

RAYNAUD FENOMENİ

Dr. Hamdi ÖZCAN *
Dr. Gürsoy DOĞAN *
Dr. Ersoy HAZNECİ *

Raynaud fenomeni (RF) soğuk ve emosyonel stresle tetiklenen ve vücudun uç kısımlarında solukluk, siyanoz ve kızarıklıkla karakterize vazospastik bir durumdur. RF gelişimi hakkında çok çeşitli görüşler olmasına rağmen çoğu araştırmacı vasodilatasyonda yetersizliğin aşırı sempatik aktiviteden daha etkili olduğu görüşündedir. Muhtemel mekanizmaları destekleyen çeşitli çalışmalar olmasına rağmen RF patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. RF altta yatan bir hastalık veya neden olabilecek bir durum yokken oluşursa primer RF, altta yatan bir hastalık varsa sekonder RF terimi kullanılır. RF tedavisinde çok çeşitli ilaçlar kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Raynaud fenomeni, patofizyoloji, tanı, tedavi.

Raynaud's phenomenon

Raynaud's phenomenon (RP) is a vasospastic condition often elicited by cold exposure and emotional stress, resulting in pallor, cyanosis and rubor of acral parts. Although there is still much controversy surrounding the underlying mechanism of RP, most investigators feel that failure of vasodilatation rather than sympathetic over activity plays the major role. The pathophysiology of RP remains poorly understood, in spite of various suggested possible mechanisms. When RP occurs without the development of an underlying disease or condition, the term primary RP is most commonly used. If there is an underlying disease the term secondary RP is used. In the treatment of RP a lot of drugs can be used.

Key words: Raynaud's phenomenon, pathophysiology, diagnosis, treatment.

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı
MALATYA

Yazışma Adresi:
Dr. Hamdi Özcan
İnönü Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Dermatoloji
Anabilim Dalı
MALATYA

Raynaud fenomeni (RF) uç kısımlarda solukluk, siyanoz ve kızarıklık şeklinde renk değişikliğinin görüldüğü, sıklıkla soğuğa maruziyet ve emosyonel gerginlikle tetiklenen vazospastik bir durumdur. İlk olarak 1888 yılında Maurice Raynaud tanımlamıştır. Hutchinson, 1901 yılında parmaktaki vazospastik ataklar için çok sayıda etyolojik faktör tanımlanması üzerine RF teriminin kullanılmasını önermiştir¹. RF sınıflandırılmasında Raynaud hastalığı ve Raynaud sendromunu içeren çeşitli isimlendirmeler kullanılmıştır. Çoğu araştırmacı isimlendirmeleri daha açık hale getirmek ve uniform bir kullanım oluşturmak için hastalığın sınıflandırılmasında primer ve sekonder RF teriminin kullanılması konusunda birleşmektedirler².

EPİDEMİYOLOJİ

Primer RF genellikle 15-30 yaşlarında görülür, fakat çocuklarda ve 50 yaşın üzerindeki kişilerde de bildirilmiştir. Bayanlarda dört kat daha fazla görülmekte ve daha küçük yaşlarda başlamaktadır¹. Çalışmalarda kullanılan farklı tanı kriterlerine bağlı olarak farklı prevalans sonuçları elde edilmiştir. RF'nin prevalansı %0.5-30 arasında değişmektedir^{1,3-6}. Çeşitli ırklar arasında farklılıklar görülebilir⁴. Olguların % 89'unda primer RF, %11'inde sekonder RF görülür⁵.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

RF veya epizodik vazospastik atağın patogenezi bilinmemektedir. Hastalarda anomalinin olup olmadığını belirlemek için normal dolaşım kontrol mekanizması araştırılmış ve aşağıdaki bulgular saptanmıştır.

