

# Çocuklarda Raynaud Fenomeni ve Birincil ve İkincil Raynaud Hastalarının Karşılaştırılması

## Comparing the Characteristics in Children with Primary and Secondary Raynaud's Disease

Ezgi Deniz BATU, Hafize Emine SÖNMEZ, Yelda BİLGİNER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Raynaud fenomeni (RF), vücudun uç kısımlarında solukluk, siyanoz ve kızarıklıkla karakterize vazospastik bir durumdur. Altta yatan yapısal bir vasküler hastalık veya kolajen doku hastalığı olup olmamasına göre birincil ve ikincil RF olarak sınıflanır. Çalışmada, RF tanısı ile takipli çocuk olgularımızın klinik, laboratuvar ve kapilleroskopik özelliklerini özetlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda RF tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası 35 olgu dahil edildi.

**Bulgular:** Hastaların 26'sında (%74.3) birincil; 9'unda (%25.7) ikincil RF saptandı. Kız/erkek oranı 1.7'di. Hastaların medyan (minimum-maksimum) tanı yaşı 13 (5.5-16)'tı. 19 hastada (%54.3) bifazik, 16 hastada ise (%45.7) trifazik Raynaud saptandı. İkincil Raynaud'lu olguların semptom başlangıç ve tanı yaşlarının daha erken olduğu (10 ve 10.5 yaşa karşı 13 ve 13.75 yaş), anti nükleer antikor ve ekstrakte edilebilir nükleer antijene karşı antikor pozitifliğinin daha sık olduğu (ANA için %55.6'ya karşı %15.4; ENA için %55.6'ya karşı %0), eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliğinin daha sık (%77.8'e karşı %0), kapilleroskopide geniş kapil görülmeleri durumunun daha sık (%66.7'ye karşı %19.2), olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, RF'li olgularımızda daha çok birincil RF olduğunu gördük. İkincil RF'si olan olgularda ise hastalık daha erken dönemde belirti vermekteydi ve kapilleroskopide anormal bulgu oranı daha yüksekti. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızı ve bazı otoantikorların birincil ve ikincil RF'li olguları ayırmada yardımcı laboratuvar parametreler olduğu sonucuna ulaştık. Daha sonra yapılacak ileri dönük, çok merkezli çalışmalarla, bu hastalarda hastalığın gidişi ile ilgili daha çok bilgi edinilebilir ve hastaların daha etkin bir biçimde tedavi edilmesi mümkün olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Raynaud fenomeni, Romatizmal hastalıklar

### ABSTRACT

**Objective:** Raynaud phenomenon (RP) is a vasospastic condition characterized by pallor, cyanosis, and erythema in the acral parts of body. It is classified as primary and secondary RP according to the presence or absence of underlying vascular or connective tissue disease. We aimed to summarize the clinical, and capillaroscopic characteristics of our patients.

**Material and Methods:** Thirty-five pediatric patients with RP followed at the Departments of Pediatrics, Division of Rheumatology, Hacettepe University, between 2014-2016 were included in the study.

**Results:** Twenty-six patients had primary and nine had secondary RP. The female/male ratio was 1.7. The median (min-max) age at diagnosis was 13 (5.5-16) years. The pattern of RP was biphasic in 19 and triphasic in 16 patients. In patients with secondary RP, the age values at symptom onset and diagnosis were younger (10 vs. 10.5 years and 13 vs. 13.75 years, respectively) and antinuclear antibody, extracted nuclear antigen antibody positivity (55.6% vs 15.4% and 55.6% vs 0%, respectively), high erythrocyte sedimentation rate (ESR) (77.8% vs 0%), and dilated capillaries on capillaroscopy were seen more frequently (66.7% vs 19.2%) when compared to primary RP patients.

**Conclusion:** In this study, we found that primary RP was more common. The disease onset was earlier and abnormal findings on capillaroscopy was more common in secondary RP patients. In addition, we demonstrated that ESR and some autoantibodies could be useful laboratory parameters to distinguish between primary and secondary RP. Future multicenter studies could provide more information about the disease course and aid in treating these cases more effectively.

