

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Up-to-date Approaches in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome

 Figen TUNCAY^a

^aKırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Kırşehir, Türkiye

ÖZET Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), hastanın yaşam kalitesini önemli şekilde etkileyen kompleks bir bozukluktur. Günümüzde tanı, büyük ölçüde kabul gören Budapeşte tanı kriterleri ile konulur. Tedavide, evrensel etkili bulunmuş tek bir tedavi bulunmamasına rağmen erken teşhis ve tedaviye disiplinlerarası yaklaşım temel gibi görünmektedir. Mevcut tedavi modaliteleri, farmakolojik tedavi, fizik tedavi ve girişimsel teknikler arasında değişmektedir. KBAS için farmakoterapötik tedavi seçenekleri, hedefledikleri mekanizmalara göre 4 gruba ayrılabilir: (1) inflamasyon, (2) periferik ve santral desensitizasyon, (3) vazomotor bozukluklar ve (4) motor bozukluklar. KBAS'de, ilaçlar en belirgin mekanizmalara göre bireysel olarak seçilmelidir. Fiziksel ve mesleki tedaviler, elektroterapi modaliteleri, ayna tedavisi ve aşamalı motor imgelemedir. Girişimsel prosedürler, tetik/hassas nokta enjeksiyonlarını, bölgesel sempatik sinir bloklarını, spinal kord stimülasyonunu, epidural klonidin uygulamasını ve kimyasal veya mekanik sympatektomi içerir.

ABSTRACT Complex regional pain syndrome (CRPS) is a complex disorder that significantly affects the patient's quality of life. Currently, the diagnosis is made by widely accepted Budapest diagnostic criteria. Despite the absence of a universally effective single treatment, an interdisciplinary approach for early diagnosis and treatment seems to be essential. Treatment modalities available range from pharmacotherapy, physical therapy, and interventional techniques. Pharmacotherapeutic treatment options for CRPS can be categorised into four groups based on the mechanisms they target: (1) inflammation, (2) peripheral and central sensitization, (3) vasomotor disorders, and (4) motor disorders. In CRPS, medical treatment should be determined individually based on the most prominent mechanisms. Physical and occupational treatments include electrotherapy modalities, mirror therapy, and gradual motor imaging. The selected interventional procedures include trigger/sensitive point injections, regional sympathetic nerve blocks, spinal cord stimulation, epidural clonidine administration, and chemical and mechanical sympathectomy.

Anahtar Kelimeler: Kompleks bölgesel ağrı sendromu; ağrı; tedavi; fizyoterapi

Keywords: Complex regional pain syndrome; pain; treatment; physiotherapy

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), ağrı, şişlik, eklem hareket açıklığında kısıtlılık, vazomotor stabilitenin kaybı, cilt değişiklikleri ve yamalı kemik demineralizasyonu ile karakterize, genellikle vücudun distal ekstremitelerinin etkilendiği bir bozukluktur. KBAS, bilinen herhangi bir başlatıcı lezyonun olağan seyriyle, zaman veya

derecesiyle orantısız görülen sürekli (spontan ve/veya uyarılmış) bölgesel ağrı ile karakterizedir.¹ KBAS tanısı, Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği tarafından onaylanan Budapeşte tanı kriterlerine göre konulmaktadır.² KBAS, ICD kodlamasında, ICD-11 "Kronik Primer Ağrı" olarak kodlanmaktadır.³

Correspondence: Figen TUNCAY

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Kırşehir, Türkiye

E-mail: figentuncay3206@hotmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Science.

Received: 02 Jan 2023

Received in revised form: 26 May 2023

Accepted: 02 Jun 2023

Available online: 08 Jun 2023

1307-7384 / Copyright © 2023 Turkey Association of Physical Medicine and Rehabilitation Specialist Physicians. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hastalığın 2 tipi vardır; Tip I (refleks sempatik distrofi olarak da bilinen form), periferik sinir yaralanması olmayan KBAS'lı hastaları ifade etmektedir ve klinik sunumların yaklaşık %90'ını temsil eder. Tip II, periferik sinir hasarının mevcut olduğu durumları ifade eder “kozalji” olarak da adlandırılır.⁴ Hastaların tümü aynı klinik bulgularla başvuramaz, kişiler arası farklı klinik alt tipler mevcuttur. Bu durum, tedavi ve prognozu etkileyebilir. Tedavide dikkat edilen KBAS alt tipleri; “Sıcak” KBAS, semptomların başlangıcında artan cilt sıcaklığı ile ayırt edilir ve inflamatuvar tip olduğu düşünülür. Deri, kuru, ödemli ve hiperemiktir. “Soğuk” KBAS, semptomların başlangıcında cilt sıcaklığındaki azalma, soğuk, soluk veya mavi cilt rengi ve ödemli deri ile ayırt edilir, birkaç ay devam eden şiddetli ağrı ile karakterizedir, nadir durumlarda şiddetli doku (kemik, deri, epidermis, damarlar) atrofisi ortaya çıkabilir. Soğuk tip daha çok kronik, noninflamatuvar durumu, sıcak tip, akut inflamatuvar durumu tanımlar.⁵

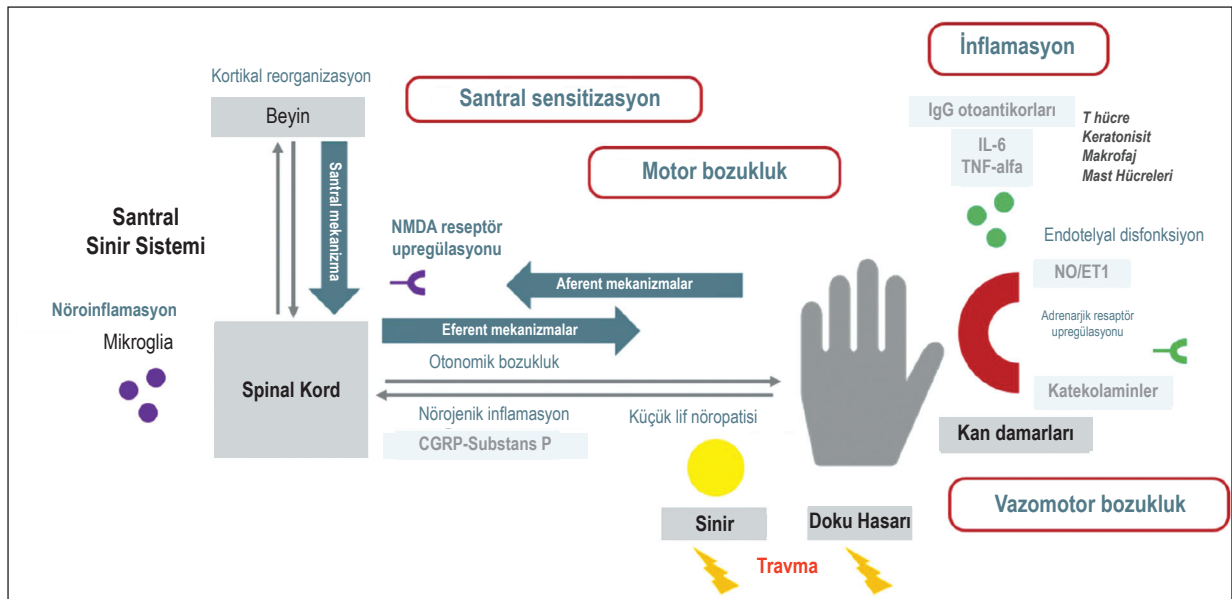
Diğer alt sınıflamada, akut KBAS; sempatik fonksiyonun azaldığı, aşırı vazodilatasyon sonucu ekstremitenin hiperemik ve nemli olduğu durumu, kronik KBAS; azalmış sempatik fonksiyona kompansatuar olarak adrenerjik reseptörlerde upregülasyon, aşırı vazokonstriksiyon ve ekstremitelerde mavi ve soğuk görünüm olmasını ifade eder.⁶