1. İskemik ataklar lokal olarak parmakların soğutulmasıyla oluşturulur¹.
2. Primer RF olan vakaların ense ve boyunlarının soğutulmasıyla oluşan refleks sempatik vazokonstriksiyon elin lokal soğutulmasıyla artırılır fakat normal bireylerde bu oluşmaz. Soğuğa maruziyetle alfa-adrenoseptörlerde sensitizasyon olduğu öne sürülmüştür¹.
3. RF olan kişilerin venöz dolaşımında katekolaminlerin plazma düzeyleri artmıştır¹.
4. Soğuk bir çevrede brakial, parmak proksimali ve distal parmak ucunda sistolik basınç RF olanlarda normal bireylere göre anlamlı olarak düşüktür⁷. RF'de soğuk testine cevap olarak parmaktaki kan basıncının düşük ölçülmesi %95 sensitiviteye sahiptir⁸ ve tanı için kullanışlı bir yöntemdir⁹.
5. RF olan çoğu hastada bir parmağın 14-18 °C soğuk suya daldırılmasıyla parmakta arteriel oklüzyon oluşmakta ve distal sistolik basınçta ani kayıp görülmektedir. Bu durum normal bireylerde görülmez¹.
6. Refleks digital vazokonstriksiyon oluşturmak için vücudun soğutulması esnasında RF olan kişilerle sağlıklı bireyler karşılaştırıldığı zaman kapiller kan akımı anlamlı oranda azalır. Azalmış kapiller kan akımı vücudun ısıtılmasıyla normal bireylere oranla daha geç normale döner¹⁰⁻¹².

İlk üç bulgu sempatik sinir sisteminin aşırı reaktivitesi teorisinden daha ziyade soğuğa anormal hassas kan damarlarında

Vazodilatasyonda lokal yetersizlik olabileceği teorisini desteklemektedir. Lokal soğuk hassasiyeti RF'de normal uyarıya artmış bir vazokonstriktör cevaba neden olabilir. İkinci madde bu cevabın reseptör düzeyinde olabileceğini işaret eder. Sağlıklı bireylerle RF olanlar karşılaştırıldığı zaman, RF olanlarda trombositlerde artmış alfa2-adrenoseptör düzeyleri bulunmuştur. Aynı zamanda primer RF olan vakalar intraarterial alfa2-adrenoseptör agonistlerine artmış bir digital vazokonstriktör cevap verirken, alfa1 adrenoseptör agonistlerine benzer yanıt oluşmaz.

Dördüncü madde ile ilgili olarak, intravasküler basınç sadece kan akımı için potansiyel enerji sağlamaz, aynı zamanda kan akımının devam etmesini sağlar. RF'nin sekonder nedenlerinin çoğunda düşük distal kan akımı oluşturabilen vasküler obstrüksiyon vardır. Bu şartlar altında normal bir sempatik vazokonstriktör uyarı damarların daralmasına ve iskemik atağa neden olabilir. RF'de digital arterler, arteriogramda sıklıkla normal görülür. Bununla birlikte digital sistolik basıncın normalden düşük olduğu bölgelerde RF oluşur. Bu olay beşinci maddede tanımlanan bulguları açıklayabilir.

Soğuk çevrede, ileri derecede azalmış kapiller akım iskemik atağın patogeneziyi açıklamaya yardım eder. Vücudun soğutulması esnasında kapiller kan akımı azalırken, vücudun ısıtılmasıyla kapiller kan akımının kısmen normale dönebilmesi nedeniyle, sempatik sinir sistemi sorumlu tutulabilir¹.

Özetle çok çeşitli faktörlerin bir kombinasyonu soğuğa maruziyette digital arter kapanmasına neden olabilir. Primer RF patogenezi; refleks sempatik aktivite ve lokal soğuk nedeniyle gelişen vazokonstriksiyon, düşük sistemik kan basıncı, parmağa dışarıdan basınç, belirli reseptörlerin soğuğa aşırı cevabı ve trombositlerden vazoaktif madde salınması, serotonin, kan viskozitesinin artması, beta-tromboglobülin, Von Willebrand faktör, tromboksan ve damarlarda endotel fonksiyon bozukluğu gibi nedenler ileri sürülmüştür⁷⁻¹⁵ (Tablo 1).

Sekonder RF etyolojisinde; travma veya vibrasyon, bağ dokusu hastalıkları ve vaskülit, obstrüktif arteriel hastalıklar, nörolojik hastalıklar,

Raynaud fenomeni

Tablo 1. Primer RF patogenezinde rol oynayan faktörler.

