

Pediatric Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tedavisi

Pediatric Complex Regional Pain Syndrome Treatment

Hüseyin KAPLAN^{1*}, Emine ÖZDEMİR KAÇER²

¹Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Aksaray, Türkiye

²Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aksaray/TÜRKİYE

ÖZET

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), erişkinlerin yanı sıra pediatrik yaş grubunu da etkileyen kronik ağrılı bir durumdur. Pediatrik KBAS kızlarda daha sık görülür. Etkilenen ekstremitede alodini, hiperaljezi, vazomotor, sudomotor ve trofik değişiklikler gözlenir. Tanı; semptomlar ve klinik bulgulara dayanır. Erken tanı prognoz açısından oldukça önemlidir. Pediatrik KBAS tedavisinde altın standart bir prosedür yoktur. Başlangıçta psikososyal tedaviler, iş uğraşı tedavisi, fizyoterapi ve gerekirse farmakolojik tedavi kullanılırken bu tedavilere yanıtız hastalarda invaziv prosedürlerden yararlanır. Bu derlemede pediatrik KBAS hastalarında tedavi yaklaşımları gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu, KBAS, Pediatri, Tedavi, Ağrı

ABSTRACT

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a chronic painful condition that affects the pediatric population as well as adults. Pediatric CRPS is more common in girls. Allodynia, hyperalgesia, vasomotor, sudomotor and trophic changes are observed in the affected limb. Diagnosis is based on symptoms and clinical signs. Early diagnosis is very important for prognosis. There is no gold standard procedure for pediatric CRPS treatment. While psychosocial treatments, occupational therapy, physiotherapy and if necessary pharmacological treatment are used at the beginning; invasive procedures are utilized in patients who do not respond to these treatments. In this review, treatment approaches in pediatric CRPS patients will be examined.

Key words: Complex Regional Pain Syndrome, CRPS, Pediatrics, Treatment, Pain

GİRİŞ

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), genellikle distal bir ekstremitede başlayan, dermatomal dağılım olmaksızın başlatılan olayla orantısız ve giderek kötüleşen bölgesel ağrı ile karakterize kronik ağrılı bir durumdur (1). Çoğunlukla alodini, hiperaljezi, vazomotor, sudomotor ve trofik değişikliklerle kendini gösterir (2). Refleks sempatik distrofi sendromu, sudeck atrofisi, kozalji, omuz-el sendromu, algodistrofi, algonörodistrofi, post-travmatik distrofi, post-travmatik osteoporoz, ağrılı osteoporoz ve geçici osteoporoz gibi oldukça farklı şekillerde isimlendirmelere rağmen 1994 yılında "International Association for the Study of Pain (IASP)" kompleks bölgesel ağrı sendromu terimini ve bu isimlendirmeye ait tanı kriterlerini önermiştir (3, 4). Burada KBAS tip 1 ve KBAS tip 2 olarak iki farklı tanımlama yapılmış olup; birincisi spesifik bir patolojiden ziyade tanımlayıcı bir terimi, ikincisi ise kozalji olarak da bilinen ve bir periferik sinir yaralanmasını takiben gelişen yanıcı ağrıyı ifade eder (4, 5).

EPİDEMİYOLOJİ

Pediatrik KBAS çoğunlukla KBAS tip 1 şeklindedir, KBAS tip 2 daha nadirdir. Kız çocuklarını erkeklerden 6 kat daha fazla etkiler. Literatürde, pediatrik KBAS'ta tanıda gecikme süresi hekimin hastalık ile ilgili farkındalık duruma bağlı olarak 1-41 hafta arasında değişiklik göstermektedir (6, 7). Pediatrik popülasyonda ortalama görülme yaşı 12'dir. 6 yaşından küçüklerde oldukça nadirdir. Tüm KBAS vakalarının %8'inden azının 16 yaş ve altı bireylerden oluştuğu tahmin edilmektedir (8). 10 yaş altında ise KBAS tip 1 insidansı 100.000'de 2 olarak rapor edilmiştir (9).

