

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMUNOLOJİ VE ALLERJİ BİLİM DALI**

**RAYNAUD FENOMENİ OLAN KİŞİLERDE
ALLERJİK HASTALIKLARIN SIKLIĞI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba ERDOĞAN

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMUNOLOJİ VE ALLERJİ BİLİM DALI**

**RAYNAUD FENOMENİ OLAN KİŞİLERDE
ALLERJİK HASTALIKLARIN SIKLIĞI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba ERDOĞAN

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Ali Fuat KALYONCU**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda yan dal eğitimi almamı sağlayan, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hocalarım Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU ve Prof. Dr. Gül KARAKAYA'ya,

Bu çalışmanın oluşması ve hasta toplama aşamasında çok yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Ali AKDOĞAN'a,

Tezimin her aşamasında ve yaptığımız tüm çalışmaların istatistik analiz süresince yardımlarını esirgemeyen, öğle tatillerini birçok kez bizimle paylaşan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR'e,

Yan dal eğitimim süresince, bana her zaman her konuda yardım ve desteklerini hissettiğim Prof. Dr. A. Salih EMRİ, Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ ve Prof. Dr. Z. Toros SELÇUK'a,

Yan dal eğitimim süresince birlikte çalıştığım başta Dr. Ebru ÇELEBİOĞLU olmak üzere Dr. Şule CÖMERT ve Dr. Selen USLU'ya,

Yan dal eğitimim süresince, gerek günlük pratik ve gerekse araştırmalarım konusunda her zaman destek aldığım teknisyenlerimiz İsmail DEMİRBİLEK, Neşe KURT, Hikmet ÖZTÜRK ve Esra DEMİRTAŞ'a, ünite sekreterlerimiz Ali KÖSEOĞLU ve Elif UĞURLU'ya ve tüm göğüs hastalıkları çalışanlarına,

Bu günlere gelmemi sağlayan ve desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Tanıştığımız günden beri hep yanımda olan, beni her zaman destekleyen sevgili eşim Dr. Bülent ERDOĞAN'a ve yaşam sevincimiz olan oğlumuz A.Efe ERDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzm. Dr. Tuba ERDOĞAN

ÖZET

Tuba ERDOĞAN, Raynaud Fenomeni Olan Kişilerde Allerjik Hastalıkların Sıklığı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.

Raynaud fenomeni (RF), ekstremitelerin soğuk ve emosyonel stres gibi durumlara artmış aşırı fizyolojik cevabıdır. Soğuk aynı zamanda astım, vazomotor rinit (hapşırık, burun akıntısı) ve ürtiker (soğuk, kronik idiyopatik, dermatografizm) gibi allerjik durumların tetikleyicisi olabilir. Bu çalışmada, primer ve sekonder RF olan hastalarda allerjik hastalıkların sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Nisan 2013- Eylül 2013 tarihleri arasında RF tanısıyla Romatoloji bölümünde takip edilmekte olan hastalardan allerjik değerlendirme açısından gönüllü olan 53 hasta değerlendirildi. RF olmayan, ek romatolojik hastalığı olan 20 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastalar allerjik hastalıklar yönünden değerlendirildi ve tarafımızdan oluşturulan bir anket formu dolduruldu. Tüm hastalara klinik durumlarına göre deri prik testi yapıldı yada spesifik IgE (phadiatop) istendi. Tüm hastalara solunum fonksiyon testi ve buz küp testi yapıldı. Herhangi bir allerjik hastalık olma durumuna göre çoklu regresyon analizi yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaları 66/73 (%90.4)'sı kadındı ve 53/73(%72.6) hastada RF mevcuttu. En sık romatolojik hastalıklar skleroderma ve Romatoid artrit idi. Vazomotor rinit (%12.3), dermatografizm (%8.2) ve soğuk ürtikeri (%4.1) olan hastaların hepsi RF olan hastalardı. Tüm hastaların %53.4'ünde en az bir allerjik hastalık vardı. Allerjik hastalık olması primer RF ile ilişkili idi (OR 9.24, %95 GA 1.05-81.05).

Sonuç olarak, bu çalışmada RF'nin soğukla ilişkili vazomotor rinit, soğuk ürtikeri, dermatografizm ve astım gibi allerjik hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, RF olmayan romatoid artrit tanılı hastalarda allerjik hastalıkların sıklığının normal popülasyondan az olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Soğuk, Raynaud Fenomeni, allerjik rinit, vazomotor rinit, soğuk ürtikeri.

ABSTRACT

Tuba ERDOGAN, Prevalance of Allergic Diseases in Patients With Raynaud Phenomenon, Hacettepe University School of Medicine, Department of Chest Diseases, Immunology and Allergy Division, Speciality Thesis, Ankara, 2013.

The Raynaud phenomenon (RP) is an exaggerated vascular response to cold or emotional stress. Cold is also a trigger factor for allergic diseases like asthma, vasomotor rhinitis and urticaria (cold urticaria, idiopathic urticaria, dermatographism). The aim of the present study was to investigate the prevalence of allergic diseases in patients with primary and secondary Raynaud's phenomenon.

Consecutive 53 patients with Raynaud phenomenon who were followed in rheumatology department and volunteered for allergic evaluation, were evaluated between April 2013-September 2013. An additional 20 patients with rheumatic disease and without Raynaud phenomenon were included as control group. A questionnaire evaluating the presence of allergic diseases were applied to all patients. Depending on oral corticosteroid usage, either skin prick test or specific IgE(phadiatop) requested. Pulmonary function test and ice cube test were performed for all patients.

Among the patients included in the study, 90.4% were women and 72.6% had RF. The most common rheumatic diseases were scleroderma and rheumatoid arthritis. Patients with vasomotor rhinitis (12.3%), dermatographism (8.2%) and cold urticaria (4.1%) have had RF. Fifty three point four percent of all patients had at least one allergic disease. Having allergic diseases was associated with primary RF (OR 9.24, 95%CI 1.05-81.05).

In conclusion, Raynaud's phenomenon has been shown to be associated with cold related allergic diseases such as asthma, vasomotor rhinitis, cold urticaria and dermatographism. In addition, the frequency of allergic diseases in patients with rheumatoid arthritis was not less than the normal population.

Key words: Cold, Raynaud phenomenon, allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, cold urticaria.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLOLAR	viii
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Raynaud Fenomenin Tanımı.....	3
2.1.1. Patogenez.....	4
2.1.2. Klinik Bulgular	6
2.1.3. Tanı	7
2.1.4. Primer ve Sekonder Raynaud Fenomeni	8
2.1.5. Değerlendirme	9
2.2. Allerjik Hastalıklar.....	10
2.2.1. Astım.....	12
2.2.2. Ürtiker.....	13
2.3. Atopik Hastalıklar ve Otoimmunité.....	15
2.4. Raynaud Fenomeni ile Allerjik Hastalıklar Arasındaki Muhtemel İlişki	16
3. MATERYEL-METOD.....	17
3.1. İstatiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19

5. TARTIŞMA	27
6. KAYNAKLAR.....	32
7. EKLER	38
Ek-1: Veri toplama anketi.....	38

KISALTMALAR

- RF** : Raynaud fenomeni
MAR : Mevsimsel allerjik rinit
SFT : Solunum fonksiyon testi
SLE : Sistemik lupus eritematozus
IAH : İnterstisyel akciğer hastalığı

ŞEKİLLER

- Şekil 1. Raynaud fenomenin patogenizinde rol oynayan mekanizmalar 6
- Şekil 2. Hastaların grup dağılımı..... 19

TABLolar

Tablo 1.	Hastaların demografik özellikleri	20
Tablo 2.	Raynaud fenomeni ilişkili özellikler.....	21
Tablo 3.	Raynaud Fenomeni ile allerjik hastalıkların ilişkisi	23
Tablo 4.	Allerjik hastalık ile ilişkili özellikler	24
Tablo 5.	Allerjik hastalıkların olma durumu ile ilişkili faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi	25
Tablo 6.	Allerjik hastalıkların olma durumu ile ilişkili faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi	25
Tablo 7.	Allerjik hastalıkların olma durumu ile ilişkili faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi	26

1. GİRİŞ-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 eritematozus, diğer bağ doku hastalıkları, okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar ve vibratuar alet kullanımınıdır (1,2).

Tanı koyduracak altın-standard bir test olmadığından prevalansı tam olarak bilinmemektedir. 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).