- Refleks sempatik aktivitede artma¹
- Alfa-adrenoseptörlerin soğuğa maruziyeti sonucu duyarlılıklarında artış¹⁴
- Periferik damarlar ve parmak distalinde sistolik kan basıncında düşüklük⁷
- Trombositlerden vazoaaktif maddelerin salınması¹⁴
- Pıhtılaşma faktörlerinin ve tromboksanın etkili olması¹³
- Damar endotel fonksiyonunun bozulması¹³

hematolojik hastalıklar, ilaçlar ve toksinler ve bazı dahili hastalıklar rol oynar¹⁴ (Tablo 2).

Tablo 2. Sekonder RF etyolojisinde rol oynayan hastalıklar.

Travma veya vibrasyon	
Vibrasyona maruziyet	Hipotenar hammer sendromu
Arteriovenöz fistülü	İntra-arterial ilaç uygulanması
Bağ dokusu hastalığı ve vaskülit	
Sistemik sklerozis	Miks bağ dokusu hastalığı
Sistemik lupus eritematozus	Dermatomiyozit
Romatoid artrit	Temporal arterit
Sjögren sendromu	Hepatit B antijen vaskülit
Obstruktif arteriel hastalık	
Atherosklerozis	Tromboanjitis obliterans
Nörolojik hastalık	
Toraksik outlet sendromu	Refleks sempatik distrofi
Karpal tünel sendromu	
Hematolojik hastalık	
Krioglobülinemi	Paroksizmal hemoglobinüri
Soğuk aglütininer	Waldenström makroglobülinemisi
İlaçlar ve toksinler	
Ergot alkaloidleri	Klonidin
Beta-blokörler (3)	Siklosporin
Metiserjit	İnterferon alfa (17)
Bleomisin	Amfoterisin B (18)
Vinkristin (16)	Oral kontraseptifler
Amfetaminler	Vinil klorit
İmpiramin	Nitrogliserin yoksunluğu
Bromokriptin	Ağır metaller
Diğerleri	
Paraneoplastik sendrom	Hipotiroidizm
Kronik böbrek yetmezliği	Anoreksia nervosa
Primer pulmoner hipertansiyon	

Bağ dokusu hastalıkları sekonder RF'nin en sık nedenidir^{15,19}. Sklerodermalı hastalarda %80-90 oranında RF ve/veya persistan vazospazm ortaya çıkar^{14,15}. RF sistemik lupus eritematozuslu hastaların %10-35'inde, dermatomiyozitlilerin yaklaşık %30'unda görülür. Bazen romatoid artrit veya vaskülitli hastalarda da mevcut olabilir^{3,20}.

RF mesleki orijinli olabilir; taş veya odun kesmek için kullanılan vibratuar aletleri kullanan kişilerde özellikle siktir. Fenomen ormanda ağaç kesicilerde %30 oranında görülür ve maruz kalma süresi ile ilişkilidir^{3,21}.

Hormonal faktörlerin RF patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülerek çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Östrojene artmış vazokonstriktör cevap deneysel bir çalışma ile gösterilmiştir. Bu cevap progesteron ilavesiyle düzeltilebileceği konusunda çelişkili bildirimler vardır^{22,23}. Bazı çalışmalarda ise hastalığın menstrüel siklus ile ilişkili olduğu ve gebelikte iyileşme eğilimi gösterdiği bildirilmektedir^{24,25}.

KLİNİK BELİRTİLER

Hastalar, soğuğa maruziyet ve emosyonel uyarılarla oluşan, parmaklarda keskin sınırlı beyaz veya mavi renk değişikliği ile karakterize epizodik ataklardan şikayet ederler. Atak esnasında bir veya daha fazla parmakta klinik tablo gelişir ve ayaklarda duyu kaybı olabilir.