KLİNİK

Erişkin hastalardan farklı olarak çocuklardaki KBAS'ta duysal ve motor semptomlar daha yaygın, alt ekstremitede tutulumu daha fazla iken trofik değişiklikler daha az görülür. Sendromda genellikle erken dönem değişiklikler için "sıcak" ve kronik dönemdeki semptomlar ve bulguları temsil eden "soğuk" olmak üzere iki farklı klinik görünüm tarif edilir (10). Hastalığın erken döneminde etkilenen uzuvda hiperaljezi, alodini, ısı değişiklikleri, şişlik ve kızarıklık gibi semptomlara trofik değişiklikler ve kas gücü kaybı eşlik eder. İlerleyen periyotta KBAS'ın

kontrol altına alınamaması halinde ağrıya yayılma, istemli motor fonksiyonlarda belirgin azalma, mavi/mor ve soğuk cilt ile birlikte genellikle hipostezi ve hipoaljezi gibi negatif duysal semptomlar görülür (6, 10). Bazı hastalarda distoni, tremor, spazmlar ve hareketi başlatma güçlükleri gibi hareket bozuklukları da diğer semptomlara eşlik edebilir (3).

ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

KBAS'ın spesifik nedenleri henüz bilinmemektedir ve patofizyolojisi hâlâ tartışmalıdır. Santral ve periferik sinir sisteminin birlikte etkilendiği multifaktöriyel etyoloji mevcuttur. Erişkin yaş grubuna ait çalışmalarla çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Ancak pediatrik KBAS ile ilgili araştırma sayısı yetersiz olup pediatrik KBAS'ın erişkinlerle mutlak aynı etyopatogeneze sahip olmadığı düşünülmektedir (11, 12). Sprain, burkulma ve yumuşak doku yaralanmaları gibi minör travmalar KBAS'ı tetikleyen en önemli faktörler olarak bilinir (8). Kırıklar (%5-14) ve cerrahi prosedürler (%10-15) de etyolojide yer alan diğer travmatik nedenlerdir. KBAS vakalarının az bir kısmında ise travma öyküsü saptanamaz (11).

Stres KBAS'ın hem başlangıcında hem de ilerlemesinde önemli rol sahiptir. KBAS'lı çocukların kognitif fonksiyonları normal bulunsa da anksiyete, emosyonel stres ve somatik semptomlar açısından yüksek riske sahip oldukları bildirilmiştir (11, 13). Aile veya okul ile ilgili sorunların da çocuklarda KBAS gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (10).

Otonom fonksiyonların yanı sıra motor ve duysal süreçlerdeki değişiklikler, merkezi sinir sistemindeki fonksiyonel bozukluklar, anormal sitokin üretimi, persistan inflamatuvar aktivite, mikrovasküler disfonksiyon ve genetik faktörlerin de dâhil olduğu çoklu etkileşim mekanizmaları ile ilgili teoriler ortaya atılmıştır (14-17). Ayrıca doku hasarı sonrası gelişen anormal konakçı tepkisi ile ilişkilendirilen görüşler mevcuttur. Afferent sinir liflerinden nörojenik inflamasyona bağlı salınan vazoaaktif peptidlerin vazodilatasyona neden olarak erken dönem bulguları ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Günümüzde kabul gören patofizyolojiye göre hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise N-metil-D-aspartat reseptör aktivasyonu, spinal kord seviyesindeki değişiklikler ve santral sensitizasyonun rolünden bahsedilmektedir (4, 6).

*Sorumlu Yazar: Hüseyin KAPLAN

İletişim Adresi: Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Aksaray, Türkiye
e-mail: hkaplan_87@hotmail.com
ORCID:0000-0002-3292-0907

Geliş Tarihi: 21.01.2021

Kabul Tarihi: 10.03.2021

TANI

Pediyatrik KBAS genellikle iyi seyirlidir, erken tanı ve tedavi hastalık sonuçlarına belirgin şekilde etki eder (3, 11, 14). Pediyatrik KBAS tanısı, detaylı anamnez ve fizik muayene yapıldıktan sonra klinik ile konur. IASP tanı kriterlerinin düşük spesifitesi nedeniyle kullanımı yaygın değildir. Bu amaçla yaklaşık %100 sensitivite ve %70-80 spesifiteye sahip Budapeşte Kriterleri çocuk ve ergen yaş grubunda kullanılır ancak bu yaş grubu için geçerliliği konusunda net bilgiler mevcut değildir (Tablo 1) (3, 11, 18).

