



Raynaud Fenomeni Olan Hastalarda Allerjik Hastalıkların Sıklığı

Prevalance of Allergic Diseases in Patients with Raynaud Phenomenon

Tuba ERDOĞAN¹, Ali AKDOĞAN², Ahmet Uğur DEMİR³, Gül KARAKAYA¹, A. Fuat KALYONCU¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Chest Diseases, Division of Immunology and Allergy, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Chest Diseases, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Bu makale tematik poster olarak EAACI Kongresi, Kopenhag-Danimarka 7-11 Haziran 2014 ve XXI. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Bodrum- 25 – 29 Ekim 2014'te sunulmuştur.

ÖZ

Giriş: 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 idiopatik, dermografizm) gibi allerjik durumların tetikleyicisi olabilir. Çalışmada, primer ve sekonder RF olan hastalarda allerjik hastalıkların sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Nisan 2013- Eylül 2013 tarihleri arasında RF tanısıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan hastalardan allerjik değerlendirme açısından gönüllü olan 53 hasta dahil edildi. 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 atopik durumlarını değerlendirmek üzere rutin aeroallerjenlerle deri prick testleri (veya serumda spesifik IgE ölçümleri-Phadiatop), solunum fonksiyon testleri ve buz küp testi yapıldı. Herhangi bir allerjik hastalık olma durumuna göre çoklu regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 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),

ABSTRACT

Objective: Raynaud phenomenon (RP) is an exaggerated vascular response to cold or emotional stress. Cold is also a trigger 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.

Materials and Methods: A total of 53 consecutive patients with RP who were followed at Hacettepe University Hospital's Division of Rheumatology and volunteered for allergic evaluation were enrolled between April 2013-September 2013. An additional 20 patients with rheumatologic diseases and without Raynaud phenomenon were included as the control group. A questionnaire evaluating the presence of allergic diseases was administered to all patients. Either skin prick test or specific IgE (phadiatop) was requested depending on oral corticosteroid usage. Pulmonary function and ice cube tests were performed for all patients.

Results: Among the patients included in the study, 90.4%were women and 72.6% had RF. The most common rheumatologic diseases were scleroderma and rheumatoid arthritis. Patients with vasomotor rhinitis (12.3%), dermatographism (8.2%) and cold urticaria (4.1%) all had RF. Thirty seven percent of all patients had at least one allergic disease. Having allergic diseases was not associated with RF.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Tuba ERDOĞAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, 06100 Ankara, Türkiye
e-posta: tubacantc@gmail.com

dermografizm (%8.2) ve soğuk ürtikeri (%4.1) olan hastaların hepsi RF olan hastalardı. Tüm hastaların %37'sinde en az bir allerjik hastalık vardı. Allerjik hastalık olması ile RF arasında ilişkili bulunamadı.

Sonuç: Bu çalışmada RF olanlarda soğukla ilişkili vazomotor rinit, soğuk ürtikeri, dermografizm ve astım gibi hastalıkların sık 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

Geliş Tarihi: 12/02/2016 • **Kabul Tarihi:** 16/05/2016

Conclusion: In conclusion, it has been shown that cold-related diseases such as asthma, vasomotor rhinitis, cold urticaria and dermatographism were more frequent in patients with RF. In addition, the frequency of allergic diseases in patients with rheumatoid arthritis was not less than that of the normal population.

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

Received: 12/02/2016 • **Accepted:** 16/05/2016

GİRİŞ ve AMAÇ

Raynaud fenomeni(RF), ekstremitelerin soğuk ve emosyonel stres gibi durumlara karşı artmış aşırı fizyolojik cevabıdır. Hastaların çoğunda bu renk değişimi primerdir (idiyopatik). 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 eritamatozus, diğer bağ doku hastalıkları, okluziv damar hastalıkları, ilaç etkileri, hematolojik bozukluklar ve vibratuar alet kullanımınıdır (1,2).