Fizik muayenede primer hastalığı olan kişilerde genellikle anomali görülmez. Atak sırasında, klasik olarak önce parmaklarda vazospazm sonucu beyazlaşma (pallor), ardından dolaşımın yavaşlaması ve kan oksijeninin azalmasına bağlı olarak morarma (siyanoz) ve reaktif hiperemi sonucu kızarma (rubor) görülür. Parmak ucundan parmağın değişik düzeylerine uzanan keskin sınırlı solukluk veya siyanoz vardır. Ataklar arasında parmaklar normal görünür fakat soğuk hissedilir ve aşırı terlemeyle nemli olabilir. Primer hastalıkta radial ve ulnar nabızlar normaldir.

Hastalarda pterigium olarak bilinen tırnak değişiklikleri görülebilir. Diğer belirtiler, gergin atrofik deri, tırnak deformiteleri, parmaklarda kısılma ve kontraksiyon (sklerodaktili) gibi trofik değişikliklerdir. Gangren nadirdir ve sadece parmakların uç kısmını etkiler. Parmaklardaki persistan renk değişikliği sekonder bir nedene bağlıdır^{1,14,15}.

LABORATUVAR VE ÖZEL MUAYENELER

Primer RF olan kişilerde kan ve idrar çalışmalarının sonuçları normaldir. Lokal soğutma sonucu iskemik uyarı RF için tanısız test olarak kullanılabilir fakat primerden sekonder hastalığı ayırt etmede faydalı değildir^{7,9,12,26}. Normal bireylerle karşılaştırıldığı zaman RF olan hastalar soğutmayla parmağın sistolik basıncında daha yüksek oranda düşme gösterirler ve bir çoğunda basınçta bir kayıp veya digital arter kapanması oluşur^{8,9,27}.

Özcan ve ark

Tırnak yatağı kapiller mikroskopisi RF'nin sekonder nedenlerinin tanısında değerli olabilir ancak primer hastalığın tanısında yardımcı değildir^{12,28-31}. İnfrared termografi^{12,32}, laser dopplerle kan akımı ölçümü^{27,28,33}, soğuk testine cevabı ölçmede kullanılacak yardımcı metodlardır. Ayrıca sekonder RF etyolojisinde rol oynayan ve tablo 2'de görülen hastalıklara yönelik laboratuvar incelemeleri yapılabilir.

TANI VE AYIRICI TANI

Tanı, soğuğa maruziyetle parmaklarda keskin kenarlı beyaz veya mavi renk değişimi şeklinde tipik epizodik atak hikayesine göre konur. Yeterli belirtisi olanlar sekonder nedenleri ekarte etmek için araştırılmalıdır.

Sekonder nedenleri ekarte etmek için hastadan geniş bir öykü alınması doktora birçok ip ucu verecektir. Bu amaçla hastada artralji, artrit, disfaji, göğüste yanma, güneşte yüzde kızarıklık, kalıcı bronzlaşma gibi bağ dokusu hastalığı belirtileri, kullandığı ilaçlar, intermittant kladikasio, migratuvar tromboflebit gibi obstrüktif arteriel hastalık belirtileri sorgulanmalı ve meslekleri öğrenilmelidir. Fizik muayenede ve laboratuvar incelemelerinde yapılması gerekenler tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. RF'li olgularda fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinde yapılması gerekenler

1. Fizik muayenede;

Tüm nabazanlar palpe edilmeli,
Her iki koldan kan basıncı ölçülmeli,
Eklemlerde şişlik veya deformite olup olmadığı araştırılmalı,
Derin tendon reflekslerine bakılmalı,
Organomegali olup olmadığı araştırılmalı,
Tam bir nörolojik muayene yapılmalı,
Dermatolojik muayenede; telenjektazi, subkütan nodül, deride gerginlik ve göz kapaklarında renk değişikliği olup olmadığı araştırılmalıdır.

2. Laboratuvar incelemesinde;

Tam kan sayımı,
Sedimentasyon hızı,
Serum protein elektroforezi,
Antinükleer antikor,
Romatoid faktör,
Kreoglobülinler,
Soğuk aglütininer,
Tam idrar tahlili,
Göğüs filmi (servikal kosta için) çekilmelidir.