Epidemiyolojik çalışmalar, romatoid artrit, multiple skleroz, tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklarda artmış olan Th1 inflamasyonunun atopi gelişimini baskıladığı, tersine atopinin otoimmünitenin başlamasını etkilemediğini ancak şiddetini baskıladığını savunmaktadır (4).Yapılan çalışmalarda, otoimmün hastalıkların insidansının parazit infeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde düşük olduğu gösterilmiştir (5). Bir başka çalışmada, saman nezlesi olan romatoid artritli hastalarda hastalığın daha az şiddetli olduğu ve romatoid artritli hastalarda saman nezlesinin prevalansının azalmış olduğu gösterilmiştir (6). Th1 ve Th2 ilişkili yolların dışında yeni tanımlanan Th17 hücreleri, regülatör T hücreleri (Treg) ve bazı soluble faktörlerin de otoimmünite ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamakta önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Soğuk, RF’nin en önemli tetikleyicisidir. Soğuk aynı zamanda astım, vazomotor rinit ve ürtiker (soğuk, kronik idiopatik, dermografizm) gibi allerjik

hastalıkların tetikleyicisi olabilir. Bu çalışmada, primer ve sekonder RF olan hastalarda allerjik hastalıkların sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Raynaud Fenomeninin Tanımı

Raynaud fenomeni, 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). 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 ve bunun en sık ilişkili olduğu durumlar; skleroderma, sistemik lupus eritematozus, diğer bağ doku hastalıkları, okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar ve mesleki olarak vibratuar alet kullanımınıdır.

Tanı koyduracak altın-standard bir test olmadığından prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Soğuk el ve ayak, soğuk teması sonrası ısıyı korumak için yüzeyin soğuması ve renk değişimi ile oluşan normal fizyolojik bir cevaptır. Ancak RF aşırı bir cevaptır. Birçok araştırmacı, soğuk teması sonrası en az iki renk değişikliğinin olmasını (solukluk, siyanoz) kesin tanı için yeterli olduğunu kabul etmektedir. Yapılan çalışmalar RF'nin prevalansının kadınlarda %3-20, erkeklerde %3-14 arasında değiştiğini göstermektedir.

RF, Fransa'da (%17) Amerika'ya (%5) göre daha siktir (2). Türkiye'de yapılan bir çalışmada sağlıklı popülasyonda prevalans kadınlarda %5, erkeklerde %2 bulunmuştur (3). 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 (3,4-6).

Ailesinde RF olanlarda ve genç bayanlarda RF'nin sıklığı artmıştır (10). Çalışmanın yapıldığı bölgenin iklimi prevalansı etkilemektedir (11).

2.1.1. Patogenez

Maurice Raynaud, 1852 yılında RF'ni 'ekstremitelerin lokal asfiksisi' olarak tanımlanmıştır. Aradan geçen yıllara rağmen RF'nin patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılmamıştır ancak birkaç mekanizmanın etkili olduğu veya olabileceği düşünülmektedir. Altta yatan mekanizmalar, RF'nin altında yatan nedene ve kişiden kişiye göre değişmektedir.

Soğuk dışında stres ile tetiklenebilmesi hem santral hem de lokal mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Mekanizmalar vasküler, nöral, intravasküler ve diğer başlıkları altında toplansa da tüm mekanizmalar birbiri ile ilişki içindedir(12):

1) Vasküler anormallikler: Vazokonstriksiyon-vazodilasyon dengesinin vazokonstriksiyon lehine bozulması ile oluşur. Endotel aktivasyonu/hasarı olması, vazodilatör maddelerin az salınması veya etkinliğinin azalmasına ya da vazokonstriktör maddelerin fazla üretilmesine neden olarak dengeyi bozar.

Sklerodermada endotel-bağımlı vazodilatasyon azalmıştır. Endotelden salınan endotelin-1 ve anjiotensin II gibi vazokonstriktör maddelerin salınımı da artmıştır. Primer RF'inde bu mekanizmaların varlığı ile ilgili zayıf kanıtlar mevcuttur. Parmak arterleri ve mikrovasküler yapılarıdaki yapısal bozukluklar da sklerodermada belirgindir ancak primer RF'inde yapısal bozukluk beklenmez.

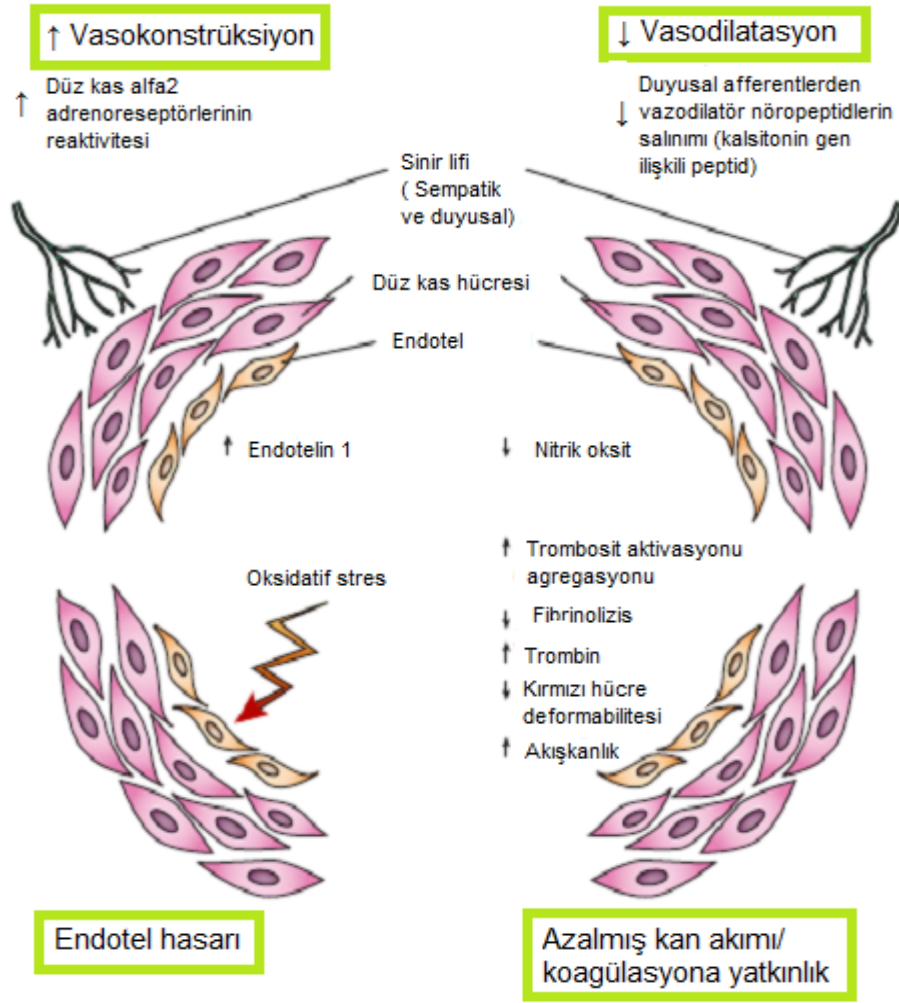
2) Nöral anormallikler: Birçok nörotransmitter ve reseptörleri patogenezde rol oynar. Hem otonomik hem de küçük duyu sinir lifleri olaydan sorumludur. Vazodilatasyonla ilişkili kalsitonin gen-ilişkili peptid reaktivitesi hem primer hem de skleroderma ilişkili RF olanlarda azalmıştır.

Parmak vasküler tonusunun kontrolünde adrenerjik fonksiyonun, özellikle alfa-2 adrenerjik reseptör fonksiyonunun, anormal olduğu düşünülmektedir. Alfa-2 adrenerjik reseptör cevabı, parmak arterlerinde proksimal arterlere göre artmıştır, soğuk ile tetiklenir ve skleroderması olanların arteriollerinde daha fazladır. Arteriolar vazokonstriksiyon hem primer hem de skleroderma ilişkili RF'inde artmış tirozin

kinaz aktivitesi ve tirozin fosforilasyonu ile ilişkilidir. RF'nin stres ile tetiklendiği birçok hasta tarafından tarif edilmesine rağmen santral sinir sisteminin muhtemel rolü henüz çalışılmamıştır.

3) İnvasküler anormallikler: Hiperviskosite ile ilişkili hastalıkları (örn. Waldenström makroglobulinemisi) olan hastalarda invasküler faktörler RF'ne neden olabilir. Sklerodermada invasküler faktörler RF'ne katkıda bulunur ama tek başına sebep değildir. Trombosit aktivasyonu, fibrinolizde bozulma, trombin oluşumunda artış, eritrosit deformasyonunda azalma, beyaz küre aktivasyonu ve viskositenin artması gibi invasküler faktörler rol oynar. Trombosit ve beyaz küre aktivasyonunun primer RF'inde arttığı bildirilmiştir. Trombosit aktivasyonu, vasküler ve invasküler bozuklukların birbiri ile ilişkili olduğunu gösterir ve fibrozisi uyarabilir. Sklerodermada aktive olmuş trombositlerden VEGF, serotonin, TGF- β ve platelet ilişkili büyüme faktörü gibi birçok mediatör salgılanır. Oksidatif stres de hem primer hem de skleroderma ilişkili RF'nde rol oynar.

4) Diğer mekanizmalar ve faktörler: Genetik ve hormonal faktörler de patogeneizde rol oynar. Östrojenin etkisi komplekstir, hem vazodilatasyonu hem de vazokonstriksiyonu uyardığına dair yayınlar mevcuttur.



