

KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU TANI, TEDAVİ

İbrahim YEGÜL, Elvan ERHAN*

Kompleks bölgesel ağrı sendromu klinik olarak ağrı, kan akımı ve terlemede anormallik, cilt ve ciltaltı dokularda ödem, aktif ve pasif hareketlerde bozukluk, cilt, cilt ekleri ve subkutan dokularda trofik değişiklikler ile karakterizedir. Tip I (daha önce refleks sempatik distrofi "RSD" olarak bilinmekte idi) ve Tip II (daha önce kozalji olarak bilinmekte idi) şeklinde sınıflanmaktadır (1). Ağrı ve sempatik sinir sistemi ilişkisi ile karakterize bir sendromdan ilk bahseden Claud Bernard olmuştur. Bernard'ın öğrencilerinden biri olan Silas Weir-Mitchell Amerikan iç savaşı sırasında kozaljinin tanımını yapmış, çağının ötesinde santral ve periferik mekanizmaları tartışmış ve omurilikte refleks transferlerden bahsetmiştir (2). Refleks sempatik distrofi ismi Evans'a ait olmakla birlikte bu isimlendirme problem yaratmaktadır (3). Eğer bir refleks mekanizma sözkonusu ise bu komplike, multisinaptik ve tam karakterize değildir. Sempatik otonomik değişiklikler başlatıcı sebep değildir ancak epifenomen olabilir. Gerçek distrofi ise hastaların yalnızca % 10'unda oluşur. Geniş tartışmalar sonucunda 1995 yılında Orlando'da gerçekleştirilen konsensus toplantısında isim kompleks bölgesel ağrı sendromu olarak değişmiştir (4-6). Sendrom için bu isim genel ve tanımlayıcıdır ancak herhangi bir etiopatolojiyi belirtmemektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I insidansının fraktürlerden sonra %1-2, beyin lezyonlarından sonra %12, myokard infarktüsünden sonra %5 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak özellikle beyin lezyonları ve myokard infarktüsünden sonra bildirilen insidansın yüksek olması geçmişte uniform tanısıl kriterlerin olmamasına bağlanabilir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip II insidansı periferik sinir hasarından sonra farklı serilerde %2-14 arasında değişmekte ortalama insidans %4 olarak verilmektedir. Kadınların erkeklerden daha fazla etkilendiği, bu nedenle kadın erkek oranının 2:1 ile 4:1 arasında değiştiği bildirilmektedir. Tüm yaşlarda bir dağılıma sahip olmakla birlikte en sık 37-50 yaş arasında gözlenmektedir (1).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I (refleks sempatik distrofi):

En önemli başlatıcı olay ekstremitenin distal bölümünü etkileyen bir travma (%65), özellikle fraktür, post-cerrahi durumlar, kontüzyonlar, yüklenme olmaktadır. Daha nadir olaylar ise omurilik hasarı veya serebrospinal olaylar gibi

santral sinir sistemi lezyonları ile kardiyak iskemidir. Bu hastalarda belirgin bir sinir lezyonu olmadan asimetrik distal ekstremitte ağrısı ve şişliği ortaya çıkar. Özellikle etkilenen ekstremitenin distalinde çoğunlukla yanıcı spontan ağrı bildirilmektedir. Karakteristik olarak ağrı yoğunluğu başlatan olay ile orantılı değildir. Ekstremitte hareketiyle ağrı artar. Uyarıya bağımlı olan ağrılar mekanik ve termal allodini ve/veya hiperaljeziyi içermektedir. Bu sensoriyel değişiklikler genellikle erken ortaya çıkar, distal bölgede belirgindir, belirli bir sinir dağılımına uymaz ve başlatıcı lezyon bölgesinden bağımsız olabilir. Tipik olarak ağrı eklemlerin basısı ve hareketi ile ortaya çıkabilir (derin somatik hiperaljezi) (1).

