus ve skleroderma gibi hastalıklara sekonder olarak gelişebilmektedir (1) Çocukluk çağında PRF daha fazla görülmektedir.

Primer raynaud fenomeni vazospastik bir durum olup geri dönüşümsüz bir doku hasarına neden olmaz. Ekstremitelerde distalinde ülser ve gangrenomatöz lezyonlar daha çok sekonder raynaud fenomeninde (SRF) görülür. Geç başlangıç yaşı, ağrılı, asimetrik, iskemik deri lezyonlarının varlığı, bağ dokusu hastalığını gösteren şikayetlerin varlığı (artrit ve anormal solunum fonksiyonları gibi), spesifik oto-antikör pozitifliği veya anormal tırnak yatağını gösteren kapilleroskopi bulguları sekonder RF'yi desteklemektedir (2). Sekonder RF'nin en sık ilişkili olduğu durumlar; skleroderma, sistemik lupus eritamatozus, diğer bağ doku hastalıkları, okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar, donma ve vibratuar alet kullanımınıdır (3)

Tanı için altın-standard bir test yoktur. Bu yüzden prevalans tam olarak bilinmemektedir. Türkiye'de sağlıklı populasyonda yapılan bir çalışmada prevalans kadınlarda %5, erkeklerde %2 bulunmuştur (4)

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız hastalığın çocukluk çağında daha sık gözlemlenen formu olan primer raynaud fenomeninin tanısı konusunda risk



faktörlerini de göz önünde bulundurarak farkındalığın artmasını sağlamaktır. Ayrıca daha nadir gözlemlenen, fakat altta yatan hastalığın ciddiyetine göre daha ağır tedaviler gerektiren sekonder raynaud fenomeninden de ayrımının önemini vurgulamaktır.

## **1. PRİMER RAYNAUD FENOMENİ**

### **1.A. Tanım**

RF soğuk ve emosyonel strese cevap olarak ortaya çıkan, ekstremiteler uç bölgelerinde renk değişikliklerine neden olan, ataklar halinde görülen vazospastik bir bozukluktur. Soğuğa ve emosyonel strese yanıt olarak vücudun verdiği aşırı fizyolojik bir cevaptır. Klinik olarak önce parmaklarda beyazlaşma (iskemi) sonra mavileşme (siyanoz) ve son fazında kırmızılaşma (reperfüzyon) gelişmektedir.

İlk kez 1862 yılında 25 hastalık yayınında sempatik hiperaktiviteyi neden gösteren Maurice Raynaud tarafından tanımlanan tabloyu daha sonraları Hutchinson epizodik dijital iskemi olarak özetlemiştir ve bu fenomenin etyolojisinin farklı birçok hastalığa eşlik edebileceğini belirtmiştir (5).

1932 yılında Allen ve Brown bu tabloyu benign idiyomatik ve sistemik hastalıklarla birlikte olmaksızın gelişen raynaud fenomeni ve eşlik eden sistemik bir hastalıkla beraber benzer semptomların görüldüğü raynaud fenomeni olarak ikiye ayrılmasının gerekliliğini savunmuşlardır (6).

Lewis ve Pickering hastalığın genellikle benign bir klinik gidiş gösterdiğini vurgulamışlarsa da, 1957 yılında Gifford ve Hines, Raynaud fenomenine eşlik eden sistemik hastalığın daha sonra ortaya çıktığını bulmuşlardır. 1960'da da Takats ve Fowler erken dönemde eşlik edebilecek hastalığın araştırılması gerekliliğini belirtmişlerdir (7).

### **1.B. Prevalans**

RF, erişkinlerde yaygın olarak görülür ve prevalansı kadınlarda %1,8-21,1, erkeklerde ise %0,5-16 arasındadır (8). ABD'de gerçekleştirilen çok olgulu serilerde RF'ye genel populasyonda %3-4 oranında rastlanabildiği ve

kadınların erkeklere göre 5 kat daha fazla tutuluma maruz kaldığı bildirilmiştir (9).

Çocuklarda bilgiler daha sınırlı olmakla birlikte erişkinlerde olduğu gibi hastalık primer olarak adölesan kız çocuklarını etkiler ve sıklıkla bağ doku hastalıkları ile ilişkisizdir. Nigrovic ve ekibi, şimdiye kadarki en geniş çocukluk çağı raynaud fenomeni popülasyonunu (n=123) içeren çalışmalarında primer raynaud sıklığını %68, sekonder raynaud sıklığını ise %28 olarak bulmuşlardır. Parmak ülseri ve vezikül gelişimi sıklığını ise %10 olarak bildirmişlerdir (10)

Raynaud fenomeninin, Fransa'da sıklığı %17 olarak bulunmuştur (11). Türkiye'de yapılan bir çalışmada sağlıklı popülasyonda prevalans kadınlarda %5, erkeklerde %2 bulunmuştur (4). Yunanistan'da bu oran kadın ve erkeklerde sırasıyla %6,4, %0,9 iken Japon popülasyonunda %3,3-%2,5, Macaristan'da tüm popülasyonda %6 olarak rapor edilmiştir (4,12-14). Estonya'da yapılan bir çalışmada ise sağlıklı popülasyon içerisinde raynaud fenomeni sıklığı kadınlarda %8,3, erkeklerde ise %7,9 saptanmıştır (15).

### **1.C. Risk Faktörleri**

RF ortaya çıkmasında belirli risk faktörleri tetikleyici rol oynamaktadır. Ailesinde raynaud fenomeni olanlarda ve genç bayanlarda bu hastalığın sıklığı artmıştır (16). Yapılmış olan birçok farklı çalışma cinsiyet farkının RF için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Kadınlarda erkeklere göre görülme sıklığı oldukça fazladır. Ayrıca, çalışmaların yapıldığı bölgelerin iklimi de prevalansı etkilemektedir (5). Soğuk iklimin hakim olduğu yerlerde RF daha sık görülmektedir.

Laboratuvar çalışmalarında yapılan ölçümlerde titreşimli alet kullanımıyla el parmağı arterlerinde stres geliştiği ve subintimal fibrozisin arttığı gösterilmiştir. Bu da titreşimli alet kullanımının raynaud fenomeni görülme insidansını arttırdığını kanıtlamaktadır (17). Anjiyografi ile dijital arteriyel obstrüksiyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca endüstriyel soğuk yiyecek üretiminde çalışanlarda insidansın artmış olduğu gösterilmiştir (18).

Sigaranın damarsal yapılar üzerine patolojik etkileri mevcuttur. Vazospazm yapıcı etkisi bilinmektedir. Sigaranın RF üzerine etkisi üzerine yapılan bir çalışmada sigara içmeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

anlamalı bir sonuç elde edilememiştir. Fakat yine de sigara içiminden uzak durulması gerektiği önerisi önemle vurgulanmıştır (19).

### **1.D. Patogenez**

Raynaud fenomeninin patofizyolojisi, Maurice Raynaud'un 1862 yılında ekstremitelerin lokal asfiksisi olarak tanımlamasının üzerinden 150 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Patofizyolojisinde ön planda tutulan birkaç mekanizma mevcuttur. Bunlar, RF'nin altında yatan nedenine ve hastadan hastaya göre değişmektedir. Tetikleyici faktörler arasında hem soğuk hem de stresin bulunması bize hastalığın mekanizmasında lokal mekanizmalar ile beraber santral mekanizmaları da düşündürür. Patofizyolojiyi 4 ana başlık halinde değerlendirmek uygun olacaktır (20).

1) Vasküler anormallikler: Raynaud fenomeni, vazokonstriksiyon-vazodilasyon arasındaki hassas dengenin vazokonstrüksiyon lehine bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Vasküler fonksiyonlardaki değişikliklerin araştırıldığı birçok çalışmada endotelyum üzerine odaklanılmıştır. Endotel aktivasyonu/hasarı olması, vazodilatör maddelerin az salınmasına, etkinliğinin azalmasına ya da vazokonstriktör maddelerin fazla üretilmesine neden olur. Bu şekilde denge vazokonstrüksiyon lehine bozulur.

Ortak kabul edilen görüşe göre sistemik sklerodermalı hasta grubunda endotelyal bağımlı vazodilatasyonda belirgin azalma izlenir. Primer RF olarak kabul edilen hasta grubunda ise bu mekanizma ile ilgili kanıtlar daha zayıftır. Endotelyumdan salınan vazodilatatör maddeler olan NO ve prostasiklin azalırken, vazokonstriktör maddelerden endotelin-I ve anjiyotensin-II nin salınımı ise artar. Ayrıca parmak arterlerinde, mikrovasküler yapısal bozukluklar daha çok sistemik sklerodermada görülmektedir. Yapısal bozukluklar primer RF'de görülmez. Parmak arterlerindeki bu mikrovasküler bozuklukların tespitinde de kapilleroskopiden faydalanılmaktadır. Kapilleroskopideki en can alıcı görüntü intimal hiperplazinin tespit edilmesidir. Bu görüntü sistemik skleroderma temelinde gelişen RF'li hasta grubunda görülebilmektedir.

2) İnvasküler anormallikler: Waldenström makroglobulinemisi gibi hiperviskosite ile ilişkili hastalıklarda, invasküler faktörler RF'nin nedeni olabilir. Beyaz küre aktivasyonu ve viskositenin artması, eritrosit deformasyonunda azalma, trombosit aktivasyonu, fibrinolizde bozulma, trombin oluşumunda artış bu mekanizmada rol oynayan invasküler faktörlerdir. Primer RF'de trombosit ve beyaz küre aktivasyonunda artış olduğu bildirilmiştir. Trombosit aktivasyonu, vasküler ve invasküler bozuklukların birbiri ile ilişkili olduğunu gösterir ve fibrozisi uyarabilir. Sklerodermada aktive olmuş trombositlerden VEGF, serotonin, TGF- $\beta$  ve platelet ilişkili büyüme faktörü gibi birçok mediatör salgılanır. Oksidatif stres daha çok sistemik skleroderma hastalarında etkin olsa da, primer RF hasta grubunun patogeneğinde de rol oynamaktadır.

3) Nöral anormallikler: Patogeneğinde rol oynayan birçok nörotransmitter ve reseptörleri vardır. Otonomik sinirler ve küçük duyu sinir lifleri mekanizmanın önemli parçalarıdır. Vazodilatasyonla ilişkili kalsitonin gen-ilişkili peptid reaktivitesi hem primer hem de sekonder RF olanlarda azalmıştır. Fakat daha çok sistemik skleroderma tanılı hastaların olduğu sekonder RF'li hasta grubu etkilenir. Diğer vazodilatatörlerden nörokinin A, substans P, vazoaktif intestinal peptid üzerindeki çalışmalar yeterli düzeylerde değildir.

Adrenerjik sistemin, parmak vasküler tonus kontrolünde önemli yeri bulunmaktadır. Özellikle de alfa-2 adrenerjik reseptör fonksiyon bozukluğu patolojide önemlidir. Ekstremitelerde uçlarındaki arterlerde proksimal arterlere göre alfa-2 reseptör cevabının arttığı görülmüştür. Soğuk ile bu cevabın tetiklendiği tespit edilmiştir. Bu durum daha sık sklerodermalı hasta grubunda görülür. Arterioller vazokonstriksiyon, artmış tirozin kinaz aktivitesi ve tirozin fosforilasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca, RF'nin stres ile de tetiklenebildiği kanıtlanmıştır. Fakat bu konuda santral sinir sisteminin muhtemel rolü henüz bilinmemektedir.

4) Diğer mekanizmalar ve faktörler: Genetik ve hormonal faktörlerin de patogeneğinde yeri vardır. Östrojenin bu konudaki etkisinin kompleks olduğuna,

hem vazodilatasyonu hem de vazokonstriksiyonu uyardığına dair yayınlar mevcuttur.

Ayrıca, Coffman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, sağlıklı bireylerde hipotermi ile temas sonrası arteriyovenöz şant akımında azalma olduğu, ancak kapiller akımın değişmediğini gösterilmesine karşın, RF'li hastalarda hem arteriyovenöz şant akımının, hem de kapiller akımın azaldığı ispatlanmıştır (21).