**Key Words:** Child, Raynaud phenomenon, Rheumatic diseases

## GİRİŞ

Raynaud fenomeni (RF), soğuk ve emosyonel strese tetiklenen ve vücudun uç kısımlarında solukluk, siyanoz ve kızarıklıkla karakterize vazospastik bir durumdur (1). İlk olarak 1862 yılında Maurice Raynaud tarafından genç bir kadın hastada tanımlanmıştır (1).

Raynaud fenomeninin atakları genellikle aniden başlar, etiopatogenez tam bilinmese de vasküler hiperaktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Altta yatan yapısal bir vasküler hastalık veya kolajen doku hastalığı olmayan hastalar birincil RF; vasküler hastalık ya da kolajen doku hastalığı ile beraber olan olgular ise ikincil RF olarak sınıflandırılır. Birincil RF, ikincil RF'ye göre genellikle daha erken yaşta başlar, simetrik tutulum gösterir, periferik vasküler hastalık belirtileri göstermez, nekroz, ülser, gangren eşlik etmez. Bu hastaların genellikle kapilleroskopi bulguları normaldir, ayrıca genellikle anti nükleer antikor (ANA) düzeyleri negatif saptanır (2). Birincil RF'li olgular zaman içinde kolajen doku hastalığı bulguları gösterebilir. Pavlov-Dolijanovic ve ark. (3) 3029 birincil RF'li olguda yaptıkları çalışmada, bu hastaların %37.1'inin izlemde kolajen doku hastalığı geliştirdiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle RF tanısı ile takipli olan hastaların sistemik hastalıklar açısından iyi sorgulanması ve yakın klinik takibi gerekmektedir (4).

Raynaud fenomeni, romatoloji kliniklerine sık başvuru nedenidir, ama ülkemizde RF'li çocuk olgular hakkındaki veriler yetersizdir. Her ne kadar Çakır ve ark. (5) ülkemizde RF prevalansını tahmini olarak % 1.2 olarak bildirirse de çocuklara ait veriler genellikle olgu bildirilerine dayanmaktadır. Biz bu çalışmada, kliniğimizde RF tanısı ile takipli çocuk olguların klinik, laboratuvar ve kapilleroskopik özelliklerini özetlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda RF tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası olgular dahil edildi. Araştırmaya başlamadan önce Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul'undan çalışma için etik kurul onayı alındı. RF tanısı ile takipli olguların dosyaları taranarak hastaların demografik özellikleri, tanı tarihi, yakınmaları, eşlik eden hastalıkları, aldığı tedaviler, klinik seyirleri ve laboratuvar verileri (ANA, anti double stranded -DNA [anti-dsDNA], kompleman 3 [C3] ve 4 [C4], ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikorları [ENA], antifosfolipid antikorları, hemogram, tam idrar tetkiki, sedimentasyon hızı [ESH], C-reaktif protein [CRP], kapilleroskopik incelemeleri) kaydedildi. ANA 1/160 titre ve üzerinde pozitif ise pozitif kabul edildi.

Birincil ve ikincil RF tanısı ile takipli olan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

Kapilleroskopi tırnak yatağını değerlendirmek için kullanılan basit mikroskopik bir alet olup, kapil sayısı, boyutu ve şekli değerlendirmeye yardımcıdır. Kapil sayısında azalma, kapiller kayıp, kapil boyutlarında artış, genişleme, şekillerinin bozulup tortiyoze olması, kapiller yatakta kanama olması kolajen doku hastalığı için önemli belirteçlerdir (6).

RF ile takipli olan her olgunun her iki elinin 2-5. parmakları, oda sıcaklığında 15-20 dakika dinlendikten sonra, oturur pozisyonda sedir yağı sürülmesini takiben "Dino-lite" marka kapilleroskopi ile x200 büyütmede incelendi. Patolojik bulgular değerlendirildi. Her bir tırnak yatağında 1mm'de kapiller sayısının 9'dan az olması kapiller kayıp olarak kaydedildi. Kapiller yatakta noktasal kanama odakları mikrohemoraji olarak kaydedildi. Homojen veya lokal genişleyen kapiller, kapiller dilatasyon olarak kaydedildi. 50 mikrometreden geniş kapiller dev kapiller olarak değerlendirildi. Kıvrımlı, çalı benzeri, dallanmış, sarmal yapmış ve uzamış kapillerler neoanjiyogenez lehine değerlendirildi (7).

