



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RAYNAUD FENOMENİ SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK
VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN ETİYOLOJİK
AÇIDAN İNCELENMESİ**

Dr. Ahmet Sait BULUT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ocak, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RAYNAUD FENOMENİ SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK
VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN ETİYOLOJİK
AÇIDAN İNCELENMESİ**

Dr. Ahmet Sait BULUT
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esen KASAPOĞLU

İSTANBUL

Ocak, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ahmet Sait Bulut'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "RAYNAUD FENOMENİ SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN ETİYOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad

Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

.....

Üyeler

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 22.01.2019

Yazar Bildirimi

“RAYNAUD FENOMENİ SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN ETİYOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ahmet Sait BULUT;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2019

Dr. Ahmet Sait BULUT

İmza: _____

Bilgilendirme

Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Dr. Ahmet Sait BULUT



Teşekkür

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğuengin bilgi ve hekimlik tecrübesiyle bana yol gösteren, ufkumu genişleten; akademik ve sosyal hayatıma katkısı büyük olan, problemlerime verdiği çözüm önerileriyle desteğini ve emeğini her daim yanımda hissettiğim, uzmanlık eğitimimi yanında tamamlamış olmaktan mutluluk ve onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a;

Tez yazım sürecinin her anında bana yapmış olduğu yardım ve katkısından dolayı tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Esen KASAPOĞLU'na;

Asistanlık süresi boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, yeri geldiğinde bir ağabey ve abla gibi bizimle ilgilenen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU'ya ve Doç. Dr. Banu MESÇİ'ye;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. İlyas TUNCER, Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER, Prof. Dr. Mustafa KANAT, Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ, Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN'a;

Asistanlık dönemim boyunca bana mesleki anlamda katkı sağlayan tüm uzmanlarıma;

4 yıllık eğitimimde hayatı adeta beraber paylaştığımız, mesleğimizi beraber öğrendiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez yazım sürecinde öneri ve katkılarını esirgemeyen Dr. Hüseyin AYKUT'a ve diğer mesai arkadaşlarıma;

Hastanede geçirdiğimiz bu süreçte birlikte çalıştığımız hemşire ve personel mesai arkadaşlarıma;

Eğitim hayatım boyunca kendilerinin maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anne, baba ve kardeşime;

Tüm bu süreçte birlikte bana yol arkadaşlığı yapan, bana olan desteğini, kalbimde olan sevgisini her daim hissettiğim kıymetli eşim Büşra BULUT'a ve mutluluk kaynağımız biricik oğlumuz Yusuf Taha BULUT'a, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Sait BULUT

Özet

RAYNAUD FENOMENİ SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN ETİYOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ

Amaç: Raynaud fenomeni (RF); İç Hastalıkları ve Romatoloji polikliniğine sık bir başvuru nedenidir. Etiyolojisi ve klinik bulguları çok geniş spektrumda seyretmektedir. Bu çalışmada; Raynaud fenomeni ile başvuran hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin, etiyolojik ve organ tutulumu açısından incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine ilk kez Raynaud fenomeni semptomuyla başvuran 127 hastanın, elektronik kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, semptom süresi, otoantikör testleri, tırnak yatağı videokapilleroskopi sonucu, başlanılan ilaçları ve saptanan etiyolojileri veritabanına kaydedildi. Bu veriler istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 107'si (%84.3) kadın, 20'si (%15.7) erkek olmak üzere toplamda 127 idi. Hastaların başvuru sırasındaki median yaşı kadınlarda 40.0, erkeklerde 25.0 olarak saptandı. Hastaların şikayetlerinin median süresi 4 yıldır. Primer RF saptanan hastalarda ilk başvuru yaşı ortancası 35.0, Sekonder RF'de ise 51.0 idi. Sekonder RF tanısı alanların anlamlı olarak daha ileri yaşta başvurduğu saptandı ($p=0.004$). Cinsiyete göre bakıldığında kadınların RF ile başvurusu, erkeklere göre anlamlı olarak daha ileri yaşta idi ($p=0.014$). İleri yaşta başvuranlarda ANA pozitifliği anlamlı olarak daha sıklıkla ($p=0.001$). Primer RF tanısı alan 93 hastadan ANA (+) olan 36 (%38), ANA (-) olan 57 (%62) kişi ve Sekonder RF tanısı alan 27 kişiden 23'ünde (%85) ANA (+), 4'ünde (%15) negatif saptandı. Sekonder RF tanısı alanlarda ANA; anlamlı olarak daha fazla pozitif ($P<0.001$). Etiyolojik olarak hastaların 100'ünde (%78) Primer RF, 23'ünde (%18) Sınırlı Cilt Tutulumlu Sistemik Skleroz, 2'sinde (%2) Yaygın Cilt Tutulumlu Sistemik Skleroz, 2'sinde (%2) diğer bağ doku hastalıkları (Sjögren Sendromu ve Sistemik Lupus Eritamatozis) saptandı. Tüm etiyolojiler kadın grupta daha fazla idi ancak istatistiksel

Özet

olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0.574$). Hastalardan 58 (%46) kişiye tırnak yatağı videokapilleroskopisi yapıldı ve 25'inde (%20) Sistemik Skleroz lehine bulgu saptandı. Sekonder RF tanısı alan 3 hastada İntertisyel Akciğer Hastalığı, 1 hastada da pitting ülser tespit edildi.

Sonuç: RF saptanan hastaların büyük çoğunluğu primer iken, sekonder nedenlerden en sık Sistemik Skleroz saptanmıştır. Orta yaş ve kadın popülasyonda daha sık saptanan RF'nin etiyolojisinde; tırnak yatağı videokapilleroskopisi ve otoantikör sonuçları önemli yer tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Raynaud fenomeni, tırnak yatağı videokapilleroskopi, etiyoloji, otoantikör, intertisyel akciğer hastalığı, pitting ülser

Abstract

ETIOLOGICAL INVESTIGATION OF CLINICAL FEATURES AND LABORATORY FINDINGS OF PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMENON

Aim: Raynaud's phenomenon (RP) is a common cause of presentation to Internal Medicine and Rheumatology Clinics. It has a wide spectrum of etiology and clinical manifestations. In this study we aimed to evaluate clinical and laboratory features and their association with etiology and organ involvement in patients with Raynaud's phenomenon.

Material And Methods: This retrospective study was conducted by patient file assessment of 127 patients who have presented to Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital for the first time with Raynaud's phenomenon. Patients' age, gender, symptom duration, autoantibody tests, nailfold videocapilleroscopy results, medications started, and etiological findings were recorded. Statistical analysis was executed.

Results: A total of 127 patients were recruited; 107 (84.3%) female, 20 (15.7%) male. Median age of the patients was 40.0 for females and 25.0 for males. Median duration of symptoms was 4 years. For patients with primary RP first presentation mean age was 35.0, for secondary RP it was 51.0. Patients with secondary RP presented with statistically significant more advanced age compared to patients with primary RP ($p=0.004$). Female patients also presented with more advanced age compared to males ($p=0.014$). Anti-nuclear antigen (ANA) positivity was more common in patients with advanced age ($p=0.001$). There were 36 patients (38%) with ANA positivity and 57 (62%) with negative results in primary RP group ($n=93$) whereas for secondary RP ($n=27$) it was 23(85%) and 4 (15%), respectively. ANA positivity was more common in patients with secondary RP ($P<0.001$). There were 100 (78%) patients with primary RP, 23(18%) patients with limited Systemic Sclerosis, 2(2%) with diffuse Systemic Sclerosis and 2(2%) with other connective tissue diseases (Sjogren Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus). All the etiological diseases were more common in females, but it did not reach statistical significance

Abstract

($p=0.574$). Fifty eight patients (46%) were performed nailfold videocapilleroscopy and 25 (20%) patients were diagnosed with Systemic Sclerosis. In patients with secondary RP, 3 patients had interstitial lung disease and 1 had pitting ulcer.

Conclusion: Most patients with RP were diagnosed with primary RP whereas the most common cause of secondary RP was Systemic Sclerosis. In RP etiology; nailfold videocapilleroscopy and autoantibody results maintain their importance in diagnosis and middle aged and female patients are a more common demographic for RP diagnosis.

Key words: Raynaud's phenomenon; nailfold videocapilleroscopy; etiology; autoantibody; interstitial lung disease; pitting ulcer

İçindekiler

Şekil Listesi	xı
Tablo Listesi	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RAYNAUD FENOMENİ	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Tetikleyici Faktörler	4
2.1.5. Primer ve Sekonder Raynaud Fenomeni	4
2.1.6. Patogenez	5
2.1.7. Klinik Bulgular	7
2.1.8. Tanı	8
2.1.9. Tırnak Yatağı Videokapilleroskopisi	9
2.1.10. Tedavi	10
2.2. SİSTEMİK SKLEROZ	11
2.2.1. Epidemiyoloji	11
2.2.2. Klinik Bulgular	11
2.2.3. Cilt tutulumu	12
2.2.4. Vasküler Tutulum	12
2.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	13
2.2.6. Pulmoner Tutulum	13
2.2.7. Diğer Tutulumlar	14
2.3. SJÖGREN SENDROMU	14
2.3.1. Epidemiyoloji	14
2.3.2. Tanı	15
2.3.3. Klinik Bulgular	15

3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	16
3.2. ÇALIŞMA	16
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	17
4. BULGULAR	18
4.1. PRİMER ve SEKONDER RAYNAUD FENOMENİ	19
4.2. Tırnak Yatağı Videokapilleroskopisi.....	21
4.3. Raynaud Fenomeni Etiyolojisi	22
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	25
5.1. TARTIŞMA	25
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	28
5.3. SONUÇ	29
Kaynaklar	30
Etik Kurul Onay Formu	38

