

Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromu

Complex Regional Pain Syndrome

Süleyman ÖZYALÇIN, Selçuk DİNÇER

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Kompleks rejyonel ağrı sendromunun, halen yetersiz bilgiye sahip olduğumuz bir hastalık olarak, patofizyolojik mekanizmaları, kognitif ve affektif bilgi süreçleri ile ilgili kortikal alanları olduğu kadar otonom, sensoryal ve motor sistemleri de içerir. Kompleks rejyonel ağrı sendromunun (KRAS) temel klinik bulguları etkilenen ekstremitede ağrı, hiperaljezi, vazomotor, sudomotor ve trofik değişikliklerdir. Ayrıca motor semptomlar genellikle başlangıçta görülür ve ilerleyen süreçte de olabilir. KRAS hastaları somatosensoryal sistemlerin noxius oluşumunda, cildin sempatik sistem inervasyonunda (kan damarları, ter bezleri) ve somatosensoryal sistemde taktıl ve termal bilgi oluşumunda değişiklikler sergilemektedir. Tedavide en sık uygulanan yaklaşım birbirini izleyen analjezik ilaç denemeleri ile birlikte yoğun rehabilitasyon ve psikolojik tekniklerdir. KRAS tedavisinde sempatik bloklar, spinal kord stimülasyonu gibi invazif tekniklerin rolü kısıtlıdır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2009; 46: 70-5*)

Anahtar kelimeler: Kompleks rejyonel ağrı sendromu, refleks sempatik distrofi, kozalji

ABSTRACT

Complex regional pain syndrome (CRPS) is still a poorly understood disorder which pathophysiological mechanisms include the autonomic, sensory and motor systems as well as cortical areas involved in the processing of cognitive and affective information. The main CRPS clinical symptoms are pain and hyperalgesia, vasomotor, sudomotor and trophic changes in the affected extremity. In addition, motor symptoms are usually present from the beginning, and may progress with ongoing duration. CRPS patients exhibit changes that occur in somatosensory systems processing noxious, tactile and thermal information, in sympathetic systems innervating skin (blood vessels, sweat glands) and in the somatomotor system. The most common approach to the treatment of CRPS combines sequential trials of analgesic drugs with rehabilitative and psychological interventions. Invasive techniques like sympathetic blocks, spinal cord stimulation, etc. have limited roles in CRPS. (*Archives of Neuropsychiatry 2009; 46: 70-5*)

Key words: Complex regional pain syndrome, reflex sympathetic dystrophy, causalgia

Giriş

Son yıllarda, sebebi tam olarak ortaya konulamamış birçok ağrılı durumun tanımlanmasında Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromu (KRAS) kullanılmıştır. KRAS, kronik nöropatik ağrı sendromları içerisinde incelenmekte olup, vücudun belli bir bölgesinde sempatik sinir sistemini de içine alan nöropatik veya nosiseptif karakterde ağrı ile ortaya çıkan klinik ağrılı bir durumdur. İlk tanımlama 1867'de Dr. Silas Weir Mitchell'in Amerikan sivil savaşı sırasında travmaya bağlı distal sinir yaralanması olan askerlerdeki gözlemlerine dayanmaktadır ve Dr. Mitchell ilk kez "kozalji" terimini kullanmıştır. II. Dünya savaşı sonrası Leriche sempatektomi ile kozaljinin gerilediğini göstermiştir. 1967 yılında Richards kozaljinin klinik özelliklerini tanımlayarak geniş vaka serisi ile sempatektominin etkinliğini ortaya koydu (1).

20. yüzyılın başlarında, tespit edilmiş sinir yaralanması olmaksızın sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak ağrı oluşabildiği düşünülmüyordu. Kemik kırıkları, minör yumuşak doku hasarı, düşük dereceli infeksiyon, donma veya yanma gibi durumlarda ortaya çıkması kolaylaşan asimetric distal ekstremitte ağrısı ve şişliğin bir hastalık olarak tanımı ilk kez Paul Sudeck tarafından yapılmıştır. Bu sendrom Refleks Sempatik Distrofi (RSD) olarak adlandırıldı, çünkü etkilenen ciltte renk ve ısı değişikliklerine yol açan vazomotor anomalilerle birlikte terleme değişiklikleri gibi sudomotor anomaliler yaygın olarak görülmekte ve bu hastalarda sempatik blok ile dramatik iyileşme sağlanabilmekteydi.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP), kronik ağrı sınıflandırmasında kozalji ve RDS'yi birlikte değerlendirerek Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromları başlığı altında toplamıştır (2) (Tablo 1). Spontan ağrı, hiperaljezi, allodini, ödem, otonom anomaliler ve trofik değişikliklerle birlikte olan kompleks rejyonel ağ-

rı sendromları, ekstremitedeki minör yaralanma ve kırıkları takiben oluşan bölgesel ağrı, vazomotor ve sudomotor değişiklikler ile duysal değişikliklerin birlikte görüldüğü KRAS-Tip I (Refleks sempatik distrofi), tüm bu semptomlara ek olarak major periferik sinir yaralanmasını da içeren KRAS-Tip II(Kozalji) olarak iki alt tipte değerlendirilmektedir (2,3).

Epidemioloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan genel populasyon temelli çalışmalarda KRAS-I insidansı 5.5/100.000, prevalansı 21/100.000, KRAS-II'nin insidansı 0.8/100.000, prevalansı 4/100.000 olarak bildirilmektedir (4). Buna karşın Avrupa'da yapılan populasyon temelli çalışmalarda farklı tanı yaklaşımları uygulandığında genel olarak KRAS insidansının 26.2 daha yüksek oranlarda olduğu görülmektedir. Buna rağmen KRAS-I gelişim sıklığı KRAS-II'den daha fazladır (5). Geçmişte tek tip tanı kriterlerinin kullanılması KRAS-I'in kemik fraktürleri sonrası %1-2, beyin lezyonlarından sonra %12 ve miyokard infarktüsü sonrası %5 oranlarında geliştiğine dair fikirlere sebep olmuştur ancak güncel bilgiler miyokard infarktüsü ve beyin lezyonları sonrası KRAS-I oranlarında göreceli yükseklik olduğunu göstermektedir (6).

Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir. Kadın/erkek oranı 2:1 ile 4:1 oranlarındadır. Yaş dağılımına bakıldığında, her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte 37-50 yaşlarında daha sık ortaya çıktığı görülmektedir.

Genellikle KRAS tek ekstremitayı tutmaktadır. Retrospektif çalışmalarda üst ve alt ekstremita oranları 1:1 ile 1:2 olarak bulunmuştur. 113 hastanın retrospektif taranmasıyla yapılan bir çalışmada hastaların %47'sinde semptomlar sağda, %51'inde solda ve %22'sinde bilateral olarak bulunmuştur. Multipl ekstremita tutulumu ise %7'den fazladır (7).

Kompleks rejyonel ağrı sendromu tip I insidansı 13-19 yaş arası kızlarda erkeklerden daha fazladır (43,44). Alt ekstremitelerin, üst ekstremitelere göre daha çok etkilendiği (Alt Ekst.: Üst Ekst./5:1) saptanmıştır (8,9). Bu sendrom nedeni ile tedavi edilen çocukların büyük bir kısmı kas iskelet sistemi yaralanma riskinin fazla olduğu spor ve diğer fiziksel aktivitelerle uğraşmaktadır (8,9). Bazı klinisyenler çocukluk çağında KRAS oluşumunda mekanizmayı tam olarak açıklayamasa da psikojenik unsurların etken olduğu ileri sürmektedir. Spor yapan çocuklarda psikiyatrik problemlerin ağrının devam etmesinde ve hatta şiddetlenmesinde önemli bir unsur olmasında, bu çocukların üzerinde yarışmalarda başarılı olmaları için özellikle aileler tarafından oluşturulan baskının rol oynadığı gösterilmiştir. Çocuklarda ağrının devam etmesinde bu baskının kalkması gibi ikincil kazançların rol oynadığı düşünülmüştür (8,9). Ayrıca bu çocukların aile yapıları incelendiğinde, aileler tarafından

bu çocuklara fazla sorumluluk yüklendiği, çocukların kızgınlıklarını dışa yansıtmayan, aile otoritesine boyun eğen, başkalarının ihtiyaçlarına karşı hassas olan yapıda oldukları gösterilmiştir (8,9). Kompleks rejyonel ağrı sendromu tip II dağılım sıklığının her iki cins arasında aşağı yukarı eşit olduğu gösterilmiştir ve 3 yaş altı çocuklarda da izlenmektedir (8,9). Doğum sırasında oluşan brakial plexus hasarının motor güç kaybı ile seyredebilmesine karşın genellikle ağrı oluşmaması ilginç bir klinik özelliktir (8,9).

Patofizyolojik Mekanizmalar

Hastalığın sebebi olabilecek patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinemesi de aşırı inflamatuvar yanıtın önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan klinik araştırmalarda özellikle akut dönemde kortikosteroidlerin başarıyla kullanılıyor olması KRAS'nin erken dönemlerinde inflamasyonun etkin rol alabildiğini göstermektedir (10). KRAS-I'de nörojenik inflamasyonun akut ödem, vazodilatasyon ve terleme artışı ile ilişkili olabileceği, akut KRAS-I olan hastalardaki plazma ekstravazasyonunun işaretli immunglobulinler kullanılarak sintigrafik olarak gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (11).

