



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**REFLEKS SEMPATİK DİSTROFİ (KOMPLEKS
BÖLGESEL AĞRI SENDROMU TİP 1) HASTALARINDA
HİPOTALAMO –PİTÜİTER– ADRENOKORTİKAL
AKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nimet BAHADIR

KAYSERİ- 2012



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**REFLEKS SEMPATİK DİSTROFİ (KOMPLEKS
BÖLGESEL AĞRI SENDROMU TİP 1) HASTALARINDA
HİPOTALAMO –PİTÜİTER– ADRENOKORTİKAL
AKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nimet BAHADIR

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TSU-11-3487 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ- 2012

TEŞEKKÜR

Bu araştırma konusunun planlanmasından değerlendirilmesine kadar çalışmanın her aşamasında desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin DEMİR hocama,

Asistanlığımın eğitim sürecinde katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet KIRNAP, Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN, Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ' a,

Çalışmanın başından itibaren desteğini gördüğüm Prof. Dr. Fahri BAYRAM 'a, çalışmaya katılımcıların endokrin testlerini yapan güler yüzünü esirgemeyen Nilgün YILDIRIM hemşire hanıma, tezimin her aşamasında akıl danıştığım Uzman Dr. Yasin ŞİMŞEK' e,

Ortak bir çok mutlu ve hüzünlü günlerimizin olduğu başta Dr. Özlem TUFAN ve isimlerini sayamadığım diğer asistan ve hemşire, fizyoterapist, kliniğimiz personeline,

Ayrıca beni yetiştirip bugünlere getiren, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.TANIM.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. ETİYOLOJİ.....	5
2.4. PATOFİZYOLOJİ	5
2.5. KLİNİK BULGULAR	10
2.6. TANI	12
2.7. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ	14
2.8. TEDAVİ.....	15
2.9. HİPOTALAMO PTİÜTER ADRENOKORTİKAL AKS.....	18
3. HASTALAR VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	62
TEZ ONAY SAYFASI.....	75

KISALTMALAR

ACE:	Anjiotensin Converting Enzim
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ALP:	Alkalen fosfataz
AVP:	Arjinin-Vazopressin
CFS:	Cronic Fatigue Syndrome
CGRP:	Calsitonin Gen Related Peptid
CRH:	Corticotropin releasing hormon
DHEA:	Dehidroepiandrostenodion
DHEAS:	Dehidroepiandrostenodion sülfat
DST:	Deksametazon Supresyon Testi
AUC:	Area Under Curve
ERÜTF:	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
E2:	Östradiol
FMS:	Fibromyalji Sendromu
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
HPA:	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenokortikal
KBAS:	Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
IASP:	International Asosiatiaion Study Pain
İL:	İnterlökin
İTT:	İnsülin Tolerans Testi

İRMA:	İmmunoradiometrik assay
NK1:	Nörokinin 1
NMDA:	N-Metil D-Aspartat
NSAİİ:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PRL:	Prolaktin
PMR:	Polimyaljia romatika
RA:	Romatoid artrit
RIA:	Radioimmünoassay
RSDS:	Refleks Sempatik Distrofi Sendromu
ST4:	Serbest T4
T:	Testesteron
TNF-α:	Tümör nekrosiz faktör alfa
TSH:	Troid stimülan hormon
VAS:	Visüel Analog Skala
17-HKS:	17-hidroksi ketosteroid
11-DOC:	11-deoksikortizol

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. KBAS sinonimleri	4
Tablo 2. 1994 IASP KBAS tanı kriterleri	12
Tablo 3. 1999 Modifiye IASP KBAS tanı kriterleri.....	13
Tablo 4. Girişimsel tedaviler	18
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun temel özellikleri.....	34
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun Ca, P, ESH, CRP, RF değerlerinin kıyaslanması .	35
Tablo 7. Hasta grubunun klinik özellikleri.....	36
Tablo 8. Hasta ve kontrollerin kortizol, ACTH, sT4, TSH, PRL düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların cinsiyet hormon seviyelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin cinsiyet hormon seviyelerinin karşılaştırılması	38
Tablo 11. Hasta ve kontrollerin kortizol ritimlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 12. Gruplar arası 1 µg ACTH stimülasyon testine kortizol cevap değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 13. Hasta ve kontrollerin 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol cevaplarının karşılaştırılması	40
Tablo 14. 250 µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip 1 ve kontrol grubun kortizol cevaplarının karşılaştırılması	41
Tablo 15. 250 µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip 1 ve kontrol grubun pik kortizol cevaplarının karşılaştırılması	42

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların 250 µg ACTH stimülasyon testine DHEAS cevaplarının karşılaştırılması	42
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevaplarının karşılaştırılması	43
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin 250µg ACTH stimülasyon testine DHEAS cevaplarının karşılaştırılması	43
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevaplarının karşılaştırılması	43
Tablo 20. Hasta ve kontrollerin Deksmetazon Supresyon Testi'ne kortizol cevaplarının karşılaştırılması	44
Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunda 1µg ve 250 µg ACTH stimülasyon testine cevap eğrisinde AUC değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 22. Hastaların bazal kortizol, evre, hastalık süresi, VAS skoru ve 1µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol değerleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Katılımcılara uygulanan testler.....	29
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun 1µg ACTH stimülasyon testine dakikalara göre kortizol cevap grafiği	40
Şekil 3. Hasta ve kontrollerin cut off değeri 18 'e göre 1µ ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları.....	45
Şekil 4. VAS ile bazal kortizol arasındaki negatif korelasyon	47

**REFLEKS SEMPATİK DİSTROFİ (KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI
SENDROMU TİP 1) HASTALARINDA HİPOTALAMO –PİTÜİTER–
ADRENOKORTİKAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Refleks sempatik distrofi (Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu tip1) hastalarda bazal hormon düzeylerinin ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenokortikal (HPA) aks fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (ERÜTF) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine Mart 2011- Mart 2012 tarihleri arasında başvuran Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği tanı kriterlerine göre tanı almış Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS) tip1’li 20 hasta ve kontrol grubu olarak 15 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), serbest tiroksin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), follikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), estradiol (kadınların), testosteron (erkeklerin) gibi bazal hormonları ve saat 06:00, 12:00, 18:00, 24:00’da kortizol seviyeleri (kortizol ritmi) ölçüldü. Bazal hormon ölçümünden sonra adrenal aktivite ve HPA aksı değerlendirmek için dinamik testler yapıldı. 1mg deksametazon supresyon testi ve 1µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol cevapları, 250µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol ve DHEAS cevapları ölçüldü. Çalışmaya alınan KBAS tip1 grubundaki hastaların ağrı şiddetinin değerlendirilmesi için VAS (visuel analog skala) skoru kullanıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. Bu çalışmada, KBAS tip 1 ve sağlıklı kontrol grubunda, saat 06:00, 12:00, 18:00, 24:00’da bakılan kortizol seviyeleri ve bazal kortizol, ACTH, FSH, LH, Prolaktin, estradiol, testosteron, SHBG’i içeren bazal hormon seviyelerinde fark yoktu. Bununla birlikte, KBAS tip1 hastalarının kontrol grubuna göre sT4 seviyeleri anlamlı derecede daha yüksekti. Fakat katılımcıların tümünün sT4 seviyeleri normal referans değerlere sahipti. 1 µg ACTH uyarı testi, kontrol grubuna göre KBAS tip 1 grubunda, daha düşük pik kortizol değerleri ve daha düşük eğri altı alan (AUC) değeri oluşturdu. 250 µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol ve DHEAS

cevaplarında, kontrol ve hasta gruplarında anlamlı farklılık göstermiyordu. Hasta grubunda 1mg deksametazon supresyon testi ile saptanan kortizol supresyonu kontrol grubu ile benzerdi. Korelasyon yapıldığında KBAS tip1 grubunda bazal kortizol seviyeleri ile VAS skoru arasında negatif bir korelasyon bulundu.

Sonuç: KBAS tip1’li hastalarda 1 µg ACTH stimülasyon testine kortizol cevabında önemli derecede düşüklük tesbit edildi. Parsiyel adrenal bozukluğu, standart 250µg ACTH testinde uygulanan geleneksel suprafizyolojik doz maskeleyebilir. Bununla beraber, düşük doz ACTH stimülasyon adrenal bez için fizyolojik bir stimülasyondur. Düşük doz ACTH stimülasyon sonrası cevap eksikliğinin olması adrenal bozukluğun olabileceğini düşündürdü. Ek olarak, VAS skoru ve bazal kortizol seviyeleri arasında negatif korelasyonun varlığı ağrı şiddeti ve hipokortizolemi arasında ilişkiyi desteklemektedir..

Anahtar Kelimeler: Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1, refleks sempatik distrofi sendromu, hipotalamo-pitüiter-adrenokortikal aks, ACTH stimülasyon testi

**ASSESSMENT OF THE HYPOTHALAMIC –PITUITARY–
ADRENOCORTICAL AXIS IN PATIENTS WITH REFLEX SYMPATHETIC
DYSTROPHY (COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME TIP 1)**

ABSTRACT

Objective: The main aims of present study was to investigate the baseline hormone levels and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functions in patients with Reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome type 1).

Patients and Methods: 20 patients who were presented in physical medicine and rehabilitation outpatient clinic of Erciyes University Medical School and fulfilled the International Association for the Study of Pain (IASP) diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type 1 and 15 healthy controls were enrolled to the study between March 2011-March 2012. In both groups, (cortisol rhythm) cortisol levels at 06:00, 12:00, 18:00, 24:00 o'clock and basal hormones assays including free T4 (fT4), thyrotropin (TSH), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), estradiol (for women), testosterone (for men), sex hormone binding globulin (SHBG), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), basal cortisol were performed. After the baseline hormone assays, dynamic tests were used to investigate the HPA axis and adrenal activity. A cortisol response after 1 µgr ACTH and 1 mg dexamethasone suppression test, cortisol and DHEAS responses after 250 µgr adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation were detected. Pain intensity was evaluated using the visual analog scale (VAS) in patients with CRPS type 1.

Result: Age and sex characteristics were similar in both patient and control groups. In this study, cortisol levels at 06:00, 12:00, 18:00, 24:00 o'clock and levels of basal hormones including cortisol, ACTH, PRL, TSH, FSH, LH, SHBG, estradiol, testosterone there were no difference in CRPS type 1 and control groups. However, sT4 was significantly higher in the patient group than in the control groups. But, the all of participants had normal reference sT4 levels. 1µgr ACTH stimulation test induced a significantly lower peak cortisol and lower area under the curve (AUC) in CRPS type 1 patients than controls. Cortisol and DHEAS response after the 250 µg

ACTH stimulation test were not significantly different between the patient and control groups. In patient group, cortisol suppression was similar to the control group which was detected by 1mg dexametasone suppression test. Correlation analysis showed that there was a negative correlation between basal cortisol levels and VAS score in CRPS type 1 group.

Conclusions: A significant low cortisol response to 1 μ g ACTH stimulation was detected in the patients with CRPS type1. In some patient with partial adrenal disorder may be masked by the conventional supraphysiological dose of ACTH employed in standart 250 μ g ACTH test. However, low dose ACTH stimulation is in order to physiological stimulation of adrenal gland. Lack of response after low dose ACTH stimulation test was thought to be emerging adrenal disorder. In addition, its suggested to association between hypocortisolemia and severity of pain that there was negative correlation between basal cortisol levels and VAS score.

Key Words: Complex regional pain syndrome type 1, reflex sympathetic dystrophy syndrome, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, ACTH stimulation test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu tip 1 genellikle tetikleyici zararlı bir uyarının veya immobilizasyonun başlattığı ekstremitelerde lokal ağrı, vazomotor, sudomotor, duyuşal ve trofik değişikliklerin görüldüğü bir klinik tablodur. Etyolojisi bilinmeyen bu hastalığın tedavisinde de fikir birliği yoktur. Tedavide farmakolojik yaklaşımlar ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon uygulamalarının yanı sıra bu tedavilerle yanıt alınamayan olgularda girişimsel tedaviler de gündeme gelebilmektedir (1, 2).

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu tip 1'in etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Tartışmalı patofizyolojik mekanizmalar; kutanöz innervasyonda değişim, santral ve periferel sensitizasyon, sempatik sinir sisteminin değişmiş fonksiyonu, lokal ve sistemik inflamatuvar sitokinlerin artmasına eşlik eden antienflamatuvar sitokinlerde azalmayla gerçekleşen inflamatuvar süreç ve psikolojik faktörlerin etkisi olarak sayılabilir (2).

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1'de etkilenmiş ekstremitedeki ağrı, güçsüzlük ve sensorial değişiklikler fonksiyonel yetersizliklerle sonuçlanarak kişinin günlük yaşamını etkileyerek stres oluşturur. Stres etkilerini endokrin sistem ile ortaya çıkarıyor olabilir (3). Stres ile endokrin sistem arasındaki bağlantı HPA aks ile sağlanmaktadır.

Romatoid artrit (RA), polimyaljia romatika (PMR) gibi romatizmal hastalıklarda, fibromyalji sendromu (FMS), kronik yorgunluk sendromu (CFS) gibi stresle ilişkili hastalıklarda ve birçok psikiyatrik ve kronik ağrıyla ilişkili hastalıklarda HPA aks

fonksiyonunu ve hormonal modölatörlerin rolünü araştıran pek çok çalışma yapılmıştır ve nöroendokrin anormallikler tesbit edilmiştir (4-7)

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1'in tetikleyici olaydan orantısız abartılı ağrılı bir sendrom olması ve kortikosteroid tedavisinden hastaların fayda görmesi nöroendokrin anormalliğın olabileceğini düşündürmektedir. KBAS Tip 1'de HPA aksı araştıran literatürde herhangi bir çalışmaya rastlamadık ve konuyu incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmanın amacı; KBAS Tip 1'li hastalarda bazal hormon seviyelerinin ve dinamik testlerden 1 µg, 250 µg ACTH stimölasyon testleri ve 1mg'lık deksametazon supresyon testi kullanılarak hastalığın etyopatogenezinde rolü olduğu düşünölen HPA aksının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1, tutulan extremitede şiddetli ağrı, şişlik ve otonomik disfonksiyon ile karakterize bir rahatsızlıktır. Çok değişik sinonimleri bulunmakta ve son zamanlarda “Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1” olarak isimlendirilmektedir de, klinik uygulamada refleks sempatik distrofi sendromu terimi günümüzde yaygın biçimde kullanılmaktadır (8). Sendrom çok farklı isimler almış olup, bazı sinonimleri tablo 1’de verilmiştir (9). Geçmiş yıllarda farklı isimler kullanılarak yapılmış olan çalışmaların taranmasına olanak sağlayacağı için ve halen farklı dil konuşulan birçok ülkede terminolojik isimlerle anılmasından dolayı, sinonim bu terimlerin bilinmesi önem taşımaktadır (2). Tek bir periferik sinir bölgesinde sınırlı olmayan ve genellikle başlatan olayla orantısız bir ağrı mevcuttur. Bir başka deyişle, sıklıkla ekstremitelerde olmak üzere vücudun herhangi bir bölgesinde sempatik sinir sisteminin fonksiyon bozukluğunu içerir ve şiddetli nöropatik ağrı ile ilişkilidir (10).