Şekil Listesi

1:	Raynaud fenomeninde rol alan mekanizmalar	7
2:	Raynaud fenomeni tipik şematizasyonu	8
3:	Normal Tırnak Yatağı Videokapilleroskopi Görüntüsü	9
5:	Cinsiyete Göre Başvuru Yaşı.....	19
6:	ANA Sonuçlarına Göre Başvuru Yaşı Dağılımı	20
7:	Primer/Sekonder RF Tanısı Alanlarda İlk Başvuru Yaşı	21

Tablo Listesi

1:	Demografik Özellikler.....	18
2:	Cinsiyete Göre Yaş, Otoantikör ve Primer-Sekonder RF Tanıları.....	20
3:	Primer/Sekonder RF Tanısı Alanlarda ANA Sonuçları.....	21
4:	Tırnak Yatağı Videokapilleroskopi Sonuçları.....	22
5:	Videokapilleroskopisinde SS Lehine Bulgu Saptananlarda ANA Sonuçları.....	22
6:	RF Semptomu İle Başvuran Hastalarda Etiyoloji.....	23
7:	Cinsiyete Göre RF Etiyolojisi.....	23
8:	RF Etiyolojisine Göre Poliklinikte Başlanılan Medikal Tedaviler.....	24

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ANA	Anti Nükleer Antikor
Anti- Sentromer	Anti Sentromer Antikor
Anti-Scl 70.....	Anti Skleroderma 70 Antikor
CREST	Kalsinozis, Raynaud fenomeni, Özefagus dismotilite, Sklerodaktili, Telenjektazi
DBH.....	Diğer Bağ Doku Hastalıkları
GÖRH	Gastroözefajiel Reflü Hastalığı
KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri
PAH	Pulmoner Arter Hipertansiyonu
PG	Prostoglandin
RA.....	Romatoid Artrit
RF.....	Raynaud Fenomeni
SLE.....	Sistemik Lupus Eritamatozis
SS.....	Sistemik Skleroz
TGF-beta.....	Doku Büyüme Faktörü beta
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

GİRİŞ ve AMAÇ

Raynaud Fenomeni (RF), ekstremitelerin soğuk ve emosyonel stres gibi durumlara karşı artmış aşırı fizyolojik cevabıdır. Hastaların çoğunda bu renk değişimi primerdir (idiopatik). Primer RF, vazospastik bir durumdur ve geri dönüşümsüz doku hasarına neden olmaz. Tersine, Sistemik Skleroz ile ilişkili RF, parmaklarda ülser ve kangrene neden olabilir. Damar duvarındaki nöral kontrol mekanizmasındaki bozukluklar ve intravasküler faktörler patogeneizde rol alabilir. En sık ilişkili olduğu durumlar; Skleroderma, Sistemik Lupus Eritamatozis, diğer bağ doku hastalıkları, okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar ve vibratuar alet kullanımınıdır (1,2).

Yapılan çalışmalarda prevalans; kadınlarda %3-20, erkeklerde %3-14 arasında değişmektedir. Türkiye’de sağlıklı populasyonda yapılan bir çalışmada prevalans kadınlarda %5, erkeklerde %2 bulunmuştur (3). Tanı koyduracak altın standart bir test henüz bulunmamaktadır.

Sistemik Skleroz (Skleroderma); cildin kalınlaşması ve fibrozisi ile giden aynı zamanda iç organların da (gastrointestinal sistem, akciğer, kalp ve böbrek) tutulumuyla seyreden kronik bağ doku hastalığıdır (4). Raynaud fenomeni; Sistemik Skleroz’un ilk ve en sık belirtisidir. Sistemik Skleroz’lu hastaların %90-%98’inde pozitif saptanmaktadır (5).

Primer ve sekonder RF ayırımında kullanılan tırnak yatağı videokapilleroskopisi önemli bir araçtır. Videokapilleroskopi tırnak yatağını değerlendirmek için kullanılan basit mikroskopik bir alet olup, kapil sayısı, boyutu ve şekli değerlendirmeye yardımcıdır. Kapil sayısında azalma, kapiller kayıp, kapil boyutlarında artış, genişleme, şekillerinin bozulup tortiyoze olması, kapiller yatakta kanama olması kollajen doku hastalığı için önemli belirteçlerdir (6).

Biz bu alışmamızda; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde Raynaud Fenomeni bulgularıyla başvuran hastaların; klinik ve laboratuvar özelliklerinin etiyolojik açıdan incelenmesini amaçladık. Sekonder olarak da Raynaud Fenomeni saptanan hastalarda; önceden verilmiş olan tedaviye yanıtın retrospektif olarak incelenmesi hedeflendi.



GENEL BİLGİLER

2.1. RAYNAUD FENOMENİ

2.1.1. Tanımı

Raynaud Fenomeni (RF), ekstremitelerin soğuk ve emosyonel stres gibi durumlara karşı artmış aşırı fizyolojik cevabıdır. Klinik olarak önce parmaklarda beyazlaşma (iskemi) sonra mavileşme (siyanoz) ve tekrar kırmızılaşma (reperfüzyon) gelişmektedir (1). RF; ilk olarak 1862 yılında bir tıp fakültesi öğrencisi olan Maurice Raynaud tarafından tanımlanmıştır. Ekstremitelerin distalinde vasospastik olarak geçici simetrik ve ağrılı bir durum şeklinde tanımlanmıştır(7).

RF daha çok el parmaklarının uçlarını etkilemekle birlikte kulak, meme başı ve ayak parmakları da etkilenen diğer bazı organlardır (8).

Primer RF, vazospastik bir durumdur ve geri dönüşümsüz doku hasarına neden olmaz. Ancak Sekonder RF, parmaklarda ülser ve kangrene neden olabilir ve bunun en sık ilişkili olduğu durumlar; Skleroderma, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), diğer bağ doku hastalıkları, okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar ve mesleksel olarak vibratuar alet kullanımınıdır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda Raynaud fenomeni saptanan hasta prevalansı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Bir metaanaliz sonucuna göre dünyada genel popülasyonda Primer RF prevalansı %4.85 çıkmıştır. Yine aynı çalışmada yıllık Primer RF insidansı ise %0.25 olarak saptanmıştır(10). RF sıklığı, Fransa'da %17, Amerika'da %5 olarak saptanmıştır (11). Türkiye'de yapılan bir çalışmada sağlıklı popülasyonda prevalans kadınlarda %5, erkeklerde %2 bulunmuştur (3). Yunanistan'da bu oran kadın ve erkeklerde sırasıyla %6.4 ve %0.9 iken, Japon popülasyonunda %3.3 ve %2.5, Macaristan'da tüm popülasyonda %6 olarak sonuçlanmıştır (12).

2.1.3. Risk Faktörleri

RF ile yapılan çalışmalarda çeşitli risk faktörleri bulunmuştur. Genel olarak kadın popülasyonu erkeklere oranla daha riskli bulunmuş olup sıklık da daha fazla saptanmıştır. Kadın cinsiyet dışında risk faktörü olarak aile hikayesi, sigara, migren, kardiyovasküler hastalık, medeni durum ve el aletleri ile yapılan işler olarak rapor edilmiştir (10).

Yaş ile ilgili olarak da özellikle erkeklerde yaş ilerlemesiyle beraber RF sıklığının azaldığı, ancak bu etkinin kadınlarda görülmediği bulunmuştur (13, 14). Vücut kütle indeksinin de negatif bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Vücut kütle indeksi arttıkça RF riskinin azaldığı gözlenmektedir(15-16).

2.1.4. Tetikleyici Faktörler

RF özellikle soğuk iklimlerde ve soğuk ortamda tetiklenmektedir (17). Rölatif olarak ılık ısılardan daha soğuk ısı ortamlara geçişte de RF tetiklenebilmektedir. Bunun dışında örneğin; stres, ani korku gibi sempatik aktivitenin arttığı durumlarda da RF'nin tetiklendiği bilinmektedir (9).

2.1.5. Primer ve Sekonder Raynaud Fenomeni

Raynaud Fenomeni etiyolojik olarak primer ya da sekonder olabilmektedir. Klinik olarak bu ayrımın yapılması progresyon ve tedavi stratejisi olarak önem kazanmaktadır. Sekonder RF; tipik olarak altta yatan kollojen doku hastalığı ile ilişkili olmaktadır. Yine RF-benzer semptomlar tiroid hastalıkları, hematolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, ilaç ve toksinler ile ilişkili olabilmektedir (8).

Genel olarak Primer RF kriterleri şu şekildedir:

- Atakların epizodik olma hikayesi
- Akral bölgede ve bifazik ya da trifazik renk değişimi
- Tırnak yatağı kapiller yapısının normal olması
- Anti nükleer antikor (ANA) değerinin 1/40 tan küçük olması
- Saptanabilen sekonder bir sebebin olmaması
- Periferik vasküler bir hastalığın olmaması

Primer RF daha çok kadınlarda, 15-30 yaş arası ve ailede birden fazla kişide gözlenir. Primer RF olan hastalarda genelde altta yatan hastalık olmasa da çeşitli komorbid durumlar (örn: hipertansiyon, diabetes mellitus, aterosklerotik hastalıklar) atakları tetikleyebilir. Primer RF'nde zamanla

%64 oranında spontan remisyon görülebilir. Remisyonda olanların yaklaşık %20'sinde RF destekleyen bazı semptomlar devam etmektedir(9).

Sekonder RF ise altta yatan başka bir hastalığa sekonder olarak gelişen Raynaud fenomenini tanımlamaktadır. Sekonder RF; asimetrik olması, ağrının eşlik edebilmesi, geri-dönüşümsüz iskemik değişiklikler ve parmak ülserasyonları ile seyredebilmesi özellikleri ile Primer RF'den ayrılmaktadır (8).