## İstatistiksel Yöntem

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Gruplar arası sürekli değerlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U; oran karşılaştırmasında ise yerine göre Ki-kare veya Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanıldı. p değerinin <0.05 olması anlamlılık sınırı olarak belirlendi.

## BULGULAR

Çalışmaya Raynaud fenomeni olan 35 hasta dahil edildi. Bu hastaların 26'sında (%74.3) birincil; 9'unda (%25.7) ikincil RF mevcuttu. İkincil RF olan hastalarda, ana tanı 6 hastada (%66.6) skleroderma (üçünde sistemik, diğer üçünde lokalize), bir hastada (%11.2) sistemik lupus eritematosus (SLE), 2 hastada (%22.2) mikst bağ doku hastalığıydı. Hastaların 22'si kız (%62.9), 13'ü erkekti (%37.1). Kız/erkek oranı 1.7'di. Hastaların medyan (minimum-maksimum) semptom başlangıç yaşı 12 (5-16); tanı yaşı 13 (5.5-16); çalışmaya dahil edildikleri andaki yaşları 15 (7-19) yaştı. Hastaların hepsinde ekstremitelerde morarma ve solukluk yakınması varken, kızarıklık hastaların sadece 15'inde (%42.9) mevcuttu. 2 hastada dijital ülser de mevcuttu. Hastaların 19'unda (%54.3) Raynaud bifazikken, 16'sında (%45.7) trifazikti. Hastaların 17'sinde (%48.6) semptomlar sadece kış mevsiminde olurken; 18 hastada (%51.4) semptomlar sürekli görülmekteydi. Semptomlar en sık olarak Aralık ayında (n=12; %34.3), ikinci sıklıkta ise Ocak ayında (n=10; %28.6) başlamıştı. Hastaların hepsinde Raynaud atağı soğukla tetiklenirken, dört hastada (%11.4) ataklar, stres ile de tetiklenmekteydi.

Yirmi iki (%62.9) hastada sadece üst ekstremitelerde bulgu varken, 13 (%37.1) hastada hem üst hem alt ekstremitelerde bulgu mevcuttu. Hastaların 9'unda (%25.7) ANA; 5'inde (%14.3) ENA (ikisinde antiRNP, üçünde Scl-70) pozitif. Antifosfolipid antikorları 29 hastada bakılmıştı ve hepsinde negatif. İki hastada C3 (%5.7), 8 hastada (%22.9) C4 düşüklüğü mevcuttu. Bu hastalarda tekrarlanan tetkiklerde, C3 ve C4 değerlerinin normal olduğu görüldü. Medyan (minimum-maksimum) hemogloblin 13.9 (10.8-15.9) g/dl; lökosit sayısı 6700/mm<sup>3</sup> (4000-10800); trombosit sayısı 258000/mm<sup>3</sup> (157000-447000)'idi. Yedi hastada (%20) ESH; iki hastada (%5.7) CRP değerlerinin normal sınırın üstünde olduğu görüldü.

Hastaların hepsine sıcak tutma önerileri yapılmış ve ilaç tedavisi önerilmişti. 33 hastada (%94.3) tedaviye cevap mevcuttu. İki hastada ise Raynaud bulguları tedaviye rağmen devam etmekteydi. Hastaların 33'üne amlodipin (%94.3), ikisine nifedipin (%5.7), üçüne hidroklorokin (%8.6), ikisine bosentan (%5.7),

birine sildenafil (%2.9), birine iloprost (%2.9), birine ise pentoksifilin (%2.9) tedavileri verilmişti. Altı hasta (%17.1) birden fazla ilaç almaktaydı. Tedaviye yanıtız hastalardan biri mikst bağ doku hastalığı ile takipliydi, diğeri ise birincil RF tanısı ile takipli olup kalsiyum kanal blokör tedavisine yanıt vermemiş, izleminde takipten çıkmıştı.