Tablo 1. KBAS sinonimleri

Refleks sempatik distrofi	Posttravmatik ağrı sendromu
Kozalji	Ağrılı posttravmatik distrofi
Mimo-kozalji	Ağrılı postravmatik osteoporoz
Minor kozalji	Geçici gezici osteoporoz
Algodistrofi	Sudek atrofisi
Algonörodistrofi	

Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği- International Association for the Study of Pain (IASP) bünyesinde kurulan çalışma grubu, 1994 yılında Orlando’da, kullanılmakta olan ‘Refleks Sempatik Distrofi Sendromu’ (RSDS) teriminin yetersiz olduğunu bildirmiştir. RSDS ve kozalji bulgularını kapsayan yeni terim, Complex Regional Pain Syndrome yani kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) olarak kabul edilmiştir. Sinir yaralanması olmayan olgular KBAS tip 1 ve sinir yaralanması olan olgular da KBAS tip 2 ve bu iki tabloya uymayan durumlarında KBAS tip 3 olarak kabul etmiştir (11, 12).

Mevcut KBAS tanı kriterlerinin sensitivite ve spesifitesini artırmak için Budapeşte’de gerçekleştirilen toplantıda Harden ve Bruehl tarafından Modifiye IASP KBAS tanı kriterleri sunulmuştur (12).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunun epidemiyolojisi iyi tanımlanmamıştır. Veldman tarafından yapılan bir çalışmada ortalama 41 yaşında kadınların üçte bir oranında daha sık etkilendiği gösterilmiştir. KBAS’nun insidansı hakkında çok az mevcut veri vardır. Avrupa’dan bir epidemiyolojik çalışmada sıklığı yıllık 26/100.000 olarak bildirilmiştir (13). Güney Amerika bölgesi Minnesota Olmsted’den populasyon temelli bir epidemiyolojik çalışmada KBAS’ın prevalans oranı

20.57/100.000, insidans oranı ise yılda 5.46/100.000 olarak bulunmuştur (14). Ortalama başlangıç yaşı 38- 46 yaş arasındadır ve kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir (13-15). Sıklıkla tek ekstremitte etkilendiği KBAS tip 1’de üst ve alt ekstremitenin etkilenme oranı eşittir. Çok az çalışmada sağ ekstremitenin yüksek insidansı vardır, bilateral tutulum oranının %11-%16 arasındadır (16). KBAS ciddi kronik vakaları retrospektif serilerde %2 den düşük bir prevalansa sahipken, prospektif çalışmalar cerrahi, travma ve kırıklardan sonra %30- 40’ında orta dereceli KBAS’ın geliştiğini göstermiştir (9).

2.3. ETİYOLOJİ

Etyolojisi multifaktöriyeldir. Hastaların çoğunda geçirilmiş bir tramva, operasyon veya immobilizasyon öyküsü bulunmaktadır. El bilek kırıklarından sonra insidans %7- 37 arasında değişir. Ağrılı durum ile başlangıç hasarının ciddiyeti arasında korelasyon yoktur. Vakaların %10’da minor bir travma, hatta bazen başlatıcı bir olaya bile rastlanmayabilir. Yetersizlik ve stresli yaşam koşulları semptomların şiddetlenmesinde potansiyel risk faktörüdür. Psikolojik faktörler ve spesifik olmayan bir kişilik KBAS gelişmesinde predispozan olarak tanımlanmıştır (17). Antikonvülzan ilaç alımı, barbitürat, antitüberküloz ilaç alımı, pulmoner tüberküloz, travmatik hasar (özellikle colles fraktürü), periferik sinir hasarı, hemipleji, koroner arter hastalığı, spinal kord hasarı, serebral lezyonlar ve enfeksiyon ile ilişkilidir (18-20).

2.4.PATOFİZYOLOJİ

2.4.1.Tarihsel Gelişimi:

1864’de Amerikan sivil savaşı esnasında Silas Weir Mitchell ilk kez KBAS’ın periferik sinir hasarlı askerlerde, yanan ağrı ve trofik değişiklikler gibi semptomlarını tariflemiştir. Mitchell askerlerin ekstremitelerindeki yanıcı ağrıyı tanımlamak için kozalji terimini kullanmıştır.

1900’da cerrah olan Paul Sudeck kırık sonrası akut enflamasyon ile hasar bölgesinin ötesine yayılan inflamatuvar semptomları ve osteoporoz gibi KBAS’ın radyolojik

görünümlemlerini gözlemlledi. Bu sebeple geçici bir süre Avrupa ülkelerinde travmatologlar tarafından Sudeck atrofisi adıyla anılmıştır.

1916'da birinci dünya savaşı esnasında Fransız cerrah Rene Leriche sempatektomi ile sendromu başarılı şekilde tedavi etmiş ve sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesini tanımlamıştır.

1943'de William K. Livingston ikinci dünya savaşında periferik hasarın periferal nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu sempatik efferentlerin, spinal internöronların hiperaktivasyonuna neden olduğunu öne sürmüştür. Ek olarak ağrı algısının emosyonel faktörler ve yüksek kortikal merkezler tarafından modüle edilen kompleks multifaktöryel bir fenomen olduğunu tanımlamıştır.

1946'da James Evans RSDS terimini ortaya atmıştır.

1953'de Benica sempatik sinir sistemini geçici bloke eden invaziv teknikler geliştirmiştir.

1959'da Dracker ve arkadaşları duyusal afferent ve sempatik efferent lifler arasındaki anormal sinaptik ileti hipotezini, bu liflerin bağlantılı olduğunu ileri sürmüştür.

1990'da Cook ve Ward RSDS'de patogeneizde, sempatik sinir sistemi tutulum değil de nöroaktif ve vazoaaktif peptidler gibi mediatörlerin primer semptomlarından sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir.

1991'de Koltzenberg hasarlı bölgede afferent nosiseptörlerde alfa adrenerjik reseptör up-regülasyonu olduğunu ve sempatik efferentlerden salınan noradrenaline cevap olarak uyarıldığını ileri sürer (21).

KBAS altında yatan patofizyolojik mekanizması hala açık değildir. Bu konuda bir çok teori ileri sürülmüştür. Temel olarak KBAS gelişimi için çeşitli patofizyolojik görüşler vardır.

İmmün Mekanizmalar

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendrom hastalarında TNF- α , IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış, IL-10, IL-4 gibi antiinflamatuvar sitokinlerde azalma saptanmıştır (22) . TNF- α 'nın mekanik hiperaljeziye ve otonomik bulgulara yol açtığı düşünülmektedir (1). Anti-TNF tedavilerinin faydalarını gösteren vaka raporları vardır (23).

Sempatik Sinir Sistemi Anormallikleri

Sempatik disfonksiyon etkilenmiş tarafta daha düşük katekolamin seviyeleri ile gösterilmiştir (24) . Bu düşük epinefrin seviyeleri sempatik efferentlerin hasarıyla ilişkili olabilen lokal sempatik hipofonksiyonu gösterebilir. Akut KBAS döneminde azalmış sempatik fonksiyon aşırı vasodilatasyon ile sonuçlanır, etkilenen ekstremiteler ıslak ve kırmızıdır. Akut KBAS'daki azalmış sempatik aktiviteye kompensatuvar olarak gelişen kronik KBAS da görülen vazokonstriksiyon ve soğuk ekstremitelere neden olanın periferik adrenerjik reseptörlerin upregülasyonu olduğuna inanılır (25). Primer afferent nosiseptör A delta ve C lifleri spinal kord dorsal boynuzundaki internöronlarla sinaps yaparlar. İnternöronlar aracılığıyla implus asendan yollarla talamus ve somatosensorial kortekse ulaşır. Ağrılı periferik stimulus, spinal kordun aşırı ve tekrarlayıcı eksitasyonuna neden olur. Spinal korda bu implusların komşu alanlara yayılımı efferent otonomik ve motor sinirleri aktive ederek distrofik değişikliklere neden olur (26, 27).

Nörojenik İnflamasyon

Hasara cevap olarak, aşırı devamlı bölgesel inflamasyonun olduğunu veriler destekler (28). İnflamasyonun iki kaynağı tarif edilmiştir; birincisi klasik inflamatuvar cevap, ikincisi nörojenik inflamasyondur. Travmatik dokudan mast hücre ve lenfosit gibi immün hücreler tarafından TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 içeren proinflamatuvar sitokinler salınır. Çeşitli çalışmalar KBAS hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin arttığını göstermiştir. Allodini ve hiperaljezili KBAS tip 1 hastalarında allodinisiz ve hiperaljezisiz hastalara göre TNF- α seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (29). Sinir hasarına cevapta C lifleri gibi primer afferentlerin uyarılmasıyla bradikinin, CGRP (Calsitonin Gen Related Peptid) ve substans P'yi içeren nöromediatörler nörojenik

inflamasyona neden olur. Sağlıklılarla karşılaştırıldığında KBAS'lı hastalarda substans P, CGRP ve bradikinin yükselmiş seviyeleri gösterilmiştir. Bu inflamatuvar mediatörler, inflamasyon işaretlerinden akut KBAS karakteristiği olan ıslaklık, şişlik ve eritemi açıklayabilir. CGRP vazodilatasyon ile eritem ve hipertermiye neden olurken, substans P plazma protein ekstrasvasyon ile ödem gelişmesini sağlar (30).

Santral Sinir Sisteminin Reorganizasyonu

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunda sempatik ve periferik sistemdeki değişikliklerin yanı sıra santral sinir sisteminde de bazı değişikliklerin olduğu ve adaptasyon mekanizmalarının bozulduğu düşünülmektedir (31). Bu değişiklikler; duyunun kortikal işlenmesinde bozukluk, duysal kortikal haritanın reorganizasyonu, motor korteksin reorganizasyonu, motor korteksin disinhibisyonu, vücut imajının algılanmasının bozulması, santral otonomik disregülasyon ve ağrılı olaylar gibi emosyonel uyarıların hafızada işlenmesindeki bozukluklar olarak özetlenebilir. Santral değişikliklerde kortikal reorganizasyon yanında subkortikal ve spinal mekanizmalarda önemli yer tutmaktadır (32). KBAS'ın kompleks sensorial semptomları, ağrının nondermatomal dağılımı, distoni ve tremor gibi bazı belirtiler kortikal reorganizasyon ile açıklanabilir. Kortikal reorganizasyon derecesi ağrı hasasiyeti ve hiperaljezi derecesiyle koreledir. Fonksiyonel Magnetik Rezonans çalışmaları KBAS hastalarında primer motor korteksin artmış aktivitesi ile beyin kortikal reorganizasyonunu göstermiştir (32, 33).

Fantom ekstremitte ağrısı gibi ağrılı durumlarda ekstremiteden afferent input azalması veya olmaması somatosensorial kortekste etkilenmiş ekstremitenin represantasyonunun büyüklüğünde de azalmaya neden olur ve tedavi sonrası bu durum normale döner (23). Ağrı, duysal girdi, motor aktivite ile vazomotor ve sudomotor değişiklikler; talamus ilişkili insular korteks, amigdala, hipotalamus ve periakvaduktal gri maddeyi içine alan santral otonomik bölgelerin, önemli fonksiyonel nöroanatomik bölgeler olduğunu düşündürmektedir (34).

Psikolojik Faktörler

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu patogeneğinde psikolojik disfonksiyonla ilgili olarak, bu hastalarda anlamlı derecede anksiyete, depresyon, nörotik bozukluk ve belirgin somatizasyon bulgularının mevcut olduğu gösterilmiştir (23, 35). KBAS'lı hastalarda epinefrin, norepinefrin seviyelerinin belirgin yüksekliğiyle ilişkili olarak daha büyük stres ve depresyon seviyeleri vardır. Artmış depresyon seviyelerinin devam eden daha büyük KBAS ağrı hasasiyeti için belirleyici olduğunu gösterir. Geertzen ve arkadaşları bir çalışmalarında KBAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre psikolojik disfonksiyon ve stresli yaşamsal olayları anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Fakat KBAS gelişimi, psikolojik faktörler ve stresli yaşamsal olaylar arasında direkt ilişki bulunduğu gösterilememiştir. KBAS'ın psikolojik olduğunun açıkça desteklememesine rağmen KBAS'ın gelişiminde psikofizyolojik katkısı olduğu muhtemeldir (23).

Santral Sensitizasyon

Hasar sonu persistan ağrılı uyaran, spinal korda nosiseptif nöronların aşırı uyarılmasına neden olur. Substans P, bradikinin, glutamat gibi eksitator nörotarmitter ve nöropeptidlerin salınımı sonucu NMDA reseptörleri uyarılır ve santral sensitizasyon oluşur. Nosiseptif stimulusa abartılı cevap (hiperaljezi) ve ağrısız uyarının nosiseptif yolu aktive etmesine (allodini) neden olur. KBAS'lı hastalarda santral sensitizasyon hasar sonrası mı, yoksa önceden mi olduğu bilinmez. Prospektif çalışmalar, KBAS gelişen total diz protezli hastalarda, protez öncesi daha büyük ağrısı olan hastalarda daha büyük ağrı hasasiyetinin olması, daha büyük santral sensitiazasyon işareti olduğunu ve KBAS gelişmesinde artmış santral sensitizasyonun katkıda bulunduğunu göstermiştir (23).

Değişen Kutanöz İnnervasyon

Sinir hasarı klinik işareti olmayan KBAS hastalarda deri biyopsi sonuçları değişen kutanöz innervasyonu destekler. Albrecht ve arkadaşları KBAS'lı hastaların etkilenmiş ekstremitelerinde A delta ve C lif dansitesini azalmış bulmuşlardır. Distal ekstremitelerde kutanöz innervasyon değişiminin KBAS tetikleleyicisi olabileceği önerilmiştir (23).

Genetik

Ailesel KBAS'lılarda hastalığın daha sık ve daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir. Genetik tutulumu deliller vardır. Kemler ve arkadaşları tarafından KBAS'lı hastalarda %69 olarak HLADQ1 pozitifliği saptanmış, sağlıklı bireylerde bu oran %42 bulunmuştur (36).

