

Vazospastik Damar Hastalıkları

Vasospastic Disorders: Pathogenesis and Management: Review

Murat KADAN,^a
Kubilay KARABACAK,^b
Erkan KAYA^a

^aKalp Damar Cerrahisi AD,
GATA, Ankara
^bKalp Damar Cerrahisi Kliniği,
Mareşal Çakmak Asker Hastanesi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 15.06.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat KADAN
GATA,
Kalp Damar Cerrahisi AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
muratkadan@yahoo.com

ÖZET Vazospastik damar hastalıkları terimi, ilk tanımlandığı 19. yüzyılın ortalarından bu yana halen üzerinde araştırma ve çalışmaların devam ettiği bir grup hastalığı kapsamaktadır. Altta yatan sistemik hastalığa sekonder gelişen formlar dışında genellikle benign seyirli olması nedeniyle çoğu zaman göz ardı edilen bu hastalığın etyopatogenezi halen tam açıklanamamıştır. Özgün tanı metotlarının olmaması nedeniyle toplumdaki insidansı net olarak bilinmeyen bu hastalık, özellikle genç yaş grubunda hayat kalitesinde bozulma ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Tanı konulmasındaki zorluk kadar tedavi etkinliğinin de düşük olması, bireylerin hayatında önemli derecede fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Bu yazıda, çoğu zaman göz ardı edilmiş olan bu hastalık grubunun temel özelliklerini, güncel tanı ve tedavi metotlarını, klinik deneyimlerimizi de ekleyerek sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Vazospastik damar hastalığı; Raynaud hastalığı; livedo retikularis

ABSTRACT The term vasospastic disorder contains a group of diseases which are studied and investigated since their first description in 19th century. The etiopathogenesis of these disorders are not still clearly known because the disorder is almost ignored due to the benignity of its natural course except the subgroups, which are secondary to underlying another systemic disease. The disorder, whose incidence is not known certainly due to the lack of typical diagnostic methods, causes the deterioration of the quality of life and the loss of manpower, especially in young age groups. The low efficiency of treatment methods as the difficulty of the diagnosis causes the severe functional impairment in patients. In this paper, we aimed to present the basic features, current diagnostic methods and treatment options of this ignored disorders with adding our own clinical experiences.

Key Words: Vasospastic disorders; Raynaud's disease; livedo reticularis

Damar Cer Derg 2013;22(2):225-37

Vazospastik damar hastalığı, daha çok arteriolar düzeyde olmak üzere, tekrarlayıcı vazospazm ve bunun sonucunda gelişen semptomatolojiyi içeren bir hastalık grubudur. Hastalığa neden olan patofizyolojik mekanizmalar net olarak aydınlatılamamış olsa da, temel bozukluğun simpatik sinir sisteminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Değişik formları bulunan bu hastalıklar bütününde üst ekstremiteler tutulumu genelde alt ekstremitelere göre daha sıktır.¹ Güncel pratikte vazospastik damar hastalıkları, genelde subjektif bulguları olması ve mutlak tanısal testlerinin sınırlı olması nedeniyle gözden kaçabilmekte olup, bu nedenle kesin insidansı da bilinmemektedir.²

doi: 10.9739/uvcd.2013-36747

Copyright © 2013 by
Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği

RAYNAUD SENDROMU

GİRİŞ

Raynaud Sendromu (RS), soğuk teması ya da çeşitli emosyonel streslere bağlı olarak oluşan epizodik vazospazm ve buna bağlı gelişen el ya da ayak parmaklarında siyanoz ve solukluk ile karakterize olan bir hastalıktır. İlk defa 1862 yılında Maurice Raynaud, 25 hasta üzerinde yaptığı "Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities" başlıklı doktora tezinde bu hastalığı tanımlamıştır. Yirminci yüzyılın başlarında Hutchinson, altta yatan bir başka sistemik patolojiye sekonder gelişen tabloyu Raynaud Fenomeni olarak tanımlarken, etiyojisi bilinmeyen tabloları Raynaud Hastalığı olarak tanımlamak gerektiğini savunmuştur. Günümüzde Hutchinson'un teoremi kısmen kabul görmüş olsa da, genellikle etiyojisi bilinmeyen formlar Primer Raynaud Sendromu (PRS), altta yatan sistemik bir başka hastalığa sekonder olarak görülen formlar Sekonder Raynaud Sendromu (SRS) (Obstruktif form) olarak adlandırılmaktadır.^{2,3}

EPİDEMİYOLOJİ

Raynaud Sendromu ile toplumda oldukça sık olarak karşılaşmakta olup, prevalansı %3,3 ile %22 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir.³ Afrika-Amerika ve Asya toplumlarında kadın ve erkeklerde eşit oranlarda görülen bu sendroma, diğer toplumlarda kadınlarda daha sık rastlanılmaktadır (%3-12,5 a karşı, %6-20).^{3,4}

Carpentier ve ark. tarafından, Fransa'da yürütülen 14 yıllık bir çalışmada yeni tanı konulmuş RS'nin yıllık insidansının %0,25 olduğu, insidansın yaşla birlikte azaldığı ve zaman içerisinde hastaların yaklaşık %33'ünde semptomların gerilediği bildirilmiştir.⁵ Semptomların gerilemesine etki eden faktörler net olarak bilinmemekle birlikte, yaş ile birlikte artmış vasküler reaktivite üzerinde durulmaktadır.⁵

SINIFLANDIRMA

Daha önceden de bahsedildiği gibi RS, altta yatan sistemik hastalığın mevcudiyetine göre basitçe ikiye ayrılabilir; primer ve sekonder formlar. Bununla birlikte, primer ve sekonder formların ayrımı

için kriterler 1992 yılında LeRoy ve ark.nca ortaya konulmuş ve PRS tanı kriterleri şu şekilde sıralanmıştır: Epizodik akral siyanoz ve palor atakları, periferik vasküler hastalığın olmayışı, doku nekrozunun olmaması, normal kapilleroskopik bulgular, negatif antinükleer antikor (ANA) testi ve normal sedimentasyon değerleri.⁶

SRS kısmen de olsa daha ileri yaşlarda görülür. SRS'ye neden olan en sık hastalık sistemik skleroz olup, bunu diğer romatolojik hastalıklar takip eder. Diğer tüm romatolojik hastalıklarda olduğu gibi, serolojik çalışmalar ayırıcı tanıda önemli yer tutar. SRS'ye neden olan hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

PRS, SRS'ye göre daha iyi seyirli olup, 10 yıl içerisinde dijital ülser görülme insidansı yaklaşık %5 olarak bildirilmektedir. SRS de ise bu oran yaklaşık %50 olarak bildirilmekte ve bu olguların yaklaşık %20-25'i dijital amputasyon ile sonuçlanmaktadır.³ PRS nadiren de olsa zaman içerisinde bağ dokusu hastalığına (BDH) dönüşebilmekte olup, bu oran %5-19 arasında değişmektedir. Yapılan etiyojistik araştırmalar sistemik hastalık tanısını koyduracak bulguları olmayan (örneğin düşük titrede antinükleer antikor ya da normal kapilleroskopi gibi) kişilerde gelecekte BDH gelişme riskinin, normal bireylere göre %30 daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle PRS tanısı almış hastalar da belirli zaman aralıkları ile takibe alınmalıdır.⁷

Primer ve sekonder formun temel özellikleri ve farklılıkları Tablo 2'de özetlenmiştir.