Anemnez, muayene ve test sonuçları hastaya bu durumun benign idiopatik bir hastalık olduğunu söylemeden önce normal olmalıdır. Parmakların lokal soğutulmasının parmak sistolik basıncı üzerine etkisi tanısasal bir test olarak kullanılabilir.

Allen ve Brawn, 1932 yılında, bağ dokusu hastalıklarını ekarte etmek için ve primer RF tanısı koyabilmek için çeşitli kriterler ileri sürmüşlerdir¹. Bu kriterler modifiye edilerek günümüzde de kullanılabilir¹⁴ (Tablo 4).

Tablo 4. Primer RF tanısı için kullanılan kriterler.

- Ekstremitelerdeki renk değişikliğinin intermittan ataklar şeklinde olması,
- Organik periferel arteriel oklüzyon bulgularının olmaması,
- Lezyonun bilateral ve simetrik olması,
- Vazospastik anomalilere neden olabilecek her hangi bir hastalık, meslek, travma veya ilaç kullanımının olmaması,
- İmmünolojik anomalilerin olmaması,
- Yirmibeş yaşın altında bayan olması,
- Çocukluktan beri soğuk intoleransı hikayesinin olması,
- Tırnak yatağı kapillerlerinin normal olması.

Ayırıcı tanıda: Başlıca chilblains (perniozis) ve akrosiyanozis yer alır. Çoğu hasta bazen soğukta ağrıdan şikayet eder fakat renk değişiklikleri yoktur. Bu durum normal sempatik sinir aktivitesinin uç bir noktası olabilir. Akrosiyanozlu hastalarda eller ve ayaklar tutulur, renk değişikliği epizodik değil persistandır. Solukluk fazı yoktur ve cinsiyet ayrımı göstermez^{1,14}.

TEDAVİ

Benign hastalığı olan RF'li çoğu hasta, sıcak tutucu kıyafetler giyinerek ataklardan korunabilirler. Nikotin kütanöz vazokonstriksiyon oluşturduğu için sigara içiminden uzak durulmalıdır. Sekonder RF olanlarda altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Travmatik vazospastik hastalığı olanlarda neden olan durumdan uzak durulması iyileşme sağlayacaktır. İlaçla oluşan iskemik ataklar sorumlu ajanın kesilmesine olumlu yanıt verirler^{1,14,15}.

İlaç tedavisi, primer ve sekonder RF'li vakalarda kullanılabilir fakat yalnızca %50 vakada başarılıdır. Kalsiyum kanal bloke edici ajan nifedipin, primer ve sekonder RF'li kişilerin yaklaşık 2/3'ünde atakların sıklık, süre ve şiddetini azaltır³⁴. Verapamil faydalı olmazken diltiazemin fayda sağladığı görülmüştür. Kalsiyum kanal blokörleri kalsiyum kanallarından akımı yavaşlatır, arteriolar vazodilatasyon oluşturur ve periferik kan akımını arttırır¹⁵. Kalsiyum antagonistlerinin vasküler alfa2-adrenoseptör aktivitesini inhibe ettiği ileri sürülmektedir³⁵. Bu ilaçlar iki şekilde kullanılır. Bir grup hasta günlük düzenli kullanımdan fayda görürken, diğerleri soğuğa

Raynaud fenomeni

maruziyet öncesinde sublingual olarak profilaktik tedaviden fayda görebilir¹⁵. Rezerpin ve guanetidinin her ikisi birlikte, hastalarda soğuğa maruziyet esnasında kapiller kan akımını artırır ve günlük uygulamalar için faydalıdır. Ağrılı ülserler veya gangrenin intraarterial rezerpine cevap verdiği bildirilmiştir, fakat kontrollü çalışmalarda faydalı bulunmamıştır. Bir alfa-1-adrenoseptör agonisti olan prozasin orta derecede fayda sağlar. Metildopa, fenoksibenzamin ve tolazolin gibi diğer sempatolitik ilaçlar da önerilmiştir¹. Kontrollü salınım sağlayan transdermal gliseril trinitrat plakları RF'de etkilidir fakat genellikle diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmıştır³⁶. Parenteral prostoglandinler özellikle PGE1 ve PGI2 (prostosiklin)'nin etkin olduğu bildirilmiştir, fakat mevcut oral preparatları yoktur^{37,38}. Bir prostosiklin analogu olan iloprost parenteral tedavide etkilidir, ancak oral kullanımda fayda sağlamaz³⁹⁻⁴². Stabil prostosiklin analogu olan carbaprostacyclin, epoprostenol ve cicaprost RF'de etkili bulunmuştur⁴³⁻⁴⁵. Naftidrofuryl, ketanserin gibi serotonin antagonistleriyle yapılan çalışmalar umut verici görülmektedir^{15,43}. Fibrinolitik bir ajan olan stanozololün eldeki kan akımını arttırdığı gösterilmiştir⁴⁶.

