



Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Tedavi Yaklaşımları

Complex Regional Pain Syndrome and Treatment Approaches

Neslihan Gökçen¹, Sibel Başaran¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Adana, Turkey

ABSTRACT

Complex regional pain syndrome is a symptom complex including severe pain which is disproportioned by the initiating event. Formerly, it was known as reflex sympathetic dystrophy, Sudeck's atrophy and algoneurodystrophy. There are two types of complex regional pain syndrome. Complex regional pain syndrome type 1 (reflex sympathetic dystrophy) occurs after a minor trauma of the extremities whereas type 2 (causalgia) occurs following peripheral nerve injury. Diagnosis is made according to the history, symptoms and physical findings of the patients. Patient education, physical therapy and medical treatment are the most common treatment approaches of complex regional pain syndrome. The aim of this review is to revise the treatment options of complex regional pain syndrome, as well as to overview the new treatment approaches and options for the refractory complex regional pain syndrome cases.

Key words: Chronic pain, complex regional pain syndrome, treatment, physical therapy.

ÖZET

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, başlatan olayla orantılı olmayan şiddetli ağrı ile karakterize semptomlar kompleksidir. Refleks sempatik distrofi, Sudeck atrofi ve algonörodistrofi gibi birçok isim kullanılmıştır. Ekstremitelerde minör travma sonucu oluşan kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1 (refleks sempatik distrofi) ve periferik sinir yaralanması sonucu oluşan kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 2 (kozalji) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tanı, genel olarak hastanın belirtileri, anamnezi ve fizik muayene bulgularına dayanılarak konulur. Tedavide hasta eğitimi, fizik tedavi ve medikal tedavi öncelikli olarak tercih edilir. Bu derlemede kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisi, yeni tedavi yaklaşımları ve dirençli kompleks bölgesel ağrı sendromu olan hastalarda tercih



edilen tedavilerin gözden geçirilecektir.

Anahtar sözcükler: Kronik ağrı, kompleks bölgesel ağrı sendromu, tedavi, fizik tedavi.

Giriş

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS), etkilenen ekstremitede şiddetli ağrı, otonomik vazomotor fonksiyon bozukluğu, deri ve kemiklerin distrofik değişiklikleri, bozulmuş mobilite ve psikolojik değişiklikler ile karakterize semptomlar kompleksidir¹⁻³. KBAS'ın iki tipi mevcuttur. En sık görülen tip 1 KBAS'tır ve en fazla ekstremitte travmasına bağlı olarak görülür. KBAS tip 2, kozalji olarak da bilinir, genellikle bir travma sonrası görülen periferik sinir hasarına bağlı yanıcı ağrıyı tanımlamaktadır⁴. KBAS insidansı 26/100.000 olup kadın/erkek oranı 3.5/1 dir⁵.

Bu derlemede KBAS patogenezi, kliniği, evreleri ve tanısıyla ilgili kısa bilgiler verildikten sonra ayrıntılı olarak tedavisi, yeni tedavi yaklaşımları ve dirençli KBAS'ı olan hastalarda tercih edilen tedavilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Patogenezi

KBAS patogenezi oldukça karmaşık olup periferik sensitizasyon, nörojenik inflamasyon, ektojik deşarj, A-β liflerinin reorganizasyonu, santral sensitizasyon, mikrovasküler disfonksiyon ve sempatik disfonksiyon gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır⁶⁻¹¹.

Kliniği

Ağrı, otonomik disfonksiyon, trofik değişiklikler, motor disfonksiyon ve psikolojik sorunlar KBAS'da görülen başlıca sorunlardır¹². Ağrı; KBAS'da temel belirtidir ve başlatıcı lezyonla uyumsuz olarak daha şiddetlidir. Sıklıkla yanıcıdır. Allodini, normalde ağrı oluşturmeyen bir stimulus ile oluşan ağrıdır. Hiperpati, hafif basınç ile oluşan ağrıdır. Hiperaljezi ise, ağrılı stimulusa aşırı yanıtıdır. Bu bulgular KBAS 1 için tipiktir. KBAS 2'de ise elektrik çarpması şeklinde, vurucu tarzda ağrı görülür¹³.

Otonomik disfonksiyon; deri ısısında sıcaktan soğuğa, renginde ise kırmızıdan soluk ve siyanotiğe kadar değişiklikler görülür. Gode bırakan ve bırakmayan ödem, hiperhidroz ve ileri dönemde cilt kuruluğu tipiktir. Otonom bozukluklar stabil değildir¹⁴.

Trofik değişiklikler; ileri evrelerde görülür. İlk dönemde kıllanmada artış görülürken, ileri dönemlerde tırnaklarda kalınlaşma, kırılma, kıllarda dökülme görülür. Kaslarda atrofi ve deride incelmeye gelişir. Parmaklar ve palmar fasyada kontraktürler, dupuytren kontraktürü ve pençe el deformitesi gelişebilir¹⁴. Motor fonksiyonda kayıp; zayıflık, tremor, kas spazmları, distoni şeklinde görülebilir. Kemiklerde osteoporotik değişiklikler, eklemlerde ise ankiloz görülebilir¹⁵⁻¹⁷. Depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu görülebilir⁴.