Birçok hayvan deneyinde distal ekstremitelerdeki spontan ağrı ve hiperaljezinin santral ve periferik sensitizasyon sürecine bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Periferik sinir hasarı sadece periferdeki değişikliklere neden olmaz aynı zamanda medulla spinalisin arka boynuzunda spinal düzeyde değişiklikler yaptığı gibi talamus ve kortekste de somatosensoryal değişikliklere yol açar. Üst merkezlerdeki plastisite değişiklikleri nöronların reseptif alanlarının genişlemesine sebep olmaktadır. Ayrıca nöronları aktive eden uyanarlarda değişmekte ve spinal korddaki primer afferentler P Maddesi, CGRP ve glutamik asit gibi nörotransmitterleri salgılayarak projeksiyon nöronlarında eksitasyona sebep olmaktadır. Glutamat, NO (Nitrik oksit) ve NMDA reseptörlerinin santral sensitizasyonda oynadığı rol yeni anlaşılmaktadır. Spinal kordda NO sentezleyen nöronlar bulunur, NO transmitter gibi hareket eden ve diffüzyon özelliği olan bir gazdır. Aδ ve C liflerinden salgılanan glutamik asit projeksiyon nöronlarındaki NMDA reseptörlerinin aktivasyonu NO sentezine neden olan intrasellüler kalsiyum artışına neden olur. Sentezlenen NO hücreden dışarı çıkar ve primer afferentlerin terminal bölgelerine giderek buralardan daha fazla P Maddesi ve CGRP salınmasına sebep olur. Bu pozitif feedback ile nöronlar daha uzun süreli uyarılır ve santral hiper-sensitizasyon (wind up) meydana gelir. Periferik nosiseptörlerin sürekli uyarılması C lifleri boyunca tekrarlayıcı impuls üretimini oluşturur. Ortaya çıkan temporal sumasyonun da etkisi ile arka boynuz nöronları aktive olur ve impulsları yaymaya devam eder. Gelen her uyarı ile impulsların amplitütü yükselmesine "wind up" denir. Bu olayda impuls geliştiği kesildikten sonra bile arka boynuz nöronları impuls üretmeye devam eder ve beyne artan uyarı iletilir. Sinir hasarını takiben nosiseptörlerin sürekli olarak uyarılmaları arka boynuzda uzun süreli NO salınımına neden olur. NO'nun uzun süreli salınımı sonucunda normalde sessiz duran ve efektif olmayan spinal kord alanlarındaki sinapslar güçlenir, aktivasyonla reseptif alanda genişlemeler olur. Normalde tek bir sinir ile tek bir alan uyarılırken reseptif alanın genişlemesi ile ağrı bir çok alanda hissedilerek hasarın olduğu dermatomun altındaki ve üstündeki birçok dermatomda algılanır (12,13).

Tablo 1. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği KRAS kriterleri (Merskey ve Bogduk tarafından geliştirilen taksonomi bilgilerinden modifiye edilmiştir) (2)

- 1) Başlangıçta noksus bir olay veya immobilizasyon vardır
- 2) Tek sinir alanı ile sınırlı olmayan sürekli ağrı, allodini olması
- 3) Ödem cilt kan akımı değişimleri, ve ağırlı alanda anormal sudomotor değişimler oluşur
- 4) Ağrı ve fonksiyon bozukluğu olmayan fakat diğer bulguların olduğu durumlar KRAS dışında değerlendirilir
Tip I: Belirgin bir major sinir hasarı saptanmamıştır
Tip II: Major sinir hasarını takiben gelişir

Sinir hasarı aynı zamanda sempatik sinir sistemini de kapsayabilir. Sempatik sinir sisteminin olaya katılması farklı mekanizmalardan kaynaklanan çeşitli değişikliklere yol açar. Parsiyel sinir hasarı öncelikli olarak KRAS-II'nin ortaya çıkmasına sebep olur. Sempatik sinir sistemindeki fonksiyonel zararlanma ve denervasyon, ilgili cilt bölgesinde kan akımı değişikliklerine sebep olmaktadır. Vazokonstriktör liflerin kesilmesinden sonraki ilk bir hafta süresince denerve alanda vazodilatasyon görülür. Daha sonra periferik sinirler üzerindeki adrenerjik reseptörlerin artması, kanda nörodrenalin miktarının artmasına bağlı olarak periferik sempatik uyarı artmaktadır. Sempatik denervasyon ve denervasyon hipersensitivitesi, KRAS'daki vazomotor ve sudomotor anormalliklerin tamamını açıklayamaz. İlki KRAS-I'de açık bir sinir hasarı yoktur, ikincisi KRAS-II'de lezyona uğrayan sinirin dağılım alanının dışındaki alanlarda da otonomik semptomlar bulunabilmektedir. Tüm bu bulgular santral otonom kontrolün reorganizasyonunu işaret etmektedir (14,15).