KBAS gelişiminde rol oynayan spesifik genetik faktörler için henüz delil yoktur. Genetik faktörlerin potansiyel önemi, inflamatuvar etkiye katkıda bulunacağına inanılır. TNF alfa promotor gen polimorfizminin çalışıldığı bir araştırmada, KBAS hastalarında TNF alfa miktarının daha yüksek üretildiği ve abartılı immun cevaba katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Bradikinin gibi propioseptif nöropeptid salınımına yardım eden anjiotensin converting enzim (ACE) gen delesyonu 14 KBAS'lı hastada daha büyük bulunmuş ve KBAS riskinin arttığı durumlarda ACE inhibitör kullanımına deliller sunulmuştur. Beta 2 adrenerjik reseptör gen polimorfizminin de vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rolünün olabileceği belirtilmiştir (23).

2.5. KLİNİK BULGULAR:

Klinik semptom ve bulgular; sensorial, otonomik, motor, inflamatuvar ve trofik anormallikleri içerir.

Sensorial semptomlar, etkilenmiş ekstremitenin distal kısmında hissedilen spontan yanan ağrıyı içerir ve karakteristik olarak ağrı başlatıcı olayın hasasiyeti ile orantısızdır. Ağrı pozisyona bağlı artar. Termal allodini, mekanik allodini ve hiperaljeziyi içeren stimülasyonla ilişkili ağrı çarpıcı bir klinik özelliştir. Bu sensorial anormallikler erken görülür, distalde belirgindir ve sinir bölgesine uyan alan ile uygunluğu yoktur. Tipik olarak ağrı hareketle çıkar ve ekleme basınca ek olarak sensorial defisit olabilir.

Otonomik anormallikler, etkilenmiş ekstremitelerde vazomotor ve sudomotor değişiklikleri içerir. Vazomotor değişiklikler renk (kırmızı veya siyanoz) ve ısı anormallikleri (soğuk veya sıcak) dir. Ödem, hipohidroz, sıklıkla hiperhidroz şeklinde de sudomotor değişiklikler vardır.

Trofik değişiklikler, sendromun kronik evresinde osteoporoz, deride incelme, saç büyümesinde azalma, tırnak anormal büyümesi gibi trofik değişiklikler görülür. Pasif hareketlerde kısıtlanma uzun dönem vakalarda, hem fonksiyonel motor bozukluğa hem de eklem ve tendonun trofik değişikliklerine bağlı olabilir.

Motor semptomlar olarak, ciddi vakalarda trofik değişiklere sekonder etkilenmiş ekstremitelerde kas güçsüzlüğü, koordinasyon eksikliği olabilir. Hareketlerin karakteristiği bozulmuştur. İleri kronik evrede hastalar hariç tutulursa sinir iletimi ve elektrodiagnostik çalışmalar normaldir. Yaklaşık hastaların yarısı postural ve hareket tremoruna sahiptir. Fizyolojik tremorda artış vardır. Yaklaşık %10 vakada etkilenmiş el ve ayakta distoni gelişir (37).

Hastalığın seyri için Steinbroker ve arkadaşları tarafından üç ayrı klinik dönem tanımlanmıştır. Bu dönemler;

1-Akut hiperemik dönem : Etkilenen ekstremitenin distalinde yer alan yanıcı veya sızlayıcı ağrı, duyuusal anormallikler (hiperaljezi, allodini), şişlik ve vazomotor, sudomotor değişiklikler ile karakterizedir. Bu dönem 3-6 aya kadar uzayabilmektedir.

2-Distrofik iskemik dönem: Tedavi edilmeyen vakalarda semptomların başlangıcından 3-6 ay sonra ortaya çıkar. İnatçı diffüz ağrı, disabilite ve atrofik cilt değişiklikleri görülür. Motor ve trofik değişiklikler gelişmeye başlar. Bu dönemin başlangıcından itibaren radyolojik bulgular (benekli osteoporoz) izlenebilir. Süresi 3-6 ay arasında değişmektedir.

3-Atrofik dönem: Ağrı ve duyuusal bozukluklar azalır. Trofik değişiklikler geri dönüşümsüz hale gelir. Subkutan dokunun atrofisi belirgindir. Sıklıkla kontraktürler eşlik eder. En az iki yıl olmak üzere yıllarca sürebilmektedir (2, 8, 11).

2.6. TANI

Tanı klinik bulgulara göre konulur. Laboratuvar bulgusu yoktur. Tanıya destekleyici olarak görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. 1994 yılında Uluslararası Ağrı Cemiyeti tarafından KBAS tanısına kriterler ile yaklaşım sağlanmıştır (2). Tablo 2’de 1994 IASP tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo2. 1994 IASP KBAS tanı kriterleri

-
- 1-İmmobilizasyonun veya başaltıcı bir olayın varlığı
 - 2-Başlatıcı olaydan bağımsız sürekli ağrı, allodini veya hiperaljezi
 - 3-Ağrılı bölgede anormal sudomotor aktivite, cilt kan akımı değişiklikleri veya ödem
 - 4-Ağrı ve disfonksiyonu açıklayacak başka patolojinin olmaması
-

Sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşük olması nedeniyle bu kriterler Harden ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yeniden düzenlenmiştir ve KBAS için Modifiye IASP kriterleri (Budapeşte kriterleri) tanımlanmıştır (2, 38). Halen tanı kriteri olarak kabul görmekte olan bu kriterlere göre; başlatan olayla orantısız, sürekli ağrı varlığı, dört kategorinin her birinde en az bir semptom ve dört kategorinin en az ikisinde bir bulgu olması gerekir (2, 39).

Tablo 3. 1999 IASP Modifiye KBAS tanı kriterleri

-
- 1-Başlatıcı olaydan bağımsız sürekli ağrı olması
- 2-Aşağıdaki 4 kategoriden 3'ünde en az 1 semptom rapor edilmesi
- a. **Duyusal:** Hiperestezi ve/veya allodini varlığı
 - b. **Vazomotor:** Ciltte ısı ve renk değişikliği/asimetrisi
 - c. **Sudomotor:** Ödem, terleme değişikliği / asimetrisi
 - d. **Motor/trofik:** Motor disfonksiyon (zayıflık, tremor, distoni) ve/veya hareket kısıtlılığı ve/veya trofik değişiklikler (cilt, kıl, tırnak)
- 3-Aşağıdaki 4 katogori içersinden 2 veya daha fazlasında en az bir bulgu rapor edilmesi
- a. **Duyusal:** Hiperaleji ve/veya allodini kanıtı
 - b. **Vazomotor:** Isı asimetrisinin ve/veya cilt renk değişikliklerinin ve/veya asimetrisinin kanıtı
 - c. **Sudomotor/ödem:** Ödem ve/veya terleme değişiklikleri ve/veya terleme asimetrisi kanıtı
 - d. **Motor/trofik:** Eklem hareket kısıtlılığı ve/veya motor disfonksiyon (zayıflık, tremor, distoni) ve/veya trofik değişikliklerin (kıl, tırnak cilt) kanıtı
- 4-Semptom ve bulguları açıklayacak başka bir tanının olmaması
-

KBAS 3 alt grubta tanımlayabiliriz.

KBAS tip 1: Başlatıcı olayı takiben ve bundan bağımsız olarak sürekli ağrı ve allodini özelliklerini içerir. Ödem, cilt kan akımı anormallikleri ve anormal sudomotor aktivite bulunur. Ağrı ve disfonksiyonu açıklayacak başka bir sebep yoktur.

KBAS tip 2: Kozalji olarak bilinen, sinir hasarını takiben oluştuğu kabul edilir. Spontan ağrı veya allodini/hiperaljezi genellikle tutulan bölgeyle sınırlı kalmıştır, fakat distal veya proksimalede yayılabilir. Aralıklı ve değişken ödem, cilt kan akımı

değişiklikleri, anormal sudomotor aktivite ve motor disfonksiyon başlangıçtaki olaydan bağımsızdır.

KBAS tip 3: Klasik bulguların olmadığı ve zor tanı konulabilen olgular için tanımlanmıştır (9, 40).

2.7. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ:

Direk grafi: Yumuşak dokuda şişlik, periartiküler belirgin diffüz ve benekli osteoporoz görülür. KBAS'a spesifik değildir. Etkilenmiş ekstremitelerde uzun kemiklerde periartiküler, küçük kemiklerde diffüz benekli osteoporoz görülür. Semptomların başlangıcından 2- 8 hafta sonra görülmeye başlar. Hastalık ilerledikçe osteopeni yayılır ve sonuçta grafilere buzlu cam görünümünü alır (2, 8)

Üç fazlı kemik sintigrafisi: Teknesyum 99m ile yapılan sintigrafik çalışmalar kemik değişikliklerini gösterir. Direk grafilere göre daha sensitiftir, ama KBAS için spesifik değildir. Radyofarmasötik i.v verilmesinden sonra **1.faz:** Arteriyal faz, **2.faz:** Kan havuzu ve yumuşak doku fazı, **3.faz:** Kemik, mineralizasyon fazı ilk enjeksiyondan 3-4 saat sonra elde edilir. Radyonüklid maddenin enjeksiyonundan sonra saniyeler, dakikalar ve saatler içerisinde tutulum incelenir. Her 3 fazda da artmış periartiküler tutulum beklenirken geç fazda artan tutulum KBAS için karakteristiktir. Direk grafiden daha erken bulgu verir (1, 8, 41).

Manyetik rezonans görüntüleme: Maliyetin yüksek olması ve tanıda düşük değeri nedeniyle kullanılmaz. Genelde normaldir ama yumuşak doku değişiklikleri görülebilir. Erken evre tanıda değeri olabilir.

Elektrodiagnostik testler: KBAS tip 1'de sinir hasarı olmadığı için elektromyografi, sinir ileti hızları, somatosensorial uyarılmış potansiyeller normaldir.

Somatosensorial testler: Allodini ve hiperaljezi varlığını göstermek açısından faydalıdır (10).

Otonomik disfonksiyonu inceleme yöntemleri: Tanıyı destekleme ve tedaviye cevabı takip etmede faydalı olabilir.

a) Termografi: Deri ısısındaki değişiklikleri gösteren tanıda değerli bir yöntemdir. El ve ayakların cilt kan dolaşımı santral sempatik afferent liflerin kontrolündedir. İnfrared sensitif kamera ile vücut ısısı ölçülür. KBAS tanısında periferik kan akımı ölçümü kullanılabilir. Ekstremiteler arası yarım derece fark normalde olabilir. Isı farkı 1° den fazla ise anlamlı kabul edilir (2, 10, 41).

b) Kutanöz doppler ölçümü: Kan akımı değişikliklerini inceler.

c) Kantitatif sudomotor akson refleks testi (Q-SART): Ter yapımının ölçümünde kantitatif bir yöntemdir. Sempatik sudomotor sistemin presinaptik ve postsinaptik aktivitesini değerlendirmede kullanılır. İstirahat halindeki uyarılmış terleme cevaplarındaki bozuklukları araştırır (10, 41).

d) Hacim yer değiştirme yöntemleri ile ödem ölçülmesi:

e) Tanısal sempatik blokaj testleri: Duyarlılığı ve özgüllüğü konusunda değişik görüşler olmasına rağmen sempatik blokaj ile ağrıda ve otonomik disfonksiyonda geçici düzelme görüldüğü bildirilmektedir. Sempatik blokaj sempatik temelli ağrının tanısında destekleyicidir (8, 16, 17, 41, 42).

2.8. TEDAVİ

Hastalığın kompleks olması tedavide de çeşitli tedavi disiplinlerin kullanılmasına neden olmuştur. Genellikle kombine tedaviler uygulanır. Psikolojik tedavi, ağrı tedavisi ve fonksiyonel rehabilitasyonun birlikte kullanıldığı bir tedavi programı önerilmektedir (43).

Çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmada medikal tedaviye adjuvan olarak fizik tedavi uygulamalarının eklenmesi KBAS hastalarında belirgin ve daha hızlı bir iyleşme yaptığı görülmüştür. Fizik tedaviye erken evrelerde başlanmalıdır. Hastalara öncelikle toleranslarına göre eklem hareket açıklığı ve fleksibilite artırıcı hafif egzersizler yaptırılmalıdır. Ödem için mobilizasyon teknikleri kullanılır (41, 44). KBAS tip1 tedavisi için kanıta dayalı öneriler 2010'da yayınlanmıştır. Bu protokolde ağrının kontrolü ve relaksasyon egzersizi ile hastaya destek ve bilgi verilmesi, iş ve becerilerin geliştirilmesi için ileri evrede spesifik egzersizlere geçilmesi önerilmiştir (45). İleri egzersize ağrı kontrol altına alındıktan sonra geçilmelidir. Fizik tedavi

uygulamalarında derin ısıtıcı olarak ultrason, kapı kontrol mekanizmasıyla ağrının kısır döngüsünü kıran transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), hidroterapi ve kontrast banyo uygulanabilir. Diğer adjuvan tedaviler arasında gevşeme teknikleri, akapunktur ve görsel, işitsel uyarılarla kas reedükasyonu sağlayan biofeedback şeklinde sayılabilir. Kontraktürleri önlemek için cihazlama yapılır. Günde 5 kez yapılan ayna egzersizleri ile nöropatik ağrı skalasında 25 puan azalma, şişlikte ve dizabildede azalma saptanmıştır (46, 47). Etkilenen ekstremitenin primer somatosensorial korteksteki kortikal representasyonu küçülür. Hasta etkilenen her iki elini ortada ayna bulunan ayrılmış iki boşluklu kutuya koyar. Ayna kullanarak etkilenmiş ekstremitenin ağrısız normal hareketiyle görsel illüzyon yaratılır. Ayna ile sağlanan görsel feedback egzersizleri ile etkilenen ekstremitenin kortikal alanı aktive edilir. Ayna tedavisi görsel feedback ile kortikal reorganizasyon sağlar. Kortikal reorganizasyonun miktarı ağrının ciddiyeti ile koreledir. Ayna tedavisi iki yılı geçememiş KBAS'lı hastalarda ağrıyı azalttığı mobilite ve fonksiyonda kazanca neden olduğu gösterilmiştir (48, 49).

Bilişsel ve Davranışsal Tedaviler

Rehabilitasyon programının başarısı hastaların ağrıyı azaltma ve baş etme stratejileri konusunda eğitilmesine bağlıdır (42). Son IASP konsensusu tavsiyelerini yayınlamış ve 2 aydan uzun ağrılı KBAS hastalarının anksiyete, depresyon ve kişilik bozukluğu açısından psikolojik değerlendirilmesinin yapılması ve tedavi edilmesini önermiştir (17).

Farmakolojik Tedaviler

KBAS tip1 tedavisinde bir çok ilacın faydalı etkileri yayınlansa da, bu ilaçlarla yapılmış çift kör randomize kontrollü çalışma sayısı azdır. Kaliteli deliller gabapentin, kalsitonin, glukokortikoidler ve bifosfanatların kullanımını destekler.