PATOFİZYOLOJİ

KBAS'nın kesin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Doku inflamasyonu, nöroimmünolojik cevap, nosiseptif sinir sisteminin sensitizasyonu, otonomik disfonksiyon kombinasyonu sorumlu tutulmaktadır. Travma, cerrahi gibi başlatıcı bir neden ile nosiseptif stimülasyon başlatılır. Doğal immün sistem, keratinositlerin aktivasyonunu ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, interlökin (IL)-beta, IL-6, gibi proinflamatuvar sitokin salınımını sağlar, nöronal depolarizasyon eşiği düşer ve periferik sinir sensitizasyonu ile sonuçlanır. Eş zamanlı antidromik olarak, nosiseptif sinirlerden nöropeptidler (P maddesi, CGRP) salınır.⁷

Periferik nosiseptif nöronların sürekli ateşlenmesi, omuriliğin dorsal boynuzundaki nosiseptif uyarıların sinaptik etkinliğini artırır. Glutamat ve P maddesi gibi nöropeptidler, mekanik ve termal uyarıların eşiğini düşürerek, hiperaljezi ve alodiniye neden olan santral sensitizasyona neden olur.⁸

Otoimmün sistemde tutulabilir. Beta 2 adrenerjik reseptör ve muskarinik-2 asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikör KBAS hastalarında gözlemlenebilir. Distal ekstremitelerde, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve distoni gibi motor bulgular görülür. Şekil 1'de bu mekanizmalar özetlenmiştir.^{6,9}



ŞEKİL 1: Kronik bölgesel ağrı sendromuna katkıda bulunan, vazomotor ve motor bozukluklar ve santral sensitizasyonla sonuçlanabilen inflamasyon rolünün gösterilmesi.⁹

TEDAVİ

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

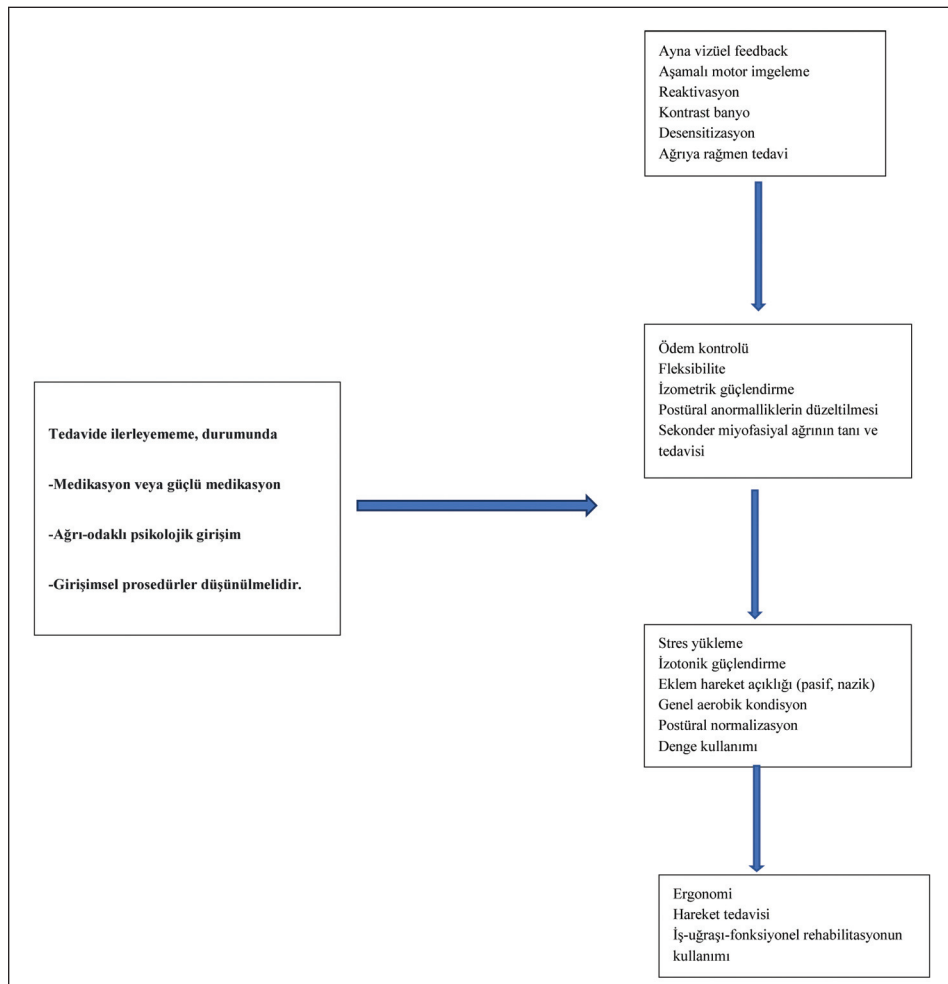
Mümkün olan en kısa sürede, multimodal fizik tedavi yöntemleri başlanmalıdır (Şekil 2). Hastalar, kinezyofobi ve ağrıya rağmen fizik tedavi (FT) programlarına devam etmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.¹⁰

Farzad ve ark., KBAS hastalarında ağrı ve fonksiyonel yetersizliği etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Hastaların, ağrı ve allodiniyi tetikleyebilecek uyaranlardan kaçınmak için etkilenen ekstremitelerini kullanmamakta olduğu ve bu öğrenilmiş kullanmamamanın, pompalama eylemini bozarak etkilenen ekstremitede katekolamin ve taşıkininlerin artmasına

neden olduğu gösterilmiştir. Katekolaminerjik aktivitenin artması, psikolojik patofizyolojik mekanizmalarla etkileşime girerek, kaygı, öfke ve depresyon gibi faktörler üstünde olumsuz etki etmektedir. Çalışmanın sonucunda, aynı düzey yaralanması olan hastalarda, psikolojik düzeyin, fonksiyonel yetersizlik durumunu belirlediği tespit edilmektedir.³

Psikososyal ve davranışsal yönetim stratejilerinin faydalı olup olmayacağını belirlemek için psikososyal değerlendirme hastalara başlangıçta uygulanmalıdır. Gerekli ise gevşeme egzersizleri, biofeedback, farkındalık eğitimi, kademeli maruz bırakmayı içeren, bilişsel ve davranışsal odaklı tedavi başlanmalıdır. Mesleki terapi önerilmelidir.¹⁰

Aşamalı motor imgeleme ve ayna terapisinin, ilgili çalışmalarda kanıt düzeyi yetersiz olmasına rağmen