Tablo 1. Budapeşte tanı kriterleri

1. Başlatan herhangi bir olayla orantısız olan, devam eden ağrı
2. Aşağıdaki 4 grup kategorinin 3'ünde en az 1 semptom bildirilmeli; duyu: hiperestezi ve/veya allodini vazomotor: sıcaklık asimetrisi ve/veya deri renk değişikliği ve/veya deri renk asimetrisi sudomotor/ödem: ödem ve/veya terleme değişiklikleri ve/veya terleme asimetrisi motor/trofik: azalmış eklem hareket açıklığı ve/veya motor disfonksiyon (güçsüzlük, remor, distoni) ve/veya trofik değişiklikler (tüy, tırnak, deri)
3. Aşağıdaki kategorilerden 2 veya daha fazlasından en az 1 tane bulgu değerlendirme anında tespit edilmeli; duyu: hiperaljezi (pinprick ile) ve/veya allodini (yüzeysel dokunma ve/veya ısı hassasiyeti ve/veya derin somatik basınç ve/veya eklem hareketi ile) tespiti vazomotor: sıcaklık asimetrisi (>1 °C) ve/veya deri renk değişikliği ve/veya asimetri tespiti sudomotor/ödem: ödem ve/veya terleme değişiklikleri ve/veya terleme asimetrisi tespiti motor/trofik: azalmış eklem hareket açıklığı ve/veya motor disfonksiyon (kas gücü kaybı, tremor, distoni) ve/veya trofik değişiklikler (tüy, tırnak, deri) tespiti
4. Bulgu ve belirtileri daha iyi açıklayan başka bir tanının olmaması

Direk radyografi, magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi diğer nedenlerin ekarte edilmesi açısından kullanılabilir. Üç fazlı kemik sintigrafisi tanıda erişkinlere nazaran daha az güvenilirliğe sahiptir. Etkilenen ekstremitede demiyelinizan hastalık, polinöropati ve radikulopati gibi nedenleri dışlamak için elektromiyografi (EMG)'den faydalanılır (6). Tam kan sayımı, kan biyokimyası, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), kreatin kinaz ve anti-nükleer antikor (ANA) ayırıcı tanı açısından kullanılan temel laboratuvar testleridir. Pediyatrik KBAS ayırıcı tanısında diğer olası kronik ağrı nedenlerinin dışlanması gerekir (Tablo 2) (11).

Tablo 2. Pediyatrik kompleks bölgesel ağrı sendromu ayırıcı tanısı

Fibromiyalji	Kronik osteomyelit
Miyofasyal ağrı	Kronik kompartman sendromu
Hipermobilite	Eritromelalji
Artrit	Reynaud fenomeni
Spondiloartropati	Spinal kord tümörleri
İdyopatik juvenil osteoporoz	Lösemi
Periferik mononöropati	Tiroid fonksiyon bozukluğu
Fabry hastalığı	Vitamin D eksikliği

Tedavi

Çocuklarda KBAS tedavisi; psikososyal tedaviler, fizik tedavi uygulamaları, farmakolojik tedaviler ve invaziv tedaviler şeklinde kategorize edilebilir. Bu yaş grubunda öncelikle invaziv olmayan yaklaşımlarla tedaviye başlanır ve yanıtızsızlık durumunda invaziv girişimlerden yararlanılır (6, 7).