RISK FAKTÖRLERİ

RS risk faktörleri analiz edildiğinde ilk karşılaşılan faktörün cinsiyet olduğu söylenebilir. Şöyle ki, RS tanısı almış hastalar değerlendirildiğinde hastaların çoğunlukla genç bayanlardan oluştuğu görülmektedir. Cinsiyet kadar önemli bir yer tutan diğer faktörün ise yaş olduğu bilinmektedir. PRS, sıklıkla 11-45 (ortalama 31) yaş gurubu aralığındaki bireylerde görülmekte olup, çocukluk çağında da görülebilmektedir. İleri yaş gurubunda görülen RS ise genellikle başka bir hastalığa sekonder olarak oluşmaktadır (SRS).³

TABLO 1: Sekonder Raynaud sendromuna neden olan hastalıklar.

Romatolojik hastalıklar	İlerleyici sistemik skleroz (skleroderma) Sistemik lupus eritematozus Bağ dokusu hastalıkları Romatoid artrit Sjögren sendromu Dermatomyozit Polimiyozit Dev hücreli arteritler
Tıkalıcı damar hastalıkları	Ateroskleroz Buerger hastalığı Tromboembolik hastalıklar
Mesleki hastalıklar	Hipotenar çekiç sendromu Titreşim bağımlı Donma
İlaça bağımlı vazospazm	Beta-blokörler Vazopressör ajanlar Ergot alkaloidleri Kokain Amfetaminler Vinblastin/Bleomisin/Siklosporin Alfa interferon
Hematolojik hastalıklar	Polistemia vera Paraproteinemi Kriyoglobulinemi Kriyofibrinojenemi Soğuk aglutinin hastalığı Protein C, S, antitrombin III eksikliği Faktör V Leiden mutasyonu
Maligniteler	Multiple miyelom Lösemiler Adenokarsinomlar Astrositomlar
Enfeksiyonlar	Hepatit B ve C Parvovirüs enfeksiyonları Mikoplazma enfeksiyonları Purpura fulminans
Anatomik sendromlar	Skalenius antikus sendromu Servikal kot sendromu

2007 yılında Suter ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sigara ve alkolün RS üzerine etkisi incelenmiştir.⁸ Bu çalışmaya göre sigara kullanımı ile PRS arasında bayanlarda herhangi bir bağlantı bulunmazken, özellikle eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olan erkeklerde anlamlı bir ilişki olduğu

saptanmıştır. Aşırı alkol kullanımı ile PRS arasında ise kadınlarda pozitif bir korelasyon saptanmışken, erkeklerde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Orta düzeyli alkol kullanımı ise PRS açısından erkeklerde koruyucu etkili olabilirken, kadınlarda bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada yine, sosyal içicilik düzeyinde tüketilen kırmızı şarabın, her iki cinsiyette de RS açısından koruyucu etkileri olduğu saptanmıştır.⁸

Risk faktörleri arasındaki bir diğer önemli faktör iklim ve ortam ısıdır. Maricq ve ark., dünyanın 5 ayrı bölgesinde yaptıkları araştırma sonrasında hastalığın soğuk iklimlerin olduğu bölgelerde daha sık olduğunu ortaya koymuşlardır.⁹

Ortam ısısı kadar, bireylerin meşgul oldukları meslekler de RS etiyolojisinde yer alan, bilinmeyen denklemlerden birini oluşturmaktadır. Titreşim ile çalışan meslekler sahip olan 16 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama 3 yıl içerisinde RS semptomatolojisinin başladığı, maruziyetin bırakılmasına rağmen hiçbirinde hastalığın tamamen düzelmediği ve hatta olguların 1/3'ünde kötüye gittiği bildirilmiştir.^{3,10}

TABLO 2: Primer ve sekonder formların temel özellikleri.

Form	Cinsiyet	Özellikler
Primer	Sıklıkla kadın	<30 yaş Ağrı nadir Parmak tutulumu simetrik Kapiller yatak normal Trombosit bozukluk/Ülserasyon nadir Negatif/Düşük titrede antikor Vazospazm primer Çok sayıda parmak tutulumu Oda ısısında normal cilt muayene bulguları Normal laboratuvar bulguları
Sekonder	Erkek/Kadın	>30 yaş Ağrı sık Parmak tutulumu asimetrik Kapiller yatak bozulmuş, dilate venüller Trombosit bozukluk/Ülserasyon sık Yüksek titrelerde antikor Obstruksiyon primer Genelde tek parmak tutulumu Laboratuvar anormallikleri Pozitif serolojik testler

Literatürde, başta beta-blokörler olmak üzere bir çok ilacın RS ile olan ilişkisini araştıran çok çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bu ilaçların bir çoğunun RS semptomlarını tetiklediği bilinse de, hemen hiç biri için mutlak kontraendikasyon bildirilmemiştir. Bu ajanların bazıları kısaca şöyle sıralanabilir; Beta-blokörler (Selektif-nonselektif), kemotarapetik ajanlar (vinblastin, bleomisin, cisplatin, alfa interferon, siklosporin, karboplatin vb.), ergot alkaloidleri, amfetaminler, kokain, oral kontraseptifler, bromokriptin.³

PATOGENEZ

Maurice Raynaud hastalığı ilk tarif ettiğinde, hastalığın patogenezinde sempatik aşırı aktivite sonucunda gelişen vasküler hiperreaktiviteyi sorumlu tutmaktaydı. Yaklaşık 70 yıl sonra farmakolojik ya da cerrahi olarak yapılan sempatik blokaj / sempatiktomi hastalarında halen semptomların devam ettiğini bildirilmiş ve Raynaud hastalığında santral sinir sistemi dışında lokal bazı faktörlerin de etkisi olduğunu iddia edilmiştir.² Günümüzde halen Raynaud sendromunun patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte, birtakım patofizyolojik mekanizmalar sorumlu tutulmakta ve problemin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Hastalıkla ilgili muhtemel patofizyolojik mekanizmaları vasküler, nöral ve humoral bozukluklar olacak şekilde 3 başlık altında toplamak mümkündür.