### **1.E. Klinik Bulgular**

Raynaud fenomeninde genellikle eller etkilenir. Ayak parmakları da etkilenmekle birlikte hastalar genellikle alt ekstremitte semptomlarından yakınmazlar. Tipik atak şekli, parmaklarda ani başlayan soğukluk, keskin sınırlı renk değişikliği (beyazlaşma) ve/veya siyanotik cilt (morarma) ile karakterizedir. Isınma ile iskemik faz (beyaz ya da mavi atak) 15-20 dakika içinde sonlanır. Reperfüzyona bağlı olarak eritem ile cilt rengi düzelir. Ataklar parmakların tamamını etkileyebileceği gibi, sadece uç kısımlarını da tutabilir. Raynaud atağı tipik olarak tek bir parmakta başlar ve her iki elde simetrik olarak yayılır (22). İşaret, orta ve yüzük parmağı sıklıkla etkilenir. Başparmağın tutulumu, RF'de sekonder bir neden olduğunu düşündürür (23). Kulaklar, burun, yüz, dizler ve meme uçlarında (termoregulator damarların olduğu bölgeler) da kutanöz vazospazm sık görülür. Ender olarak dilde ve iç organlarda da (kalp ve özefagus) olabilir. Bazı hastalarda renk değişikliğinin yanı sıra parmaklarda parestezi ve ağrı görülebilir. Bulgular genelde soğukla temas sona erdikten 15-45 dakika sonra kaybolur.

### **1.F. Tetikleyici Faktörler:**

RF gelişimini sağlayan bazı tetikleyici faktörler vardır. Soğuk ile temas en önemli tetikleyici faktördür. Rölatif olarak ılık ısılardan soğuk olan ısılara geçişte de RF tetiklenebilir. Klima ve marketlerin soğuk gıda bölümlerinde atak tetiklenebilir. Bu tür meslek dallarında çalışan insanlarda RF gelişme riski artmaktadır. Ayrıca ataklar sempatik sinir sistemi uyarısı (duygusal stres, ani korku gibi) ile de tetiklenebilir. Egzersiz ile de RF tetiklenebilmektedir. Soğuk ve emosyonel stres dışında kemoterapötik ilaçlar (sisplatin, bleomisin,

vinblastin), sigara içimi ve antifosfolipid antikolların da endotelyal hasar oluşturarak RF gelişimine neden oldukları bilinmektedir (24,25).

### **1.G. Tanı**

Soğuk teması sonrası ısıyı korumak için el ve ayak yüzeyinde soğuma ve renk değişimi aslında normal fizyolojik bir cevaptır. Fakat RF olan olgularda bu cevabın çok daha şiddetli görülmesi olasıdır. Tanı koyduracak altın-standard bir test yoktur. Soğuk teması sonrası en az iki renk değişikliğinin olması (solukluk, siyanoz) kesin tanı için yeterli olarak kabul edilmektedir.

RF tanısı konmasında anamnez çok önemlidir. Hasta, ani başlangıçlı, bilateral, ekstremiteler uçlarında soğuk ve stresin tetiklediği renk değişiklikleri, soğukluk, ağrı ve karıncalanma tarifleyebilir. Tek başına öykü tanı koydurur. Bu konuda kesin bir tanısal test bulunmamaktadır. Atağı tetiklemek için bazı testler yapılabilir. Soğuk su ile uyarı testi bunlardan biridir. Fakat tutarlı sonuçlar vermemesi nedeniyle önerilmemektedir. Soğuğa karşı parmak vasküler cevabının ölçümü ise primer RF'nin normal ve sklerodermalı kişilerdeki vasküler cevaptan ayırt edilmesini sağlar (26). Parmaklarda ve ciltte vasküler cevap, tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, videomikroskopi, termografi, anjiyografi, lazer dopler görüntüleme, cilt ısı ölçümü ve lokal kan akımı ölçümü ile değerlendirilebilir.

Anamnez ve fizik bakıda patolojinin birincil raynaud fenomeni mi olduğu, ya da ikincil ise altta yatan esas patolojinin belirlenmesi için gayret sarfedilmelidir. Saf vazospazmın bir belirti mi, yoksa sistemik bir hastalığın habercisi mi olduğu araştırılmalıdır. RF'den şüphelenilen hastaların ayırıcı tanısı için olası sekonder nedenler öncelikle düşünülmelidir. Bu şüphenin ortaya çıkarılmasında artralji, ağız kuruluğu ve yutkunma zorluğu gibi konnektif doku hastalıkları semptomlarının anamnezde var olması yardımcı olur. Yine anamnezde sekonder formun etyopatogenezinde rol oynayan faktörlere ait sorulara yanıt aranmalıdır (17).

Ekstremitelerde soğuğa maruz kalım sonrası soğuma hissinde artış genel popülasyonda yaygın bir şekilde görülebilir. RF'de ise soğuma hissine eşlik eden kutanöz renk değişikliği mevcuttur. Sağlıklı kişilerde soğuk bir cilt

yüzeyi ile beraber beneklenmeler görülebilir. Ancak, RF'nin tersine, iyileşme fazı gecikmez ve renk değişikliği hattı keskin sınırlı ve uzun süreli olmaz (22).

Renk değişikliğindeki klasik trifazik sıra, her hastada görülmez ve bazen sadece solukluk ile siyanoz olur. Ataklar parmakların tamamını etkileyebileceği gibi sadece uçlarını da etkileyebilir. Bazı hastalarda renk değişikliğinin yanı sıra parmaklarda parestezi ve ağrı hissi bulunabilir. Bulgular genelde soğukla temas sona erdikten 15-45 dak. sonra kaybolur. Atakların sayısı ve süresi uzadıkça iskemiye bağlı olarak ekstremitte distalindeki deride incelme, derialtı dokusunda atrofi ve parmakta oluşan ülserler gibi trofik değişiklikler meydana gelebilir (17). Renk değişiklikleri metakarpofalangeal eklemlerin yukarısında oluşmaz ve başparmağı ender olarak tutar. Uzun süreli RF'de parmak derisi düz, parlak ve derialtı dokularının kaybı ile gergindir. Bu duruma sklerodaktili semptomu adı verilmektedir (27).

Fizik bakıda distal nabızlar palpe edilerek konnektif doku hastalıklarını çağrıştırabilecek cilt ülserasyonları, telenjektaziler ve eritematöz lezyonların mevcut olup olmadığı da araştırılmalıdır. Derinin kalınlığı, eklemlerin durumu ve sklerodaktili bulgusu dikkatlice kontrol edilmelidir (7,9).

Konnektif doku hastalıklarını tanılandırmaya yönelik dijital arter tıkanıklıkları ve spazmla karakterize mikrovasküler hastalığın tespitinde uygulanan noninvaziv vasküler testler, ileri tetkik safhası için önem arzeder. Laboratuvar testlerinden sırasıyla ilk yapılacak olan tam hemogram, sedimantasyon hızı tayini, tam idrar, romatoid faktör ve antinükleer antikor (ANA) testleri olup bunların sonucuna göre özellikli serolojik testlerle ortaya kanabilecek konnektif doku hastalığının erken tanınması sağlanabilir (7,9,28).

Ek olarak gerekli durumlarda protein elektroforezi, baryumlu özefagus grafisi çekirilmesi, soğuk aglütüninler, kriyoglobülinler, makroglobülinler, hiperkoagülopatiye yönelik incelemeler etyolojide şüphelenilen patolojiye göre başvurulabilecek diğer testlerdir. Laboratuvar şartlarında gerçekleştirilen spesifik vasküler testler şunlardır (17):

1. Soğuk su stres testi: RF tanısındaki en basit testtir. Hasta ellerini 30 sn süreyle buzlu su içinde tutar. 5 dakikalık aralarla 45 dakika boyunca parmak ucundan ısı ölçümleri yapılır. Test öncesi parmak ısı 30 derecenin üstünde

olmalıdır. Normal insanlarda 10 dakika içinde ısı normale dönerken, RF'li olgularda bu süre uzar. Bu test spesifik olup düşük sensitivitedir. Tanısal şüphe duyulan hastaların parmaklarının soğuk suya batırılarak semptomların ortaya çıkıp çıkmadığı değerlendirildiğinde semptomların ortaya çıkmaması RF'ni ekarte ettirmez (5,9,21).

2.Fotoelektrik pletismografi: Obstrüktif vasküler lezyonu saf vazospazmdan ayırt etmede yararlıdır. RF'li olgularda %78 pozitiflik gösterir. Asemptomatik olgularda %3 pozitif olup, noninvaziv olması da avantajdır (21,27).

3.Oklüzif dijital hipotermik test: Elin soğuk suya sokulmasıyla uygulanan bu test yüksek oranda hassas olup tanıda spesifite arz eder. Normal kişilerde soğuk suyla karşılaşılma sonrası dijital basınç, maruz kalan parmakta en fazla %5'lik azalma gösterir. Vazospastik formda, dijital basıncın hızla düştüğü ve geniş bir zaman dilimi boyunca saptanamadığı görülür (21,27). Bu testin %100 sensitif ve %80 spesifik olduğu, Raynaud fenomeni tanısında %97'lik başarı payı gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca bu testin dijital kan basıncı ölçümü ve parmak fotopletismografisi testlerinin normal sonuçlandığı durumlarda uygulama endikasyonu mevcuttur (9).

4.Tırnak yatağı mikroskopisi: Son yıllarda sınıflandırması yapılan birincil ve ikincil RF ayırımında çok değerli bir test olan tırnak yatağı mikroskopisi basitçe uygulanımı olan bir testtir. Hastanın tırnak yatağının ışık mikroskobu altında incelenmesiyle yapılmaktadır. Periungal alana yağ damlatılır ve oftalmoskop ya da mikroskop ile değerlendirilerek yapılır. Genişlemiş veya bozulmuş kapiller yumaklar ve/veya yumakların rölatif olarak azlığı altta yatan bağ dokusu hastalığını ön planda düşündürür. Genişleme kapiller kaybına bağlı ise hastada sistemik skleroz olma ihtimali ya da hastalık geliştirme riski artmıştır (22).

5.Üst ekstremitelerin anjiyografik incelemesi nadiren gerekli olup arteriyografi vasıtasıyla gerçekleştirilir.

2014 yılında 9. Uluslararası Otoimmünite Kongresi'nde raynaud tanı kriterleri üzerine yeni kararlar alınmıştır. Journal of Autoimmunity dergisinin 48. Sayısında da yayınlanmış olan Maverakis ve ark.'ları tarafından oluşturulmuş yeni kriterler uygulanmaya başlanmıştır (29).



Raynaud Fenomeni tanısı için uygulanması gereken 3 basamak

Basamak 1: İlk olarak eleme sorusunu sor.

Soğuk teması sonrası parmaklarda hassasiyet oluyor mu?

↓ Cevap Evet ise;

Basamak 2: Renk değişikliğini değerlendir.

Vazospastik süreçte bifazik renk değişikliği gözlemleniyor mu?  
(beyaz ve mavi)

↓ Cevap Evet ise;

Basamak 3:Hastalık skorunu hesapla

- Soğuk dışında diğer tetikleyicilerle oluşan epizodlar(stres gibi)
- Ellerde meydana gelen epizodlar, atak anında asenkronize ve/veya asimetric olsa da.
- Uyuşma ve/veya parestezinin eşlik ettiği epizodlar
- Etkilenen ve etkilenmeyen deri alanları arasında sınırları belirgin renk değişikliği gözlemlenmesi
- Renk değişikliğinin fotoğrafla kanıtlanması
- Vücudun ekstremiteler dışında diğer yerlerinde gelişen epizodlar( burun ucu, kulak kepçesi, meme uçları gibi)
- Vazospastik epizodlar süresince trifazik epizodların gözlemlenmesi(beyaz, mavi, kırmızı)

Eğer 3 numaralı basamaktaki kriterlerden 3 ve daha fazlası hastada gözlemleniyorsa Raynaud Fenomeni tanısı konulabilir.

**Şekil-1:** Üç basamaktan oluşan yeni tanı metodu (29)

## 1.H. Primer ve Sekonder Raynaud Fenomeni

Kavram karmaşasına yol açmamak için iki terimi açıklamak gerekir. Parmaklardaki renk ve duyu değişikliğinin tanımlanması için Raynaud fenomeni terimi kullanılır. Raynaud Sendromu ise primer veya sekonder olsun,

hem fenomeni kapsar, hem de eşlik eden komplikasyonlar ile prognozu içermektedir.