KBAS tip1'in akut fazında aşırı bir lokal inflamatuvar cevap vardır. Nonsteroid anti enflamatuar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler ve serbest radikal temizleyicileri antienflamatuar amaçla kullanılmıştır. NSAİİ'ler KBAS tip1'in ağrısını azaltmada delilleri yoktur (45, 50). Kortikosteroidler iki randomize kontrollü çalışma ile değerlendirilmiş. 3 ay boyunca 30mg/g kullanılmış akut erken evrede KBAS

hastalarında belirgin iyileşme raporlanmıştır (51, 52). Kortikosteroidlerin etkilerini spinal kord dorsal boynuzdaki substans P'nin miktarını azaltarak ödemi azalttığı gösterilmiştir. N-asetil sistein ve dimetil sülfoksit gibi serbest radikal temizleyicilerinin KBAS semptomlarını azalttığı belirtilmiştir (45). Vitamin C kapiller endoteli koruyan bir serbest radikal temizleyicisidir (53). Vitamin C'nin kırık sonrası KBAS insidansını azatlığına dair deliller vardır ve bu yüzden kırık sonrası proflekside önerilmiştir. Çift kör bir çalışmada; 127 el bilek kırıklı hasta ve kontrol grubu 50 gün 500mg vitamin C ile tedavi edilmiş ve KBAS insidansının azaldığı görülmüştür (45).

Opioidlerin KBAS tip1 tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Hızlı analjezi sağlaması açısından tercih edilir. Antidepresanlar ile yapılan randomize kontrollü çalışma yoktur. Nöropatik ağrı tedavisinde geleneksel tedavi seçenekleridir.

Antikonvülzanlardan gabapentinin KBAS'daki etkisini araştıran randomize kontrollü bir çalışmada ağrı üzerine hafif etkili, duyuşal defisit üzerine ise daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (45).

Klondronat, pamidronat, alendronat gibi bifosfanatlar kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. KBAS'daki lokalize osteoporozda dominant mekanizmanın osteoklast hiperaktivitesi olduğu yayınlanmıştır. Bifosfanatlar kemikte osteoklastik aktiviteyi düşürür. Analjezik etkileride vardır. IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler ve prostoglandin, E2 gibi sistemik faktörler nosiseptör hassasiyetten ve düşük ağrı eşikli mekanoreseptörlerden sorumlu olabilir (54). RSDS'de 10 günlük tedavide intravenöz klondronatın etkisi değerlendirilmiş ve plesobodan daha iyi sonuçlar alınmış. Bir plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmada 40 mg günlük alendronat tedavisi ile KBAS hastalarında ağrı ve mobilitede iyileşme gösterilmiştir (55). Salmon kalsitoninin kemik kaybını önleyici ve antinosiseptif etkileri vardır. Bu antinosiseptif etki mekanizması açık değildir. Perez ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde 100- 300 IU/gün dozundaki kalsitoninin ağrı üzerinde etkinliği gösterilmiştir. Kingery ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında ise zıt sonuçlar vardır (45).

İnfliximab gibi Anti-TNF ajanlar ve santral sensitizasyonda etkili olan NMDA reseptör antogonistlerinin faydalı olacağını belirten çalışmalar vardır, ancak veriler yetersizdir (37, 55).

Girişimsel Tedaviler

Rehabilitasyon ve farmakolojik yöntemlerle cevap alınamayan, sempatik bulguların ön planda olduğu hastalarda uygulanmalıdır. Girişimsel tedavi yöntemlerinden olan stellat veya lomber sempatik ganglionlara yapılan enjeksiyon ile sempatik temelli ağrıda başarı sağlanabilir. Erken yapılması başarı şansını artırır (1, 8, 10, 17, 21, 37, 41).

Tablo. 4 : Girişimsel tedaviler

Sempatik zincir lokal kimyasal bloğu
İntravenöz bölgesel bloklar
Spinal kord sinir stimülasyon
Epidural ve intratekal ilaç uygulaması
Cerrahi sempatektomi

2.9. HİPOTALAMİK PTİÜTER ADRENOKORTİKAL AKS

Hipotalamusta paraventriküler nükleusun özelleşmiş hücrelerinden kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salgılanması, ön hipofizden adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılanmasına neden olur, bu da adrenal bezden kortizol salınmasına yol açmaktadır. Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bez arasındaki bu etkileşime hipotalamo-ptiüter-adrenokortikal (HPA) aks adı verilmektedir. Adrenalden salgılanan kortizol de sırasıyla hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif feedback etkisi ile ACTH ve CRH salınımını baskılar ve bazal HPA aks aktivitesinde ve stres cevabının uygun biçimde sonlandırılmasında kritik rol alır (56, 57). HPA

aks, birbirleriyle hormonal olarak ilişkili olan üç organın etkileşimlerinin oluşturduğu dinamik bir yapıdır.

Stres durumlarında, akut veya kronik çeşitli hastalıklarda kortizolün diüurnal ritminin bozulduğu gözlenmektedir (58-60). Strese karşı organizmanın sahip olduğu koruyucu cevap sisteminin iki major komponenti vardır ve bunlar otonom sinir sistemi ve HPA aksıdır. Bu sistemler çeşitli cevaplar üretmek için santral ve periferal olarak çalışır (61). Beynin kognitif ve korku sistemleri, uyku ve uyanıklık merkezleri, büyümü ve üreme sistemleri, tiroid hormon aksı ve gastrointestinal, kardiyorespiratuar, metabolik ve immün sistemleri stres sisteminin kontrolü altındadır. Sonuçta da bu sistemdeki bir bozukluk büyüme, gelişme, davranış ve metabolizmayı etkileyecektir (3). Stres ilişkili bozukluklarda HPA aks aktivitesindeki değişimlerin sonuç mu yoksa neden mi olduğu tartışılan en belirgin konudur (5).

2.9.1.Hipotalamo-Pitüiter-Adrenokortikal Aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler

2.9.1.1.Bazal Testler

HPA aksın değerlendirilmesinde kullanılan ilk basamak test, bazal ACTH ve kortizol ölçümüdür. Bazal ACTH epizodik salınım nedeniyle dalgalanmalar gösterir. Glukokortikoid alımı birkaç saat gibi kısa bir sürede ACTH düzeyini etkiler. Bazal ACTH ölçümü; ACTH'nın stabil olmaması, kanın alınması ve laboratuvara ulaştırılmasında özel yöntemlerin gerekmesi gibi dezavantajlarına rağmen primer ve sekonder adrenal yetmezlik ayırımında basit ve tanı değeri yüksek bir testtir (62). Kortizol gün boyu pulsatif salınımı olan bir hormondur ve hastadan sabah alınan kanda tayin edilir. Normal şartlarda sabah ölçülen kortizolün değeri ise 9-20 µg/dl civarındadır (62, 63).

2.9.1.2.Dinamik Testler

HPA aksın değerlendirilmesinde sıklıkla dinamik testler kullanılmaktadır. En sık kullanılan testler; insülin hipoglisemisi testi (insülin tolerans testi = İTT), kısa standart doz (250 µg) ACTH uyarı testi, düşük doz (1 µg) ACTH uyarı testi, uzun ACTH uyarı testi, CRH uyarı testi, metirapon testi, glukagon testi ve arjinin

vazapresin (AVP) uyarı testidir. Trier sosyal stres testi henüz yaygın kullanımı olmayan ve birkaç merkezde kullanılan fizyolojik bir testtir (64).

İnsülin Hipoglisemi (İnsülin Tolerans)Testi

HPA aksı değerlendirilmede, insülin hipoglisemisine kortizol cevabının ölçüldüğü İTT altın standart olarak kullanılmaktadır. İleri yaş, serebrovasküler hastalık, epilepsi, koroner arter hastalığı, tedavisiz hipotiroidi, uzun süreli ciddi hipoadrenalizm ve glikojen depo hastalığı gibi durumlarda İTT kontrendikedir (62, 65). Zaman alan ve kontrol altında yapılmasını gerektiren bir testtir. Sekiz saatlik açlığı takiben bazal hormon kanları alınıp 0.1-0.15 ünite/kg kristalize insülin intravenöz (i.v.) olarak yapılır. İnsülin direncinin olduğu obezite, akromegali, diyabet gibi durumlarda tekrarlayan ve daha fazla dozlarda insülin gerekebilir. Hipoglisemi semptomları ile birlikte ölçülen kan glikozunun 40 mg/dl'nin altına düşmesiyle teste başlanır. İki saat boyunca belli aralıklarla (15-30 dakikada bir) glikoz, kortizol ve gerekiyorsa büyüme hormonu ölçümü için kan alınır. İTT sonrası ölçülen kortizol düzeyi 20 µg/dl'ye ulaşarsa normal cevap olarak kabul edilir (58, 60, 66). Teste yetersiz cevap alınması akstaki bozukluğun yerini göstermez.

Prensipte kortizol yerine ACTH cevabının ölçülmesi daha fizyolojik gibi görünmektedir, ancak bu konuyla ilgili çok az veri bulunmaktadır. Mevcut veriler sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda pik ACTH düzeyinin çok değişken ve aksı değerlendirilmede zayıf bir parametre olduğunu göstermektedir (67).

Kısa ACTH Uyarı Testi

HPA aksı değerlendirilmede uzun süredir kullanılan ACTH uyarı testi İTT'ye alternatif bir test olarak sunulmuştur. Sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 µg veya 250 µg ACTH i.v. olarak yapılır. 30. ve 60. d.k.'larda (gerekirse 90-120.dakikada da) kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH'nin i.v. ya da intramusküler (i.m.) yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (68). Test sonrası normal ya da düşük kortizol cevabının ayırımında kullanılacak pik kortizol düzeyi hakkında fikir birliği olmamakla birlikte, test sırasında herhangi bir zamanda kortizol değerinin 20 µg/dl olması genellikle pozitif cevap olarak kabul edilmektedir (68-70). 18

$\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerindeki değerlerin % 100 sensitivite ve % 80-100 spesifite sağladığı bildirilmiştir (71).

Primer adrenal yetmezlikte adrenokortikal doku yeterince kortizol salgılayamadığından hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif feed-back etki ortadan kalkar. Dolaşımdaki ACTH dőzeyi artmış olacağından dışarıdan verilen sentetik ACTH adrenal bezi uyaramaz. Aynı şekilde, uzun sőreli sekonder adrenal yetmezlikte CRH ya da ACTH sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak adrenal atrofi gelişmesi ve ACTH reseptör ekspresyonunda azalma sonucu dışarıdan verilen sentetik ACTH'ya cevap alınamaz (72). Bu nedenle test HPA akstaki bozukluğun yerini her zaman göstermez.

1 μg 'ın maksimum kortizol cevabına yol ağabilen en dőřük doz olduğu, özellikle sekonder adrenal yetmezlik ve hafif HPA aks bozukluğu gibi durumları saptamak için aksın değerlendirilmesinde 250 μg 'dan daha kullanışlı olduğu ileri sőrőlmüřtir (65, 73-75). 250 μg ACTH uyarı testinde kullanılan ACTH dozu maksimal adrenal uyarı için gerekenden en az 1000 kat daha fazladır. Bu durum yanlış pozitif kortizol cevabı olmasına ve HPA aks bozukluğunun tanısında yanılmalara yol ağabilir (65, 76). Diğer yandan ęok daha kőçük ACTH dozlarıyla maksimal bir adrenal cevap alınabileceği ve akstaki hafif bozuklukların daha fazla ortaya koyulabileceği bildirilmiştir (73). Ayrıca normal bireylerde yapılan doz-cevap ęalıřmasında 0.5 μg ACTH'nın pik kortizol cevabı elde etmede 250 μg ile eşit olduğu ve bireylerin teste yeterli cevap verdiği bildirilmiştir (77, 78). Hipofizer ya da hipotalamik bozukluğa bağlı sekonder adrenal yetmezlikte HPA aksını değerlendirmede 1 μg ACTH testinin 250 μg 'dan daha duyarlı olduğu ve sonuçların 250 μg 'a göre İTT sonuğlarıyla daha gőçlü korelasyon gősterdięi bildirilmiştir (65, 77).

Uzun ACTH Uyarı Testi

Bu test bazı sekonder adrenal yetmezlik vakalarının tanınmasında yardımcı olur. Depo tetracosactrin 1 mg dozda, i.m. yolla verilir. Böylece adrenaller 24-48 saat boyunca uyarılmış olur. Uzamış uyarı atrofik adrenalleri kısmen uyarabilir.

İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol düzeyi ölçümü için kan alınır. Primer adrenal yetmezlikte teste cevap yoktur. Uzun süredir varolan sekonder yetmezlikte ise kortizol düzeyi giderek artar ve 24. saatte pik seviyeye ulaşır.

Aynı test 3 gün boyunca 8 saatlik 250 µg dozda ACTH infüzyonu yapıp 24 saatlik idrarda 17-hidroksi ketosteroid (17-HKS) düzeyinin ölçülmesi şeklinde de yapılabilir. Normal cevap 17-HKS düzeyinin 25 mg'dan fazla olmasıdır (79).

Glukagon Testi

Glukagon, karaciğerden glikoz salınımını düzenleyerek normoglisemiyi sağlayan, pankreasın α adacık hücrelerinden sekrete edilen, 29 a.a.'li bir peptittir. İnsanlarda glukagonun i.m. ya da subkutan (s.c.) uygulanmasının büyüme hormonu ve kortizölü artırdığı uzun yıllardır bilinmektedir (80-82). Glukagonun i.m. uygulanmasının HPA aksı CRH kadar güçlü uyardığı bildirilmiştir (83). Yapılan bir çalışmada insanlara glukagon enjeksiyonu ile 180. dk veya sonrasında pik yapan belirgin bir kortizöl artışı olduğu bildirilmiştir (84).

Glukagonun HPA aks üzerindeki uyarıcı etkisinin mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır. Muhtemelen bu etki ACTH bağımlıdır ve glukagon tarafından indüklenen katekolamin sekresyonuna bağılı olabilir (85).

Sekiz saat açlığı takiben sabah bazal kan alındıktan sonra 1 mg glukagon s.c. veya i.m. yolla yapılır. Dört saat boyunca belli aralıklarla büyüme hormonu ve kortizöl ölçümleri için kan alınır. İTT ve ACTH testleri glukagon testine göre daha kısa ve uygulaması daha kolay testlerdir.

Bazı hastalarda bulantı, kusma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bir çalışmada, hipotalamo-hipofizer hastalığı olan hastalara uygulanan glukagon testi gözden geçirilmiş ve sonuçta minimal medikal takip gereksinimi olduğu, test boyunca yan etkilerin hafif seyrettiği bildirilmiştir. Buradan yola çıkarak, İTT'nin kontrendike olduğu hastalarda HPA aksı değerlendirmede basit, güvenli ve uygun bir alternatif test olduğu öne sürülmüştür (85).