Tanı koyduracak altın-standart bir test olmadığından prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda prevalans kadınlarda %3-20, erkeklerde %3-14 arasında değişmektedir. Türkiye'de sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada prevalans kadınlarda %5, erkeklerde %2 bulunmuştur (3). Bu oran, kadın ve erkeklerde sırasıyla Yunanistan'da %6.4-%0.9 ve Japonya'da %3.3-%2.5'tur(7,8). İklim şartlarının RF'nin prevalansını etkilediği bilinmektedir (9).

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(10,11).

Soğuk, RF'nin en önemli tetikleyicisidir. Soğuk aynı zamanda astım, vazomotor rinit ve ürtiker (soğuk, kronik idiyopatik, dermografizm) gibi allerji ilişkili hastalıkların tetikleyicisi olabilir. Bu çalışmada primer ve sekonder RF olan hastalarda allerjik hastalıkların sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2013- Eylül 2013 tarihleri arasında Raynaud fenomeni tanısıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'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 (MAR), astım, atopik dermatit, egzema, ürtiker, soğuk ürtikeri, arı allerjisi, gıda allerjisi, ilaç allerjisi) özel hazırlanan bir anket formu doldurularak kaydedildi. Romatoloji bilim dalında takip edilmekte olan RF olmayan romatoid artrit tanısı ile takip edilen hastalar kontrol grubu olarak alındı.

Hastalara antihistaminik ya da 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 europeae, 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). Günde 4 mg ve üzeri metilprednisolon ya da eşdeğeri oral kortikosteroid kullanımı 3 haftadan fazla olan hastalarda phadiatop yöntemiyle spesifik IgE istendi. Deri prick testinde en az bir allerjen ile pozitiflik olması ya da spesifik IgE \geq 0.35mg/dl olması durumu **atopi** olarak tanımlandı. Tüm hastalara solunum fonksiyon testi ve buz küp testi klinik ortamında yapıldı. Hastaların daha önceden yapılmış ANA, anti-ds DNA, ENA, Anti-TPO, Anti-TG düzeyleri var ise kaydedildi.

Astım, allerjik rinit ve egzemadan en az birinin olması allerjik hastalık olarak kabul edildi.

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).

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiki 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.

BULGULAR

Çalışmaya Nisan-Eylül 2013 tarihleri arasında romatoloji polikliniğinden kliniğimize allerjik hastalıklar yönünden değerlendirilmek üzere gönderilen 73 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil olan 73 hastanın, 66 (%90.4)'sı kadın, 7 (%9.6)'si erkekti ve yaş ortalamaları 45.7±15.3 yıld (17-76 yıl). RF olan 53 hastanın 16 (%30.2)'sında primer RF, 37 (%69.8)'sinde sekonder RF mevcuttu (Tablo I).

RF olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında RF olanların yaş ortalamalarının daha küçük olduğu

Tablo I. 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)
Allerji ile ilişkili hastalıklar	
Astım	10 (13.7)
Vazomotor rinit	9 (12.3)
Allerjik rinit	26 (35.6)
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	27 (37)
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

(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 (Tablo II).

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≤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 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 yapılmadı (Tablo III). Atopi oranları RF olan ve olmayan hastalarda benzerdi (sırasıyla %17.8, %20).

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 IV).

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 (12).

Tablo II. 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
RAŞ	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

ŞRA: Romatoid artrit, *İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı.