ŞEKİL 2: Kompleks bölgesel ağrı sendromunda tedavi algoritması.²⁴

men hastada ağrısı, ödemi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.^{11,12} Shafiee ve ark. 2023 yılında yaptıkları metaanalizde, inme sonrası KBAS Tip I gelişen hastalarda, konvansiyonel FT uygulamalarına ayna tedavisinin eklenmesinin ve aşamalı motor imgeleme programının rutin rehabilitasyon programlarıyla karşılaştırılmasının, 6. ayda ağrı ve fonksiyonel yetersizlik üzerinde başarılı olduğunu gösteren yayınların kanıt düzeyinin düşük olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, aerobik egzersizlerin ve ağrıya rağmen FT uygulamalarının yapılmasının ağrıyı azaltmada başarılı olduğunu gösteren çalışmaların kanıt düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir.¹³

Sanal vücut takası (virtual body swapping) uygulamaları, mevcut ağrıyı değiştirmese bile vücut algı bozukluğunda kısa vadeli iyileşmeler sağlamaktadır.¹⁴ Sanal gerçeklik uygulamaları, KBAS sendromlu hastalarda ağrıya iyileşme sağlamaktadır.¹⁵

2022 yılında yapılan Cochrane derlemesinde; fizik tedavi ajanlarından, ultrason (düşük doz, yüksek frekans) ile stellat ganglion blokajı ve lidokainle stellat ganglion blokajı uygulama arasında ağrıyı azaltmada istatistiksel bir fark bulunmamıştır.¹⁰ Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) uygulamaları (100 Hz, 20 dk/gün-3 hafta), ağrıya önemli azalma sağlayabilir.¹⁶ Pulsed elektromanyetik alan uygulamaları, çelişkili sonuçlar olmasına rağmen ağrıyı azaltmada etkilidir.^{17,18} GaAs lazer diyetu kullanarak, düşük doz lazer tedavi, eklem hattı boyunca ve ağrılı noktalara, 1,5 j/cm² dozunda, 20 seans uygulanması ağrı ve eklem hareket açıklığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır.¹⁹ İnterferansiyel akım uygulaması, "whirlpool" uygulaması, fluidoterapi, manuel lenfatik drenaj ve elektroaku-

punktur tedavileri, KBAS tedavisinde uygulanmış ancak, etkinliklerinin kanıtlanması için hasta sayılarının artırıldığı, kontrol gruplarının sağlandığı, metodolojik olarak daha iyi planlanmış araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.^{10,20-23}

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Ağrıyı azaltmak için analjezikleri kullanmak, hastaların FT'yi tolere edebilmelerini ve tedaviye katılımı artırır, etkinlik her zaman güvenlikle dengelenmelidir. Bir ilaç veya ilaç grubu için yüksek kaliteli, çift kör randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) verilerinin bulunmaması KBAS farmakolojik tedavisindeki en büyük zorluktur. Farmakolojik tedavi, hastanın yaşı, komorbiditeler, eş zamanlı ilaçlar, ilaç etkileşimleri ve yan etkiler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.²⁴ Tablo 1'de farmakolojik tedavi algoritması, Tablo 2'de hastalık ciddiyetine göre tedavi algoritması gösterilmiştir.

Opioid Olmayan Analjezikler Ve Antiinflamatuvar Tedaviler

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Siklooksijenazı inhibe ederek, inflamasyon ve hiperalejiye aracılık eden, prostaglandin sentezini önler ve nosiseptif işlemeyi inhibe eder. 400-800 mg/gün 3x1 ibuprofen veya 250-500 mg/gün 2x1 naproksen kullanılabilir. Ketoprofen, antiprostaglandin etkiye ek olarak antibradikinin, antiprostasiklin etkiye de sahiptir.²⁵

Lokal uygulamalar

KBAS hastalarında en sık, topikal lidokain (%2-5) ve kapsaisin krem (%0,025-0,075) kullanılmaktadır. Kapsaisin, santral ve periferik nosiseptif nöronlardan

TABLO 1: Kompleks bölgesel ağrı sendromlu hastalarda, farmakolojik tedavi algoritması.²⁴

Tedaviye başlama veya yetersizlik gerekçesi	Tedavi
Hafif-orta şiddette ağrı	Basit analjezikler ve/veya girişimsel blokler
Şiddetli, dirençli ağrı	Opioidler ve/veya girişimsel blokler veya sonrasında deneysel girişimler
İnflamasyon/şişlik ve ödem	Steroidler, sistemik veya hedefe yönelik (akut) veya NSAİİ (kronik), immün modulatorler
Depresyon, anksiyete, uykusuzluk	Sedatifler, analjezikler, antidepresanlar/anksiyolitikler ve/veya psikoterapi
Belirgin allodini/hiperaljezi	Antikonvülsiyonlar ve/veya sodyum kanal blokörleri veya NMDA reseptör antagonisti
Belirgin osteopeni, immobilité ve trofik değişiklikler	Kalsitonin veya bifosfonatlar
Yoğun vazomotor bozukluklar	Kalsiyum kanal blokörleri, sempatoitikler ve/veya blokler

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç; NMDA: N-metil-D-aspartat.

TABLO 2: Kronik bölgesel ağrı sendromu tedavi yöntemleri ve hastalık ciddiyetine bağlı tedavi algoritmasının gösterilmesi.⁵⁸

Kompleks bölgesel ağrı sendromu rehabilitasyonu				
Psikolojik yöntemler	Ağrı tedavisi	-Fizyoterapi -İş-üçraşı tedavisi	Girişimsel ağrı tedavisi	İnflamatuar semptom ve bulguların akut dönemi (Şişlik, ödem vb.) -Kortikosteroid tedavisi
-Ağrı kontrol yöntemleri	-Ağrı kesici ilaçlar		-Sempatik blok	
-Biofeedback	-Antikonvülzan ilaçlar		-Nörostimülasyon	
-Kognitif-bilişsel tedavi	-Antidepresan ilaçlar		-Epidural girişim	
	-Opioidler		-Intratekal girişimler	
	-Topikal kremler			
Hastalık ciddiyetine göre tedavi				
Hafif	Orta		Ciddi	
(İstirahat ve hareketle ağrı olmaması)	(İstirahatte ağrı olmaması-hareketle ağrı olması)		(İstirahat ve hareketle şiddetli ağrı olması)	
-Fizyoterapi	- Fizyoterapi		-Ağrı tedavisi	
-İş-üçraşı tedavisi	-İş-üçraşı tedavisi		-Ayna tedavisi	
	-Ağrı tedavisi		-İmmobilizasyon	
			-Girişimsel tedaviler	

salınan, TRPV1 in doğal ligandı ve agonistidir. Bu kremler, hafif-orta şiddette ağrısı olan, erken dönem KBAS hastaları için uygundur. 3-5 günlük kullanımdan sonra etki elde edilemezse kesilmelidir. Topikal lidokain, kapsaisine göre daha çok tercih edilmektedir.²⁶

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (KS), potent antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkiye sahiptir, sıklıkla prednizolon kullanılır. 30-100 mg/gün arasında dozlarda kullanılmıştır. Sitokinler, kemokinler ve nöropeptidler gibi üretilmiş inflamatuvar sitokinleri azaltarak etki eder. İnflamatuar sitokinler, akut dönemlerde daha yüksek seviyelerde olduğu için KS'ler bu dönemde daha etkilidir. 1-3 ay süreli kullanımlar mevcuttur. Üç ay kullanımlarda daha iyi ve kalıcı sonuçlar elde edilmiştir.²⁷