Birincil ve ikincil RF'li olan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında, ikincil RF'li hastalarda kızların daha çoğunlukta olduğu (%100'e karşı %50), semptom başlangıç ve tanı yaşlarının daha erken olduğu (sırasıyla 10 ve 10.5 yaşa karşı 13 ve 13.75 yaş) görüldü. Olguların yakınmaları incelendiğinde, üst ve alt ekstremitelerin birlikte tutulumunun ikincil RF'li hastalarda daha sık olduğu (%77.8'e karşı %23.1) ve ikincil RF'li hastaların semptomlarının daha çok süreklilik gösterdiği (%77.8'e karşı %42.3) saptandı. Laboratuvar incelemelerinde ise ikincil RF'li hastaların, hemoglobin değerinin daha düşük (12.7'ye karşı 14.1 g/dl), ESH değerlerinin daha yüksek (32'ye karşı 4), ANA

**Tablo I:** Birincil ve ikincil Raynaud fenomenli hastaların klinik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Özellikler, n (%)	Birincil Raynaud hastaları (n=26)	İkincil Raynaud hastaları (n=9)	p değeri
<b>Kız cinsiyet</b>	%50	%100	0.013
<b>Semptom başlangıç yaşı, yıl, medyan (min-maks)</b>	13 (5-16)	10 (5-14)	0.042
<b>Tanı yaşı, yıl, medyan (min-maks)</b>	13.75 (6-16)	10.5 (5.5-14.5)	0.042
<b>Solukluk semptomu</b>	26 (100)	9 (100)	-
<b>Morluk semptomu</b>	26 (100)	9 (100)	-
<b>Kızarıklık semptomu</b>	12 (46.2)	3 (33.3)	0.7
<b>Soğukla tetiklenme</b>	26 (100)	9 (100)	-
<b>Stresle tetiklenme</b>	2 (7.7)	2 (22.2)	0.26
<b>Dijital ülser varlığı</b>	0 (0)	2 (22.2)	0.06
<b>Bifazik/trifazik</b>	14 (53.8)/12 (46.2)	5 (55.6)/4 (44.4)	1
<b>Üst ve alt ekstremitenin birlikte tutulumu</b>	6 (23.1)	7 (77.8)	0.06
<b>Semptomların sürekli olması</b>	11 (42.3)	7 (77.8)	0.12
<b>ANA pozitifliği</b>	4 (15.4)	5 (55.6)	0.03
<b>ENA pozitifliği</b>	0 (0)	5 (55.6)	<0.001
<b>AntidsDNA pozitifliği</b>	0 (0)	1 (11.1)	0.25
<b>C3, mg/dl, medyan (min-maks) (normal aralık 90-180)</b>	101 (70-132)	105.5 (97.2-139)	0.59
<b>C3 düşüklüğü</b>	2 (7.7)	0 (0)	1
<b>C4, mg/dl, medyan (min-maks) (normal aralık 10-40)</b>	18.15 (14.7-27.2)	20.45 (16.6-22.8)	0.59
<b>C4 düşüklüğü</b>	8 (30.8)	0 (0)	0.55
<b>Hb, g/dl, medyan (min-maks)</b>	14.1 (12.1-15.9)	12.7 (10.8-14)	0.026
<b>Lökosit, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, medyan (min-maks)</b>	6.3 (4.3-10.8)	6.8 (4-8.5)	0.92
<b>Trombosit sayısı, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, medyan (min-maks)</b>	247 (157-352)	304 (188-447)	0.38
<b>ESH, mm/sa, medyan (min-maks) (normal aralık 0-20)</b>	4 (2-11)	32 (5-42)	0.015
<b>ESH yüksekliği</b>	0 (0)	7 (77.8)	<0.001
<b>CRP, mg/dl, medyan (min-maks) (normal aralık 0-0,8)</b>	0.2 (0.1-0.69)	0.36 (0.13-1.2)	0.28
<b>CRP yüksekliği</b>	0 (0)	2 (22.2)	0.061

\*C3, kompleman 3; C4, kompleman 4; CRP, C-reaktif protein; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; Hb, hemogloblin; ANA, antinükleer antikor; ENA, ekstrakte nükleer antijen antikor.