Metirapon Testi

Metirapon, adrenal bezde 11-deoksikortizolü (11-DOC) kortizole çeviren 11 β -hidroksilaz enzimini inhibe ederek hipofizden ACTH salınımını uyarır. ACTH ise steroid prekürsörleri uyararak 11-DOC düzeyini artırır. Artan 11-DOC glukokortikoid aktivitesi olmadığından ACTH sekresyonunu baskılayamaz. Bu test spesifik olarak hipofiz fonksiyonlarını yansıtırken strese cevap hakkında fikir vermez (62, 86, 87). Akut adrenal yetmezlikte metirapondan sonra presipite olabileceği için klasik 3 günlük uygulama yerine gece tek doz 30 mg/kg oral metirapon verilmesi, ertesi sabah kortizol ve 11-DOC için kan alınması şeklinde yapılmaktadır (86, 87). Test sonunda enzim blokajının tam olduğu kortizol düzeyinin 5 μ g/dl'nin altına düşmesiyle anlaşılır. 11-DOC düzeyi 7 μ g/dl'nin üzerinde ise normal cevap olarak yorumlanır (58, 60). Fenitoin, fenobarbital gibi ilaçlar metiraponun metabolizmasını artırarak enzim blokajı etkisini zayıflatabilir. Sağlıklı bireylerde metirapon uygulanması sonucu 11-DOC düzeyleriyle ilgili yeterli veri bulunmaması ve 11-DOC ölçümünün her laboratuarda mümkün olmaması bu testin en önemli sınırlamalarıdır. Ayrıca baş dönmesi, bulantı, kusma, noktürnal konfüzyon ve korkulu rüyalar görme gibi yan etkileri olabildiği bildirilmiştir (62, 86, 87).

CRH Uyarı Testi

Bu test özellikle sekonder-tersiyer adrenal yetmezlik ayırımında önemlidir. Sabah bazal kan alındıktan sonra 1 μ g/kg dozunda CRH i.v. yapılır. İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol ve ACTH ölçümü için kan alınır. Kortizolün 20 μ g/dL olması ve ACTH'nın normalin 2-4 katı kadar artması normal cevap olarak kabul edilir (88). Sekonder adrenal yetmezlikte bazal ACTH düzeyi düşüktür ve CRH uygulamasına cevap vermez. Tersiyer yetmezlikte ise CRH'ya abartılı ACTH cevabı alınır.

CRH pahalıdır ve her yerde bulmak mümkün değildir. Ayrıca sağlıklı bireylerde ve adrenal yetmezliği olanlarda CRH ile uyarılmış ACTH ve kortizol düzeyleri henüz çok iyi standardize edilmemiştir (62). Diğer taraftan kullanılacak CRH tipinde (insan veya koyun), test protokollerinde ve özellikle de genel olarak kabul edilmiş eşik değerlerindeki farklılıklar nedeniyle testin güvenilirliği sınırlıdır.

Arjinin Vazopresin (AVP) Uyarı Testi

AVP salgılandığında CRH ile sinerjistik etki göstermektedir ve bu etki tek başlarına sahip olduklarından daha fazladır. Test 1 mIU/kg dozda i.v. AVP uygulanarak yapılır. 60d.k. boyunca ACTH ve kortizol ölçümü için belli aralıklarla kan alınır (88).

Trier Sosyal Stress Testi

Bu test hastalarda akut psikososyal bir stres oluşturma esasına dayanır. Bir odada kamera karşısında 5 dakikalık konuşmanın ardından hastaya 10 dakikalık aritmetik bir işlem yaptırılır. Bu işlemler sırasında izlendiğini bilen hastada oluşan akut stres kortizol seviyesinde, kalp hızında ve kan basıncında artışa neden olur (64). Çoğu merkezde yaygın olarak kullanılmamasına rağmen fizyolojik ve gelecek vaat eden bir test gibi görünmektedir. Ancak HPA aksın değerlendirilmesinde testin etkinliğinin belirlenmesi için daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.9.1.3. Dehidroepiandrosteron-sülfat

Erişkinlerde dehidroepiandrosteron (DHEA) ve metaboliti olan dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) adrenal korteksin zona retikularisinden sentezlenip salgılanan adrenal androjenlerdir (89). Yirmili yaşların ortalarında kanda pik seviyelere ulaşırken, yaşla birlikte yaşlanmayla ilişkili hastalıkların ortaya çıkış zamanlarında plazma seviyeleri azalır. DHEAS seviyeleri yaş, cinsiyet, kronik hastalık, glukokortikoid kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (90). Tüm fonksiyonları iyi tanımlanmamıştır. Fakat DHEA ve DHEAS antiinflamatuvar, immünmodülatör, anti-glukokortikoid ve antioksidan etkilerinin olduğu, beyinde de sentezlendiği, beyin fonksiyon ve gelişimde rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Nöronlar üzerinde koruyucu, büyümelerine katkı sağlayıcı ve yaşam sürelerinin uzaması üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (91). Cinsiyet hormonlarının her iki cinsten de ruh durumu ve iyilik hali üzerine önemli etkileri olduğu bilinmektedir. DHEA'nın uyarıcı etkili maddelerin bağlandığı NMDA reseptörüne bağlanıp benzer bir etki ortaya çıkardığı düşünülmektedir. DHEA ve DHEAS'ın etkiledikleri çeşitli reseptörler üzerinden insanların ruh durumu ve iyilik halini değiştirebildikleri ve reseptörler düzeyinde antidepresif etki gösterebilecekleri

düşünülmektedir (92). Ayrıca serum DHEAS seviyelerindeki azalmanın psikososyal stres, hayat memnuniyetinde azalma ve fonksiyonel kısıtlamalar, kişisel stres ve anksiyete ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93).

DHEAS'ın kortizolden daha uzun dönem stabil olmasından ve gün içinde sirkadien ritimden etkilenmemesinden dolayı adrenal korteksin fonksiyonu için daha uygun bir belirteç olabileceği bulunmuştur. Bu da DHEAS'ı bilimsel araştırma ve klinik tanımlar için ilginç bir parametre yapar. Hem primer hem de sekonder adrenal yetmezlikte kan DHEAS seviyelerinin yaşa göre relatif düşük olduğu gözlenmiştir. Addison hastalarında konvansiyonel steroid tedavisine rağmen yorgunluk ve azalmış iyilik hali raporlanmıştır. Bu gözlem DHEAS replasmanının gerekliliğini akla getirmektedir. DHEAS fizyolojik seviyelerinin 4 aylık tedavi sonrası düzeltilmesi ile depresyon ve anksiyete skorlarında azalma ve iyilik halinde artış gösterilmiştir (94). Çoğu araştırmacılar tarafından DHEA ve DHEAS'ın fizyolojik etkileri ve adrenal yetmezlikli hastalarda potansiyel terapötik rolleri araştırılmaya devam edilmektedir.

2.9.2. Artmış Adrenal Fonksiyonların Araştırılması

Endojen hiperkortizoleminin klinik ve biyokimyasal sonuçlarının görüldüğü veya hiperkortizolemiden şüphelenilen hastalar, adrenal fonksiyonlar açısından değerlendirilmelidir. Özellikle kortizol yüksekliğinin sınırda olduğu hastalarda bu değerlendirme önem taşır. Kullanılan başlıca tarama testleri; plazma kortizol sirkadiyen ritmi, idrar serbest kortizol düzeyi ölçümü, tükürük kortizol düzeyi ölçümü, pitüiter –adrenal supresyon testleri olan bir gecelik deksametazon supresyon testi ve düşük doz 48 saatlik deksametazon supresyon testidir (95). 1 mg'lık (bir gecelik) deksametazon supresyon testi (DST) basit bir tarama testidir. 1mg deksametazon sıklıkla gece 23:00 ile 24:00 arasında verilir ve ertesi sabah 08:00 ile 09:00 arasında kortizol ölçülür. 1.5 veya 2mg deksametazon verilerek yapıldığında testin doğruluğu artmaz. Araştırmalarda bir gecelik 1mg'lık DST için radyoimmünassay ile bakılan, suprese olan serum kortizolü cut-off değerleri 3.6 -7.2 µg/dl (100-200nmol/l) arasında rapor edilmiştir. Normal serum kortizol cevabı 5 µg/dl (140nmol/l) nin altında olmalıdır. Uzmanlar testin sensitivitesini artırmak için deksametazon sonrası serum kortizolü cut-off değerinin 1.8 µg/dl (50nmol/l) nin altının alınmasını önermektedir (96). Düşük doz (2mg/g) 48 saatlik deksametazon supresyon testinde; 2

gün boyunca 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon verilir. Normal bireylerde ACTH ve kortizol sekresyonu baskılanır. Plazma kortizol seviyesinin 50 nmol/l (1.8 µg/dl) den düşük olması veya iki günlük testle idrarda serbest kortizol düzeylerinin 27 nmol/g (veya 10 µg/g) den düşük olması Cushing sendromunu dışlarken, iki günlük testle idrarda bakılan serbest kortizol düzeylerinin bazal değere göre %50 den az baskılanmış olması ve 17 hidrokortikosteroid atılımının >4 mg/dl bulunması Cushing sendromunu düşündürür (95).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına 01/02/2011'de Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu Komitesi tarafından 2011-106 nolu Etik Kurul kararı ile onay alındı. Çalışma, TSU-11-3487 proje numarası ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun hepsi Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak seçildi. Çalışmaya alınmadan önce hastalara ve kontrol grubuna çalışmayla ilgili bilgi verildi ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı izin belgeleri alındıktan sonra testleri ve tedavileri yapıldı.

Hasta Seçimi

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EUTF) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Mart 2011- Mart 2012 tarihleri arasında başvuran IASP tanı kriterlerine göre tanısı konulan 20 RSDS'li hasta üzerinde yapıldı. Kontrol grubu olarak hiç bir şikayeti olmayan 15 gönüllü kişi çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya tüberküloz, sepsis, hepatit, apseler ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonu olan hastalar; kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar, östrojen ya da androjen preparatları, fenotiazinler, dopaminerjikler, antidepresanlar, beta blokörler ve nonsteroid antiinflamatuvarlar gibi HPA aksını etkileyen ilaç kullananlar; devam eden kardiopulmoner, böbrek, karaciğer, malign hastalığı, epilepsi, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalığı ve romatolojik hastalıklar gibi HPA aksını etkileyen hastalığı olanlar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Ayrıca hamile olan ve emziren premenopozal kadınlar da çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu ise HPA

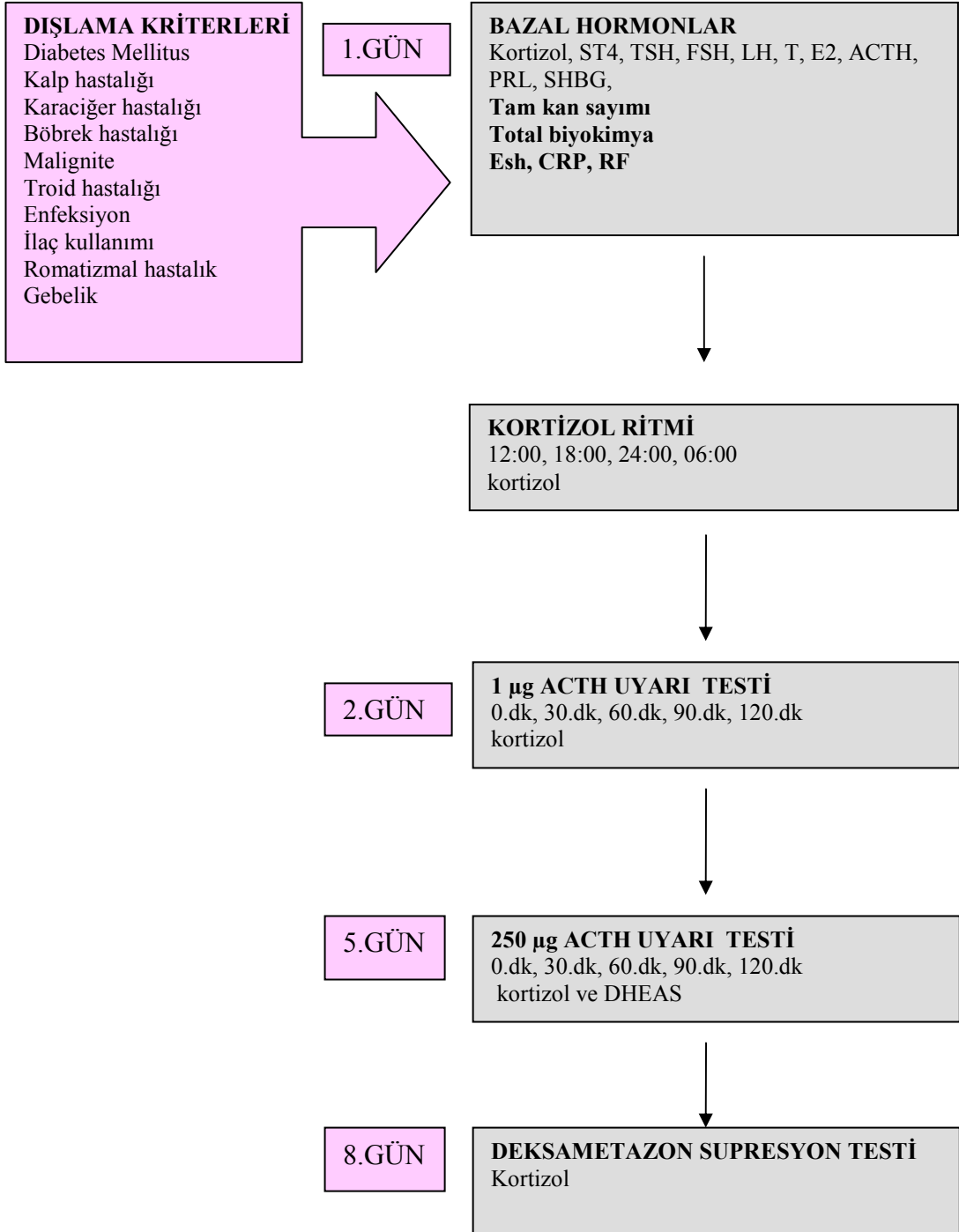
aksını etkileyen hastalığı bulunmayan ve ilaç kullanımı olmayan, cins, yaş, boy ve ağırlık açısından benzer, sağlıklı 15 gönüllü kişilerden oluşturuldu.

Çalışma planı

Hastalar çalışmaya başlamadan önce, kullandıkları HPA aksını etkileyecek ilaçları (kortikosteroidler, analjezikler gibi) önceden kesildi.