İnme sonrası KBAS Tip I gelişen 60 hasta; bir gruba prednizolon (40 mg/gün), haftada 10 mg azaltılarak 1 ay tedaviye devam edilmiş, diğer gruba piroksikam (20 mg/gün) bir aylık tedavi şeklinde randomize edilmiş, prednizolon grubundaki hastaların piroksikam alanlara göre önemli ölçüde iyileşme gösterdiği bildirilmiştir.²⁸

Etkin bir tedavi için; ilk 3 ayda başlanmalı, 30 mg/gün dozunda 2-12 hafta kullanma, ardından azaltarak kesilmelidir. Uzun süreli kullanımların yararları kanıtlanmadığı için kısa süreli kullanımlar

uygulanmalıdır. Pulse tedavi değerlendirilmemiştir. Tek doz intratekal kullanım etkili değildir.²⁴

İnme sonrası KBAS Tip I gelişen 52 hastada, 40 mg prednizolon/14 gün kullanılmış, 10 mg azaltarak 1 ay sonunda kesilmiş, daha sonra hastalar 2 gruba ayrılarak, Grup 1'e 10 mg prednizolon 2 ay devam edilmiş, Grup 2'de ise prednizolon tamamen kesilmiştir. 1. grupta düzelmeler devam ederken 2. grupta kesilme sonrası 1 ay sonra alevlenme olmuş, bunun sonucunda KS kullanım süresinin hekim kararına göre verilmesi, uygunsa 1. aydan sonra düşük dozlarda 3 ay daha ilaca devam edilmeli sonucuna varılmıştır.²⁸

İnme ve travmatik beyin hasarı sonrası KBAS Tip I gelişen 34 hastada, 2 haftalık 60 mg/gün (yüksek doz) ve 30 mg/gün (düşük doz) KS tedavisinin etkinliği araştırılmış, sonuçlarda istatistiksel fark tespit edilmemiş ve yüksek doz kullanım önerilmemiştir.²⁹

Özellikle veriliş yolu ve optimal etkili dozun belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu, son yapılan sistematik bir derlemede belirtilmiştir.³⁰

Bisfosfonat tedavisi

Bifosfanatlar, osteoklast aktivitesini azaltır, ağrıda azalma sağlar, kemik dansitesini artırır. Kemik sintigrafisinde, kantitatif artmış tutulum olan erken dönem KBAS hastalarında tedavide düşünülebilir. Kemik mikroçevresindeki proton konsantrasyonu-

nun azalması, aside duyarlı iyon kanalları yoluyla ağrı sinyali iletiminin değiştirilmesi ve TNF ve diğer proinflatuar mediyatörlerin üretiminin azalmasını sağlayarak analjezik etki sağlar. Ayrıca bifosfonatlar, sinir büyüme faktörünün ekspresyonunu düzenler.³¹

Yapılan çalışmalarda, Tip I KBAS gelişen 21 inme hastasında, oral prednizolon ile pamidronat 60 mg 3 kez intravenöz infüzyonu ile karşılaştırılmış ve pamidronatın ağrı kontrolünde aynı etkiyi gösterdiği bulunmuştur.³² Üst ve alt ekstremitesinde KBAS Tip I gelişmiş akut dönemdeki hastalar, 2 gruba ayrılarak; 1. gruba 4x1.100 mg/gün neridronat ve 2. gruba plasebo 10 gün uygulanmıştır. Neridronat alan grupta, ağrı ve yaşam kalitesinde iyileşme tespit edilmiştir.³³

Alt ekstremitede travma sonrası KBAS Tip I gelişen, semptom süresi 8 hafta, kemik X-ray bölgesel osteoporoz kanıtı, anormal kemik sintigrafisi olan 40 hasta, 40 mg/gün oral alendronat (Paget hastalığında kullanılan doza benzer şekilde) ve plasebo ile karşılaştırılmış, alendronatın, hem 8. hem de 12. haftada görsel analog ağrı skorları, basınç toleransı ve mobilite skorlarında plaseboya göre istatistiksel anlamlı düzelme sağlamış olduğu tespit edilmiştir.³⁴

Erken dönem KBAS Tip I tanılı, 32 hasta, 10 gün boyunca 300 mg IV/gün klodronat veya plaseboya randomize edilmiş, 40 gün sonra ağrı, klodronat alan grupta istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Bifosfonatlar plaseboya göre üstün olup, sıcak tip KBAS’de, kısa süreli vakalarda ve etiyolojide kırık varsa daha faydalıdır.³⁵

Kalsitonin, KBAS’de etkinlik için zayıf kanıt, ancak kullanımıyla ilişkili düşük risk göz önüne alındığında, hafif veya orta derecede semptomları olan hastalarda FT ile kombinasyon hâlinde bir seçenek olarak düşünülebilir. Kullanımı destekleyen çalışmalarda günde 300 IU doz önerilmektedir. İki ila dört haftalık bir deneme süresi boyunca ağrı ve/veya fonksiyon düzelirse, 3 aya kadar devam ettirilebilir; daha uzun süreli kullanımın güvenliği sağlanmamıştır.²⁴

KBAS Tip I’de, plasebo ya da kontrol grubunun olduğu farmakolojik tedaviler [bifosfonatlar, keta-

min, KS, antiepileptikler, nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ), opiatlar, antidepresanlar, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve serbest radikal temizleyiciler] karşılaştırılmış, sistematik derlemeler ve RKÇ’lerden oluşan metaanalizler dâhil edilmiş ve sonuçta allodini ve hiperaljezi semptomlarında ve ağrıyı azaltmada farmakolojik ajanlar arasında bifosfonatlar en tutarlı etkinliğe sahip bulunmuştur. Soğuk KBAS’de bifosfonatların etkinliği yoktur.³⁶

Serbest radikal temizleyiciler-antioksidanlar

Dimetil sülfoksit (DMSO), sıcak KBAS’de, 5x1/gün 3 ay kullanılır ve 1 yılın altındaki vakalarda akut inflamatuvar fazlarda etkilidir. N-asetil sistein, soğuk KBAS’de 600 mg 3x1/gün 3 ay tedavide önerilmektedir.⁹

Deneysel farmakolojik uygulamalar

IVIG tedavisi (0,5 g/kg düşük doz) persistan KBAS’de denenebilir.³⁷ Anti-TNF tedavinin (infliksimab ve adalimumab) potansiyel etkisi tanımlanmış ve TNF-alfa seviyeleri yüksek hastalarda daha etkili bulunmuştur. Huygen ve ark., 2 KBAS hastasında 3 mg/kg, 3-4 hafta süreyle infliksimabın potansiyel etkisini tanımlamıştır.³⁸ Dirckx ve ark. KBAS hastalarında infliksimab tedavisini başlangıç doku hasarından sonraki 3-12. ayda etkisini araştırmak için dizayn edilmiş toplam 13 hastanın 6’sı 5 mg/kg infliksimab tedavisi 7’si plasebo almıştır. Başlangıçta TNF-alfa seviyeleri yüksek olanlarda daha etkili olduğu bulunmuştur.³⁹ Eisenberg ve ark. tarafından KBAS Tip I, 10 hastada adalimumab tedavisi araştırılmış, 2 hafta ara ile 40 mg adalimumab uygulanmış hastaların 3’ünde, 6 aylık takipte ağrı skorunda ≥ 2 puan azalma olduğu tespit edilmiştir.⁴⁰

