

### Tanım

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS), bilinen herhangi bir travma veya doku hasarının derecesi, olağan seyri, beklenen iyileşme süresi ile orantısız olarak ortaya çıkan ve devam eden ağrı ile karakterize bir dizi ağrılı durumdur(1,2). Ağrıya anormal duyusal, motor ve otonomik anormallikler eşlik eder. Bu tür anormallikler, allodini, hiperaljezi, sudomotor ve vazomotor anormallikleri ve trofik değişiklikleri içerir. Daha çok ekstremitelerin distalindedir. Ağrı, belirli bir dermatom veya miyotom bölgesinde değil, bölgeseldir ve seyri değişkendir(2,3,4,). KBAS genellikle bir travma, kırık veya ameliyattan sonra gelişirse de spontan vakalar da bildirilmiştir(3,4,5).

Literatürde farklı isimlerle tanımlanmıştır. Silas Mitchell, 1872'de bu sendromu tanımlamak için 'kozalji' terimini kullanmış. James A. Evans, 1946'da "refleks sempatik distrofi" terimini tanımlamış (6) ve 1994 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) bu durumu 'Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu' olarak adlandırmış ve tanı kriteri oluşturmuştur. Bu kriterler 2010 yılında revize edilerek "Budapeşte Kriterleri" olarak tanımlanmıştır(3,7). Ayrıca Sudeck atrofi, algodistrofi, geçici osteoporoz, akut kemik atrofi gibi pek çok isimle de tanımlanmıştır(8).

KBAS'ın iki subtipi tanımlanmıştır(2,8):

Tip 1: Refleks sempatik distrofi olarak da bilinen form, periferik sinir hasarı olmayan KBAS'lı hastaları tanımlar ve vakaların yaklaşık yüzde 90'ını oluşturur.

Tip II, daha önce "kozalji" olarak adlandırılan formdur. Periferik sinir hasarı mevcuttur.

Klinik olarak ayırt edilemezler ve dermatomal veya periferik sinir dağılımından çok bölgesel bir dağılım izlerler. Genellikle proksimal ekstremitelerde ve ekstremitte distalinde görülürler (9).

KBAS'ın ayrıca prognozu ve tedavi seçeneklerini etkileyebilecek "sıcak"- "soğuk" ve sympathetically-maintained (SMP) ve sympathetically-independent (SIP) şeklinde de sınıflaması vardır. "Sıcak" KBAS, semptomların başlangıcında artan cilt sıcaklığı ile ayırt edilir ve inflamatuvar bir tip olarak düşündürür. "Soğuk" KBAS, semptomların başlangıcında cilt sıcaklığındaki azalma ile ayırt edilir(10-11).

### Etyoloji

KBAS, doku travması sonucu ortaya çıkabildiği gibi bir yaralanma olmadan da veya uzun süreli immobilizasyonlardan sonra da görülebilir. En sık neden ekstremitte kırıklardır(6). Çok merkezli

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, drsaliha@yahoo.com

daha odaklı bir nörostimülasyon sağlamaktadır. DRG stimülasyonu, 2016 yılında KBAS'da alt ekstremite ağrısının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. 2020 yılında yapılan bir analiz çalışması, DRG stimülasyonunun KBAS'l'de ağrı yoğunluğunda 4.9 puanlık bir azalma ile KBAS için güvenli ve etkili olduğu sonucuna varmıştır(58).

Bir diğer çok merkezli randomize çalışmada, DRG stimülasyonunun KBAS'da ağrıyı azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede SKS'dan daha etkili olduğunu gösterilmiştir(59).

## Prognoz

KBAS'ın prognozu belirsizdir. Spontan düzelebileceği gibi uzun süreli sakatlık da bırakabilir. Semptom süresi 1-60 ay arasında değişebilir. Farklı çalışmalarda oldukça değişken, olumlu ve olumsuz sonuç oranları vardır. Ancak erken tedavinin prognozu iyileştirdiği kabul edilir(6).