Az bir miktar otolog kanın ısıtılması, ozona maruz bırakılması ve ultraviyole uygulaması sonrasında hastaya tekrar enjekte edilmesi⁴⁷, antioksidanların kullanılması⁴⁸, tromboksan A2 inhibitörü picotamide, angiotensin-2 reseptör blokörü losartan⁴⁹, angiotensin converting enzim inhibitörleri⁵⁰, methacholine⁵¹, fluoksetin⁵² ve calcitonin gene-related peptide⁵³ RF tedavisinde kullanılan ve olumlu sonuçlar bildirilen ilaçlardır.

Sık aralıklarla yapılan plazmaferezisin çok şiddetli etkilenen hastalarda hastalığın belirtilerini düzelttiği bildirilmiştir¹. Bio-feedback ya da Pavlovian şartlanma hastalarda kısmi fayda sağlayabilir⁵⁴. Üst ekstremitte sempatektomi faydalı olmakla beraber hastalığı veya fenomeni kontrol etmede değere sahip değildir, faydası 6 ay ile 2 yıl arasında sonlanır⁵⁵. Lumbar sempatektomi alt ekstremitedeki RF için sürekli bir rahatlama oluşturur fakat üst ekstremitelerde artmış sempatik aktiviteye neden olabilir⁵⁶. Hastalara torasik sempatektomi uygulamasından sonra da başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁵⁷.

KORUNMA

Daha sıcak iklimlere göç hastaların yaklaşık %50'sinde belirtileri iyileştirir. Bazı sekonder nedenler önlenabilir. Vibrasyon aletlerinde önlemler alınması, daha kısa süre çalışılması travmatik vazokonstriksiyon hastalığını önler. Vazokonstriktör ilaçlar yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Mekanik alet kullananlar ve et kesicileri ellerini bir çekiç gibi kullanmaktan kaçınmalıdır.

SEYİR VE PROGNOZ

Primer RF olan olguların yaklaşık %38'inde zamanla belirtilerde değişiklik olmaz, %36'sı iyileşir, %16'sında çok şiddetli ataklar gelişir ve %10'unda sendrom kaybolur. Sklerodaktili %3.3 oranında gelişir; %1'den az oranda digital ampütasyon oluşmasına rağmen trofik değişiklikler %13 oranında oluşur. Bir çok hastada parmaklarda trofik değişiklikler gelişebilmesine rağmen prognoz oldukça iyidir^{1,14,15}.