En sık ilişkili olduğu hastalıklar Sistemik Skleroz, SLE, diğer bağ dokusu hastalıkları (DBH), okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar ve vibratuar alet kullanımınıdır (9). Sekonder RF sebepleri şu şekilde sıralanabilir:

- Diğer bağ doku hastalıkları (karma (miks) bağ doku hastalığı, Overlap Sendromları, Polimiyozit, Dermatomyozit, Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu, tanımlanmamış bağ dokusu hastalığı ve vaskülitler)
- Okluziv damar hastalığı (arterioskleroz, ateroemboli, tromboanjiitis obliterans)
- İlaç ilişkili (amfetaminler, β -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, çekiç)
- Vasküler travma (distal ulnar arter hasarı- hipotenar çekiç sendromu)
- Donma

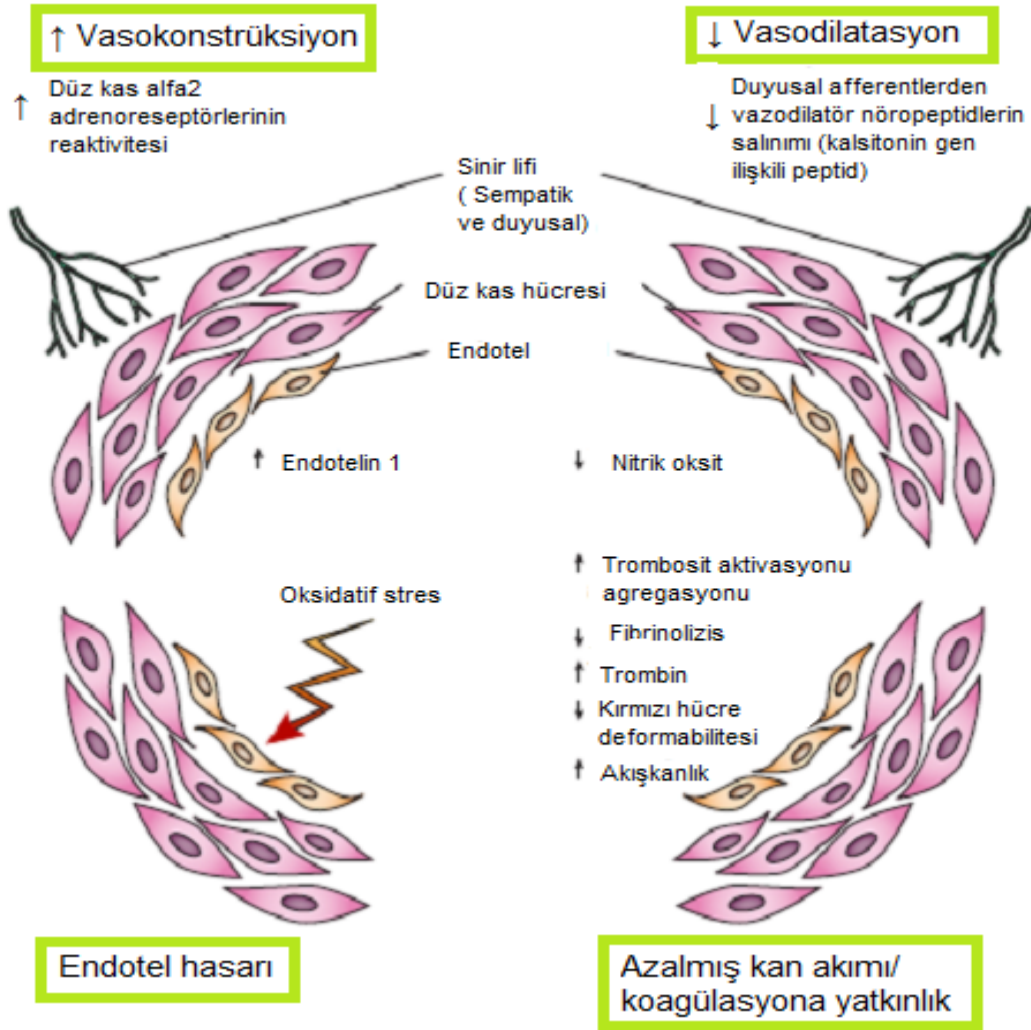
2.1.6. Patogenez

Maurice Raynaud 1862 yılında Raynaud fenomenini 'extremitelerin lokal asfiksisi' olarak tanımlamıştır. Sonraki yıllarda çeşitli mekanizmaların etkili olabileceği düşünülse de halen net bir patofizyolojisi ortaya koyulamamıştır. Birçok çeşitli faktörün RF gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Bu faktörler; vasküler, nöral, intaravasküler ve diğer bazı faktörler olarak dört sınıfa ayrılmaktadır (18).

- 1)Vasküler değişiklikler: Damar içinde vazokonstriktör ve vazodilatatör dengesinin vazokonstriktör lehine ağır basması sonucu özellikle

endotelin-1 artışı ve nitrik oksit ve prostosiklinlerin azalması ile meydana gelen değişiklikler rol oynamaktadır. Özellikle Sekonder RF' nin önemli hastalığı Sistemik Skleroz'da damar endotelinin hasarı sonucu endotelin-1 ve anjiotensin-2 artışı ile mikrovasküler yapının bozulmasıyla RF ortaya çıkmaktadır.

- 2) Nöral değişiklikler: Parmak vasküler tonusunun belirli bir seviyede kalmasında otonomik ve duyuşal nöronlardan salgılanan nörotransmitterler oldukça önemlidir. Hem primer hem de sekonder RF'nde alfa-2 adrenoreseptör aktivitesinin artışı ile vazokonstriktör lehine bozulan denge RF mekanizmasında rol almaktadır. Nöronal aktivite daha çok soğuk ile ve soğuk ortamda tetiklenerek bu etkiyi oluşturduğu düşünölmektedir. Santral mekanizmalar da bu etkide rol aldığı düşünölse de daha çok ve önemli olanın periferik nöronal aktivite olduğu düşünölmektedir.
- 3) İnvasküler değişiklikler: RF patofizyolojisinde çok geniş invasküler ve dolaşımsal faktörler tanımlanmıştır. Özellikle Sistemik Skleroz'da trombosit aktivasyonunda artış, fibrinolizde azalma, trombin oluşumunda artış, eritrosit deformasyonunun azalması ve kan viskozitesinde artışının rol aldığı düşünölmektedir. Sistemik Skleroz'da aktive olmuş trombositlerden VEGF, serotonin, TGF- β ve trombosit ilişkili büyüme faktörü gibi birçok mediatör salgılanır. Yine beyaz kan hücrelerinin aktivasyonu ve oksidatif stresin artışı ile RF ortaya çıkmaktadır. Bazal kan akışının etkilenmesi ile mikrodolaşımın RF üzerindeki etkisi ortaya koyulmuştur.
- 4) Diğer faktörler: Sigara, hormonal faktörler ve genetiğın RF gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur. Östrojen ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Hem vazodilatasyona hem de vazokonstrüksiyona neden olduğu yönünde görüşler vardır.



Şekil 1: Raynaud fenomeninde rol alan mekanizmalar (18)

2.1.7. Klinik Bulgular

Raynaud fenomeni; klinikte temel olarak iki ya da üç fazdan oluşan parmak uçlarındaki renk değişikliği ile kendini gösterir. Parmak arter ve arteriollerinde meydana gelen çoğunlukla soğuk ve emosyonel stres ile tetiklenen vazospazm sonucunda önce beyazlaşma, sonrasında deoksijenizasyona bağlı siyanotik renk değişikliği ile mavi renk alma ve en son olarak da reperfüzyona bağlı kırmızı renk alma ile karakterizedir. Bulgular genellikle geri dönüşümlüdür. Sekonder sebebe bağlı RF durumlarında ağrı ve parestezi görülebilir. Altta yatan hastalığın ilerlemesiyle ülserasyon ya da kangren ile de prezente olabilmektedir (19).

RF genellikle tek bir parmakla başlar. Sonrasında her iki ele simetrik olarak yayılır. İşaret, orta ve yüzük parmak sıklıkla etkilenir. Kulaklar, burun, yüz, dizler ve meme uclarında da kutanöz vazospazm sık görülebilmektedir (9).



şekil-2: Raynaud fenomeni tipik şematizasyonu

(podoworld.com.tr sitesinden kaynak alınmıştır)

2.1.8. Tanı

Raynaud fenomeninde tanı için altın standart bir test bulunmamaktadır. Tanıya giden en önemli yol ise hastanın klinik öyküsü ve fizik muayenede saptanan renk değişikliğidir. Tipik semptomları olan hastaya RF tanısı koyulabilmektedir. Çoğu uzman en az iki renk değişikliğinin (beyazlaşma ve mavileşme) olmasının RF tanısı koymada yeterli olduğunu savunmaktadır (20). Parmaklarda ve ciltte vasküler cevap, tırnak yatağı videokapilleroskopisi, videomikroskopisi, termografi, anjiografi, lazer dopler görüntüleme, cilt ısısı ölümü ve lokal kan akımı ölümü ile değerlendirilebilir (9).

Tanı için geçmiş yıllarda çeşitli klinik ve laboratuvar kriterleri kullanılmış olsa da güncel olarak hastaya sorulan  sorunun (parmaklarınız soğuğa karşı hassas mıdır, soğuk ısılarda parmaklarınızda renk değişikliği olur mu, parmaklarınızda beyazlaşma ve mavileşme şeklinde renk değişikliği olur mu) ne de pozitif yanıtının alınması ile ayırıcı tanıya gidilmektedir (20).

Genel popülasyonda soğuk el veya ayak yakınması çok sıktır ve RF'nden ayırt edilmelidir. RF'nde soğuk cilt ve kutanöz renk değişikliği beraber

görülür. Normal kişilerde soğuk ciltle beraber ciltte beneklenme görülebilir. Ancak, RF'nde tersine, iyileşme fazı gecikmez ve renk değişikliği hattı keskin sınırlı ve uzun süreli olmaz (9).

2.1.9. Tırnak Yatağı Videokapilleroskopisi

Videokapilleroskopi tırnak yatağını değerlendirmek için kullanılan basit mikroskopik bir alet olup, kapil sayısı, boyutu ve şekli değerlendirmeye yardımcıdır. Sistemik Skleroz ve ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasından çok daha önce tırnak kıvrımındaki kapiller değişiklikler belirti vermektedir. Kapil sayısında azalma, kapiller kayıp, kapil boyutlarında artış, genişleme, şekillerinin bozulup tortiyoze olması, kapiller yatakta kanama olması kollajen doku hastalığı için önemli belirteçlerdir (21).

