

BÖLÜM 13

RAYNAUD FENOMENİ

Elif ALTUNEL KILINÇ¹

GİRİŞ

Raynaud fenomeni, dijital arterlerin anormal vazokonstriksiyonunun neden olduğu ağrılı vasküler bir durumdur(1). El ve ayak parmaklarının küçük arterlerinde tekrarlayan geçici vazospazm ile karakterizedir(2). Klasik klinik tablo cilt renginde beyaz, mavi ve kırmızı sırasıyla gerçekleşen renk değişikliği şeklindedir. Beyaz renk değişikliği iskemi, mavi renk değişikliği siyanoz, kırmızı renk değişikliği ise reperfüzyon ile ilişkilidir(1). Raynaud fenomeni altta yatan tıbbi durum veya tedaviye sekonder olabileceği gibi, altta yatan hiçbir sebebin bulunmadığı primer raynaud fenomeni şeklinde de olabilir. Bu ayrımı yapmak tedavi süreci için önemlidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Raynaud fenomeni popülasyonunun %3-5'inde görülür ve kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 4 kat fazladır(3). Genellikle 30 yaş civarında ortaya çıkar. Hastaların %80-90 kadarı primer raynaud fenomenidir(4). Altta yatan hastalığa sekonder raynaud fenomeni daha nadir görülür.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Raynaud fenomeninin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bazı genetik faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Primer raynaud fenomenli hastaların yaklaşık yarısında, özellikle genç kadın hastalarda aile öyküsü vardır. Kadınlarda raynaud fenomeninin daha fazla görülmesinin, cinsiyet hormonlarının vazoaktif etkisine sekonder olduğu düşünülmektedir. Primer raynaud fenomeni etyolojisinde kadın cinsiyetin dışında, soğuk iklimde yaşama, düşük ağırlık, sigara içme, el ile yapılan işle uğraşma, aterosklerotik hasta-

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., elifaltunel@hotmail.com

lık ve psikolojik bozukluklar yer alır (5). Sekonder raynaud fenomeni ise altta yatan hastalıklara bağlı olarak gelişir. Bu nedenler Tablo-1 de gösterilmiştir(6).

KLİNİK BULGULAR

Raynaud fenomeni klasik olarak, önce beyaz (iskemik faz), ardından mavi veya siyanoz (deoksijenizasyon fazı) ve sonrasında kırmızı veya eritem (reperfüzyon fazı) ile karakterize 3 evreden oluşur. Klinikte tipik olarak en çok ellerde olmakla birlikte ayak parmakları, burun, kulak memesi ve meme uçlarında dahi görülebilir. Raynaud fenomeni tanısını koyduktan sonra en önemli adım primer ve sekonder ayırıcı tanısını yapmaktır. 40 yaş üstü başlangıç, erkek cinsiyet, asimetrik ataklar, dijital ülser varlığı ön planda sekonder raynaud fenomenini düşündürür. Primer raynaud fenomeni genellikle iyi huylu bir durumken, sekonder raynaud fenomeni dijital iskemi ve kangren gibi klinik durumlarla kendini gösterebilir. Kapilleroskopi primer-sekonder ayırımında yardımcı olabilecek ucuz, hızlı sonuç alabileceğimiz ve girişimsel olmayan bir muayene tekniğidir(7). Kılcal damarların cilt yüzeyine paralel uzandığı tırnak diplerine yapılır. Dermatoskop, stereomikroskop, oftalmoskop veya videokapilleroskopi kullanılabilir(8,9).

TANI

Raynaud fenomeninde tanı klinik olarak konulur. Klasik beyaz-mavi-sarı şeklindeki renk değişimini görmemiz tanı için yeterlidir. Ancak tanı koymak raynaud fenomeni için yeterli değildir. Mutlaka primer-sekonder ayırımını yapmak gerekir. Özellikle altta yatan, ikincil bir bağ dokusu hastalığını atlamamak elzemdir. Raynaud fenomeni sistemik sklerozun (SSk) en sık görülen özelliğidir. SSk tanılı hastaların %95'ine raynaud fenomeni eşlik eder(10). Raynaud fenomeni ile başvuran hastaların tamamından antinükleer antikorların (ANA) çalışılması önerilmektedir(11).