## Komplikasyonlar

Uzun süren KBAS'da bazı komplikasyonlar gelişebilir. Distoni, bilişsel işlev bozukluğu, adrenal yetmezlik, irritabl bağırsak sendromu bu komplikasyonlardan bazılarıdır(6).

## Sonuç

KBAS, bilinen herhangi bir travma veya doku hasarının derecesi, olağan seyri, beklenen iyileşme süresi ile orantısız olarak ortaya çıkan ve devam eden ağrı ile karakterize bir dizi ağrılı durumdur. Tedavi yaklaşımı multidisipliner olmalıdır. Tedavi programında tüm hastalar için, hasta eğitimi, fizik tedavi ve uğraşı tedavisi olmalıdır. Spontan düzelebileceği gibi uzun dönem sakatlıklara ve komplikasyonlara neden olabilir. Bu olumsuz durumların en aza indirilmesi için tedavi erken başlanmalıdır. Ağır ve başlangıç tedavilere yanıt vermeyen vakalarda girişimsel tedaviler yüz güldürücüdür. Ancak daha çok kanıta ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Stanton-Hicks MD. CRPS: what's in a name? Taxonomy, epidemiology, neurologic, immune and autoimmune considerations. *Reg Anesth Pain Med*. 2019 Mar;44(3):376-387
2. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, et.al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8:326.
3. Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1739-50
4. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 24;2:CD010853.
5. de Rooij AM, Perez RS, Huygen FJ, et.al. Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2010 May;14(5):510-3.
6. Dey S, Guthmiller KB, Varacallo M. Complex Regional Pain Syndrome. 2022 May 8. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-*.
7. Harden NR, Bruehl S, Perez RSGM, et.al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010 Aug;150(2):268-274
8. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63:127.
9. Shim H, Rose J, Halle S, et.al. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. *Br J Anaesth*. 2019 Aug;123(2):e424-e433. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
10. Eberle T, Doganci B, Krämer HH, et al. Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature? *Neurology* 2009; 72:505.
11. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ*. 2015 Jul 29;351:h2730. [PubMed] [Reference list]
12. Beerthuizen A, Stronks DL, Van't Spijker A, et.al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain*. 2012 Jun;153(6):1187-1192. [PubMed] [Reference list]
13. Goh EL, Chidambaram S, Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burns Trauma*. 2017;5:2. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
14. Parkitny L, McAuley JH, Di Pietro F, et.al. Inflammation in complex regional pain syndrome: a

- systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Jan;80(1):106-17.
15. Kohr D, Singh P, Tschernatsch M, et.al. Autoimmunity against the  $\beta_2$  adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2011 Dec;152(12):2690-2700. [PubMed] [Reference list]
  16. Dubuis E, Thompson V, Leite MI, et.al. Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain*. 2014 Nov;155(11):2408-17. [PubMed] [Reference list]
  17. Misidou C, Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update. *Mediterr J Rheumatol*. 2019 Mar;30(1):16-25. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
  18. Birklein F, O'Neill D, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. *Neurology* 2015; 84:89.
  19. Thomson McBride AR, Barnett AJ, Livingstone JA, et.al. Complex regional pain syndrome (type 1): a comparison of 2 diagnostic criteria methods. *Clin J Pain* 2008; 24:637.
  20. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol* 2011; 10:637
  21. Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, et.al. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2000; 88:259.
  22. van Rijn MA, Marinus J, Putter H, et al. Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118:1301.
  23. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, et al. Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:262.
  24. Ott S, Maihöfner C. Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *J Pain* 2018; 19:599.
  25. Halicka M, Vittersø AD, Proulx MJ, et.al. Neuropsychological Changes in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Behav Neurol*. 2020;2020:4561831. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
  26. Wüppenhörst N, Maier C, Frettlöh J, et. al. Sensitivity and specificity of 3-phase bone scintigraphy in the diagnosis of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *Clin J Pain* 2010; 26:182.
  27. Turner-Stokes L, Goebel A, Guideline Development Group. Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance. *Clin Med (Lond)* 2011; 11:596.
  28. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et.al. Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med*. 2013 Feb;14(2):180-229. [PubMed] [Reference list]
  29. McCormick ZL, Gagnon CM, Caldwell M, et.al. Short-Term Functional, Emotional, and Pain Outcomes of Patients with Complex Regional Pain Syndrome Treated in a Comprehensive Interdisciplinary Pain Management Program. *Pain Med* 2015; 16:2357.
  30. Lee JW, Lee SK, Choy WS. Complex Regional Pain Syndrome Type 1: Diagnosis and Management. *J Hand Surg Asian Pac* Vol. 2018 Mar;23(1):1-10. [PubMed] [Reference list]
  31. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 24;2:CD010853. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
  32. Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijck J, et.al. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*. 2012 Jul;15(3 Suppl):ES205-13. [PubMed] [Reference list]
  33. Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, et. al. Complex regional pain syndrome in adults. UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. *The Royal College of Physicians, London, 2012*. <https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/complex-regional-pain-full-guideline.pdf> (Accessed on July 10, 2015).
  34. Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Jul-Aug;26(6):646-52. [PubMed] [Reference list]
  35. Moseley GL, Zalucki NM, Wiech K. Tactile discrimination, but not tactile stimulation alone, reduces chronic limb pain. *Pain* 2008; 137:600.
  36. Lewis JS, Kersten P, McPherson KM, et.al. Wherever is my arm? Impaired upper limb position accuracy in complex regional pain syndrome. *Pain* 2010; 149:463.
  37. 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.
  38. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et.al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4:CD009416. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]

39. Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. *QJM*. 2006 Feb;99(2):89-95. [PubMed] [Reference list]
40. Kalita J, Misra U, Kumar A, et.al. Long-term Prednisolone in Post-stroke Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Physician*. 2016 Nov-Dec;19(8):565-574. [PubMed] [Reference list]
41. Varenna M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work? *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4):451-4. [PubMed] [Reference list]
42. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, et.al. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint Bone Spine*. 2017 Jul;84(4):393-399. [PubMed] [Reference list]
43. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, et. al. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3690.
44. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, et. al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27:1477.
45. Javed S, Abdi S. Use of anticonvulsants and antidepressants for treatment of complex regional pain syndrome: a literature review. *Pain Manag* 2021; 11:189.
46. Brown S, Johnston B, Amaria K, 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 Oct;13:156-163. [PubMed] [Reference list]
47. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, et.al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol* 2010; 10:20.
48. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, et.al. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001; 92:488.
49. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48:171.
50. Hanlan AK, Mah-Jones D, Mills PB. Early adjunct treatment with topical lidocaine results in improved pain and function in a patient with complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 2014; 17:E629.
51. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, et.al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract* 2002; 2:1.
52. Connolly SB, Prager JP, Harden RN. A systematic review of ketamine for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2015; 16:943.
53. Duong S, Bravo D, Todd KJ, et.al. Treatment of complex regional pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis. *Can J Anaesth* 2018; 65:658.
54. Xu J, Herndon C, Anderson S, et.al. Intravenous Ketamine Infusion for Complex Regional Pain Syndrome: Survey, Consensus, and a Reference Protocol. *Pain Med* 2019; 20:323.
55. Goebel A, Bisla J, Carganillo R, et.al. Low-Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment for Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017; 167:476.
56. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, et.al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 28;7:CD004598. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
57. Cheng J, Salmasi V, You J, et. al. Outcomes of Sympathetic Blocks in the Management of Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology* 2019; 131:883.
58. Huygen FJPM, Kallewaard JW, Nijhuis H, et.al. Effectiveness and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Analysis. *Neuromodulation*. 2020 Feb;23(2):213-221. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
59. Deer TR, Levy RM, Kramer J, et.al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain*. 2017 Apr;158(4):669-681. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]