Otonomik değişiklikler şişlik, terleme değişiklikleri ve cilt kan akımı değişikliklerini içerir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I'in akut döneminde etkilenen ekstremitte karşı ekstremiteden genellikle daha sıcaktır. Terleme değişiklikleri (sıklıkla hiperhidrozis, nadiren hipohidrozis) hemen hemen tüm hastalarda mevcuttur. Etkilenen ekstremitede akut distal şişlik özellikle yakınmalara neden olan uyanarlara bağlıdır. Şişliğin sempatik bloklardan sonra azalabilmesi nedeniyle sempatik aktivite aracılığıyla gerçekleşmesi olasıdır.

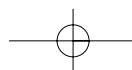
Trofik değişiklikler içinde anormal tırnak büyümesi, tırnağın büyümemesi, kıl büyümesinde artma veya azalma, fibrozis, ince parlak deri ve osteoporoz özellikle kronik dönemlerde görülebilir. Pasif hareketlerin kısıtlanması özellikle uzun süreli olgularda mevcuttur; hem fonksiyonel motor bozukluklar hem de eklem ve tendonların trofik değişiklikleri ile ilişkili olabilir.

Etkilenen ekstremitede güçsüzlük çoğunlukla mevcuttur. İnce hareketler karakteristik olarak bozulmuştur. Sinir ileti çalışmaları ve elektromyografi kronik ve ileri dönem hastalar dışında normaldir. Yaklaşık hastaların yarısında artmış fizyolojik tremoru gösteren postüral veya hareket tremoru mevcuttur. Olguların %10'unda etkilenen el veya ayakta distoni mevcuttur (7).

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip II (kozalji):

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip II semptomları kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I semptomlarına benzerdir. Tek farklılığı tanı için periferik sinir yapılarında bir lezyon ve fokal defisitinin mevcut olması şartıdır. Semptom ve bulgular hasarlanan periferik sinirin inner-

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı



vasyon alanının dışına da yayılmaktadır ve genellikle hasar bölgesinden uzakta ortaya çıkmaktadır (1).

Kompleks bölgesel ağrı sendromu baskın olarak bir ekstremitede ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar üst ve alt ekstremitede dağılımının 1:1, 2:1 olduğunu göstermektedir. Birden çok ekstremitenin etkilenmesi % 7 oranında görülmektedir (1).

Tedavi nedeniyle kompleks bölgesel ağrı sendromunda tanının olabildiğince erken konması çok önemlidir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu çoğunlukla akut olarak başlamakta, kardinal bulgular saatler ve günler içinde ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta ana semptomlar spontan ağrı, yaygın şişlik ve cilt ısısında taraf farklılıklarıdır. Bu erken semptomlar lezyonun etkilemediği bölge ve dokularda gelişir. Bu nedenle ağrı ve şişlik kompleks bölgesel ağrı sendromunun erken tanısı için önemli bilgi sağlamaktadır. Kompleks bölgesel ağrı sendromu başlamadan önce ağrı önceden olan lezyonun bulunduğu alandadır. Kompleks bölgesel ağrı sendromu başlangıcında ise ağrı yaygınlaşır, distal ekstremitede içinde derine iner, şişlik jeneralize olur.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu ile ilgili hastalığın üç dönemi olduğu bildirilmektedir. Ancak bu evrelemenin uygun olup olmadığı tartışmalı olduğundan hastaların sensoriyal, otonomik, motor ve trofik değişikliklerin yoğunluğuna göre ılımlı, orta ve ciddi şekilde derecelendirilmesi daha pratik olmaktadır.