Hastaların hepsi ERÜTF Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon servisinde yatarken Endokrinoloji kliniği test odasında testlere tabi tutuldu. Hastalar ve kontrol grubundakiler test yapılmadan bir gün önce saat 24:00'dan sonra aç bırakıldı. Sabah saat 08:00'da bazal hormonlar (kortizol, ACTH, sT4, TSH, PRL, SHBG, FSH, LH, T, E2), tam kan sayımı, total biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF) için kan örnekleri alındı. Aynı gün içerisinde saat 12:00, 18:00, 24:00 ve 06:00 da kortizol ritmi için kan örnekleri alındı. İkinci gün hasta ve kontrol grubuna HPA aksını değerlendirmek üzere 1µg ACTH stimülasyon testi, 5. Gün ise 250µg ACTH stimülasyon testi yapıldı. Bir gecelik deksametazon supresyon testi (DST) için katılımcılara 1 mg (0,5 mg Decort tablet DEVA ilaç, Türkiye) deksametazon gece 23:00 ile 24:00 arasında verildi ve ertesi sabah 08:00 ile 09:00 arasında kortizol ölçüldü. Bu test diğer testlerden 2 günlük aradan sonra yapıldı (Şekil1).

Düşük doz (1µg) için 250µg dozundaki sentetik ACTH 250 cc'lik izotonik serum fizyolojik medifleks içersinde hazırlanarak buzdolabında +4 °C'de maksimum 3 ay saklandı. 1µg uyarı testi yapılacağı zaman bu çözeltinin 1 c.c.'de 1 µ sentetik ACTH içeren 1 c.c'lik kısmı enjektöre çekilerek gönüllüye i.v uygulandı. Yüksek doz (250µg) ACTH stimülasyon testi için sentetik ACTH (Synacthen® 250µg, Novartis, Germany) kullanıldı. Sabah 08:00- 08:30 arasında test başlatıldı.



Şekil 1. Katılımcılara uygulanan testler

Saat 24:00'dan sonra aç bırakılan hasta ve kontrol grubuna damar yolu açıldı. 1 µg ve 250 µg ACTH iv yapılmadan hemen önce 0.dakikada ve daha sonraki takip eden 30., 60., 90., 120., dakikalarda kortizol ve DHEAS için kan numuneleri alındı. Hiçbir hastada ve kontrol grubunda her üç test sırasında istenmeyen bir durum saptanmadı. Alınan bütün kan örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalında günü birlik çalışıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun fizik muayene ve nörolojik muayeneleri yapıldı, direkt grafileri çekildi.

Ölçümler

Bu çalışmada ESH; Alifax® cihazı ile fotometrik-kinetik yöntem ile değerlendirildi. Tam kan sayımı Sysmex XT-2000i®- Japan cihazında empetans yöntemiyle ölçüldü. Kan biyokimyasal ölçümleri Olympus AU2700® –Japan otoanalizöründe Olympus kiti kullanılarak çalışıldı. CRP ve Romatoid faktör ölçümleri; 40 Dade Behring®- Germany firmasının kitiyle nefrometrik sistemle çalışıldı.

Hormonal tetkikler ise EÜTF Nükleer Tıp ve Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildi.

Kortizol düzeyi; radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile (İmmunotech as., Prag, Çek cumhuriyeti) çalışıldı. (İntra assay CV: %5.8, inter assay CV: %9.2). Normal kortizol değerleri sabah 5.0- 26µg/dl, öğle sonu 1.81- 13µg/dl arasında analitik duyarlılık 10nm, sonuçların nmol/l den ng/ml ye çevrilmesi için 0,362 ile çarpıldı. Çıkan sonuç da 0,1 ile çarpılarak µg/dl ye çevrildi.

ACTH; İmmulite® 2000 immunoassay system cihazında kemiluminesans yöntemi ile kendilerine ait immulite 2000, siemens ready pack kitleri kullanılarak çalışıldı, normal değeri 0-46 pg/mililitre (intra assay CV: %6.8, inter assay CV:%8.2). ACTH immulite 2000ACTH kit (Diagnostics Products, Los Angeles, USA) Analitik hasasiyet=5pg/ml.

ST4 hormonu (normal değeri 0.88-1.72ng/dl), TSH (normal değeri 0.57-5.6 mIU/l), PRL (normal değeri menopoz öncesi kadınlarda:3.3-29.8 ng/ml, postmenopozal kadınlarda:2.4-20.9 ng/ml erkeklerde:2.7-18.3 ng/ml idi), FSH (Normal değeri

kadınlarda foliküler faz:3-10.9IU/L midsiklus: 3.9-34.5IU/L luteal faz: 2-9.8IU/L postmenopozal: 23.9-119.1IU/L erkek:1.9-18.9IU/L, LH Kadın foliküler faz: 2.1-12.8IU/L midsiklus: 9.0-77.3IU/l postmenopoz: 16.3-54.8IU/L 20-70 yaş erkek:1.7-9.6 IU/l 70 yaş<: 3.4-35.2IU/L, E2 (kadın folliküler faz: 18.9-246.7 pg/ml midsiklus: 35.5-570.8pg/ml luteal faz: 22.4-256pg/ml postmenopozal: 14.4-44.5pg/ml erkek :11.6-41.2pg/ml); ADVIA Centaur® XP İmmünoassay system cihazında (Advia Centaur, Bayer HealthCare LLC, NewYork, USA), kemoluminesans yöntemi ile kendilerine ait ADVIA Centaur, Siemens Ready Pack kitleri kullanılarak çalışıldı.

Serbest testesteron RIA metoduyla (immunotech as, Prag, Çek cumhuriyeti) çalışıldı.(intra assay CV: %6.2, inter assay CV: %9.7) Teorik duyarlılık 0.18pg/ml, referans değer: 20-50 yaş erkekte:8,69-54,69pg/ml

DHEA-S düzeyi; RIA yöntemiyle (KİP0481 DHEAS RIAC T Diasource, lauvain-laneuve, Belçika) ölçüldü. (intraassay CV:3,6 interassay CV:5,1) Normal aralık yetişkin kadın; 1330-4410ng/ml, yetişkin erkek: 300-3300ng/ml, postmenopoz kadın:320-2040 ng/ml olarak alındı.

SHBG İmmunoradiometrik assay (İRMA) yöntemi ile (immunotech , Prague, Czech Republic)ölçüldü.(intraassay CV:%5,6 inter assay CV:%8,3) Analitik duyarlılık : 0,2nm.erkeklerde 20-70nmol/l, kadınlarda 32-100nmol/l.

Visüel Analog Skalası



KBAS tip 1’li hastaların ağrıları Visüel Analog Skalası ile değerlendirildi. Görsel analog skalası çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; “ağrı yok” ile başlayıp “dayanılmaz ağrı” ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada hat üzerine konan

tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Hastalardan bu hat üzerinde ağrılarını değerlendirmeleri istenir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik çalışmaları SPSS 15.0 Windows programı kullanılarak yapıldı. Tüm parametrelerin dağılımını değerlendirmek için 'Kolmogorov-Smirnov' testi seçildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik testlerden 't-testi' kullanıldı. Dağılımı normal olmayan gruplara nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Sayısal veriler; ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verildi. Korelasyon analizi normal dağılım gösteren verilerde Pearson testi ile yapıldı. Nitel veriler ise % olarak tanımlandı. Gruplar arası farklılığa ise X^2 (Chi-Square) testi kullanılarak bakıldı. P değeri 0,05 ten büyükse anlamsız, küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, KBAS tip1 tanısı konan 20 hasta ve kontrol grubu olarak 15 sağlıklı gönüllü alındı. Sayısal veriler; ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun temel özellikleri ve laboratuvar sonuçları aşağıda sunulmuştur.

1. Hasta ve kontrol grubunun temel özellikleri (yaş, cinsiyet ve beden kitle indeks dağılımları)

KBAS tip1 hasta grubundaki hastaların ortalama yaşı 44,10±17,58 yıl (18-75 yaşları arasında) ve kontrol grubundaki 15 kişinin ortalama yaşı ise 43,93±13,61yıl (18-75 yaşları arasında) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların ve kontrol grubunun yaşla beraber diğer temel özellikleri Tablo 5’de sunulmuştur.

KBAS tip1 hasta grubunda toplam 20 hastanın 10’u kadın 10’u erkekti. Kontrol grubundaki 15 kişinin 8’i erkek 7’si kadındı. İki grubun cinsiyet dağılımları birbirine benzemekteydi ($p>0.05$).

KBAS tip1 grubunda beden kitle indeksi 28,01±3,7 kg/m², kontrol grubunda BKİ 27,61±3,1 kg/m² olarak hesaplandı. İki grup arasında beden kitle indeksi ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu($p>0.05$).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının temel özellikleri

	Hasta	Kontrol	p değeri
Sayı (n)	20	15	-
Cinsiyet (n) Kadın	10	7	>0.05
Erkek	10	8	>0.05
Yaş (yıl) (x± ss)	44,10±17,58	43,93±13,61	>0.05
BKİ(x± ss) (kg/m ²)	28,01 ±3,70	27,61±3,10	>0.05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma BKİ: beden kitle indeksi

2. KBAS Tip 1 hastalarının hastalık süreleri

Hastaların ortalama KBAS süreleri 2,8 aydı. Hastaların hastalıklarının ortalama intervali: 5,8 aydı.

3. Gruplar arasında tam kan sayımı, biyokimya ve akut faz reaktanlarının karşılaştırılması (Alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, ESH, CRP ve RF)

Hasta ve kontrol gruplarına göre tam kan sayımı, total biyokimya, ESH, CRP, RF, kalsiyum, fosfor ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, fakat hasta ve kontroller arası alkalen fosfataz (ALP) değerleri arası istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). KBAS tip grubunda ALP değerleri yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların ve kontrollerin kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, ESH, CRP, RF, değerlerinin kıyaslanması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
Ca (mg/dl)	9.42±0.44	9.25±0.52	0.304
P (mg/dl)	3.45±0.53	3.54±0.54	0.608
ALP (IU/l)	91.55±24.53	74.46±21.66	0.040
ESH (mm/saat)	18.20±12.84	12.06±9.36	0.128
CRP (mg/l)	4.10±1.39	3.20±0.10	0.079
RF (IU/ml)	10.60±50.16	10.60±3.72	0.621

4. Hastaların klinik bulguları

Tüm hastalarda ağrı raporlanmış ve ağrı Vizuel analog skala ile değerlendirilmiş. Ortalama hastaların VAS değeri 7,49±1.84 idi. Sensorial değişiklikler olarak 14 hastanın hiperaljezisi, 6 hastanında hem allodini hem de hiperaljezisi mevcuttu. 5 hastada motor semptomlardan tremor vardı. Kontrol grubundan hiç birinde ağrı yoktu. Hastaların %95 dominant el olarak sağ tarafını kullanıyordu. Direk grafilerinlerinin incelemesinde 6 hastada diffüz osteoporoz, 9 hastada periartiküler osteoporoz bulundu, 5 hastada osteoporoz görülmedi. %75 hastanın etyolojisinde kırık öyküsü vardı. Hastaların %35 inin sağ üst ekstremitesi etkilenmişti. KBAS tip1 hastalarının detaylı klinik karakteristikleri tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta grubunun klinik karakteristikleri

		Sayı (n)	Yüzde oranı (%)
Etkilenen taraf	Sağ el	7	%35
	Sol el	6	%30
	Sağ ayak	5	%25
	Sol ayak	2	%10
Dominansi	Sağ	19	%95
	Sol	1	%5
Etyoloji	Kırık	15	%75
	Çıkık	1	%5
	Yumşak doku yaralanması	4	%20
	İdiopatik	0	%0
Evre	1	10	%50
	2	6	%30
	3	4	%20
Sensorial bulgular	Yok	0	%0
	Allodini	0	%0
	Hiperalezi	14	%70
	Allodini+hiperaljezi	6	%30
Sudomotor bulgular	Yok	0	%0
	Ödem	4	%20
	Terleme	2	%10
	Kuruluk	1	%5
	Ödem+terleme	10	%50
	Ödem+kuruluk	3	%15
Vazomotor bulgular	Yok	7	%10
	Hiperemi	0	%75
	Solukluk	3	%15
Trofik değişiklikler	Yok	7	%35
	Tırnak değişikliği	0	%0
	Tüylene	7	%35
	Tırnak değişikliği+tüylene	6	%30
Hareket bozukluğu	Yok	15	%75
	Tremor	5	%25
	Distoni	0	%0

5. Hastaların ve kontrol grubunun bazal hormonlarının değerlendirilmesi

Gruplar arasında saat 8:00'da ölçülen ortalama kortizol, ACTH, PRL, TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, kontrol grubuna göre kortizol seviyesi daha düşük, diğerlerinin seviyesi daha yüksekti ($p>0.05$). Ortalama ST4 seviyesi hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrollerin kortizol, ACTH, ST4, TSH ve PRL düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (n:20) (X±SS)	Kontrol (n:15) (X±SS)	p değeri
ST4 (pg/ml)	1,25±0,20	1,09±0,14	<0,05
Kortizol (µg/dl)	8,95±3,27	10,88±3,29	>0,05
TSH (µU/ml)	1,43±0,76	2,05±1,06	>0,05
ACTH (pg/ml)	35,29±46,54	22,72±8,66	>0,05
PRL (ng/ml)	10,28±7,61	9,99±3,51	>0,05

Her iki cinstede, gruplar arasında ortalama FSH, LH, E2, serbest testesteron, SHBG seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Kadın hastalardan 3 (%15) premenopoz, 7si (%35) postmenopozdu. Kontrol grubunda ise 3 (%20) premenopoz, 5 de (%33) postmenopoz kadın vardı.

Tablo 9 ve tablo 10'da KBAS tip1 ve kontrol grupları arasında kadın ve erkeklerin hormonal değerleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların cinsiyet hormon seviyelerinin karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
FSH (mIU/ml)	56,33±22,13	58,91±18,37	>0,05
LH (mIU/ml)	29,77±13,74	34,05±15,74	>0,05
Estradiol (pg/ml)	13,78±15,43	13,08±14,55	>0,05
SHBG (nmol/l)	47,60±20,14	43,12±24,39	>0,05

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin gonadal hormon seviyelerinin karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
FSH (mIU/ml)	3,82±2,08	5,11±2,73	>0,05
LH (mIU/ml)	4,41±1,29	4,70±3,58	>0,05
Testesteron (pg/ml)	14,33±4,77	15,07±4,53	>0,05
SHBG (nmol/l)	27,90±12,10	28,42±14,66	>0,05

6. Hasta ve kontrol grubu arasında kortizol ritimlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda saat 06:00, 12:00, 18:00 ve 24:00' da ölçülen kortizol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo11).