KRAS hastalarının %50'sinde aktif hareket açıklığında azalma, fizyolojik tremor amplitüdünde artma ve etkilenen ekstremitelerde aktif motor güçte gerileme vardır. Özellikle kronik vakalarda etkilenen el ve ayaklardaki distoni, vakaların yaklaşık %10'unda görülür. Bu durum iskelet kaslarındaki kontraktilete veya sempatik sinir sisteminin nöromusküler ileti etkisi gibi periferik süreçlerdeki motor değişikliklere benzemez. Bu somatosensoryal değişiklikler motor nöronlardaki aktivite değişiklikleri tarafından oluşturulmaktadır ve santral orjinlidir (16).

Santral sinir sistemi lezyonlarından sonra %5-12 oranında KRAS gelişebilir. Santral sinir sistemi lezyonlarından sonra tetrapleji gelişen hastalarda sıklıkla tek taraflı ve üst ekstremiteyi tutan KRAS birkaç ay içinde gelişebilir (17).

Klinik Bulgular

KRAS-Tip I (Refleks Sempatik Distrofi): Kemik fraktürleri, cerrahi sonrası durumlarda, kontüzyon, zorlama ve burkulma gibi travmaları takiben %65 oranında olmak üzere travmatize ekstremitelerin distal kısımlarında görülür. Kardiyak iskemi, spinal kord yaralanması ve serebrovasküler olay gibi santral sinir sistemi yaralanmalarında daha nadir görülebilmektedir. KRAS-I hastalarında aşık şekilde sinirlerde yaralanma olmadan şişlik ve asimetrik distal ekstremitelerde ağrısı gelişebilir. Ağrılar genellikle etkilenen ekstremitenin distalinde spontan ortaya çıkar ve yanma niteliğindedir. Karakteristik olarak ağrı uyarılarla orantısız olarak çok şiddetlidir ve mekanik ve termal hiperaljezi ve/veya alodini görülür. Bu sensoryal anormallikler genellikle erken dönemde distallerde görülür ve etkilenen sinir dağılım alanı ve lezyon alanıyla sınırlı değildir. Ağrı tipik olarak hareketle ve eklemle basınca (derin somatik hiperaljezi) ortaya çıkar (18). Otonom anormalliklere bağlı ciltteki kan akımında ve terlemede değişiklikler ve şişlik görülür. Akut dönemde etkilenen ekstremitelerde diğer ekstremitelere göre daha fazla olan sıcaklık hissi vardır. Neredeyse tüm hastalarda hiperhidroz veya hipohidroz olmaksızın terleme anormallikleri vardır. Agreve edici uyarılara bağlı olarak etkilenen ekstremitelerde şişlik oluşabilir. Tüm bu semptomlar sempatik aktivite tarafından oluşturulmaktadır. Sempatik bloklarla giderilebilir.

Tırnaklarda büyüme veya kıllanma anormallikleri gibi trofik değişiklikler görülebilir. Kronik dönemde ciltte incelme, osteoporoz ve fibrozis görülebilir. Kaslarda zayıflama etkilenen distal eks-

tremiteelerde sıklıkla görülür. Güçsüzlüğün karakteristik görüntüsü olarak hastalar yavaş dikkatli hareket ederler. Çok ileri veya kronik hastalar hariç elektromiyografi çalışmaları normaldir. Hastaların %10'unda etkilenen el ve ayakta distoni vardır (2,16).

KRAS-Tip II (Kozalji): KRAS-Tip II semptomları KRAS-Tip I'e benzemektedir. Farklı olarak periferik sinirlerde hasar olması ve sonrasında tanı için fokal defisitini gösterilmesi gerekliliğidir. Semptom ve bulgular yaralanan sinirin dağılım alanı ile sınırlı değildir.

Tanı

KRAS-I ve II'nin tanısı IASP'nin 1993 yılında yürüttüğü bir çalışmanın sonucu olarak oluşturduğu klinik kriterlere göre yapılır (Tablo 2). IASP'nin belirlediği her bir kategoriden 3 veya daha fazla semptom ve her bir kategoriden 2 veya daha fazla bulgu olması durumunda sensitivite 0.85, spesifite 0.60 olacaktır (19).

Hastalar değerlendirilirken alodini'nin detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir. Hafif dokunma veya fırça ucu ile dokunma ile ağrı oluşup oluşmadığına bakılmalıdır. Bu bulguların değerlendirilmesinde en iyi teknik Kantitatif Duyusal Test'tir (2,20).

Deri, tırnak, ve kıllanmadaki trofik değişiklikler ve otonom sinir sistemine bağlı bozukluklar (ısı asimetrisi %56.3, renk asimetrisi %66.4) değerlendirilmelidir. Etkilenen bölgedeki cildin sıcak, kırmızı ve kuru olması hastada sempatik hipoaktivite olduğunu, cildin soğuk, soluk ve nemli olması sempatik hiperaktivite olduğunu düşündürmelidir (20). Termografik ölçümler veya azından spot cilt ısısının ölçümleri vazomotor otonom bozuklukların değerlendirilmesinde en iyi yöntemlerdir (20).