Çoğu hastada önemli psikolojik stres sıklıkla depresyon ve anksiyete mevcuttur. Ağrı ile ilişkili semptomlar nedeniyle hastalar yeterli psikolojik destek almadıklarında yanlış başa çıkma metotları geliştirebilir. Bu bulgular nedeniyle kompleks bölgesel ağrı sendromu etyolojisinde emosyonel nedenleri suçlama eğilimi vardır ve kompleks bölgesel ağrı sendromunun bir psikiyatrik hastalık olduğu düşünülmüştür. Ancak kompleks bölgesel ağrı sendromunun bir psikolojik durum olduğu ile ilgili herhangi bir kanıt mevcut değildir. Anksiyete ve stres nosisepsiyonu arttırdığından dolayı relaksasyon ve antidepresan tedavi yararlı olmaktadır. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda mevcut olan ağrı psikiyatrik problemlere neden olur ancak bunun aksi doğru değildir. Hastalardaki yanlış davranışlar korku, regresyon ve yanlış bilgilendirmeye bağlıdır, psikopatoloji olduğunu göstermez.

TANI

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun tanısında IASP klinik kriterlerinden yararlanılmaktadır (4).

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I

1. Başlatan zararlı bir olaydan sonra gelişen bir sendromdur.

2. Spontan ağrı veya allodini/hiperaljezi oluşur, tek periferik sinir bölgesiyle sınırlı değildir, şiddeti başlatıcı olay ile orantılı değildir.

3. Başlatıcı olaydan itibaren ağrının olduğu bölgede ödem, cilt kan akımında anormallik veya anormal su-

domotor aktivite mevcuttur.

4. Ağrı ve disfonksiyonu açıklayan başka bir sebebin varlığı bu tanıyı ekarte ettirir.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip II

1. Sinir hasarından sonra gelişen bir sendromdur. Spontan ağrı veya allodini/hiperaljezi oluşur, hasarlanan sinir bölgesiyle sınırlı olması şart değildir.

2. Başlatıcı olaydan itibaren ağrının olduğu bölgede ödem, cilt kan akımında anormallik veya anormal sudomotor aktivite mevcuttur.

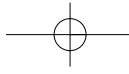
3. Ağrı ve disfonksiyonu açıklayan başka bir sebebin varlığı bu tanıyı ekarte ettirir.

Tanı için ağrının olması şarttır. Spontan kavramı dış etken olmadan ağrının olduğunu belirtir. Motor semptomlar ve bulgular bu sınıflamada dahil edilmediği halde sık gözlenen ve tremor, güçsüzlük ve distoniyi içerir.

Bu kriterler yeterince sensitiftir, kompleks bölgesel ağrı sendromu olan hastayı saptamama olasılığı düşüktür. Ancak geçerlilik çalışmaları kompleks bölgesel ağrı sendromu tanısının gerçekte olduğundan daha çok konduğunu göstermiştir. Bu nedenle motor ve trofik bulgu ve semptomlar kategorisinin eklenmesi sensitiviteyi kaybettirmeden spesifiteyi önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu geçerlilik çalışmalarına dayanılarak yeni bir tanısız algoritim önerilmiştir, bu algoritim Tablo 1'de görülmektedir (8).

Tablo 1: Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu için revize edilmiş tanısız kriterler:

| Klinik bulgular ve semptomlar |
|-------------------------------------|
| 1. Pozitif sensoriyal değişiklikler |
| ■ Spontan ağrı |
| ■ Mekanik hiperaljezi |
| ■ Termal hiperaljezi |
| ■ Derin somatik hiperaljezi |
| 2- Vasküler değişiklikler |
| ■ Vazodilatasyon |
| ■ Vazokonstriksiyon |
| ■ Cilt ısısında asimetri |
| ■ Ciltte renk değişiklikleri |
| 3- Ödem |
| ■ Terleme değişiklikleri |
| ■ Şişme |
| ■ Hiperhidrozis |
| ■ Hipohidrozis |
| 4- Motor/trofik değişiklikler |
| ■ Motor güçsüzlük |
| ■ Tremor |
| ■ Distoni |
| ■ Koordinasyon defisitleri |
| ■ Tırnak, saç değişiklikleri |
| ■ Ciltte atrofi |
| ■ Eklem değişiklikleri |
| ■ Yumuşak doku değişiklikleri |