Şekil.1. Sol Elde Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1'e Ait Görünüm¹⁸

Evreleri

Kompleks bölgesel ağrı sendromu 3 evrede incelenmektedir (Şekil 1)¹⁸.

Evre 1: Akut dönemdir. Genellikle travmadan hemen sonra veya günler, haftalar, bazen de aylar sonra başlar. En belirgin özelliği spontan ağrıdır. Ödem erken başlar ve yumuşaktır. Üç fazlı kemik sintigrafisinde tutulum saptanabilir. Bu evre tedaviye iyi yanıt verir. Evre 1 ortalama 3-6 ay sürer.

Evre 2: Distrofik veya iskemik dönemdir. Evre 1 tedavi edilmezse 3-6 ay sonra Evre 2'ye ilerler. Ağrı en önemli belirtidir. Bu evrede ödem yayılır ve sertleşir. Eklem tutukluğu artar. Derinin şeffaf ve parlak görünümü artarak devam eder. Kas atrofisi başlar. Kemiklerde demineralizasyon hızlanır. Benekli osteoporoz görülebilir. 3- 6 ay devam eder.

Evre 3: Atrofik dönemdir. Geri dönüşümsüz doku atrofileri görülür. Parmak uçlarındaki yağ yastıkcıkları iyice azalmıştır. El ve ayak parmaklarının gittikçe sivrileştiği görülür. Eklemlerde ankiloz, Dupuytren kontraktürü ve pençe el deformitesi gelişebilir⁴.

Tablo.1. KBAS Nedenleri⁴.

Travma	Kırıklar (özellikle Colles fraktürü), ezilmeler, kontüzyon, dislokasyon, burkulmalar, laserasyonlar, minör kesiler ve batmalar (diken batması), spinal kord yaralanmaları, sprain, elektrik yanıkları, termal yanıklar ve parmakların travmatik amputasyonu
Nörolojik	Hemipleji oluşturan serebrovasküler olay, diğer nedenlere bağlı hemiplejiler, tuzak nöropatileri, radikülopatiler, periferik nöropatiler, periferik sinir yaralanmaları, kafa travması, konvülfif hastalıklar
Postoperatif ve İyatrojenik Nedenler	Karpal tünel dekompresyonu, dupuytren kontraktürü onarımı, rotator manşonun ağırlı lezyonları, el bileğinde ganglion ve küçük arterlerin eksizyonu, kalça ve diz operasyonları (artroskopi ve artroplastisi), iyatrojenik kökenli immobilizasyon, sıkı alçılar, sargılar, zorlu manüplasyonlar, cerrahi skarlar, tırnak çekimi
İntratorasik	Miyokard infarktüsü, torasik veya kardiyak operasyonlar
Enfeksiyonlar	Ekstremitelerde derisinde ve yumuşak doku enfeksiyonları, Periartriküler enfeksiyonlar, Pulmoner tüberküloz
Vasküler Hastalıklar	Diffüz arterit ve diğer vaskülitler, Arterioskleroz, Tromboflebit
Kas İskelet Sistemi Hastalıkları	Servikal osteoartrit, Servikal omurga hastalıkları, Postural defektler, Miyofasial ağrı sendromu, Polimiyaljiya romatika
İlaçlar	Antitüberküloz ajanlar, Barbitürat ve diğer antikonvülzan ajanlar, siklosporin
Diğer	Neoplazmlar (meme, lenfoma vs), Herpes zoster (Postherpetik nevralsi), Histerik kişilik, Metabolik kemik hastalıkları, Endokrin hastalıklar (hipertroidi), Diş çekimi, İntrauterin süreç
İdiopatik	

Nedenleri

KBAS başlıca travma, nörolojik, postoperatif ve iyatrojenik, enfeksiyöz, vasküler, intratorasik, kas-iskelet sistemi kaynaklı nedenlere ve ilaçlara bağlı ya da idiopatik olarak görülebilir. KBAS nedenleri Tablo.1'de verilmiştir⁴.

Tanı

Anamnez ve fizik muayene tanının temelini oluşturur. Tanı ölçütleri olarak 1999 modifiye tanı ölçütleri kullanılmaktadır (Tablo 2)^{19,20}. Tanı ölçütlerinin KBAS ile ilgili bilimsel çalışmalarda kullanımı önerilmektedir. Tanı ölçütlerinde; sensoriel, vazomotor, sudomotor/ödem, motor/trofik değişikliklerin değerlendirilmektedir^{21,22}. Diğer değerlendirme yöntemleri; konvansiyonel radyografi, üç fazlı kemik sintigrafisi, termografi, tanısal sempatik blokaj, elektronöromyografi, MRG, vasküler incelemeler, kemik mineral yoğunluğu ölçümüdür^{4,23}.