Sudomotor değişiklikler ise muayene sırasında palpasyon ile o bölgedeki cildin terli olmasıyla anlaşılabilir. Ayrıca sudomotor değişiklikler Kantitatif Duyusal Akson Refleks Testi ile değerlendirilebilir (2,8,9,20). Bu yöntem son yıllarda yapılan çalışmalarda abdominal cilt sensitivitesinin ölçülmesinde de kullanılmıştır.

Tablo 2. KRAS için klinik bulgular ve semptomlar

Pozitif duysal anormallikler
Spontan ağrı
Mekanik hiperaljezi
Termal hiperaljezi
Derin somatik hiperaljezi
Vasküler anomaliler
Vazodilatasyon
Vazokonstriksiyon
Cilt ısısında anormallikler
Ciltte renk değişiklikleri
Ödem
Terleme anormallikleri
Şişme
Hiperhidrozis
Hipohidrozis
Motor/trofik değişiklikler
Motor güçsüzlük
Titreme
Distoni
Koordinasyon bozuklukları
Tırnak, saç değişiklikleri
Ciltte atrofi
Eklem sertliği
Yumuşak doku değişiklikleri

Tedavi

İlaç Tedavisi

Altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasındaki eksiklikler ve objektif tanı kriterlerinin olmaması sebebiyle KRAS'nin tedavisi güçtür.

KRAS'nin farmakolojik tedavisinde, nonsteroid antienflamatuvarların kullanımı önerilmekle birlikte orta ve hafif derecede ağrıları kontrol altına alabileceğine dair klinik çalışmalar bulunmaktadır.

Opioidlerin KRAS tedavisinde kullanımına ilişkin yeterli veri olmamasına rağmen plasebo kontrollü çalışmalarda tramadol, morfin, oksikodon gibi opioidler nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılabilir. Ancak KRAS tedavisinde opioid kullanımına dair uzun dönem çalışmalar bulunmamaktadır (21). Bazı klinisyenler tarafından tramadolün opioidlerle birlikte serotonin ve noradrenalin gerilimine etkisiyle KRAS tedavisinde daha etkili olduğu ileri sürülmektedir.

Selektif serotonin ve adrenalin geri alım inhibitörleri ile selektif noradrenalin blokerleri diyabetik ve postoperatif nöropatik ağrının tedavisinde kullanılabilirken KRAS için yeterli bilgi bulunmamaktadır (22).

KRAS-Tip I ve Tip-II'de intravenöz yoldan lidokain uygulaması uyarılmış ve spontan ağrının giderilmesinde kullanılabilir (23).

Ketamin, memantin ve dekstrometorfan gibi N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin klinik olarak KRAS tedavisinde yeni seçenek ilaçlar olarak kullanıldığı gösterilmiştir. Ancak kullanımlarına ilişkin bilgiler henüz yeterli değildir. Ketamin'in sub-anestetik dozlarının erken dönem KRAS tedavisinde umut verici sonuçları varken kronik dönem KRAS tedavisinde etkinliğinin çok azaldığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 5 günlük ketamin infüzyonunun refrakter KRAS tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Ketamin infüzyonuna 3 mg/kg/saat ile başlanarak, günlük doz titrasyonu ile 7 mg/kg/saat doza kadar çıkmış ve ketamin'in özellikle ajitasyon gibi yan etkilerini önlemek amacıyla birlikte midazolam (0.15-0.4 mg/kg/saat) infüzyonu da yapılmıştır (24).

KRAS'de distoni tedavisinde intratekal yoldan baklofen kullanılabilir. Oral yoldan baklofen uygulaması ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (25).

Trisiklik antidepressanlar ve opioidler gibi gabapentinin de nöropatik ağrıda KRAS hastalarına göre daha etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu ajanların KRAS hastalarındaki ağrıların giderilmesi için uygulanacak tedavi programı içinde yer alması önerilebilir (20).