Vasküler Faktörler

PRS'de vasküler bozukluklar çoğunlukla fonksiyonel iken, SRS'de sıklıkla yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan kaynaklanmaktadır.¹¹

Damar endotelinde nitrik oksit (NO), prostasiklin ve bradikinin gibi çeşitli vazodilatatör moleküller sentezlenmektedir. Bu maddeler içerisinde en güçlü etkiye sahip olan NO, endotel hücrelerinden sentezlenmesinin ardından damar düz kası içerisindeki cGMP'yi aktive ederek vazodilatasyonu indüklemektedir. SRS'si olan hastalarda, NO in mekanizması ve patogenezi net olarak gösterilmiştir. Buna göre, SRS tanısı almış hastalarda NO üretiminde yer alan NO sentetazı kodlayan mRNA eksikliği gösterilmiştir. Bununla birlikte, NO ve benzer mediatörlerin PRS'deki etkileri halen net

olmamakla birlikte, kesin bir mekanizma da gösterilememiştir.³

Endotelial hücreler bahsi geçen vazodilatatör mediatörlerin aksine, endotelin (ET)-1, angiotensin II ve tromboksan A2 gibi çok çeşitli ve güçlü vazokonstriktör moleküller de salgılamaktadır. Bunlara ek olarak otokrin ve endokrin olarak üretilen diğer moleküller de vazospazmı indükleyebilir. PRS'de, plateletlerden üretilen serotonin molekülünün hem dolaşımdaki ve hem de platelet içerisindeki düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.² Bununla birlikte serotonin molekülünün RS etyopatogenezi net rolü halen net değildir. Plazma serotonin düzeylerinde artmaya neden olan selektif serotonin re-uptake inhibitörü fluoksetin kullanılan hastalarda vazospastik atakların sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir.³

Sağlıklı bireylerde bu iki mekanizma arasında dengeli bir ilişki söz konusu iken, RS'li hastalarda, özellikle soğuk stimülasyonu ile birlikte plazma ET-1 seviyelerinde ciddi oranda artış olduğu, NO düzeyinde de kayda değer bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizmalara ek olarak SRS'li hastalarda renin-angiotensin sistem aktivasyonu gösterilmişken, PRS'li hastalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir.^{2,3}

Ek olarak, SRS'de eritrosit hücre deformabilitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Soğuk teması ile birlikte kan viskozitesinde artış görülmesi beklenmekte iken, sağlıklı bireyler ile yapılan karşılaştırmalarda PRS'li hastalarda bu artışın daha fazla olduğu görülmektedir.¹¹

Nöral/Nöronal Faktörler

Otonomik ve duyuşal afferent sinirlerden iletilen nörotransmitterlerin dijital düzeydeki vasküler tonu etkileyerek hastalık mekanizmasında yer aldığı düşünülmektedir. Vasküler yatak, temelde 3 ayrı nöron grubundan innerve edilmektedir. Bunlar, sempatik vazokonstriktör nöronlar, sempatik ya da parasempatik vazodilatatör nöronlar ve vazodilatasyonu düzenleyen duyuşal nöronlar olarak sayılabilir. PRS ve SRS'li hastalarda, problem nöral mekanizmalar, nöropeptidlerdeki disregülasyon ve α -adrenoreseptörlere bağlı gelişen vazokonstriksi-

yon ve vazodilatasyon dengesindeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır.³

Sempatik sinir lifleri, hem vazodilatasyon etkisi belirgin olan substance P, hem de vazokonstriktör etkisi belirgin olan nöropeptid Y ve ATP gibi moleküller sentezleyerek sinaptik boşluğa salabilirken, parasempatik sinir lifleri, sadece asetilkolin ve vazoaaktif intestinal peptid gibi vazodilatatör molekülleri üretmektedir.^{2,3} Ayrıca, vasküler yatağı innerve eden duyuşal afferent sinir liflerinde, önemli bir nöropeptid olan ve oldukça güçlü bir vazodilatatör etkiye sahip olan, kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) üretilmektedir ki, hem PRS'li, hem de SRS'li hastalarda yapılan incelemelerde, parmak cildi sinir liflerinde CGRP'nin immün-reaktivitesinde ciddi oranda azalma olduğu gösterilmiştir.¹²

α_1 adrenoreseptörler postsinaptik resptörler olup, uyarıldıklarında vazokonstriktif etki gösterirler. α_2 adrenoreseptörler ise hem presinaptik, hem postsinaptik yerleşimlidirler. Presinaptik resptörlerinin uyarılması vazodilatatör etki gösterirken, postsinaptik resptörlerin uyarılması vazokonstriktör etki gösterir. Sempatik sinir aktivitesi, soğuk ya da başka bir nedenle tetiklendiğinde, epinefrin ve norepinefrin gibi moleküller aracılığı ile postsinaptik α_2 adrenoreseptörler uyarılır ve böylece vazokonstriksiyon başlar. Soğuk stimülasyonunun ayrıca postsinaptik α_2 -adrenoreseptörlerin adı geçen mediatörlere olan duyarlılığını arttırdığı da bildirilmektedir.¹³

Yapılan bir araştırmada, α_2 -adrenoreseptör agonistleri ve soğuk stimülasyonu ile yaratılan dijital vazokonstriksiyonda artmış protein tirozin kinaz aktivitesi saptanmıştır. Yine bu çalışmada ortaya protein tirozin kinaz inhibitörü eklenmesi ile oluşan semptomların gerilediği gösterilmiştir.² Yazılar çalışmalarının sonucunda, protein tirozin kinaz aktivitesindeki bozuklukların PRS'lu hastalarda genetik olabileceğini, SRS'lu hastalarda ise diğer etkenlerin (anormal sitokin yanıtları, reaktif oksijen molekülleri gibi) ön planda olabileceğini bildirmektedirler. Bu bulgular, daha kapsamlı çalışmalar yapılana kadar, tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide faydalı olabileceğine de dikkati çekmektedir.

Hormonal Faktörler

RS'nin kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülüyor olması, kadın cinsiyetin içerisinde de dağılımının menarş ve menapoz arasındaki dönemde yoğunlaşması, etiopatogeneizde hormonal faktörlerin etkisine dikkat çekmiş ve araştırmacıları bu konuda yönlendirmiştir. Gerçekten de, bu yaş grubu kadınlarda, erkeklerle karşılaştırıldığında kutanöz vasküler yapılarıdaki sempatik ton daha yüksek olarak bulunmuştur. Benzer şekilde yapılan araştırmalarda, östrojenin postsinaptik α_2 adrenoreseptörlerin ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Bununla birlikte, birtakım çalışmalar da, östrojenin NO ve sitokrom P450 aktivitesi üzerinden vazodilatasyon sağladığını iddia etmekte ve östrojenin brakiyal arter düzeyinde arteriyal kan akımında artışa neden olduğunu bildirmektedir.¹³ Ancak dijital düzeyde östrojenin arteriyal sistem üzerindeki etkileri net olarak bilinmemektedir.² Tüm bunlar değerlendirildiğinde, günümüzde halen östrojen ile RS arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır.

Genetik Faktörler

PRS'li hastalar incelendiğinde neredeyse hastaların dörtte birinde birinci derece akrabalarında aile öyküsü olduğu dikkati çekmektedir. Bu konu ile ilgili en önemli çalışma 2007 yılında Cherkas ve ark. tarafından ikizler üzerinde yapılmıştır.¹⁵ Bu araştırmaya göre, RS riski, tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre iki kat fazla olarak saptanmıştır.¹⁵ Bununla birlikte, RS ile ilişkili olarak ortaya konulmuş gen izomorfizmi, genetik bir mutasyon ya da diğer tanımlı genetik bir bozukluk bulunmamaktadır.