ve ENA pozitifliğinin daha sık olduğu (ANA için %55.6'ya karşı %15.4; ENA için %55.6'ya karşı %0) bulundu. Birincil RF'li hastaların 24'ünün, ikincil RF'li hastaların 8'inin kapilleroskopik incelemesi mevcuttu. İkincil RF'li hastaların hepsinde kapilleroskopik değerlendirilmede anormal bulgu saptanırken; birincil RF'li hastaların ise sadece yarısında normal dışı bulgular gözlemlendi. İkincil RF'li hastaların altısında (%75) genişlemiş kapil, dördünde (%50) kanama alanı, ikisinde (%25) dallanmış kapil, ikisinde (%25) tortiyoze kapil ve birinde (%12.5) dev kapil saptandı. Birincil RF'li hastaların hiçbirinde kapilleroskopide dev kapil gözlenmedi ve geniş kapil varlığı ikincil RF'li hastalara göre anlamlı olarak daha az sıklıkla (%20.8'e karşı %75). Tedavi özellikleri incelendiğinde ise ikincil RF'li hastaların hidrosiklorokin kullanımının daha sık (%33.3'e karşı %0) ve çoklu tedavi alma oranının daha yüksek (%55.5'e karşı %3.8) olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo I, II).

## TARTIŞMA

Raynaud fenomeni el ve ayak parmaklarının arteriyollerinde ve küçük arterlerinde vazospazm ile giden genellikle soğuk veya duygusal stres gibi uyaranlarla tetiklenen bir durumdur. Plissonneau Duquene ve ark. (8) yaptıkları bir çalışmada soğuk iklimde yaşayanlarda RF prevalansının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda olguların yarısından fazlasında semptomlar kış aylarında başlarken, tüm olgularda Raynaud epizodu soğukla tetiklenmekteydi.

Raynaud fenomeni hakkında erişkinlerde yapılmış çok çalışma olsa da çocuklara ait veriler sınırlı ve genellikle az sayıda olgudan oluşmaktadır. Nigrovic ve ark. (9) 123 çocuk olguda yaptıkları bir çalışmada ortalama semptom başlama yaşını 12.3±4.3 ve tanı yaşını 13.4±4 yaş olarak saptamış ve hastaların %80'inin

kadın, %69'unun birincil RF olduğunu gözlemlemiştir. Yine aynı çalışmada birincil RF'li olguların yarısından fazlasının (%58) ikincil RF'lilerin ise yaklaşık üçte birinin (%38) ayak parmaklarının etkilenmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde birincil RF'li (%74.3) olgular çoğunlukta idi, kız çocuklarında (%62.9) daha sık görülmekteydi, ortanca semptom başlangıç yaşı 12 ve ortanca tanı yaşı 13 yaş idi, fakat farklı olarak birincil RF'li olguların sadece altısında (%23.1), ikincil RF'li olguların ise yedisinde (%77.8) alt ekstremite tutulumu gözlemlendi.

Raynaud fenomeni için tipik atak trifazik patern olarak tanımlanan solukluk, morluk ve kızarıklık şeklinde olsa da Maricq ve ark. (10) hastaların ancak %1'inde bu trifazik paternin izlendiğini bildirmişti. Nigrovic ve ark. (9) ise yaptıkları başka bir çalışmada birincil RF'li olguların sadece %24'ünde, ikincil RF'li olguların ise %19'unda trifazik patern olduğunu bildirmiş, yine aynı çalışmada hastaların yaklaşık yarısında monofazik patern olduğunu gözlemlemiştir. Çalışmamızda hastaların 19'unda (%54.3) bifazik, 16'sında (%45.7) trifazik RF mevcuttu.