KRAS tedavisinde fentolaminin infüzyonunun etkinliği gösterilmiştir. Bazı araştırmalarda klonidin, prozasin gibi beta-bloker etkili sempatoolitik ajanların ve kalsitonin nifedipin kortikosteroid gibi sempatoolitik olmayan ilaçların etkinliği üzerine çeşitli yayınlar vardır. Bu ilaçlar içinde kalsitoninin kontrollü yayınlarda etkinliği gösterilmiştir. Akut KRAS hastalarında oral prednizolon uygulamasının etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Girişimsel Tedaviler

Sempatik blok uygulamalarının KRAS tedavisinde yeri olduğuna ilişkin bir çok yayın bulunmaktadır. İntravenöz rejyonel anestezi (IVRA) yöntemi ile guanitidin, bretilyum, klonidin, droperidol, ketanserine, reserpin uygulamaları üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Metaanaliz çalışmalarında bu ajanlardan guaniti-

dinin etkinliği üzerine orta derece kanıt olduğu sonucu bildirilmiştir. Diğerlerinin etkinliği ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. KRAS tedavisinde üst ekstremitelerde ağrıları için stellar ganglion bloğu, alt ekstremitelerde ağrıların tedavisi için de lomber sempatik blok kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda sempatik ganglion bloğu ile ağrının daha uzun süreli olarak giderilebildiği gösterilmiştir. Cerrahi, kimyasal veya radyofrekans yöntemleriyle oluşturulan sempatektominin kısa dönemde etkili olduğu saptanmıştır. Ancak uzun dönemde etkinliğinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (21,25-27).

Stellar Ganglion Bloğu

Bu blok için, anterior paratrakeal yaklaşım en kolay ve sık uygulanan yöntemdir. İğnenin transvers çıkıntı önünde olduğundan emin olmadan lokal anestezi veya nörolitik madde enjekte edilmemelidir. Enjeksiyondan birkaç dakika sonra Horner sendromu belirtileri (ptozis, miyozis, enoftalmi, baş ve yüzde anhidroz) görülürse blok başarılı olmuş demektir. Blok aynı anda iki taraflı yapılmamalıdır. Çift taraflı rekürren sinir paralizisi sonucu solunum güçlüğü ve kardiyak akseleratör sinirlerin blokajı ile vagal kardiyak arrest olabilir. Uzun süreli kalıcı bir blok için nörolitik madde (%6 fenol) enjekte edilebileceği gibi, radyofrekans termokoagülasyon da uygulanabilir. Skopi kontrolünde iğne ve içindeki elektrotla stellar ganglionla ulaşılır. Önce ci-hazın stimülasyon modu ile elektrodun doğru yerde olduğu saptanır. Daha sonra, 60-800 C'da 60-120 saniye süre ile ısı lezyonu oluşturulur. Son yıllarda pulse RF tekniği ile hasar oluşturmadan bu tür nöropatik ağrılarda bir çeşit nöromodülasyon etkinliği ile etkili sonuçlar alındığına ilişkin klinik gözlemler ve yayınlar bulunmaktadır (21,25-27).

Lomber Sempatik Blok

Sempatik zincir ve ganglionlarının lomber kısmı vertebra korpusunun ön yan kenarına bitişik fasya tabakası içinde yer alır. Somatik ve sempatik sinirleri psoas kası ve fasyası ayırır. Floroskopik kontrolü ile sempatik zincire ulaşıp, radyopak madde ile iğnenin yeri verifiye edilmelidir. Teorik olarak L2 veya L3 düzeyinden tek enjeksiyonla ilacın yeterli genişlikte yayılımı sağlanabilir. Diagnostik ya da prognostik amaçlı lokal anestezi enjeksiyonu bu uygulama ile yapılabilir. Ancak, nörolitik ajanlarla kalıcı blok için farklı düzeylerden küçük enjeksiyonlar tercih edilmelidir. Genellikle L2-3 ve L4-5 olmak üzere iki seviyeden blok önerilmektedir. Lomber sempatik blok, periferik damar hastalıklarında ağrı kontrolünün yanısıra, yüzeyel kan akımını arttırmak amacıyla kullanılır. Alt ekstremitenin sempatik kökenli ağrılarında da başarılı sonuçlar alınmaktadır (21,25-27).

İmplant Edilebilen Spinal Pompalar

KRAS tedavisinde intratekal pompaların etkin olarak kullanıldığına dair literatürler az sayıdadır ancak vaka sunumları bulunmaktadır. Genellikle ekstremitelere lokalize olan KRAS ağrısının giderilebilmesi için hastalar SCS istemiyorsa, başka ağrı tipleri de eşlik ediyorsa veya birden fazla alanda ağrı varsa intratekal spinal pompalar analjezinin sağlanması amacıyla kullanılabilir. İmplant intratekal pompa ile morfin ağrıların giderilmesi amacıyla kullanılabilir. Distoni varlığında baklofen etkin olarak kullanılabilen ajanlardandır. Ayrıca klonidin, diğer opioidler ve zikonotid kullanımı ile ilgili bulgular yeterli değildir (26). Peptid yapılı zikonotid N-tipi kalsiyum kanallarının selektif bir blokeridir. Son yıllarda bazı klinisyenler zikonotidin inatçı nöropatik ağrılarda algoritmanın üst sınırlarında yer alması gerektiğini savunmaktadırlar (26).