092 | KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU TANI, TEDAVİ

Klinik amaçlı kullanım için: Her kategori için 3 veya daha fazla semptom ve her kategori için 2 veya daha fazla bulgu olması durumunda sensitivite: 0.85, spesifite: 0.60
Araştırma amaçlı kullanım için: Her kategoriden 4 semptom ve her kategoriden 2 veya daha fazla bulgu olması durumunda sensitivite: 0.70, spesifite: 0.96

Günümüzde kompleks bölgesel ağrı sendromu tanısı yukarıda belirtilen klinik belirtilere dayanmaktadır. Ancak bazı testler tanıyı doğrulamak için ek bilgi sağlayabilir (1).
Kemik sintigrafisi: Kemik değişikliklerine kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I ve II'de sık rastlanmaktadır. Üç fazlı kemik sintigrafisi bu yönüyle yararlı bilgi sağlayabilir. Özellikle inaktiviteye bağlı osteoporoz ayırımında yararlı olabilir. Ancak kemik sintigrafisi önemli değişiklikleri ancak ilk yıl içinde gösterebilir.

Direkt grafi ve kemik dansitometri: Endosteal ve intrakortikal ekskavasyon, subperiostal ve trabeküler kemik rezorpsiyonu, noktasal ve lokalize kemik demineralizasyonu veya osteoporoz kompleks bölgesel ağrı sendromuna ait spesifik bulgular olarak düşünülmektedir. Ancak bu bulgular yalnızca kronik olgularda mevcuttur. Manyetik rezonans görüntülemenin bu radyografik tetkiklerden daha güvenilir olduğu belirtilse de bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cilt ısı ölçümleri: Vasküler fonksiyon için kolay bir ölçümdür ve tanıda yardımcı olabilir.

TEDAVİ:

Farmakolojik tedavi

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisinde oral farmakolojik tedavi ile ilişkili randomize kontrollü çalışma sayısı oldukça azdır. Bu konudaki yetersiz çalışmalar nedeniyle tedavi çoğunlukla ampirik olmaktadır (1,8,9).

NSAİİ (Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar): Kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisinde incelenmemiştir. Ancak klinik deneyimler hafif ve orta şiddetteki ağrıyı kontrol edebileceğini göstermektedir.

Opioidler: Postoperatif, enflamatuar ve kanser ağrısında opioidlerin etkinlikleri kanıtlanmıştır. Ancak kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisinde çalışılmamıştır. Opioidler kapsamlı ağrı tedavi programının bir bölümü olarak kullanılabilir, diğer analjeziklerin yararlı olmadığı durumda opioidlere yanıt veren ağrılar için kullanılabilirler.

Antidepresanlar: Trisiklik antidepresanlar farklı nöropatik ağrı durumlarında yoğun olarak çalışılmıştır, ancak kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisinde çalışılmamıştır. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin ve selektif noradrenalin blokerlerinin diyabetik ve postherpetik nöropatide yararları detaylı çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Sodyum kanal blokerleri: Lidokainin intravenöz yolla uygulanmasının kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I ve tip II'de spontan ve uyarılmış ağrıya etkili olduğu gösterilmiştir.

Ancak karbamazepin kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde çalışılmamıştır.

GABA agonistler: Baklofenin intratekal uygulamasının kompleks bölgesel ağrı sendromuna bağlı distoni tedavisinde yararı gösterilmiştir. Ancak bunun dışında kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde yararlılığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

Gabapentin ve pregabalin: Kompleks bölgesel ağrı sendromu hastalarıyla yapılan çalışmalarda gabapentinin etkinliğine ilişkin prelinimer kanıtlar umut vermektedir. Bu ajanlar ağırlı diyabetik nöropati ve PHN de yararlı ajanlardır.

