

Raynaud Fenomenine Güncel Yaklaşım

CURRENT APPROACH TO RAYNAUD'S PHENOMENON

Ufuk Yetkin, Ali Gürbüz

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir

Özet

Raynaud Sendromu genellikle üst ekstremitelerde, bazen de alt ekstremitelerde arter ve arteriyollerini simetrik olarak tutar. Tipik olarak soğuk ve emosyonel strese cevap tarzında ortaya çıkan renk değişikliği, ağrı, ya da duyu algılama yeteneğinde kayba neden olan ataklar halinde gelen vazospastik bir bozuktur. Klinik semptomatolojisinde epizodik, dijital iskemi karakteristiktir. Raynaud Sendromu'nu oluşturan temel etyolojik faktör halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllardaki prostoglandin metabolizması, mikrodolaşım ve endotel hücrelerinin rolü konusundaki araştırmalar sonucu elde edilen ümit verici gelişmeler bu hastalığın patofizyolojisini geniş ölçüde anlamamızı sağlayabilmiş ve tedavide yeni yaklaşımları benimsememize neden olmuşlardır.

Anahtar kelimeler: Raynaud fenomeni, konnektif doku hastalıkları, CREST Sendromu, servikotorasik sempatektomi

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002;10:56-62

Summary

Raynaud Syndrome involves generally arteries and arterioles of upper limbs and occasionally the lower limbs symmetrically. Typically it is a vasospastic disorder, causing color change, pain or sensorial perception ability loss by exposure to cold or by emotional upsets with intermittent attacks. Intermittent digital ischemia is characteristic for its clinical symptomatology. Main etiologic factor of Raynaud Syndrome is not known clearly yet. But the studies in the recent years, about prostaglandin metabolism, microcirculation and role of endothelial cells have helped us to understand its pathophysiology largely and identify the new therapeutic approaches.

Keywords: Raynaud's phenomenon, connective tissue disorders, CREST Syndrome, cervicothoracic sympathectomy

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2002;10:56-62

Giriş

İlk kez 1862 yılında 25 hastalık yayınında sempatik hiperaktiviteyi neden gösteren Maurice Raynaud tarafından tanımlanan tabloyu daha sonraları Hutchinson epizodik dijital iskemi olarak özetleyerek bu fenomenin etyolojisi farklı birçok hastalığa eşlik edebileceğini belirtmiştir [1,2]. 1932 yılında Allen ve Brown bu tabloyu benign idiopatik ve sistemik hastalıklarla birlikte olmaksızın gelişen Raynaud Sendromu ve eşlik eden sistemik bir hastalıkla beraber benzer semptomların görüldüğü Raynaud Fenomeni olarak ikiye ayrılmasının gerekliliğini savunmuşlardır [3]. Lewis ve Pickering hastalığın genellikle benign bir klinik gidiş gösterdiğini vurgulamışlardır da, 1957 yılında Gifford ve Hines, Raynaud fenomenine eşlik eden sistemik hastalığın daha sonra ortaya çıktığını bulmuşlardır. 1960'da da Takats ve Fowler erken dönemde eşlik edebilecek hastalığın araştırılması gerekliliğini belirtmişlerdir [2].

Epidemioloji

Raynaud Sendromu rastlanma sıklığı ve konnektif doku hastalığı gibi diğer hastalıklarla birlikte görülme özelliğinden ötürü klinik olarak önem arz etmektedir [4]. ABD'de gerçekleştirilen çok olgulu serilerde Raynaud Sendromu'na genel popülasyonda %3-4 oranında rastlanabildiği ve kadınların erkeklere göre 5 kat daha fazla tutuluma maruz kaldığı bildirilmiştir [5].

Farklı ülkelerde gerçekleştirilen çalışmalarda Raynaud fenomeni insidansının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bütün yayınlarda hastaların %70-90'ını kadınlar oluşturmaktadır ve bunun nedeni bilinmemektedir [6]. Titreşimli alet kullanımının Raynaud fenomeni görülme insidansını arttırdığı, laboratuvar çalışmalarında da 125 Hz'lik titreşimlerin el parmağı arterlerinde strese yol açtığı ve subintimal fibrozisin arttığı gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Anjiyografi ile etkilenen arterlerde yaygın palor ve dijital arteriyel obstrüksiyon olduğu görülmüştür. Ayrıca endüstriyel soğuk yiyecek üretiminde çalışanlarda insidansın artmış olduğu gösterilmiştir [7].

Patoloji ve Patofizyoloji

Raynaud fenomeninin fizyopatolojisinde, teorik olarak vazokonstrüksiyon, kan viskozitesinin artması ve mikrodolaşım bozukluğu (terminal vasküler yatağın anormal genişlemesine bağlı bozulmuş akım) olmak üzere üç ana etmen üzerinde yoğunlaşmaktadır [8].

Klasik olarak beyazlaşma, morarma ve kızarma sırasıyla görülen üç renk cevabı emosyonel stresle veya ilgili ekstremitelerde uçlarının soğuğa maruz kalmasıyla başlar ve ancak hastaların %25'inde görülür [1,8]. Başlangıçta görülen solukluğun sebebi vazospazm ve buna bağlı kapiller akımdaki yavaşlama olup dijital arter spazmının varlığını gösterir. İkinci safhada arterlerdeki vazokonstrüksiyon azalırken kapiller ve venlerde dilatasyon olur, redukte hemoglobinin azalması sonucu siyanoz

gelişir. Siyanoz oksijen ekstraksiyonu ve desatürasyon ile erken reperfüzyonu gösterir. Üçüncü safhada vazospazm kaybolurken reaktif hiperemi sonucu kızarıklık ortaya çıkar ve bu hiperemi arteriyollerdeki dilatasyonun göstergesidir [5,8].