Mikofenolat mofetil (1,5 g 2x1/gün) ve plazmaferez tedavileri deneysel tedaviler olarak denenmiştir.⁹ Plazmaferez tedavisinin KBAS patofizyolojisinde otoimmünitenin anlaşılması ile yeri olabileceği düşünülmüştür. 2015 retrospektif vaka çalışması, plazma değişim tedavisi alan 33 hastanın %91’inde ağrıda önemli bir azalma, %45’inde, ek haftalık tedavi ile ağrı rahatlamasının devam ettiğini bildirmiştir. Tedavide, 4 haftada 8 uygulama yapılması önerilmiştir.⁶

PERİFERAL VE SANTRAL DESENSİTİZASYON TEDAVİSİ

Trisiklik antidepressanlar ve Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri

Periferik ve santral desensitizasyon tedavilerinde tercih edilen ilk basamak trisiklik antidepressanlardır. Etkilerini; presinaptik serotonin geri alım inhibisyonu, periferik sodyum kanallarının blokajı ve spinal kord dorsal boynuzdaki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin inhibisyonunu sağlayarak gösterir. Trisiklik antidepressan tedavisi başlanmadan önce, kardiyak problemi olan ve 65 yaş üstü hastalara elektrokardiyogram çekilmelidir.⁴¹

Daha eski bilinen (venlafaksin) ve daha yeni kombine serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (Milnasipran ve duloksetin gibi serotonin-noradrenalin geri alım inhibitör ilaçlar) majör depresyona ek olarak, kronik ağrılı durumlar için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almış olup, nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır. Özellikle uykusuzluk çeken hastalarda ek faydası olmaktadır. Bu ajanların KBAS tedavisinde, güvenlik ve etkinliğinin karşılaştırılan yeterince RKÇ yoktur.²⁴

Gabapentin ve pregabalin (Kalsiyum kanal blokörleri)

KBAS’de nörojenik inflamasyon ve merkezi ağrı algısındaki değişiklikler mevcuttur.

Gabapentin, santral ve periferik nosiseptif nöronlardaki, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ subünitine yüksek afinite ile bağlanarak aktif kalsiyum akışını azaltır, gama aminobütirik asit sentezini artırarak, glutamat, norepinefrin ve P maddesi salınımını azaltır. Uygun güvenlik profili ile KBAS’de gabapentin kullanımına, tamamen doktorun klinik deneyimi ve tercihlerine bağlı olarak karar verilmelidir. Geriatrik hastalar için yatmadan önce 100 mg ve diğer çoğu hasta için 300 mg’lık bir başlangıç dozu kullanılır. Her iki ilaç da doza bağlı baş dönmesine ve sedasyona neden olabilir ve bu durum daha düşük dozlarla başlanarak ve dikkatli bir şekilde titre edilerek azaltılabilir. Diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile kombine kullanıldığında solunum fonksiyon bozukluğu riski artabilir. KBAS’li 58 hastayı içeren bir randomize çapraz geçişli çalışmada, gabapentin (günlük maksimum 1.800 mg’a titre edilmiştir), 3 haftada ağrı skorlarında istatistiksel olarak

anlamli olmayan küçük bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Sistematik bir derlemede, 3 çalışmada gabapentinin ağrıda azalma sağladığı gösterilmiş, ancak mevcut veriler kullanımını önermek için yetersizdir.^{9,42} KBAS’de pregabalin tedavisi ile ilgili yapılmış RKÇ mevcut olmayıp, vaka bazında bildiriler mevcuttur.²

Karbamazepin (Na kanal blokörleri)

Spinal kord stimülasyonu (SKS) tedavisine yanıt veren KBAS’li hastalarda 8 günden fazla 600 mg/gün karbamazepin alımı, kısmi analjezik etkinlik sağlamıştır. Okskarbazepin, karbamazepine benzer bir antikonvülzandır ve kemik iliği baskılanması, karaciğer yetersizliği gibi yan etkileri daha az görülür. Baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı okskarbazepinin en yaygın yan etkileridir.²⁴

Kannabinoidler

Birkaç metaanaliz ve sistematik derlemede çelişkili sonuçların belirtilmesi, klinisyenler için reçete etmede, kesin doz ve etkinlik konusundaki standardizasyon eksiklikleri kullanımda zorluklar doğurmuştur. Ek olarak, yasal hususlar, optimal verilme yolu ve baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi kısa süreli olumsuz yan etkiler kullanımını sınırlar. Rando-mize plasebo kontrollü çalışmalarda, KBAS dâhil kronik ağrılı hastalarda inhaler ölçülü doz kannabinoid kullananlarda ağrıda klinik anlamli azalma gösterilmiştir. Son zamanlarda naltrekson ve kannabinoidler, kronik ağrılı vakaların tedavisinde, opioid olmayan ilaçlar olarak umut vericidir.^{6,24}

NMDA reseptör antagonistleri-ketamin

Anestezi dozlarından daha düşük doz ketamin kullanımını KBAS’de araştırılmıştır. Uzun süreli ağrılı uyaran nosiseptif afferentlerden dorsal boynuz nöronlarına glutamat salınımının artmasına neden olur. Artan glutamat 2. sıra nöronlardaki NMDA reseptörlerini uyarır. Bu durum ağrı yoğunluğunda (windup) bir artışa yol açar ve santral sensitizasyona neden olur.⁹ NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması, kronik ağrıya neden olabilir. Ketamin uygulanması NMDA reseptörlerini bloke ederek, KBAS’yi tedavi eder. Ketamin %10 krem şeklinde uygulandığında ağrıyı azaltmaz, allodini ve hiperaljezi üzerine etki eder.

Tip I KBAS'li 60 hastada, ketamin infüzyonu plasebo ile karşılaştırılmış ve 5 günlük ketamin infüzyonu alan hastaların plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, takibin 11. haftasına kadar olan ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmış, ancak 12. haftada devam etmemiştir. Gelecekte nöropatik ağrı ilaçlarına ve sempatik bloklar ve/veya farmakolojik tedavilere cevap vermeyen hastalarda ketamin düşünülmelidir.^{6,24,43}

Opioidler

Opiooidlerin KBAS'de kullanımı tartışmalıdır. Nöropatik ağrı için kullanılan ilaçlara yanıt alınmadığında, düşük dozlarda kullanılabilir. Uzun dönem yüksek doz opiooid kullanımı alodini ve/veya hiperpatiyi kötüleştirebilir. Tramadol, serotonin ve noradrenalin geri alımı inhibisyonu, tapentadol-noradrenalin geri alım inhibisyonu yapar.²⁴

Naltrekson, opiooid reseptörlerinin (mü ve kappa) reversible kompetitif antagonisti olarak etki gösterir. Naltrekson, mikrogial aktivasyonu inhibe ederek, nöroinflamatuvar cevabı azaltır.⁶

Vazomotor Bozuklukların Tedavisi

Vazodilatatörler

Kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin 60 mg/gün), fosfodiesteraz-5 inhibitörü (tadalafil) KBAS soğuk tipinde ve endotel disfonksiyon çözümünde kullanılacak medikal tedavi seçenekleridir.⁹