Birincil ve ikincil RF'li olguların ayrımını yapmak hastaların takibi ve tedavi yönetimi için önemlidir. İkincil RF sıklıkla skleroderma, miks bağ dokusu hastalığı, SLE, dermatomyozit, Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklarla ilişkilidir. Çalışmamızda da ikincil RF olguların %66.6'sında skleroderma, %11.2'sinde SLE, %22.2'sinde ise mikst bağ doku hastalığı vardı. Önceleri birincil RF'li olgularda ESH'nin normal olması gerektiği savunulsa da yeni yayınlanan uluslararası fikir birliği kriterlerinde ESH'nin artık birincil ve ikincil RF'li olguları ayırmada kullanılması önerilmemektedir, yine aynı çalışmada birincil RF'li olgularda düşük titrede ANA pozitifliği olabileceği savunulmaktadır (10). Çalışmamızda birincil RF'li olgularımızın dördünde ANA pozitifken, hepsinde ESH normal saptanmıştır.

**Tablo II:** Birincil ve ikincil Raynaud fenomenli hastalarda kapilleroskopi bulgularının ve tedavinin karşılaştırılması.

n (%)	Birincil Raynaud hastaları (n=26)	İkincil Raynaud hastaları (n=9)	p değeri
<b>Kapilleroskopinin normal olması*</b>	12/24 (50)	0/8 (0)	0.014
<b>Dev kapil görülmesi</b>	0/24 (0)	1/8 (12.5)	0.25
<b>Geniş kapil görülmesi</b>	5/24 (20.8)	6/8 (75)	0.01
<b>Dallanmış kapil görülmesi</b>	4/24 (16.6)	2/8 (25)	0.62
<b>Tortiyoze kapil görülmesi</b>	3/24 (12.5)	2/8 (25)	0.57
<b>Kanama alanı görülmesi</b>	6/24 (25)	4/8 (50)	0.21
<b>Amlodipin</b>	25 (96.2)	8 (88.9)	0.45
<b>Nifedipin</b>	1 (3.8)	1 (11.1)	0.45
<b>Hidrosiklorokin</b>	0 (0)	3 (33.3)	0.013
<b>Bosentan</b>	0 (0)	2 (22.2)	0.06
<b>Sildenafil</b>	0 (0)	1 (11.1)	0.25
<b>İloprost</b>	0 (0)	1 (11.1)	0.25
<b>Pentoksifilin</b>	1 (3.8)	0 (0)	1
<b>Çoklu tedavi alma</b>	1 (3.8)	5 (55.5)	0.002
<b>Tedaviye cevap verme</b>	25 (96.2)	8 (88.9)	0.45

\*Primer Raynaud fenomeni olan hastaların 24'üne, sekonder Raynaud olan hastaların 8'ine kapilleroskopi yapılmıştır.



Kapilleroskopi uygulaması kolay, ucuz ve oldukça etkin bir yöntem olup, son yıllarda yapılan çalışmalarda kapilleroskopik incelemenin birincil ve ikincil RF ayrımında oldukça yararlı bir inceleme olduğu savunulmaktadır (11). Azalmış kapil sayısı, kapiller kayıp, kapil boyutlarında genişleme, tortiyoze kapil, kapiller yatakta kanama kolajen doku hastalığı için önemli işaretler olup, Koenig ve ark. (12) yaptıkları bir çalışmada birincil RF ile takipli olgularda kapilleroskopik bulguların sistemik skleroz gelişimi için prediktör bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Çocukluk çağında bu konuda yapılmış çalışmalar sınırlı olsa da Pavlov-Dolijanovic ve ark. (13) skleroderma tanısı alan çocuklarda tanıdan altı ay öncesinde kapilleroskopik değişikliklerin başladığını göstermiştir. Pediatrik Romatoloji Avrupa Topluluğu Juvenil Skleroderma Çalışma Grubu'nun yeni yayınlanan önerilerine göre tanı anında tüm hastalara kapilleroskopi yapılması ve bulunan bulguların 'normal', 'spesifik olmayan değişiklikler' ve 'sistemik skleroderma paterni' olarak sınıflanmasını tavsiye edilmektedir. Kapilleroskopide anormal bulgular saptanan hastaların beraberinde ANA testi pozitifse üç ayda bir, negatifse altı ayda bir izlenmesi önerilmektedir (14). Bizim çalışmamızda da kapilleroskopi yapılan ikincil RF'li olgularının hepsinde anormal bulgular saptandı. Birincil RF'li hastaların ise yarısında kapilleroskopi tamamen normaldi. İkincil RF'li hastalarda RF ile ilişkili semptomların birincil RF'li hastalara göre daha erken dönemde başlamış olması da dikkat çekici bir bulguydu.