Raynaud Sendromu konusundaki genel kavram karmaşası öne sürülen değişik etyolojik faktörlerin ve tedavi yöntemi olarak önerilen çok fazla sayıdaki etmenler sonucu ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda ortaya atılan patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmaları üç sınıfta sıralamak olasıdır: (i) Postsinaptik ve presinaptik alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin sayı, düzenlenim veya etkilerinde değişim; (ii) sempatik sinir sisteminin up-regülasyon ile uyarılma etkileşimi; (iii) kalsitonin-gene bağlı peptid, nitrik oksit, endotelin, serotonin ve prostoglandin gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin kontrolünde veya salınımında yetersizlik [2,8]. Tucker ve arkadaşlarının [9] çalışmasında da hastalığın öngörülen nedeni nitrik oksid salınımının azalmasına bağlı periferik damarlarda endotel uyarımlı venodilatasyonun bozukluğu olarak belirtilmiştir .

Yanlış olarak önem verilmeyen ve sıkça iyi huylu kabul edilen Raynaud Sendromu aslında son derece ciddi problemlerle klinisyenin karşısına çıkabilmektedir. Burada bir anlam karmaşasına kısaca açıklık getirilmesi gerekmekte olup parmaklardaki renk ve duyu değişikliğinin tanımlanması için Raynaud fenomeni terimi kullanılır. Raynaud Sendromu, primer veya sekonder olsun, hem fenomeni kapsar, hem de eşlik eden komplikasyonlar ile prognozu içermektedir. Primer Raynaud Sendromu, semptomları oluşturan esansiyel bir hastalık olmadığında anlam kazanır. Oysa konnektif doku hastalığı, yapısal arteriyel hastalıklar, meslek hastalıkları, neoplazmlar, kimyasal veya ilaç etkileşimleri, miyeloproliferatif tablolar ve hematolojik patolojilere eşlik edince sekonder Raynaud Sendromu olarak isimlendirilmektedir (Tablo1) [3,5,8]. Coffman [10] çalışmasında normal insanlarda hipotermi ile arteriyovenöz şant akımında azalma olduğu, ancak kapiller akımın değişmediğini göstermesine karşın, Raynaud fenomenli hastalarda hem arteriyovenöz şant akımının, hem de kapiller akımın azaldığını ispatlamıştır .

Primer formun prognozu genelde benign olup dijital gangren veya doku kaybına çok ender olarak rastlanılır ve vazospastik etyolojili form olarak da adlandırılır. Vazospastik terimi primer Raynaud Sendromu'nun sıkça varyant anjina atakları ve migren benzeri sefalji semptomları ile birlikte olmasından kaynaklanmaktadır. Bu formun görüldüğü hastalar çoğunlukla 3.-5. dekatlarda yer alan genç popülasyona ait bireylerdir. Vazospastik formdaki krizler medikal tedaviye, sekonder tipe göre daha iyi yanıt veren hafif nitelik gösterirler. Vazospazmı tetikleyen düşük ısılarda dahi ekstremitelerde uçlarında sirkülasyon devam edebilmektedir [5,8].

Persistan veya rekürren vazospastik semptomlar genellikle sempatektomi sonrasında da görülür. Bunun nedeni dolaşımdaki katekolaminlere damar duvarındaki yanıtta defekt ve bununla birlikte reseptör denervasyon hipersensitivitesidir. Raynaud fenomeni ile migren ağrıları, varyant anjina ve pulmoner hipertansiyon arasındaki klinik ilişki birden fazla arter yatağında olağan bir vazospastik mekanizma olduğunu göstermektedir [11].

Obstrüktif karakteristik bulgusu ile tanımlanan sekonder Raynaud Sendromu endotel zedelenimi, intimal proliferasyon ve progressif obstrüktif damarsal tutulum özelliklerini taşır. Primer formun aksine trombosit aktivitesinde artma,

Tablo 1. Sekonder Raynaud Sendromu'na Yol Açan Nedenler.

| |
|---|
| 1. Kollagen doku hastalıkları |
| Skleroderma – CREST Sendromu |
| Sistemik lupus eritematozus (SLE) |
| Romatoid artrit |
| Dermatomyozitis, polimiyozitis |
| Hepatitis B antijenine bağlı vaskülit |
| Sjögren Sendromu |
| Henoch-Schönlein purpurası |
| Reiter Sendromu |
| Mikst Konnektif doku hastalığı |
| 2. Tıkayıcı arter hastalıkları |
| Thromboangitis obliterans |
| Arteriyosklerozis obliterans |
| Akut Arter Tıkanmaları (periferik embolizasyon) |
| Torasik çıkış sendromları |
| 3. Travmatik |
| Direkt arter travması |
| Vibrasyon travması |
| Elektrik çarpması |
| Termal travma (soğuk) |
| Daktilo kullanmak |
| Hipotenar-hammer Sendromu |
| Piyano çalmak |
| 4. İlaçlara bağlı |
| Ergot Alkaloidleri |
| Beta Adrenerjik reseptör blokerleri |
| Methysergide |
| Vinblastin |
| Cisplatin |
| Vinil klorid |
| Bleomisin |
| 5. Pulmoner hipertansiyon |
| 6. Nörolojik |
| Siringomiyeli |
| Spinal kord tümörleri |
| Karpal Tünel Sendromu |
| Poliomyelitis |
| 7. Hematolojik |
| Kriyoglobulinemi |
| Soğuk aglütininer |
| Multipl myeloma |
| Dissemine intravasküler koagülasyon |
| Waldenström's makroglobulinemi |
| Miyeloproliferatif hastalıklar |
| 8. Diğerleri |
| Neoplaziler |
| Kronik böbrek yetmezliği |
| Paraneoplastik sendrom |
| Hipotiroidizm |