Tırnak yatağı videokapilleroskopisi; RF ayırıcı tanısında ilk sıra tanı yöntemlerinden birisidir. Çünkü basit, ucuz ve invaziv olmayan bir tekniktir. Ancak yorumlanması açısından kabul edilmiş bir klavuz olmaması dünya çapında kullanımının yaygınlaşmasını engellemiştir.

Videokapilleroskopinin yorumlanması ilk kez Jauanney ve arkadaşları tarafından 4 ana sınıfa ayrılarak yapılmıştır. Normal, minör değişiklikler, majör değişiklikler ve Skleroderma bulgusu olarak sınıflanmıştır. Maricq ve arkadaşları ise Skleroderma'nın kapiller anormalliklerini ayrıntılı olarak şekillendirmişlerdir. Son olarak Cutolo ve arkadaşları tanı için skorlama sistemi getirmişlerdir. Ancak bu gelişmelere rağmen henüz dünyaca kabul edilmiş videokapilleroskopi sınıflaması ya da kriteri bulunmamaktadır (21).



Şekil-3: Normal Tırnak Yatağı Videokapilleroskopi Görüntüsü (20)



Şekil-4: Skleroderma Tanılı Hastada Videokapilleroskopi Görüntüsü (20)

2.1.10. Tedavi

Raynaud fenomeninde sebebin primer ya da sekonder olmasına göre tedavi stratejisi de değişmektedir. Tedavide en önemli kısım yaşam tarzı değişikliği olarak karşımıza çıkmaktadır. RF semptomu olan kişilerin öncelikle “soğuk ortamdaki kaçınması” ve “stres yönetimini sağlaması” istenmektedir. Bu durum özellikle sekonder RF tedavisinde daha da önemlidir. Biyofeedback, lazer tedavisi, bitkisel ajanlar, akupunktur ile yapılan tedavilerin kanıt düzeyleri düşüktür. Tüm hastalarda en önemli tedavi basamağı soğuktan ve soğuk ortamdaki kaçınma ve ani ısı değişimlerine maruz kalmamaktır. Tipik olarak ataklar yeniden ısınmanın sağlanması ile 15-20 dakikada sonlanmaktadır. Bunların yanında hastaların sigara, semptomimetik ajan, migren tedavisi ilaçlarından ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavisinde kullanılan ajanlardan kaçınılması önerilmektedir. Östrojen, kafein ve non-selektif beta blokerlerin atakları ağırlaştırır eğer bilinse de kesin olarak kaçınılması gerektiği noktasında kanıtlar yeterli değildir (20).

Yaşam tarzı değişikliğine rağmen semptomatik olan hastalarda medikal tedavi düşünülmelidir. Medikal tedavi olarak birçok ajan kullanılabilir. Bunlar genel olarak şu şekilde sıralanabilir:

- Kalsiyum kanal blokerleri (KKB)
- Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri
- Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri
- Sempatolitik ajanlar (örn: prozasin)
- Anjiotensin-2 reseptör blokerleri
- Prostoglandinler (PG)
- Vazodilatör ajanlar (örn: nitrogliserin)
- Vazoaktif ajanlar (örn: botulinyum toksin, pentoksifilin)

RF tedavisinde antitrombotik ajanların kullanımı, tromboz geliştikten sonra kullanılması önerilmektedir. Statin tedavisi ise endotel düzeyinde vazodilatör maddelerin artışına ve lipid profilini olumlu yönde etkileyip ateroskleroza önlemesi nedeniyle tedavide kullanılması önerilmektedir (20).

RF; sekonder sebebe bağlı ve altta yatan hastalık nedeni vaskülit olarak tanımlanmış ise tedaviye immunsupresif ve antiinflamatuar tedavinin de eklenmesi yönünde görüşler vardır (20).

2.2. SİSTEMİK SKLEROZ

Sistemik Skleroz terim olarak cildin katılaşması ve kalınlaşmasını ifade etmektedir (22). SS; cilt ve cilt altı dokuları tutan formda ya da sistemik tutulumla seyreden formda olan geniş bir klinik yelpazede seyredebilmektedir. Cilt tutulumuna iç organ tutulumu eşlik ettiğinde hastalık Sistemik Skleroz olarak adlandırılır. Cilt tutulumuna göre de yaygın kutanöz Sistemik Skleroz ya da sınırlı kutanöz Sistemik Skleroz olarak iki alt sınıfa ayrılmaktadır. Sınırlı cilt tutulumlu Sistemik Skleroz bazı görüşlerce CREST (kalsinozis, raynaud fenomeni, özefagus dismotilite, sklerodaktili, telenjektazi) sendromu olarak da adlandırılmaktadır (23).

Sistemik Skleroz'un klinik manifestasyonları çok değişkendir. Çoğunlukla bir dolaşım problemi olan Raynaud fenomeni ile seyreder ve iskelet-kas, renal, pulmoner, kardiyak ve gastrointestinal sistemlerinin fibrotik ve vasküler komplikasyonları ile seyretmektedir (24).

2.2.1. Epidemiyoloji

Sistemik Skleroz prevalansı milyonda 4-489 vaka arasında değişiklik göstermektedir (25, 26). Yıllık Sistemik Skleroz insidansı milyonda 0.6 ile 122 arasında değişiklik göstermektedir. Prevalansı dünyada giderek artmaktadır (26). Yıllık insidansı coğrafi olarak da değişiklik göstermektedir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avusturalya'da; Japonya ve Avrupa'ya oranla daha sık gözlenmektedir. Siyah ırkta beyaz ırka oranla daha sık saptanmaktadır (26).

2.2.2. Klinik Bulgular

Sistemik Skleroz hastalığında sıklıkla yorgunluk, artralji, miyalji gözlenmektedir. Ancak bu semptomların sıklığı bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada ortalama 10 yıllık hastalık süresinde en sık semptomlar yorgunluk (%76), eklem sertleşmesi (%74), ağrı (%67), uyku bozukluğu (%66), cilt renk değişikliği (%47) saptanmış olup daha az sıklıkta nefes darlığı, bulantı, depresyon ve kilo kaybı gözlenmiştir. Ağrı sebebi olarak cilt ilişkili rahatsızlık, eklem ağrısı, Raynaud fenomeni ve iskemik digital ülser olarak belirlenmiştir (27).

2.2.3. Cilt tutulumu

Sistemik Skleroz'da cilt tutulumu neredeyse kesin olarak gözlenmektedir. Cildin kalınlaşması ve katılaşmasıyla seyreden; parmak, el ve yüzün genellikle ilk olarak tutulduğu en sık organ tutulumudur. Cilt tutulumunda ödem ve eritem de gözlenebilmektedir. Diğer cilt bulguları şu şekildedir:

- Erken evrede kaşıntı
- Erken evrede ödem
- Cilt hiperpigmentasyonu ya da hipopigmentasyonu
- Saç dökülmesi
- Kuru cilt
- Sklerodaktili
- Dijital ülser
- Pitting ülser
- Telenjektazi
- Kutanöz kalsinosis

Hastalarda cilt tutulumu yarı-objektif olarak kalınlaşması, katılaşması ve fiksasyonu ile belirlenen modifiye Rodnan cilt skoru ile belirlenebilmektedir. Objektif yaklaşımlardan ultrasonografi ve durometre araştırma aşamasındadır (28, 29). Cilt biyopsisi ise cildin dermis bölgesine kadar uzanmakta ve histopatolojik olarak ödemi, perivasküler mononükleer inflamasyonunu ve fibrozisi gösterebilmektedir (30).

Sistemik Skleroz hastalarında cilt tutulumu olmadan da seyreden küçük bir popülasyon vardır. Cilt tutulumu olmadan seyreden sistemik skleroz 'Sine Skleroderma' olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda klinik olarak cilt tutulumu olmamasına rağmen Raynaud fenomeni, gastrointestinal, renal, pulmoner ve intertisyel akciğer hastalığı görülebilmektedir (31).

2.2.4. Vasküler Tutulum

Sistemik Skleroz patogeneğinde vasküler disfonksiyon önemli bir komponenttir. En sık olarak gözlenen vasküler manifestasyon Raynaud fenomenidir. Çoğu Sistemik Skleroz hastalarında küçük kan damarlarında ilerleyici yapısal değişiklikler olmaktadır. Bu hastalarda Raynaud fenomeni daha uzun sürmekte, 30 dakikadan sonra atak sonlanmakta ve iskemik dijital ülserasyon veya kangren ile sonlanabilmektedir (32).

Vasküler tutulumun diğerk bir komponenti venöz tromboemboli riskidir. Sistemik Skleroz'da artmış venöz tromboemboli riski gözlenmektedir (33, 34). Hastalarda pulmoner emboli, derin ven trombozu da gözlenmekte olup daha çok tanı sonrası ilk yılda görülmektedir (34).

2.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Özefagus hipomotilite ve alt özefagus sfinkteri yetersizliği, hastalarda genellikle ilk visseral organ tutulumudur. Semptom olarak genellikle kronik gastroözefajiyel reflü (GÖRH), kronik özefajit, striktür, Barrett's özefagus ve pulmoner mikroaspirasyon şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal yolu tutulabilmektedir. Yaygın semptomlar disfaji, yanma, yutma güçlüğü, yutma sonrası öksürük, kabızlık, ishal, pseudo-obstrüksiyon, bakteriyel aşırı çoğalma, fekal inkontinans olarak sayılabilir. Kronik gastroözefajiyel reflü ve tekrarlayan mikroaspirasyon sıklıkla intertisyel akciğerk hastalığı gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir (35).

2.2.6. Pulmoner Tutulum

Sistemik Skleroz hastalarının yaklaşık %70'inde pulmoner tutulum görülmektedir. Temel olarak intertisyel akciğerk hastalığı (pulmoner fibrozis) ve pulmoner vasküler hastalık olarak iki şekilde gözlenir (36).