Tablo.2. 1999 Modifiye KBAS Tanı Ölçütleri^{19,20}

1. Başlatan olayla orantısız devamlı ağrı
2. Aşağıdaki 4 kategorinin 3'ünde en az 1 belirti olmalı: Sensoriel: Hiperestezi, allodini Vazomotor: Cilt ısısı asimetrisi, renk değişikliği, deri rengi asimetrisi Sudomotor/ödem: Ödem, terleme değişikliği, terleme asimetrisi Motor/Trofik: Eklem hareket açıklığında azalma, motor disfonksiyon (güçsüzlük, tremor, distoni), trofik değişiklikler (saç, tırnak, deri)
3. Aşağıdaki 2 veya daha fazlasından en az bir bulgusu olmalı Sensoriyel: Hiperaljezi bulgusu (iğne ucu), allodini (hafif dokunma, ısı hassasiyeti, eklem hareketi) Vazomotor: Isı asimetrisi, deri renk değişikliği, asimetrisi bulgusu Sudomotor/ödem: Ödem, terleme değişikliği, terleme asimetrisi bulgusu Motor/trofik: Eklem hareket açıklığında azalma, motor disfonksiyon (güçsüzlük, tremor, distoni) trofik değişiklikler (saç, tırnak, deri) bulgusu
4. Bulgu ve belirtileri açıklayan bir tanının olmaması

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda; inflamatuvar artritler, derin ven trombozu, tromboflebit, selülit, osteomyelit, lenfödem, vasküler yetersizlik, periferik nöropati, tuzak nöropatiler, torasik çıkış sendromları, kırıklar ve maligniteler düşünülmelidir¹⁸.

Tedavi

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisi, hasta eğitimi, fizik tedavi, medikal tedavi ve girişimsel tedaviler başlığı altında toplanabilir¹².

Hasta Eğitimi

Hastalar KBAS hakkında eğitilmeli ve etkilenmiş ekstremiteye dikkat etmeleri, hafifçe masaj yapmaları, sıklıkla ve nazikçe bu ekstremitayı kullanmaları önerilmelidir²⁴.

Fizik Tedavi

Egzersiz, ekstremita elevasyonu, elektroterapi [Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), ultrason, diadinamik akımlar, orta frekanslı (interferansiyel) akım], kontrast sıcak-soğuk uygulamaları, hidroterapi, eksternal pnömotik kompresyon, akupunktur, masaj ve splintleme uygulanabilmektedir⁴.

Egzersiz

KBAS tedavisinde erken mobilizasyon esastır. Kısa süreli sık egzersiz, uzun süreli egzersizlerden daha iyidir. Başlangıçta eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri tercih edilir. Kademeli olarak germe ve kuvvetlendirme egzersizlerine geçilmelidir. Dikkat edilecek nokta ekstremitayı hastanın tolere edebileceği düzeyde hareket ettirmektir. Germeler hafif uygulanmalıdır. Kontraktürlerin ağırlık kazandığı ileri evrelerde pasif germe egzersizleri daha agresif olarak uygulanabilir⁴.

Lukovic ve arkadaşlarının²⁵ yaptığı, üst ekstremitede evre 1 KBAS'ı olan 36 hastayı içeren bir çalışmada, hastalara analjezik, elektroterapi, magnetoterapi ve kinezi terapi içeren kombine tedavi uygulanmış. Tedavinin başında, 6. haftasında ve tedavinin sonunda, ağrının yoğunluğu, ekstremita ödemi, cilt rengindeki değişiklikler ve ciltteki belirtiler değerlendirilmiş. 32 hastada tam iyileşme sağlanmış. Bu çalışmada; üst ekstremita KBAS'ı olan hastalarda analjezik ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ile kombine fiziksel ajanlar ne kadar erken başlanırsa tedavide o kadar faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Oerlemans ve arkadaşları²⁶ KBAS'da fizyoterapi (FT) ve iş-uğraşı terapisinin (OT) rolünü araştırmışlardır. Çalışmaya bir yıldan kısa süreli veya daha önce sempatektomi uygulanmamış üst ekstremitede KBAS'ı olan 135 hasta alınmış. Serbest radikal temizleyici (dimetilsülfoksit-

DMSO ve N-asetilsistein-NAC) ve vazodilatör (verapamil, ketanserine veya pentoksifilin) aldıktan ve tetik nokta enjeksiyonu yapıldıktan sonra hastalar FT, OT veya kontrol terapisi (KT) gruplarına randomize edilmiş. Bir yıl sonra ağrıda azalmada, EHA, iki nokta ayırımı, kavrama gücü arasında her 3 grupta fark saptanmamış.

Elevasyon

Erken dönemde ekstremitte kalp seviyesi üzerinde tutulmalıdır. Leach ve arkadaşlarının²⁷ alçılama ile devamlı elevasyon yaptıkları 2 olgu sunumunda, ödemde ve ağrıda azalma ve EHA toleransında artma saptanmıştır. Üst ekstremitede KBAS olan her 2 olgu, hastalığın vazodilatasyon evresinde tedavi edilmiş. 48 saat alçılama ile devamlı elevasyon yapılmış, ödemde ve ağrıda belirgin azalma olmuş.

TENS

Ağrıyı azaltmak için kullanılır. Oosterhof ve arkadaşlarının²⁸ yaptığı randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada kronik ağrısı olan 165 hastaya TENS ve taklit TENS uygulanmış. 1 yıllık takip sonrasında her iki hasta grubunun da eşit oranda fayda gördüğü saptanmıştır.

Hazneci ve arkadaşlarının²⁹ yaptığı bir çalışmada, KBAS tanısı konulan 30 hasta 2 gruba randomize edilerek, ilk gruba (n=16) TENS, kontrast banyo ve egzersiz programı, ikinci gruba (n=14) stellar gangliyon üzerine kesikli ultrason, kontrast banyo ve egzersiz programı uygulanmıştır. Hastalar tedavi öncesi ve 3 haftalık tedaviyi takiben değerlendirilmiş ve çalışmanın sonunda, KBAS'ın tedavisinde, fizik tedavi programına ultrason ile sempatik gangliyon blokajının veya TENS'in eklenmesinin yararlı olacağı ve özellikle TENS uygulanması ile ağrının daha etkin bir şekilde tedavi edildiği saptanmıştır.

Ultrason

Sempatik ganglionların blokajında etkili bir yöntemdir. Portwood ve arkadaşları³⁰ alt ekstremitede KBAS olan 3 olguyu aktardıkları çalışmalarında, tarsal tünel ve plantar sinirin dağılımına düşük doz ultrason (0,5 Watt/cm²) tedavisine dramatik şekilde yanıt alınmıştır. Direkt olarak periferik sinir lifleri, indirekt olarak kan akımı ve motor fonksiyon üzerine etkileri nedeniyle yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Diadinamik akımlar (DD)

DD akımlar da sempatik blokaj için kullanılabilir³¹.

Orta Frekanslı (İnterferans) Akım ve Laser

İnterferansiyel akımın analjezik, desensitizan, dolaşımı aktive edici ve sempatik sistemi inhibe edici özelliği vardır. Kocic ve arkadaşları³² bir çalışmalarında, tek taraflı KBAS nedeniyle takip edilmekte olan 45 hastayı iki gruba ayırarak, grup A'yı (n=20) laser ve kinezi terapi, grup B (n=25) interfarensiyel akım ve kinezi terapi ile tedavi etmişlerdir. Tedavi sonrasında etkilenen ekstremitelerin maksimum sıcaklık farkında her iki grupta düşüş saptanmıştır. Ancak laser tedavisi, interfarensial akım tedavisinden daha etkili bulunmuştur.

Sıcak-Soğuk Uygulamaları ve Hidroterapi

Hot pack (HP), parafin, infraruj gibi yüzeysel ısıtıcı ajanlar kas spazmını etkin bir şekilde azaltarak, hastaların egzersizlerini daha az ağrılı ve daha geniş hareket açıklığında yapmalarına olanak sağlar. Ancak sıcak uygulamalarla birlikte ekstremitenin elevasyonu da sağlanmalıdır. Dengeli kontrast banyolar, girdap banyoları, fluidoterapi ve hafif masaj gibi, aşırı hassas dokularda taktik desensitizasyonu sağlayan yöntemler de ödemin ve ağrının azaltılmasında kullanılabilir³³.

Akapunktur

Beta endorfinleri stimüle ederek etki ettiği belirtilmektedir. Ağrıda azalma, fonksiyonlarda düzelleme ve duyu normalleşme sağladığı gösterilmiştir^{34,35}.

Masaj

Retrograd masaj gerek ödemi azaltmak, gerekse ekstremitayı desensitize etmek ve var olan skar dokularını yumuşatmak için uygulanabilir. Duman ve arkadaşları³⁶, KBAS'a sekonder ödemi olan hastalarda manuel lenfatik drenajın (MLD) etkinliğini araştırmışlardır. Tüm hastalara 3 hafta boyunca NSAİİ, fizik tedavi ve terapötik egzersiz verilmiştir. Hastalar tedavi bitiminde ve tedaviden 2 ay sonra değerlendirilmiştir. Tedavi bitiminde MLD grubunda kontrol grubuna kıyasla ödemdeki düzelleme daha belirginken, tedavi sonrası 2.ayda her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Splintleme

Splintlemenin amacı etkilenen ekstremitayı dinlendirmek ve uygun bir pozisyonda tutarak ortaya çıkan ağrıyı, kas spazmını azaltmaktır.

Ayna Tedavisi

Ayna tedavisi, ağrılı ekstremitayı ağrılı olmadığı ve rahatsızlık vermeksizin kolayca hareket ettirebileceğine dair beyni uyarma esasına dayanmaktadır. McCabe ve arkadaşları³⁷ KBAS 1 nedeniyle takip edilen 8 hastayı, ayna tedavisi ve kontrol grubu olmak üzere 2 grupta incelemişler ve bu hastalarda ağrı, duyu ve infrared termografi ile vazomotor değişiklikler değerlendirmişlerdir. Ayna tedavisinin ağrılı ekstremitede ağrı ve sertliği azaltarak egzersiz ve fizik tedavi programına kompliyansı kolaylaştırdığı gösterilmiştir.

Üst ve alt ekstremitelerde KBAS 1'de medikal tedaviyle kombine fizyoterapiye ayna tedavisinin eklenmesi ağrı yoğunluğunu azaltmada daha etkin bulunmuş ve bu durumun 6 aya kadar devam ettiği gösterilmiştir³⁸.

Medikal Tedavi

NSAİ'ler, kortikosteroidler, narkotik analjezikler, sempatolitik ilaçlar, alfa ve beta blokörler, postganglionik blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, trisiklik antidepresanlar, antikonvülzan ilaçlar, kalsitonin ve bifosfanatlar kullanılabilir⁴.

NSAİ'ler

Etkinliği muhtemelen düşük olsa da erken evre KBAS'da ağrı tedavisinde önerilmektedir. Ketoprofen sıklıkla tercih edilmektedir^{39,40}.

Kortikosteroidler

Ağrı, tutukluk, ödem ve fonksiyon üzerine olumlu etkisi vardır. 60-80 mg/gün prednizolon ile başlanır. 1-2 hafta sonra doz azaltılmaya başlanır, 3-4 hafta sonra tedavi sonlandırılır⁴. İntramusküler steroid enjeksiyonunun da ağrıda azalma ve fonksiyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir⁴¹.

Nörojenik inflamasyon ve nöropatik ağrıyı önler. 3 aydan uzun süre kullanım önerilmez⁴². Bazı kanıtlar 30 mg/gün, 12 hafta boyunca kortikosteroid kullanımının faydalı olabileceğini göstermektedir⁴³.

Sempatolitik İlaçlar

Alfa 1 blokörler, alfa 2 blokörlerin ve beta blokörler kullanılabilir⁴⁴.

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Nifedipinin KBAS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokörlerinin kronik evrede başarı oranları düşüktür⁴⁵.

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların (TCA) analjezik etkisi santral olarak serotonin ve noradrenalin geri alım inhibe etmesi ve spinal kord dorsal nöronlarında N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin blokajı nedeniyledir. Sıklıkla amitriptilin kullanılır. Amitriptilin tedavisine 10 mg/gün dozunda başlanıp 200 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Etkin dozda 8-12 ay kadar tedaviye devam edilir. TCA'lar ağrıyı hafifletebilir, depresyonu azaltır ve uyumaya yardımcı olur^{4,43}.

Antiepileptikler

Gabapentin, pregabalin, karbamazepin ve diğer antiepileptikler belirgin nöropatik ağrının olduğu dönemde düşünülmelidir. Ağrı, allodini ve hiperestezi 8 haftalık tedavi sonrasında geçmezse kesilmelidir. van de Vusse ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, Gabapentin 1800 mg/gün hedef dozunun KBAS 1 olan hastalarda 1. periyotta ağrıda belirgin azalma sağladığı saptanmıştır. 2. periyotta ise gabapentin alan hastalar ile plasebo grup arasında fark saptanmamıştır⁴⁶.

Kalsitonin

Kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Ayrıca antinositif etkisi de bilinmektedir⁴.

Bifosfanatlar

Kemik rezorpsiyon inhibitörüdür. Ayrıca inflamatuvar sitokinleri modifiye ettiği ve kemikte nosiseptif primer afferentlere etki ederek analjezi sağlayabildikleri bildirilmiştir⁴³. İntravenöz (IV) alendronat ve pamidronat kullanılan KBAS 1 olgularda faydalı olabileceği bildirilmiştir⁴⁷. Pratikte kullanımını önerecek kanıt yoktur⁴⁸.

NMDA Reseptör Antagonistleri

Ketamin, kuvvetli analjezik ve hafif hipnotik özellikleri olan ve hızlı etki ortaya koyan anestetik bir ajandır. 40-80 mg/saat IV infüzyonu ağrıda ve otonomik anormalliklerde azalma,

mobilitede artmaya neden olur. Yan etkileri; sersemlik, bulantı, halüsinasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır⁴⁹.

Serbest Radikal Temizleyiciler

DMSO ve NAC serbest radikal temizleyici olarak KBAS'ta kullanılmaktadır. Perez ve arkadaşlarının⁵⁰ randomize çift kör çalışmasında bir grupta etkilenen ekstremiteye günde 5 defa %50 DMSO uygulanmış, diğer gruba günde 3 kere NAC 600 mg effervesan tablet verilmiş. Her 2 grubun plasebo grubu oluşturulmuş. 17 haftalık tedaviden sonra, hastalar 1 yıl takip edilmiş. Sonuç olarak, gruplar arasında belirgin bir fark saptanmamış fakat ılık KBAS (etkilenmemiş ekstremiteye göre $\geq +0,4^{\circ}\text{C}$ daha sıcak) olan hastalarda %50 DMSO, soğuk KBAS (etkilenmemiş ekstremiteye göre $\geq -0,4^{\circ}\text{C}$ daha soğuk) olan hastalarda da NAC ile daha iyi sonuçlar alınmış^{50,12}.

Topikal Analjezikler

Kapsaisin P maddesini inhibe ederek ağrıya azalma sağlamaktadır. Akut evre KBAS'da faydalı olduğu gösterilmiştir^{51,52}. Fakat, yanma ve hiperaljezi nedeniyle KBAS tedavisinde yeri yoktur. Lidokainin transdermal uygulanması ve topikal ketamin akut dönemde kullanılabilir⁵³.

Subkutan Botulinum Toksin Enjeksiyonu

Dirençli KBAS'ta etkili olabilir. Randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır⁵⁴.

Girişimsel Tedaviler

Girişimsel tedavi olarak sempatik blokaj uygulamaları, spinal kord stimülasyonu, periferik sinir stimülasyonu, spinal pompalar, kimyasal ve cerrahi sempatektomi, derin beyin stimülasyonu ve cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir^{14,40,43,52}.

Sempatik Blokaj Uygulamaları

Doğru uygulandığında alınan cevap hızlı, devamlı ve dramatiktir. Başlıca blokaj yöntemleri; stellat ganglion blokajı, paravertebral lomber sempatik ganglion blokajı, intravenöz rejyonel sempatik blok (İVRB) ve somatik sinir bloğudur. İVRB'de ekstremitte turnikeyle izole edilerek sempatikolitik olarak rezerpin, bretilium, klonidin, guanetidin⁵⁵; lokal anestetik olarak prilokain ve lidokain verilebilir. Ganglion blokajı lokal anestetiklerin sempatik gangliyona enjekte edilmesidir. Yanıcı ağrı, allodini, ısı ve renk değişikliği olan hastalar ve yeterli

konvansiyonel tedaviyle düzelmeyen hastalarda uygulanır. Kısa süreli fayda durumunda tekrarlayan bloklar yapılabilir. İstemi ve arkadaşlarının⁵⁶ yaptıkları bir çalışmada, bir gruba lokal anesteziyle ganglion blokajı yapılırken, diğer grup plasebo olarak alınmıştır. Sonuç olarak lokal anesteziyle ganglion blokajı yapılan grupta ağrıda azalma ve el bileği eklem hareket açıklığında artma saptanmıştır.

Spinal Kord Stimulasyonu (SKS)

Spinal kordun dorsal kolonuna düşük amplitüdü elektriksel uyarılar verilerek beyine ağrı uyarısı iletimi engellenir. Konservatif tedaviden fayda görmeyen, işleminin risklerini ve faydasını anlamış, psikolojik olarak stabil, işlem sonrası egzersizleri tolere edebilen kişilere uygulanabilir. Randomize kontrollü bir çalışmada, hastalığı 6 aydan uzun olan hastalarda, ağrıda %50 ve daha fazla oranlarda azalma olduğu saptanmıştır. Fakat ekstremitelerde fonksiyonunda düzelme olmamıştır⁵⁷. SKS'nin etkisi zamanla azalmaktadır⁵⁸.

Kimyasal ve Cerrahi Sempatektomi

Amaç sempatik sistemde geçici veya kalıcı blok yapmaktır. Kimyasal sempatektomide geçici blokaj sağlamak amacıyla sıklıkla alkol ve fenol kullanılmaktadır. Cerrahi sempatektomide sempatik zincir cerrahi olarak ya da elektrokoagülasyonla çıkarılır⁵⁹.

Spinal Pompalar

SKS'den yanıt alınamayan hastalara uygulanır. Sistem, pompa ve kateterden oluşmaktadır. Pompaya yerleştirilen ağrı kesici ilaç, kateter yoluyla intratekal boşluğa gönderilir. Ağrı kesici ilaçlar direkt olarak omurilikte yer alan ağrı reseptörlerini hedef alır. Böylece düşük dozlarda bile etkinlik sağlanır⁶⁰⁻⁶².

Derin Beyin Stimulasyonu

Hiçbir tedaviden fayda görmemiş olgularda düşünülebilir. Stimülasyon süresince ağrıda azalma saptanmıştır⁶³.

Cerrahi

Cerrahi yaklaşımlar tendonlarda kılma ve kontraktürler nedeniyle uygulanır. Tenoliz, kapsülotomi, fasyotomi, ligaman serbestleştirilmesi, kortikal rezeksiyon ve amputasyon

yapılabilir. Amputasyon rezidüel fonksiyonu iyileştirmek, tekrarlayan enfeksiyonu veya dirençli ağrısı olan KBAS 1 hastalarında yapılabilir⁶⁴.

Psikolojik Tedavi

Duygusal stres, depresyon ve anksiyetesi olanlar tedavi edilmelidir. Psikoterapi de uygulanabilir.

KBAS'tan Korunma

KBAS gelişimini önlemede Vitamin C'nin etkili olduğu gösterilmiştir^{65,66}. Randomize çift kör bir çalışmada (n=123), alçılama yapılan el bilek kırığı olan hastalara vitamin C 500 mg/gün ve plasebo şeklinde tedavi düzenlenmiş. Vitamin C alan grubun %7'sinde KBAS 1 gelişirken, kontrol grubunda %22 hastada KBAS 1 gelişmiştir^{52,65}. Vitamin C (1000 mg/gün, 45 gün) verilen bir başka çalışmada hastaların %2'sinde KBAS 1 gelişirken, kontrol grubunda bu oran %10 olarak bildirilmiştir^{52,66}.

Sonuç

Diğer bir çok kronik ağrı sendromlarında olduğu gibi KBAS'ta spesifik bir etiyoloji tanımlanmamıştır. Etyopatogenezi multifaktöriyeldir. Patognomonik bir tanı yöntemi bulunmayıp, tanı klinik ve fizik muayene ile konmaktadır. Tedavide öncelikle fizik tedavi yöntemleri ve medikal tedavi tercih edilir. KBAS tedavisinde fizik tedavi olarak eklem hareket açıklığı ve germe egzersizleri esastır. Dirençli KBAS vakalarında invazif tedaviler tercih edilir.

Kaynaklar

1. Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrencht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case control study. *Lancet*. 2002; 359:1655-60.
2. Dunn DG. Chronic regional pain syndrome type 1, Part 2. *AORN J*. 2000; 72:643-53.
3. Kalyon TA. Refleks sempatik distrofi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2001; 47(özel sayı):59-60.
4. Dinçer K. Kompleks bölgesel ağrı sendromu. In *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, 2. baskı (Eds M Beyazova, YG Kutsal): 2143-57. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011.
5. deMos M, De Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007; 129:12-20.

6. Schattschneider J, Hartung K, Stengel M, Ludwig J, Binder A, Wasner G et al. Endothelial dysfunction in cold type complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2006; 67:673-5.
7. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy: report on 57 cases. *Ann Intern Med*. 1947; 26:417-26.
8. Hannington-Kiff JG. Intravenous regional sympathetic block with guanethidine. *Lancet*. 1974; 303:1019-20.
9. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009; 10:895-926.
10. Sigtermans MJ, Van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*. 2009; 145:304-11.
11. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain*. 2009; 147:107-15.
12. Albazaz R, Wong YT, Homer-Vanniasinkam S. Complex regional pain syndrome: a review. *Ann Vasc Surg*. 2008; 22:297-306.
13. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage*. 1999; 18:213-7.
14. McCabe CS, Blake DR. An embarrassment of pain perceptions? Towards an understanding of and explanation for the clinical presentation of CRPS type 1. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:1612-6.
15. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993; 342:1012-6.
16. van der Laan L, Veldman PH, Goris RJ. Severe complications of reflex sympathetic dystrophy: infection, ulcers, chronic edema, dystonia, and myoclonus. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998; 79:424-9.
17. Wasner G, Schattsneider J, Binder A, Baron R. Complex regional pain syndrome – diagnostic mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord*. 2003; 41:61-75.
18. Gorodkin R, Herrick A. Kompleks Bölgesel Ağrı sendromu Tip 1. In: *Romatoloji (Çeviri)*, 4. baskı (Eds MC Hochberg, AJ Silman, JS Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman), 725-731. Ankara, Rotatıp Kitapevi, 2011.
19. Bruhl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain*. 1999; 81:147-54.
20. Harden RN, Bruhl SP. Diagnostic criteria. the statistical derivation of the four criterion factors. In: *CRPS Current Diagnosis and Therapy, Progress in Pain Research and Management*, (Eds PR Wilson, M Stanton-Hicks, RN Harden): 45-58. Seattle, IASP Press, 2005.

21. Harden RN, Bruehl S, Galer BS et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain*. 1999; 83:211-9.
22. Harden N, Bruehl S, Stanton-Hicks M et al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2007; 8:326-31.
23. Harden N. Objectification of the diagnostic criteria for CRPS. *Pain Med*. 2010; 11:1212-5.
24. Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatology*. 2011; 50:1739-50.
25. Luković TZ, Ristić B, Jovanović Z, Rančić N, Ristić DI, Ćuković S: Complex regional pain syndrome type I in the upper extremity -how efficient physical therapy and rehabilitation are. *Med Glas (Zenica)*. 2012; 9:334-40.
26. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain*. 1999; 83:77-83.
27. Leach RE, Clawson KD, Caprio A. Continuous elevation by spica cast in treatment of reflex sympathetic dystrophy. *J Bone Joint Surg Am*. 1974; 56:416-8.
28. Oosterhof J, Wilder-Smith OH, de Boo T, Oostendorp RA, Crul BJ. The long-term outcome of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment for patients with chronic pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Pain Pract*. 2012; 12:513-22.
29. Hazneci B, Tan AK, Ozden T, Dincer K, Kalyon TA. Refleks sempatik distrofi sendromu tedavisinde transkutanöz elektronörostimülasyon ve ultrasonun etkileri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2005; 51:83-9.
30. Portwood MM, Lieberman JS, Taylor RG. Ultrasound treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987; 68:116-8.
31. Bolel K, Hizmetli S, Akyüz A. Sympathetic skin responses in reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatol Int*. 2006; 26:788-91.
32. Kocić M, Lazović M, Dimitrijević I, Mancić D, Stanković A. Evaluation of low level laser and interferential current in the therapy of complex regional pain syndrome by infrared thermographic camera. *Vojnosanit Pregl*. 2010; 67:755-60.
33. Alexander IJ, Johnson KA. Reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Foot Ankle*. 1992; 13:2187-91.
34. Hommer DH. Chinese scalp acupuncture relieves pain and restores function in complex regional pain syndrome. *Mil Med*. 2012; 177:1231-4.
35. Sprague M, Chang JC. Integrative approach focusing on acupuncture in the treatment of chronic complex regional pain syndrome. *J Altern Complement Med*. 2011; 17:67-70.
36. Duman I, Ozdemir A, Tan AK, Dincer K. The efficacy of manual lymphatic drainage therapy in the management of limb edema secondary to reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatol Int*. 2009; 29:759-63.

37. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type I). *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42:91-101.
38. Lamont K, Chin M, Kogan M. Mirror box therapy: seeing is believing. *Explore (NY)*. 2011; 7:369-72.
39. Neil MJ. Predictors of analgesic response to sympathetic blockade in complex regional syndrome type 1: no conclusive answers but best to get standard medical therapy right first. *Anesthesiology*. 2012; 117:427-8.
40. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther*. 2004; 26:951-79.
41. Grundberg AB. Reflex sympathetic dystrophy: treatment with long-acting intramuscular corticosteroids. *J Hand Surg Am*. 1996; 21(4):667-70.
42. Lee SK, Yang DS, Lee JW, Choy WS. Four treatment strategies for complex regional pain syndrome type 1. *Orthopedics*. 2012; 35:e834-42.
43. Paul JC, Chauncey TJ. Complex regional pain syndrome: treatment approaches. In *Current Therapy in Pain*, (Ed HS Smith): 284-94. Philadelphia, Elsevier, 2009.
44. Berker E. Kompleks rejyonel ağrı sendromları. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 1998; 1 (özel sayı):35-8.
45. Muizelaar JP, Kleyer M, Hertogs IA, DeLange DC. Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): management with the calcium channel blocker nifedipine and/or the alpha-sympathetic blocker phenoxybenzamine in 59 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99:26-30.
46. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2004; 4(1):13.
47. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med*. 2004; 5:276-80.
48. Brunner F, Schmid A, Kissling R, Held U, Bachmann LM. Biphosphonates for the therapy of complex regional pain syndrome I-systematic review. *Eur J Pain*. 2009; 13:17-21.
49. Azari P, Lindsay DR, Briones D, Clarke C, Buchheit T, Pyati S. Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: a systematic review. *CNS Drugs*. 2012; 26:215-28.
50. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain*. 2003; 102:297-307.
51. Ribbers GM, Stam HJ. Complex regional pain syndrome type I treated with topical capsaicin: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82:851-2.

52. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol.* 2010; 10:20.
53. Robbins WR, Staats PS, Levine J, Fields HL, Allen RW, Campbell JN et al. Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: preliminary report. *Anesth Analg.* 1998; 86:579-83.
54. Birthi P, Sloan P, Salles S. Subcutaneous botulinum toxin a for the treatment of refractory complex regional pain syndrome. *PM R.* 2012; 4:446-9.
55. Livingstone JA, Atkins RM. Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type 1 (algodystrophy) of the hand. *Bone Joint J.* 2002; 84:380-6.
56. Yucel I, Demiraran Y, Ozturan K, Degirmenci E. Complex regional pain syndrome type I: efficacy of stellate ganglion blockade. *J Orthop Traumatol.* 2009; 10:179-83.
57. Kemler MA, Barendse GA, Van Kleef M, De Vet HC , Rijks CB, Furnée CA et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med.* 2000; 343:618-24.
58. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystroph-five-year follow-up. *N Engl J Med.* 2006; 354:2394-6.
59. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Cervico-thoracic or lumbar sympathectomy for neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (7):CD002918.
60. Onofrio BM, Yaksh TL. Long-term pain relief produced by intrathecal infusion in 53 patients. *J Neurosurg.* 1990; 72:200-9.
61. Winkelmuller M, Winkelmuller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg.* 1996; 85:458-67.
62. Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 1996; 11:71-80.
63. Mohseni HR, Smith PP, Parsons CE, Young KS, Hyam JA, Stein JF et al. MEG can map short and long-term changes in brain activity following deep brain stimulation for chronic pain. *PLoS One.* 2012; 7:e37993.
64. Dielissen PW, Claassen AT, Veldman PH, Goris RJ. Amputation for reflex sympathetic dystrophy. *J Bone Joint Surg Br.* 1995, 77:270-3.
65. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 354:2025-8.
66. Cazeneuve JF, Leborgne JM, Kermad K, Hassan Y. Vitamin C and prevention of reflex sympathetic dystrophy following surgical management of distal radius fractures. *Acta Orthop Belg.* 2002; 68:481-4. .

Correspondence Address / Yazışma adresi:

Neslihan Gökçen
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD
Adana, Turkey.
e-mail: drngokcen@hotmail.com