Psikososyal Tedaviler

Psikososyal tedavi yaklaşımlarının öncelikli hedefi, çocuğun ağrıyla başa çıkma becerilerinin geliştirilmesi ve normal aktivitelere dönüşünün sağlanmasıdır. Hem davranışçı hem de bilişsel davranışçı terapiler ağrının sıklığının, şiddetinin ve ağrıyı etkileyen çevresel ve davranışsal faktörlerin kontrol altına alınmasında değerlidir (19). Psikoeğitim, dikkat dağıtma, relaksasyon, biofeedback ve hipnoz bu amaçla kullanılan yöntemlerdir (20). Bazı çalışmalar, KBAS'a eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerin varlığını bildirirse de bunların çocuklarda KBAS öncesi mevcut olup KBAS gelişimini etkileyebileceğine dair kanıtlar yeterli değildir (16). Uygun kontrol gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. KBAS öncesi psikolojik işlevlerde bozukluk olup olmaması konusu tartışmalı olsa da bu çocuklarda psikolojik ve bilişsel davranışçı tedaviler önemli bir role sahiptir (21). Pediyatrik KBAS hastaları psikoterapi ile kombine edilen fizik tedavi ve iş uğraşı tedavisine genellikle iyi yanıt verir (22). Logan ve arkadaşları fizik tedavi, iş-uğraşı tedavisi ve psikolojik tedaviden oluşan bir programa dâhil ettikleri çocuk ve yetişkin KBAS hastalarında ağrı, fonksiyon ve emosyonel durumda anlamlı iyileşmeler elde etmişlerdir (23). Ayrıca çocuğun ağrıyla başa çıkması ve fonksiyonelliğini geri kazanması noktasında ebeveynlerin tedaviye dâhil olması da kilit bir öneme sahiptir (24).

Fizik Tedavi Uygulamaları

Fizik tedavi modaliteleri ve egzersiz çocuklarda KBAS tedavisinin en önemli parçasıdır. Kademeli arttırılan aerobik egzersiz ve diğer mobilizasyon tedavileri hem tek başına hem de farklı tedavi yöntemleriyle kombine edilerek pediyatrik KBAS'ta etkin bir şekilde kullanılır. Literatürde, sadece mobilizasyon ve masajı içeren basit tedavi protokolleri de bildirilmiştir. Ayrıca bilişsel davranışçı tedavi ve iş uğraşı tedavisi ile fizik tedaviyi kombine eden bazı araştırmacılar anlamlı iyileşmeler rapor etmişlerdir (11). Fizik tedavide; asistif eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe, yürüme eğitimi, kısmi yük verme, masaj, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), biofeedback ve kontrast banyo sıkça kullanılan uygulamalardır (25, 26). Ancak bunlardan hangisinin KBAS tedavisinde daha üstün olduğu, tedavi süresi, seans sayısı ve sıklığının ne olacağı konusunda henüz bir standardizasyon mevcut değildir. Fizik tedavi ile kombine edilen bilişsel davranışçı tedavinin KBAS'lı çocuklarda başlangıç tedavisi için en uygun yöntem olduğu düşünülmektedir. Evde tedavi programları ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda ayakta ve yatarak hastane koşullarında fizik tedavi programlarına geçilmesi önerilmektedir (7, 10, 25). Fizik tedavi uygulamalarında amaç; eklem hareket açıklığını ve kas gücünü arttırmak, etkilenen ekstremitelerde fonksiyonlarını iyileştirmek ve mobilizasyonu sağlamaktır (9).