KAYNAKLAR

1. Coffman JD. Raynaud's disease and phenomenon. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th eds. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993: 2085-9.
2. Wingley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 773-84.
3. Brand FN, Larson MG, Kannel WB, McQuirk JM. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: Framingham Study. *Vasc Med* 1997; 2: 296-301.
4. 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.
5. Riera G, Vilardell M, Vague J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993; 20: 66-9.
6. Bartelink ML, Wollersheim H, van de Lisdonk E, Spruijt R, van Weel C. Prevalence of Raynaud's phenomenon. *Neth J Med* 1992; 41: 149-52.
7. Kurozava Y, Nasu Y. Toe systolic blood pressure after local cooling in primary Raynaud's phenomenon. *Int Angiol* 1994; 13: 215-7.
8. Bovenzi M. Digital arterial responsiveness to cold in healthy men, vibration white finger and primary Raynaud's phenomenon. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 271-6.
9. Maricq HR, Diat F, Weinrich MC, Maricq JG. Digital pressure responses to cooling in patients with suspected early vs definite scleroderma (systemic sclerosis) vs Primary Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1994; 21: 1472-6.
10. O'Reilly D, Taylor L, el-Hadidy K, Jayson MI. Measurement of cold challenge responses in primary Raynaud's phenomenon and Raynaud's phenomenon associated with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1193-6.
11. Hahn M, Klyscz T, Bohnenberger G, Junger M. A new technique for controlling the finger skin temperature in microcirculatory research demonstrated in a local cold stress test in healthy controls and patients with Raynaud's phenomenon. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996; 16: 16-22.
12. Jaynetti S, Smith CP, Moore T, Jayson MI, Herrick AL. Thermography and nailfold capillaroscopy as noninvasive measures of circulation in children with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1998; 25: 997-9.
13. Herrick AL, Illingworth K, Blann A, Hay CR, Hollis S, Jayson MI. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 122-7.
14. Dowd PM. Raynaud's phenomenon. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM eds. *Textbook of Dermatology*. 6th ed. London: Blackwell Science 1998: 967-71.
15. Faria DT, Fivenson DP, Green H. Raynaud's phenomenon. In: Moschella SL, Hurley HJ eds. 3rd eds. W.B. Philadelphia: Saunders Company 1992: 1145-7.