İntertisyel akciğerk hastalığında en yaygın semptomlar nefes darlığı ve non-produktif öksürüktür. Ancak erken evrede bu semptomlar gözlenmeyebilir. Göğüs ağrısı ve hemoptizi nadir gözlenmektedir. İlerlemiş intertisyel akciğerk hastalığında akciğerk bazallerinde 'velctro' ralleri duyulabilmektedir (36).

Pulmoner vasküler hastalık primer olarak pulmoner arter hipertansiyon (PAH) şeklinde kendini gösterir. Daha çok sınırlı cilt tutulumlu Sistemik Skleroz'da gözlenen PAH; yaklaşık %10-40 arasında sıklıkla gözlenmektedir. Pulmoner vasküler hastalık intertisyel akciğerk hastalığı ile birlikte de olabilmektedir. En yaygın semptomu nefes darlığı ve egzersiz toleransında azalmadır. Pulmoner hipertansiyon genellikle Sistemik Skleroz'un geç komplikasyonudur. İlerleme göstermesi durumunda sağ kalp yetmezliği de gelişebilmektedir (37).

Akciğerk kanseri sıklığı da hem sınırlı cilt tutulumlu hem de yaygın cilt tutulumlu Sistemik Skleroz'da artmış sıklıkta gözlenmektedir. Genel popülasyona göre malign akciğerk kanseri insidansı 5 kat artmıştır (38, 39).

2.2.7. Diğer Tutulumlar

Sistemik Skleroz'da diğer visseral organ tutulumları ana başlıklarıyla şu şekilde sıralanabilir (40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47):

- Renal tutulum
- Kardiyak tutulum
- Perikardiyal tutulum
- Miyokardiyal hastalık
- Aritmi
- İskelet kas sistemi tutulumu
- Nöromusküler tutulum
- Genitoüriner tutulum

2.3. SJÖGREN SENDROMU

Sjögren Sendromu tükürük ve gözyaşı bezlerinde fonksiyon azalmasıyla ağız ve göz kuruluğu ile karakterize kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır (48, 49). Birçok organ tutulumu ile seyreden Sjögren Sendromu temel olarak ekzokrin bez özellikleri ve ekzokrin bez dışı özellikler olarak ikiye ayrılmaktadır (50).

Sjögren Sendromu primer olabileceği gibi diğer bazı romatolojik durumların komplikasyonu şeklinde de olabilmektedir. Sjögren Sendromu ile en sık ilişkili olan romatolojik hastalıklar Romatoid Artrit (RA) ve Sistemik Lupus Eritematozis'dir. Sjögren Sendromu yaygın olarak 50-60 yaş arası erişkin kadın popülasyonunda gözlenmektedir (51).

2.3.1. Epidemiyoloji

Sjögren Sendromu insidansı ülkeden ülkeye değişmekle beraber bir meta-analize göre yaklaşık 100.000 hasta yılında 7 olarak saptanmıştır (52). En yüksek insidans oranı Avrupa ve Asya toplumlarından rapor edilmektedir. Sjögren Sendromu prevalansı ise 100.000'de 43 olarak gözlemiştir (52). Diğer popülasyon bazlı çalışmalarda 0.01-0.09 arasında değişmektedir (53-54).

2.3.2. Tanı

Sjögren Sendromu tanısında tek başına tanı koydurucu bir test bulunmamaktadır. Semptomları olan hastada diğer kuru göz ve kuru ağız şikayeti yapan hastalıklar ekarte edildikten sonra temel olarak 2 bulguya bakılarak tanı koyulur. Birincisi; göz veya ağız kuruluşunun veya glandüler parankimal hasarın objektif bulgusu, ikincisi; otoimmünitinin serolojik ya da histopatolojik bulgusunun saptanmasıdır. Bunlar Schirmer testi, sialometre, manyetik rezonans ya da ultrasonografi ile parankimal hasarın görüntülenmesi, Anti-Ro ve Anti-La otoantikörleri ve son olarak tükürük bezi biyopsisi yapılmasıdır (51).

2.3.3. Klinik Bulgular

Sjögren Sendromu çok geniş spektrumlu bir hastalıktır. Ekzokrin bezlerin yanı sıra extraglandüler olarak cilt, iskelet-kas sistemi, eklemler, tiroid bezi, santral sinir sistemi, akciğer, hematolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital sistemi değişik sıklıklarda tutabilmektedir (55). Sjögren Sendromu tanısı alan hastalarda Raynaud fenomeni %13-30 arasında değişmektedir (56,57). RF; Anti-sentromer pozitifliği olan Sjögren Sendrom'lu hastalarda daha sık gözlenmektedir (58).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu retrospektif çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğinde takipli olan ve klinik başvurusunda Raynaud Fenomeni saptanan hastaların poliklinik dosyaları ve elektronik ortamdaki verileri taranarak yapılmıştır. Çalışmada 1 Ocak 2012 ile 31 Mayıs 2018 tarihleri arasındaki hasta kayıtları incelenmiştir. İncelenen kayıtlar sonucunda dahil edilme kriterlerine uyan hasta popülasyonu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- 18 yaş üzerinde erişkin olmak
- 2- Polikliniğe ilk başvuru anında Raynaud Fenomeni saptanmış olmak

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1- 18 yaşın altında olan hastalar
- 2- Sklerodaktilisi olan hastalar
- 3- Pitting ülseri olan hastalar
- 4- Hastanın daha önceden bağ doku hastalığı tanısı almış olması
- 5- Beta bloker kullanımı, sigara kullanımı, vibratuar alet kullanımı

3.2. ÇALIŞMA

Çalışmada Romatoloji polikliniğine ilk kez Raynaud semptomu ile başvuran hastaların demografik verileri ve tıbbi anamnezlerinin olduğu dosyalar retrospektif olarak incelendi. Dahil edilme ve dışlama kriterleri değerlendirilerek uygun olan 127 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların Raynaud semptomu tanımı yukarıda tanımlanan en az iki renk değişikliğinin olması olarak belirlendi. Yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, tedaviye verdiği yanıt, organ tutulumları, tırnak yatağı videokapilleroskopi sonucu dosyalardan incelenerek kaydedildi. Hastanemiz NUCLEUS sisteminden dahil edilen hastaların ANA, Anti-

sentromer, Anti-Scl-70 otoantikor sonuçlarına bakılarak kaydedildi. Tüm biyokimyasal tetkikler Abbott ARCHITECT c8000 (Abbott Park, Illinois, USA) cihazında çalışıldı. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan izin alınmıştır (Karar Tarihi: 12.06.2018, Karar No: 2018/0237). Çalışma süresinde Helsinki deklarasyonu prensiplerine uyulmuştur.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta verilerinin analizi SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı bilgiler ortalama (normal dağılım göstermeyenlerde ortanca), sıklık ve yüzde olarak verildi. Kolmogorov-Smirnov testinde verilerin dağılım özelliklerine göre ortalamaların karşılaştırılması; Student t testi veya Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik verilerin birbiriyle karşılaştırılmasında ki kare (chi square) ve Fischer'in kesin (Fischer's exact) testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) <0,05 olarak kabul edilmiş ve sonuçlar %95 güvenlik aralığı ile birlikte verilmiştir.

BULGULAR

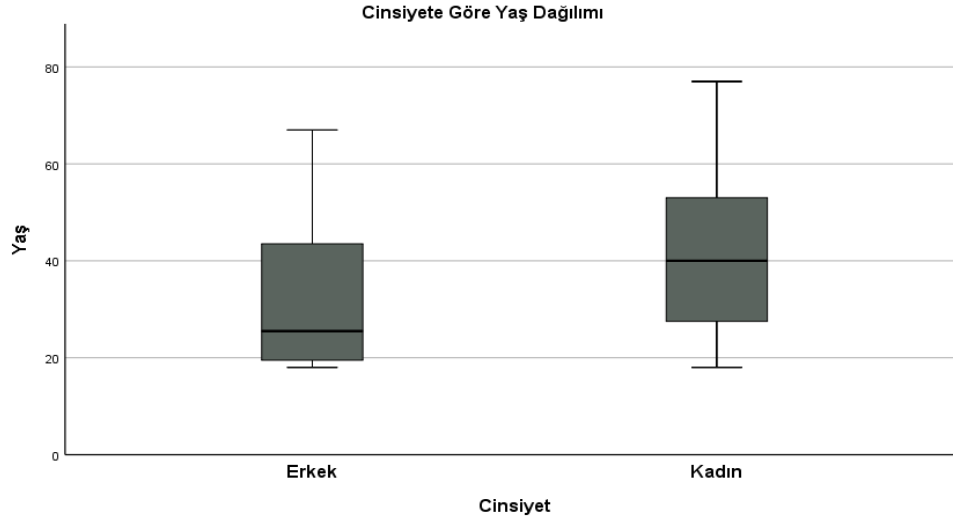
Çalışmada 1 Ocak 2012 ile 31 Mayıs 2018 tarihleri arasında Romatoloji polikliniğine ilk kez Raynaud fenomeni semptomuyla başvuran 107 kadın ve 20 erkek olarak toplamda 127 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru şikayetinde üç renk değişikliğinden en az ikisinin olması Raynaud fenomeni olarak kabul edildi. İncelenen kayıtlardan yaş, semptom süresi, tanı koyulmasına kadar geçen süre ve cinsiyet kaydedildi. Verilerin normal dağılmaması nedeniyle bazı parametrelerde ortanca değer kullanıldı. Dahil edilen hastaların 107'si (%84.3) kadın, 20'si (%15.7) erkekti. Yaş ortanca değeri 40.0 (min:18, maks:77), ortalama RF şikayet süresi ortanca değeri 4 yıl olarak bulundu (Tablo-1).