Farmakolojik Tedaviler

Pediyatrik KBAS hastalarında kullanılan medikal tedaviler esasında erişkin verilerine dayanmaktadır. Hastalığa spesifik bir farmakolojik ajan ya da kombinasyon tedavisi mevcut değildir. Otonomik disfonksiyon, uyku siklusu bozuklukları, psikolojik sorunlar, osteopeni, ortopedik değişiklikler, hareket bozuklukları ve ödem gibi semptomların tedavisinde medikal tedavi kullanımı gündeme gelebilmektedir. Bu yaş grubunda etkinliği ile ilgili veriler yetersiz olsa da parasetamol ve non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) gibi basit analjezikler, antidepresanlar, antikonvülzanlar, kortikosteroidler, opioidler, bifosfonatlar, alfa ve beta adrenerejik blokerler, NMDA reseptör antagonistleri (ketamin vb.), vitamin C ve kalsitonin KBAS tedavisinde kullanılmaktadır (7, 19, 27, 28). NSAİİ özellikle hastalığın akut döneminde sıklıkla tercih edilir. Uzun süreli kullanımda gastrointestinal yan etkileri bakımından dikkatli olunmalıdır. Yetişkin KBAS hastalarındaki veriler ışığında kırık, yumuşak doku hasarı ve cerrahi geçiren pediyatrik KBAS olgularında C vitamini bir seçenek olarak düşünülebilir. Nöropatik ağrı ile başvuran KBAS olgularında antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin) ve antidepresanlar (amitriptilin, duloksetin vb.) gibi etkin ve yerleşmiş tedaviler kullanılır. KBAS'taki nöropatik ağrıda amitriptilin ve gabapentinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki ilacın da bu hastalarda anlamlı ağrı kontrolü sağladığı, birbirlerine belirgin üstünlüklerinin olmadığı rapor edilmiştir. Kronik ağrı ile başvuran KBAS hastalarında ağrı kontrolü ve egzersize uyum amacıyla opioidler tercih edilebilmesine rağmen, uzun dönem kullanımda opioid kaynaklı hiperaljezi ve

bağımlılık gibi riskler barındırmaktadır (7, 19, 27, 29). Pediatrik KBAS hastalarında oral steroidlerin kullanımı tartışmalıdır. Küçük vaka serilerinde belirgin klinik etki göstermediği bildirilmiştir (11, 19). Topikal ketamin ve lidokain içeren patch'lerin pediatrik KBAS hastalarındaki ağrı yönetimindeki önemi için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (27, 30). Yetişkinlerde topikal ketaminin alodinini azalttığı saptanmıştır (19). Oral ve topikal ajanlara dirençli olgularda iş uğraşı tedavisi ve fizik tedavinin daha iyi tolere edilmesi amacıyla düşük doz intravenöz ketamin, lidokain ve immünoglobulin kullanılan vakalar da rapor edilmiştir (31). Pediatrik yaş grubunda medikal tedavilerle ilgili prospektif randomize çalışmalarda yetersizlik nedeniyle bu tedavilerin uzun dönem etkileri konusundaki sorular henüz cevapsız kalmaktadır (19).

İnvaziv Tedaviler

Konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına yanıt vermeyen KBAS'lı çocuklarda invaziv prosedürlerden yararlanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan invaziv tedaviler; sempatik bloklar, spinal kord stimülasyonu ve ağrıya yönelik cerrahiler olarak gruplandırılabilir. Pediatrik KBAS'ta invaziv tedavilerle ilgili kanıtlar oldukça zayıftır. Yine de invaziv tedavilerin kullanıldığı vakalarda ağrı ve fonksiyonel durumda anlamlı iyileşmeler rapor edilmiştir (11). Her ne kadar genel yaklaşımda medikal tedaviye yanıtız hastalarda invaziv/cerrahi girişimlerin kullanımı ön plana çıksa da nöromodülasyonun hem ilaç kullanımını azalttığı hem de kronik ağrıda erken dönemde kullanılırsa daha etkili olacağına savunan görüşler mevcuttur (32). Literatürde, epidural kateter yoluyla spinal lokal anestezi infüzyonunun sadece konservatif tedaviye yanıtız hastalarda değil fizyoterapi programını desteklemek amacıyla kullanıldığı çalışmalar da yer almaktadır. Spinal ilaç infüzyonunda hipotansiyon, solunum depresyonu, motor blok ve üriner retansiyon gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalı, aileler de bu konuda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir (6). Pediatrik KBAS'ta invaziv tedaviler ile ilgili mevcut verilerin prospektif, plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (11).