**1.H.a. Primer RF:** Primer RF, soğuk maruziyeti sonrası aşırı vazokonstriksiyon yanıtı olan ve altta yatan başka bir sebebin bulunmadığı hastaları tanımlamakta kullanılır. 15-30 yaşları arasında başlar, kadınlarda daha siktir ve aileden bir kişide görülüyorsa diğer bireylerde de görülme ihtimali artar. Tanı için spesifik kriterler 1932 de Allen ve Brown tarafından ileri sürülmüştür (30). Bu kriterler 1992 yılında Le Roy ve ark.'ları tarafından modern laboratuvar ölçümleri ve tırnak kıvrımı kapiller mikroskopinin eklenmesi ile revize edilmiş, böylece 2 yıllık takip gerekliliği kriterlerden çıkarılmıştır (31). Son olarak ise, 2014 yılında Journal of Autoimmunity dergisinin 48. Sayısında yayınlanan Maverakis ve ark.'ları tarafından oluşturulmuş yeni tanı kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (29).

**Tablo-1:** Primer Raynaud Fenomeni tanı kriterleri (29)

- Üç basamaklı değerlendirme sonrası Raynaud Fenomeni tanısı olmalı
- Normal kapilleroskopi bulguları olmalı
- Fizik muayenede altta yatan bir hastalığı düşündürecek bulgu olmamalı.(Örneğin ülser, doku nekrozu veya gangreni, sklerodaktili, kalsinozis, deride fibrozis)
- Bağ doku hastalığı ile ilişkili bir hastalığı olmamalı.
- Negatif veya düşük titrede ANA pozitifliği olmalı.(Örneğin 1/40 + indirek immünfloresan testinde)

Primer RF, romatologların sekonder formlara göre daha sıklıkla takip ettikleri fakat takipler sırasında sekonder dönüşüm açısından da her daim tetikte ve şüphede olmaları gereken bir hastalıktır. Primer formun prognozu genelde benignidir. Dijital gangrene yaralar, ülser lezyonlar, doku kayıplarına çok ender olarak rastlanır. Rastlanırsa da tanıda sekonder formlar açısından herhangi bir atlama olup olmadığı geriye dönük olarak mutlaka araştırılmalıdır. Vazospastik etyolojili form olarak da adlandırılır. Vazospastik terimi primer formun sıkça varyant anjina atakları ve migren benzeri sefalji semptomları ile birlikte olmasından kaynaklanmaktadır. Bu formun görüldüğü hastalar

çoğunlukla 3.-5. dekatlarda yer alan genç populusyona ait bireylerdir. Vazospastik formdaki krizler medikal tedaviye, sekonder tipe göre daha iyi yanıt veren hafif nitelik gösterirler (17). Vazospazmı tetikleyen düşük ısılarda dahi ekstremiteler uçlarında sirkülasyon devam edebilmektedir (9,28).

Persistan veya rekürren vazospastik semptomlar genellikle sempatektomi sonrasında da görülür. Bunun nedeni dolaşımdaki katekolaminlere damar duvarındaki yanıtta defekt ve bununla birlikte reseptör denervasyon hipersensitivitesidir (17). RF ile migren ağrıları, varyant anjina ve pulmoner hipertansiyon arasındaki klinik ilişki birden fazla arter yatağında olan vazospastik mekanizmaların varlığını göstermektedir (32).

Primer RF'de zamanla %64 oranında spontan remisyon görülebilir. Remisyonunda olanların yaklaşık %20'sinde RF'yi destekleyen bazı semptomlar devam edebilir (22).

**1.H.b. Sekonder RF:** Obstrüktif karakteristik bulgusu ile tanımlanan sekonder RF'de endotel zedelenmesi, intimal proliferasyon ve progressif obstrüktif damarsal tutulum özellikleri mevcuttur (17). Primer formun aksine trombosit aktivitesinde artma, fibrinolizis yeteneğinde azalma ve viskozitenin artması gibi kan tablosu bozuklukları sekonder RF'nin karakteristik özellikleri olabilir (9,28).

Vazospastik modunda trombositlerde alfa 2 adrenerjik reseptör düzeyinin önemli derecede yüksek düzeyde bulunduğu, obstrüktif RF'de ise normal düzeyde olduğu belirtilmiştir. Reseptör populusyonundaki artışın nörojenik aktivite, immünolojik mediatörler ve yüksek serotonin düzeyleri ile ilişkili olup bunların da etkileri vazospazm ile sonuçlanmaktadır. Bu da sempatik sinir transseksiyonu ile efektif olarak vazospastik semptomların giderilememesini açıklayabilmektedir (32,33).

Patofizyolojide son zamanlarda düşünülen diğer faktörler ise kan viskozitesindeki değişiklikler, anormal serum proteinleri, serotonin düzeyinde artış, vazoaktif peptidlerin anormal değerleri, kalsitonin ürünü peptid ve endotelin ile hipomagnezemi öne sürülmektedir (27).

Sekonder nedenleri düşündürecek birçok ipucu vardır. Asimetrik atakların olması, ağrılı iskemi, ülser belirtilerinin olması, erkek cinsiyet, geç

başlangıç yaşı, iskemi bulgularının parmakların proksimalinde olması, vasküler veya otoimmün hastalık düşündürecek laboratuvar parametrelerinde anormallik olması bunlardan bazılarıdır. Bağ doku hastalıkları ile ilişkili olabilecek sekonder RF için önemli göstergeler antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve anormal tırnak yatağı kapilleroskopi varlığıdır (10).

En sık ilişkili olan hastalıklar skleroderma, sistemik lupus eritematozus, diğer bağ dokusu hastalıkları, okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar ile birlikte uzun süreli vibratuar alet kullanımınıdır. Bunları sınıflandırırsak;

- Bağ dokusu hastalıkları (miks bağ doku hastalığı, overlap sendromları, polimiyozit, dermatomiyozit, romatoid artrit, Sjögren sendromu, tanımlanmamış bağ dokusu hastalığı ve vaskülit)
- Okluziv damar hastalığı (arterioskleroz, ateroemboli, tromboanjitit obliterans)
- İlaç ilişkili (amfetaminler,  $\beta$ -bloker, bleomisin, sisplatin, klonidin, kokain, siklosporin, ergot türevleri, interferon-alfa, metiserjin, nikotin, vinil klorid, vinblastin)
- Hematolojik hastalıklar (soğuk aglutinin hastalığı, kriyofibrinojenemi, kriyoglobulinemi, paraproteinemi, polisitemi)
- Vibrasyona bağlı (havalı matkap, çekikç)
- Vasküler travma (distal ulnar arter hasarı- hipotenar çekikç sendromu)
- Donma

### **1.1. Tedavi**

Raynaud fenomeni tedavisinde küratif bir metod olmadığı için hedef palyasyondur. Konservatif koruyucu yöntemler, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olarak üç ayrı tedavi yöntemi mevcuttur. Konservatif yaklaşımda hasta ile çok iyi bir diyalog kurulmalı ve hastalığının prognozunun iyi olduğu vurgulanmalıdır. Tedavide soğuktan ve sigara kullanımından kaçınıldığında sonuçlar yüz güldürücüdür. Spesifik olarak soğuğa maruz kalındığı durumlarda eldiven ve çorap kullanımı önerilir (17).

Sistemik skleroz ilişkili raynaud fenomeni ve komplikasyonları ile ilgili önerilerin bulunduğu EULAR konsensusu dışında günümüzde primer ya da

sekonder raynaud tedavisi için belirlenmiş tedavi klavuzu bulunmamaktadır (34,35). EULAR konsensusunda birinci basamak tedavi yöntemleri belirtilmiştir. Soğuktan ve diğer tetikleyici ajanlardan (sigara, vazokonstriktif ilaç kullanımı ve fiziksel faktörler) kaçınmak en önemli koruyucu yöntem olarak belirtilmiştir. Stresin minimale indirilmesi ve kalsiyum kanal blokörlerinin (KKB) kullanımı diğer birinci basamak tedavi yöntemleridir.

Yeterli cevap sağlanamayan hastalarda anjiotensin reseptör blokörleri (ARB), anjiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri, alfa blokörler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), fosfodiesteraz enzim (PDE) inhibitörleri ve topikal nitrogliserin tedavileri önerilmektedir.

B-adrenerjik blokerler, ergot alkaloidleri, oral kontraseptif ajanlar, amfetamin ve fenilefrin türevleri ile kokain gibi ilaçların kullanımı semptomatolojiyi alevlendirdiği için yasaklanmalıdır. Kafeinli içecekler ile potansiyel vazospastik rebound gelişebileceğinden tüketimi çok sınırlı tutulmalıdır (17). Nikotinin vazokonstriktör etkisi mevcuttur. Bundan dolayı hasta mutlaka sigarayı bırakmalıdır. Bu önlemler uygulanırsa hastaların birçoğunda ilaç tedavisine gerek kalmaz. Bazen kış döneminde vazodilatatör ajanlar ve kan viskozitesi üzerine etkili ajanlardan oluşan farmakolojik destek gerekebilir. İlaç tedavisi ağırlı sık epizodları olan, doku hasarı gelişen, fonksiyonel bozukluk eklenen olgular için geçerlidir. Medikal tedavi, atakların şiddeti ve sıklığını azaltsa da dijital ülserasyonların iyileşmesinde yetersiz kalır (17). İlaç tedavisine cevap oranı %50-75 oranında olup, tam belirgin düzelmeye çok az rastlanır. Düşük doz ve kombine ilaç kullanımının yan etkileri daha az olup, tavsiye edilen de budur (21,36).

Tedavide ilk başvuru olan ilaç kalsiyum kanal blokörleridir. Düz kas tonusu üzerine vazodilatasyon etkisi mevcuttur. Tercihen atakların sıklığını azaltmada yararlılığı kanıtlanmış olan KKB nifedipindir. Ancak krizlerin şiddeti ve süresi üzerindeki etkisi daha düşüktür (21,34). Geniş olgu çalışmalarında dijital kan akımındaki artış olguların %50'sine yakınında nifedipinle gerçekleşmiştir. Kalsiyumun damar düz kas hücre membranından geçişini inhibe ederek vazodilatasyonu sağlayan nifedipinin tromboksan üretimini azalttığı ve trombosit agregasyonu üzerine negatif etki gösterdiği de

kanıtlanmıştır (36). Nifedipin ile atakların sıklığında %20-85 oranında azalma gözlenir (37). Krizlerin sıklığını ve şiddetini azaltmada etkileri kanıtlanmış olan diğer kalsiyum kanal blokerleri diltizem ve felodipindir (36).

2014 yılında yayınlanan 7 çalışmanın incelendiği güncel metaanalizde ise; primer RF tedavisinde KKB kullanımı ile atak sıklığının anlamlı olarak azaltılabildiği görülmüş, fakat bu azalmanın incelenen 7 çalışmadan geniş popülasyona sahip olan sadece birinde görüldüğü ve bu çalışma metaanalizden çıkarıldığında istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu tespit edilmiştir (38).

Çocukluk çağında raynaud tedavisinde KKB ile yapılmış prospektif çalışma bulunmamaktadır. Gargh ve ark.'larının yaptıkları retrospektif analizde hafif, orta ve ağır raynaud vakalarında nifedipin yanıtını %33, amplodipin yanıtını %25 olarak tespit etmişlerdir (39). KKB kullanımına bağlı yan etkilere bakıldığında en belirgin görülen yan etki baş ağrısıdır. Ayrıca flushing, ödem, hipotansiyon, vertigo, bulantı, palpasyon, taşikardi ve kutanöz döküntü gibi yan etkiler de bildirilmiştir (38).

Raynaud tedavisinde KKB'leri tek başına kullanıldıkları gibi başka ilaçlarla da kombine edilerek kullanılmışlardır. Cisiki ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarında KKB ve selektif B<sub>2</sub> bloker kullanımının sadece KKB kullanımına oranla daha efektif olduğunu göstermişlerdir (40). KKB kullanılırken tedaviye prazosin gibi bir alfa reseptör blokerinin eklenmesi tedavide olumlu sinerjistik etkiyi doğurur (37).