Steroidler: Akut (<13 hafta) kompleks bölgesel ağrı sendromu hastalarında oral yolla verilen prednizon, 10 mg günde 3 kez, klinik durumda yaklaşık %75 olguda düzelmeye sağlamıştır. Ancak immunglobulinler ve immunsupresif ajanlar gibi diğer immun modülatör tedavilere ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

NMDA reseptör blokerleri: Ketamin ve deksrometorfan gibi NMDA reseptör blokerlerinin kompleks bölgesel ağrı sendromu hastalarının tedavisinde yeni seçenekler olduğu düşünülmekle birlikte bu ajanların kullanımına yönelik çalışmalar mevcut değildir.

Kalsiyum regüle eden ajanlar: Günde 3 kez uygulanan intranazal kalsitoninin kompleks bölgesel ağrı sendromu hastalarında önemli ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Yine akut kompleks bölgesel ağrı sendromu hastalarında klodronat 300 mg/gün İV ve alendronat 7.5 mg/gün İV ağrı, şişlik ve hareket genişliğinde anlamlı düzelmeye sağlamıştır. Ancak bu ajanların kompleks bölgesel ağrı sendromunda etki mekanizması bilinmemektedir.

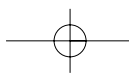
Alfa-2 adrenerjik agonist olan klonidinin transdermal uygulaması küçük hiperaljezi alanlarında yararlı olabilmektedir.

Sempatik sinir sistemi düzeyinde girişimsel yöntemler Günümüzde sempatik aktiviteyi bloke etmek için iki girişimsel teknik kullanılmaktadır (1, 8,10)

1- Sempatik ganglion blokları: Sempatik paravertebral ganglionların çevresine lokal anestezi ajanının verilmesidir. Üst ekstremiteler için stellat gangliyon bloğu ve torakal 2-3 sempatik blok, alt ekstremiteler için lomber sempatik blok uygulanmaktadır.

2- İntravenöz rejjonal sempatolizis: Turnike ile bloke edilmiş izole ekstremitelerde postgangliyonik aksonda noradrenalin azaltan ajanlar içinde guanetidin, bretilyum veya reserpinin rejjonal intravenöz uygulanmasıdır.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde sempatik girişimlerin etkilerini değerlendiren birçok kontrolsüz çalışma mevcuttur. Olguların yaklaşık %75'inde tam veya parsiyel yanıt gözlenmiştir. Ancak sempatik blok ve intravenöz rejjonal sempatolizisin akut ve uzun dönem etkilerinin ağrı ve motor fonksiyon dahil diğer semptomlar üzerine et-



kilerini değerlendiren ileri çalışmalar gereklidir (1,8,10).

Stimülasyon teknikleri ve spinal ilaç uygulamaları Transkutanöz elektiriksel sinir stimülasyonu (TENS) bazı olgularda yararlı olabilir ve minimal yan etkiye sahiptir. Epidural spinal kord stimülasyonu (SCS) seçilmiş kronik hastalarda yararlı olmaktadır. Ağrı kontrolündeki etkisinin periferik vazodilatasyonla olmadığı, santral disinhibisyon yoluyla gerçekleşebileceği düşünülmektedir. İmp-lante edilmiş elektrotlar ile periferik sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu gibi diğer stümülasyon tekniklerinin de seçilmiş olgularda yararlı olabileceği bildirilmektedir.

Ciddi refrakter hastalarda yüksek dozlarda epidural klonidin uygulaması düşük dozlara göre daha iyi ağrı kontrolü sağlayabilir. Ancak epidural kolonidin sedasyon ve hipotansiyon gibi ciddi yan etkilere sahiptir (1,8).

Fizik tedavi

Fonksiyonun düzelmesi ve rehabilitasyonun sağlanması için klinik deneyimler fizyoterapinin en önemli noktalardan biri olduğunu göstermektedir. Bu yöntemler ağrıyı azaltıp aktif mobiliteyi artırabilir. Öncesinde daha az ağrı ve motor disfonksiyonu olan hastalarda fizik tedavi yöntemlerinin yararı daha belirgindir (1,8).