Tablo III. Raynaud Fenomeni ile allerji ilişkili 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
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	6 (30)	21 (39.6)	8(50)	13 (35.1)	0.63	0.48
Soğukla ilişkili allerjik hastalık **	0	10 (18.9)	6(37.5)	4 (10.8)	0.053	0.05

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

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

	OR	%95 GA
Yaş	0.98	0.94-1.01
Cinsiyet	6.34	0.58-68.36
Atopi	1.97	0.52-7.42
RF +/-	0.32	0.24-2.05

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 (15). 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 (13). Kaptanoğlu yaptığı bir çalışmada RA'li hastalarda astım prevalansı %3.2 iken kontrol grubunda %6.5 olarak bildirilmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (12). RA'li hastalarda allerjik respiratuvar hastalıkların prevalansı ile ilgili yapılmış başka bir çalışmada allerjik rinit prevalansı %16.6, astım prevalansı %5.5 olarak bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızdaki bulgular, RA açısından literatür ile uyumlu idi ancak RF

olan grupta prevalans, normal populasyona göre oldukça yüksek bulundu.

Vazomotor (idiyopatik) 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. Popülasyonun %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 (16) 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).

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 sorumluudur. Vazomotor rinitin patogenizi tam olarak bilinmemekle birlikte nörosensoryal mekanizmaların (parasempatik sistemin hiperreaktivitesi ve sempatik sistemin hipoeaktivitesi, 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 kul-

lanılan yöntemle 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 (17-21). 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 (13). 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 (12). Verhoef ve ark. nın 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 (22). 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 ($p=0.002$).

Dermografizm, en sık görülen fiziksel ürtikerdir ve normal popülasyonda prevalansı %2-5'tir. Bizim çalışmamızda RF olmayan hastalarda dermografizm saptanmazken, RF olan hastalarda prevalansı %11.3 idi. 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. 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 yapılar azalma olduğu bilinmektedir. Bu durum hastaların buz testine yanıtını negatif yönde etkileyebilir. RF ya da soğuk ürtikeri olan hastalarda buz testi sırasında histamin ve kriyoglobülin düzeyinin bakıldığı bir çalışmada

ürtikeri olanlarda histamin düzeyi yükselirken RF olanlarda değişiklik olmadığı görülmüştür (23).

Astım, allerjik rinit ve egzemadan en az birinin olması allerjik hastalık olarak kabul edildi. Herhangi bir allerjik hastalığın olması, RF olmayan hastalarda %30, RF olan hastalarda %39.6 iken primer RF olan hastalarda %50 idi.

Allerjik hastalıklar ile ilgili faktörlere çoklu lojistik regresyon modeli ile bakıldığında allerjik hastalıklar RF ile ilişkili bulunmadı, bu nedenle primer ve sekonder RF ayrımı yapılmadı. Yapılan çalışmaların metodlarının çok farklı olması nedeniyle prevalanslar arasında çok değişkenlik görülmektedir. 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. 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 gösterilememiştir. 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.

KAYNAKLAR

1. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347:1001-8.
2. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol* 1993; 20:70-6.
3. Çakır N, Pamuk ON, Dönmez S, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in healthy Turkish medical students and hospital personnel. *Rheumatol Int* 2008; 29:185-8.
4. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: A review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol* 2008;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;3(7):534-43.
6. Hilliquin P, Allanore Y, Coste J, et al. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(9):1020-6.
7. Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, et al. 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. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: A 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24:879-89.
10. 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;111(1):131-5.
11. 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;13:139-45.
12. Kaptanoğlu A. Prevalence of atopy in rheumatoid arthritis in Sivas. Turkey. *Rheumatol Int* 2004;24:267-71.
13. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of a multicentre cross-sectional study in adults. *European Respiratory Journal* 2009; 33 (4):724-33.
14. Provenzano G, Donato G, Brai G, et al. Prevalence of allergic respiratory diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:281.
15. Türkiye istatistik yılı 2012. s110.
16. 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;2(3):20-5.
17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 (Suppl 86):8-160.
18. Sakar A, Yorgancıoğlu A, Dinc G, et al. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24: 17-25.
19. Dinmez 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.
20. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *Allergologia et Immunopathologia* 1996; 24:152-7.
21. Allerjik rinit tanı ve tedavi rehberi 2012, Ankara. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği, 2012.
22. 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;57(5):275-80.
23. 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. (In Serbian).