Serotonin, vazokonstriktör etkisi bulunan bir mediatördür. Trombositlerden salınır. Serotonin, RF gibi damarsal disregülasyonla ilgili hastalıklarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (41). SSRI'lar, serotonin geri alınımını inhibe edip trombositlerde serotonin depolanmasını azaltarak trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açar. Depresyon ile RF arasındaki ilişki netliğe kavuşmamıştır. Bununla birlikte; Coleiro ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, fluoksetin kullanımının atak sıklığına olan etkisi araştırılmış ve özellikle primer raynaud fenomeninde nifedipine kıyasla atak sıklığı ve ciddiyetini daha etkin olarak azalttığı bildirilmiştir (42).

Topikal nitrogliserin kullanımı primer raynaud fenomeninde atak sıklığı ve ağırlığını azaltmaktadır (34). Fakat kullanımı sonucu görülen çeşitli yan etkiler (baş ağrısı, hipotansiyon, dizziness) kullanımını kısıtlamış ve farklı tedavilere yönelik araştırmalara sevk etmiştir (39). Gargh ve arkadaşları pediyatrik yaş grubunda yaptıkları çalışmada nitrogliserin yama bandı kullanımının RF tedavisinde etkin olduğunu göstermişlerdir (39).

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi tip V fosfodiesteraz inhibitörleri cGMP'yi arttırarak düz kaslarda relaksasyon yapıcı etkileri bulunmaktadır. Bu ilaçların RF tedavisinde kullanımları ile ilgili yapılmış az sayıda çalışmada RF'nin süresi, frekansı, ağrı ve şiddeti konusunda heterojen sonuçlar elde edilmiştir (34). Schiopu ve ark.'larının tadalafil ile yaptıkları çalışmada tadalafilin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (43).

ACE inhibitörleri raynaud tedavisinde kullanılmış fakat belirgin bir fayda elde edilemediği bildirilmiştir (44–46). Bununla birlikte anjiotensin II reseptör blokeri olan losartan ile yapılan bir çalışmada nifedipinden daha etkili sonuçlar elde edilmiştir (47).

Geniş çaplı çalışmalar ve metaanalizler, SSc ile ilişkili RF'de birinci basamak tedavide KKB kullanımını önerilirken, ağır vakalarda tedavide iloprost ve endotelin-1 reseptör antagonist (ERA) kullanımı önerilmektedir (34,35,48–50).

Bir prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) analogu olan iloprostun fonksiyonları şunlardır: Prostasiklin benzeri etki göstererek trombosit agregasyonunun inhibisyonu, vazodilatasyon ve mikrosirkülasyonun sağlanması, anti-inflamatuar (kemotaksis ve lökosit aktivasyonunun engellenmesi gibi) etki, tümör nekroz faktörü üretiminin azaltılması, fibrozis gelişiminin engellenmesi, profibrinolitik etkinlik, adezyon moleküllerinin salınımının inhibisyonu, lökositlerden süperoksit anyonunun salınımının azaltılması, kollateral dolaşımın stimülasyonu, Tromboksan A<sub>2</sub>, serotonin, lökotrienler ve endotelinlerin vasokonstriktif aktivitesinin inhibisyonu, endotelial geçirgenliğin azaltılması ve mikrovasküler dolaşımı düzenleyici faktörler ile mikrovasküler defans sistemi arasında dengenin sağlanmasıdır. Bu etkilerinden dolayı dijital iskemi tedavisinde kullanılmaktadır (51,52).

İloprost kullanımı ile ciddi raynaud sendromu tedavisinde atak sayısı, atak süresi, ve şiddeti konusunda olumlu yanıtlar alındığına dair sonuçlar, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (50,51,53,54). Fakat literatürde çocukluk çağında iloprost kullanımı ile ilgili veriler son derece sınırlıdır. Çocukluk çağında iloprost tedavisinin kullanıldığı hastalıklar; ağır seyirli raynaud fenomeninde, sistemik sklerozis (SSc), septik şoka bağlı dijital nekroz, sistemik nekrotizan vaskülitte, dirençli poliarteritis nodosa (PAN) ve SLE, Wegener's granülomatozis ve mikst konnektif doku hastalığı (MKDH) gibi hastalıklara sekonder gelişen vaskülitik komplikasyonların tedavisinde kullanılmıştır (54–58). Zulian ve ekibi tarafından, çocukluk çağı iskemik dijital tedavisinde iloprostun etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması için yapılan bir çalışmada toplam 15 hasta incelenmiş (6 olgu juvenil sistemik sklerozis, 5 olgu SLE, 3 olgu MKDH ve 1 olgu kutanöz PAN) ve çalışma sonucunda iloprostun çocukluk çağında dijital iskemi ve dijital ülser tedavisinde kullanımının etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (54).

Endotelin reseptör antagonistinin (ERA) raynaud tedavisinde kullanımı, prostaglandin tedavisine alternatif oluşturması açısından önemlidir. Endothelin-A (ETA) reseptörleri, damar düz kasında bulunur ve vazokonstriksiyon yanında hücre proliferasyonuna aracılık etmektedir. Endothelin-B (ETB) reseptörleri ise baskın olarak endotelial hücrelerde bulunmakta ve NO aracılığıyla vazodilatasyona yol açmaktadır. Bir ETA reseptör antagonisti olan bosentan, endotelin aracılı vazokonstrüksiyonu azaltmaktadır. Endotelin-1 (ET1) reseptör antagonistleri RF de kullanılmaya başlamış ve olumlu yanıt alınmıştır (59–62). Buna ek olarak ET1 reseptör antagonisti olan bosentana dirençli vakalarda selektif ET1 reseptör antagonisti olan ambrisentan kullanılmış ve başarı sağlanmıştır (63). Raynaud fenomeninin tedavisinde bosentan kullanımı ile ilgili çocukluk çağında yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Tüm tedavilere rağmen yanıt vermeyen olgularda palmar sempatektomi son seçenek olarak düşünülmektedir. Özellikle vazospastik tipte ve küçük arterlerin oklüzyonu ile birlikte olan iskemik dijital ülser durumlarında cerrahi sempatektominin yararlılığını kesin gösteren bir preoperatif test yoktur.



Ayrıca bunun öncesinde gerçekleştirilen ganglion blokajı da başarılı değildir (21,32,33). Servikotorasik sempatektomide T2 ve T3 ganglionlarının sempatik zincirleri çıkartılmaktadır. Servikotorasik sempatektomilerin uzun dönemdeki sonuçlarının genelde başarısız olmasının nedeni de inkomplet sempatektomi, sempatik sinirlerde rejenerasyon veya denervasyon sonrası katekolamin hipersensitivitesidir. Bu nedenle cerrahi tedavinin kesin endikasyonları uzun süredir yakınmaları devam edip medikal tedaviye dirençli birincil Raynaud fenomeni ile medikal tedaviye cevap vermeyen arteriyel tıkanma nedenli dijital iskemili hastalardır (32,64).

Raynaud fenomeninde tüm tedaviler semptomatik olup küratif özellikte değildir. Raynaud fenomeni çocuklarda sıklıkla izole ve prognozu iyi olan bir hastalık olmasına rağmen, gelişebilecek sistemik bağ dokusu hastalığı açısından hastalar izlenmelidir. Akut dijital iske mi ve nekroza bağlı amputasyonlar bildirilmiştir (17).

Bu hastalıktan korunma yöntemleri; soğuktan mümkün olduğunca uzak durmak, özellikle kış aylarında eldiven giymek, kalın çorap giymek, emosyonel stres yaratabilecek faktörlerden uzak durmak ve soğuk sudan kaçınmaktır. Hastaların %90'ı soğuk ve tütün kullanımından sakınmakla tedavi edilir, ilaç tedavisine gerek kalmaz. Kalan %10'luk grup da elde edilen sonuçların diğerlerine göre biraz daha iyi olduğu kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilir ve %50 oranında semptomatik düzelme sağlanır (17).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Verilerin Tanımlanması ve Analizi

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunoloji, Romatoloji polikliniğinde Ocak 2007 ile Aralık 2015 tarihleri arasında takip edilen 58 olgu alınmıştır. Primer raynaud fenomeni tanısı, Uluslararası Raynaud Fenomeni konsensus bildiri kararları uyarınca konmuştur (29). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 30,06,2015 tarih ve 2015-13/33 no'lu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik, klinik ve laboratuvar veri analizleri kayıt edildi. Dosyalardan hastaların ad-soyad, cinsiyet, hastane protokol numarası, doğum tarihi, yaşı, hastalık tanı yaşı, belirtilerin ne kadar süre öncesinde başladığı, ek hastalığı olup olmadığı, kronik ilaç kullanım öyküsü, ailede kronik hastalık öyküsü, ailede benzer şikayetlerin varlığı, atak esnasındaki ellerdeki renk değişiklikleri, atak anında soğuma, karıncalanma, ağrı hissi, atakların mevsimle ilişkisi, el işi ile yapılabilecek mesleği olup olmadığı (kasiyer,sekreter), sigara, alkol, kafein kullanım öyküsü, renk değişikliklerinin soğuk, stres ve eforla ilişkisi, eşlik eden diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalığı olup olmadığı, koruyucu amaçlı önerilerden fayda görmesi, medikal tedavi kullanıp kullanmadığı, kullanıyorsa ismi, bu tedavinin faydalı olup olmadığı bilgileri alındı. Hastaların tanı anlarında primer, sekonder raynaud fenomeni ayrımı için gönderilmiş olan kan değerleri sonuçları (Hemogram, ANA, ANA profil,

antikardiyolipin antikorları, koagülasyon parametreleri, komplemanlar, romatoid faktör, c-reaktif protein, sedimentasyon, serum amiloid-A) kayıt edildi. Hastalar atak anında ekstremitte periferinde gösterdikleri bifazik ya da trifazik renk değişikliği komponentlerine göre 2 gruba ayrılarak eşlik eden klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Hastalara migren benzeri baş ağrısı şikayetleri sorgulandı. Migreni olan hasta grubu ile migreni olmayan hastalar arasında demografik ve laboratuvar verileri arasında karşılaştırmalar yapıldı.

### **Veri Analizi**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluklarında Kolmogorov Smirnov test ve box plot grafikleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Yates Continuity Correction, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma 01/01/2007 ile 31/12/2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk İmmünoloji, Romatoloji bölümüne başvuru yapmış ve primer raynaud fenomeni tanısı almış 58 hastayı içermektedir. Bu hastaların %34,5'i (n=20) erkek, %65,5'i (n=38) kızdır. Olguların yaşları 6 ile 21 arasında değişmekte olup ortalama  $15,74 \pm 2,88$  yıldır.