Şekil 1. Raynaud fenomenin patogenizinde rol oynayan mekanizmalar

2.1.2. Klinik Bulgular

RF genellikle elleri etkiler, çoğunlukla ayak başparmağı etkilense de hastalar genellikle alt ekstremitte semptomlarından yakınmazlar. Tipik atak, parmaklarda ani başlayan soğukluk, keskin sınırlı renk değişikliği (beyazlaşma) ve/veya siyanotik cilt (mavileşme) ile karakterizedir. Isınma ile iskemik faz (beyaz ya da mavi atak) 15-20 dakika içinde sonlanır. Reperfüzyona bağlı olarak eritem ile cilt rengi düzelir.

Raynaud atağı tipik olarak tek bir parmakta başlar ve her iki elde simetrik olarak yayılır. İşaret, orta ve yüzük parmağı sıklıkla etkilenir. Başparmağın tutulumu,

RF'nde sekonder bir neden olduğunu düşündürür (13). Kulaklar, burun, yüz, dizler ve meme uçlarında da kutanöz vazospazm sık görülür (termoregulator damarların olduğu bölgeler).

Tetikleyici Faktörler: RF'nin soğukla tetiklendiği bilinmektedir. Daha önemlisi, rölatif olarak ılık ısılardan soğuk olan ısılara geçişte de RF tetiklenebilir. Sonuç olarak klima ve marketlerin soğuk gıda bölümlerindeki soğuk, atağı tetikleyebilir. Ataklar genelde lokal olarak parmaklarda gelişse de atakların önlenmesi için tüm vücudun sıcak tutulması önemlidir. Ayrıca ataklar sempatik sinir sistemi uyarısı ile de tetiklenebilir (duygusal stres, ani korku gibi).

2.1.3. Tanı

Eğer hasta ani başlangıçlı Raynaud atağının karakteristik semptomlarını tarif ediyorsa RF tanısı konabilir. Tek başına öykü tanısal kabul edilmelidir, çünkü atağı tetikleyen basit, kesin bir tanısal test bulunmamaktadır. Atağı tetiklemek için soğuk su ile uyarı testi önerilmemektedir, çünkü kesin RF tanısı olanlarda bile test sırasındaki cevap tutarlı değildir. Ancak, soğuğa karşı parmak vasküler cevabının ölçümü, primer RF'ni normal ve sklerodermalı kişilerdeki vasküler cevaptan ayırt edilmesini sağlar (14). Parmaklarda ve ciltte vasküler cevap, tırnak kıvrımı kapilloroskopisi, videomikroskopi, termografi, anjiografi, lazer dopler görüntüleme, cilt ısı ölçümü ve lokal kan akımı ölçümü ile değerlendirilebilir.

Soğuk el veya ayak yakınması genel popülasyonda çok siktir 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.

Klinik kriterler:

- Kesin RF: Soğuk teması sonrası tekrarlayan bifazik renk değişimi atakları,

- Muhtemel RF: Soğuk teması sonrası tek renk değişimi ile beraber uyuşukluk veya parestezi,
- RF değil: Soğuk maruziyeti sonrası renk değişikliğinin olmaması.

Bu kriterler araştırmalarda RF tanısı koymak için kullanılır. Klinikte RF tanısı hikaye ya da fizik muayene sırasında tanık olunması ile konulur.

2.1.4. Primer ve Sekonder Raynaud Fenomeni

- Primer RF (idiopatik Raynaud hastalığı): Soğuk maruziyeti sonrası aşırı vazokonstriksiyon yanıtı olan altta yatan başka bir sebebin bulunamadığı hastaları tanımlamakta kullanılır.
- Sekonder RF (Raynaud sendromu): RF atağı ile ilişkili hastalığı ya da nedeni olan hastaları tanımlamakta kullanılır.

Primer RF: Primer RF, 15-30 yaşları arasında başlar, kadınlarda daha sıktır ve birden fazla aile üyesinde görülebilir. Tanı için spesifik kriterler 1932 de Allen ve Brown tarafından ileri sürülmüştür (15). Bu kriterler modern laboratuvar ölçümleri ve tırnak kıvrımı kapiller mikroskopinin eklenmesi ile revize edilmiş, böylece 2 yıllık takip gerekliliği kriterlerden çıkarılmıştır (16).

Kullanılmakta olan primer RF kriterleri:

- Simetrik tekrarlayan atak,
- Periferik vasküler hastalığın olmaması,
- Doku kangreni, doku hasarı olmaması,
- Tırnak kıvrımı kapiller muayenesinin normal olması,
- Antinükleer antikorun negatif, eritrosit sedimentasyon hızının normal olması.

RF olan hastaların genelde başka hastalıkları olmasa da komorbid durumlar atakları tetikleyebilir (örn: hipertansiyon, ateroskleroz, kardiovasküler hastalık ve diabetes mellitus). Primer RF'nde zamanla %64 oranında spontan remisyon

görülebilir. Remisyonda olanların yaklaşık %20'sinde RF destekleyen bazı semptomlar devam edebilir.

Sekonder RF: Birçok sebep parmaklar ve cildin normal lokal kan akımının kompleks düzenlenmesini bozabilir. En sık ilişkili olduğu hastalıklar skleroderma, sistemik lupus eritematozus, diğer bağ dokusu hastalıkları, okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar ve vibratuar alet kullanımındır.

- Diğer 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, 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 unlar arter hasarı- hipotenar çekiç sendromu)
- Donma

2.1.5. Değerlendirme

Genellikle özel testler gerekli olmasa da tüm RF olan hastalar sekonder nedenler açısından değerlendirilmelidir. Bazı klinik ipuçları sekonder nedenleri düşündürür:

- Geç yaşta başlangıç (≥ 40 yaş)
- Erkek cinsiyet
- Ağrılı iskemi-ülser belirtilerinin olması
- Asimetrik atak

- RF ilişkili başka hastalıkların semptom ve bulgularının olması
- Vasküler ya da otoimmün hastalık düşündüren laboratuvar parametrelerinde anormallik olması
- RF ilişkili iskemik semptom ve bulguların parmakların proksimalinde olması (el-kol-ayak- bacak)

Tırnak kıvrımı kapiller mikroskopisi: 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 düşündürür. Genişleme kapiller kaybına bağlı ise hastada sistemik skleroz olma ihtimali ya da hastalık geliştirme riski artmıştır.

Primer RF: Hikaye ve tırnak kıvrımı kapiller mikroskopisi dahil fizik muayene ile sekonder neden bulunamazsa klinik olarak primer RF tanısı konabilir ve ileri araştırmaya gerek yoktur.

Sekonder RF: Sekonder RF açısından şüpheli ise anti nükleer antikor, spesifik antikorlar (antisentromer) veya hikaye ve fizik muayeneye göre uygun testler planlanmalıdır. Romatoloji bölümüne yönlendirilebilir.

2.2. Allerjik Hastalıklar

Rinit: Rinit, anterior ve posterior rinore, hapsirik, tıkanıklık ve kaşıntı gibi nazal semptomlarla kendini gösteren burnun inflamasyonu olarak tanımlanır. Bu semptomlar, iki veya daha fazla ardışık günde ve sıklıkla bir saatten uzun süreli oluşur (17). Rinitler, etyolojilerine göre sınıflandırılır.

- Allerjik (intermitan, persistan)
- İnfeksiyöz (viral, bakteriyel, diğer)
- Mesleksel (odun tozu, lateks, tahıllar, akarlar, kimyasallar)
- Hormonal (menstruel siklus, puberte, gebelik, hipotiroidi)
- İlaça bağlı (NSAİİ, sempatolitik ilaçlar)

- Diğer nedenler (NARES, iritanlar, besinler, emosyonel, atrofik, yaşlılık)
- İdiyopatik

Allerjik rinit: Allerjenlere karşı IgE aracılı yanıt ile ilişkilidir ve en sık enfeksiyöz olmayan rinit formudur. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkilediği tahmin edilmektedir (17). Erişkin yaş grubunda allerjik rinit sıklığı ile yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Erişkinlerdeki çalışma Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Çalışması (ECRHS) tarafından geliştirilen yöntemle 1990'lı yıllarda 20-44 yaş grubunda 22 ülkede yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ortanca allerjik rinit sıklığı %20.9 (%9.5-40.9) bulunmuştur (18). Son yıllarda yapılan çalışmalarda sıklığı Avrupa ülkelerinde yaklaşık %25, Amerika Birleşik Devletleri'nde %9.9-16 arasında bulunmuştur (19,20). ECHRS çalışmasının tekrarında atopi ve nasal semptom birlikteliğinin %5-30 arasında değiştiği bulunmuştur. Ayrıca, allerjik rinit semptomlarının oluşmasına atopinin etkisinin ortalama %27.2 (%12.8-65.9) olduğu gösterilmiştir (21). Sonuç olarak semptomları olanların yaklaşık dörtte birinde semptomlar atopiye bağlanabilirken, kalan grupta etyoloji net olarak araştırılmamıştır. Ülkemizde ECHRS yöntemiyle yapılan çalışmalarda allerjik rinit sıklığının %10-22.7 arasında olduğu bildirilmiştir (22,23,25). Ankara'da yapılan bir çalışmada son bir yılda mevsimsel allerjik rinit sıklığı %6.4, yılboyu allerjik rinit sıklığı %1.6 olarak saptanmıştır (24). Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalarda allerjik rinitin erişkinlerde %1.6-27.5, çocuklarda %2.9-39.9 oranında olduğu saptanmıştır. Son 10 yılda prevalans giderek artmaktadır.