Psikolojik tedavi

Kompleks bölgesel ağrı sendromu hastalarında psikolojik faktörlerin etkisi düşünüldüğü halde psikolojik tedavinin etkinliğini gösteren çok az çalışma mevcuttur. Bu konuda yapılmış prospektif kontrollü bir çalışmada fizik tedavi ile uygulanan kognitif davranışsal tedavinin semptom kontrolünde uzun süre etkili olduğu gösterilmiştir (1,8).

Tedavide önerilen algoritim

Tedavi olabildiğince erken başlanmalı ve özellikle ekstremitenin tüm fonksiyonlarının restorasyonuna yönelik olmalıdır. Bu amaç için en uygun yol özellikle ağrı tedavisi ve fonksiyonel restorasyonu içeren kapsamlı multidisipliner yaklaşımdır. Anesteziist, nörolog, ortopedik cerrah, fizyoterapist ve psikoloğu içeren bir multidisipliner ekip ile tedavinin belirlenmesi gereklidir. Hastalığın ciddiyeti tedavi rejimini belirler. Ağrının azaltılması diğer tüm yaklaşımlar için gereklidir. Akut evrelerde hasta dinlenme ve hareket halinde ciddi ağrıdan yakındığında yoğun aktif tedaviyi gerçekleştirmek mümkün değildir. Bu dönemde ağrılı girişimler ve agresif fizik tedavi zorlayıcı olabilir. Bu nedenle yoğun ağrı tedavisi hemen başlatılmalı bu

konuda opioidler, trisiklik antidepresanlar, gabapentin, pregabalin ve karbamazepin gibi ajanlardan yararlanılmalıdır. Enflamatuvar bulgular önde ise kortikostreoidler düşünülebilir. Sempatikolitik girişimler tercihen sempatik ganglion blokları sempatik sinir sistemi aracılığıyla ortaya çıkan ağrı komponentini belirlemekte yararlıdır. Etkin olduğunda bir seri blok uygulanmalıdır. Refrakter ağrısı olan hastalarda kalsiyumu regüle eden ajanlar kullanılabilir. İstirahat halinde ağrı azaldığında önceleri pasif fizik tedavi daha sonra aktif izometrik ve izotonik hareketler motor fonksiyon düzelinceye kadar uygulanmalıdır. Psikolojik tedavide başa çıkma stratejilerini güçlendiren yöntemler önemlidir. Refrakter olgularda spinal kord stimülasyonu ve spinal klonidin kullanılabilir (1, 8).

KAYNAKLAR

1. Baron R. Complex regional pain syndrome. In: McMahon SB, Koltzenburg M; eds. Wall and Melzack's Textbook of Pain 5th ed. China, Elsevier Limited, 2006: 1011-1027.
2. Mitchell SW. Injuries of the Nerves and Their Consequences. Philadelphia: JB Lippincott & Co; 1872.
3. Evans J. Reflex sympathetic dystrophy. Surg Clin North Am. 1946; 26:780.
4. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain. 1995; 63: 127-133.
5. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
6. Janig W, Stanton-Hicks M. Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal. Seattle: IASP Press; 1996.
7. Harden R, Baron R, Janig W. Complex regional pain syndrome 2001; Vol 22, IASP Pres, Seattle.
8. Baron R, Binder A, Ludwig J et al. Diagnostic tools and evidence-based treatment of complex regional pain syndrome. IASP Refresher Course Syllabus 2005; IASP Pres, Seattle.
9. Rowbotham M Pharmacologic Management of Complex Regional Pain Syndrome Clin J Pain 2006; 22: 425-429.
10. Nelson DV, Stacey BR. Interventional Therapies in the Management of Complex Regional Pain Syndrome Clin J Pain 2006; 22: 438-42