Spinal Kord Stimülasyonu (SKS)

SKS'nin kronik ağrılarının tedavisinde kullanılmaya başladığı 1960 yıllarında ilk teknolojilerin sınırlamaları sebebiyle uygulamaların merakla ve fazla seçici davranılmadan yapılması engellen-di, ancak zaman içinde teknolojiye paralel olarak uygulama alanları ve hasta seçim kriterleri de değişti ve KRAS tanılı hastalar da SKS'nin başarıyla uygulanabileceği hastalar içinde yer almaya başladı (26).

Stimülasyon uygulaması ile analjezik etkinin; spinal kord seviyesinde endojen opioid sistemin, serotonin gibi bazı nöromodulator nörotransmitterlerin artması ve sinaptik kapı sisteminin aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. SKS uygulamasında hasta seçim kriterleri, yöntemin başarısı için çok önemlidir. Hastanın ağrısının organik bir nedeni bulunmalıdır. Ağrı şikayetleri çok sık ve şiddetli olmalı, diğer tedavi yöntemlerinden yeterli yanıt alınmamış olmalıdır. SKS uygulanması düşünülen hastalar psikiyatrik açıdan kontrol edilmeli ve majör psikiyatrik sorunlarının veya ilaç bağımlılıklarının olmadığı ortaya konmalıdır (28).

Başlangıçta laminektomi ile yerleştirilen elektrotlar, günümüzde perkütan yerleştirilecek biçimde geliştirilmiştir. İmpuls jeneratörünün yerleştirilmesi iki şekilde yapılabilir. 1) Vücut dışında taşınan impuls jeneratörleri; kablo ile bir antene iletilen elektriksel impulslar implante edilmiş alıcıda radyo dalgalarına dönüştürülür. 2) Implante impuls jeneratörleri; içinde pili ve jeneratörü olan vücut dışından bir bilgisayar modülü ile programlanabilir jeneratörlerdir. Jeneratörden kaynaklanan uyarılar, perkütan veya cerrahi olarak ağrılı segmentin epidural aralığına yerleştirilmiş olan bir di-zi elektrot vasıtasıyla medulla spinalise aktarılırlar (28,29).

SKS uygulamasının en kritik ve önemli aşaması deneme sürecidir. Deneme için geçici elektrot takıldıktan sonraki takipte, ağrılarda yeterli gerileme olması, hastanın yaşam kalitesinde artış, uyku düzeninin iyileşmesi, kullanılan ilaç dozlarında azalma gibi etkenler yöntemin etkinliğini göstermektedir. Geçici elektrot ile 3-4 hafta izlenen hastadan alınan yanıt tatminkar olursa kalıcı sistem yerleştirilmesi için karar alınır.

Skopi altında yüzüstü pozisyonda veya yan yatar pozisyonda yatırılan hasta steril koşullarda girişim için hazırlanır (29,30). Hastanın ağrısına uygun dermatoma göre giriş yeri belirlenir. İntervertebral aralıkta orta hatta küçük bir insizyon yapılır. İnsizyonun yanında elektrotun bağlantı kablolarının yerleştirilebileceği bir cep oluşturulur. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra 14 G Touhy / 16 G R-K iğne ile paramedian ve 45°'ye yakın açı ile epidural aralığa girilir. Epidural aralığa girilip girilmediği çok az miktarda radyopak madde verilerek kontrol edilir. Epidural iğne içerisinden öncelikle epidural bölgede elektrotun rahat girişini sağlamak amacı ile yönlendirici gönderilir. Daha sonra elektrot skopi kontrolü altında uygun dermatoma doğru ilerletilir. Bu noktada lateral skopide elektrotun ön veya arka epiduralde olup olmadığına dikkat edilmelidir. Epidural bölgede elektrotun arka epidural bölgede ve ağrılı tarafta bulunması gerekir. Değişik stimülasyon modları ile uyaran verilerek, iğnelenme hissinin, hastanın ağrılı alanını en uygun kapsadığı yer belirlenir ve elektrot cilt altına sabitlenir. Elektrotun ara bağlantıları cilt altından geçirilerek uzak bir noktadan çıkarılır. Deneme süresi sonunda başarılı bir sonuç alınmışsa, kalıcı sistemin yerleştirilmesi için intervertebral aralığa yerleştirilen parça kalıcı elektrotla bağlanarak sistem tamamlanır (29,30). Ayrıca implante edilen periferik sinir stimülasyonunun KRAS tedavisinde etkiliği olduğu da ileri sürülmektedir.