fibrinolizis yeteneğinde düşme ve viskozitenin artması gibi kan tablosu bozuklukları sekonder Raynaud Sendromu'nun karakteristik özellikleri olabilir [5,8]. Primer ve sekonder Raynaud Sendromu formlarının farklı patofizyolojik karakteristikleri Tablo 2'de yer almaktadır.

Vazospastik modunda trombositlerde alfa 2 adrenerjik reseptör düzeyinin önemli derecede yüksek düzeyde bulunduğu, obstrüktif Raynaud fenomeninde ise normal düzeyde olduğu

belirtmiştir. Reseptör popülasyonundaki artışın nörojenik aktivite, immünolojik mediatörler ve yüksek serotonin düzeyleri ile ilişkili olup bunların da etkileri vazospazm ile sonuçlanmaktadır. Bu da sempatik sinir transseksiyonu ile efektif olarak vazospastik semptomların giderilememesini açıklayabilmektedir [11,12].

Patofizyolojide son zamanlarda düşünülen diğer faktörler ise kan viskozitesindeki değişiklikler, anormal serum proteinleri, serotonin düzeyinde artış, vazoaaktif peptidlerin anormal değerleri, kalsitonin ürünü peptid ve endotelin ile hipomagnezemi öne sürülmektedir [13].

Klinik ve Tanı

Son yıllarda yapılan araştırmaların neticesinde tanı için fenomenin en az iki yıldır devam ediyor olması gerekmektedir. Buna "Birincil Raynaud fenomeni" veya yeni sınıflandırma gereği Raynaud Hastalığı denilir. Altta yatan hastalığa sekonder oluşan durum da "İkincil Raynaud fenomeni" olarak adlandırılmaktadır [3]. Konnektif doku hastalığı için gerekli özellikler olmasa da Raynaud fenomeni tanısı ile izlenen hastalarda anormal klinik ve radyolojik bulgular varsa "sınıflama yapılamayan konnektif doku hastalığı" olarak nitelendirilmeli ve şüpheli Raynaud fenomeni olarak kabul edilmelidir. Bu yeni sınıflandırma uyarınca Raynaud fenomeni primer, sekonder ve şüpheli olarak üç grupta toplanmaktadır [14].

Anamnez ve fizik bakıda patolojinin birincil Raynaud fenomeni mi olduğu, yoksa ikincil ise altta yatan esas patolojinin belirlenmesi için gayret sarfedilmelidir. Saf vazospazmın bir belirti mi, yoksa sistemik bir hastalığın habercisi mi olduğu araştırılmalıdır.

Raynaud Sendromu'ndan şüphelenilen hastaların ayırıcı tanısı için olası sekonder nedenler öncelikle düşünülmelidir. Bu şüphenin ortaya çıkarılmasında artralji, ağız kuruluğu ve yutkunma zorluğu gibi konnektif doku hastalıkları semptomlarının anamnezde var olması etkili olur. Yine anamnezde sekonder formun etyopatogenezinde rol oynayan faktörlere ait sorulara yanıt aranmalıdır. Klasik trifazik tipik sıra her hastada görülmez ve bazen sadece solukluk ile siyanoz olur. Ataklar parmakların tamamını etkileyebileceği gibi sadece uçlarını da etkileyebilir. Bazı hastalarda renk değişikliğinin yanısıra parmaklarda parestezi, nadiren de ağrı bulunabilir. Bulgular genelde soğukla temas sona erdikten 15-45 dak. sonra kaybolur. Atakların sayısı ve süresi uzadıkça iskemiye bağlı olarak ekstremitelerde distalindeki deride incelme, derialtı dokusunda atrofi ve parmakta oluşan ülserler gibi trofik değişiklikler meydana gelebilir.

Tablo 2. Primer ve Sekonder Raynaud Sendromu formlarının patofizyolojik karakter özellikleri.

| | Primer | Sekonder |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|
| Vazospazm | + | ± |
| Obstrüksiyon | ± | + |
| Ekstremitelerde uç perfüzyonu | + | - (Bozulmuş) |
| Endotelial zedelenme | Vazospazm sınırlı | + |
| Endotelin düzeyi | | |
| Tırnak kökü kapillerleri | Normal strüktürde | Strüktürde bozulma |
| Fibrinojen düzeyi | Normal | |
| Trombomodülin seviyesi | Normal | |

Renk değişiklikleri metakarpofalangeal eklemlerin yukarısında oluşmaz ve başparmağı ender olarak tutar. Uzun süreli Raynaud fenomeninde parmak derisi düz, parlak ve derialtı dokularının kaybı ile gergin olarak bulgulanır ki, buna da sklerodaktili semptomu adı verilmektedir [13].