İdiyopatik rinit: Eskiden vazomotor rinit olarak adlandırılırken, son zamanlarda nonallerjik rinopati (noneozinofilik nonallerjik rinit (NENAR), nonallerjik nonenfeksiyöz perennial allerjik rinit (NANIPAR)) terimleri kullanılmaktadır.

Patofizyolojisinde

- a. Nazal geçirgenlikte artış,
- b. Ig E aracılı olmayan inflamatuvar cevap ve
- c. Nörojenik mekanizmalar (parasempatik sistem hiperreaktivitesi, sempatik sistemi hipoaktivitesi) rol oynamaktadır (26).

Birincil semptomları burun tıkanıklığı ve burun akıntısıdır. Isı farklılığından etkilenme zemininde soğuk, sigara dumanı, kimyasallar, keskin kokular gibi özgül olmayan tetikleyiciler semptomları uyarabilir (27). Bu kişilerin termoregülatör sistemlerinde belirgin bozukluk vardır. Tanı, yakınmaların infeksiyon dönemlerindeki pürülan akıntı dışında şeffaf olarak yılboyu devam etmesi, burunun anatomik bozukluklarının dışlanması ve uygun aeroallerjenler ile deri prik testinin negatif olması ile konur. İlişkisiz aeroallerjenler ile deri prik testinde pozitiflik saptanabilir (28). Etiyolojisi bilinmemektedir ve bir dışlama tanısıdır. Soğuk kuru hava ile nazal provokasyon yapılarak sağlıklı bireylerden ayırım yapılabilir (29). Amerika’da yapılan bir çalışmada rinitlerin %43’ünün allerjik rinit, %23’ünün non-allerjik rinit ve %34’ünün miks tip olduğu bildirilmiştir (30). Yani rinit semptomları olan bireylerin %57’sinde non-allerjik komponent mevcuttur.

2.2.1. Astım

Astım klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerine göre tanımlanan bir hastalıktır. Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum ve sıklıkla bunlara eşlik eden öksürük klinik özellikleridir. Astımın başlıca fizyolojik özelliği hava akımı kısıtlanması ile karakterize hava yolu daralmasıdır. En belirgin patolojik bulgu ise bazı olgularda kalıcı yapısal değişikliklerin de eşlik ettiği kronik hava yolu inflamasyonudur. Astım oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle tanımı büyük ölçüde hastalık özelliklerini tarif edici niteliktedir.

Havayolu inflamasyonunun yol açtığı fonksiyonel değişikliklere göre yapılan astım tanımı şöyledir: Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayıcı hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü, değişken bir hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte (31) .

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nispeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur. Bazı ülkelerde artış trendi göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALY) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir. Astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir.

Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda biraz daha sıktır. Ülke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur. Türkiye'de çocukluk çağında 1992-2004 yılları arasında, yayımlanmış bir metaanalizde hışıltı semptomunda yıllar içinde artış eğilimi olduğu görülmüştür (32-35) .

Ülkemizde erişkinlerde yapılan çok merkezli PARFAIT çalışmasında astım, hışıltı, allerjik rinit ve egzemanın erkeklerde görülme sıklığı sırasıyla %8.5, %13.5, %17.5 ve %10.8 iken kadınlarda %11.2, %14.7, %21.2 ve %13.1 olarak bildirilmiştir (36).

2.2.2. Ürtiker

Ürtiker heterojen bir grup hastalıktır. Tüm tip ve alt tiplerinde ortak özellik ürtikeryal cilt döküntülerinin ve/veya anjiödemin oluşmasıdır. Cilt döküntülerinin özelliği değişik boyutlarda kabarcık oluşması, kaşıntı ya da yanma ile ortaya çıkması ve 1-24 saat içinde iz bırakmadan iyileşmesidir (37). Histolojik olarak postkapiller venüllerin ve üst dermisteki lenfatik damarların dilatasyonu sonucu üst ve orta dermiste ödem görülür.

Ürtiker alt tiplerinin sınıflaması

1. Spontan ürtiker
 - a. Akut
 - b. Kronik
2. Fiziksel ürtiker
 - a. Soğuk kontakt
 - b. Geç basınç
 - c. Sıcak kontakt
 - d. Solar
 - e. Dermografik (urticaria factita)
 - f. Vibratuar
3. Diğer ürtiker tipleri
 - a. Akuajenik
 - b. Kolinerjik
 - c. Kontakt
 - d. Egzersiz ilişkili

Soğuk ürtikeri: Soğuk maruziyeti sonrası ciltte kaşıntılı kabarıklık ve kızarıklıkların oluşması ile karakterizedir. Altta yatan patofizyoloji tam olarak bilinmemektedir. Soğuk ile cilt altı mast hücrelerinin aktivasyonu ve histamin ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile oluştuğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda soğuk stimulasyon testinde, hastalarda mast hücrelerinin degranüle olduğu ve mast hücre mediatörlerinin arttığı gösterilmiştir (38-39). Cilt sinirlerinin aktivasyonu sonucu yanma, kaşıntı ve eritem oluşurken, damarların vazodilatasyonu ile kabarıklık ve anjiödem oluşur.

İnsidansının Orta Avrupa'da %0.05 olduğu tahmin edilmektedir (40). Fiziksel ürtikerler arasında sıklığı coğrafik bölgeye göre %5-34 arasında değişmektedir (40-41). Genellikle genç erişkinleri etkiler ve cinsiyetler arasında belirgin fark yoktur. Soğuk ürtikeri olan hastaların yarısı atopik olup ve hastaların dörtte birinde, en sık dermografizm ve kolinerjik ürtiker olmak üzere, diğer ürtiker alt tipleri görülür (40,42).

Tanı, öykünün yanı sıra soğuk stimülasyon testi ile doğrulanır. Soğuk stimülasyon testi birçok yöntemle yapılabilir (buz küp testi, özel cihazlar, doğal temas testi, soğuk su banyosu). Genel olarak soğuk materyal cilde belli süre uygulanır, kaldırıldıktan sonra cildin ısınması beklenir. Uygulanan bölgede ele gelen, kolaylıkla görülebilen kabarıklık ve kızarıklık oluşması pozitif olarak kabul edilir. Kaşıntı ve/veya yanma eşlik eder. Buz küp testinde, buz önkola 4-5 dakika uygulanır, 5 ya da 10 dakika sonra reaksiyon gözlenir. Sensitivitesi %83-90, spesifitesi %100'dür (42-43).

Dermografizm: En sık görülen fiziksel ürtiker tipidir. Cildin çizilmesi ya da basınç uygulanması ile ani gelişen kabarıklık ve kızarıklık ile karakterize bir durumdur. Atopik dermatit, kronik ürtiker ya da diğer fiziksel ürtiker durumları değerlendirilirken insidental olarak da saptanabilir (44). Basit dermografizm (kaşıntısız), en sık görülen formudur ve genel populasyonun %2-5'inde görülür. Semptomatik dermografizm çok daha nadirdir. Basit dermografizm, tipik olarak 6-7 dakikada görünür hale gelir ve 15-30 dakikada düzelmeye başlar. Semptomatik dermografizm ise 5 dakikadan daha kısa sürede gelişir ve 30 dakikadan sonra düzelir. Genellikle idiyopattır, nadiren infeksiyonlar, penisilin veya famotidin tedavisi, soğuk ve emosyonel durumlar tetikleyebilir. Dermografizmin sebebi bilinmemektedir. Klinik ortamında cilde basınç uygulanması sonrasında reaksiyonun gelişimi izlenerek tanı konabilir.

2.3. Atopik Hastalıklar ve Otoimmünite

Yakın bir döneme kadar, adaptif hücresel immünitenin iki yolağı olduğu kabul edilmekte idi; Tip 1 ve Tip 2. Tip 1 yanıt, T helper 1 (Th1) CD4+ T hücreleri ve interferon(IFN)- γ sitokinlerinin baskın olduğu, intraselüler patojenlere karşı koruyucu olduğu kabul edilen cevaptır ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, multipl skleroz ve tip 1 diabetes mellitusun patogeneğinde rol oynar. Tersine, tip 2 yanıt, Th2 CD4+ T hücrelerinin ve interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerinin rol oynadığı, parazit infeksiyonlarına karşı koruyucu kabul edilen cevaptır ve allerjik hastalıklar ve astım patogeneğinde major rol oynar (45). Ancak yeni yapılan

çalışmalar sonucunda otoimmün ve allerjik hastalıkların patogenezinin daha karmaşık olduğu belirlendi. Th1 ve Th2 ilişkili yolların dışında yeni tanımlanan lenfosit alt tipi Th17 hücreleri, regülator T hücreleri (Treg) ve bazı soluble faktörlerin de otoimmünite ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamakta önemli rolü olduğu düşünülmektedir (4,46).