Diğer Tedaviler

Pediatrik KBAS'ta kullanılmasını destekleyecek yeterli kanıt olmasına rağmen akupunkturun kullanıldığı olgular mevcuttur (27, 33). Pediatrik KBAS'lı 3 vakada herhangi bir yan etki gelişmeden ağrı ve diğer semptomlarda belirgin iyileşme elde edilmiştir. Endojen opioidleri artırması ve ağrı sinyallerinin iletiminde omurilik üzerinde yaptığı etkiler göz önüne alındığında akupunktur yararlı olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (34).

SONUÇ

Sonuç olarak, kompleks bölgesel ağrı sendromu erişkinlerden daha az olmakla birlikte pediatrik yaş grubunu da etkileyen ağırlı bir klinik tablodur. Bu yaş grubundaki hastaların başvurduğu hekimlerin pediatrik KBAS konusundaki farkındalık düzeyi tanıda gecikme süresine doğrudan etki eder. KBAS'lı çocuklarda erken tanı, tedavi başarısında oldukça önemlidir. Tedavide altın standart yöntem yoktur. Multidisipliner tedavi modeli benimsenmelidir. Psikoterapi, iş uğraşı tedavisi, fizyoterapi uygulamaları, medikal tedaviler başlangıç tedavi seçenekleri gibi görünürken bu tedavilere yanıtız hastalarda erken dönemde invaziv girişimler uygulanmaktadır. Altın standart tedavi yönteminin ne olacağı sorusu pediatrik KBAS'ta yapılacak kontrollü ve kanıta dayalı çalışmalarla cevap bulabilecektir.

Teşekkür: Çalışmada herhangi bir teşekkür açıklaması yoktur.

Finansal destek: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Çıkar çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Urits I, Shen AH, Jones MR, Viswanath O, Kaye AD. Complex regional pain syndrome, current concepts and treatment options. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(2):10.
2. Rand SE, Basu S, Khalid S. Complex Regional Pain Syndrome: Current Diagnostic and Treatment Considerations. *Curr Sports Med Rep.* 2019;18(9):325-9.
3. Mesaroli G, Ruskin D, Campbell F, Kronenberg S, Klein S, Hundert A, et al. Clinical features of pediatric complex regional pain syndrome: a 5-year retrospective chart review. *Clin J Pain.* 2019;35(12):933-40.
4. Ofluoğlu D, Akyüz G. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1: Genel Klinik Yaklaşım. *Turk J Phys Med Reh.* 2008;54:112-5.

5. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndrome and definition of pain terms, IASP Pres, Seattle (WA) 1994.
6. Rodriguez MJ, Fernandez-Baena M, Barroso A, Yanez JA. Invasive management for pediatric complex regional pain syndrome: literature review of evidence. *Pain physician.* 2015;18(6):621-30.
7. Borucki AN, Greco CD. An update on complex regional pain syndromes in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(4):448-52.
8. Fisher-Pipher S, Kenyon LK. Management of Bilateral Complex Regional Pain Syndrome in a Pediatric Patient. *Pediatr Phys Ther.* 2015;27(4):443-51.
9. Şaş S, Erdem HR, Koçak FA, Tuncay F, Kurt EE. Çocukta Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu: Olgu Sunumu. *Turk J Osteoporos.* 2018;24:100-3.
10. Vescio A, Testa G, Culmone A, Sapienza M, Valenti F, Di Maria F, et al. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome in Children and Adolescents: A Structured Literature Scoping Review. *Children (Basel).* 2020;7(11):245.
11. Weissmann R, Uziel Y. Pediatric complex regional pain syndrome: a review. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):1-10.
12. Rabin J, Brown M, Alexander S. Update in the treatment of chronic pain within pediatric patients. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2017;47(7):167-72.
13. Cruz N, O'Reilly J, Slomine BS, Salorio CF. Emotional and neuropsychological profiles of children with complex regional pain syndrome type-I in an inpatient rehabilitation setting. *Clin J Pain.* 2011;27(1):27-34.
14. Logan DE, Williams SE, Carullo VP, Claar RL, Bruehl S, Berde CB. Children and adolescents with complex regional pain syndrome: more psychologically distressed than other children in pain?. *Pain Res Manag.* 2013;18.
15. Low AK, Ward K, Wines AP. Pediatric complex regional pain syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2007;27(5):567-72.
16. Wager J, Brehmer H, Hirschfeld G, Zernikow B. Psychological distress and stressful life events in pediatric complex regional pain syndrome. *Pain Res Manag.* 2015;20.
17. Parkitny L, McAuley JH, Di Pietro F, Stanton TR, O'Connell NE, Marinus J, et al. Inflammation in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013;80(1):106-17.
18. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2007;8(4):326-31.
19. Katholi BR, Daghestani SS, Banez GA, Brady KK. Noninvasive treatments for pediatric complex regional pain syndrome: a focused review. *PM R.* 2014;6(10):926-33.
20. Lascombes P, Mamie C. Complex regional pain syndrome type I in children: what is new?. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(1):S135-S42.
21. Wilder RT. Management of pediatric patients with complex regional pain syndrome. *Clin J Pain.* 2006;22(5):443-8.
22. González-Cantero Á, Sánchez-Moya AI, Pérez-Hortet C, Martínez-Lorenzo E, Gómez-Dorado B, Molina-Figuera E, et al. Complex regional pain syndrome of the face in a child. *Int J Dermatol.* 2018;57(12):1502-1503.
23. Logan DE, Carpino EA, Chiang G, Condon M, Firn E, Gaughan VJ. A day-hospital approach to treatment of pediatric complex regional pain syndrome: initial functional outcomes. *Clin J Pain.* 2012;28(9):766-74.
24. Dickson SK. Including Parents in the Treatment Of Pediatric Complex Regional Pain Syndrome. *Pediatr Nurs.* 2017;43(1):16-21.
25. Takahashi Y, Tominaga T, Okawa K, Tanaka K. Recovery from acute pediatric complex regional pain syndrome type I after ankle sprain by early pharmacological and physical therapies in primary care: a case report. *J Pain Res.* 2018;11:2859.
26. Zernikow B, Wager J, Brehmer H, Hirschfeld G, Maier C. Invasive Treatments for Complex Regional Pain Syndrome in Children and Adolescents A Scoping Review. *Anesthesiology.* 2015;122(3):699-707.
27. Williams G, Howard R. The pharmacological management of complex regional pain syndrome in pediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2016;18(4):243-50.
28. Demirdal ÜS, Bükülmez A, Solak Ö. Bir çocuk hastada kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1: Olgu sunumu. *Türk Ped Arş.*

2014;49(1):77-80.

29. Brown S, Johnston B, Amaria K, Watkins J, Campbell F, Pehora C, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain*. 2016;13:156-63.

30. Murietta C, Redlands C. Clinical application of ketamine ointment in the treatment of sympathetically maintained pain. *Int J Pharm Compd*. 1998;2(2):122-7.

31. Pinckard-Dover H, Palmer A, Petersen EA. A Review of Neuromodulation for Treatment of Complex Regional Pain Syndrome in Pediatric Patients and Novel Use of Dorsal Root Ganglion Stimulation in an Adolescent Patient With 30-Month Follow-Up. *Neuromodulation*. 2020. doi: 10.1111/ner.13257.

32. Bakr SM, Knight J, Johnson SK, Williams AE, Tolley JA, Raskin JS. Spinal Cord Stimulation Improves Functional Outcomes in Children With Complex Regional Pain Syndrome: Case Presentation and Review of the Literature. *Pain Pract*. 2020;20(6):647-55.

33. Leo KC. Use of electrical stimulation at acupuncture points for the treatment of reflex sympathetic dystrophy in a child: a case report. *Phys Ther*. 1983;63(6):957-9.

34. Lin K, Tung C. Acupuncture for Pediatric Complex Regional Pain Syndrome. *Medical Acupuncture*. 2016;28(3):156-61.