Raynaud fenomeni olan hastalarda özellikle sekonder raynaud fenomeni ile ilişkili hastalıkların belirtilerine odaklanarak ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Parmaklarda cilt kalınlaşması (sklerodaktili), deri altı kalsiyum birikimini gösteren kalsinozis kutis, telenjektaziler altta yatan bağ doku hastalıklarına işaret edebilir. Periferik nabızlar kontrol edilmeli, mutlaka bilateral palpe edildiğinden emin olunmalıdır. Nabızların palpabl olmadığı durumda arteriyel doppler ultrasound yapılması uygun olacaktır(12,13).

Kapilleroskopi primer ve sekonder raynaud fenomeninin ayırımında kullandığımız bir muayene tekniğidir. Primer raynaud fenomeninde normal kapilleroskopi bulguları vardır. Kılcal damarlar uniform, düzenli olarak dağılım gösteren ve saç tokası (firkete) benzeri görünümüne sahiptir. Sekonder raynaud fenomeninde ise genişlemiş hatta dev kılcal damarlar, kanama odakları, avasküler alanlar, neoanjiyoogenez görülebilir(14).

TEDAVİ

Primer raynaud fenomeni olan birçok hastada ilaç tedavisine gerek olmazken, bağ doku hastalıkları ile ilişkili raynaud fenomenli hastaların çoğu ve özellikle SSk'ya eşlik edenlerin tedavi ihtiyacı vardır(15). Birinci basamak tedavi öncelikli olarak hasta eğitimini ve yaşam tarzı değişikliklerini kapsar(4). Bunlar soğuktan kaçınma, sigarayı bırakma gibi koruyucu tedavilerdir ve tüm hastalara önerilmelidir. Farmakolojik tedavide ise birinci basamak tedavi kalsiyum kanal blokörleridir(16). İkinci basamak tedavi klinisyenler arasında farklılık göstermekle birlikte fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri özellikle SSk ilişkili raynaud fenomeninde sık kullanılmaktadır(17,18). İkinci basamak tedaviler kalsiyum kanal blokörlerinin yanına eklenebilir veya tek başına verilebilir. PDE5 inhibitörlerinin yanı sıra anjiyotensin-2 reseptör antagonistleri, alfa blokörler, oral nitratlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de ikinci basamak tedavi seçenekleri arasındadır(19). Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR), SSk'ya eşlik eden raynaud fenomeninde selektif serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetini de önermektedir(20).

Komplike raynuod fenomeni (dijital ülser/iskemivarlığı) tedavisinde intravenöz iloprost tedavisi önerilir. Bu tedavi atakların sıklığını ve şiddetini azaltır ve dijital ülserleri iyileştirir(21, 22). Raynaud fenomeninde antiplatelet tedavi için kesin bir öneri bulunmamaktadır. Ancak komplike olmuş hastalarda bu tedavi çoğu hekim tarafından uygulanır. Ayrıca analjezikler, antibiyotikler (enfekte dijital ülser), statinler, topikal nitratlar dahil olmak üzere birçok medikal tedavi mevcuttur. Medikal tedavinin yeterli olmadığı ve şiddetli seyreden raynaud ile birlikte dijital ülseri ve kritik iskemisi olan hastalarda dijital sempatektomi düşünülmelidir(20). Botulinum toksin enjeksiyonları da şiddetli raynaud fenomenli hastalarda önerilen tedavi seçenekleri arasındadır(23).

Tablo 1. Sekonder Raynaud Sendromu Etyolojisi (7)

1.Kollagen doku hastalıkları Skleroderma – CREST Sendromu Sistemik lupus eritematozus (SLE) Romatoid artrit Dermatomiyozitis, polimiyozitis Hepatitis B antijenine bağlı vaskülit Sjögren Sendromu Henoch-Schönlein purpurası Reiter Sendromu Mikst Konnektif doku hastalığı	2. Travmatik Direkt arter travması Vibrasyon travması Elektrik çarpması Termal travma (soğuk) Hipotenar-hammer Sendromu Piyano çalmak
3.Tıkayıcı arter hastalıkları Thromboanjitis obliterans Arteriyosklerozis obliterans Akut Arter Tıkanmaları (periferik embolizasyon) Torasik outlet sendromları	4. İlaçlara bağlı Ergot Alkaloidleri Beta Adrenerjik reseptör blokerleri Vinblastin Sisplatin Vinil klorid Bleomisin
5. Nörolojik Spinal kord tümörleri Karpal Tünel Sendromu Poliomiyelitis	6. Hematolojik Kriyoglobulinemi Soğuk aglütininler Multipl myeloma Dissemine intravasküler koagülasyon Waldenstrom makroglobulinemisi
5. Pulmoner hipertansiyon	8. Diğerleri Neoplaziler Kronik böbrek yetmezliği Paraneoplastik sendrom Hipotiroidizm