Özcan ve ark

16. Reiser M, Bruns C, Hartmann P, Salzberger B, Diehl V, Fatkenheuer G. Raynaud's phenomenon and acral necrosis after chemotherapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 58-60.
17. Bachmeyer C, Farge D, Gluckman E, Miclea JM, Aractingi S. Raynaud's phenomenon and digital necrosis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1996; 135: 481-3.
18. Zernikow B, Fleischhack G, Hasan C, Bode U. Cyanotic Raynaud's phenomenon with conventional but not with liposomal amphotericin B: three case reports. *Mycoses* 1997; 40: 359-61.
19. Arpaia G, Cimminiello C, Bellone M, Aloisio M, Rossi F, Bonfardeci G. Need to expand microvascular investigation of patients with Raynaud's phenomenon of different etiology: clinical patterns of 106 consecutive patients. *Int Angiol* 1994; 13: 15-8.
20. Grassi W, Blasetti P, Core P, Cervini C. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 139-41.
21. Mirbod SM, Yoshida H, Komura Y, Fujita S, Nagata C, Miyashita K, Inaba R, Iwata H. Prevalence of Raynaud's phenomenon in different groups of workers operating hand-held vibrating tools. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 13-22.
22. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Evans SR, Wilson PW, Felson DT. The association of estrogen replacement therapy and Raynaud's phenomenon in postmenopausal woman. *Ann Intern Med* 1998; 129: 208-11.
23. Bartelink ML, Wollersheim H, Vemer H, Thomas CM, de Boo T, Thien T. The effects of single oral doses of 17 beta-oestradiol and progesterone on finger skin circulation in healthy woman and in woman with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 557-60.
24. Greenstein D, Jaffcote N, Ilesley D, Kester RC. The menstrual cycle and Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1996; 47: 427-36.
25. Bartelink ML, Wollersheim H, van de Lisdonk E, Thien T. Raynaud's phenomenon: subjective influence of female sex hormones. *Int Angiol* 1992; 11: 309-15.
26. Naidu S, Baskerville PA, Goss DE, Roberts VC. Raynaud's phenomenon and cold stress testing: a new approach. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 567-73.
27. Lau CS, Khan F, Brown R, McCallum P, Belch JJ. Digital blood flow responses to body warming, cooling and rewarming in patients with Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1995; 46: 1-10.
28. Creutzung A, Hiller S, Appiah R, Thum J, Caspary L. Nailfold capillaroscopy and laser Doppler fluxmetry for evaluation of Raynaud's phenomenon: how valid is the local cooling test. *Vasa* 1997; 26: 205-9.
29. Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MI. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1127-31.
30. Ohtsuka T, Yamakage A, Tamura T. Image analysis of nail fold capillaries in patients with Raynaud's phenomenon. *Cutis* 1995; 56: 215-8.
31. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994; 45: 37-42.
32. von Bierbrauer A, Schilk I, Lucke C, Schmid JA. Infrared thermography in the diagnosis of Raynaud's phenomenon in vibration-induced white finger. *Vasa* 1998; 27: 94-9.
33. Hahn M, Klyscz T, Junger M, Rassner G. Local cold exposure test as therapy control in patients with Raynaud's phenomenon: comparison between laser doppler fluxmetry and simultaneous red blood cell velocity measurements in nailfold capillaries. *Br J Dermatol* 1995; 133: 704-9.
34. Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers: Therapeutic implications. *Drugs* 1993; 46: 961-75.
35. Hachulla E, Devulder B. Calcium antagonists and Raynaud's phenomenon. *Therapie* 1993; 48: 707-11.
36. Teh SL, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly D, Jayson MI. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 636-41.
37. Seemann J, Scholz J, Sielwicz M. Remission of secondary Raynaud's phenomenon using intra-arterial prostaglandin E1 infusion. A case report. *Int Orthop* 1994; 18: 372-4.
38. Katoh K, Kawai T, Narita M, Uemura J, Tani K, Okubo T. Use of prostaglandin E1 (lipo-PGE1) to treat Raynaud's phenomenon associated with connective tissue disease: thermographic and subjective assessment. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44: 442-4.
39. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
40. Wigley FM, Siebold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1407-14.
41. Kyle MV, Belcher G, Hazleman BL. Placebo controlled study showing therapeutic benefit of iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1992; 19: 1403-6.
42. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 670-7.
43. Pola P, Tondi P, Sericchio M, Favuzzi A, Gerardino L. New prospects for the treatment of Raynaud's phenomenon using a serotonergic 5₂ receptor antagonist (ketanserin) and stable derivatives of prostacyclin. *Angiology* 1993; 44: 123-8.
44. Kingma K, Wollersheim H, Thien T. Double-blind, placebo-controlled study of intravenous prostacyclin on hemodynamics in severe Raynaud's phenomenon: the acute vasodilatory effect is not sustained. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26:388-93.
45. Lau CS, Belch JJ, Madhok R, Cappell H, Herrick A, Jayson M, Thompson JM. A randomised, double-blind study of cicaprost, an oral prostacyclin analogue, in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 35-40.
46. Helfman T, Falanga V. Stanazolol as a novel therapeutic agent in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (2 PT 1): 254-8.
47. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JD, Bolton AE. Treatment of severe Raynaud's phenomenon by injection of autologous blood pretreated by heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy. *Int Angiol* 1997; 16:250-4.
48. Cerinic MM, Generini S, Pignone A. New approaches to the treatment of Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:544-56.
49. Pancera P, Sansone S, Secchi S, Covi G, Lechi A. The effects of thromboxane A₂ inhibition (picotamide) and angiotensin II receptor blockade (losartan) in primary Raynaud's phenomenon. *J Intern Med* 1997; 242: 373-6.
50. Challenor VF. Angiotensin converting enzyme inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Drugs* 1994; 48: 864-7.
51. Khan F, Coffman JD. Enhanced cholinergic cutaneous vasodilation in Raynaud's phenomenon. *Circulation* 1994; 89:1183-8.
52. Bolte MA, Avery D. Case of fluoxetine-induced remission of Raynaud's phenomenon-a case report. *Angiology* 1993; 44: 161-3.
53. Bunker CB, Reavley C, O'Shaughnessy DJ, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1993; 342: 80-3.
54. Adee AC. Managing Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Am Fam Physician* 1993; 47: 823-9.
55. Koman LA, Smith BP, Pollock FE Jr, Smith TL, Pollock D, Russell GB. The microcirculatory effects of peripheral sympathectomy. *J Hand Surg* 1995; 20: 709-17.
56. Greenstein D, Brown TF, Kester RC. Assessment of chemical lumbar sympathectomy in critical limb ischaemia using thermal imaging. *Int J Clin Monit Comput* 1994; 11: 31-4.
57. Wilkinson HA. Percutaneous radiofrequency upper thoracic sympathectomy. *Neurosurgery* 1996; 38: 715-25.