Fizik bakıda distal nabızların palpasyonunun yanısıra konnektif doku hastalıklarını çağırıştırabilecek cilt ülserasyonları, telenjektaziler ve eritematöz lezyonların mevcut olup olmadığı da araştırılmalıdır. Derinin kalınlığı, eklemlerin durumu ve sklerodaktili bulgusu dikkatlice kontrol edilmelidir [2,5].

Konnektif doku hastalıklarını tanılandırmaya yönelik dijital arter tıkanıklıkları ile dijital arterlerdeki oluşan spazmla karakterize mikrovasküler hastalığın belirlenmesinde uygulanan noninvaziv vasküler testlerle ileri tetkik safhası gerçekleştirilmiş olur. Laboratuvar testlerinden sırasıyla ilk yapılacak olan tam hemogram, sedimantasyon (özellikle 1/2'lik) hızı tayini, tam idrar, romatoid faktör ve antinükleer antikor (ANA) testleri olup bunların sonucuna göre özellikli serolojik testlerle gölgelenmiş olabilecek konnektif doku hastalığının erken tanınması sağlanabilir [2,5,8]. Özellikle sekonder Raynaud Sendromu'nda sıkça karşılaşılan otoantikolar Tablo 3'de sıralanmış olup bunlardan ikisi primer formda da sıkça tespit edilebilmektedir [4,5]. İlâveten gereğinde protein elektroforezi, baryumlu özefagus grafisi çektilirilmesi, soğuk aglütininer, kriyoglobülinler, makroglobülinler, hiperkoagülopatiye yönelik incelemeler etyolojide şüphelenilen patolojiye göre başvurulabilecek diğer testlerdir.

Laboratuvar şartlarında gerçekleştirilen spesifik vasküler testler aşağıdaki gibi sıralandırılabilir:

1. Soğuk su stres testi: Raynaud fenomeni tanısındaki en basit testtir. Hasta ellerini 30 sn süreyle buzlu su içinde tutar. 5 dakikalık aralarla 45 dakika boyunca parmak ucundan ısı ölçümleri yapılır. Test öncesi parmak ısısı 30°C üstünde olmalıdır. Normal insanlarda 10 dakika içinde ısı normale dönerken, Raynaud sendromunda süre uzar. Bu test spesifik olup düşük sensitivitelidir. Poliklinik koşullarında tanısız şüphelenen hastalarda hastanın parmaklarının soğuk suya batırılarak semptomların ortaya çıkıp çıkmadığına bakılırsa da semptomların ortaya çıkmaması Raynaud hastalığını ekarte ettirmez [1,5,10].

2. Fotoelektrik pletismografi: Obstrüktif vasküler lezyonu saf vazospazmdan ayırd etmede yararlıdır: Raynaud'luda %78 pozitiflik gösterir. Asemptomatik insanlarda %3 pozitif olup, noninvaziv olması da avantajdır [10,13]. Bununla alınan dalga formlarının incelenmesinde 3 dijital patern olmaktadır (Şekil 1).

Tablo 3. Raynaud Sendromu'nda konnektif doku etyolojisini gösteren otoantikolar.

| | Primer | Sekonder |
|--|--------|----------|
| Antisentromer antikor (ACA) | - | + |
| Topoizomeraz I-Scl-70 antikor | - | + |
| Çift sarmal DNAantikoru [double-stranded DNA (ds DNA)] | + | + |
| Nükleer antijen Sm antikor | + | + |
| Nükleer antijen RNPantikoru | - | + |
| Nükleer antijen LAantikoru | - | + |

3. Oklüzif dijital hipotermik test: Elin soğuk suya sokulmasıyla uygulanan bu test yüksek oranda hassas olup tanıda spesifikite arz eder. Normal kişilerde soğuk suyla karşılaşım sonrası dijital basınç, maruz kalan parmakta en fazla %5'lik azalma gösterir. Vazospastik formda, dijital basıncın hızla düştüğü ve geniş bir zaman dilimi boyunca saptanamadığı görülür [10,13]. Bu testin %100 sensitiv ve %80 spesifik olduğu, Raynaud fenomeni tanısında %97'lik başarı payı gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca bu testin dijital kan basıncı ölçümü ve parmak fotopletismografisi testlerinin normal sonuçlandığı durumlarda uygulama endikasyonu olduğu bilinmelidir [5].

4. Son yıllarda sınıflandırması yapılan birincil ve ikincil Raynaud fenomeni ayırımında çok değerli bir test olan tırnak yatağı mikroskopisi de gerçekleştirilebilir. Basitçe uygulanımı olan bu test hastanın tırnak yatağının ışık mikroskobu altında incelenmesiyle yapılmaktadır. Özellikle skleroderma ve dermatomyozit zemininde gelişen sekonder formda tipik değişiklik tırnak kökünde gözlenen kapiller dilatasyondur [5,10].

5. Üst ekstremitelerin angiyoğrafik incelemesi nadiren gerekli olup arteriyografi vasıtasıyla gerçekleştirilir (Tablo 4) [13].