Alfa-adrenerjik antagonistler

Sempatik sistem aracılı sürdürülen ağrıda, prazosin 1-6 mg/gün, fenoksibenzamin 10-30 mg/gün kullanımının belirgin fayda sağladığı belirtilmiştir. Fentolamin daha nadir tercih edilen bir alfa adrenerjik antagonisttir. KBAS için 3. kuşak ilaçlardır.⁹

Motor Bozuklukların Tedavisi

Baklofen

KBAS'de distoni en sık görülen hareket bozukluğudur. Tedavide oral baklofen kullanımı ilk seçenek olmalıdır, yüksek dozlarda kullanılması gerekirse intratekal de uygulanabilir.²⁴

Botulinum Toksini

Yirmi beş RKÇ'nin değerlendirildiği bir metaanalizde, dirençli KBAS'de botoks kullanımı ağrıda azalma

sağladığı için yeni bir tedavi ajanı olarak düşünülmektedir. Botulinum toksin uygulamaları, kolinerjik olmayan nörotransmitterlerin (örneğin glutamat) ve nöropeptidlerin (örneğin madde P ve CGRP) primer afferent sinirlerden salınmasını inhibe eder. Yapılan bir çalışmada, alt ekstremitte KBAS Tip I hastalarında, 75 IU botulinum toksin uygulaması, lokal anestezi bloğu ile karşılaştırılmıştır. Birinci ay sonunda, karşılıklı ayak tabanı ısı değişikliği farkı, 3. ayda hem ısı hem de ağrıda oluşan değişiklik değerlendirilmiştir. Botulinum toksin uygulaması, kontrol grubuna kıyasla 3. ayda hem ısıyı artırmış, hem de ağrıyı azaltmıştır.⁴⁴

Profilaksi

Güncel kanıtlar tarafından desteklenen C vitamini, tek onaylanan antioksidan tedavidir. Ekstremitte cerrahisini takiben KBAS'yi önlemek için perioperatif olarak kullanılır. Sekiz yüz yetmiş beş hastada yapılan 3 RKÇ'nin dâhil edildiği metaanalizde, el bileği kırık sonrası 50 gün 500 mg/gün C vitamin alan hastalarda 1 yıllık KBAS gelişim riskinde önemli azalma gösterilmiştir.⁴⁵ Ancak, 3 çalışmadan oluşan (n=890) bir metaanalizde, C vitamini yararına yönelik istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim bulunmuştur. Kanıtların genel kalitesi, düşük vaka sayısı ve araştırmalar arasındaki tutarsızlık nedeniyle düşük olarak değerlendirilmiştir. 2021 yılında yapılan sistematik bir derlemede yaklaşık 2000 hasta değerlendirilmiş, ortopedik yaralanma veya travmadan sonra 50 güne kadar 500-1.000 mg günlük dozda profilaktik C vitamininin, düşük KBAS oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁴⁶ Kırıkları olan tüm erişkinlere, iyileşmeyi desteklemek için kırığı takiben 6-8 hafta boyunca yeterli tam gıda protein, C vitamini, kalsiyum ve D vitamini alımı önerilir.⁴⁷

GİRİŞİMSEL TEDAVİLER

İlerleyici semptom ve KBAS belirtileri olan, diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalar ve şiddetli veya kronik KBAS'si olan hastalar KBAS yönetiminde deneyimli bir algolağa girişimsel işlemler için sevk edilmelidir.

Minimal İnvaziv Girişimler

Tetik ve hassas nokta enjeksiyonu

KBAS üst ekstremitte ile sınırlı olduğunda, omuz kuşağı kaslarında tetik/hassas noktalar bulunabilir. Tra-

pez ve supraskapular kaslarına öncelikle tetik nokta enjeksiyonları uygulanabilir.²⁴

Sempatik sinir bloğu

Her ne kadar rutin olarak kullanılıyor olsa da sempatik blokların, kısa ve uzun vadeli analjezik etkileri hakkında çok fazla kanıt yoktur. KBAS patogenezinde sempatik sinir sisteminin rolü belirsizdir. Pozitif bir yanıtın KBAS için tanısıl olmadığı artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Aksine, böyle bir yanıt, sempatik sürdürülen ağrının önemli bir göstergesidir. Genellikle ilgili sempatik ganglion bölgesine (üst ekstremité için stellat ganglion, alt ekstremité için lomber sempatik ganglion) floroskopi veya ultrason rehberliğinde bir lokal anestezi (örn. lidokain, bupivakain) infiltrasyonu uygulanır. Bir diğer yaklaşım olan Bier blok, bir antiadrenerjik ilacın (örneğin guanetidin) dolaşımı durdurmak için ekstremitéye uygulanan bir turnike ile etkilenen ekstremitenin damarına yavaş intravenöz enjeksiyonudur.^{24,48}

2016 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde, KBAS için lokal anestezi sempatik bloğunun etkinliğini araştıran 12 çalışma incelenmiştir. Bölgesel lokal anestezi sempatik bloğunu plasebo veya sham ile karşılaştıran 2 çalışmada kısa süreli ağrı azalması için anlamlı etki bulunamamıştır. Diğer 2 çalışmada rehabilitasyon tedavisine ek olarak bölgesel lokal anestezi sempatik sinir bloğu araştırılmış; bu çalışma sonuçlarından birinde ağrı sonuçlarından bahsedilmiş ve bölgesel sempatik sinir bloğundan herhangi bir ek fayda bulunamamıştır. Sekiz çalışmada ise lokal anestezi sempatik blokajı farklı bir aktif müdahale ile karşılaştırılmıştır. Bu raporların çoğunda, ağrı sonuçları için sempatik blok ve diğer aktif tedaviler arasında bir fark bulunamamıştır.⁴⁹

İnvaziv Girişimler

Epidural klonidin

Epidural enjeksiyon veya infüzyon yoluyla uygulanan klonidin, KBAS ağrısını azaltabilir, ancak doza bağlı olarak hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bir çalışmada, sempatik bloklara yanıt vermeyen şiddetli kronik KBAS'lı 26 hasta rastgele epidural klonidin (300 veya 700 mikrogram bolus enjeksiyon) veya plaseboya atanmış, 6 saat sonra ağrı düzeyleri değerlendirilmiştir. Epidural klo-

nidin uygulanan hastalarda, plasebo enjeksiyonlarına göre daha fazla analjezi sağlandığı gösterilmiştir. Diğer tedavilere dirençli ağrısı olan KBAS hastalarında kullanılmalıdır.¹⁶

Nörostimülasyon

Spinal kord stimülatörleri

Epidural bölgeye elektrot yerleştirilerek, spinal kord dorsal kolona elektrik stimülasyonu uygulanmasıdır. SKS, spinal kordda nosiseptif nöronal iletimin bloklanması, adrenerjik inhibisyon, vazodilatasyon ve kortikal uyumsuz nöroplastik değişikliklerin tersine çevrilmesi gibi etki mekanizmalarına sahiptir. İmmünomodülatör etkisi de mevcut olup, uygulama sonrası, anti ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir. “Wide dynamic range” nöronlarında direkt inhibisyon oluşturarak ağrı modülasyonu sağlanmaktadır. Geleneksel SKS uygulaması ile oluşan parestezileri önlemek için 10-kHz'lik yüksek frekanslı stimülasyon (HF10) kullanımı daha çok tercih edilmeye başlanmıştır.⁵⁰

Özellikle bir ekstremité ile sınırlı hastalığı olan hastalarda, geleneksel terapötik modaliteler başarısız olursa yararlı olabilen invaziv nöromodülasyon stratejileridir. Son yıllarda KBAS'de, kronik ve tedaviye dirençli ağrı tedavisinde SKS'nin tatmin edici sonuçları gösterilmiştir. Opioid kullanımında azalma meydana gelmiştir. KBAS tedavisi başladıktan 12-16 hafta sonra tedavilere cevap vermezse düşümlenebilir. FT uygulanmasına ek olarak SKS'nin uygulandığı, 36 hasta ve 18 kontrolden oluşan bir çalışmada 2 yıla kadar tek başına FT'ye göre ağrıyı azalttığı ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini iyileştirdiği, ancak fonksiyonel sonuç ölçütlerini iyileştirmede gösterilmiştir.⁵¹ Nöromodülasyon tekniklerinin komplikasyonları çoğunlukla elektrodun yanlış konumlandırılmasıyla ilişkilidir. Bu teknik sadece uzman merkezlerde denenmelidir.