Tablo 11. Hasta ve kontrollerin kortizol ritimlerinin karşılaştırılması

Kortizol	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
06:00	15,34±6,93	12,98±3,43	>0,05
12:00	9,65±5,20	8,26±2,60	>0,05
18:00	4,86±2,62	4,22±2,41	>0,05
24:00	2,67±1,45	2,05±0,94	>0,05

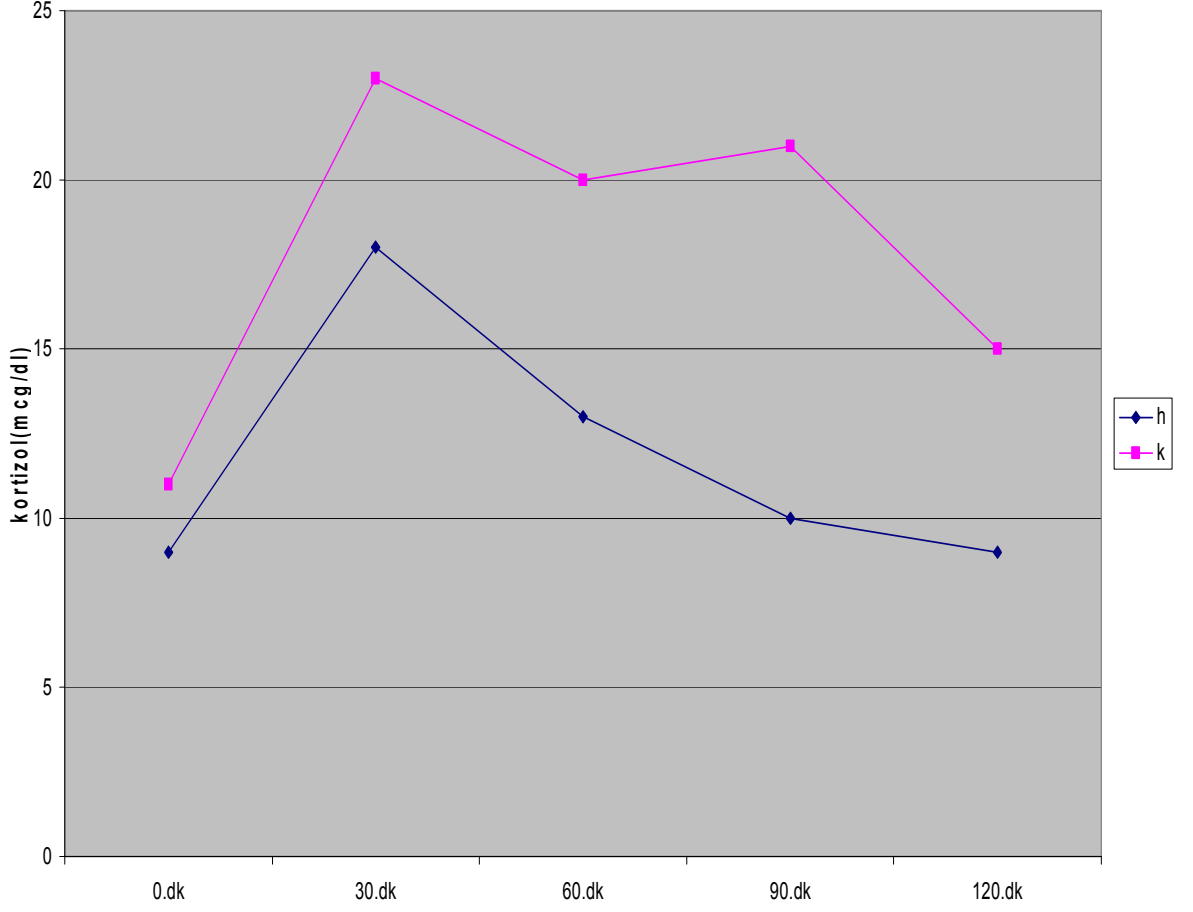
7. 1 µg ACTH stimülasyon testine KBAS Tip 1 ve kontrol grubunun kortizol cevaplarının karşılaştırılması

1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., 120. dakikada kortizol değerleri kontrol grubunda, KBAS Tip 1 grubuna göre yüksekti. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Heriki grupta 30.dakikada pik kortizol değerlerine ulaştı. Şekil 2’de kortizol seyir grafiği dakikalara göre verilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12. Gruplar arasındaki 1µg ACTH stimülasyon testine kortizol cevap değerleri

	Hasta ($X\pm SS$)	Kontrol ($X\pm SS$)	p değeri
0.dakika	8,95±3,27	10,88±3,29	>0,05
30.dakika	17,69±4,83	22,88±5,71	<0,05
60.dakika	13,33±4,21	19,85±5,68	<0,05
90.dakika	10,17±3,03	20,78±12,29	<0,05
120.dakika	8,87±3,12	15,14±8,01	<0,05

1mcg ACTH stimülasyon testine kortizol cevapları



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun 1µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre kortizol cevap grafiği

8. 1 µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip1 ve kontrol grubunun pik kortizol cevaplarının karşılaştırılması

1 µg ACTH uyarı testinde gönüllülerin 23'ünde (%65,7) 30.dakikada, 6'sında (%17,1) 60.dakikada, 5'inde (%14,3) 90.dakikada, 1'inde (%2,9) 120.dakikada pik kortizol yanıtlarına ulaşmıştır.

1 µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip1 hasta grubunda pik kortizol yanıtları 18,47 µg/dl ve kontrol grubunun pik kortizol yanıtı 28,72 µg/dl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p>0,05$). (Tablo 13)

Tablo 13. Hasta ve kontrollerin 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol cevaplarının karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
Pik kortizol	18,47±4,06	28,72±8,67	<0,05

9. 250 µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip 1 ve kontrol grubunun kortizol cevaplarının karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları arasında 250µg ACTH stimülasyon testine 0.,30.,60.,90.,120.dakikalarda kortizol cevap değerlerinde anlamlı farklılık yoktu (Tablo14).

Tablo 14. 250 µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip 1 ve kontrol grubunun kortizol cevaplarının karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
0.dakika	12,88±6,41	10,01±4,87	>0,05
30.dakika	24,16±8,20	22,08±5,29	>0,05
60.dakika	28,20±10,58	30,80±11,47	>0,05
90.dakika	28,41±9,04	30,46±6,73	>0,05
120.dakika	30,93±11,54	30,06±13,29	>0,05

10. 250µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip 1 ve kontrol grubunun pik kortizol cevaplarının karşılaştırılması

Testin 60., 90. ve 120.dakikalarında elde edilen pik hormon yanıtları değerlendirildiğinde; 250 µg ACTH uyarı testinde gönülülerin 10'nunda (%28,6) 60.dakikada, 9'unda (%25,7) 90.dakikada, 16'sında da (%45,7) 120.dakikada pik kortizol cevapları elde edildi.

250 µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip 1 grubunda pik kortizol yanıtları 33,56 µg/dl, kontrol grubunda pik kortizol cevabı 39,96 µg/dl idi. Hasta grubunda pik kortizol değeri daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 15).

Tablo 15. 250µg ACTH stimülasyon testine KBAS tip 1 ve kontrol grubunun pik kortizol cevaplarının karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
Pik kortizol	33,56±11,61	39,96±12,99	>0,05

11. Hasta ve kontrollerin 250 µg DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

250 µg ACTH stimülasyon testine gruplar arasında hem dakikalara göre DHEAS cevapları, hem de pik DHEAS cevaplarının karşılaştırılmasında her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlılık yoktu. Tablo 16, 17, 18, 19'da göstermiştir.

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarındaki kadınların 250 µg ACTH stimülasyonuna DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

DHEAS (ng/ml)	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
0.dakika	899,66± 577,66	1101,42± 465,43	>0,05
30.dakika	1120,60± 586,17	1101,87± 709,63	>0,05
60.dakika	923,22± 538,87	1009,50± 497,20	>0,05
90.dakika	1071,88± 665,95	1221,62± 730,08	>0,05
120.dakika	1079,66± 661,19	1317,42± 505,16	>0,05

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarındaki kadınların 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
Pik DHEAS	1198,00±681,91	1310,50±742,50	>0,05

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin 250 µg ACTH stimülasyon testine DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

DHEAS (ng/ml)	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
0.dakika	2197,40±660,51	2029,85±1275,12	>0,05
30.dakika	2019,60±646,22	2081,71±1441,53	>0,05
60.dakika	2299,50±718,75	2128,28±1551,71	>0,05
90.dakika	2349,60±811,65	2515,28±1349,49	>0,05
120.dakika	2477,70±886,04	2569,71±1775,24	>0,05

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
Pik DHEAS	2578,90±929,28	2569,71±1750,74	>0,05

12. Hasta ve kontrollerin DST testine cevabının karşılaştırılması

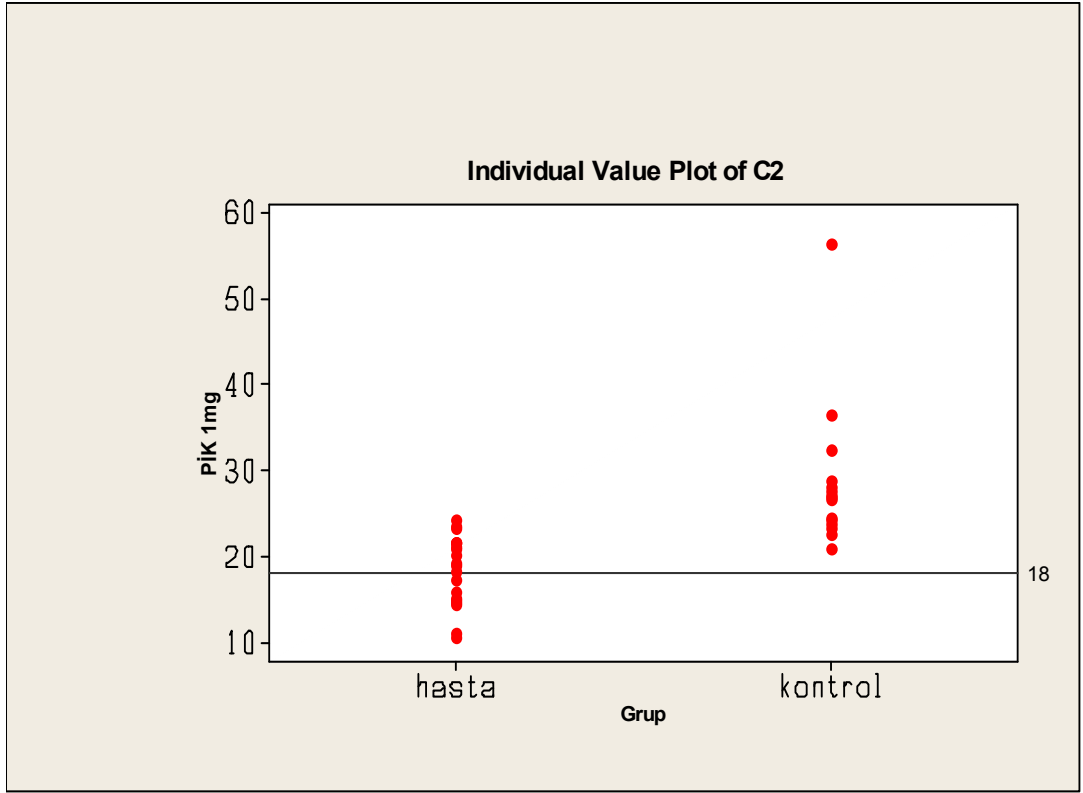
Hasta ve kontrollerin deksametazon supresyon testine (DST) kortizol cevapları karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta ve kontrollerin DST cevaplarının karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
DST	0,69±0,38	0,80±0,35	>0,05

13. 1 µg ve 250 µg ACTH stimülasyon testlerine gruplar arasında elde edilen pik kortizol sonuçlarının karşılaştırılması

1 µg ve 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları yukarıda Tablo 15-17 de gösterilmiştir. Eğer 1 µg ACTH stimülasyon testi için pik kortizol yanıtta cut-off değeri olarak 16µg/dl alınırsa 7 hastada cevap yokken (%35), 13 hastada (%65) ve kontrollerin hepsinde cevap vardı. Cut-off değeri 18µg/dl alınırsa 8 hastada cevap yokken (%40), 12 hastada (%60) ve kontrollerin hepsinde cevap vardı (Şekil 2). Cut-off değeri 20µg/dl alınırsa 11 hastada cevap yokken (%55), 9 hastada (%45) ve tüm kontrollerde cevap vardı. 250 µg ACTH stimülasyon testi için cut-off değeri 20µg/dl alınırsa 1 hastada cevap yokken (%5), 19 hastada (%95) ve kontrollerin hepsinde cevap vardı.



Şekil 3. Hasta ve kontrollerin cut-off değeri 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'e göre 1 μg ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları

14. KBAS tip 1 ve kontrol grubunda eğrialtı alan (AUC) değerleri

Her iki grupta da kortizol artış değerleri arasındaki farkı daha anlamlı bir şekilde ifade etmek için her hastanın 1 μg ve 250 μg ACTH stimülasyon testi sırasındaki kortizol seyir grafiğinden ortalama AUC değerleri hesaplandı. İkili gruplar halinde AUC değerleri karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda 1 μg ACTH stimülasyon testine cevap seyir grafiğinden elde edilen AUC açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p < 0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunda 1 µg ve 250 µg ACTH stimülasyon testi cevap eğrisinde AUC değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (X±SS)	Kontrol (X±SS)	p değeri
1 µg ACTH	1503,64±319,37	2296,13±447,15	<0,05
250µg ACTH	3080,92±971,50	3191,88±710,12	>0,05

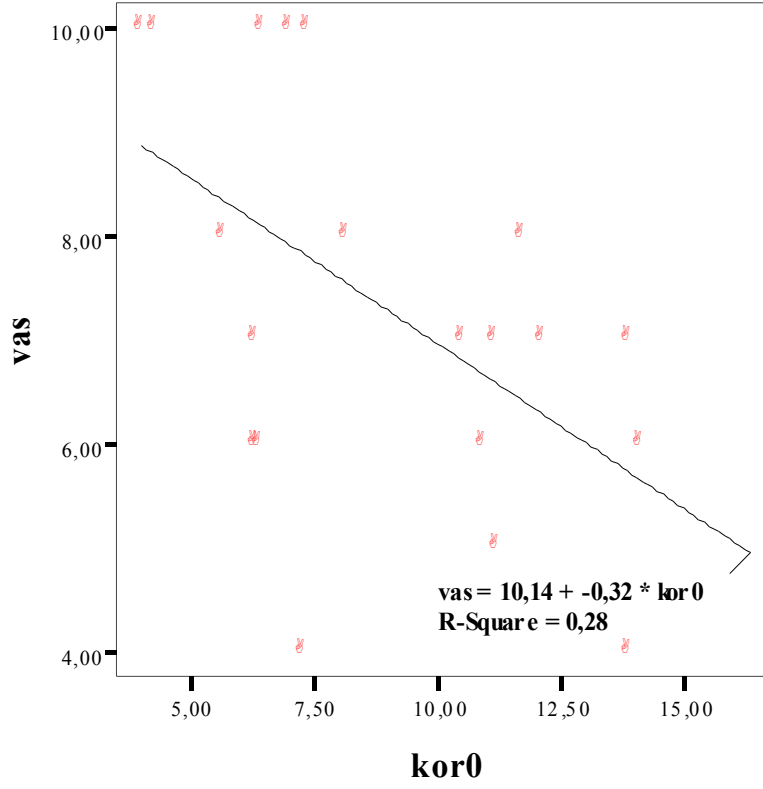
15. Korelasyonlar

KBAS tip 1 hastalarının hastalık süresi, evre, VAS, 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol yanıtları arasında korelasyon tesbit edilemedi (Tablo 22). Hastaların bazal kortizol değerleri ile VAS skorları arasında negatif korelasyon tesbit edildi (r:-0.523, p:0.016) (Şekil 4).