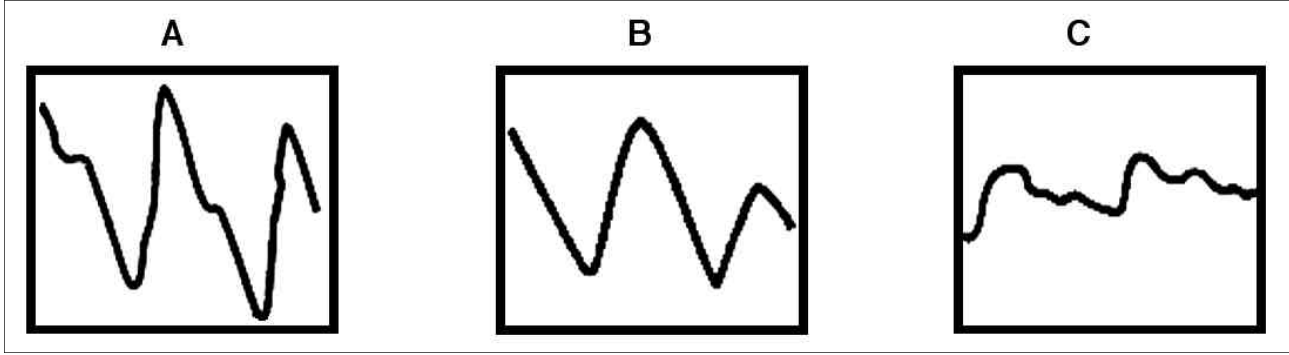
Yandaş Hastalıklar

Sekonder Raynaud Sendromu'na yol açan nedenler Tablo 1'de detaylıca görülmekte olup bunların sıklıkla görülenleri burada belirtilecektir. Konnektif doku hastalıkları, sekonder Raynaud Sendromu'na en sık neden olan etmenler olup hastaların ortalama %40'ında görülmektedir [15]. Sistemik sklerozis olarak bilinen skleroderma, en sık dijital gangren oluşturan patolojik tablo olup bu hastaların %97'sinde Raynaud fenomenine rastlanılır. Ayrıca hastaların yaklaşık %75'inde Raynaud Sendromu skleroderma başlangıcının temsilcisidir [4,15]. Lokalize cilt tutulumunun gözlemlendiği CREST Sendromu'nda (kalsinozis, Raynaud Sendromu, özefagusta dismotilite, sklerodaktili, telenjektazi) gözlenen Raynaud fenomeninde prognoz daha benignedir. Raynaud fenomeni diğer konnektif doku hastalıklarında daha az oranda görülüyor olsa da insidansı %20 ile %80 arasındadır [15]. Maalesef primer Raynaud Sendromu tanısı alanların %10-30'u Tablo 1'de bahsedilen hastalıklardan birine ortalama 12 yıl içinde geçiş gösterebilmektedir ve ANA (+)'liği, el ve göğüs grafisinde patolojik bulgular ve tırnak kökü mikroskopik incelemesinde kapiller dilatasyon tespiti bu geçişin olabileceğinin ön habercileridir. Buerger hastalığı da erken dönemde Raynaud fenomeni ile belirti verebilir. El-kol vibrasyon Sendromu'nda Raynaud fenomenine el becerisinin kaybolduğu, üst ekstremitelerde parestezisinin ve ilgili ekstremitelerde ağırlı hareket kısıtlılığının eşlik ettiği unutulmamalıdır [7].

Cisplatin, bleomisin ve vinblastin gibi kemoterapötiklerin de Raynaud Sendromu'na yol açabileceği unutulmamalıdır [5]. Raynaud fenomeninin kolon kansinimleri ile birlikte olabileceği ve hatta asıl patolojinin erken dönem habercisi olarak rol alabileceği de saptanmıştır [16]. Yine kriptogenetik multifokal ülseröz stenotik enterit olgularında Raynaud fenomenine rastlanmakta ve uygulanan steroid tedavisine çok iyi cevap vererek tedavinin izleminde efektif rol oynamaktadır [17]. İlginç olarak kronik hepatit C olguları ile anatomik strüktür anomalisinden kaynaklanan entrapment sendromlu hastalarda da Raynaud fenomenine rastlanabilmektedir [18,19].

Sağaltım

Raynaud fenomeni tedavisinde küratif bir metod olmadığı için hedef palyasyondur. Konservatif koruyucu yöntemler, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olarak üç ayrı tedavi yöntemi mevcuttur. Konservatif yaklaşımda hasta ile çok iyi bir diyalog kurulmalı ve hastalığının prognozunun iyi olup amputasyon gerekmeyeceği vurgulanmalıdır. Tedavide soğuk ve tütün kullanımından kaçınılmalıdır. Tedavide soğuk ve tütün kullanımından kaçınılmalıdır. Tedavide soğuk ve tütün kullanımından kaçınılmalıdır. Tedavide soğuk ve tütün kullanımından kaçınılmalıdır. Spesifik olarak soğuğa maruz kalındığı durumlarda eldiven ve çorap kullanımı önerilir. β -adrenerjik blokerler, ergot alkaloidleri, oral kontraseptif ajanlar, amfetamin ve fenilefrin türevleri ile kokain gibi ilaçların kullanımı semptomatolojiyi alevlendirdiği için yasaklanmalıdır. Kafeinli içecekler ile potansiyel vazospastik rebound gelişebileceğinden tüketimi çok sınırlı tutulmalıdır. Semptom sıklığını biofeedback usullerini kapsayan davranış öğreti yöntemleriyle azaltmak da mümkün olmaktadır [20]. Nikotin vazokonstriktör olduğu için hastanın sigara kullanmayı bırakması mutlak zorunluluktur. Bu önlemlerle hastaların yaklaşık %80-90'ında ilaç tedavisine gerek kalmaz. Hastalara bazen kış döneminde vazodilatör ajanlar ve kan viskozitesi üzerine etkili ajanlardan oluşan farmakolojik destek gerekebilir. İlaç tedavisinin primer endikasyonları ağırlı sık epizodları olan, doku hasarı gelişen fonksiyonel bozukluk eklenen olgularda geçerlidir. Medikal tedavi atakların şiddeti ve sıklığını azaltsa da dijital ülserasyonların iyileşmesinde yetersiz kalır. İlaç tedavisine cevap oranı %50-75 oranında olup, tam belirgin düzelmeye çok az rastlanır. Düşük doz ve kombine ilaç kullanımının yan etkileri daha az olup, tavsiye edilen de budur [10,20]. Tedavide ilk başvuru olan ilaç düz kas tonusu üzerine etkisiyle vazodilatasyon yaratan kalsiyum kanal blokerleri olup tercihen atakların sıklığını azaltmada effektivitesi kanıtlanmış olan nifedipindir. Ancak krizlerin şiddeti ve süresi üzerindeki etkisi daha düşüktür [10,21]. Geniş olgu çalışmalarında dijital kan akımındaki artış olguların %50'sine yakın oranda nifedipinle gerçekleşmiştir [20]. Kalsiyumun damar düz kas hücre membranından geçişini inhibe ederek vazodilatasyonu



Şekil 1. Fotoelektrik pletismografi ile elde olunan dalga formları: (A) Normal trase, (B) Obstrüktif dalga boylamı, (C) Vazospastik dalga formunda iniş trasesindeki çentiklerin çok sayıda oluşu dikkat çekicidir ve soğukla karşılaşım sonrası düz hat görünümü meydana gelecektir.

Tablo 4. Raynaud Hastalığında Arteriyografi Planlanımı Endikasyonları.

- Özellikle bir ekstremitenin bazı parmaklarını tutan durumlarda,
- Palmar arkın üst bölümünde obstrüktif veya anevrizmatik lezyon şüphesinde,
- Büyük arterlerde hastalık düşünüldüğünde aortik arkın, subklavian arterlerin selektif vizüalizasyonunun ve el vaskülaritesinin büyütülerek daha detaylı incelenimi amaçlandığında.

sağlayan nifedipinin tromboksan üretimini azalttığı ve trombosit agregasyonu üzerine negatif etki gösterdiği de kanıtlanmıştır [10,20]. Nifedipin ile ataklarda %20-85 oranında azalma gözlenir [21]. Krizlerin sıklığını ve şiddetini azaltmada etkileri kanıtlanmış olan diğer kalsiyum kanal blokerleri diltizem ve felodipindir [20]. Kalsiyum kanal blokeri kullanılırken tedaviye prazosin gibi bir alfa reseptör blokerinin eklenmesi tedavide olumlu sinerjistik etkiyi doğurur [21]. Raynaud fenomenli romatizmal hastalıklarda ekstremitelerde önemli ısı artışı sağlayan nitrogliserinli tabletler de uygulama alanı bulmuşlardır. Bu uygulamanın karnitinle kombinasyonunun olumlu etkileri daha da arttırdığı öngörülmektedir [9]. Fibrinolizis için stanozol, fibrinolitik stimülatör ajan olarak kullanılabilir [10]. Sklerodermalı obstrüktif ve trombotik özellikli sekonder Raynaud Sendromu'nda fibrinolitik ilaçlarla cilt kan akımı geçici olarak düzelmiştir [20].

Kliniğimizde uygulanan bir çalışmada 60 olguluk primer Raynaud hastalığı tanılanmış serimizde 20'şer kişilik 3 ayrı grup oluşturulmuştur. Tüm gruplara aynı konservatif önlemler uygulanmış ve Grup I'de nifedipin + aspirin + pentoksifilin protokolü verilmiş, grup II'de ek olarak prazosin ilave edilmiş ve grup III'de prazosin yerine nitrogliserinli TTS bantları eklenmiş olup, aylık periyodik takiplerinin yanısıra tedavilerinin 6. aylarında anamnestik subjektif semptomları ve soğuk su stres testleriyle değerlendirilmişlerdir. 60 olgudan 43'ünde (%71.6) tam düzelme (en yüksek oran grup II'de, %80) ve 40'ünde (%66.6) patolojik sonuçlu başlangıç soğuk su stres testinin normale gerilediği (en yüksek oran yine grup

II'de, %80) saptanmıştır. Kalsiyum kanal blokerleri ile elde edilen tedavi sonuçlarının yüz güldürücü olmasının bilinmesinin yanı sıra, prazosin veya nitrogliserin preparatlarının kombine edilmesiyle sinerjistik etkileri sayesinde daha yüksek oranda palyatif sonuçları elde etmenin mümkün olabileceği gösterilmiştir [22].

Eicosanoid türevi prostoglandinler ile vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu sağlanmakta olup prostasiklin analogunun intravenöz uygulanmasıyla atakların sıklığı ve özellikle şiddetinde on hafta gibi kısa bir sürede azalma saptanmıştır. Özellikle ileri dönem sekonder formda yararlı olmaktadır. Sentetik prostasiklin analogu oral alınabilmekte olup, atakların şiddetini belirgin olarak azaltması ispatlanmıştır [20,23,24].

Ümit verici gelişmelerden biri de ülserasyonlarla seyreden tedaviye dirençli Raynaud Sendromu'nda düşük ısılarda oluşan mikrosirkülasyonun regülasyonunu sağlayarak el ve parmak kan sirkülasyonunda belirgin düzelme yaratan ve ısı artışı ile dijital ülserlerin hızlı iyileşmesinin tespit edildiği kalsitonin-gen bağımlı peptid uygulandır [10,20].

Bahsedilen bu tedavi protokollerinden yarar görmeyen bazı ikincil Raynaud fenomenli olgularda sirkülasyondaki immun kompleksleri azaltarak platelet fonksiyonlarını değiştiren ve defibrinasyon sağladığı iddia edilen plazmaferezis işlemi denenebilir. Bunun etkisinin anormal serum proteinlerinin uzaklaştırılıp, viskozitenin azaltılması olabileceğini savunanlar da vardır [25].

Ketanserin bir selektif serotoninergik S₂ reseptör antagonisti olarak antivazokonstriktif ve trombositler üzerine olan antiagregan etkileri nedeniyle uygulanmakta olup, hastaların 1/3'ünde atakların sıklığını azaltmış ve hastaların 2/3'ünde tam semptomatik düzelme sağlamıştır [8,20].

Pentoksifilin dijital ülserlerin oluşumunu engelleyemese de, eritrosit fleksibilitesini artırarak kan viskozitesi üzerine etkimektedir [10]. Cilt perfüzyonunu da düzelterek uzun süreli kullanımında yararlı etkilerinin daha iyi ortaya çıkacağı gösterilmiştir [20].

Özellikle vazospastik tipte ve küçük arterlerin oklüzyonu ile birlikte olan iskemik dijital ülserli hastalarda cerrahi tedavi olarak uygulanan sempatektomi girişiminin yararlılığını kesin gösteren bir preoperatif test var olmayıp, bunun öncesinde gerçekleştirilen ganglion blokajları da başarılı değildir [10-12].

Stellar ganglionun birkaç kez yapılan lidokainli blokajı ile servikotorasik sempatektominin potansiyel cevabının yararlılığı konusunda test anında objektif değerlendirim açısından dijital fotopletizmografi kullanımı da eklenerek bilgi edinilebileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir [26]. Servikotorasik sempatektomide T2 ve T3 ganglionlarının sempatik zincirleri çıkarılmaktadır. Birçok çalışmada cilt kan akımındaki erken dönemdeki geçici artış dışında uzun dönemde (özellikle birinci yılın sonunda) sonuçlar tatminkarlığını kaybetmektedir [11,26]. Servikotorasik sempatektomilerin uzun dönemdeki sonuçlarının genelde başarısız olmasının nedeni de inkomplet sempatektomi, sempatik sinirlerde rejenerasyon veya denervasyon sonrası katekolamin hipersensitivitesidir. Bu nedenle cerrahi tedavinin kesin endikasyonları uzun süredir yakınmaları devam edip medikal tedaviye dirençli birincil Raynaud fenomeni ile medikal tedaviye cevap vermeyen arteriyel tıkanma nedeni dijital iskemili hastalara uygulanımıdır [11,27].

İskemik parmak ülserleri sık görülmemekle birlikte %50'sinden fazlasında eşlik eden hipersensitivite anjitis, ateroskleroz ve Buerger gibi üç ana konnektif doku hastalığı etyolojiyi doğurur. Bunların sempatektomi veya vazodilatör ilaç infüzyonu ile iyileşme hızı %80-85'dir ve ortalama tedavi süresi dört haftadır [7,13].

Servikotorasik sempatektomi açısından cerrahi olarak üç yaklaşım şekli mevcuttur: transaksiller, supraklaviküler ve posterior. Hepsinde de görülen ortak komplikasyonlar duktus torasikusun, periferik sinir köklerinin ve azigos veninin yaralanabilmesi gibi potansiyel olasılıklardır. Yine 1. torasik ganglion ile Stellare ganglionun çıkarılması halinde Horner Sendromu'nun geçici ve kalıcı formuyla karşılaşabilmektedir [27]. Konnektif doku zemininde gelişen sekonder Raynaud Sendromu'nda sempatektominin effektivitesinin düşük olmasının başlıca nedeni terminal dijital arter oklüzyonlarının var olmasıdır. Oysa distal mikroembolizasyon veya mesleki travma sonrası oluşan sekonder formda terminal dijital arterler korunduğundan oklüzyon progressif olmamakta ve bu grup sempatektomiden yarar görmektedir [27,28]. Morbiditenin azaltılması dışında sonuçlarının kısa dönem için etkili olması ve farmakolojik alternatiflerinin varlığı nedeniyle torakoskopik sempatektominin endikasyonları çok sınırlıdır [26,29]. Nadir olarak uygulanan ve uzun dönem sonuçlarına ait geniş olgu serileri bulunmayan ileri dönemdeki Raynaud Sendromu'nda gerçekleştirilen dijital sempatektomi ile ulnar arter veya oklüde palmar arkın yeniden yapılandırımı sağlanabilmektedir [27]. Raynaud fenomeninde tüm tedaviler semptomatik olup küratif özellikle tedavisi yoktur. Hastaların %90'ı soğuk ve tütün kullanımından sakınmakla tedavi edilir, ilaç tedavisine gerek kalmaz. Kalan %10'luk grup da elde edilen sonuçlarının diğerlerine göre biraz daha iyi olduğu kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilir ve %50 oranında semptomatik düzelmeye sağlar. Servikotorasik veya dijital sempatektomi diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu hallerde son bir alternatif yaklaşım olarak denenebilir. Sonuç olarak 1862 yılında Maurice Raynaud'un da bildirdiği gibi bu fenomen tam olarak aydınlatılmamış olup sağaltımı için radikal çözümler geliştirilememiştir.

Kaynaklar

1. Belch JJ. The phenomenon, syndrome and disease of Maurice Raynaud. Br J Rheumatol 1990;29:162-7.
2. Cleophas TJM, Niemeyer MG. Raynaud's syndrome, an enigma after 130 years. Angiology 1993;3:196-209.
3. Priollet P, Vayssairat M, Hausset E. How to classify Raynaud's phenomenon: Long-term follow-up study of 73 cases. Am J Med 1987;83:494-501.
4. Tse S, Lubelsky S, Gordon M, et al. The arthritis of inflammatory childhood myositis syndromes. J Rheumatol 2001;28:192-7.
5. Wingley FM. Raynaud's phenomenon. Curr Opin Rheumatol 1993;5:773-84.
6. Porter JM, Friedman EI, Mills JL Jr. Raynaud's syndrome: Current concepts and treatment. Med Trib Ther 1988;29:23-8.
7. Azuma T, Onhashi T, Salsaguchi M. An approach to the pathogenesis of "white finger" induced by vibratory stimulation: Acute but substained changes in vascular responsiveness of canine hindlimb to noradrenaline. Cardiovasc Res 1980;14:725-31.
8. O'connor CM. Raynaud's phenomenon. J Vasc Nurs 2001;19:87-92.
9. Tucker AT, Pearson RM, Cooke ED, Benjamin N. Effect of nitric-oxide-generating system on microcirculatory blood flow in skin of patients with severe Raynaud's syndrome: A randomised trial. Lancet 1999;354:1670-5.
10. Coffman JD. Pathogenesis and treatment of Raynaud's phenomenon. Cardiovasc Drugs Ther 1990;4:45-9.
11. HC Urschel Jr. Dorsal sympathectomy and management of thoracic outlet syndrome with VATS. Ann Thorac Surg 1993;56:717-20.
12. Krasna MJ, Jiao X, Sonett J, Gamliel Z, King K. Thoracoscopic sympathectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2000;10:314-8.
13. Mc Lafferty RB, Edwards JM, Taylor LM Jr, Porter JM. Diagnosis and long-term clinical outcome in patients presenting with hand ischemia. J Vasc Surg 1995;22:361-6.
14. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. Rheum Dis Clin North Am 1990;16:11-6.
15. Edwards JM, Porter JM. Raynaud's syndrome and small vessel arteriopathy. Semin Vasc Surg 1993;6:56-65.
16. Kanzler M. Polyarthritits and cryoglobulinemia with colon carcinoma. Journal Article 1995;76:81-90.
17. Perlemuter G, Guillemin L, Legman P, Weiss L, Chaussade S. Cryptogenetic multifocal ulcerous stenosing enteritis: An atypical type of vasculitis or a disease mimicking vasculitis. Gut 2001;48:333-8.
18. Ignatova TM, Aprosina ZG, Belokrinitkaia OA, Popova IV, Siutkin VE. Myocarditis, polymyositis and Raynaud's syndrome in female patient with chronic hepatitis C. Ter Arkh 1999;71:56-8.
19. Chemla ES, Raynaud A, Mongredien B, et al. Forearm arteries entrapment syndrome: A rare cause of recurrent angioaccess thrombosis. J Vasc Surg 2001;34:743-7.
20. Bolster MB, Maricq HR, Leff RL. Office evaluation and treatment of Raynaud's phenomenon. Clev Clin J Med 1995;62:51-61.

21. Smith CD, McKendry RJR. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1982;2:1229.
22. Yetkin U, Kestelli M, Karabay Ö, ve ark. Raynaud fenomeninde konservatif medikal tedavi modalitelerimizin deęerlendirilmesi. XI. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi, Antalya, Nisan 19-23, 2002.
23. Levy Y, Sherer Y, Shoenfeld Y. Iloprost treatment of finger gangrene in a patient with Raynaud's syndrome. *Isr Med Assoc J* 2000;2:960-1.
24. Boubakri C, Bouchou K, Guy C, Roy M, Cathebras P. Masseter pain: An little known, undesirable effect of iloprost. *Presse Med* 2000;29:1935-6.
25. O'Reilly MJG, Talops G, Robert VC, et al. Controlled trial of plasma exchange in treatment of Raynaud's syndrome *Br Med J* 1979;1:1113-9.
26. Gordon A, Zechmeister K, Collin J. The role of sympathectomy in current surgical practice. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:129-37.
27. Heuberger J, Furrer M, Habicht J, Inderbitzi R. The indications for and results of video thoracoscopic sympathectomy. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:817-21.
28. Pertsov VI. Desympathization of arteries in blood circulation disorders of upper extremities. *Klin Khir* 2001;2:18-20.
29. Trignano M, Boatto R, Mastino GP, et al. Video-thoracoscopic sympathectomy in the treatment of Raynaud's disease and palmar hyperhidrosis. *Minerva Chir* 2000;55:17-23.