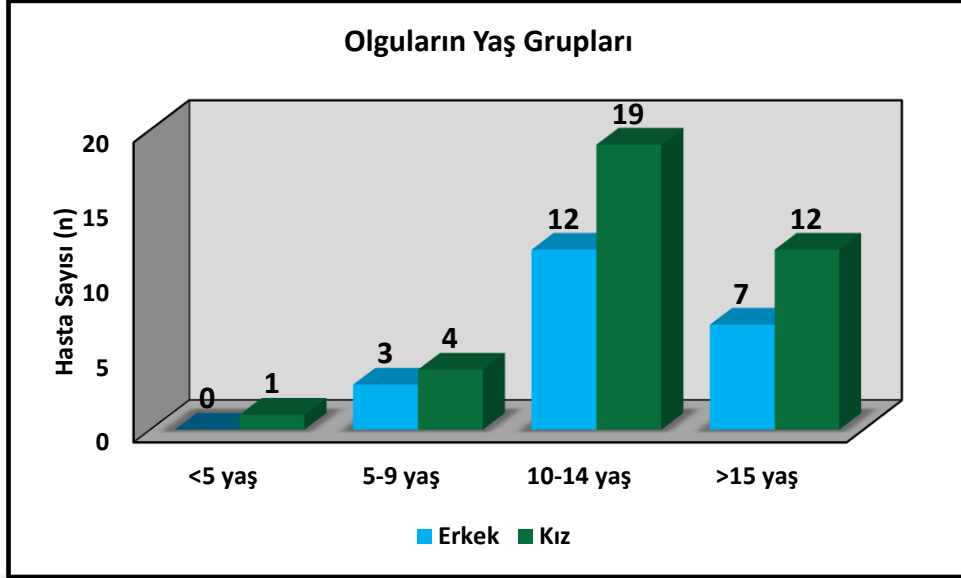
**Tablo-1:** Demografik Değerlendirme

<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	20 (34,5)
	<b>Kız</b>	38 (65,5)
<b>Şikayet başlangıç yaşı</b>	<b>&lt;5 Yaş</b>	1 (1,7)
	<b>5-9 Yaş</b>	7 (12,1)
	<b>10-14 Yaş</b>	31 (53,4)
	<b>≥15 Yaş</b>	19 (32,8)
<b>Tanı yaşı</b>	<b>&lt;15 yıl</b>	22 (37,9)
	<b>15-18 yıl</b>	36 (62,1)

Olguların şikayet başlangıç yaş aralıkları incelendiğinde; %1,7 (n=1) 5 yaş altı, %12,1 (n=7) 5-9 yaş arasında olduğu, %53,4 (n=31) 10-14 yaş arasında olduğu, %32,8 (n=19) 15 yaş ve üstünde olduğu saptanmıştır (şekil 2).

Erkek olguların yaşları 10 ile 21 arasında değişmekte olup, ortalama  $16,25 \pm 3,2$ ; kız olguların yaşları ise 6 ile 20 arasında değişmekte olup, ortalama  $15,47 \pm 2,81$  yıldır. Olguların şikayetlerinin başlama yaşları 2 ile 17 arasında değişmekte olup, ortalama  $12,83 \pm 2,80$ ; tanı yaşları ise 3 ile 17 arasında değişmekte olup, ortalama  $14,52 \pm 2,66$  yıldır.

İstatistiksel olarak incelendiğinde cinsiyete göre olguların şikayet başlangıç yaşları arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir ( $p=1,000$ ;  $p>0,05$ ).



**Şekil-1:** Olguların şikayet başlangıç yaşlarının yaş ve cinsiyet değişkenlerine göre dağılımının değerlendirilmesi

Olguların başvuru şikayetleri tablo 3'de verilmiştir. Olgularda atak esnasında ekstremitte uçlarında ortaya çıkan renk değişiklikleri bifazik ve trifazik olarak gruplandırılmıştır. Olguların %65,5'inde (n=38) bifazik, %34,5'inde (n=20) trifazik renk değişikliği gözlenmiştir.

**Tablo-2:** Olguların Şikayetleri

	n	%
<b>1.Soğukluk</b>	58	100,0
<b>2.Soluklaşma</b>	57	98,3
<b>3.Morarma</b>	51	87,9
<b>4.Ağrı</b>	51	87,9
<b>5.Karıncalanma</b>	41	70,7
<b>6.Kızarma</b>	29	50,0

Tetikleyici faktörler incelendiğinde; olguların tamamında (n=58) soğğun, %72,4'ünde (n=42) stres ve %29,3'ünde ise (n=17) egzersizin uyarıcı rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca olguların %27,6'sı (n=16) sigara kullanmaktadır.

**Tablo-3:** Raynaud fenomeni olan olgularda eşlik eden diğer hastalıklar

	n	%
<b>Toplam Hasta Sayısı</b>	39	67,2
<b>Hipertansiyon</b>	2	3,44
<b>Akut Romatizmal Ateş</b>	1	1,72
<b>Astım</b>	3	5,17
<b>Bernard soulier Sendromu</b>	1	1,72
<b>Epilepsi</b>	5	8,62
<b>Migren</b>	22	37,9
<b>Methemoglobinemi</b>	1	1,72
<b>Hashimato tiroiditi</b>	1	1,72
<b>Konversif bozukluk</b>	1	1,72
<b>Obezite-insülin direnci</b>	1	1,72
<b>Obsesif Kompulsif Bozukluk</b>	1	1,72

Olguların %67,2'sinde (n=39) başka bir sistematik hastalığın eşlik ettiği görüldü. Migren tariflemekte olan veya tanısı olan hasta sayısı 22 (%37,9) olarak saptanmıştır. Epilepsi 5 hastada eşlik ederken (%8,6 oranında), 3 hastada da (%5,1) astım hastalığı saptanmıştır.

Olguların birinci derece akrabalarında da benzer şikayetlerin varlığı, hastalık öyküsü sorgulandı. Olguların %37,9'unun (n=22) birinci derece akrabalarında da raynaud benzeri semptomlar, şikayetlerin bulunduğu tespit edildi.

Olguların %44,8'ine (n=26) nitrogliserin yama bandı uygulanmış olup, %50'si (n=13) fayda görmüştü. Olguların %55,2'si (n=32) KKB kullanmış olup, %78,1'i (n=25) fayda görmüştür. Toplamda olguların %62,1'i uygulanmış olan medikal tedavilerden fayda görmüş olup, %13,8'i (n=8) fayda görmemiştir ve %24,1'i ise (n=14) herhangi bir medikal tedavi kullanmamıştır.

Hastaların tanı anında alınan hemogram, koagülasyon parametreleri ve akut faz reaktanları Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo-4:** Hastaların başvuru anında alınan hemogram, koagülasyon ve akut faz reaktan parametreleri

	Min-Max (Medyan)	Ort±SD	Normal Değerler*
<b>WBC</b>	3720-12910 (7100)	7453,14±1877,25	4000-11000 10 <sup>3</sup> /μL
<b>NEU</b>	1520-9550 (3860)	4143,62±1586,65	1000-5800 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Hemoglobin</b>	10,4-16,3 (13,3)	13,32±1,27	11-14 g/dL
<b>MPV</b>	6,2-13,1 (7,9)	8,41±1,56	6,5-9,9 fL
<b>PLT</b>	**34900- 419000 (268500)	264946,55±64619,11	220000- 470000 10 <sup>3</sup> /μL
<b>PTZ</b>	11,2-14,1 (12,4)	12,41±0,65	10,1-13,8 sn
<b>INR</b>	1-1,2 (1,1)	1,05±0,05	0,85-1,1
<b>PT%</b>	72,8-104,2 (90,6)	89,66±7,69	81-118
<b>APTT</b>	22,7-37,1 (27)	27,69±2,68	25-32 sn
<b>CRP</b>	0-1,9 (0,3)	0,38±0,25	<0,5 mg/dL
<b>SAA</b>	2,8-363 (3,7)	16,93±55,97	<6,8 mg/L
<b>FİBRİNOJEN</b>	129-595 (255,5)	265,36±71,71	<400 mg/dL
<b>SEDİMENTASYON</b>	2-32 (6)	8,67±7,64	<20 mm/saat

WBC:Beyaz kan hücresi, Neu:Nötrofil sayısı, PTZ:Protrombin zamanı, INR:Uluslararası düzeltme oranı, MPV:Ortalama trombosit hacmi, PLT:Platelet, PT%:Protrombin yüzdesi, APTT:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C-reaktif protein, SAA:serum amiloid-A  
\* Nathan and Oskis Hematology of Infancy and Childhood 2015 edition: sağlıklı çocuklar için normal değerler

\*\*34900 Bir olguda glanzmann trombastenisi tanısı mevcuttur.

Olguların tanı anında alınan immünolojik değerlendirme verileri tablo 6'da verilmiştir. Olguların %24,1'inde (n=14) ANA pozitif bulunmuştur. Antikardiyolipin IgG olguların %2'sinde (n=1), antikardiyolipin IgM ise olguların %4'ünde (n=2) pozitif bulunmuştur. Toplam 49 hastanın C3 ve C4 değerlerine bakılmış olup 7'sinde sınırda ve/veya düşük kompleman değerleri tespit edilmiştir.

**Tablo-5:** İmmünolojik değerlendirme sonuçları

		n, %	Normal Değerler*
<b>ANA</b>	ANA +	14 (24,1)	
	ANA -	44 (75,9)	
<b>Antikardiyolipin IgG</b>	Pozitif	1 (2,0)	<10 U/mL
<b>Antikardiyolipin IgM</b>	Pozitif	2 (4,0)	<10 U/mL
<b>C3</b>	Min-Max (Medyan)	71,4-152 (111)	82-157 mg/dL
	Ort±SD	107,92±18,69	
<b>C4</b>	Min-Max (Medyan)	8,5-31,8 (17)	12-38 mg/dL
	Ort±SD	18,03±5,86	
<b>RF</b>	Min-Max (Medyan)	9,7-10,9 (9,7)	9,9 IU/mL
	Ort±SD	10,04±0,44	

ANA:Anti nükleer antikor, C3:kompleman 3, C4:kompleman 4, RF:Romatoid faktör

\* Nathan and Oskis Hematology of Infancy and Childhood 2015 edition: sağlıklı çocuklar için normal değerler

Olguların bifazik veya trifazik atak geçirme durumlarına cinsiyet, sigara kullanımının istatistiki olarak bir katkısı yoktur. Bifazik ve trifazik atak geçiren iki grup karşılaştırıldığında olguların ailelerinde benzer şikayet olma durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Trifazik atak geçiren



olguların aile öyküsünün pozitif olma oranı, bifazik atak geçiren gruptan anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,026$ ;  $p<0,05$ ).

Trifazik atak geçiren olgularda ANA pozitifliği istatistiki olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır ( $p=0,011$ ;  $p<0,01$ ). Bu olguların hepsinde ANA titresi 1/100 pozitif saptanmıştır. ANA profilleri negatif sonuçlanmıştır.

**Tablo-6:** ANA değişkenine göre hastaların cinsiyet, aile öyküsü varlığının değerlendirilmesi

		ANA		p
		ANA +	ANA -	
Cinsiyet	Erkek	1 (7,1)	19 (43,2)	<sup>c</sup> <b>0,021*</b>
	Kız	13 (92,9)	25 (56,8)	
Aile Öyküsü	Yok	3 (21,4)	33 (75)	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>
	Var	11 (78,6)	11 (25)	

<sup>a</sup>Yates' Continuity Correction Test  
\*\* $p<0,01$

<sup>c</sup>Fisher's Exact Test \* $p<0,05$

Gruplara göre olguların cinsiyetleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,021$ ;  $p<0,05$ ). ANA + grubundaki olguların kız oranları, ANA - grubundaki olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

ANA pozitif hastaların ailelerinde raynaud fenomeni görülme sıklığı istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablo-7:** Migren varlığına göre olguların karşılaştırılması

		<b>MİGREN (+)</b>	<b>MİGREN (-)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	3 (13,6)	17 (47,2)	<b><sup>a</sup>0,020*</b>
	<b>Kız</b>	19 (86,4)	19 (52,8)	
<b>Bifazik Trifazik</b>	<b>Bifazik</b>	17 (77,3)	21 (58,3)	<b><sup>a</sup>0,235</b>
	<b>Trifazik</b>	5 (22,7)	15 (41,7)	
<b>Aile öyküsü</b>	<b>Yok</b>	12 (54,5)	24 (66,7)	<b><sup>a</sup>0,519</b>
	<b>Var</b>	10 (45,5)	12 (33,3)	

<sup>a</sup>Yates' Continuity Correction Test

Migren varlığına göre olguların cinsiyetleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,020$ ;  $p<0,05$ ). Migren görülen olguların kız olma oranı migren olmayanların oranından anlamlı düzeyde yüksektir.

Migren varlığına göre olguların bifazik trifazik olma oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,235$ ;  $p>0,05$ ).

Migren varlığına göre olguların aile öyküsü varlığı ( $p=0,519$ ) ve tedaviden fayda görme ( $p=1,000$ ) oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Migren varlığına göre olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması tablo 9'da verilmiştir. Migreni olan RF'li olguların hemoglobin (HGB) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,045$ ;  $p<0,05$ ).

Migreni olan olguların MPV ölçümleri migren olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,045$ ;  $p<0,05$ ).