Dorsal Kök Ganglion Stimülasyonu

Girişimsel ağrı merkezleri, ya ilk nöromodülasyon seçeneği olarak ya da SKS ve/veya periferik sinir stimülatörlerinin başarısız olduğu durumlarda bu yöntemi tercih etmektedir. Bazı veriler, dorsal kök ganglion (DRG) stimülasyonunun SKS'den daha iyi sonuçlara sahip olabileceğini düşündürmektedir. Riskler ve komplikasyonlar SKS'dekine benzerdir.

2017 ACCURATE çalışması, SKS ile DRG stimülasyonunu 152 hastada karşılaştırmış, ağrıyı azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada DRG stimülasyonunun daha iyi olduğu belirlenmiştir.⁵²

Cerrahi Girişimler

Sempatektomi

Kimyasal veya cerrahi sempatektomiden yararlanma olasılığını düşündüren düşük kanıt düzeyli çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, sempatektomi, artan ağrı, yeni nöropatik ağrı ve rahatsız edici terleme gibi yüksek oranlarda yan etkiler ile ilişkilidir. Bundan dolayı, sempatektomi, yalnızca daha önce sinir blokajına yanıt vermiş olan (örneğin sempatik sisteme bağlı ağrısı olan) ve işlemin olası komplikasyonları hakkında tam olarak bilgilendirilmiş hastalarda kullanılmalıdır.²⁴

Transkraniyal doğru akım stimülasyonu

KBAS gibi kronik ağrılarda umut veren bu yöntemin, analjezik etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Motor kortekse uygulandığında, kortikal uyarılabiliirliği modüle ederek ve endojen μ -opioid salınımıyla etki ettiği düşünülmektedir. Yüksek frekanslı stimülasyonla yapılan bir çalışmada, uygulamadan 30 sn sonra analjezik etkinin başladığı ve 1 haftadan daha uzun devam ettiği gösterilmiştir.⁵³ Houde ve ark., ilaç tedavisi ve SKS'ye cevapsız alt ekstremitte KBAS'ye bağlı etkin rehabilitasyon uygulanamayan bir hastada, transkraniyal doğru akım stimülasyonu ve TENS kombinasyonu ile ağrı azalma sağlamış, böylece rehabilitasyon programının başarı ile tamamlandığını bildirmiştir.⁵⁴

GELECEK VADEDEN TEDAVİLER

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Travma sonrası, önce alt ekstremitte ve ardından üst ekstremitte (1,5 yıl sonra) KBAS Tip I gelişen olguda; FT, farmakolojik tedavi, D vit, kalsiyum, anksiyolitik tedavi uygulanmıştır. Tedaviden 8 hafta sonrasında, 20 seans hiperbarik oksijen tedavisi uygulanarak (2,0-2,4 atmosfer), sonuçta semptomların azaldığı, renk değişiklikleri ve ödemde azalma olduğu gösterilmiştir.⁵⁵ Hiperbarik oksijen tedavisi, aerobik metabolizma restorasyonu, hipoksi ve asidozun düzeltilmesi ve oksidatif stres ve nitrik oksit modülasyonunun sağlanmasıyla etkisini gösterir.

Çift kör randomize ve plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, travma sonrası KBAS Tip I gelişen 71 hastaya, 15 seans hiperbarik oksijen tedavisi (2,4 atmosfer) günde 1 kez ve haftada 5 gün olacak şekilde uygulanmıştır. Tedavi öncesi, 15 seans tamamlandıktan sonra ve 45. günde hastalar; el bileği eklem hareket açıklığı, ağrı ve ödem açısından değerlendirilmiştir. Tedavi alan grupta, ağrı ve ödemde azalma, eklem hareket açıklığında artma olduğu gösterilmiştir.⁵⁶

Ozon Tedavisi

İntravenöz ozon, ucuz, az tıbbi ekipman gerektiren ve minimum atık ürettiği için tercih edilen bir uygulama şeklidir. Prostatiklin/tromboksan oranını artırır, immün modülasyonu sağlar ve endotel hücrelerde NO sentezini indükler. Yeni bildirilen bir vaka sunumunda, alt ekstremitte yanıcı ağrı, nöbet benzeri durum ile acile başvurmış bir hastada, renk ve ısı değişikliği sağ bacakta ve diz çevresi inflamasyon bulgusuyla KBAS tanısı konulmuş, haftada 5 seans, 26 haftalık tedavide (toplam 120 seans), 5 cc, 55 μ g/cc ozon başlanıp 30 cc, 55 μ g/cc'ye artırılmıştır. Onuncu seanstan sonra hasta semptomlarında iyileşme gözlenmiştir.⁵⁷

SONUÇ

KBAS'nin farkındalığı ve gelişim risk faktörleri bilinmeli, hasta ağrı tedavisi ve rehabilitasyon için erken dönemde multidisipliner tedaviye yönlendirilmelidir. Hastalığın etiyolojisinin (Tip I-II), evresinin (akut ve kronik), subtipinin (sıcak-soğuk) bilinmesi, hem tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde hem de prognoz tayininde büyük önem taşımaktadır. KBAS tedavisinde, özellikle Tip II KBAS'de FT uygulamalarının, ağrı ve fonksiyonel yetersizlik üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sayısı çok yetersizdir.