Sonuç

Kompleks rejyonel ağrı sendromu, patofizyolojisindeki açıklanamayan mekanizmalar ve tedaviye olan direnci ile hastaların ve dolayısıyla hekimlerin önemli sorunlarından birisidir. Hastalığın tanısının güçlüğü ve ağrılı bir çok durumun KRAS olarak tanımlanması hekimler için ciddi bir sorumluluk yüküdür. Medikal tedavideki yetersizlikler, yeni preparatların bulunması ve bu preparatlarla ilgili yeterli çalışmaların yapılması ileriki yıllar için umut vermektedir. Ancak bu durum Moynihan ve Casels'in "Satılık Hastalıklar" kitabında belirttiği gibi KRAS'ın ilaç ve tıbbi cihaz sermayesinin bir tüketim alanına dönüşmesi tehlikesini de doğurmaktadır. Bu nedenle taksonomi ve tanı çalışmalarının önemi büyüktür. Bununla beraber teknolojiye paralel olarak girişimsel ağrı tedavi yöntemlerinin uygulama alanları ve endikasyonları gelişmektedir. Yeni uygulama alanlarının açılmasının yanı sıra kompleks rejyonel ağrı sendromu için etkin biçimde uygulanmakta olan spinal kord stimülasyonu ve intratekal pompa implantasyonu gibi işlemlerin yaygın kullanılmaya başlanması hastalara ve hekimlere tedavi seçenekleri konusunda yeni umutlar sunmaktadır.

Kaynaklar

- Richards RL. Causalgia. Arch Neurol 1967; 16:339-50.
- Harden RN, Bruehl SP. Diagnostic Criteria: The statistical derivation of the four criterion factors. PR Wilson, M Stanton-Hicks, CRPS: Current diagnosis and therapy. Progress in pain research and management vol. 32. IASP Press 2005; 45-58.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain, 2nd ed. Seattle, IASP Press, 1994. IASP Task Force on Taxonomy.
- Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL et al. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. Pain 2003; 103:199-207.
- De Mos M, De Bruijn AG, Huygen FJ et al. The incidence of complex regional pain syndrome: A population based study. Pain 2003; 103:199-207.
- Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet 1993; 342:1012-6.
- Veldman PH, Reynen HM, Arntz IF et al. Sign and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. Lancet 1993; 342:1012-6.
- Wilder RT. Management of pediatric patients with complex regional pain syndrome. Clin J Pain 2006; 22:443-8.
- Canatay H, Yücel A. Nöropatik ağrı ve kompleks rejyonel ağrı sendromları. Yücel A, Özyalçın S (Eds). Çocukluk çağında ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002; 139-53.
- Ludwig J, Baron R. Complex regional pain syndrome type: an inflammatory pain condition? Drug Discoveries Today: Disease Mechanisms 2004; 1:449-55.
- Oyen WJ, Arntz IE, Claessens RM et al. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? Pain 1993; 55:151-7.
- Harden RN. Complex regional pain syndrome. Br J Anaesth 2001; 87: 99-106.
- Harden N, Bruehl S. Complex regional pain syndrome are IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? Pain 1999; 83:211-9.
- Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. Clin Auton Res 2002; 12:150-64.
- Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? Lancet Neurol 2003; 2:687-97.
- Schattschneider J, Wenzelburger R, Deuschl G et al. Kinematic analysis of the upper extremity in KRAS. In: Harden RN, Baron R, Jänig W, ed. Complex regional pain syndrome, Vol 22. Seattle: IASP Press 2001; 119-28.

17. Wasner G, Schattschneider J, Binder A et al: Complex regional pain syndrome-diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord* 2003; 41:61-75.
18. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342:1012-6.
19. Merskey, H. Taxonomy and CPRS. Wilson P, Harden RN, Stanton-Hicks M (Eds). CPRS: Current diagnosis and therapy. Progress in pain research and management. Vol 32. Seattle: IASP Pres 2005; 9-8.
20. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome (type1, RSD; type 2, Causalgia) controversies. *Clin J Pain* 2000; 16:33-40.
21. Rowbotham MC. Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22: 425-9.
22. Binder A, Baron R. Complex regional pain syndrome, including applications of neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Horlocker TT, Carr DB (Eds.) *Neural blockade* 4th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer and Lippincott Williams&Wilkins 2009; 1154-68.
23. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY et al. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology* 2000; 92:75-83.
24. Kiefer RT, Rohr P. Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: An open label phase II study. *Pain Medicine* 2008; 9:1173-201.
25. Van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI et al. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Eng J Med* 2000; 343:625-30.
26. Scadding JW. Complex regional pain syndrome. In: Wall PD, Melzack R (Eds.) *Textbook of pain* 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1999; 835-49.
27. Burton AW, Lubenow TR, Raj PP. Traditional interventional therapies. PR Wilson, M Stanton-Hicks (Eds), *CRPS: Current diagnosis and therapy*. Progress in pain research and management vol. 32. IASP Press 2005; 217-33.
28. Nelson DV, Syacey BR. Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22:438-22.
29. Bedder MD. Implantation Techniques for Spinal Cord stimulation, *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 2001; 571-8.
30. Willis KD. Avoiding difficulties in Spinal Cord Stimulation, *Interventional Pain Management*, Waldman SD (Eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 2001; 579-87.