Endotelin-1 reseptör antagonistleri (Bosentan), SSK'lı hastalarda tekrarlayan ülserlerin önlenmesi için endikedir. Ancak diğer bağ doku hastalıklarında, hastalık mekanizmaları farklı olabileceğinden endikasyonu yoktur(23)

KAYNAKLAR

1. Maciejewska M, Sikora M, Maciejewski C et al. Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis. *J Clin Med.* 2022 Apr 28;11(9):2490. doi: 10.3390/jcm11092490. PMID: 35566614; PMCID: PMC9105786.
2. Sezer M. , Çelikel E. , Aydın F. Et al. Evaluation of Primary and Secondary Raynaud's Phenomenon in Childhood. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2022; 1-6.

3. Anderson PO. Drug Treatment of Raynaud's Phenomenon of the Nipple. *Breastfeed Med*. 2020 Nov;15(11):686-688. doi: 10.1089/bfm.2020.0198. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32700966.
4. Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Nov 2;80(11):658-664. doi: 10.12968/hmed.2019.80.11.658. PMID: 31707892.)
5. Pauling, J.D., Hughes, M. & Pope, J.E. Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol* **38**, 3317–3330 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04745-5>
6. Yekin U, Gurbuz A. . Current Approach To Raynaud's Phenomenon. *Turk Gogus ve Kalp Damar cerrahi dergisi* 2002;10:56-62
7. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med*. 2016 Mar-Apr;113(2):123-6. PMID: 27311222; PMCID: PMC6139949.)
8. Baron M, Bell M, Bookman A, et al. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1268–74.
9. Hughes M, Moore T, O'Leary N, et al. A study comparing videocapillaroscopy and dermoscopy in the assessment of nailfold capillaries in patients with systemic sclerosis-spectrum disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1435–42]
10. F.M. Meier, K.W. Frommer, R. Dinsler, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*, 71 (2012), pp. 1355-1360
11. C.E. Pain, T. Constantin, N. Toplak, et al. Paediatric Rheumatology European Society (PRES) Juvenile Scleroderma Working Group. Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. *Clin Exp Rheumatol*, 34 (Suppl 100) (2016), pp. S200-S206
12. Sharp C, Akram Q, Hughes M, Muir L, Herrick AL. Differential diagnosis of critical digital ischemia in systemic sclerosis: Report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:209–16.
13. Haque A, Cleveland T, Powell L, et al. Large vessel disease as a potentially treatable cause of devastating critical digital ischaemia in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2020;39:2823–4.
14. Maricq HR, Carwile LeRoy E. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973;16:619–28.
15. P. Moinzadeh, G. Riemekasten, E. Siegert, et al. Vasoactive therapy in systemic sclerosis: real-life therapeutic practice in more than 3000 patients. *Rheumatol*, 43 (2016), pp. 66-74
16. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Feb;34(1):101474. doi: 10.1016/j.berh.2019.101474. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32007400
17. O. Kowal-Bielecka, J. Fransen, J. Avouac, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 76 (2017), pp. 1327-1339
18. A. Fernandez-Codina, E. Canas-Ruano, J.E. Pope. Management of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis - a practical approach. *J Scleroderma Relat Disord*, 4 (2019), pp. 102-110
19. A.L. Herrick. Evidence based management of Raynaud's phenomenon, *Ther Advances Musculoskeletal Dis*, 9 (2017), pp. 317-329
20. O. Kowal-Bielecka, J. Fransen, J. Avouac, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 76 (2017), pp. 1327-1339
21. F.M. Wigley, R.A. Wise, J.R. Seibold, et al. **Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study**, *Ann Intern Med*, 120 (1994), pp. 199-206
22. J. Pope, D. Fenlon, A. Thompson, et al. **Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis**, *Cochrane Database Syst Rev*, 2 (2000), p. CD000953
23. A. Herrick, L. Muir. Raynaud's phenomenon (secondary). Clinical Evidence (Online). *Clin Evid*, 2014 (2014), p. 1125