KBAS, patofizyolojisi ile ilgili araştırmalar arttıkça, mekanizma temelli farmakoterapötik seçenekler daha spesifik olacak ve bireysel olarak uyarlanacaktır. Multimodal tedavi yaklaşımları, fonksiyonel sonuçların iyileştirilmesinde etkili olacaktır.^{9,24}

KBAS tedavisindeki uygulamaların etkinliğini göstermek için daha uzun süreli takip içeren, büyük ölçekli, yüksek kalitede yapılmış çalışmaların sayısının artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, et al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2007;8:326-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Saltık S, Sözen HG, Basgul S, et al. Pregabalin treatment of a patient with complex regional pain syndrome. *Pediatr Neurol.* 2016;54:88-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Farzad M, MacDermid JC, Packham T, et al. Factors associated with disability and pain intensity in patients with complex regional pain syndrome. *Disabil Rehabil.* 2022;44:8243-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain.* 1995;63:127-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bruehl S, Maihöfner C, Stanton-Hicks M, et al. Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample. *Pain.* 2016;157:1674-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Taylor SS, Noor N, Urts I, et al. Complex regional pain syndrome: a comprehensive review. *Pain Ther.* 2021;10:875-92. Erratum in: *Pain Ther.* 2021. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Kessler A, Yoo M, Calisoff R. Complex regional pain syndrome: an updated comprehensive review. *NeuroRehabilitation.* 2020;47:253-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152:S2-S15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Mangnus TJP, Bharwani KD, Dirckx M, et al. From a symptom-based to a mechanism-based pharmacotherapeutic treatment in complex regional pain syndrome. *Drugs.* 2022;82:511-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Smart KM, Ferraro MC, Wand BM, et al. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5:CD010853. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Saha S, Sur M, Ray Chaudhuri G, et al. Effects of mirror therapy on oedema, pain and functional activities in patients with poststroke shoulder-hand syndrome: a randomized controlled trial. *Physiother Res Int.* 2021;26:e1902. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pervane Vural S, Nakipoglu Yuzer GF, Sezgin Ozcan D, et al. Effects of mirror therapy in stroke patients with complex regional pain syndrome type 1: a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:575-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Shafiee E, MacDermid J, Packham T, et al. The effectiveness of rehabilitation interventions on pain and disability for complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain.* 2023;39:91-105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hwang H, Cho S, Lee JH. The effect of virtual body swapping with mental rehearsal on pain intensity and body perception disturbance in complex regional pain syndrome. *Int J Rehabil Res.* 2014;37:167-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lewis JS, Newport R, Taylor G, et al. Visual illusions modulate body perception disturbance and pain in Complex Regional Pain Syndrome: a randomized trial. *Eur J Pain.* 2021;25:1551-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rauk RL, Eisenach JC, Jackson K, et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology.* 1993;79:1163-9; discussion 27A. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Durmus A, Cakmak A, Disci R, et al. The efficiency of electromagnetic field treatment in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Disabil Rehabil.* 2004;26:537-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Benedetti MG, Cavazzuti L, Mosca M, et al. Bio-Electro-Magnetic-Energy-Regulation (BEMER) for the treatment of type I complex regional pain syndrome: a pilot study. *Physiother Theory Pract.* 2020;36:498-506. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dimitrijevic IM, Lazovic MP, Kocic MN, et al. Effects of low-level laser therapy and interferential current therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2014;60:98-105. [[Crossref](#)]
- Devrimsel G, Turkyilmaz AK, Yildirim M, et al. The effects of whirlpool bath and neuromuscular electrical stimulation on complex regional pain syndrome. *J Phys Ther Sci.* 2015;27:27-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Sezgin Ozcan D, Tatli HU, Polat CS, et al. The effectiveness of fluidotherapy in poststroke complex regional pain syndrome: a randomized controlled study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:1578-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Duman I, Ozdemir A, Tan AK, et al. The efficacy of manual lymphatic drainage therapy in the management of limb edema secondary to reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatol Int.* 2009;29:759-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Li N, Tian F, Wang C, et al. Therapeutic effect of acupuncture and massage for shoulder-hand syndrome in hemiplegia patients: a clinical two-center randomized controlled trial. *J Tradit Chin Med.* 2012;32:343-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Harden RN, McCabe CS, Goebel A, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 5th edition. *Pain Med.* 2022;23:S1-S53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- 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;14:180-229. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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:E629-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kwak SG, Choo YJ, Chang MC. Effectiveness of prednisolone in complex regional pain syndrome treatment: a systematic narrative review. *Pain Pract.* 2022;22:381-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. *QJM.* 2006;99:89-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Park S, Kim HJ, Kim DK, et al. Use of oral prednisolone and a 3-phase bone scintigraphy in patients with complex regional pain syndrome type I. *Healthcare (Basel).* 2020;8:16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- van den Berg C, de Bree PN, Huygen FJPM, et al. Glucocorticoid treatment in patients with complex regional pain syndrome: a systematic review. *Eur J Pain.* 2022;26:2009-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wertli MM, Kessels AG, Perez RS, et al. Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1)—a network meta-analysis. *Pain Med.* 2014;15:1575-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Eun Young H, Hyeyun K, Sang Hee I. Pamidronate effect compared with a steroid on complex regional pain syndrome type I: Pilot randomised trial. *Neth J Med.* 2016;74:30-5. [[PubMed](#)]
- Faggiani M, Piccato A, Baroni C, et al. Intravenous treatment with bisphosphonates in complex regional pain syndrome. *Acta Biomed.* 2021;92:e2021190. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- 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;50:3690-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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;84:393-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

36. Fassio A, Mantovani A, Gatti D, et al. Pharmacological treatment in adult patients with CRPS-I: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:3534-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:152-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Huygen FJ, Niehof S, Zijlstra FJ, et al. Successful treatment of CRPS 1 with anti-TNF. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27:101-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Dirckx M, Groeneweg G, Wesseldijk F, et al. Report of a preliminary discontinued double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the anti-TNF- α chimeric monoclonal antibody infliximab in complex regional pain syndrome. *Pain Pract*. 2013;13:633-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Eisenberg E, Sandler I, Treister R, et al. Anti tumor necrosis factor - alpha adalimumab for complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-I): a case series. *Pain Pract*. 2013;13:649-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Javed S, Abdi S. Use of anticonvulsants and antidepressants for treatment of complex regional pain syndrome: a literature review. *Pain Manag*. 2021;11:189-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Chitneni A, Patil A, Dalal S, et al. Use of ketamine infusions for treatment of complex regional pain syndrome: a systematic review. *Cureus*. 2021;13:e18910. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Yoo Y, Lee CS, Kim J, et al. Botulinum toxin type a for lumbar sympathetic ganglion block in complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Anesthesiology*. 2022;136:314-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Aim F, Klouche S, Frison A, et al. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: a systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103:465-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Giustra F, Bosco F, Aprato A, et al. Vitamin C could prevent complex regional pain syndrome type i in trauma and orthopedic care? A systematic review of the literature and current findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2021;55:139-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Ettehad H, Mirbolook A, Mohammadi F, et al. Changes in the serum level of vitamin d during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon*. 2014;19:e10946. Erratum in: *Trauma Mon*. 2014;19:e22699. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. 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;131:883-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, et al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD004598. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Oliveira MJ, Matis GK. Spinal cord stimulation as a treatment option for complex regional pain syndrome: a narrative review. *Br J Neurosurg*. 2022;1-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000;343:618-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. 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;158:669-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Yang S, Chang MC. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on pain management: a systematic narrative review. *Front Neurol*. 2020;11:114. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Houde F, Harvey MP, Tremblay Labrecque PF, et al. Combining transcranial direct current stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation to relieve persistent pain in a patient suffering from complex regional pain syndrome: a case report. *J Pain Res*. 2020;13:467-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Hájek M, Chmelař D, Tlapák J, et al. Hyperbaric oxygen treatment in recurrent development of complex regional pain syndrome: a case report. *Diving Hyperb Med*. 2021;51:107-10. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Kiralp MZ, Yıldız S, Vural D, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *J Int Med Res*. 2004;32:258-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Rowen RJ, Robins H. Ozone therapy for complex regional pain syndrome: review and case report. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23:41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Eldufani J, Elahmer N, Blaise G. A medical mystery of complex regional pain syndrome. *Heliyon*. 2020;6:e03329. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]