Migren varlığına göre olguların protrombin zamanı, INR, APTT, C3, C4, CRP, SAA, Fibrinojen ve RF ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ )

**Tablo-8:** Migren varlığına göre olguların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

		<b>MİGREN (+)</b>	<b>MİGREN (-)</b>	<b>p</b>
<b>WBC</b>	Min-Max (Medyan)	3720-12910 (7650)	3760-12020 (6790)	<sup>d</sup> <b>0,242</b>
	Ort±SD	7803,64±2063,77	7238,94±1749,08	
<b>HGB</b>	Min-Max (Medyan)	10,4-14,4 (13,3)	11-16,3 (13,4)	<sup>e</sup> <b>0,045*</b>
	Ort±SD	12,89±1,14	13,58±1,29	
<b>MPV</b>	Min-Max (Medyan)	6,4-13 (8,5)	6,2-13,1 (7,7)	<sup>d</sup> <b>0,043*</b>
	Ort±SD	8,83±1,63	8,14±1,47	
<b>PLT</b>	Min-Max (Medyan)	136000-402000 (252000)	34900-419000 (271500)	<sup>e</sup> <b>0,608</b>
	Ort±SD	259318,18±67734,35	268386,11±63367,69	
<b>SEDİM</b>	Min-Max (Medyan)	2-32 (6)	2-27 (5)	<sup>d</sup> <b>0,354</b>
	Ort±SD	10,18±9,04	7,75±6,61	
<b>INR</b>	Min-Max (Medyan)	1-1,1 (1,1)	1-1,2 (1,1)	<sup>d</sup> <b>0,699</b>
	Ort±SD	1,05±0,04	1,05±0,05	
	Ort±SD	90,78±6,78	89,03±8,21	
	Ort±SD	90,78±6,78	89,03±8,21	
<b>APTT</b>	Min-Max (Medyan)	22,7-31,9 (26,9)	23,4-37,1 (27,2)	<sup>d</sup> <b>0,535</b>
	Ort±SD	27,26±2,37	27,93±2,85	
<b>C3</b>	Min-Max (Medyan)	74,9-135 (117)	71,4-152 (107,5)	<sup>e</sup> <b>0,949</b>
	Ort±SD	108,16±19,9	107,8±18,35	
<b>C4</b>	Min-Max (Medyan)	9,4-31,8 (18,5)	8,5-28,8 (15,6)	<sup>e</sup> <b>0,222</b>
	Ort±SD	19,5±6,08	17,29±5,7	
<b>CRP</b>	Min-Max (Medyan)	0,3-0,7 (0,3)	0-1,9 (0,3)	<sup>d</sup> <b>0,183</b>
	Ort±SD	0,36±0,09	0,39±0,31	

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test <sup>e</sup>Student t Test \*p<0,05

WBC:Beyaz kan hücresi, Hgb:Hemoglobin, MPV:Ortalama trombosit hacmi, PLT:Platelet, Sedim:Sedimentasyon, INR:Uluslararası düzeltme oranı, APTT:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, C3: Kompleman 3, C4:Kompleman 4, CRP: C-reaktif protein.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Raynaud fenomeni, el ve ayak parmaklarındaki damarlarda vazokonstriksiyonla giden, ağrı ve renk değışikliklerinin eşlik ettiği vazospastik bir bozukluktur. Bifazik, trifazik renk değışiklikleri ile beraber görülen aralıklı iskemik atak olarak da tariflenmektedir. Uluslararası Skleroderma Çalışma Grubu raynaud fenomenini kesin raynaud ve muhtemel raynaud olarak ikiye ayırmaktadır (65). Primer RF tanısı Uluslararası RF konsensus bildiri kararları uyarınca konulmuş olup tanı için minimum bifazik renk değışikliği gerekliliği vurgulanmıştır (29). Renk değışikliğine ağrı, parestezi, karıncalanma şeklinde duyusal semptomlar eşlik edebilmektedir. Ataklar soğuğa maruziyet ve emosyonel stres ile ortaya çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki, hastaların birçoğu altta yatan bir hastalık olmadan primer RF olarak tanı almaktadır. Altta yatan bir hastalığa sekonder gelişen RF sayısı daha azdır. Primer RF tedavisinde ön planda koruyucu önlemler bulunmaktadır. Ayrıca Raynaud belirtilerinin agrevasyonuna yol açan tetikleyici faktörlerden de mümkün olduğunca uzak durulması önerilmektedir. Bunlar arasında stres, ağır egzersiz, sigara, B-blokör, ergotamin tarzında vazokonstriktör etkisi olan ilaçlardan uzak durulması önerilmektedir. Koruyucu önlemlerden fayda görmeyen veya koruyucu önlemlere rağmen ek tedavi ihtiyacı gören hastalarda ilk tercih kalsiyum kanal blokörleri ve nitroderm yama tedavisi olmaktadır. Bu medikal tedavilerden fayda görmeyenler için ise fosfodiesteraz inhibitörleri, bosentan gibi vazodilatatör ilaçlar denenmektedir.

Çalışmamızın amacı primer RF tanılı hasta grubunun retrospektif demografik verileri ve laboratuvar sonuçlarını kendi aralarında değerlendirmektir. Toplamış olduğumuz veriler sonrasında raynaud fenomeninin temel tanı kriteri olan soğuk ile temas öyküsü sonrası renk değışikliğinin bifazik veya trifazik olmasına göre hastalar arasında bir takım farklılıklar olduğunu gözlemledik. RF'ye en sık eşlik eden hastalığın migren olduğunu tespit ettik. Migrenin eşlik ettiği hasta grubu ile eşlik etmeyen grup arasında da bir takım klinik ve laboratuvar farklılıklar gözlemledik. RF ile migren

birlikteliğinin nedeni iki hastalığın da altında yatan patogenezdaki benzerliktir. Vücudun farklı bölgelerindeki damar yataklarında eş zamanlı vazospastik ataklar gelişmesi RF'li hasta grubunda aynı zamanda migren tipi baş ağrıları görülebileme olasılığını artırır.

Yapılan araştırmalarda raynaud fenomeninin cinsiyetler arası farklılık gösterdiği saptanmıştır. Kızlarda görülme oranı erkeklere göre belirgin yüksektir. Bizim çalışmamızda da 58 primer raynaud fenomeni olan hasta grubunun 38 tanesi (%65,5) kız hastaydı. Nigrovic ve ark.'larının 123 primer ve sekonder raynaud hastası ile yaptıkları çalışmada %80 oranında kız hasta mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların 85'i (%69) primer raynaud hastası olup bunların 68'i (%80) kızdı (10). Falcini ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada ise RF tanılı 94 hastanın 65'i (%69,1) kız hastaydı (66).

Toplamda 33733 katılımcı ile yapılan 33 farklı çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir metaanalizde primer raynaud fenomeni ile ilgili risk faktörleri araştırılmıştır (67). Bu metaanalize giren çalışmalar toplum kaynaklı ve sağlıklı kontrol grupları ile yapılan çalışmalar arasından seçilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde; Raynaud fenomeni için en önemli risk faktörü aile öyküsü olarak tespit edilmiştir. Migren ise 2. sırada saptanmıştır. Ekstremitelerde tekrarlayan travmalara veya basılara yol açan iş dallarında çalışmak 3. sırada yer almıştır. Kardiyovasküler hastalıklar 4.sırada yer almaktadır. Şaşırtıcı şekilde risk faktörü olarak kadın cinsiyet beşinci sırada yer almaktadır. Ayrıca bekar olgulara göre evli olgularda raynaud fenomeni insidansı daha sık saptanmıştır. Çalışmamızda 58 hastanın 22'sinde aile öyküsü bulunmaktadır (%37,9). Tüm hastaların %27,5'inde günde 3 tane ve daha fazla sayıda sigara içme öyküsü mevcuttu. Migren hastası olan 22 olgumuz (%37,9) mevcuttu. Çalışmamızda 18 yaş altı olgular değerlendirildiği için hastalar okul çağındaki öğrencilerdi. El işleri ile yapılan meslek dallarında çalışan, evli olan veya kalp hastası olan olgumuz yoktu.

Çocukluk çağında yapılan az sayıda çalışmalara bakıldığında raynaud hastalarının şikayet başlangıç yaşları adölesan yaş grubu içerisinde olmaktadır. Bu da bize hormonal faktörlerin damarlarda tekrarlayan vazospazmlarla giden bir hastalık olan RF için etkin ve araştırılması gereken

bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Nigrovic ve ark.'larının yaptığı çalışmada 85 primer raynaud hastasının şikayet başlangıç yaşı  $12,2\pm 4,3$ , tanı yaşı ise  $13,5\pm 4,1$  olarak saptanmıştı (10). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde şikayet başlangıç yaşı  $12,83\pm 2,80$ , tanı yaşı ise  $14,52\pm 2,66$  olarak tespit edildi. Bizim çalışmamız ve Nigrovic'in yapmış olduğu çalışmanın bir ortak yanı ise şikayet başlangıç yaşı ile tanı yaşı arasındaki 1-2 yıllık gecikmedir. Fakat toplum içerisinde Raynaud semptomları olup da erişkin yaşlara kadar hastane başvurusu olmayan birçok hastanın olduğu tahmin edilmektedir. Geç başvurudaki en önemli etkenler arasında toplumda bu durumun bir hastalık olabileceği bilgisinin eksik olması veya hastalık ile ilişkili semptomların yaşam kalitesini bozmaması nedeniyle doktora başvuru yapılma ihtiyacı hissedilmemesidir. Özellikle soğğun eşlik ettiği renk değişikliklerine ağrı ve uyuşukluk benzeri semptomların eklenmediği, ülsere lezyonları olmayan olguların hastane başvurularının erişkin yaşlara kadar ertelendiği gözlemlenmektedir. Daha ağır semptomlar ile gelme ihtimali fazla olan sekonder raynaud hastalarının tanı yaşının şikayet başlangıç yaşına daha yakın zamanlarda olacağı düşünülmektedir. Fakat bu konu ile ilgili literatürde yapılmış çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır.

Nigrovic ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada renk değişikliği ile ilgili kayıtları tutulmuş olan 83 tane primer Raynaud hastasının 35 tanesinde (%42) monofazik renk değişikliği, 28 tanesinde (%34) bifazik renk değişikliği, ve 20 tanesinde de (%24) trifazik renk değişikliği tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise, monofazik renk değişikliği olan hastalar, tanı kriterlerinde minimum iki renk değişikliği gerekliliği olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda bifazik renk değişikliği olan 38 hasta (%65,5), trifazik renk değişikliği olan 20 hasta (%34,5) bulunmaktadır. Primer RF'leri kendi içlerinde değerlendirdiğimizde bifazik ve trifazik renk değişikliği olan hastalar arasında bazı klinik ve laboratuvar farklılıklarının olduğunu tespit ettik. Bifazik hasta grubu sayısı beklenildiği üzere trifazik hasta popülasyonuna göre daha fazla saptandı. Trifazik hasta grubunun 1.derece akrabalarında hastalık öyküsü insidansı bifazik gruba göre daha fazlaydı ( $p=0,026$ ). Bu da bize trifazik renk değişikliği olan RF'li olgularda genetik yatkınlık olabileceği hipotezini

düşündürmektedir. Nitekim mevcut şikayetlerle doktor başvurusu yapan hastalarda anamnezde aile öyküsü olması tanıyı güçlendirici bir bulgudur. Bu nedenle aile üyelerinin de raynaud fenomeni açısından sorgulanması gerekir.

Nigrovic ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada RF'yi tetikleyen faktörler arasında soğuk 73 hastada (%92), stres 2 hastada (%3), egzersiz 4 hastada (%5) saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda ise soğuktan etkilenme 58 hastada (%100), stres 42 hastada (%72,4), egzersiz 17 hastada (%29,3) tetikleyici faktör olarak tespit edilmiştir. Nigrovic ve ark.'larının çalışmasında yara yeri iyileşmesinde gecikme olan 2 hasta, ülsere lezyonları olan 4 hasta tespit edilmişti (10). Bizim çalışmamızda ise sadece primer RF'li hastalar dahil olduğu için yara yeri iyileşmesinde gecikme olan veya ülsere lezyonu olan hasta tespit edilmemiştir. Nigrovic ve ark.'larının çalışmasında primer ve sekonder RF'li hastalarda ANA pozitifliği %25'inde tespit edilmiştir. Bunların arasında 76 primer RF'li hastanın 19 tanesinde (%25) pozitiflik saptanmış ve klinik takiplerinde sekonder RF düşündürecek ek patoloji tespit edilmemiştir. Falcini ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada 94 tane RF tanılı çocuk ve adölesan hasta 3 yıllık sürelerde takip edilmiş ve klinik takiplerde 8 hastada sekonder RF düşündürecek pozitif bulgular saptanmıştır (66). Klinik takipleri laboratuvar parametreleri, fizik muayene bulguları ve tırnak yatağı kapilleroskopi ile incelenmiş, ANA pozitifliğinin RF'li hasta grubunun klinik takiplerinde önemli bir belirleyici faktör olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada 94 hastanın 28 tanesinde (%29) ANA pozitifliği mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise 14 hastada (%24,1) ANA pozitifliği tespit edilmiştir ve tüm olgularda 1/100 titrede bir pozitiflik elde edilmiştir. ANA profilleri ise negatif sonuçlandı. ANA pozitifliği 1/100 titrede saptanan hiçbir olgumuzun klinik bulguları sekonder raynaud fenomeni açısından anlamlı değildi. Uzun ölçekli takiplerde primer raynaud fenomeni tanısı ile takip edilen olgularda sonradan sekonder raynaud bulguları ortaya çıkabilmekte, hastalığın şiddeti özellikle 20-30 yaş arası kadın hastalarda artabilmektedir. Bunun için tanı anındaki tam kan sayımı, akut faz reaktanları, tam idrar tetkikleri, koagülasyon parametreleri, otoantikolar, komplemanlar, kapilleroskopik değerlendirme, solunum fonksiyon testleri gibi yardımcı tetkiklerin 6 aylık aralıklar ile tekrarlanması önerilmektedir.

Çalışmamızda ANA pozitif olan gruptaki olguların birinci derece akrabalarında raynaud öyküsü, ANA negatif olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu nedenle ANA pozitifliği olan indeks vakanın olduğu ailelerin RF açısından araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Fakat özellikle Akdeniz ve Orta Doğu ülkerinde pozitiflik oranı yüksek olan bir laboratuvar parametresi olan antinükleer antijen antikorunun tanıda hiçbir zaman tek başına yeterli olmayacağını önemle vurgulamamız gerekmektedir. Klinik korelasyon tanıda en önemli kriterdir.

Nigrovic ve ark.'larının çalışmasında primer RF olan 50 olgunun antifosfolipid (APL) antikorlarına bakılmış ve 13'ünde antikardiyolipin IgG antikor, 12'sinde ise antikardiyolipin IgM antikor saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda ise antikardiyolipin IgG pozitifliği olan 1 hasta, antikardiyolipin IgM pozitifliği olan 2 hasta tespit edilmiştir. Antikardiyolipin IgG antikor saptanan hastanın atak anında ekstremitte uçlarındaki renk değişikliği trifazik patern göstermekteydi. Antikardiyolipin IgM antikor saptanan iki hastadan ise birinde trifazik renk değişikliği görülmekteydi. Nigrovic ve ark.'larının yaptığı çalışmada antikardiyolipin pozitifliğinin primer RF'li hasta grubunda %21 oranında görüldüğü saptanmıştır. Antikardiyolipin antikor olan hasta grubunun atak anındaki renk değişikliği paterni ile ilgili bilgi verilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise antikor saptanan olguların primer RF'li total hasta grubuna oranı %5,1 olarak bulunmuştur. Farklı toplumlarda farklı sonuçlar elde edilmesi, genetik ve çevresel faktörlerin bunda önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Nigrovic ve ark.'larının çalışmasında dikkat eksikliği, hiperaktivite tanıları nedeniyle semptomimetik kullanmakta olan 10 hasta mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise semptomimetik kullanan hastamız yoktu.

Çalışmamızda trifazik renk değişikliği olan olgularda aile öyküsü pozitif olma oranları, bifazik gruba göre anlamlı düzeyde yüksektir. Freedman ve ark.'larının çalışmaları 23 primer RF olan hastanın 1.derece akrabaları ile hastaların eşlerinin 1.derece akrabaları kontrol grubu olarak alınarak düzenlenmiş (16). Çalışma sonucunda; hastaların 1.derece akrabalarından (n=134) oluşan gruptan 35 olguda (%26,1) Raynaud semptomları saptanmıştır. Kontrol grubu 72 gönüllünün 4 tanesinde (%5,5) Raynaud



semptomları saptanmıştır. Ayrıca hastaların 1.derece akrabalarının 15 tanesine (%11,2) yapılan ileri tetkikler neticesinde primer RF tanısı konulmuştur (16). Kontrol grubunda ise yalnız 2 gönüllüde (%2,8) primer RF tespit edilmiştir (p=0,015). Bu çalışma göstermiştir ki primer RF olan hasta grubunun aile öyküsü dikkatli alınmalıdır. Çünkü aile üyelerinde de benzer semptomlar veya tanısı gecikmiş olgular olabilir. Bu bulgu primer RF'nin etyolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da primer RF olan hasta grubunu trifazik ve bifazik semptomları olan iki gruba böldüğümüzde trifazik grupta bifazik gruba göre aile öyküsü varlığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ANA pozitif saptanan 14 hastanın 8'i (%57,1) trifazik atak öyküsü olan ve aile öyküsü olan hasta grubundaydı. Bütün bu veriler bize primer RF'nin altında yatan farklı olası etyolojilerin ortaya konması için genetik bazlı çalışmalara ağırlık verilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Çocukluk çağında baş ağrısı şikayeti sık rastlanılan bir doktora başvuru nedenidir. Okul çağı çocuklarında %20 oranında baş ağrısı görülür. Baş ağrısı sıklığı çocukluk çağı boyunca yaşla birlikte artmakta olup 7-15 yaş grubunda baş ağrısı prevalansı %26-82 arasında değişmektedir (68). Migren ise en sık rastlanan kronik ve tekrarlayıcı baş ağrısı nedenidir. Yaygın görülen, ataklar sırasında ağır fonksiyonel kayba neden olan nörolojik bir hastalıktır. Özellikle 25-55 yaşları arasında yüksek prevalansta görülmektedir. Çocukluk çağında da hayat kalitesini etkileyen önemli hastalıklar arasında yer almaktadır. İskoçya'da 5-15 yaş arası okul çağı çocukları ile yapılan çalışmada tahmini migren prevalansı %10,6 olarak tespit edilmiştir (69). Migreni olan çocukların yarısından fazlasında daha sonra da migren atakları devam eder. Migren kızlarda daha sık görülür, ancak erkeklerde daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Bugüne kadar yapılan çalışmalar rastlantısal olmanın dışında migren baş ağrılarının bazı hastalıklarla sık birlikteliğini vurgulamaktadır. Migrenin temel mekanizmasının beyin kan damarlarındaki vazokonstriksiyon olduğu kabul edilmektedir. Migrenli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki migren epizodu sürecinde bölgesel beyin kan akımında azalma mevcuttur (70). Vazospastik epizodlar sadece beyin damarlarına sınırlı değildir. Koroner

arterlerdeki vazospazma sekonder anjina pektoris gelişebilmekte, parmak damarlarındaki vazokonstriksiyona bağlı olarak da RF gelişebilmektedir. Bulgular variant anjina, RF ve migrenin aynı patofizyolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Vücudun birçok farklı bölgesinde ortaya çıkan farklı klinik senaryolar eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilir. Sebebi ise farklı bölgelerdeki damar yataklarında ortaya çıkan eş zamanlı vazospazmdır. Erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada 111 migren hastası ve 111 kontrol grubu hastası raynaud fenomeni açısından değerlendirilmiştir (71). Çalışma grubunda 29 hastada (%26), kontrol grubunda ise 7 hastada (%6) eş zamanlı RF saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Migren ile RF birlikteliğinin her iki hastalığın patofizyolojisindeki vazospastik komponente bağlı geliştiği düşünülmüştür. Migren hastalarında kullanılan özellikle B-blokörler ve ergot alkaloidlerinin de RF'ye yol açabileceği hipotezi ele alınmıştır. Fakat migrenli hastaların, medikal tedavi alan ve almayan iki grubu arasında RF görülme insidansı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Diğer bir çalışmada ise 93 primer RF olan hasta grubu ve 93 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılmış. Hasta grubunun %61'inde migren bulguları saptanmış, kontrol grubunda ise %23 oranında migren tespit edilmiştir (72). Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak RF'li hastalarda migrenin sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Göğüs ağrıları primer RF olan grupta %47 oranında, kontrol grubunda %16 oranında izlenmiştir. Ayrıca göğüs ağrısı şikayeti migren ve primer RF birlikteliği olan grupta %60 oranında, migrenin eşlik etmediği primer RF olan grupta ise %28 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar erişkin yaş gruplarında yapılmıştır. Göğüs ağrısı şikayeti bizim hasta grubumuzda bulunmamaktaydı. Çalışmamızda primer RF olan hasta grubuna mevcut hastalığına eşlik eden hastalıklar sorgulandığında migren sıklığı 22 hastada (%37,9) saptanmıştı. Yine bir diğer çalışma ise hastane çalışanı olan ve RF tanısı ile takipli 41 hasta ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda hasta grubunun %58,5'inde migrenin eşlik ettiği, kontrol grubunda ise %24,4 oranında migren olduğu tespit edilmiştir (73).

Çalışmamızda raynaud fenomeni ile migren birlikteliği olan grupta, migren eşlik etmeyen gruba kıyasla anemi varlığı istatistiksel olarak anlamlı

düzyeyde fazla saptanmıştır. Bu da bize aneminin raynaud fenomeni olan olgularda migren gelişimi için predispozan bir faktör olabileceğini düşündürmüştür. Migren patogeneğinde anormal nöronal uyarılabilirlik ve damarsal olayları içeren birçok hücrenel ve moleküler mekanizmalar yer almaktadır. Migren fenomeninin; hematolojik, nörolojik, vasküler ve kalp hastalıkları ile birlikteliğı sıktır. Özellikle hematolojik bozukluklarla migren ilişkili baş ağrıları arasında anlamlı ilişki varlığı bilinmektedir, fakat yeterli çalışma özellikle pediatrik vakalarda bulunmamaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda hiperkoagülopati ve anemi predispozan faktörler arasında gösterilmektedir (74,75). Epizodik gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda hemoglobin ve ferritin düzeyleri azaldıkça, baş ağrısı sıklığının arttığı gözlenmiştir. Hb düşüklüğü sonucu doku hipoksisinde artış, intrakranial arterlerde vazodilatasyon olabileceğı düşünölmektedir. Yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemilerinde demir tedavisi verilerek aneminin düzeltilmesinin migrenin prognozu açısından da faydalı olduğı tespit edilmiş (74). Bu çalışma erişkin hasta grubunda yapılmıştır. Pediatrik olgularda RF ve migren birlikteliğı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Özellikle aneminin eşlik ettiğı Raynaud hasta grubunda aneminin düzeltilmesi sonrası migren atak sıklığı ve ciddiyeti ile beraber raynaud ataklarında da azalma olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla ilgili prospektif çalışmalar yürütülebilir.

Ortalama Trombosit Hacmi(OTH) yüksekliğı birçok farklı hastalıkta görölebilmektedir. Bunlar arasında İdiopatik trombositopenik purpura, Bernard Soulier Hastalığı, May Hagglin Anomalisi, miyeloproliferatif hastalıklar ve vaskülitler sayılabilir. OTH yüksekliğı koroner kalp hastalığı ve enfarkt riskini arttırır. Çünkü genç trombositler hem daha büyüktür hem de agregasyon gücü daha yüksektir. Böylece damarlarda tıkanıklık daha sık oranlarda gözlemlenebilir. Genç iskemik enfarktılı hastalarda migrenin hiperkoagülopati ile ilişkisi olabileceğı öne sürölmüştür (75). Migrenli hastaların trombosit fonksiyonlarında bazı bozukluklar olduğı üzerinde durulmuştur (76). Bazı çalışmalarda migrenli hastalarda ataklar sırasında ortaya çıkan ikincil değışikliklere bağılı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun hastalık patogeneziyle ilişkili olabileceğı öne sürölmektedir. Ortalama trombosit hacmi

trombosit aktivasyonunun iyi bir göstergesidir. Migrenli hastalarda OTH'yi araştıran az sayıda çalışma vardır. Erişkin hastalarda migren tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan çalışma sonucunda migrenli hastalarda kontrol grubuna göre OTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış saptanmıştır (77). Bizim alışmamızda ise migrenin eşlik ettiği raynaud hastalarında eşlik etmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde OTH yksekligi tespit etik. Bu da bize vazokonstriksiyon etyopatogenezinde ortak iki hastalık olan raynaud ve migren tanılı hastalarda OTH düzeyinde artış görülebileceğini göstermektedir. Migrenin eşlik ettiği raynaud hastalarının kan trombosit agregasyonunda ve kan vizkositesindeki artış düzeyine göre atakların daha ağır geçebileceğini düşündürmektedir. Belki de genç yaşta görülen enfarktler için bu durum bir risk faktörü olarak belirlenebilir. Bu hasta grubunda soğuk ile temas sonrası renk değişikliklerinin yanı sıra ağrı ve uyuşukluk gibi duyu değişikliği semptomlarının olabileceğini ve belki de atakların şiddetinin daha ağır olabileceğini düşündürür. Nadir görülmekle birlikte nekroza kadar giden ağır raynaud tanılı olgularda öyküde eşlik eden migren varlığı ve labaratuvar bulgularında da OTH yksekligi araştırılmalıdır. Prognozun kötü olabileceği konusunda ve tanı anında daha erken tedaviye başlanması açısından uyarıcı olabilir.

Sonuç olarak; çocukluk çağında primer raynaud fenomeni özellikle kız çocuklarında olmak üzere adölesan çağdaki çocuklarda okul başarisında düşüklüğe kadar giden yaşam kalitesini düşürebilen bir hastalıktır. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak kızlarda raynaud fenomeninin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Çocukluk ağında raynaud fenomeni ve migren birlikteliği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan bir ilktir. Ayrıca aneminin raynaud fenomeni olan olgularda migren gelişimine predispozisyon yarattığı düşünülmüştür. Bu konuda ilerleyen dönemlerde yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Tedavide ise KKB, nitrogliserin yama bandı tedavisine göre daha etkin bulunmuştur. Konu ile ilgili daha fazla sayıda ve daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bu konuda öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Zulian F. Textbook of Pediatric Rheumatology The systemic sclerodermas and related disorders. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier; 2011;414–37.
2. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:11–30.
3. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med.* 2002;347:1001–8.
4. Cakir N, Pamuk ON, Dönmez S, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in healthy Turkish medical students and hospital personnel. *Rheumatol Int.* 2008;29:185–8.
5. Belch JJ. The phenomenon, syndrome and disease of Maurice Raynaud. *Br J Rheumatol.* 1990;29:162–5.
6. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med.* 1987;83:494–8.
7. Cleophas TJ, Niemeyer MG. Raynaud's syndrome, an enigma after 130 years. *Angiology* 1993;44:196–209.
8. Voulgari P V, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanikolaou C, Drosos AA. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:206–10.
9. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol.* 1993;5:773–84.
10. Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics* 2003;111:715–21.
11. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol.* 1993;20:70–6.
12. Hilliquin P, Allanore Y, Coste J, Renoux M, Kahan A, Menkès CJ. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1020–6.
13. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol.* 2008;153:19–30.
14. Li-Weber M, Krammer PH. Regulation of IL4 gene expression by T cells and therapeutic perspectives. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:534–43.
15. Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud Phenomenon in Tartu and Tartumaa, Southern Estonia. *Scand J Rheumatol.* 2009;26:117–24.
16. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1189–91.
17. Yetkin U, Gürbüz A. Current Approach To Raynaud 's Phenomenon. *Türk göğüs kalp damar cer derg.* 2002;10:56–62.
18. Azuma T, Ohhashi T, Sakaguchi M. An approach to the pathogenesis of

- “white finger” induced by vibratory stimulation: acute but sustained changes in vascular responsiveness of canine hindlimb to noradrenaline. *Cardiovasc Res.* 1980;14:725–30.
19. Goodfield MJD, Hume A, Rowell NR. The acute effects of cigarette smoking on cutaneous blood flow in smoking and non-smoking subjects with and without Raynaud’s phenomenon. *Rheumatology* 1990;29:89–91.
  20. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:469–79.
  21. Coffman JD. Pathogenesis and treatment of Raynaud’s phenomenon. *Cardiovasc drugs Ther.* 1990;4:45–51.
  22. Erdoğan T. Raynaud fenomeni olan kişilerde allerjik hastalıkların sıklığı (Yan Dal Uzmanlık Tezi). Hacettepe üniversitesi; 2013.
  23. Chikura B, Moore T, Manning J, Vail A, Herrick AL. Thumb involvement in Raynaud’s phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2010;37:783–6.
  24. Vayssairat M, Abuaf N, Baudot N, Deschamps A, Gaitz JP. Abnormal IgG cardiolipin antibody titers in patients with Raynaud’s phenomenon and/or related disorders: prevalence and clinical significance. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:555–8.
  25. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud’s phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1981;95:288–92.
  26. Maricq HR, Weinrich MC, Valter I, Palesch YY, Maricq JG. Digital vascular responses to cooling in subjects with cold sensitivity, primary Raynaud’s phenomenon, or scleroderma spectrum disorders. *J Rheumatol.* 1996;23(12):2068–78.
  27. McLafferty RB, Edwards JM, Taylor LM, Porter JM. Diagnosis and long-term clinical outcome in patients diagnosed with hand ischemia. *J Vasc Surg.* 1995;22:361–9.
  28. O’connor CM. Raynaud’s phenomenon. *J Vasc Nurs.* 2001;19:87–92.
  29. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud’s phenomenon. *J Autoimmun.* 2014;48-49:60–5.
  30. Allen; Edgar V., Brown; George E. Raynaud’s Disease. *Am J Med Sci.* 1932;183:187–200.
  31. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud’s phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:485–8.
  32. Urschel HC. Dorsal sympathectomy and management of thoracic outlet syndrome with VATS. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:717–20.
  33. Krasna MJ, Jiao X, Sonett J, Gamliel Z, King K. Thoracoscopic sympathectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2000;10:314–8.
  34. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud’s phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev.* 2014;13:655–67.
  35. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from

- the EULAR Scleroderma Trials and Research group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:620–8.
36. Bolster MB, Maricq HR, Leff RL. Office evaluation and treatment of Raynaud's phenomenon. *Cleve Clin J Med*. 1995;62:51–61.
  37. Smith CD, McKendry RJ. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1982;2:1299–301.
  38. Seehusen DA, Huang J. Effectiveness of calcium channel blockers for Raynaud phenomenon. *Am Fam Physician* 2014;90:143–4.
  39. Gargh K, Baildam EM, Cleary GA, Beresford MW, McCann LJ. A retrospective clinical analysis of pharmacological modalities used for symptomatic relief of Raynaud's phenomenon in children treated in a UK paediatric rheumatology centre. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:193–4.
  40. Csiki Z, Garai I, Shemirani AH, et al. The effect of metoprolol alone and combined metoprolol-felodipin on the digital microcirculation of patients with primary Raynaud's syndrome. *Microvasc Res*. 2011;82:84–7.
  41. Hollenberg NK. Serotonin and vascular responses. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. Annual Reviews 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA; 1988;28:41–59.
  42. Coleiro B. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001;40:1038–43.
  43. Schioppa E, Hsu VM, Impens AJ, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36:2264–8.
  44. Vinjar B, Stewart M. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane database Syst Rev*. 2008;1–10.
  45. Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:167–77.
  46. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3837–46.
  47. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol*. 2008;35:1801–8.
  48. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1841–7.
  49. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;1–11.
  50. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkötter C, Riemekasten G. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol*. 2008;35:1830–7.
  51. Milio G, Corrado E, Genova C, et al. Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:999–

- 1004.
52. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992;43:889–924.
  53. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 19:503–8.
  54. Zulian F, Corona F, Gerloni V, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:229–33.
  55. González-Fernández MA, García-Consuegra J. Polyarteritis nodosa resistant to conventional treatment in a pediatric patient. *Ann Pharmacother* 2007;41:885–90.
  56. García Soler P, Milano Manso G, Camacho Alonso JM, Manuel González J. Iloprost for the treatment of digital ischaemia in pediatric septic shock. *Med clínica* 2011;136:695–6.
  57. Binnetoglu FK, Kizildag B, Topaloglu N, Kasapcopur O. Severe digital necrosis in a 4-year-old boy: primary Raynaud's or jellyfish sting. *BMJ Case Rep.* 2013;49:1-3
  58. Zulian F, Costantini C, Montesco MC, Schiavon F, Zacchello F. Successful treatment of gangrene in systemic necrotizing vasculitis with iloprost. *Br J Rheumatol.* 1998;37:228–30.
  59. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985–93.
  60. Parisi S, Peroni CL, Laganà A, et al. Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(6):1142–4.
  61. Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1985–93.
  62. Hetteema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CGM. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1398–9.
  63. Fava A, Wung PK, Wigley FM, et al. Efficacy of Rho kinase inhibitor fasudil in secondary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:925–9.
  64. Heuberger J, Furrer M, Habicht J, Inderbitzi R. The indications for and results of video thoracoscopic sympathectomy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2000;125:817–21.
  65. Brennan P, Silman A, Black C, et al. Validity and Reliability of Three Methods Used in The Diagnosis of Raynaud's Phenomenon. *Rheumatology* 1993;32:357–61.
  66. Falcini F, Rigante D, Candelli M, et al. Anti-nuclear antibodies as predictor of outcome in a multi-center cohort of Italian children and adolescents with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol.*



- 2015;34:167–9.
67. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2015;5:1–10.
  68. Bugdayci R, Ozge A, Sasmaz T, et al. Prevalence and factors affecting headache in Turkish schoolchildren. *Pediatr Int*. 2005;47:316–22.
  69. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ*. 1994;309:765–9.
  70. Edmeads J. Cerebral Blood Flow in Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 1977;17:148–52.
  71. Zahavi I. Prevalence of Raynaud's Phenomenon in Patients With Migraine. *Arch Intern Med*. 1984;144:742.
  72. O'Keeffe ST. Increased Prevalence of Migraine and Chest Pain in Patients with Primary Raynaud Disease. *Ann Intern Med*. 1992;116:985.
  73. O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP. Association between Raynaud's phenomenon and migraine in a random population of hospital employees. *J Rheumatol*. 1993;20:1187–8.
  74. Gholamrez M, Kheiri S, Khosravi S, Koshdel A, Keyvani Z, Amiri Z. Iron Therapy And Migraine Headache. *Shahrekord University Med Sci J*. 2012;13:56–62.
  75. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B, et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia* 2011;31:1609–17.
  76. Kitano A, Shimomura T, Takeshima T, Takahashi K. Increased 11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub> in Migraine: Platelet Hyperfunction in Patients with Migraine during Headache-free Period. *Headache J Head Face Pain* 1994;34:515–8.
  77. Varol S, Akil E, Çevik M, et al. Investigation of Mean Platelet Volume and Platelet Count in the Blood of Patients with Migraine *Turk J Neurol*. 2013;19:90–2.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Sara Şebnem Kılıç Gültekin'e teŐekkürlerimi sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca eğitimimde emeği geçen, her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Betül Sevinir'e ve diğer tüm hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarım, yandal uzmanlarım, birlikte omuz omuza vererek çalıştığımız tüm sağlık personelimize ve son olarak da beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme ve eşim Cansu Turan'a teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Antalya'da doğdum. İlköğrenimimi Antalya Namık Kemal İlkokulunda tamamladıktan sonra Antalya Anadolu Lisesi'ni kazandım. Orta Okulu ve Liseyi tamamladıktan sonra 2002 yılında Konya Selçuk Meram Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2009 yılında fakültemden mezun oldum. 2012 yılı Ocak ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak başladığım görevime halen devam etmekteyim.