Raynaud fenomeninin tedavisi için yapılmış klinik çalışma ve kılavuzlar halen yetersiz olsa da genel görüş soğuk, stres gibi tetikleyici faktörlerden kaçınmanın faydalı olduğu yönündedir (15). Genel önlemlerin başarısız olduğu olgularda ilk basamak tedavi kalsiyum kanal blokörleridir. Dirençli olgularda ise nitrogliserin, hidralazin gibi vazodilatatör ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörü (sildenafil), endotelin antagonisti (bosentan), botulinum toksini kullanılabilir (1). 2005 yılında yapılan bir meta-analizde, birincil RF olgularının kalsiyum kanal blokör tedavisinden fayda gördüğü, atak sıklıklarının azaldığı belirtilmiştir (16). 2001 yılında yapılan başka bir meta-analizde ise ikincil RF'li olguların da bu tedaviden fayda gördüğü ve atak sıklıklarının azaldığı gösterilmiştir (17). Çalışmamızda olguların %90'ından fazlası kalsiyum kanal blokörü ile tedavi edilmekte olup, sadece 6 hasta birden fazla ilaç almaktaydı ve iki hastada ise Raynaud bulguları tedaviye rağmen devam etmekteydi.

Raynaud fenomenli hastaların bulgularını sunduğumuz bu çalışmada, birincil RF'li olguların çoğunlukta olduğunu, ikincil RF'li olgularda hastalığın daha erken dönemde belirti verdiğini ve genellikle kapilleroskopide anormal bulgular tespit edildiğini gördük. Çalışmamızın sonucunda, ayrıca, ESH ve otoantikolar gibi parametrelerin birincil-ikincil RF ayrımında yardımcı parametreler olabileceği sonucuna da ulaştık. Raynaud fenomeni hastaların tanı ve tedavi sürecinin ileri dönük olarak izlendiği çok merkezli çalışmalarla bu alandaki bilgi birikiminin artması ve hastaların daha etkin bir biçimde takip ve tedavi edilmesi mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med 2016;375:556-65.
2. Fuhlbrigge R. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. Petty RE (ed). Philadelphia: Elsevier, 2016;436-47.
3. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: A follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. Rheumatol Int 2012;32:3039-45.
4. Duffy CM, Laxer RM, Lee P, Ramsay C, Fritzler M, Silverman ED. Raynaud syndrome in childhood. J Pediatr 1989;114:73-8.
5. Cakir N, Pamuk ÖN, Derviş E, Emeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsra study. Rheumatol Int 2012;32:895-908.
6. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). Arthritis Rheum 2008;58:2174-82.
7. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold videocapillaroscopic features and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: A multicenter, prospective cohort study. Arthritis Rheum 2016;68:2527-39.
8. Plissonneau Duquene P, Pistorius MA, Pottier P, Aymard B, Planchon B. Cold climate could be an etiologic factor involved in Raynaud's phenomenon physiopathology. Epidemiological investigation from 954 consultations in general practice. Int Angiol 2015;34:467-74.
9. Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: A retrospective review of 123 patients. Pediatrics 2003;111:715-21.
10. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: A 5 region comparison. J Rheumatol 1997;24:879-89.
11. Overbury R, Murtaugh MA, Fischer A, Frech TM. Primary care assessment of capillaroscopy abnormalities in patients with Raynaud's phenomenon. Clin Rheumatol 2015;34:2135-40.
12. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2008;58:3902-12.
13. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Ostojic P, Susic G, Stojanovic R, Gacic D, et al. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary raynaud phenomenon: A follow-up study of 250 patients. Pediatr Dermatol 2006;23:437-42.
14. Pain CE, Constantin T, Toplak N, Moll M, Iking-Konert C, Piotto DP, et al. Raynaud's syndrome in children: Systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. Clin Exp Rheumatol 2016;34:200-6.
15. Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol 2008;59:633-53.
16. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: A meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2005;44:145-50.
17. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2001;44:1841-7.