Tablo-1: Demografik Özellikler

Demografik Özellik		
Cinsiyet(K/E)	n(%)	107 (%84,3) / 20 (%15,7)
Yaş ortalaması*	(n=127)	40
Semptom süresi*	(yıl)	4

*Veriler normal dağılmadığından ortanca değerler verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kadın hastalarda ortanca yaş değeri 40.0, erkek hastalarda ortanca değer 25.0 olarak saptanmıştır. Kadınlar erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha ileri yaşta RF semptomuyla başvurduğu sonucuna ulaşılmıştır (p=0.014). Şekil-5'de RF ile başvuran hastalarda cinsiyete göre yaş dağılımı verilmiştir.



Şekil-5: Cinsiyete Göre Başvuru Yaşı

4.1. PRİMER ve SEKONDER RAYNAUD FENOMENİ

Otoantikordlardan ANA, Anti-Scl 70, Anti-sentromer sonuçları incelendi. ANA değeri 1/40 üzeri olanlar pozitif olarak kabul edildi. Hastaların takiplerinde son tanıları temel olarak Primer RF ve Sekonder RF olarak iki ana başlıkta toplandı. Sekonder RF ile sonuçlanan hastalar etiyolojik açıdan incelenerek kaydedildi. Yaş ortanca değerleri kadınlarda 40.0, erkeklerde 25.0 olarak bulundu. Toplamda 120 hastada bakılan ANA değeri; 101 kadının 54'ünde (%53), 19 erkeğin 5'inde (%26) pozitif olarak saptandı. Cinsiyete göre kadınlardaki ANA pozitiflik oranı; erkeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.026$). Anti-Scl70 ve Anti-sentromer pozitifliğinde ise cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo-2).

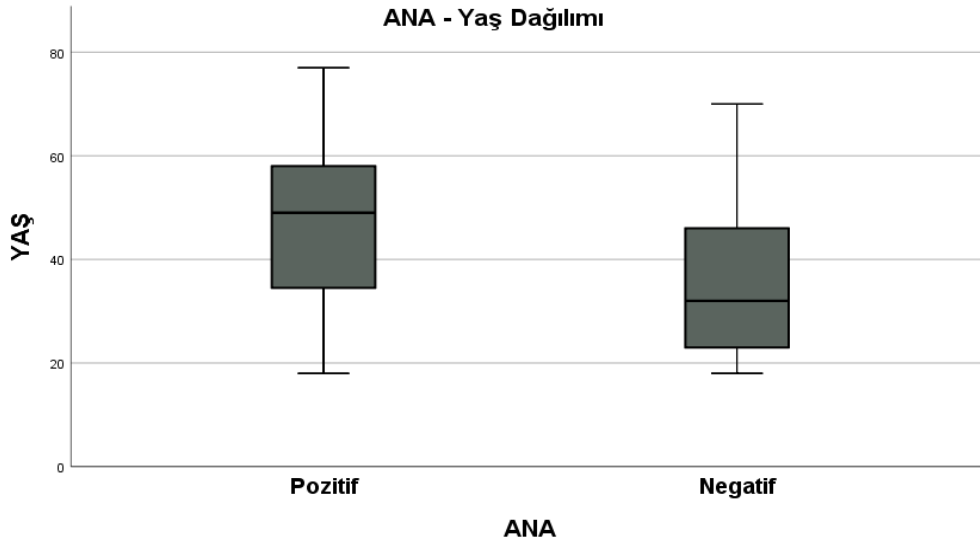
Kadın hasta grubunda 84 (%78.5) kişiye Primer RF, 23 (%21.5) kişiye de Sekonder RF tanısı koyulurken, erkek hasta grubunda 16 (%80) kişiye Primer RF, 4 (%20) kişiye de Sekonder RF tanısı koyuldu. Hastaların Primer ve Sekonder RF tanıları cinsiyete göre kıyaslandığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ancak her iki grupta da Primer RF daha sık olarak saptandı (Tablo-2).

Tablo-2: Cinsiyete Göre Yaş, Otoantikör ve Primer-Sekonder RF Tanıları

Parametreler	Kadın n=107	Erkek n=20	p değeri
Yaş ortalaması*	40	25	0,014
ANA +	54 / 101 (%53)	5 / 19 (%26)	0,026
Anti-Scl70 +	8 / 74 (%10)	1 / 11 (%9)	0,671
Anti-sentromer +	3 / 74 (%4)	1 / 11 (%9)	0,432
Primer RF	84 (%78,5)	16 (%80)	0,574
Sekonder RF	23 (%21,5)	4 (%20)	0,574

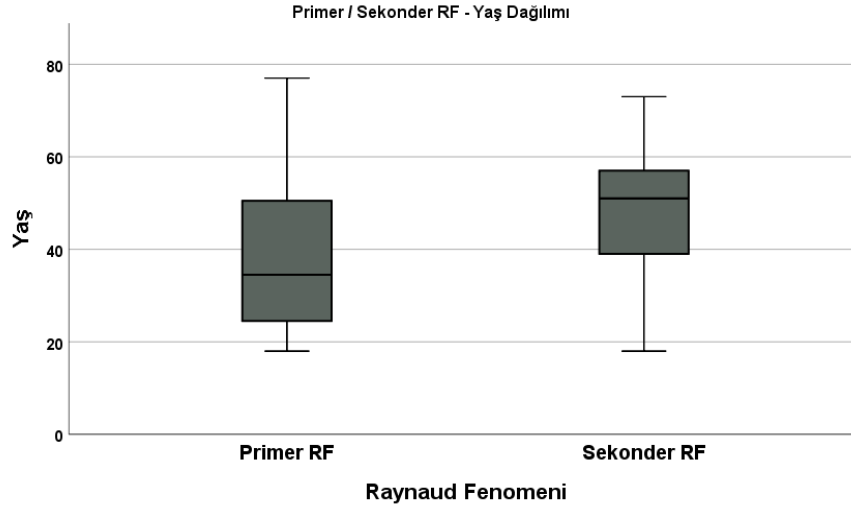
*Veriler normal dağılmadığından ortanca değerler verilmiştir

Hastaların otoantiköründen ANA sonuçlarına göre başvuru yaşı dağılımı ortanca değer olarak ANA pozitif olanlarda 49.0, ANA negatif olanlarda 32.0 saptanmıştır. Bizim hasta popülasyonumuzda RF ile başvuranlarda ANA; daha ileri yaşta daha sık pozitif olarak saptanmıştır (p=0.001 Şekil-6).



Şekil-6: ANA Sonuçlarına Göre Başvuru Yaşı Dağılımı

Çalışmamızda; Primer RF tanısı alan hastaların başvuru sırasında ortanca yaş değeri 35.0, Sekonder RF tanısı alanların başvuru sırasında ortanca yaş değeri 51.0 olarak bulunmuştur. Sekonder RF tanısı koyulan hastaların; RF semptomu ile ilk başvurusunun, anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğu saptandı (p=0.004). Şekil-7'de Primer ve Sekonder RF tanısı alan hastalarda yaş dağılımı gösterilmiştir.



Şekil-7: Primer/Sekonder RF Tanısı Alanlarda İlk Başvuru Yaşı

Çalışmaya alınan hastalarda ANA pozitif olmasına rağmen Primer RF tanısı alanlar 36 (%38) kişi, ANA negatif olmasına rağmen Sekonder RF tanısı alan hasta sayısı 4 olarak bulunmuştur. ANA sonucu Sekonder RF tanısı koyulanlarda anlamlı olarak daha fazla pozitif olarak bulunmuştur ($p < 0.001$ Tablo-3). Sekonder RF tanısı koyulmasında; ANA otoantikörünün sensitivitesi %85 (23/27) olarak saptandı.

Tablo-3: Primer/Sekonder RF Tanısı Alanlarda ANA Sonuçları

	ANA +	ANA -	Toplam
Primer RF	36 (%38)	57 (%62)	93
Sekonder RF	23 (%85)	4 (%15)	27
Toplam	59 (%49)	61 (%51)	120

4.2. Tırnak Yatağı Videokapilleroskopisi

Çalışmaya alınan hastalardan 58'ine (%46) tırnak yatağı videokapilleroskopisi yapıldığı saptandı. Videokapilleroskopisi normal saptanlar 31 (%25), Sistemik Skleroz lehine bulgu saptananlar 25 (%20), sistemik bulgu dışında non-spesifik özellik saptananlar da 2 (%1) kişi olarak bulundu (Tablo-4).

Tablo-4: Tırnak Yatağı Videokapilleroskopi Sonuçları

Sonuç	Tırnak Yatağı Videokapilleroskopisi (n)(%)
Doğal	31 (%25)
Sistemik Skleroz Bulgusu	25 (%20)
Sistemik Skleroz Dışı Bulgu	2 (%1)
Yapılmadı	69 (%54)
Toplam	127 (%100)

Tırnak yatağı videokapilleroskopisinde; Sistemik Skleroz lehine bulgu saptananlarda ANA pozitifliği olan 16 (%64), ANA negatifliği olan 9 (%36) hasta bulunmuştur. ANA (+) hastalarda; videokapilleroskopide anlamlı olarak daha fazla Sistemik Skleroz lehine bulgu saptanmıştır ($p=0.006$ Tablo-5). Ancak Anti-Scl 70 ve Anti-sentromer otoantikolar sonuçlarıyla videokapilleroskopi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo-5: Videokapilleroskopisinde SS Lehine Bulgu Saptananlarda ANA Sonuçları

Kapilleroskopi Sonucu	ANA +	ANA -	Toplam
Doğal	9 (%29)	22 (%71)	31
Değişiklik	16 (%64)	9 (%36)	25
Toplam	25 (%54)	21 (%46)	46

Çalışmamızda bakılan bütün otoantikoların negatif olduğu 31 hasta bulundu. Bu hastalardan 19'una (%61) tırnak yatağı videokapilleroskopisi yapıp 5'inde (%16) Sistemik Skleroz lehine bulgu saptandığı görülmüştür.