2.4. Raynaud Fenomeni ile Allerjik Hastalıklar Arasındaki Muhtemel İlişki

RF ile astım, rinit ve ürtiker gibi allerjik hastalıkların tümü soğuk ile tetiklenebilir ve sıcak ortamda rahatlar. Başlangıçları, beraberlikleri ve doğal prognozları hakkındaki veriler yetersizdir. Vazomotor rinit tanısının geçen yüzyıllarda, hastanın bir el parmağının bir bardak buzlu su içine batırıldıktan sonra, rinit semptomlarının olup olmamasına göre konulduğu anektodal olarak bildirilmiştir. Soğuk ürtikerinde de benzer metodla, bir buz küpü önkol cildi üzerine uygulanarak test yapılmaktadır. Soğuk ürtikeri için en demonstratif test olarak kabul edilen bu buz küp testinin, RF tanısında değerinin olup olmadığı ve var ise, ne oranda olduğu da araştırılması gereken bir konudur.

Bu çalışmada RF olan hastaların allerjik hastalıklara eğilimi, eğer var ise hangisine olduğu ve ortak bir tanı testi ile anlaşılabilme durumu araştırılmıştır.

3. MATERYEL-METOD

Çalışmaya Nisan 2013- Eylül 2013 tarihleri arasında Raynaud fenomeni tanısıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilimdalı'nda takip edilmekte olan hastalardan allerjik değerlendirme açısından gönüllü olanlar alındı. Hastaların allerjik hastalıklar yönünden öyküleri alındı, fizik muayeneleri yapılarak, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalıklar, tüm allerjik hastalıkları (allerjik rinit, vazomotor (idiyopatik) rinit, mevsimsel allerjik rinit, astım, atopik dermatit, egzema, ürtiker, soğuk ürtikeri, arı allerjisi, gıda allerjisi, ilaç allerjisi) özel hazırlanan bir anket formu doldurularak kaydedildi (Ek 1).

Romatoloji bilimdalında takip edilmekte olan RF olmayan romatoid artrit tanısı ile takip edilen hastalar kontrol grubu olarak alındı.

Hastalara antihistaminik ya da 3 aydan uzun süreli oral kortikosteroid kullanımı yoksa standard deri prick testi uygulandı. Aeroallerjenlere karşı deri prick testi paneli; ev tozu akarı (*Dermatophagoides pteronyssinus*), polenler (*Phleum pratense*, *Artemisia vulgaris*, *Parietaria officinalis*, *Corylus avellana*, *Olea europaeae*, *Betula verrucosa*), kedi, köpek, lateks, küfler (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus* karışım), depo akarları (*Acarus Siro*, *Lepidoglyphus Destructor*, *Tyrophagus Putrescentige*) ve *Blatella orientalis* allerjenlerini içeriyordu (Allerjenlerin üretici firması Allergopharma-Almanya). Deri prik testlerinde, pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml) ve negatif kontrol olarak ise serum fizyolojik kullanıldı. Deri testinin değerlendirilmesi, testten 15 dakika sonra yapıldı. Negatif kontrolde reaksiyon yokken, ölçülen kabarıklığın ortalama çapı ≥ 3 mm ise test sonucu pozitif kabul edildi. Günde 4 mg ve üzeri metilprednisolon ya da eşdeğeri oral kortikosteroid kullanımı 3 aydan uzun olan hastalarda phadiatop yöntemiyle spesifik IgE istendi. Deri prick testinde en az bir allerjen ile pozitiflik olması ya da spesifik IgE ≥ 0.35 mg/dl olması durumu **atopi** olarak tanımlandı.

Tüm hastalara solunum fonksiyon testi yapıldı. Tüm hastalara buz küp testi klinik ortamında yapıldı. Buz küp testi sırasında buz küpü 4 dakika önkol volar

yüzüne uygulandı ve 5 dakika sonra ödem, eritem ve kaşıntının olup olmadığı değerlendirildi (43).

Hastaların daha önceden yapılmış ANA, anti-ds DNA, ENA, Anti-TPO, Anti-TG düzeyleri var ise kaydedildi.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve çalışma süresince tekrar başvuran hastalar çalışmaya alınmadı.

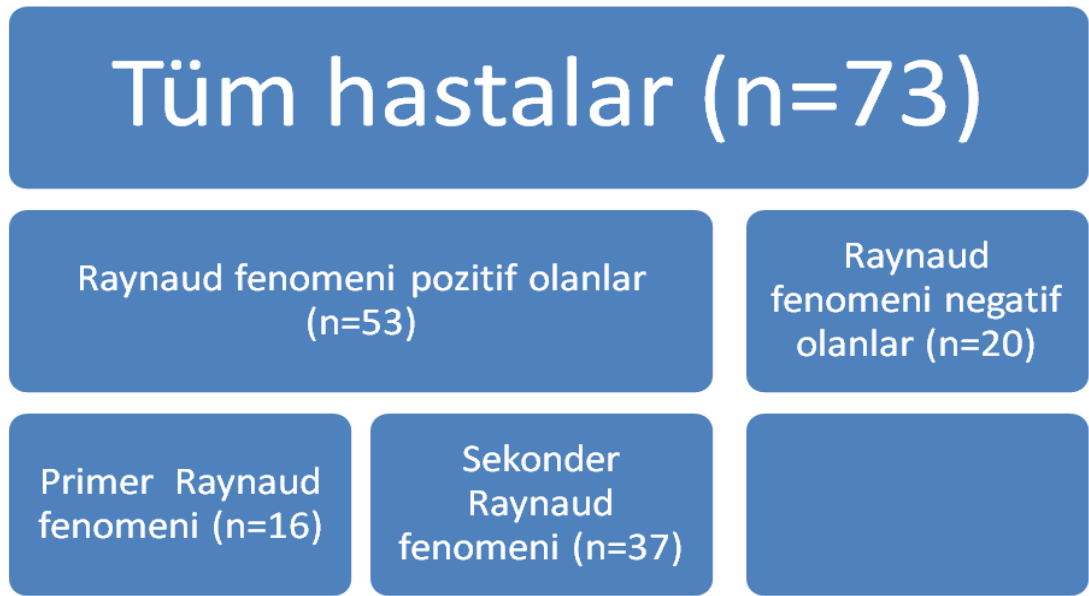
Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Senato Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2/4/2013 GO 13/223-24).

3.1. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15 programı kullanılarak, kategorik değişkenler frekans ile, sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma şeklinde hesaplandı. Nominal değişkenler ki kare testi ile 2 grup içeren sürekli değişkenler ise t test ile analiz edildi. Hücrelerin %25'inin beklenen frekansı 5'in altında olduğu durumlarda Fischer'in exact testi kullanıldı. RF ile ve primer ve sekonder RF ile allerjik hastalıkların ilişkisi yaş, cinsiyet ve atopiyi içeren lojistik regresyon modelleri ile test edildi. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Nisan-Eylül 2013 tarihleri arasında romatoloji polikliniğinden kliniğimize allerjik hastalıklar yönünden değerlendirilmek üzere gönderilen 73 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 73 hastadan 53 tanesinde RF mevcuttu. Bunların 16 (%30.2)'sında primer RF, 37 (%69.8)'sinde sekonder RF mevcuttu (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların grup dağılımı

Çalışmaya dahil olan 73 hastanın yaş ortalaması 45.7 ± 15.3 , erkek/kadın oranı yüzdesel olarak 9.6/90.4 idi. Hastalara ait demografik bilgiler ile ilgili veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	n(%) (n=73)
Yaş (yıl)	45.7±15.3 (17-76)
Kadın/Erkek	66 (90.4)/7 (9.6)
Sigara	
Hiç içmemiş	52 (71.2)
Bırakmış	9 (12.3)
Halen içiyor	12 (16.4)
Raynaud fenomeni	53 (72.6)
Primer	16 (30.2)
Sekonder	37 (69.8)
Raynaud fenomeni olmayan	20 (27.4)
Ek hastalık	
Romatoid artrit	21 (28.8)
Skleroderma	22 (30.1)
Miks	7 (9.6)
SLE	2 (2.7)
Diğer	5 (6.8)
Yok	16 (21.9)
Allerjik hastalıklar	
Astım	10 (13.7)
Vazomotor rinit	9 (12.3)
Mevsimsel allerjik rinit	6 (8.2)
Allerjik rinit	20 (27.4)
Dermografizm	6 (8.2)
Kronik ürtiker	4 (5.5)
Egzema	6 (8.2)
Arı allerjisi	1 (1.4)
Gıda allerjisi	3 (4.1)
İlaç allerjisi	6 (8.2)
Metal allerjisi	4 (5.5)
Soğuk ürtikeri	3 (4.1)
Herhangi bir allerjik hastalık	39 (53.4)
Laboratuvar	
ANA (+)*	30 (41.1)
Anti-ds DNA§	6 (10.5)
ENA §	19 (33.3)
Atopi*	12 (18.5)
İnterstisyel akciğer hastalığı **	12 (16.9)
Solunum fonksiyon testi ***	
FEV1(%)	89.8±12.9
FEV1/FVC (%)	80.7±7.7
PEF (%)	83.8±16.4

*n=65 §n=57 **n=71 ***=61

RF olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında RF olanların yaş ortalamalarının daha küçük olduğu (p=0.04) görüldü. Primer RF olanların yaş ortalaması anlamlı olarak diğer gruplardan daha küçüktü (p≤0.001). RF olmayan hastaların hepsinde ek romatolojik hastalık olarak romatoid artrit mevcuttu. İnterstisyel akciğer hastalığı, RF olan hastalarda anlamlı olarak daha sıkı (p=0.05) ve bu hastaların tamamı sekonder RF idi. RF olanların FEV1/FVC (%) değerleri daha düşük idi (p=0.08), bu anlamlılık primer ve sekonder RF ayrımı yapıldığında sekonder RF açısından korunmakta idi.