KLİNİK TABLO

RS ile başvuran bir hastanın tipik yakınmaları, özellikle soğuk havalarda artan bir ya da her iki ekstremitte parmaklarında morarma, uyuşma, soğukluk ya da ağrı şeklindedir.¹⁶ El parmakları, ayak parmaklarına göre daha fazla tutulmaktayken, başparmaklar çoğunlukla duruma iştirak etmez.¹⁷

Raynaud atağı, genellikle etkilenen bölgedeki üç fazlı renk değişikliği ile karakterizedir. Soğuk ile temasın ardından gelişen vazospazma sekonder el-

lerde solukluk görülür. Bu tabloyu bölgede biriken desatüre oksijenli kan nedeniyle siyanoz takip eder (Resim 1). Vazospazmın ortadan kalkmasının ve arteriyel akımın tekrar sağlanmasının ardından bölgesel hiperemi gözlenir.

RS tanı kriterleri; soğuk stimülasyonu ya da emosyonel stres ile epizodik olarak gerçekleşen, bir ya da daha fazla parmakta, sınırları belirgin solukluk ya da siyanoz mevcudiyeti olarak tanımlanmıştır. Üç renkli cilt değişiklikleri RS'nin tipik bulgusu olmasına rağmen tanı kriteri değildir.³ Hastaların büyük çoğunluğu epizodik olarak görülen solukluk ve morarmadan yakınmaktadır. Ağrı genellikle üçüncü fazda ortaya çıkan bir bulgudur ve SRS'de daha belirgindir. PRS'de birinci ve ikinci fazda ağrı, göze çarpan ve dikkat çeken bir özellik değilken, üçüncü fazda nadir de olsa görülebilir. SRS'de ise ağrı her üç fazda da olaya eşlik eden tipik bir bulgudur.¹

Bu bulgular dışında uyuşma, karıncalanma ve yanma hissi (özellikle üçüncü fazda) de hastaların sık tarif ettikleri semptomlardandır. SRS'de bunlara ek olarak cilt değişiklikleri görülebilmektedir. Bu cilt değişiklikleri, cildin elastikiyetini ve kalınlığını kaybederek incelmeye ve deforme olmasından, distal ülserasyon ve nekroza kadar uzanabilmektedir (Resim 2). PRS'de ise bu tür değişiklikler beklenmemekte olup, özellikle böyle bulguları olan hastalarda altta yatan hastalıklar araştırılmalıdır.^{1,2}

LABORATUAR

RS tanısında poliklinik şartlarında uygulanabilecek en basit ve non-invaziv test soğuk stimülasyon testidir. Bu testin spesifitesi %100 iken, sensitivitesi %50 civarındadır.³ Kesin bir fikir birliği bulunmama ile birlikte, daha çok kabul görmüş ve kendi merkezimizde uyguladığımız test yöntemi şöyledir: Hastaların, oda ısısında (26°C) 30 dakikalık bir bekleme sonrasında, bir ısı probu yardımıyla 1. ve 2. parmak distal falanks pulpalari arasından başlangıç ısı ölçülerek kayıt altına alınır (Resim 3). Daha sonra ölçüm yapılan ekstremitelere, +4°C'deki buzlu suyun içerisine sokularak 20 saniye süreyle tutulur. Bu süre sonunda hastaların elleri kurumaya bırakılır ve diğer el ile ya da başka bir ortam ile teması önlenerek beklenir. Beşinci dakika, 10. da-



RESİM 1: Soğuk uygulama sonrası elde görülen solukluk ve siyanoz.



RESİM 2: Sistemik sklerozise bağlı gelişen sekonder Raynaud sendromunda distal uçlarda görülen siyanotik cilt nekrozları.



RESİM 3: Soğuk stimülasyon testinde kliniğimizde uygulanan ölçüm tekniği.

kika, 15 ve 20. dakikalarda daha önce anlatılan şekilde parmak ısıları tekrar ölçülür. Normal bireylerde el ısının ilk 10 dakika içerisinde başlangıç ısına dönmesi gerekmektedir. Bu şekilde ilk 10 dakika içerisinde başlangıç ısına dönen bireylerde RS ve diğer vazospastik damar hastalığı varlığı

düşünülmez. Bununla birlikte 20 dakikalık süreye rağmen başlangıç ısısına ulaşılmayan bireylerde test pozitif kabul edilir ve RS'den söz edilebilir. On beşinci dakikaya kadar başlangıç ısısına ulaşan bireyler normal sınırlarda sayılabilirken, 15-20 dakika içerisinde başlangıç ısısına ulaşan bireylerde hafif düzeyli RS'den bahsedilebilir.

Soğuk stimülasyon testine ek olarak, RS tanısında kullanılabilecek bir diğer test parmak sistolik kan basıncı (PSKB) ölçümü ve sonrasında parmak-brakiyal indeks ölçümüdür. Proksimal falanks üzerine yerleştirilen cuff ve distalinden pletismografik ölçümler ile elde edilen PSKB değeri ile brakiyal bölgeden ölçülen değerin birbirine oranlaması yöntemiyle elde edilen bu indeksin normal değeri 0,8-1,3'tür. PSKB de parmaklar arasında 15 mmHg üzeri bir fark olması ya da bu basıncın 70 mmHg dan az olması okluziv hastalık lehine yorumlanır. Normal sınırların çok ötesinde bir PSKB ölçümü ise elastikiyetini kaybetmiş (non-compressible) vasküler yatak lehinedir.¹⁸

RS bazen altta yatan bağ dokusu hastalığına sekonder olabildiği gibi (SRS), bazen de bu hastalıkların ilk bulguları olarak karşımıza çıkabilir. Bu nedenle RS semptomları ile başvuran her hastada SRS varlığı dışlanmalıdır. Bu amaçla SRS nedeni olabilecek altta yatan hastalığa yönelik olarak se-

rolojik ve biyokimyasal tüm parametreler çalışılmalıdır. SRS tanısı için yapılabilecek tetkikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

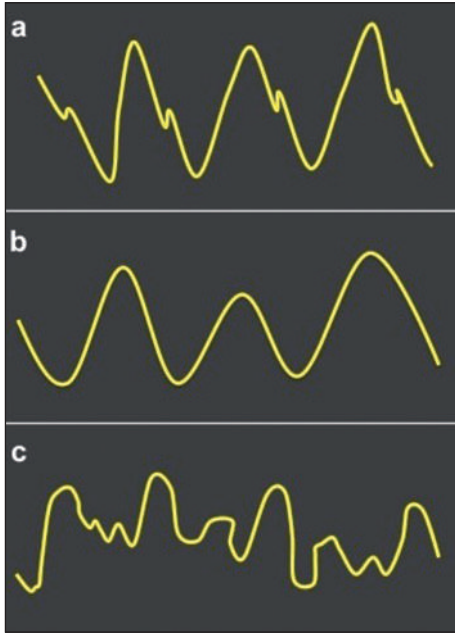
Serolojik testler içerisinde ilk tercih edilmesi gereken ve en sık kullanılan testler, ANA ve romatoid faktördür (RF). ANA tek başına bağ dokusu hastalığı tanısı için yeterli olmamakla birlikte, tarama amaçlı kullanılabilmektedir. Pozitif ANA tespit edilen hastalarda daha ileri otoantikorlar ve ileri testler yapılabilmektedir.

Pletismografik ölçümler de tanıda ve özellikle PRS ve SRS ayırımında yardımcı olabilecek bir diğer yöntemdir. SRS olan hastalarda obstrüktif pattern izlenmekte iken, PRS'li hastalarda, iniş trasesinde çok sayıda çentik bulunan bir dalga formu meydana gelmektedir. RS ayırıcı tanısında kullanılabilecek pletismografik dalga formları Resim 4'te gösterilmiştir.¹⁹

PRS ve SRS ayırıcı tanısında önemli yer tutan bir diğer tetkik, kapilleroskopidir. Tırnak yatağının ışık mikroskobu altında incelenmesi ile yapılan bu test özellikle skleroderma ve dermatomiyozit gibi SRS de ayırıcı tanıda önemli yer tutmaktadır.¹⁹ Ayrıca, halihazırda bağ dokusu hastalığı tanısı almamış olan bireylerde tespit edilecek anormal kapilleroskopi testi, gelecekte gelişebilecek bağ do-

TABLO 3: Sekonder Raynaud sendromu tanısı için yapılabilecek tetkikler.

Biyokimya	Glukoz Üre/kreatinin AST/ALT Bilurbin profili Lipit profili Elektrolitler B12, Folat, Ferritin Demir Demir bağlama kapasitesi	İmmünolojik	Sedimentasyon ASO CRP RF Anti-dsDNA ANA p-ANCA c-ANCA Anti-ro antikor Anti-Sentromer antikor Anti-Scl-70 antikor Direkt Coombs İndirekt Coombs Soğuk agglutinin tarama
Endokrin	Serbest T3 Serbest T4 TSH		
Hematolojik	HbA1c PTZ/INR aPTT Fibrinojen		



RESİM 4: Raynaud Sendromu ayırıcı tanısında kullanılan pletismografik dalga formları: **a)** Normal trase, **b)** Sekonder Raynaud Sendromunda görülen obstrüktif dalga formu, **c)** Primer Raynaud Sendromunda görülen vazospastik dalga formu.

kusu hastalığı için önemli bir işaret olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, RS tanısı almış olan anormal kapilleroskopik bulguları olan bireylerin %80'inde bağ doku hastalığı gelişeceği bildirilmektedir.²⁰

RS tanısında invaziv girişimsel yöntemler oldukça nadir olarak kullanılır. Bu tür testler, sıklıkla SRS'de görülen, tıkaçıcı ve/veya anevrizmal damar hastalıkları ya da altta yatan bağ dokusu anomalilerine bağlı olarak gelişen mikro-embolileri ayırt etmek için kullanılmaktadır.^{1,16}

TEDAVİ

RS tedavisinde bir standart metot olmayıp, tedavi kişiye göre düzenlenmelidir. RS'de tedavinin amacı, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmaya yönelik olmalıdır. Soğuk ile temastan korunma, sigara kullanımının bırakılması, el ve ayaklarda vazokonstrüksiyona neden olabilen kimyasal maddeler, ilaçlar ve ortamlardan kaçınmak gibi, hayat standardındaki basit bazı değişiklikler tüm hastalara önerilmelidir. Bununla birlikte tedavinin stratejisi temelde hastalığın ciddiyetine, SRS'de altta yatan hastalığın türüne ve varsa doku hasarı ve derecesine göre değişmektedir. RS tedavisini, farmakolojik

ve girişimsel yöntemler olarak ikiye ayırmak mümkündür;

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi, hayat standardındaki düzenlemelere rağmen ciddi semptomları olan hastalarda endikedir. Günümüzde halen FDA tarafından RS tedavisinde kullanılması mutlak onaylanmış bir tedavi bulunmamakta olup, özellikle vazodilatatör ajanlar geçmişten bu yana en çok tercih edilen ajanlar olmuşlardır.

Kalsiyum kanal blokörleri (KKB) en çok tercih edilen vazodilatatör ajan olarak geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bu ilaçlar, arter duvarındaki kalsiyum bağımlı düz kas kontraksiyonunu, kalsiyumun hücre içine girişini önleyerek azaltırlar ve vazodilatasyona neden olurlar. Bu ajanlar kendi içlerinde üç yapısal alt grup oluşturmakta olup, klinik pratiğe bu alt gruplar, kardiyak/vasküler selektivite olarak yansır. Dihidropiridinler bu alt gruplar içerisinde en az kardiyoselektif olanı ve damar düz kası üzerinde en iyi dilatasyon yapan ajanlardır. Bu gruptaki, günümüzde de en çok kullanılan ajan olan nifedipin, diğer KKB'lerden (verapamil ve diltiazem) çok daha etkin sonuçlara sahip olup, halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber, yeni nesil dihidropiridinlerle (amlodipin, nicardipin, felodipin, isradipin gibi) de etkili sonuçların alındığı bildirilmektedir.³ Thompson, 18 randomize, plesabo kontrollü çalışma üzerine yaptığı bir meta analizde, KKB tedavilerinin plesaboya göre, 1 haftalık periyot içerisinde, PRS'li hastalarda görülen ataklarda ortalama 2,8-5,0, semptomların ciddiyetinde %33 oranında bir azalma sağladığını bildirmişlerdir.²¹ Güncel pratikte ise, bu çalışmalara göre daha yüksek dozlarda tedavi verilmesine karşın, sonuçlar çok daha geniş bir aralıkta değişmektedir. Tedavi dozu, nifedipin için günlük 30-90 mg, amlodipin için günlük 2,5-10 mg olarak önerilmektedir.² Doz yan etkilere ve ilacın etkinliğine göre bireysel olarak ayarlanabilir. En sık görülen yan etkiler; flushing, baş ağrısı ve periferik ödem olarak bildirilmekte birlikte olup, doza bağımlıdır ve nadiren ilacın kesilmesine neden olur. SRS'de KKB'lerin etkinliği PRS'de olduğu kadar değildir.

Nitrik oksidin RS patogenezindeki rolü bilinmesine rağmen, tedavide kullanımı konusunda henüz net bir fikir birliği yoktur. Nitrik oksit ve diğer nitrat preparatları, vasküler düz kas kasılmasını cGMP üzerinden azaltarak vazodilatasyon sağlarlar. Bu preparatlar, oral, topikal ve intravenöz olarak kullanılabilir. Her ne kadar, PRS'li hastalarda topikal kullanılan %2 nitrogliserin tedavisinin plesaboya göre semptomlarda rahatlatma yarattığı bildirilmiş olsa da,² bu preparatlar özellikle sistemik dolaşıma geçerek başta baş ağrısı ve hipotansiyon gibi çeşitli ciddi yan etkileri nedeniyle yeteri kadar kullanım alanı bulamamışlardır.

Selektif α_1 blokörler ve bu gruptan prazosin, özellikle sistemik skleroza bağlı SRS başta olmak üzere hem PRS hem de SRS'de atakların sıklığını ve şiddetini azalttığı kanıtlanmış bir moleküldür. Bununla birlikte sık görülen yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.²²

Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) gibi renin-anjiotensin sistem üzerinden etki gösteren moleküller, güçlü bir vazokonstriktör olan anjiotensin II'nin oluşumunu önleyerek etki gösterirler. ACE inhibitör tedavisi, sklerodermada renal kriz dönemlerindeki atakların tedavisinde uzun zamandır aktif olarak kullanılmaktadır. PRS semptomlarının tedavisi için bu ilaçların kullanımı konusunda henüz netleşmiş bir fikir birliği olmasa da, günlük 50 mg dozda uygulanan losartanın (ARB inhibitörü), hem PRS hem de sistemik skleroza sekonder SRS semptomlarının rahatlatılmasında etkili olduğu, hatta bu etkinin uzun salınımlı 40 mg/gün nifedipin tedavisinden daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Alt grup incelemeleri, bu grup ilaçların semptomatik etkilerinin PRS grubunda daha iyi olduğunu göstermekteyse de, kesin endikasyon için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.²³

Sistemik skleroza bağlı olarak gelişen SRS'de vazodilatatör etkileri ile prostoglandinler etkin rol oynarlar. Bu etkilerini, vasküler tonusu azaltarak gösterdikleri gibi, özellikle iloprostun, antifibrotik aktivitesinin de etkili olduğu düşünülmektedir.²⁴ Prostoglandinlerin ve analoglarının intravenöz ola-

rak uygulanması, özellikle SRS'de, akut atakların sağaltımında ve iskemik ve dijital ülserasyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hastaların önemli bir kısmında doza bağımlı olarak baş ağrısı, bulantı, flushing gibi yan etkilerin görülmesi nedeniyle tedavideki yeri çoğu merkezde bu vakalar ile sınırlı kalmıştır. Yüz otuz bir hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, iloprost ve plasebo tedaviler karşılaştırılmış ve RS semptomlarının azaltılmasında iloprost %39,1 etkili iken, placebo %22,2 etkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada 3 haftalık tedavi ile iloprost alan grupta kutanöz nekrotik lezyonlarda %14,6 daha fazla iyileşme gözlenmiştir.² Scorza ve ark. 2001 yılında sistemik skleroza bağlı SRS'li olan hastalara iloprost ile yıl içerisinde dönüşümlü olarak verilen tedavinin, RS semptomlarındaki ciddiyeti nifedipine oranla daha çok azalttığını saptamışlardır.²⁵ Tüm bu ümit verici sonuçlara rağmen, bu grup ilaçların etkinliğinin net olarak ortaya konması için daha geniş kapsamlı serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

RS patogenezindeki rolü tam anlaşılamamış olsa da, serotonin geri alım inhibitörlerinin (fluoksetin, ketanserin gibi) etkinliği konusunda bir çok görüş vardır.²⁶ RS tanısı almış (PRS ve SRS) 53 kişi üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, günlük 20 mg fluoksetin tedavisinin 6 haftalık süreyle kullanımı ile semptomlarda ve atakların sıklığında PRS'li hastalarda ciddi anlamda rahatlatma olduğu, SRS'de ise daha az fayda görüldüğü bildirilmiştir.²⁷ Bununla birlikte, ketanserin ile yapılan bir çalışmada sistemik skleroz hastalarında anlamlı bir fayda görülmemiştir.²⁸ Bu nedenle daha ileri ve geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fosfodiesterazlar, hücre içi nükleotidlerin (cAMP, cGMP) yıkımını regüle eden kompleks bir grup enzimlerdir. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu hücre içi c-GMP artar ve vazodilatasyon belirginleşir. Fries ve ark.nca, semptomatik ve vazodilatatör tedaviye dirençli 16 SRS hastasında yapılan, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 2 defa 50 mg sildenafil uygulanması ile hastaların ortalama atak sayılarında, atak şiddetlerinde azalma saptanırken, tırnak yatağı kapiller kan akımında artış gözlemlendiği bildirilmektedir.²⁹ Bununla birlikte sildenafilin PRS'deki etkinliği gösterilememiştir.³

Antiplatelet ajanların PRS'de rolleri yok iken SRS'de, özellikle tromboz ve ülserasyon gelişmiş hastalarda kullanılabilir. Aspirinin her ne kadar teorik olarak vazodilatatör prostoglandin sistemini inhibe ederek vazokonstriksiyon oluşturma özelliğinden bahsedilse de, özellikle SRS'de 80-325 mg aspirin kullanımı önerilmektedir.² Antikoagülan tedavi ya da trombolitik tedavi ise, akut iskemik olaylarda düşünülebilir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavileri ile, SRS'li hastalarda uzun süreli tedavi konusu halen tartışmalıdır. Özellikle selektif hastalarda, rekürren emboli ve ülserasyon öyküsü olanlarda düşünülebilir.² Warfarin tedavisi ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte, özellikle kalsinozis ile birliktelik gösteren sistemik sklerozis hastalığı olan bireylerde, antikoagülan tedavinin yanı sıra eşlik eden faydalı etkileri olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.³⁰

Günümüzde özellikle hipotansif seyretmesi nedeniyle vazodilatatör tedavi kullanamayan hastalarda etkin tedavilerden biri de pentoksifilindir. Günlük toplam dozu 1200 mg olan molekül, 2 ya da 3 seferde kullanılabilir. Etkinliğinin yanında en önemli yan etkisi taşikardi olarak bildirilmektedir.¹

Tüm bu bahsedilen farmakolojik ajanların dışında, bosentan gibi endotelin reseptör antagonistlerinin, fasudil gibi Rho-kinaz inhibitörlerinin, çeşitli antioksidan ajanların ve hatta Botulinum toksinin de RS tedavisinde kullanılabileceğini belirten, bir çoğu teorik bilgi ve eşlik eden hastalıklara göre hipotez olarak üretilmiş, henüz etkinliği kanıtlanmamış deneysel çalışmalar da mevcuttur.²

RS farmakolojik tedavisinde kullanılan ajanlar Tablo 4'te özetlenmiştir.²

Girişimsel Yöntemler

Medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda girişimsel yöntemlerle tedavi düşünülebilir. Bu yöntemler temelde RS patogenezinde en çok suçlanan sempatik sinir sistemini denerve etmeye yönelik işlemler, ülser-nekrotik dokuların debridmanı, oldukça sınırlı vakalarda vasküler rekonstrüksiyon ve tarihsel önemi olan el ve dijital arterlerin adventisiyal doku strippingi olarak sınıflandırılabilir.^{1,3,16}

Sempatik sinir sistemi denervasyonu, servikal ya da torasik sempatik ganglionların cerrahi yöntemler (açık cerrahi, perkütan cerrahi-video destekli toraks cerrahisi) ya da perkütan madde enjeksiyonu eksize edilmesi ya da bloke edilmesi prensibine dayanır.^{1,16} Birçok hasta bu tedavi ile fayda gördüğünü ifade etmekteyse de, tedaviden fayda görmediğini ya da geçici bir süre fayda gördüğünü ancak daha sonra yakınmalarının tekrarladığını belirten hastaların sayısı azımsanmayacak kadar çoktur. Bunun temel nedeninin RS patogenezinin sadece sempatik sinir sisteminden kaynaklanmaması diye düşünülmektedir.² Thune ve ark.nca 2006 yılında yapılmış olan bir retrospektif çalışmada, servikotorasik sempatektomi yapılmış olan hastaların %83'ü erken dönemde tedaviden fayda gördüklerini belirtirken, ortalama 40 aylık bir süre içerisinde yaklaşık %60'ında yakınmaların tekrarladığı bildirilmiştir.³¹

Perkütan yöntemlerle sempatik sinir sistemi blokajı günümüzde daha yaygın kullanılmakta olup, bunun temel nedeni klasik cerrahi tedavinin komplikasyonlarından (kalıcı ya da geçici Horner sendromu, bölgesel terleme azalması-kaybı, ve kalıcı nöralji gibi) kaçınmaktır.² Ancak özellikle torasik sempatik blokaj yönteminin de pnömotoraks gelişimi gibi önemli önemli komplikasyonları mevcuttur.¹ Cerrahi yöntemlere benzer şekilde, perkütan blokaj yöntemlerinde de şüphesiz en önemli sorun, etkinliğinin geçici olmasıdır.²

AKROSİYANÖZ

RS ayırıcı tanısında önemli yer tutan bu hastalık, ellerde ağrısız, sürekli devam eden soğukluk ve siyanoz ile karakterize olan ve RS'ye benzer şekilde bayanlarda daha sık görülen bir durumdur. Hastalığın nedenleri ve patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. En çok kabul görmüş olan teori, Lewis ve Landis tarafından 1930'larda ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre; lokal bir bozukluktan kaynaklanan küçük arteriyollerdeki vazomotor tonus artışı, kapiller düzeyde ve küçük venlerde anormal dilatasyona neden olmaktadır.^{3,32} SRS'de olduğu gibi altta yatan bir diğer hastalığa (hipoksemi, akciğer hastalıkları, hematolojik bozukluklar gibi) bağlı ise, sekonder akrosiyanoz olarak adlandırılır.

TABLO 4: Raynaud sendromunun farmakolojik tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanlar.

Terapotik Ajanlar		Dozaj	Açıklamalar
Kalsiyum kanal blokörleri	Nifedipin	10-30 mg, 3x1	En sık kullanılan, en az kardiyoselektif
	Uzun salınlı Nifedipin	30-90 mg/gün	Düşük yan etki profili
	Amlodipin	2,5-10 mg/gün	
	Diltiazem	120-300 mg/gün	Orta kardiyoselektif
	Verapamil	40-120 mg, 3x1	En kardiyoselektif, etkinliği gösterilememiş
Vazodilatatörler	Nitroglicerine	%1 lik topikal	Etkinliği gösterilmiş, ciddi yan etki
		%2 lik topikal	Sistemik emilim nedeni ciddi yan etki
	Sodyum nitroprusid	0,3 mcg/kg/dk IV	Kritik iskemide endike
Prostaglandinler	İloprost	0,5-2,0 ng/kg/dk IV 1-5 gün	Kritik iskemide endike
Fosfodiesteraz inhibitörleri	Sildenafil	50 mg, 2x1	Bir çalışmada yararı gösterilmiş
	Cilostazol	50-100 mg, 2x1	Bir çalışmada yararı gösterilememiş
ACE/ARB inhibitörleri	Enalapril	2,5-20 mg/gün	
	Kaptopril	6,5-25 mg, 3x1	
	Losartan	50 mg/gün	Bir çalışmada yararı gösterilmiş
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri	Fluoksetin	20 mg/gün	Bir çalışmada yararı gösterilmiş
Endotelin reseptör antagonistleri	Bosentan	62,5-125 mg, 2x1	Yeni ülser oluşumunu azaltır, eski ülser iyileşmesini hızlandırmaz, hepatotoksik etki
Sempatolitikler	Prazosin	1-5 mg, 2x1	Etkisi geçici, yan etkisi nedeniyle kısıtlı
Antikoagülan/Antitrombotik	LMWH		Akut/kritik iskemide endike
	Warfarin		Kritik iskemide endike
	Aspirin	80-325 mg/gün	Sistemik sklerozda etkili
	t-PA		Kritik/akut iskemide endike
Diğer	Pentoksifilin	400 mg, 3x1	Kan basıncı düşük olan hastalarda etkin
		600 mg, 2x1	
	Fasudil	30 mg/dk 30 dk IV infüzyon	Ciddi pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği SRS'de etkili

Klinik olarak hastalar; uzun yıllardır, ellerinde ve parmaklarında, sürekli devam eden soğukluk ve mavi-mor renk değişikliği yakınması ile başvururlar. Hastaların elleri elevasyona getirildiğinde dahi tarif edilen renk değişiklikleri kaybolmaz. Yakınmalar sıklıkla soğuk hava ve ortamlarda oluşsa da hemen tüm hava koşullarında da olmaktadır. Arteriyel nabızlar palpe edilebilirken, bu hastalarda trofik bozukluk ve perfüzyon defekti gözlenmez (Resim 5).³²

Bu hastalığın RS'den en önemli ayrımı, RS'de görülen karakteristik trifazik renk değişikliklerinin bu hastalarda gözlenmemesidir. Tedavide ise en önemli yöntem soğuk ortamlar ile temasın kesilmesine dayanmaktadır. Vazodilatatör tedaviler denenebilir, ancak mutlak endike değildir. RS'de detaylıca bahsedilen girişimsel yöntemler ilerlemiş, ciddi vakalarda denenebilir ve genellikle RS'ye gö-

**RESİM 5:** Akrosiyanoz tanılı bir hastada ellerin görünümü.

re daha etkin ve daha kalıcı olmaktadır. Sekonder akrosiyanoz vakalarında tedavide öncelikle altta yatan neden tedavi edilmelidir.^{2,3,32}

LİVEDO RETİKÜLARİS

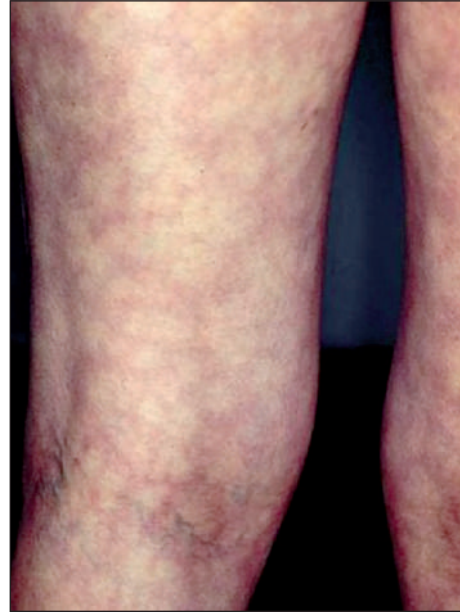
Livedo retikularis sıklıkla bayanlarda görülen, mavimsi, yer yer lekeli kırmızımsı cilt rengi değişiklikleri ile karakterize bir vazospastik damar hastalığıdır. Temel fizyopatolojisi net olmamakla birlikte, organik ya da fonksiyonel nedenlerle arteriyollerin daralmasının ve kapiller ve venüllerdeki dilatasyonun yer aldığı düşünülmektedir. Livedo retikularisli hastalardan yapılan histopatolojik incelemelerde, intimal proliferasyon, bazı arteriyol ve venüllerde trombotik ya da proliferatif oklüzyon saptanmıştır. Ülserasyonla seyreden vakalarda, bu bulgulara ek olarak, dilate subepidermal kapiller ağlar, lenfatik kanallar saptanmıştır.³³

Klinik bulgular, genellikle alt ekstremitelerde olmak üzere, tüm ekstremitelerde görülebilen ciltte mavimsi kırmızı beneklenmelerle karakterizedir (Resim 6). Soğukluk, uyuşukluk, bazen ağrı ve parastezi klinik tabloya eşlik edebilir. Nadir de olsa özellikle soğuk havalarda ülser oluşumu görülebilir ve eğer oluşursa tedaviye oldukça dirençlidir.³

Ayırıcı tanıda, periarteritis nodosa, sistemik lupus eritematozus, kriyoglobulinemi, mikroembolizm ya da arteriosklerozis obliterans düşünülmelidir. Tedavide genellikle konservatif kalınması, ülser varsa yara bakımı ve debridman önerilir. Bu hasta grubunda, diğer vazospastik hastalıklardan farklı olarak lomber sempatik girişimsel işlemlerin daha faydalı ve daha kalıcı olduğu bildirilmiştir.^{3,33}

SONUÇ

Sonuç olarak günlük hayatta çoğu zaman unutulunan, özellikle genç yaş grubu bireyleri etkileyerek fonksiyonel kayba ve dolaylı olarak iş gücü kaybına ne-



RESİM 6: Livedo retikularis tanılı bir hastada sol alt ekstremitenin görünümü.

den olan vazospastik damar hastalıkları, tahmin edilenden daha sık karşımıza çıkmaktadır. Hangi türü olursa olsun yapılması gereken ilk işlem sekonder formların ayırt edilmesi ve mümkünse erken tanınmasıdır. Etiyopatogenezi halen net olarak ortaya konulamamış, mutlak bir tanı ve tedavi yöntemi olmayan bu hastalarda tedavideki amaç semptomatik rahatlamayı sağlamak olup, ilk olarak hastanın sosyal hayatında basit değişiklikler yapması gerekmektedir. Gerek medikal tedavide kullanılan moleküller, gerekse girişimsel yöntemler hakkında daha geniş kapsamlı ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Karabacak K, Genç G, Kaya E, Kadan M, Doğancı S. [Retrospective evaluation of clinical experiences with raynaud's phenomenon in young age group]. Damar Cer Derg 2012;21(2):110-4.
2. Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol 2008; 59(4):633-53.
3. Moneta GL, Landry GJ. Vasospastic disease of the upper extremity: primary raynaud's syndrome. In: Ascher E, ed. Haimovici's Vascular Surgery. 6th ed. Oxford:Wiley-Blackwell; 2012. p. 949-61.
4. Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. Curr Rheumatol Rep 2002;4(2):123-8.
5. Carpentier PH, Satger B, Poensin D, Maricq HR. Incidence and natural history of Raynaud phenomenon: a long term follow-up (14 years) of a random sample from the general population. J Vasc Surg 2006;44(5):1023-8.
6. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. Clin Exp Rheumatol 1992;10(5):485-8.

7. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):1974-81.
8. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. Smoking, alcohol consumption, and Raynaud's phenomenon in middle age. *Am J Med* 2007;120(3):264-71.
9. 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(5):879-89.
10. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ* 1990; 301(6752):590-2.
11. Ziegler S, Zöch C, Gschwandtner M, Eckhardt G, Windberger U, Minar E et al. Thermoregulation and rheologic properties of blood in primary Raynaud's phenomenon and the vibration-induced white-finger syndrome. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78(3):218-22.
12. Bunker CB, Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes N, Foreman JC, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 1996;134(3):399-406.
13. Cooke JP, Creager SJ, Scales KM, Ren C, Tsapatsaris NP, Beetham WP Jr, et al. Role of digital artery adrenoceptors in Raynaud's disease. *Vasc Med* 1997;2(1):1-7.
14. Eid AH, Maiti K, Mitra S, Chotani MA, Flavanhan S, Bailey SR, et al. Estrogen increases smooth muscle cell expression of alpha2c-adrenoceptors and cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(3):H1955-61.
15. Cherkas LF, Williams FM, Carter L, Howell K, Black CM, Spector TD. Heritability of Raynaud's phenomenon and vascular responsiveness to cold: a study of adult female twins. *Arthritis Rheum* 2007;57(3):524-8.
16. Kadan M, Doğancı S, Kaya E, Erol G, Demirkılıç U. [Reflex sympathetic dystrophy syndrome developed on vasospastic disorders: case report and differential diagnosis]. *Damar Cer Derg* 2012;21(2):153-7.
17. Chikura B, Moore TL, Manning JB, Vail A, Herrick AL. Sparing of the thumb in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(2):219-21.
18. Greenfield LJ, Rajagopalan S, Olin JW. Upper extremity arterial disease. *Cardiol Clin* 2002; 20(4):623-31.
19. Yetkin U, Gürbüz A. [Current Approach to Raynaud's Phenomenon]. *Türk Gogus Kalp Damar* 2002;10:56-62.
20. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2006;25(2):153-8.
21. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(2):145-50.
22. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000956.
23. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42(12):2646-55.
24. Stratton R, Shiwen X, Martini G, Holmes A, Leask A, Haberberger T, et al. Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *J Clin Invest* 2001; 108(2): 241-50.
25. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(5):503-8.
26. Garcia-Porrúa C, Margarinos CC, Gonzalez-Gay MA. Raynaud's phenomenon and serotonin reuptake inhibitors. *J Rheumatol* 2004; 31(10):2090.
27. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(9):1038-43.
28. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000954.
29. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112(19):2980-5.
30. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1341-3.
31. Thune TH, Ladegaard L, Licht PB. Thoracoscopic sympathectomy for Raynaud's phenomenon--a long term follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32(2):198-202.
32. Kurklinsky AK, Miller VM, Rooke TW. Acrocyanosis: the Flying Dutchman. *Vasc Med* 2011; 16(4):288-301.
33. Haunson GT, Judy DW, Prall NC, Miller RA. Livedoid vasculopathy: review of pathogenesis, clinical presentation, diagnostic workup, and treatment. *Cutis* 2012;90(6):302-6.