4.3. Raynaud Fenomeni Etiyolojisi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda; RF semptomuyla başvurup etiyolojik olarak Primer RF saptananlar 100 (%78), Sınırlı Cilt Tutulumlu Sistemik Skleroz saptananlar 23 (%18), Yaygın Cilt Tutulumlu Sistemik Skleroz saptananlar 2 (%2), diğer bağ doku hastalıklarından Sjögren Sendromu saptanan 1, SLE saptanan 1 kişi bulunmuştur (Tablo-6).

Tablo-6: RF Semptomu İle Başvuran Hastalarda Etiyoloji

RF etiyojisi	n (%)
Primer RF	100 (%78)
Sınırlı cilt tutulumlu SS	23 (%18)
Yaygın cilt tutulumlu SS	2 (%2)
Diğer BDH	2 (%2)

Hastaların cinsiyete göre etiyojik olarak sonuçları Tablo-7’de gösterilmiştir. Bu sonuçlarla bizim hasta grubumuzda tüm etiyojiler kadın cinsiyette daha fazla olarak saptanmıştır.

Tablo-7: Cinsiyete Göre RF Etiyolojisi

RF etiyojisi	Kadın	Erkek	Toplam
Primer RF	83 (%83)	17 (%17)	100
Sınırlı cilt tutulumlu SS	20 (%87)	3 (%13)	23
Yaygın cilt tutulumlu SS	2 (%100)	0 (%0)	2
Diğer BDH	2 (%100)	0 (%0)	2

Çalışmamızda etiyojik olarak Sekonder RF saptanan hastalarda organ tutulumuna bakılmıştır. Organ tutulumu olarak cilt, gastrointestinal sistem, akciğer bulguları; hastaların şikayetlerine göre fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle tespit edildi. Bu bulgularla hastalarda herhangi bir gastrointestinal sistem patolojisi (özefagus dismotilite, intestinal malabsorpsiyon vb.) saptanmadı. Yapılan fizik muayene ile cilt bulgusu olarak 1 hastada pitting ülser saptanmış olup sklerodaktili saptanmamıştır. Solunum sistemi muayenesi ve görüntüleme yöntemiyle 3 hastada intertisyel akciğer hastalığı bulundu ancak herhangi bir pulmoner arter hipertansiyon olgusu saptanmadı.

Medikal tedavi başlanan hastaların 4 farklı ilaç ile takip edildiği gözlenmiştir. Kalsiyum kanal blokleri başlanan hasta sayısı 50 (%39.3), aspirin başlanan hasta sayısı 16 (%12.6), immunsupresif olarak Metotreksat başlanan hasta sayısı 22 (%17.3), prostoglandin analogu olarak (İleprost) başlanan hasta sayısı da 2 (%1.6) olarak saptanmıştır (Tablo-8).

Tırnak yatağı videokapilleroskopisinde Sistemik Skleroz lehine bulgu saptanan 22 hastaya Metotreksat tedavisi başlandığı saptandı. Metotreksat tedavisi alan 22 hastanın 5’ine 1 yıl ara ile yapılan kontrol tırnak yatağı

videokapilleroskopisinde 4'ünde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Hastalardan 1'inde tırnak yatağı videokapilleroskopi bulgularının kötüleştii gözlenmiştir.

Tablo-8: RF Etiyolojisine Göre Poliklinikte Başlanılan Medikal Tedaviler

Başlanan ilaçlar	(n)(%)
Kalsiyum Kanal Blokeri	50 (%39,3)
Aspirin	16 (%12,6)
Metotreksat	22 (%17,3)
İleoprost	2 (%1,6)
İlaç başlanılmayan	37 (%29,2)

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Raynaud fenomeninin en sık nedeni Primer RF olup genellikle altta herhangi bir etiyoloji bulunmamaktadır. Sekonder RF nedeni olarak birçok hastalık bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık saptanan etiyolojiler Sistemik Skleroz, SLE ve Sjögren Sendromu ve diğer bağ doku hastalıklarıdır. Literatürde RF tarifleyen hastaların klinik, laboratuvar özelliklerini ve etiyolojilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Türkiye’de bu konuyla yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda RF semptomu ile başvuran hastaların %84.3’ü kadın ve %15.7’si erkek olarak bulunmuştur. Çakır N. ve arkadaşlarının Edirne’de tıp fakültesi öğrencileri ve hastane personelleri ile yaptığı bir çalışmada; taranan popülasyonda RF (+) olan 51 kişinin 40’ı (%78.4) kadın olarak bulunmuştur ($p=0.005$). Yine aynı çalışmada RF (+) olanların ortalama yaşı 26.2 ± 4.4 olarak bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda verilerin normal dağılmaması nedeniyle median yaş değeri bakılmış ve tüm popülasyonda 40.0 olarak bulunmuştur.

Onbaşı K. ve arkadaşlarının Van popülasyonunda yaptığı bir çalışmada 768 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 45’inde Raynaud fenomeni saptanmıştır. RF (+) olanların 25’i kadın 20’si erkek olarak bulunmuştur. Kadınların daha fazla RF semptomu olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada şikayeti olanların ortalama yaşı 24.78 ± 5.71 ve prevalansı da %5.9 olarak bulunmuştur (59).

Dünyada farklı coğrafi iklimlere göre (soğuk vb.) Raynaud fenomeni sıklığı, yaş ve cinsiyet dağılımı değişmektedir. Román Ivorra J. A. ve arkadaşlarının İspanya’nın doğusunda yaptıkları çalışmada 205 kadın ve 71 erkek RF açısından sorgulanmış ve 7 kadın ve 2 erkek olmak üzere 9 kişide RF (+) saptanmıştır. RF pozitif olan hastaların ortalama yaşı 60.56 ± 16.38 bulunmuştur (60).

Fraenkel L. ve arkadaşlarının genel popülasyonda 1525 kişide yaptığı çalışmada primer RF saptanan hastalarda ortalama yaş 53.9 ± 9.7

bulunmuştur. Kadın cinsiyette daha sık RF saptanmıştır. Yine aynı çalışmada; erkeklerde ileri yaşın riski 2.3 kat arttırdığı saptanmıştır (61). Bizim çalışmamızda ise erkek cinsiyette RF başvurusu daha erken yaşta olup median yaşı 25.0 bulunmuştur.

Voulgari P. V. ve arkadaşlarının Yunanistan popülasyonunda 389 kadın ve 111 erkek ile yaptığı bir çalışmada 25 (%6.4) kadın ve 1 (%0.9) erkek olmak üzere toplam 26 RF (+) saptanmış ve kadınlarda 7.1 kat daha fazla bulunmuştur. Ortalama başvuru yaşı 32.73 ± 5.77 olarak bulunmuştur (62).

Ziegler S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RF saptanan hastaların 12 yıllık retrospektif analizinde 113 kadın ve 29 erkekten toplamda 20 (%14) hastada sekonder RF gelişmiştir. Bizim çalışmamızda ise 27 (%22) hastada sekonder RF saptanmıştır (63). Ben Salem T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise poliklinik takipli sekonder RF saptanan 121 hastanın %88.7'sinde bağ doku hastalığı bulunmuştur (64).

George Spencer-Green'in; 10 çalışmadan toplamda 639 Raynaud fenomeni olan hasta ile yaptığı bir metaanalizde 81 kişide sekonder RF sebebi bulunmuştur. Sekonder RF etiyoloji açısından incelendiğinde 81 kişide; 53 (%65) Sistemik Skleroz, 8 (%10) karma (miks) bağ doku hastalığı, 6 (%7) Sjögren Sendromu, 4 (%5) SLE, 5 (%6) Romatoid Artrit, 2 (%2) vaskülit, 2 (%2) miyozit bulunmuş, 1 (%1) kişide etiyoloji bulunamamıştır (65). Bizim çalışmamızda ise 127 hastadan 100'ü (%78) Primer RF, 23'ü (%18) sınırlı cilt tutulumlu Sistemik Skleroz, 2'si (%2) yaygın cilt tutulumlu Sistemik Skleroz, 1'i (%1) Sjögren Sendromu, 1'i (%1) SLE olarak bulunmuştur. Diğer hastalıkların bulunamamış olmasının nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının düşük olması olarak düşünülmüştür.

Tırnak yatağı videokapilleroskopisi, RF saptanan hastalarda etiyolojide sekonder sebeplere yönlendirmesi açısından önemlidir. Mannanero E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RF saptanan 58 hastanın 14'ünde (%24) sekonder bir sebep bulunmuş ve bunların 5'inde (%8) tırnak yatağı videokapilleroskopisinde Sistemik Skleroz lehine bulgu saptanmıştır. Primer RF saptananlardan 2 hastada Sistemik Skleroz lehine bulgu saptanmıştır (66). Bizim çalışmamızda videokapilleroskopisi yapılan 58 hastanın 25'inde (%43) Sistemik Skleroz lehine bulgu saptanmıştır. Maricq H. R. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sadece primer Raynaud fenomeni olan

40 hastanın 7'sinde (%17) videokapilleroskopisinde Skleroderma lehine bulgu saptanmıştır (67).

Kallenberg C. G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Raynaud fenomeni olan hastalarda bakılan ANA sonucunun primer saptanan 38 hastanın 6'sında (%16) pozitif olduğu, Skleroderma saptanan 40 hastanın 19'unda (%47) ANA'un negatif olduğu sonucuna ulaşılmıştır (68). Bizim çalışmamızda da primer RF tanısı alan hastaların %38'inde ANA pozitif, sekonder RF olan hastaların %15'inde ANA negatif bulunmuştur.

Ingegnoli F. ve arkadaşlarının izole RF ile başvuran hastalarda otoantikolar ve tırnak yatağı videokapilleroskopisi ile Sistemik Skleroz gelişimin takip edildiği çalışmalarında; videokapilleroskopideki değişiklikler SS gelişimi için riski 5.41-14.45 arasında arttırdığı bulunmuştur. Sadece ANA (+) olması SS gelişimini 9.7 kat arttırmış, ANA (+) olanlarda Anti-sentromer antikoru pozitif olması riski 3.9 kat arttırdığı bulunmuştur. Sekonder RF taramasında otoantikor ve videokapilleroskopinin önemi vurgulanmıştır (69).