Bulgular tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Raynaud fenomeni ilişkili özellikler

	Raynaud Fenomeni (-) (n=20) n(%)	Raynaud fenomeni (+) (n=53) n(%)	Primer RF (n=16) n(%)	Sekonder RF (n=37) n(%)	p
Yaş (yıl)	51.6±15.84	43.5±14.6	28.3±9.3	49.6±11.5	0.04
Kadın/erkek	19/1(95/5)	47/6 (97/3)			0.41
Sigara					0.47
Hiç içmemiş	13 (65)	39 (73.6)			
Bırakmış	4 (20)	5 (9.4)			
Halen içiyor	3 (15)	9 (17)			
Ek romatolojik hastalık					≤0.001
RA	20 (100)	1 (1.9)	0	1(2.7)	
Skleroderma	0	22 (41.5)	0	22 (59.5)	
Miks	0	7 (13.2)	0	7 (18.9)	
SLE	0	2 (3.8)	0	2(5.4)	
Diğer	0	5 (9.4)	0	5 (13.5)	
Yok	0	16 (30.2)	16 (100)	0	
SFT					
FEV1(%)	90.4±13.8	89.6±12.9	91.5±9.9	88.9±13.7	0.84
FEV1/FVC (%)	83.2±6.6	79.6±7.9	84.5±9.5	77.9±6.7	0.08
PEF (%)	84.7±20.1	83.4±14.8	85.3±14.9	82.8±14.9	0.89
İAH	3 (15)	9 (16.98)	0	9 (24.3)	0.05

RF ile allerjik hastalıkların arasındaki ilişkiye bakıldığında astım oranının RF olan grupta daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlam kazanmadığı görüldü. Vazomotor rinit, RF olan grupta anlamlı olarak daha sık idi ancak primer ve sekonder RF arasında bir fark saptanmadı. Mevsimsel allerjik rinit sıklığı açısından RF varlığı ile ilişkili bulunmaz iken RF olan gruptaki tüm MAR'ı olan hastaların primer RF mevcuttu ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p \leq 0.002$).

Dermografizm ve soğuk ürtikeri, sadece RF olan hastalarda görülmesine rağmen ilişki anlamlı değildi. Yapılan buz testinde hiçbir hastada reaksiyon görülmedi. Herhangi bir allerjik hastalığın olması istatistiksel olarak anlam kazanmasa da primer RF olan grupta daha sık idi.

Soğukla ilişkili allerjik hastalık (vazomotor rinit ve/veya soğuk ürtikeri) açısından bakıldığında bu hastalıklar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde RF ile ilişkili idi. Primer RF olan grupta bu hastalıklar anlamlı olarak daha fazla idi. RF olmayan grupta bu hastalıklar görülmediği ve model kurulamadığı için çoklu lojistik regresyon analizi yapılamadı. Soğukla ilişkili olmayan allerjik hastalıkların ise tüm gruplarda benzer oranlarda olduğu görüldü.

Atopi oranları RF olan ve olmayan hastalarda benzerdi (sırasıyla %17.8, %20). Deri prik testi sırasında çoğunlukla depo akarı, hamam böceği ve ev tozu akarı duyarlılığı mevcuttu ve klinik ile korele değildi.

Bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Raynaud Fenomeni ile allerjik hastalıkların ilişkisi

	RF (-) n (%) (n=20)	RF (+) N (%) (n=53)	Primer RF (n=16)	Sekonder RF (n=37)	p	p (PRF/SRF)*
Astım	1 (5)	9 (17)	4 (25)	5 (13.5)	0.27	0.31
Vazomotor rinit (idiyopatik)	0	9 (17)	5 (31.3)	4 (10.8)	0.056	0.07
Mevsimsel allerjik rinit	2 (%10)	4 (7.5)	4 (25)	0	0.66	0.002
Allerjik rinit	6 (30)	14(26.4)	6(37.5)	8 (21.6)	0.76	0.23
Dermografizm	0	6(11.3)	4(25)	2 (5.4)	0.18	0.04
Ürtiker	2 (10)	2 (3.8)	0	2 (5.4)	0.3	0.34
Egzema	3 (15)	3 (5.7)	1(6.25)	2 (5.4)	0.3	0.9
Soğuk ürtikeri	0	3 (5.7)	2(12.5)	1 (2.7)	0.56	0.16
Buz küp testi	-	-	-	-		
Atopi	4 (20)	8 (17.8)	3(18.7)	5(13.5)	1	0.67
Herhangi bir allerjik hastalık	9 (45)	30 (56.6)	12(75)	18 (48.6)	0.38	0.08
Soğukla ilişkili allerjik hastalık **	0	10 (18.9)	6(37.5)	4 (10.8)	0.053	0.05
Soğukla ilişkili olmayan allerjik hastalık ***	9(45)	20(37.7)	6(37.5)	14(37.8)	0.57	1

* $p \leq 0.017$ anlamlı kabul edildi.

**soğukla ilişkili allerjik hastalık: Soğuk ürtikeri ve/veya vazomotor rinit olarak kabul edildi.

***soğukla ilişkili olmayan allerjik hastalık: Astım, allerjik rinit, mevsimsel allerjik rinokonjuktivit, dermografizm, kronik ürtiker, egzema, arı allerjisi, gıda allerjisi veya ilaç allerjisi en az birinin olması allerjik hastalık olarak kabul edildi.

Herhangi bir allerjik hastalığın varlığı açısından bakıldığında yaş, cinsiyet, ek romatolojik hastalık, laboratuvar parametreleri ve solunum fonksiyon testi değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bulgular tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Allerjik hastalık ile ilişkili özellikler

	Allerjik hastalığı olanlar (n=39) n(%) γ	Allerjik hastalığı olmayanlar (n=34) n(%) γ	p
Yaş	44.08 \pm 14.54	47.59 \pm 16.07	0.33
Kadın	36 (%92.3)	30 (88.2)	0.56
Sigara			0.24
Hiç içmemiş	27 (69.2)	25 (73.5)	
Bırakmış	7 (18.9)	2 (5.9)	
Halen içiyor	5 (12.8)	7 (20.6)	
Raynaud Fenomeni	30 (77)	23 (67.7)	0.08
Primer	12 (30.8)	4 (11.8)	
Sekonder	18 (46.2)	19 (55.9)	
Ek romatolojik hastalık	27 (69.2)	30 (88.2)	0.19
RA	9 (23.1)	12 (35.3)	
Skleroderma	9 (23.1)	13(38.2)	
Miks	4 (10.3)	3 (8.8)	
SLE	2(5.1)	0	
Diğer	3 (7.7)	2 (5.9)	
Laboratuvar			
ANA (+)*	14(35.9)	16 (47.1)	0.19
Anti-ds DNA §	4 (10.3)	2 (5.9)	1
ENA §	9 (23.1)	10 (29.4)	0.26
Atopi*	8 (20.5)	4 (11.8)	0.52
İnterstisyel akciğer hastalığı**	8 (20.5)	4 (11.8)	0.36
Solunum fonksiyon testi			
FEV1(%)	88.67 \pm 13.17	91.25 \pm 12.8	0.44
FEV1/FVC (%)	81.13 \pm 8.39	80.21 \pm 6.9	0.64
PEF (%)	85.6 \pm 17.3	81.66 \pm 15.24	0.36

*n=65 §n=57 **n=71

γ Astım, vazomotor rinit, allerjik rinit, mevsimsel allerjik rinokonjunktivit, dermografizm, kronik ürtiker, egzema, arı allerjisi, gıda allerjisi, ilaç allerjisi veya soğuk ürtikerinden en az birinin olması allerjik hastalık olarak kabul edildi.

Allerjik hastalığın olması ile yaş, cinsiyet, atopi durumu ve RF varlığı çoklu regresyon modeli ile incelendi. Bu faktörlerin allerjik hastalık ile ilişkili olmadığı görüldü (tablo 5).

Tablo 5. Allerjik hastalıkların olma durumu ile ilişkili faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi

	OR	%95 GA
Yaş	0.98	0.95-1.02
Cinsiyet	0.49	0.08-3.21
Atopi	2.03	0.53-7.83
RF +/-	0.70	0.24-2.05

Allerjik hastalık ile yaş,cinsiyet, atopi durumu ve primer RF varlığı çoklu regresyon modeli ile incelendiğinde primer RF olması allerjik hastalık ile ilişkili bulundu (OR 9.24, %95 GA:1.05-81.05) (tablo 6). Ancak allerjik hastalıkların sekonder RF ile ilişkili olmadığı görüldü (tablo 7).

Tablo 6. Allerjik hastalıkların olma durumu ile ilişkili faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi

	OR	%95 GA
Yaş	1.03	0.97-1.09
Cinsiyet	0.2	0.01-2.82
Atopi	3.15	0.43-23.16
Primer RF/RF -	9.24	1.05-81.05

Tablo 7. Allerjik hastalıkların olma durumu ile ilişkili faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi

	OR	%95 GA
Yaş	0.99	0.95-1.03
Cinsiyet	0.48	0.04-5.99
Atopi	1.38	0.32-5.99
Sekonder RF/RF -	0.76	1.19-0.39

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda romatoloji polikliniğinden yönlendirilen primer ve sekonder RF olan hastalar ile RF olmayan ancak ek romatolojik hastalığı olan hastalar allerjik hastalıklar açısından değerlendirildi. Romatoid artritte allerjik hastalıklar ve astımda otoimmün hastalıklar ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen bu çalışma, allerjik hastalıklar ile RF ilişkisinin değerlendirildiği ilk klinik çalışmadır.

Çalışma grubunun genel özelliklerine bakıldığında yaş ortalaması 45.7 ± 15.3 , kadın oranı %90.4 olarak tespit edildi. Hastalarımızın ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı daha önce Türkiye’de RA olan hastalarda atopik hastalıkların araştırıldığı çalışmaya benzerlik göstermekteydi (47). Primer RF olanların yaş ortalaması anlamlı olarak sekonder RF olanlar ve RF olmayanlardan daha küçük idi.

Astım prevalansı tüm populasyonda %13.7 iken, RF olmayan grupta %5, RF olan grupta %17 bulundu. Primer ve sekonder RF olanlarda ise sırasıyla %25 ve %13.5 idi, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm dünyada astım prevalansının %5-20 civarında olduğu kabul edilmektedir. Ancak ülkeler arasında farklılıklara dair veriler mevcuttur. Çalışmamızda saptadığımız bu değerler, genel popülasyonda rinit, dermatit ve besin allerjisi öyküsünü içeren allerjik hastalıklar (%3.7) ve astım (%5.1) için bildirilen prevalans değerlerinden daha yüksektir (48). Ülkemizde erişkinlerde yapılan çok merkezli PARFAIT çalışmasında astım ve hışıltının erkeklerde görülme sıklığı sırasıyla %8.5, %13.5 iken kadınlarda %11.2, %14.7 olarak bildirilmiştir (36). Kaptanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA’li hastalarda astım prevalansı %3.2 iken kontrol grubunda %6.5 olarak bildirilmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (47). RA’lı hastalarda allerjik respiratuar hastalıkların prevalansı ile ilgili yapılmış başka bir çalışmada allerjik rinit prevalansı %16.6, astım prevalansı %5.5 olarak bildirilmiştir (49). Bizim çalışmamızdaki bulgular RA açısından literatür ile uyumlu idi ancak RF olan grupta prevalans, normal popülasyona göre oldukça yüksek bulundu.

Vazomotor (idiopatik) rinit, allerjik olmayan rinitlerin çoğunu oluşturmaktadır. Semptomlar, keskin koku, soğuk hava, ısı, nem ve basınç değişimi, duygusal durum, alkol tüketimi ve hormonal değişiklikler ile tetiklenir. Populasyonun %10-40'ında allerjik ve nonallerjik rinit mevcut olduğu ve tüm rinitlerin %17-52 non-allerjik rinit olduğu kabul edilmektedir. Allerjik rinitlerin %60'ında vazomotor rinit komponenti olduğu kabul edilmektedir (50) ve bunun prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, vazomotor rinit prevalansı, RF olan grupta %17 iken RF olmayanlarda vazomotor rinit saptanmadı ($p=0.056$). Primer ve sekonder RF olanlara bakıldığında ise prevalans sırasıyla %31.3 ve %10.8 idi ($p=0.07$). Dokuz hastanın sadece bir tanesinde mevsimsel allerjik rinit birlikteliği gözlemlendi.

RF gibi vazomotor rinit de soğuk ile tetiklenmektedir. Ancak primer RF'inde parmak ve cilt damarlarında bulunan alfa-2 adrenerjik cevapta artış gözlenirken sekonder RF'nde altta yatan vasküler hastalığa bağlı olarak damarların normal reaktivitesindeki bozulma patogeneze sorumludur. Vazomotor rinitin patogenizi tam olarak bilinmemekle birlikte nörosensoryal mekanizmaların (parasempatik sistemin hiperreaktivitesi ve sempatik sistemin hipoaktivitesi, C-lifleri) rol oynadığı düşünülmektedir. Patogenezlerinde ortak bir mekanizma olup olmadığına dair bir çalışma bulunmamaktadır.

Allerjik rinit sıklığı, çalışmaların yapıldığı popülasyonun coğrafik ve genetik farklılıkları, yaş grubu ve kullanılan yöntemlere göre çok farklılık göstermektedir. Genel olarak tüm dünya nüfusunun %20-40'ını etkilemektedir ve ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalarda allerjik rinitin erişkinlerde %1.6-27.5 oranında görüldüğü saptanmıştır (17, 22-25). Ülkemizde erişkinlerde yapılan çok merkezli PARFAIT çalışmasında allerjik rinit ve egzemanın erkeklerde görülme sıklığı sırasıyla %17.5 ve %10.8 iken kadınlarda %21.2 ve %13.1 olarak bildirilmiştir (36). Bu çalışmada, allerjik rinit prevalansı RF olan ve olmayan gruplarda benzer olup sırasıyla %26.4 ve %30 idi ve normal popülasyonda görülen oranlardan daha yüksekti.

Ülkemizde RA olan hastalarda yapılan bir çalışmada, saman nezlesi ve egzemanın prevalansı RA olan hastalarda sırasıyla %14.5 ve %1.6 iken kontrol

grubunda sırasıyla %22 ve %6.5 olarak bildirilmiştir (47). Verhoef CM ve arkadaşlarının 643 romatolojik hastalığı olan hastada yaptıkları çalışmada, RA grubunda deri prik test ile doğrulanmış saman nezlesi prevalansı %4 iken RA dışı romatolojik hastalığı olan grupta %8 olarak bildirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda, mevsimsel allerjik rinit prevalansı RF olanlarda %7.5 (4 kişi) olup tüm hastalar primer RF idi ve bu oranda istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0.002$). Bu hastalardan sadece bir tanesinde, ülkemizde MAR'ın ana nedeni olan çimen poleni (*phleum pratense*) duyarlılığı saptandı. RA olanlarda ise MAR prevalansı %10 idi (iki kişi), ancak hastaların deri prik testlerinde duyarlılık saptanmadı.

Dermografizm, en sık görülen fiziksel ürtikerdir ve normal populasyonda prevalansı %2-5'tir.

Bizim çalışmamızda RF olmayan hastalarda dermografizm saptanmazken RF olan hastalarda prevalansı %11.3 idi. Primer ve sekonder RF olanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da primer RF olanlarda dermografizm daha fazla idi ($p=0.04$). RF ile dermografizm arasında ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

RF olan 3 hasta (%5.7) soğuk ürtikeri tarif etmekteydi ve bunların 2'si primer RF idi. Soğuk ürtikeri, dermografizm ve vazomotor rinit gibi soğukla ilişkili hastalıkların hepsi primer RF olan grupta daha sık görüldü ancak hasta sayılarının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlam kazanmamış olabilir. Tüm hastalara soğuk ile buz küp testi yapıldı ancak hiçbir hastada pozitif yanıt görülmedi. Buz testinin soğuk ürtikerinde sensitivitesi %83, spesifitesi %100'dür. Ancak, RF ya da diğer allerjik hastalıklarla ilgili kullanımına dair bilgi bulunmamaktadır. RF'nden şüphelenilen hastalara artık önceden önerilen soğuk su testi yapılması önerilmemektedir çünkü aşkar hastalığı olanlarda bile yanıt değişken olabilmektedir. Ayrıca bu çalışmada sekonder RF olan hastaların çoğunluğu sistemik skleroz tanısı olan hastalar idi. Sistemik sklerozu olan hastalarda zamanla cilt altında fibrozis gelişmekte ve cilt altı vasküler yapılarda azalma olduğu bilinmektedir. Bu durum hastaların buz testine yanıtını negatif yönde etkileyebilir. RF ya da soğuk ürtikeri olan hastalarda buz testi sırasında histamin ve kriyoglobulin düzeyinin bakıldığı bir

çalışmada ürtikeri olanlarda histamin düzeyi yükselirken RF olanlarda değişiklik olmadığı görülmüştür (52).

Çalışmamızda interstisyel akciğer hastalığı sekonder RF olan grupta daha sık idi ve ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.05$). Bu grupta beklenen FEV1/FVC(%) daha düşük idi.

Astım, vazomotor rinit, allerjik rinit, mevsimsel allerjik rinit, dermografizm, kronik ürtiker, egzema, arı allerjisi, gıda allerjisi, ilaç allerjisi veya soğuk ürtikerinden en az birinin olması allerjik hastalık olarak kabul edildi. Herhangi bir allerjik hastalığın olması, RF olmayan hastalarda %45, RF olan hastalarda %56.6 iken primer RF olan hastalarda %75 idi.

Allerjik hastalığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, ek romatolojik hastalık, otoantikör pozitifliği, atopi durumu, interstisyel akciğer hastalığı sıklığı, solunum fonksiyon testi parametreleri arasında fark saptanmadı. Allerjik hastalıklar ile ilgili faktörlere çoklu lojistik regresyon modeli ile bakıldığında allerjik hastalıklar primer RF ile ilişkili bulundu (OR:9.24; %95 GA 1.05-81.05). Yapılan çalışmaların metodlarının çok farklı olması nedeniyle prevalanslar arasında çok değişkenlik görülmektedir. Bazı çalışmalarda allerjik rinit, astım ve/veya atopik dermatit varlığı allerjik hastalık yada atopi olarak tanımlanmaktadır. Bizim çalışmamızda allerjik hastalık spektrumu daha geniş tutulmuştur ve deri prik testinde en az bir allerjen ile pozitiflik olması atopi olarak tanımlanmıştır. Metodolojideki farklılıklar nedeniyle çalışmaları karşılaştırmak güçleşmektedir.

Soğukla ilişkili allerjik hastalığı (soğuk ürtikeri ve/veya vazomotor rinit) olanların hepsi RF olan hastalardı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.053$). RF olmayan grupta hiç soğuk ilişkili hastalık bulunmadığından çoklu lojistik regresyon analizi için model kurulamadı. Ancak soğuk dışı allerjik hastalıkların RF ile olan ilişkisi kayboldu. Kısıtlamalara karşın bulgular soğukla ilişkili allerjik hastalıkların RF ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. En önemli limitasyonu sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Hasta sayılarının az olması nedeniyle primer RF ile soğukla ilişkili hastalıklar arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulamamış olabilir. Romatoloji bölümünde takip edilen ve allerjik hastalık değerlendirilmesi açısından gönüllü olanların çalışmaya dahil edilmesi hasta seçiminde taraf tutulmasına (bias) neden olmuş olabilir. Bu nedenle bazı hastalıkların prevalansları daha yüksek bulunmuş olabilir (overestimation). Romatolojik hastalıklarda sistemik steroid kullanımının sık olması allerjik semptomları baskılamış olabilir.

Sonuç olarak, soğuk hem Raynaud fenomeninin hem de vazomotor rinit, soğuk ürtikeri, dermografizm, astım gibi allerjik hastalıkların önemli bir tetikleyicisidir. Bizim çalışmamızda da bu hastalıkların Raynaud fenomeni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, RF olmayan romatoid artrit tanısı olan hastalarda allerjik hastalıkların sıklığının normal popülasyondan az olmadığı görülmüştür. Soğukla ilişkili hastalıklar ile özellikle primer RF arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha fazla hasta sayılı, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmalı geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med 2002; 347:1001-8.
2. 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.
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. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. Clin Exp Immunol 2008 Jul;153(1):19-30.
5. Li-Weber M, Krammer PH. Regulation of IL4 gene expression by T cells and therapeutic perspectives. Nat Rev Immunol 2003 Jul;3(7):534-43. Review.
6. 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.
7. Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D ve ark. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. Ann Rheum Dis 2000; 59:206-10.
8. Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. J Clin Epidemiol 1991; 44:649-55.
9. Czirják L, Kiss CG, Lövei C ve ark. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. Clin Exp Rheumatol 2005; 23:801-8.

10. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1189-91.
11. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC ve ark. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24:879-89.
12. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud Phenomnon. *Nat Rev Rheumatol* 2012 Aug; 8(8): 469-79.
13. Chikura B, Moore T, Manning J ve ark. Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease. *J Rheumatol* 2010; 37:783-6.
14. Maricq HR, Weinrich MC, Walter ve ark. Digital vascular responses to cooling in subjects with cold sensitivity, primary Raynaud's phenomenon, or scleroderma spectrum disorders. *J Rheumatol* 1996; 23:2068-78.
15. Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: A critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932; 183:187.
16. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:485-8.
17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ ve ark. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
18. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medications in the European Community Respiratory Health Survey(ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
19. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24:758-64.

20. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: disease of the integrated airway. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2004;10:310-7.
21. Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F ve ark. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2008; 63: 1301-9.
22. Sakar A, Yorgancıoğlu A, Dinc G ve ark. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24: 17-25.
23. Dinmezel S, Oğus C, Erengin H, Cilli A, Özbudak O, Özdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26: 403-9.
24. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU ve ark. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *Allergologia et Immunopathologia* 1996; 24:152-7.
25. Allerjik rinit tanı ve tedavi rehberi 2012, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği.
26. Garay R. Mechanism of vasomotor rhinitis. *Allergy* 2004;59 (suppl.76):4-10.
27. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am* 2011 Aug;31(3):441-55.
28. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:494-507.
29. Braat JP, Mulder PG, Fokkens WJ, Gerth Van Wijk R, Rintjes E. Intranasal cold air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic non-infectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1748-55.

30. Settipane RA, Settipane GA. Nonallergic rhinitis. In: Kaliner MA, editor. Current Review of Rhinitis. 2nd ed. Philadelphia: Current Medicine 2006:55-68.
31. Bousquet J, Clark T, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P ve ark. GINA guidelines on asthma and beyond. Allergy 2007; 62 (2), 102-112.
32. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15:531-8.
33. Demir AU, Kalaycı O, Kalyoncu AF. Time trend of asthma prevalence: ecological analysis of the investigations in schoolchildren in Turkey. Eur Respir J 2006;28 (supplement 50): 240.
34. Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yılmaz M ve ark. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. Turk J Pediatr 2004;46:221-5.
35. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A ve ark. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:87-94.
36. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S ve ark. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. European Respiratory Journal 2009; 33 (4):724-733.
37. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Metz M, Mynek A, Maurer M; EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. Allergy 2009 Dec; 64(12):1715-21.

38. Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R, Hauber T. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Eng J Med* 1981;305:1074-77.
39. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE ve ark. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:394-402.
40. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. *Hautarzt* 1996;47:510-14.
41. Moreno JN, Harfi HA. Cold urticaria in Saudia Arabia. *Ann Allergy* 1989;63:331-34.
42. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990 Jun;85(6):965-81.
43. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Nov;114(5):1224-1225.
44. Kirby JD, Matthews CN, James J, Duncan EH, Warin RP. The incidence and other aspects of factitious wealing (dermographism). *Br J Dermatol* 1971 Oct;85(4):331-335.
45. 45. Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH-2 mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Jan;111(1):131-5.
46. 46. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in T(h)1/T(h)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139-145.
47. Kaptanoğlu A. Prevalance of atopy in rheumatoid arthritis in Sivas. Turkey. *Rheumatol. Int* 2004;24:267-271.

48. Türkiye istatistik yılı 2012.s110.
49. Provenzano G, Donato G, Brai G ve ark. Prevalance of allergic respiratory diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:281.
50. Scarupa MD, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations. *World Allergy Organ J* 2009 Mar;2(3):20-5.
51. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1/type 2 T cell balance. *Ann Rheum Dis* 1998 May;57(5):275-280.
52. Despotović N, Paranos S, Bojović I, Milovanović M, Dmitrović V, Rezić T, Vidanović M. Significance of monitoring histamine serum levels, cryoglobulins and complement titers during cold tests in patients with cold allergy and Raynaud's phenomenon. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1994;(44):55-61. Serbian.

7. EKLER

Ek-1: Veri toplama anketi

Raynaud fenomeni olan hastalarda vazomotor rinit ve diğer allerjik hastalıkların sıklığı

Ad-soyad:

Protokol no:

Yaş/ cinsiyet:

Sigara:

Ek romatolojik hastalık:

Allerjik hastalık:

Astım var/ yok

Vazomotor rinit var/ yok

MARK var/ yok

P.Rinit var/ yok

Dermografizm var/ yok

Ürtiker var/ yok

Egzema var/ yok

Arı allerjisi var/ yok

Gıda allerjisi var/ yok

Soğuk ürtikeri/AÖ var/ yok Deniz/havuz ilişki var mı?.....

Ek hastalık öyküsü:

Halen kullanmakta olduğu ilaçlar:

Laboratuvar sonuçları: ANA.....anti-ds DNA.....ENA.....

Anti-TPO.....Anti-TG.....

SPT:

SFT:

Ice-cube test:

Spesifik IgE: