

RAYNAUD HASTALIĞININ TEDAVİSİ Management of Raynaud's Disease

Yiğit AKÇALI¹

Özet: Raynaud hastalığı veya primer Raynaud fenomeni, özellikle genç kadınlarda soğuğa yanıtta aşırı kütanöz vazokonstriksiyonla karakterizedir. Raynaud hastalığı, sekonder bir etyolojiyle birlikte bulunan Raynaud sendromundan ayrılmalıdır. Primer Raynaud fenomeninin geleneksel tedavisi soğuktan korunma ve vazodilatörlerin kullanımudur. Cerrahi tedavi şiddetli ve ilerleyici Raynaud hastalıklı hastalarda yararlı olabilir.

Abstract: Raynaud's disease or primary Raynaud phenomenon, is characterized by excessive cutaneous vasoconstriction in response to ambient cold; it is common particularly in younger women. Raynaud's disease must be differentiated from Raynaud's syndrome, which is associated with a secondary etiology. Traditional treatment of primary Raynaud's phenomenon is cold avoidance and the use of vasodilators. Surgical management may prove useful in patients with severe and progressive Raynaud's disease.

Anahtar Kelimeler: Raynaud hastalığı, Tedavi

Key Words: Raynaud's disease, Therapeutics

Raynaud hastalığını ("vasoconstructive Raynaud's syndrome", "primary Raynaud's phenomenon", morbus Raynaud), 1862'de Maurice Raynaud, *ekstremitelerin lokal asfiksisi ve simetrik gangreni* ("L'asphixie locale et de la gangrene symetrique des extremities") olarak ilk kez tanımladı; 1901'de Hutchinson, epizodik dijital vazokonstriksiyonunda "Raynaud fenomeni" terimini önerdi; 1930'da Thomas Lewis, lokal soğukluk uyarımına bağlı olarak dijital arterlerin duyarlılığının artması olarak hastalığı yorumladı; 1932'de Allen ve Brown, Raynaud krizini tanımladılar ve Raynaud hastalığını, eşlik eden herhangi bir hastalık süreci olmayan idyopatik kategoriye soktular; ve 1957'de Gifford ve Hines, ilk tipik Raynaud semptomlarına eşlik eden bozuklukları tanımladılar [1, 2].

Raynaud hastalığı (RH), genellikle 18-35 yaşlarında (hastaların % 80-90'ında <40yaş), özellikle kadınlarda (%80) ,baskın ve çoğunlukla simetrik

(bilateral) olarak el ve parmaklarını (ek olarak, olguların %10-50'sinde ayak ve parmaklarını, bazen burun, çene ve kulakları da) tutan, organik bir lezyon olmaksızın, soğuk veya emosyonel strese bağlı olarak (olguların %25'inde), digital arteriollerdeki (ve çok küçük dermal damarlardaki) paroksizmal konstriksiyonun sonucu palor, siyanozis ve rubor içeren intermittent trifazik dijital renk değişiklikleriyle karakterize, familial olabilen, idyopatik bir hastalıktır.

Intermittent trifazik renk değişikliğinin yorumu: Şiddetli vazospasm sonucu kapillerlere kan gidemez ("lokal senkop") ve deride solukluk ("palor") oluşur. Vazospasm daha az olduğunda dolaşım yavaş da olsa sürer ve kapillerdeki redükte hemoglobin miktarı artarak deri rengi mavi-mora döner ("siyanoz"). Vazospasm ortadan kalkınca, olası anoksik evrede biriken doku metabolitlerine bağlı olarak vazodilatasyon ve reaktif hiperemi ortaya çıkar ("rubor") [1]. Hastalardaki arteriyel vazokonstriksiyonun büyük ölçüde artmış gücünün mekanizması bilinmiyor. Bugünkü kuram, arteriyel adreno reseptör veya adreno reseptör-immün kompleks interaksyonunda kalitatif veya kantitatif bir değişme merkezindedir. Bu hastaların oda

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 Kayseri
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi, Prof.Dr.¹

Geliş tarihi: 14 Temmuz 1999

sıcaklığında normal dijital arteriyel basınçları vardır. Ancak akım azalmıştır, ki bu artmış istirahat arteriyel direnci gösterir [4]. Mikrosirkülatuar akım, aktive trombosit kümeleri, rijid kırmızı ve beyaz kan hücreleri ve yıkılmış endotelium tarafından engellenir. Onlar aynı zamanda, pıhtılaşma basamaklarını ("clotting cascade") ve trombozisi tetikleyebilen vazoaaktif/vazokonstriktif bileşikler salgılar. Vazospazm yalnızca parmaklarla sınırlı değildir ve, örneğin, dil ve burun, ve kalp, özefagus veya akciğer gibi visseral organları ve serebral sirkülasyonu da tutabilir [2]. Kadın sex hormonlarındaki fluktuasyonlar premenapozal kadınlarda gözlenen RF'nin yüksek prevalansından sorumlu olabilir. Bu hormonların santral ve periferik termoreseptörleri etkilediği bilinir. Menstrüel siklus dijital kan akımı üzerinde soğüğün etkisindeki değişikliklere eşlik eder [5].

Raynaud hastalığında (RH) semptomlar, Raynaud sendromuyla (RS) kıyaslandığında daha hafif olmaya eğilir. Bu semptomlar soğuk mevsimlerde daha kötüleşir ve sıcaklarda gözden yiter veya azalır. Bu manifestasyonların başlangıcı çoğunlukla tedricidir. Başlangıçta, yalnızca her iki elin bir veya iki parmağının uçları tutulur, ancak daha sonra tutulum parmakların daha proksimal parçalarına uzanır. Başparmaklar nadiren etkilenir. Ayak parmaklarının tutulumu daha azdır ancak sıklıkla el ve parmaklardaki vazomotor değişikliklerle birlikte oluşur. Hastalar çoğunlukla içedönük, sinirli yapıdadırlar [6]. Migren (%50) ve menstrüel disfonksiyon gibi endokrin bozuklukları vardır. 15-60 dakika sürebilen klasik tabloda, vazospastik krizler sırasında, el parmakların da ve uçlarda uyuşma, beyazlaşma ve balmumu görünümü ortaya çıkar ("Reil'in öluparmakları" veya "chalky white"). Bir süre sonra spazm yiter ve parmaklar parlak ruborosiyantik bir renk alır [3]. Aynı zamanda karıncalanma, iğnelenme ve ağrı da oluşabilir ("Raynaud fenomeni"). Hastalık ve kriz süreleri uzadıkça trofik bozukluklar gelişir. Deri incilir, eşnekliliği yiter ve düzleşir; subkütan doku atrofiye uğrar ve sertleşir; kıllar dökülür ("sclerodactylia"). Daha sonra subkütan ödem ve fibrozis ve ilerlemiş olgularda kalsinozis saptanır. Parmak uçlarında çok

ağrılı, küçük, yüzeysel ve simetrik (bir elin hangi parmağında ülser varsa öteki elin de, çoğunlukla, o parmağında) ülserler vardır ve küçük nekrotik alanlar oluşabilir. Krizler sırasında eller hafif siyanotiktir [1-3].

Soğuğa ekspozür veya emosyonel stimuluslarla indüklenen dijital palor veya siyanozun öyküsü, hastanın elini 30 sn. süreyle bir buzlu suya daldırma testiyle ("ice water immersion test") doğrulanabilir. Bir "thermistor probe" uyla saptanabilen parmak pulpasından alınan dijital temperatür, normal bireylerde 10 dakika veya daha az bir sürede "preimmersion" düzeylere gelirken, Raynaud sendromlu hastalarda bu çok daha uzun bir süre alır. Test spesifiktir ancak çok sensitif değildir [2]. Primer RF (RH) ve sekonder RF (RS) ayırıcı tanısı, *epidemiyolojik* (RF'nin, yani, vazospazmın, aile öyküsü; başlangıç yaşı; cins), *klinik* (krizlerin dijital topografisi, başparmak tutulumu; RP'nin asimetrisi; işlevsel şiddet; yaz günlerindeki seyir; oluşum koşulları) ve *laboratuvar tetkikleri*yle (dijital pletismografik soğuk test-soğuğa dijital vasküler reaktivite) yapılır. RF'li hastalarda tedavi kontrolü olarak "local cold exposure test" için, "laser Doppler flux (LDF)" ve "capillary red blood cell velocity (CBV)" senkronize olarak kullanılabilir [7].

Profilaksi esestir. Hafif olguların başlangıç tedavisinde, krizlerin oluşumuna yol açan durumlardan (vazospastik ilaçlar gibi bilinen presipitan faktörlerden) kaçınılır. Ellerin ve vücudun sıcak tutulması, soğuk havalarda ısıtıcı ajanlar, "Abel" ayakkabıları ve aynı zamanda elektrikle ısıtılmış eldivenler ve çoraplarla soğuktan korunma etkilidir, ancak kimi hastalar için bunlar gereğinden çok hantal ve rahatsız edici olabilir. Yazın denize girerken bile sıcak saatlerin yeğlenmesi önerilir. Sigara yasaklanmalıdır [8,9]. Menapoz belirtileri ilk ortaya çıkan ya da menstrüel krizlerin arttığı olgularda hafif östrojen hormonları verilebilir. Hafif olgularda, "naftidrofuryl", "inositol nicotinate" ve "pentoxifylline" gibi, -başağrısı ve "flushing" gibi yan etkilerin daha az problematik olduğu-, basit vazodilatörler yararlıdır. RF tedavisinin "gold

standart"ı bir kalsiyum kanal anatagonisti/blokeri olan nifedipindir. Bununla birlikte "full dosage" ayak bileği şişmesi, baş ağrısı ve "flushing"le sınırlanabilirse de yan etkiler "retard" veya uzun-etkili preparasyonlarla azaltılabilir. Yan etkiler, diltiazem gibi daha yeni kalsiyum kanal antagonistleriyle de azaltılabilir, ancak pahalıdır. Yararlı, artırılmış kazanç vazodilatörlerle kombinasyon terapiyle de başarılıdır [8]. Prostaglandin analoglarını içeren daha yeni tedaviler etkilidir, ancak onların parenteral verilimi gibi dezavantajı vardır ve henüz ülkemiz kodeksinde bulunmamaktadır. Eğer nifedipin yetersizleşirse, bir başka kalsiyum kanal blokeri, ACE inhibitörü veya dibenzilin kullanılır. Dijital ülserasyonlu hastalar nifedipin, pentoksifilin ve antibiyotiklerle tedavi edilirler [9]. Ketanserin ve "calcitonin gene-related peptide"ın geleceği parlak görünürken esansiyel yağ asit supplementasyonu etkilidir [8].

Sempatik blokaj yararlı olabilir. Ancak en doyurucu tedavi cerrahidir. Bulguların ilerlediği ve trofik bozuklukların belirdiği hastalarda konvansiyonel veya torakoskopik (VATS) servikal ya da torakal sempatektomi endikasyonu vardır. Çalışmamızca, -yaklaşık olarak-, her on hastadan birine torakal sempatektomi yapılmıştır. VATS ile sempatektomi, çok yakın bir gelecekte, konvansiyonel sempatektominin yerini alacaktır. Lomber sempatektomi (konvansiyonel / çölyoskopik) alt ekstremiteleri tutan RF'nin tedavisinde önemli bir rolü vardır [8,10].

Anabilim Dalı'mızda son ondokuz yılda 52 hasta, RH tanısı almıştır. Hastaların çoğu soğuktan korunma ve sigaranın bırakılması gibi önlemler ve ağırlığını uzun-etkili nifedipinin (Adalat-Crono, 30 mg tablet) oluşturduğu medikal tedaviyle sağılmıştır. Üçü erkek olan beş hastaya (%9.6). medikal tedaviye karşın şiddetli Raynaud krizi (RF) nedeniyle, ikisi video-yardımlı torakoskopik yolla olmak üzere, bilateral torakal sempatektomi yapılmıştır. Bu hastalardan 16 yaşındaki bir genç

kıza alt ekstremitede birlikte bulunan vazospastik kriz nedeniyle konvansiyonel lomber sempatektomi de eklenmiştir (%20). Tedavi süresince hastalar semptomsuz kalmış, yani parmaklarda karıncalanma, ağrı ve intermitten trifazik diskolorasyonu göstermemiştir. Cerrahiye giden hiçbir hastamızda torakal sempatektomiye ait majör bir komplikasyon olmamış, ancak bir hastamızda, cerrahiden 11 ay sonra yakınmalar yinelenmiştir.

Raynaud sendromu veya sekonder RF, çoğunlukla ellerde, birçok hastalığın seyri sırasında, onlara sekonder olarak oluşan RF'nin, etyolojisi bilinen semptomlar kompleksidir. Sekonder RF'nin en sık nedenleri skleroderma, -bloker kullanımı, karpal tünel sendromu ve romatoid artritir [11]. RS'nda etyolojiye yönelik tedaviye ek olarak hafif şiddetteki hastalıkta palyasyon için eldiven giyilmesi, soğuktan korunma ve tütünün yasaklanması önerilir. Bu protokolün yetersizleştiği hastalar uzun-salınımlı nifedipinle (30 mg, gece yatarken) tedavi edilirler. Bu tedavi krizlerin şiddetini ve sıklığını %70-80 azaltır, ancak hastaların %20-50'sinde intolerabl yan etkiler gelişebilir. Sabunlu suyla yıkama ve ıslak gaz bez veya Silvadene krem salık verilir. Eğer kronik iyileşmeme veya inatçı ağrı varsa bazen parmak ucu amputasyonu yapılabilir. Şiddetli RS'lu hastalarda (>5/gün veya >10/haftalık krizler), "H-O-U therapy" (ısı, ozon ve morötesi ışıkla "pre-treated" sitratlı otolog kanın küçük dozlarda "re-injection"u) yararlı olabilir [12]. Oral prostaglandinler, terapötik ajanlar olarak geleceği parlaktır [13]. Antioksidanlar, RF'in etkili tedavisi olarak önerilmiştir [14].

Sonuç olarak, genel popülasyonunun %3-25'ini etkileyebilen ve vazospasm, endotelial hücre değişiklikleri ve hemoreolojik faktörleri içeren patofizyolojik görünümüleriyle [9,13,15], primer ya da sekonder Raynaud fenomeninin tedavisi, farmakolojik, fizik medikal ve cerrahi disiplinlerin entegre kapsamlı bir çabasını gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Akçalı Y. *Vasküler Cerrahi: Arteriyel ve lenfovöz hastalıklar-I, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları*, No. 52, Kayseri, 1999, s.108-113.
2. Porter JM. *Raynaud's syndrome and associated vasospastic conditions of the extremities*. In Rutherford RB (ed) *Vascular Surgery*, WBSco., London, 1984, p.697-707.
3. DeGowinEL, and DeGowinRL. *Diagnostic examination*. 3rd ed. Newyork: Macmillan Publishing co., 1976:415-25.
4. Cooke JP, Creager SJ, Scales KM, et al. *role of digital artery adrenoceptors in Raynaud's disease*. *Vasc Med*, 1997, 2:1-7.
5. Greenstein D, Jeffcote N, Ilsey D, Kester RC. *The menstruel cycle and Raynaud's phenomenon*. *Angiology*, 1996, 47:427-36.
6. Brand FN, Larson MG, Kannel WB, McGuirk JM. *The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study*. *Vasc Med*, 1997, 2:296-301.
7. Hahn M, Klyscz T, Jünger 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.
8. Belch JJ, Ho M. *Pharmacotherapy of Raynaud's phenomenon*. *Drugs*, 1996, 52:682-95.
9. Landry GJ, Edwards JM, Porter JM. *Current management of Raynaud's syndrome*. *Adv Surg*, 1996, 30:333-47.
10. Claes G, Drott C, Göthberg G. *Thoracoscopic sympatricotomy for arterial insufficiency*. *Eur J Surg Suppl.*, 1994: 572:63-4.
11. Grassi W, DeAngelis R, Lapadula G, et al. *Clinical diagnosis found in patients with Raynaud's phenomenon: a multicentre study*. *Rheumatol Int*, 1998, 18:17-20.
12. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, et al. *Treatment of severe Raynaud's syndrome by injection of autologous blood pretreated by heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy*. *Int Angiol*, 1997, 16:250-4.
13. Wigley FM, Flavahan NA. *Raynaud's phenomenon*. *Rheum Dis Clin North Am*, 1996, 22:765-81.
14. Cerinic MM, Generini S, Pignone A. *New approaches to the treatment of Raynaud's phenomenon*. *Curr Opin Rheumatol*, 1997, 9:544-56.
15. Bolster MB, Maricq HR, Leff RL. *Office evaluation and treatment of Raynaud's phenomenon*. *Cleve Clin J Med*, 1995, 62:51-61.