Koenig M. ve arkadaşlarının çalışmasında ise RF ile başvuranlarda videokapilleroskopideki değişiklik Sistemik Skleroz gelişim riskini 2.5-7.2 kat ($p<0.001$) arasında arttırırken, ANA (+) olması SS gelişim riskini 5.67 ($p=0.002$) kat arttırmakta olduğu bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda da ANA (+) olanlarda daha fazla sekonder RF (özellikle SS) saptanmıştır.

Çalışmamızdaki değerlendirmeler retrospektif olarak tanımlayıcı nitelikte olması nedeniyle RF saptanan hastalarda demografik özellikler, otoantikor sonuçları, videokapilleroskopi değerlendirmeleri ve etiyolojik sonlanımları açısından sonuçlar için sadece 'ilişki' söylenebilir. Neden-sonuç ilişkisi ya da klinik ve laboratuvar özelliklerin etiyolojik sonlanıma olan etkileri için geniş çaplı prospektif çalışmalar gerekmektedir.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

- Hastaların bilgilerine poliklinik şartlarında doldurulan dosya kayıtlarından ulaşılması, kayıtlardaki bilgilerin eksikliği olabileceğinden ya da hasta kaynaklı yeterli anamnez verilmemesinden dolayı bazı bilgiler veritabanına girilememiştir. Bu veriler istatistiksel olarak analiz edilememiştir.
- Çalışmaya alınan hasta grubunda özellikle yaş dağılımı normal olmaması nedeni ortalama yerine ortanca değer kullanılmış olup istatistiksel analiz de buna uygun yapılmıştır.
- Primer RF tanısı alan hastaların bazılarının sonraki takiplerine gelmemiş olması takip açısından eksik bilgi bırakmıştır.
- Retrospektif olarak tanımlayıcı bir araştırma olması nedeni neden-sonuç ilişkisinden ziyade mevcut hastalardaki dosya kayıtlarında olan klinik ve laboratuvar bilgileri değerlendirmeye alınabilmiştir.

5.3. SONUÇ

- Raynaud fenomeni saptanan kişilerde etiyoloji; geniş bir spektrumda seyretmektedir. RF; çoğunlukla primer iken, sekonder nedenler de her zaman akılda tutulmalıdır.
- Sekonder RF'nin sebepleri arasında sıklıkla Sistemik Skleroz göze çarpmaktadır. Sjögren Sendromu, SLE ve diğer bağ doku hastalıkları da romatolojik sebepler açısından bilinmesi gereken hastalıklardır.
- RF; erkeklere nazaran sıklıkla kadın popülasyonda görülmektedir. Her iki cinsiyette de sekonder sebepler bulunabilmektedir.
- RF saptanan kişilerin başvuru sırasındaki yaşı; etiyoloji açısından yol gösterici olabilir.
- Otoantikör ve tırnak yatağı videokapilleroskopisi sekonder RF düşünülen hastalarda bakılması ve -mümkünse- yapılması gereken tetkiklerdir.
- Otoantikörlerin negatif geldiği ancak sekonder bir neden düşünülen hastalarda tırnak yatağı videokapilleroskopisi istenmesi, etiyolojiyi aydınlatma açısından faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Wigley FM. Clinical Practice Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347:1001-8.
2. Anna Kuryliszyn-Moskal, Jacek Kita, Anna Hryniewicz Raynaud's phenomenon: New aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy DOI: 10.5114/reum.2015.51508
3. Çakır N, Pamuk ON, Dönmez S ve ark. Prevalence of Raynaud's phenomenon in healthy Turkish medical students and hospital personnel. *Rheumatol Int* 2008; 29:185-8.
4. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Feb;37(4):223-35. Epub 2007 Aug 9.
5. Hudson M, Fritzler MJ, Baron M. Systemic sclerosis: establishing diagnostic criteria. *Medicine* 2010;89:159-65.
6. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis Rheum* 2008;58:2174-82.
7. Raynaud M: De l'asphyxie locale et de la gangrene symetrique des extremités. Paris: Rignoux; 1862.
8. Stringer T, Femia AN. *Clin Dermatol.* 2018 Jul - Aug;36(4):498-507. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.007. Epub 2018 Apr 10. Review.
9. Raynaud Fenomeni Olan Kişilerde Allerjik Hastalıkların Sıklığı T Erdoğan - 2013 - openaccess.hacettepe.edu.tr
10. Garner R, Kumari R, Lanyon P, et al. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review

- and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2015;5:e006389. doi:10.1136/bmjopen-2014-006389
11. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC ve ark.. 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 ve ark. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Sep;39(9):1020-6.
 13. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, et al. Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum.* 1999;42:306-310.
 14. Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud's phenomenon in 2 ethnic groups in the general population of Estonia. *J Rheumatol.* 1998;25:697-702.
 15. Sipilä R, Viitasalo K, Heikkilä J. Hypothyroidism, Raynaud's phenomenon, and acute myocardial infarction in a young woman. *Clin Cardiol.* 1983;6:304-306.
 16. Shagan BP, Friedman SA. Raynaud's phenomenon and thyroid deficiency. *Arch Intern Med.* 1980;140:832-833.
 17. Maundrell A, Proudman SM. Epidemiology of Raynaud's Phenomenon. In: Raynaud's Phenomenon. New York, NY: Springer New York; 2015:21-35.
 18. Herrick A. L, Pathogenesis of Raynaud's phenomenon doi:10.1093/rheumatology/keh552
 19. Sunderkoetter C. and Riemekasten G, Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis doi:10.1093/rheumatology/kel280

20. Fredrick M. Wigley, M.D., and Nicholas A. Flavahan, Ph.D., Raynaud's Phenomenon, *New England journal of medicine* 347.13 (2002):1001-1008
21. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis Rheum* 2008;58:2174-82.
22. Allanore Y, Simms R, Distler O, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15002.
23. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202.
24. Varga J. Et al., eds. *Scleroderma: From pathogenesis to comprehensive management*. Springer, 2016.
25. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778.
26. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37:223.
27. Thombs BD, Bassel M, McGuire L, et al. A systematic comparison of fatigue levels in systemic sclerosis with general population, cancer and rheumatic disease samples. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1559.
28. Scheja A, Akesson A. Comparison of high frequency (20 MHz) ultrasound and palpation for the assessment of skin involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:283.

29. Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M, Akesson A. High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:84.
30. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, et al. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53:306.
31. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:444.
32. Fredrick M Wigley, Fredrick M. 'Clinical manifestations and diagnosis of the Raynaud phenomenon' UptoDate Pp9 (2004).
33. Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Sclerosis: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68:246.
34. Chung WS, Lin CL, Sung FC, et al. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1639.
35. Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45:346.
36. Varga, John, and John S. Axford 'Clinical manifestations, evaluation and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma).' Literature review current through (2015).
37. Klings, Elizabeth S., and Talmadge E. King Jr.' Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxemia (group 3 pulmonary hypertension): Epidemiology, pathogenesis, and diagnostic evaluation in adults'

38. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76:910.
39. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33:1113.
40. Medsger TA Jr, Masi AT, Rodnan GP, et al. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75:369.
41. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:940.
42. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103:46.
43. Byers RJ, Marshall DA, Freemont AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:393.
44. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3827.
45. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41:507.
46. Steen VD, Medsger TA Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1146.
47. Walker UA, Tyndall A, Ruzsat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1083.
48. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:347.

49. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Ann Rheum Dis* 1999; 58:423.
50. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, et al. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med* 1996; 239:475.
51. Baer, A. 'Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome' UpToDate, Waltham, MA (2016).
52. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1983.
53. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1069.
54. Gøransson LG, Haldorsen K, Brun JG, et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties. *Scand J Rheumatol* 2011; 40:221.
55. Alan N Baer, Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease.
56. Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992; 19:1572.
57. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002; 29:726.
58. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Association of Anticentromere Antibodies With More Severe Exocrine Glandular Dysfunction in Sjögren's Syndrome: Analysis of the Sjögren's

- International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68:1554.
59. Onbasi K, Sahin I, Onbasi O et al (2005) Raynaud's phenomenon in a healthy Turkish population. *Clin Rheumatol* 24:365–369. doi:10.1007/s10067-004-1045-x
60. Román Ivorra, JA Román, et. al. 'Prevalence of Raynaud's Phenomenon in General Practice in the East of Spain' *Clinical rheumatology* 20.2 (2001):88-90.
61. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CF, et al. Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum* 1999;42:306–10.
62. Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D et al (2000) Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis* 59:206–210. doi:10.1136/ard.59.3.206
63. Ziegler S , Brunner M , Eigenbauer E , Minar E . Long -term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12 -year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(6):343 -7.
64. Salem Ben, T. Salem, et. al. 'Etiological profile of secondary Raynaud's phenomenon in an internal medicine department. About 121 patients' *journal de medicine vasculaire* 43.1(2018) 29-35.
65. Spencer-Green, G. (1998). Outcomes in Primary Raynaud Phenomenon. *Archives of Internal Medicine*, 158(6), 595. doi:10.1001/archinte.158.6.595
66. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology.* 1994 Jan;45(1):37-42.
67. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud's

- phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1:195-205.
68. Kallenberg, C. G., et. al. 'The Antinuclear antibodies in patients with Raynaud's phenomenon: clinical significance of anticentromere antibodies' *Annals of rhematic diseases* 41.4 (1982):382.
69. Ingegnoli, Francesca, et al. 'Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy' *Rheumatology* 49.4 (2010):797-805.
70. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58: 390212.

ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 12.06.2018			
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Raynaud Fenomeni Saptanan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Etiyolojik Açından İncelenmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Esen Kasapoğlu		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0237	Tarih: 12.06.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 12.06.2018
KONU: Etik Kurulu Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Raynaud Fenomeni Saptanan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Etiyolojik Açından İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	H	E	H	E	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: