


Araştırma Makalesi | Research Article

KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMUNDA AGRESİF MEDİKAL VE FİZİK TEDAVİNİN İYİLEŞME SÜRECİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF AGGRESSIVE MEDICAL AND PHYSICAL THERAPY ON THE HEALING PROCESS IN COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME

 Ebru YILMAZ*¹

¹Kocaeli Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Kocaeli, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), ağrılı bölgedeki otonom ve inflamatuvar değişiklikleri temsil eden belirtilerin varlığı ile diğer kronik ağrı durumlarından ayrılır. Kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisi farmakolojik tedavi, fizik tedavi, mesleki ve psikolojik tedavilerin kombinasyonunu içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, Tip 1 KBAS hastalarında agresif medikal ve fizik tedavinin iyileşme sürecine etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Tip 1 KBAS tanısı olan 75 hasta (40 kadın, 35 erkek) retrospektif olarak toplandı. Tüm hastalara medikal ve fizik tedavi verilmişti. Tedavilerden önce, tedavilerden 1 ve 3 ay sonra hastaların sağlık durumu (çok iyi, iyi, orta, kötü, çok kötü) ile görsel analog skala (GAS) değerleri geriye yönelik tıbbi kayıtlardan toplandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 53±11,30 yıl idi. Tedaviden önce, tedaviden 1 ve 3 ay sonraki GAS skorları sırasıyla 8,59 ± 0,50, 0,49±0,50 ve 0,49±0,50 idi. Tedaviden sonra 1. ve 3. aydaki GAS skorları, başlangıçtaki GAS düzeyine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı (p<0,001). Tedaviden önce ve tedaviden 3 ay sonraki sağlık durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Sonuç: Alttan yatan herhangi bir patolojiyi gözden kaçırmamak ve bunları tamamen ortadan kaldırmak için mevcut tedavilerin kombinasyonunun iyi sonuçlar sağlayabileceği görülmektedir. Ayrıca, erken ve uygun tedavi, sendromun çözülmesine ve uzun süreli ağrının, fonksiyon kaybının ve sakatlığın önlenmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kompleks bölgesel ağrı sendromu, medikal tedavi, fizik tedavi

ABSTRACT

Objective: Complex regional pain syndrome (CRPS) differs from other chronic pain situations together by the presence of symptoms representing inflammatory and autonomic alterations in the painful area. The treatment of CRPS requires a multidisciplinary approach that includes a combination of pharmacological, physical, occupational, and psychological therapies. Therefore, the aim of the study is to evaluate the effect of aggressive medical and physical therapy on the recovery process in patients with CRPS type 1.

Methods: Seventy five patients (40 female, 35 male) with CRPS type 1 were retrospectively analyzed. All patients were treated with medical and physical therapy. The state of health (very good, good, moderate, bad, very bad) and visual analog scale (VAS) scores before the treatments, 1 and 3 months after the treatments were collected from medical records.

Results: In the study, the average age of patients was 53±11.30 years. The VAS scores in the baseline, 1, and 3 months after the treatments were 8.59±0.50, 0.49±0.50, and 0.49±0.50, respectively. The VAS scores in the 1 th and 3 th month following the therapies statistically significantly reduced according to the baseline (p<0.001). There was a statistically significant difference between the state of health scores before the treatments and after the treatments at the 3th month (p<0.001).

Conclusion: It is seemed that a combination of the current treatments may provide good results in order not to miss any underlying pathology and to eliminate them completely. Moreover, early and appropriate treatment can help resolve the syndrome and prevent prolonged pain, loss of function, and disability.

Keywords: Complex regional pain syndrome, medical treatment, physical therapy

Giriş

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), genellikle üst ve alt ekstremiteleri etkileyen olağan dışı bir ağrı durumudur. Kompleks bölgesel ağrı sendromu, şiddetli ağrı, otonomik vazomotor ve sudomotor disfonksiyon (etkilenmiş ekstremitelerde terleme, cilt renginde ve sıcaklığında değişiklikler), ciltte ve subkutan dokularda ödem, ciltte ve kemikte distrofik değişiklikler, etkilenen ekstremitede aktif ve pasif hareketlerin bozulması ve psikolojik değişiklikleri içeren klinik semptomların bütünü olarak tanımlanmaktadır. İki tür KBAS çeşidi vardır. Tip 1 KBAS en yaygın olanıdır ve bir ekstremitede yaralanmasından sonra gelişir. Kozalji olarak da adlandırılan Tip 2 KBAS genellikle periferik sinir yaralanması sonrası gelişen yanıcı ağrı olarak tarif edilmektedir.¹

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, 37-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın erkek oranı 2 ile 4 arasında değişmektedir. Tip 1 KBAS insidansı kırık sonrası %1-2, beyin yaralanmaları sonrası %12, miyokard infarktüsü sonrası %5'tir. Tip 2 KBAS insidansı ise periferik sinir yaralanmasından sonra %4'tür. Tip 1 KBAS'da en önemli tetikleyici faktör, ekstremitenin distal kısmını etkileyen travmadır (%65). Özellikle %16-46 kırık sonrası, %3-24 ameliyat sonrası (örneğin; karpal tünel cerrahisi sonrası, Dupuytren kontraktürü için fasiyektomi sonrası), %8-18 kontüzyon, immobilizasyon ve aşırı yüklenme sonrası gelişir. Bu hastalarda sinir hasarı kanıtı olmaksızın asimetrik distal ekstremitte ağrısı ve ödemi vardır.¹

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, semptomların süresine bağlı olarak üç aşamaya ayrılır. Faz I (Akut faz: 0-3 ay): Bu faz, esas olarak ağrı/duyusal anormallikler (allodini ve hiperaljezi gibi), vazomotor disfonksiyon belirtileri, belirgin ödem ve sudomotor yetmezlik ile tanımlanır. Bu faz medikal tedaviye oldukça iyi yanıt verir. Faz II (Distrofik faz: 3-9 ay): Bu faz, daha belirgin ağrı/duyusal anormallikler, vazomotor disfonksiyonun daha baskın hale gelmesi (cilt rengi değişiklikleri, sıcaklık asimetrisi, cilt rengi dissimetrisi gibi), önemli motor/trofik değişiklikler (hareket açıklığında azalma, güçsüzlük, titreme, distoni gibi motor işlev bozuklukları ve saç/tırnak/deride trofik değişiklikler) ile tanımlanır. Bu aşamada kemik mineral kaybı (periartiküler osteopeni) ve X-Ray görüntülemeye yamalı osteoporoz vardır. Faz III (Atrofik faz: 9-18 ay): Bu faz, azalmış ağrı/duyusal anormallikler, sürekli vazomotor bozukluk ve belirgin derecede artmış motor/trofik değişiklikler olarak tanımlanır.¹

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde kullanılan çeşitli yöntemler vardır:

- Medikal tedavi (topikal analjezikler, kortikosteroidler, trisiklik antidepressanlar, antikonvülzanlar, kalsitonin, bifosfonatlar, kalsiyum kanal blokerleri, sempatolitik ilaçlar, serbest radikal temizleyiciler, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, deri altı botulinum toksin enjeksiyonu);
- Egzersiz ve fizik tedavi (eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri, girdap banyo, kontrast banyo, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu = TENS) ve
- Girişimsel tedaviler (sempatik sinir blokajı, kimyasal ve cerrahi sempatektomi, spinal kord stimülasyonu, spinal

pompalar, derin beyin uyarımı, cerrahi). Tedavinin primer hedefleri erken teşhis ve tedavi, ağrıyı hafifletme, fonksiyonel düzelme ve psikolojik iyileşmedir.¹

Klinik kanıtlar, semptomların kronikleşmesini önlemek için her hastanın erken ve agresif bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Tedavi, farmakolojik tedavi, fizik tedavi, mesleki ve psikolojik tedavilerin kombinasyonunu içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir.²⁻⁴ Birkaç farklı sınıfı (oral kortikosteroidler, antikonvülzanlar ve bifosfonatlar gibi) içeren multimodal bir farmakolojik rejimin daha üstün olabileceği ve fiziksel tedavilerin (örneğin; masaj, elevasyon, TENS, kontrast banyo, etkilenen ekstremitenin eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri) KBAS olan hastalarda rehabilitasyon sürecinde önemli bir yere sahip olduğu önerilmektedir.⁵ Bu nedenle, bu çalışmanın amacı Tip 1 KBAS olan hastalarda agresif tıbbi ve fizik tedavinin iyileşme sürecine etkisini değerlendirmektir.

Yöntem

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2019 - Aralık 2019 tarihleri arasında Kocaeli Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'ne başvuran Tip 1 KBAS tanısı olan hastaların tıbbi kayıtlarının analizine dayanmaktadır. Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylanmıştır (Karar No: KOU GOKAEK 2017/104). Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya Tip 1 KBAS tanısı olan 75 hasta (40 kadın, 35 erkek) dahil edildi. Hastaların tanısı, Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'nin Tip 1 KBAS için tarif edilen klinik tanı kriterlerine göre yapılmıştı (6). Enfeksiyon ve romatolojik durumları dışlamak için tüm hastaların tam kan sayımına, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum romatoid faktör (RF) seviyelerine bakılmıştı. Tüm hastaların alçı çıkarıldıktan hemen sonra etkilenen ekstremitelerinde belirgin ağrı, şişlik, ödem ve hareket kısıtlılığı ile başvurduğu kaydedilmişti (Şekil 1).



Şekil 1. Sol el ve ayakta belirgin ödem

Ayrıca radyografik görüntülemeye tüm hastalarda yamalı osteoporoz saptanmıştı (Şekil 2). Hastaların tamamına poliklinik başvurusunda tanısı konulduktan hemen sonra aynı medikal ve fizik tedavi başlanmıştı. Tüm hastalar, oral kortikosteroid olarak metilprednizolon (günde 20 mg ile başlanıp 4 günde bir 4 mg azaltılarak 20 gün süreyle), Pregabalin (75 mg/günde iki kez 3 ay boyunca), bifosfanat grubundan alendronat sodyum (70 mg/haftada bir kez bir

yıl), kalsiyum ve Vitamin D3 (1200 mg ve 800 IU/günde bir kez bir yıl) ile tedavi edilmişti.



Şekil 2. Yamalı osteoporozun radyolojik görüntüsü

Ayrıca kontrast banyo (4 dakika sıcak su (38°C) ve ardından bir dakika soğuk su (4°C) periyotları, toplamda 20 dakika), girdap banyo (15 dakika), TENS (20 dakika), egzersiz programını (etkilenen ekstremiteleri içeren eklem hareket açıklığı egzersizi, germe ve güçlendirme egzersizleri günde 3 kez 10 tekrar) içeren fizik tedavi yöntemleri tüm hastalara 3 hafta süreyle verilmişti. Tüm fizik tedaviler, Fizik Tedavi bölümünde, alanında uzman iki fizyoterapist tarafından yapılmıştı.

Yaş, cinsiyet, semptom süresi, etkilenen ekstremiteler, etkilenen taraf, ilgili kemik, etioloji, tedavilerden önce, tedavilerden 1 ve 3 ay sonraki sağlık durumu (çok iyi, iyi, orta, kötü, çok kötü) ile görsel analog ölçeğine (GAS) göre ağrı şiddeti skorları tıbbi kayıtlardan toplandı. Görsel analog ölçeği, yetişkin popülasyonda yaygın olarak kullanılan tek boyutlu bir ağrı yoğunluğu ölçüsüdür. Ağrı yoğunluğu için, ölçek en yaygın olarak "ağrı yok" (0 puan) ve "olabildiğince kötü ağrı" veya "akla gelebilecek en kötü ağrı" (10 puan) ile değerlendirilir.⁷ Sağlık durumu, azalmış ağrı, ödem ve hiperaljezi veya allodini ile cilt renginde, eklem hareket açıklığında ve ekstremiteler işlevselliğinde iyileşmeyi içeriyordu.

İstatistiksel analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Sayısal verilerin karşılaştırmasında Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı, kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı. İlgili iki grup arasındaki farklılıkları test etmek için bir marjinal homojenlik testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi

tüm değerler için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş, cinsiyet, semptom süresi, etkilenen ekstremiteler, etkilenen taraf, etiolojileri ve ilgili kemik kırığı gibi demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Grup (n=75)
Yaş (yıl)	53 \pm 11,30
Cinsiyet	
Kadın	40 (%53,3)
Erkek	35 (%46,7)
Etkilenen taraf	
Üst	54 (%72)
Alt	21 (%28)
Etkilenen ekstremiteler	
Sağ	38 (%50,7)
Sol	37 (%49,3)
Semptom süresi (ay)	2,02 \pm 1,00
Etiyoloji	
Düşme	61 (%81,3)
Trafik kazası	8 (%10,7)
İş kazası	6 (%8)
İlgili kemik fraktürü	
Distal Radius	30 (%40)
Proksimal Radius	9 (%12)
Humerus	14 (%18,7)
Distal Tibia	9 (%12)
Talus	7 (%9,3)
Kalkaneus	4 (%5,3)
Kuneiform	1 (%1,3)
Falanks	1 (%1,3)

Hastaların yaş ortalaması 53 \pm 11,30 idi. Tüm hastaların %53,3'ü (n=40) kadın ve %46,7'si (n=35) erkekti. Ortalama semptom süresi 2,02 \pm 1,00 aydı. Etkilenen ekstremiteler %72 üst (n=54) ve %28 alt (n=21) idi. Etiyoloji %81,3 düşme (n=61), %10,7 trafik kazası (n=8) ve %8 iş kazası (n=6) idi. İlgili kemik kırığı, %40 distal radius (n=30), %12 proksimal radius (n=9), %18,7 humerus (n=14), %9,3 talus (n=7), %5,3 kalkaneus (n=4), %1,3 kuneiform (n=1) ve %1,3 falanks (n=1) idi. Başlangıçtaki ve tedavilerden 1 ve 3 ay sonraki ortalama GAS değerleri sırasıyla 8,59 \pm 0,50, 0,49 \pm 0,50 ve 0,49 \pm 0,50 idi (Tablo 2). Tedavileri takiben 1. ve 3. aydaki GAS değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı ($p < 0,001$). Tedavilerden 1 ve 3 ay sonraki GAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 1,000$). Tedavi öncesi sağlık durumu %58,7 çok kötü ve %41,3 kötü iken tedavilerden sonraki 3. aydaki sağlık durumu %50,7 çok iyi ve %49,3 iyi idi (Tablo 3). Tedavilerden önce ve tedavilerden sonraki 3. aydaki sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$).

Tablo 2. Tedavilerden önce ve tedavilerden 1 ve 3 ay sonraki GAS değerleri

Değişkenler	Görsel analog skala (VAS)	p
	ort. ± SS medyan (IQR)	
Tedavilerden önce ^a	8,59±0,50 9,00 (8,00-9,00)	<0,001*
Tedavilerden 1 ay sonr ^b	0,49±0,50 0,00 (,00-1,00)	
Tedavilerden 3 ay sonra ^b	0,49±0,50 0,00 (0,00-1,00)	

*Friedman iki -yönlü varyans analizi, Ort: Ortalama, SS: standart sapma, IQR: Interquartile range Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir.

Tablo 3. Tedavilerden önce ve tedavilerden 3 ay sonra sağlık durumu

Sağlık durumu	Çok kötü				p değeri
	Kötü	İyi	Çok iyi		
Tedavilerden önce	44 (%58,7)	31 (%41,3)			<0,001
Tedavilerde 3 ay sonra		37 (%49,3)	38 (%50,7)		

Tartışma

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, ağırlı bölge içinde inflamatuvar ve otonomik bulguların varlığı ile diğer kronik ağrı durumlarından farklılık göstermektedir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu sıklıkla, fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerinde önemli bozukluklara yol açar. Ayrıca belirgin fiziksel ve sosyal sakatlığa neden olur.¹ Bu sebeple, ağrı nedeniyle fonksiyon bozukluğu gelişen hastalara uygun bakım ve rehberlik sağlamak için hekimlerin bu hastalığı fark etmesi ve tanımlaması önemlidir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişen bir hastada tedavinin temel prensipleri ağrıyı azaltmak, vasküler stazı gidermek, kontraktür gelişimini önlemek ve geç dönemde psikososyal sorunları iyileştirmektir.² Kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisi, mevcut semptomatoloji ve komorbiditelere göre birtakım medikal tedavileri ve diğer müdahalelerin kombinasyonunu içermelidir. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda, semptomatik tedavi yaklaşımından ziyade mekanizma temelli bir tedavi uygulanması daha makul görünmektedir. Bu hastaların semptom ve bulgularını değerlendirirken, klinisyenlerin altta yatan patofizyolojik mekanizmaları fark etmeleri ve bu mekanizmaları hedefleyen spesifik tedaviler kullanmaları önemlidir. Son sistematik incelemelerde, çoğu tedavinin etkinliği için hala yetersiz kanıt bulunmasına rağmen, multidisipliner tedavi ile ilgili deneyimler fazladır. İstenilen hedeflere ulaşmak için, seçilen ilaçların, fiziksel rehabilitasyon modalitelerinin, psikolojik ve davranışsal yöntemlerin özenle kullanılması gerekmektedir.^{4,8} Bu nedenle, bu çalışmada tüm hastalara aynı medikal ve fizik tedaviyi içeren kombine tedaviler uygulanmıştı ve çalışmanın sonuçları da kombine tedavinin üstünlüğü bakımından sistematik incelemelerin verileri ile uyumluydu.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, kadınlarda erkeklere kıyasla (2-4 kat) daha fazla sıklıktadır. Çoğunlukla üst ekstremiteleri etkiler ve 30 ile 70 yaşları arasında görülür.⁹ 38-78 yaş aralığı, kadın ve üst ekstremitelerde üstünlüğüne sahip bu çalışma literatürle uyumludur. Kemik fraktürleri, KBAS'ın gelişiminde yaygın bir tetikleyici faktördür. Üst ve alt ekstremitelerde kırıklarından sonra KBAS için belirtilmiş insidans, distal radius kırığı için %32,2, Colles kırığı için %28,1, el bileği kırığı için %7,9, skafoid kırığı için %, tibia kırığı için %30, ayak bileği kırığı için %15,2 ve beşinci metatars kırığı için %2,9'dur.¹⁰ Kompleks bölgesel ağrı sendromu vakalarında en yaygın tetikleyici faktör, bu çalışmadaki çoğu hastada olduğu gibi distal radius kırığı olup literatür ile uyumludur.

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun patofizyolojisi karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılammıştır. Kompleks bölgesel ağrı sendromu ile ilgili bozuklukların ortaya çıkmasının nedenleri arasında doku hasarına verilen anormal reaksiyon, nörojenik inflamasyon, bozulmuş sempatik-afferent eşleşme, periferik ve merkezi ağrı duyarlılığı (sensitizasyon), endotel disfonksiyonu, somatosensoriyel kortikal yeniden düzenleme, hiperaljezik priming, genetik yatkınlık ve otoimmünite yer alır.¹¹

Başlangıç doku yaralanmasının, KBAS'ın gelişimini nasıl tetiklediği konusunda bazı çelişkiler vardır. Doku hasarı sonrası gelişen proinflamatuvar ve immünolojik reaksiyon en önemli uyarıcıdır. Enflamasyon hem enzimatik olarak siklo-oksijenaz yolu ile hem de enzimatik olmayan bir şekilde oksidatif stres yolu ile ortaya çıkabilir. Proinflamatuvar mediyatörlerin ve nöropeptidlerin (örneğin; Kalsitonin geni ile ilgili peptide (CGRP), P maddesi, bradikinin), sitokinlerin (örn; Prostaglandin E2, tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin (IL)-1 β , IL-2 ve IL-6) KBAS'lı hastaların özellikle akut dönemde ilgili ekstremitelerinde, sistemik dolaşımında ve beyin omurilik sıvısında yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, KBAS gelişen hastalarda doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarının değiştiği (örn; bozulmuş nötrofil aktivitesi) ve mast hücre sayısı ile B hücre aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu hastaların serumunda pronositif bir etkiye neden olan immünoglobulin M ve G antikorlarında bir artış da belirtilmiştir. Proinflamatuvar ve otoimmün süreçlerin hepsi birlikte sempatik sinir sistemini ve periferik sinir liflerini uyarır.^{4,8,9,12} Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar sadece siklooksijenaz enzimini inhibe ederken, steroidler çeşitli inflamatuvar yollarda etki gösterirler.⁴ Bu bilgiye göre, steroidlerin KBAS tedavisinde hem ilk tetikleyici faktör gibi görünen inflamasyonu baskılamak hem de inflamasyona ikincil gelişen artmış sempatik aktiviteyi azaltmak için kullanılması gerektiği düşünülebilir. Bu nedenle tüm hastalara belirli süreyi içerecek şekilde doz azaltımı yapılarak steroid tedavisi uygulanmıştır ve çalışmanın sonuçları da steroidlerin KBAS tedavisinde kullanımını pozitif yönde desteklemektedir.

Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, ilgili bölgede nosiseptif lifler (A δ ve C tipi lifler) üzerindeki katekolamin reseptörlerinin ekspresyonunda artışa neden olur (sempato-afferent eşleşme). Sempato-afferent eşleşme ile birlikte proinflamatuvar sitokinlerin, enflamatuvar

mediyatörlerin (ör; Bradikinin) ve pronosiseptif nöropeptitlerin (ör; P maddesi) salınması, mekanik ve termal uyarılar için azalmış nosiseptif ateşleme eşiğine ve ağrılı uyarana artan bir yanıtı yol açar (periferik duyarılılaşma, sensitizasyon). Hem omurilikteki nosiseptif nöronların uyarılabilirliğindeki artış hem de makrofajlar ve mast hücreleri tarafından salınan sinir büyüme faktörü (NGF) merkezi duyarılılığın oluşmasına neden olur (santral sensitizasyon). Eksitator bir amino asit olan glutamat, spinal NMDA reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla merkezi duyarılılaşmada rol oynar. Hem periferik hem de merkezi duyarılılaşma (sensitizasyon), spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini gibi KBAS'ın birkaç tipik özelliğine katkıda bulunur.^{4,9}

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde steroidlerin etkisi, önerilen inflamatuvar ve otoimmün mekanizmalarla ilişkilidir.^{4,9} Bununla birlikte, bir in vitro çalışmada metilprednizolon infüzyonu, nöromusküler kavşaktan salınan P maddesi sinyalinin baskılanması ile ödem, spontan ekstremitasyon ve ekstremita sıcaklığı üzerinde etkili olurken, periartiküler kemik kaybı veya allodini üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirtilmiştir.¹³ Ayrıca, randomize bir çalışmada, KBAS tedavisinde oral steroidlerin 3 aydan biraz fazla süre ile sınırlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Çünkü hem periferik hem de merkezi duyarılılık, KBAS'ın spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini gibi birkaç tipik özelliğine katkıda bulunur. Bu nedenle, oral kortiko-steroidlerle birlikte antikonvülzan bir ilaç kullanımı daha makul görünmektedir. Bu ilaçlar, uyarılabilir sinir membranlarını stabilize eder, nöronal aşırı uyarılabilirliği azaltır ve inen uyarıcı yolları baskılar.³ Randomize kontrollü bir çalışmada, Van de Vusse ve ark. Tip 1 KBAS olan hastalarda gabapentin ve plasebo etkinliğini değerlendirmişler ve erken dönemde gabapentin grubunda önemli bir ağrı azalması gözlemlenmiştir. Ancak bu etkinin uzun vadede ortadan kalktığı ve hastaların başlangıç değerlerine döndüğü ifade edilmiştir.¹⁵ Anestezi uygulanmış sıçanlarda kronik post-iskemik ağrı yöntemi ile Tip 1 KBAS'a benzer ağrının oluşturulduğu bir hayvan modelinde, standart analjeziklerin etkisiz olduğu oysa pregabalinin etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Pregabalin ayrıca yaygın anksiyete bozukluğu için de etkili bir tedavi yöntemidir. Erken dönem semptomlarından olan hiperaljezi ve allodini nedeniyle pregabalin tedavisinin erken dönemde kullanılması gerektiği düşünülebilir. Bu nedenle, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda allodini ve hiperaljezi başvuru sırasında mevcut olan semptomlar arasında yer aldığından hem sensitizasyonu hem de kısır döngüyü ve kronikleşmeyi ortadan kaldırmak için bu çalışmada pregabalin tercih edilmiştir ve çalışmanın sonuçları da bu durum ile paralellik göstermiştir.

Erken evrede, KBAS'ın tipik bulgularından biri, tutulan ekstremitede subkortikal ve subkondral osteopenidir. Osteopeni, doku hipoksisi, yüksek anaerobik glikoliz ve düşük lokal pH nedeniyle hidroksiapatit kristallerinin kimyasal çözünmesi ile ilişkilidir. Tip 1 KBAS'da artmış osteoklast aktivasyonuna bağlı olarak hücre dışı ortamın asidik hale gelmesi, nosiseptif asit algılama reseptörlerinin uyarılmasına ve pro-enflamatuvar sitokinlerin salınmasına

yol açar. Bifosfonatlar (BF), sadece antiresorptif özelliklerinden dolayı hastalığın iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda hastalığın altında yatan patofizyolojik mekanizmalarıyla karmaşık bir davranış sergilerler. Bifosfonatların osteoklast inhibisyonu dışındaki etkileri;

- hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini engellemek,
- laktik asit seviyesini azaltmak,
- makrofaj ve monositlerin çoğalmasını ve aktivasyonunu baskılamak,
- NGF ve diğer sitokinlerin üretimini azaltmak
- osteoblast ve osteoklastların apoptozunu önlemektir.^{4,17}

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar zayıf davranış özelliğine sahiptirler ve kısa vadede kısmen etkili olurlar. Oysaki, BF'lar ağrıya azalma ve fonksiyonel iyileşme üzerinde uzun vadede daha etkilidirler. Bifosfonatların Tip 1 KBAS'da olası yararlı etkileri, çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, beş randomize kontrollü çalışmada, bu ilaçların (oral veya intravenöz alendronat ve intravenöz klodronat, pamidronat ve neridronat gibi) iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili ile fiziksel işlevi iyileştirmede ve ağrıyı hafifletmede etkili oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmalar, küçük örneklem boyutu gibi bazı sınırlamalara sahip olsalar bile Tip 1 KBAS tedavisinde tercih edilebilecek bir ajan olarak BF'ların kullanımını teşvik etmek için yeterli kanıtlara sahiptirler.¹⁷ Ayrıca, osteoporoz KBAS için bir risk faktörüdür¹⁸ ve bu çalışmada hastaların çoğunda kemik mineral dansitometri (KMD) sonuçlarına göre osteoporoz tespit edilmişti. Hastaların geri kalanında ise osteopeni olmasına rağmen, bazı lomber vertebralarında T skoru -2,5 veya üzeriydi. Bu nedenle özellikle KMD ile osteoporoz saptanan hastalarda BF'ların KBAS'da ek bir tedavi seçeneği olarak tercih edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Fizik tedavi, medikal tedavi ile birlikte eş zamanlı başlatılabilir. Tolerans ve motivasyonun azalması nedeniyle hastanın tedaviye katılmasını engelleyen temel durum ağrıdır. İlaçlarla ağrı kontrolü sağlandıktan sonra hastalara etkin bir fizik tedavi uygulanabilir. Medikal tedavi ile birlikte başlanan erken aktif mobilizasyon fizik tedavi uygulaması, KBAS için birincil tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Ek olarak, herhangi bir ekstremita atrofisi, kontraktür veya fibroz ortaya çıkmadan önce erken dönemde eklem hareket açıklığı egzersizlerinin başlanması, sadece parmak eklem hareket açıklığını ve ödemi değil, aynı zamanda hastalarda kavrama gücünü de iyileştirebilir. Kılavuzdaki tedavi önerisi, fiziksel ve/veya mesleki terapi ile birlikte esas olarak ağrıyı azaltmayı amaçlayan farmakolojik müdahaleleri içermektedir.^{4,19} Bir gözden geçirmede, fizik tedavinin Tip 1 KBAS'da birinci basamak tedavi olarak dikkate alınması gerektiği öne sürülmüştür²⁰. Ayrıca, fizik tedavi temel olarak daha hızlı ağrı ve ödem azalması yolu ile ekstremitede hareketlilik sağlar. Fizik tedaviye erken dönemde veya tanıdan hemen sonra başlamak kronik Tip 1 KBAS için faydalı olacaktır.^{4,19} Randomize kontrollü bir çalışmada, Bilgili ve ark. Tip 1 KBAS hastalarında TENS ve plasebo etkiyi karşılaştırmış ve TENS'in fizik tedavi programına eklenmesinin klinik

iyileşmeye önemli bir katkı sağlayacağı öngörülmüştür.²¹ Devrimsel ve ark. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda girdap banyo ve TENS tedavilerini karşılaştırmışlar ve hem girdap banyo hem de TENS'in KBAS tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir, ancak girdap banyo tedavisinin etkisinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.²² Bu nedenle, bu çalışmada girdap banyo ve TENS fizik tedavi yöntemi olarak kullanılmış ve uygulanan fizik tedavi yöntemleri ile hastalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmanın bulgularının da işaret ettiği gibi, fizik tedavi ve medikal tedavi kombinasyonunun üst veya alt ekstremitede travmatik hasar sonrası gelişen KBAS'ın belirti ve semptomlarını hızlı bir şekilde hafiflettiği, yeterli düzeyde ağrı kontrolünü sağladığı, fonksiyonelliği ve yaşam kalitesini iyileştirdiği ve hastanın günlük aktivitelerini yapabilir hale getirdiği görülmüştür.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları arasında retrospektif olması, sadece medikal tedavi grubunun olmaması, sadece fizik tedavi grubunun olmaması ve uzun vadeli sonuçların olmaması yer almaktadır. Hem medikal tedaviyi hem fizik tedaviyi hem de bu tedavilerin bir kombinasyonunu karşılaştıran daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, altta yatan herhangi bir patolojiyi gözden kaçırmamak ve bunları tamamen ortadan kaldırmak için mevcut tedavilerin kombinasyonunun iyi sonuçlar sağlayabileceği görülmektedir. Ayrıca, erken ve uygun tedavi, sendromun çözülmesine ve uzun süreli ağrının, fonksiyon kaybının ve sakatlığın önlenmesine yardımcı olabilir.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışma ile ilgili etik kurulu onayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alındı (Karar No: KOU GOKAEK 2017/104).

Çıkar Çatışması

Yazarların konuyla ve/veya herhangi başka bir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

Ek yazar katkısı bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Yazar(lar) finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Dinçer K. Kompleks bölgesel ağrı sendromu. İçinde: Beyazova M, Kutsal YG, ed. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011:2143-2157.
2. Wertli M, Bachmann LM, Weiner SS, Brunner F. Prognostic factors in complex regional pain syndrome 1: A systematic review. *J Rehabil Med*. 2013;45(3):225-231. doi:10.2340/16501977-1103
3. Hernández-Porras BC, Plancarte-Sánchez R, Alarcón-Barrios S, Sámano-García M. Complex regional pain syndrome: A review. *Cir Cir*. 2017;85(4):366-374. doi:10.1016/j.circir.2016.11.004

4. Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practicing clinician. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e424-e433. doi:10.1016/j.bja.2019.03.030
5. Eldufani J, Elahmer N, Blaise G. A medical mystery of complex regional pain syndrome. *Heliyon*. 2020;6(2):e03329. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03329
6. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain*. 1999;81:147-154. doi:10.1016/S0304-3959(99)00011-1
7. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2:1127-1131.
8. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, et al. CRPS I task force. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2010;10: 20. doi:10.1186/1471-2377-10-20
9. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ*. 2015;351:h2730. doi:10.1136/bmj.h2730
10. Pons T, Shipton E, Williman J, Mulder RT. Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review. *Anesthesiol Rest Pract*. 2015;(2015):ID 956539. doi:10.1155/2015/956539
11. Fukushima FB, Bezerra DM, Villas Boas PJ, Valle AP, Vidal EI. Complex regional pain syndrome. *BMJ*. 2014;348:g3683. doi:10.1136/bmj.g3683
12. David Clark J, Tawfik VL, Tajerian M, Kingery WS. Autoinflammatory and autoimmune contributions to complex regional pain syndrome. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918799127. doi:10.1177/1744806918799127
13. Guo TZ, Wei T, Kingery WS. Glucocorticoid inhibition of vascular abnormalities in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain*. 2006; 121:158-167. doi:10.1016/j.pain.2005.12.022
14. Barbalinardo S, Loer SA, Goebel A, Perez RSGM. The treatment of longstanding complex regional pain syndrome with oral steroids. *Pain Med*. 2016;17(2):337-343. doi:10.1093/pm/pnv002
15. Van de Vusse AC, Stompe-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2004;4:13. doi:10.1186/1471-2377-4-13
16. Millecamps M, Codere TJ. Rats with chronic post-ischemia pain exhibit sensitivity an analgesic profile similar to human patients with complex regional pain syndrome-type 1. *Eur J Pharmacol*. 2008;583:97-102. doi:10.1016/j.ejphar.2008.01.006
17. Giusti A, Bianchi G. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000056. doi:10.1136/rmdopen-2015-000056
18. Pons T, Shipton EA, Williman J, Mulder RT. Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review. *Anesthesiol Rest Pract*. 2015;2015:956539. doi:10.1155/2015/956539
19. Barnhoorn KJ, van de Meent H, van Dongen RT, et al. Pain exposure physical therapy (PEPT) compared to conventional treatment in complex regional pain syndrome type 1: A randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008283. doi:10.1136/bmjopen-2015-008283
20. Bussa M, Mascaro A, Cuffaro L, Rinaldi S. Adult Complex Regional Pain Syndrome Type I: A Narrative Review. *PM R*. 2017;9(7):707-719. doi:10.1016/j.pmrj.2016.11.006

21. Bilgili A, akır T, Dođan ŐK, Eralık T, Filiz MB, Toraman F. The effectiveness of transcutaneous electrical nevre stimulation in the management of patients with complex regional pain syndrome: A randomized, double-blinded, placebo-controlled prospective study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):661-671. doi:10.3233/BMR-160667
22. Devrimsel G, Trkylmaz AK, Yıldırım M, Beyazal MS. The effects of whirlpool bath and neuromuscular electrical stimulation on complex regional pain syndrome. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(1):27-30. doi:10.1589/jpts.27.27