Tablo 22. Hastaların bazal kortizol, evre, hastalık süresi, VAS ve 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol değerleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

		r	p
Bazal kortizol	VAS	-0, 523	0,016*
	Evre	-0, 379	0,10
	Hastalık süresi	-0, 410	0,072
Pik kortizol	VAS	-0, 402	0,079
	Evre	-0, 246	0,295
	Hastalık süresi	-0, 035	0,883
VAS	Evre	0, 128	0,591
	Hastalık süresi	0, 360	0,119

r: korelasyon katsayısı p: anlamlılık değeri



Linear Regression

Şekil 4. VAS ile bazal kortizol arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1, tetikleyici bir olayı takiben genellikle bir veya daha fazla ekstremitayı etkileyen, etkilenen ekstremitede spontan ağrı, allodini ve hiperaljezi gibi ağrılı sendromlara neden olan, beraberinde vazomotor, sudomotor ve motor/trofik değişikliklerin gözlendiği karmaşık bir klinik sendromdur (2).

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu tip 1'in etyopatogenezini değerlendirmek amacıyla pek çok çalışma yapılmış ve çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Tartışmalı başlıca patofizyolojik mekanizmalar; kutanöz innervasyonda değişim, santral ve periferel sensitizasyon, sempatik sinir sisteminin değişmiş fonksiyonu, lokal ve sistemik inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6) artması ve beraberinde eşlik eden antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-10) azalmasıyla gerçekleşen inflamatuvar süreç ve psikolojik faktörlerin etkisi olarak sayılabilir (2). Özellikle erken dönemlerde KBAS tip 1 klinik görünümünde inflamasyon belirteçlerinin olması, son yıllarda özellikle inflamasyon teorilerini patofizyolojide öne çıkarmaktadır. Böylece, geçmiş yıllarda son derece yoğun şekilde kabul gören sempatik hiperaktivitenin olduğu görüşü tartışılır bulunmaktadır. Bununla birlikte unutulmaması gereken önemli bir nokta da, KBAS tip 1 seyrinde gelişen distrofik değişikliklerin sempatik hiperaktiviteyi işaret etmesidir. Son çalışmalar KBAS tip 1 patofizyolojisinde santral sinir sistemindeki değişikliklerin önemli rolünü de göstermektedir. Santral sinir sistemindeki değişiklikler nöroendokrin sistem, somatomotor sistem, sempatik sistem ve visseral sistem gibi santral endojen kontrol sistemini ilgilendirir. KBAS tip 1'deki yalnız otonomik disfonksiyonun kompleks paterni değil, aynı zamanda motor ve

sensorial semptomlar, santral sinir sisteminde değişikliklere delalet eder. Ağrı sisteminin kompleks hiyerarşik bir yapısı vardır ve korteksi içeren yüksek merkezlerle bağlantılıdır. Yüksek merkezler dorsal kökü etkiler ve ağrı sisteminin çoğu komponentini düzenler. Psikolojik faktörler, HPA aks ve ağrı stresi santral sinir sistemini etkileyebilir (97).

Sempatik sinir sistemi ve HPA aks primer stres yanıt sistemleridir. Bu sistemler inflamasyonun kontrolünde önemli bir yere sahiptir. İnflamasyonun varlığı ve sitokinlerin serbestleşmesi hipotalamus ve hipofizde direkt bir stimölus oluşturur ve sonuçta ACTH'nın etkisi altında adrenal glukokortikoid üretimi olur. Kortikosteroidler bilinen immün ve inflamatuvar proseslerde en potent endojen inhibitör ajan olarak kabul edilmektedir ve bu etkisini değişik mekanizmalarla ortaya koymaktadır (98).

Romatoid artrit gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklar, FMS gibi stresle ilişkili hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve kronik ağrı ile ilişkili hastalıklarda HPA aksı ve hormonal modölatörlerin rolü araştırılmıştır (4). HPA aksın negatif feedback duyarlılığında azalma veya artma şeklinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Stres ve ağrıyla ilişkili semptomlar ile nöroendokrin ve otonomik aktivitelerdeki değişikliklerin bağlantısı üzerinde durulmaktadır (99). KBAS tip 1'de başlatıcı tramvadan orantısız abartılı bir ağrının olması nedeniyle kronik ağrı ilişkili hastalıklardan kabul edilebilir. KBAS tip 1 ile ilgili yapılmış literatürde pekçok çalışma olmasına rağmen, çalışmaya başladığımız dönemde KBAS tip 1'li hastalarda HPA aksını değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Bu yüzden bu çalışmada strese karşı yanıtta HPA aksının etkilendiğini düşündüğümüz KBAS tip 1'li hastalarda tam kan sayımı, total biyokimya, romatizmal belirteçler ve hormonal bozuklukları araştırmak amacıyla hasta ve kontrol grubunun östradiol, testesteron düzeyleri ile sT4, TSH, ACTH, FSH, LH, PRL, SHBG seviyeleri değerlendirildi.

Hasta grubunda ALP seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Alkalen fosfataz osteoblast membranında yerleşimli enzim olarak kemik formasyon belirtecidir. Kırık veya bir tramva sonrası artması beklenen bir bulgudur.

ST4 seviyeleri hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Hasta ve kontrollerin TSH ve sT4 değerlerinin normal referans değerler arasında olması ve tiroid hastalığı öyküsü vermemeleri nedeniyle sonuçlar anlamlı olarak yorumlanmadı. Bununla birlikte, Mazzoccoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36-51 yaş arası 10 sağlıklı gönüllüde hipotalamo-pitiüter-tiroid aks fonksiyonlarında kortizolün etkisi araştırılmış; sabah kortizolün yüksek olduğu saatlerde sT4 seviyeleri ile negatif korele bulunmuş ve kortizolün hipotalamo-pitiüter-tiroid aksın fonksiyonunu düzenleyebildiği öne sürülmüştür (100). Barnett ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kortizol eksikliği olan 13 vakanın 7'sinde de TSH yüksekliği saptanmış. İkisinin glukokortikoid replasman tedavisinden sonra düzeldiğini bildirmişlerdir (101). Adrenal bezin tiroid hormonları üzerinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca nontiroidal sistemik hastalıklar tiroid glandında bir bozukluk yapmadan serum tiroid hormonu düzeylerinde değişiklikliğe (hasta ötiroid sendrom) sebep olabilirler. Sıklıkla, bu değişiklikler hastalık seviyelerine bağlı olarak sT4 de artış, sT3 de azalış ve TSH normal/hafif artma ile karakterizedir (79).

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu tip 1'in prevalans paternleri incelendiğinde; genellikle kadınlarda daha sık görülmesi endojen üreme hormonlarının etyopatogenezde rolü olduğunu düşündürmektedir. 4- 7. dekatlar arası pik insidans olması östrojenin düştüğü menopoz sonrası artmış riski destekler. Bu gözlemler KBAS patogenezinde özellikle cinsiyet hormonlarından östrojenin etkisine dikkati çeker. Ek olarak, östrojen inflamasyon esnasında çeşitli mediatörlerle etkileşerek serbest radikal oluşumunu önler ve substans P ve bradikinin metabolizmasını etkiler. Kadın hakimiyetinin olduğu RA, multipl skleroz gibi inflamatuvar bozukluklarda östrojen etkisi çalışılmış. Bu hastalardaki fonksiyonel bozukluk, ağrı ve inflamasyon işaretleri gibi özellikler KBAS'ın klinik özellikleri ile örtüşür. KBAS'da da RA ve multipl skleroz'da olduğu gibi postpartum insidansın arttığı, gebelik esnasında azaldığı bilinir. Hiperprolaktinemi ve relatif hipokortizoleminin altta yatan neden olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. De Mos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi ve endojen östrojen maruziyeti ile KBAS arasında ilişki bulunmamıştır (102).

Bu araştırmada KBAS tip 1 hasta grubunda 10 ve kontrol grubunda 8 kadın vardı. Hasta grubunda 3'ü premenopozal, 7'si postmenopozaldı. Kontrol grubunda 3'ü premenopozal, 5'i postmenopozaldı. Literatürde KBAS tip 1 hastalarında serum östrojen seviyelerini değerlendiren çalışma rapor edilmemiştir. Çalışmamızda KBAS tip 1'li kadın hastalarla, sağlıklı kadınların E2, PRL, SHBG seviyeleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Bu sonuç çalışmamızda serum östrojen örneklerinin, menstrüel siklusun herhangi bir zamanında alınmış olmasından ve hastaların çoğunun postmenopozal dönemde olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Androjenlerin analjezik etkilerine delil, RA'lı hastalarda gonadal ve adrenal androjenlerin kadın ve erkeklerde düşük bulunmasıdır. Erkeklerde gonadal hormonlar tekrarlayan nosiseptif stimölasyona nöronal ve davranışsal cevapta inhibitör adaptif etkiye sahiptir. Hayvan çalışmalarında gonadektomili erkeklerin limbik alanlarında düşük androjen reseptörü, artmış östrojen reseptörleri olması, nosiseptif stimölasyona cevapta görülen yüksek davranış ve nöronal etkilere katkıda bulunabileceğini gösterilmiştir (103). Yapılan alışmalar artmış androjen seviyelerinin, özelliklede testosteronun, kadınlar ve erkeklerde ağrıyı azaltmada rolü olduğunu düşündürmektedir. Bunun sebebi henüz net olarak aydınlatılamamıştır ve testosteronun bu duruma etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Pek çok ağrı durumunun erkeklerde kadınlara göre, neden daha düşük sıklıkta ve ciddiyette olduğunu açıklayabilir. Bu alışmada, KBAS tip 1'li erkek hastalarla, sağlıklı kontrol grubundaki erkek olguların T, PRL, SHBG düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu hipotezi desteklemek için daha fazla hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Romatoid Artrit, PMR, inflamatuvar barsak hastalığı, FMS, CFS, organik neden tesbit edilemeyen kronik pelvik ağrı ve idiopatik ağrılı durumlarda HPA aks bozukluğuna dair deliller vardır (4).

Griep ve arkadaşları tarafından 40 FMS, 28 kronik bel ağrılı ve 14 sağlıklı olgunun dahil edildiği çalışmada HPA aks fonksiyonunu değerlendirmek için 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeyi ölçülmüş, CRH uyarı testi, dexametazon supresyon testi ve ACTH stimölasyon testi yapılmış. Çalışma neticesinde FMS'li hastalarda hafif bir hipokortizolemi olduğu tesbit edilmiştir (104).

Kırnap ve arkadaşlarının FMS'li hastalarda HPA aksını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, FMS'li hastaların 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol cevaplarının, kontrollere göre düşük olduğu; İTT ve 250 µg ACTH stimülasyon testine ise kontrollerle benzer pik kortizol cevapları verdikleri gösterilmiştir (6).

Demir ve arkadaşlarının 13 PMR ve 10 sağlıklı kontrol hastasına bazal kortizol, ACTH ve 17-OHP seviyeleri ve 1 µg ACTH stimülasyon testi ve dexametazon supresyon testi sonrası kortizol ve DHEAS cevabına bakmışlar. 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol cevabını hasta grubunda önemli derecede düşük bulmuşlar. Sonuç olarak, PMR'lı hastalarda HPA aksında hipoaktivasyon olabileceğini düşünmüşlerdir (7) .

Scott ve arkadaşları CFS olan hastalarda ve 20 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; HPA aks fonksiyonları 1 µg ACTH stimülasyon testi ile değerlendirilmiş ve iki grup arasında bazal kortizol seviyeleri açısından fark olmadığı, ancak 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası delta kortizol cevaplarının (pik kortizol değerinden bazal kortizol değerinin çıkarılması ile hesaplanan değer) ise CFS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir (105).

Hedman ve arkadaşları RA'lı hastalarda kontrollere göre , düşük DHEAS ve kortizol seviyeleri rapor etmişlerdir (4, 106).

Yukarıda bahsedilen hastalıklar yanında, posttraumatik stres bozukluğu gibi travmatik olay yaşayanlar ve çok sayıda major yaşam olayı geçiren kronik stresli sağlıklı kişilerde de hipokortizolemi raporlanmıştır (4). KBAS tip 1 de başlatıcı travmadan orantısız abartılı bir ağrının olması nedeniyle bu grup hastalıklardan biri kabul edilebilir. Bu hastalıklardaki nöroendokrin immün sistem bozukluğu yetersiz endojen glukokortikoid sentezine neden olmakta ve sonuçta hipokortizolemi hastalık savunması ve immün fonksiyonda bozukluk için yatkınlık oluşturmaktadır (4, 107).

Fisher ve Lewis ratlarında HPA aks ve otoimmün kronik inflamatuvar bozukluk arasındaki ilişkiyi tanımlamada kullanılmıştır. Doğuştan inflamatuvar hastalığa yatkın olan Lewis ratlarında stres ve inflamatuvar bir uyarıya karşı HPA aks sistemindeki cevapta azalmalar gösterilmiştir. Buna karşın inflamatuvar uyarıya dirençli olan

Fischer ratlarında stres ve inflamatuvar uyarıya karşı HPA aks sistemindeki cevap artmıştır (108). Fecho ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada nöropatik ve inflamatuvar ağrıda HPA aks ile ağrı davranışının ilişkisini araştırmışlar. HPA aks disfonksiyonunun şüpheli ağrılı durumları açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir (108).

Hellhammer ve Wade HPA düşük aks aktivitesinin, aşırı glukokortikoid salınımı ile beraber uzamış stres periyodundan sonra gelişebileceğini ifade etmişlerdir (109). Muhtemel mekanizma; azalmış biyosentez veya HPA aksın çeşitli seviyelerinde baskılanması, CRH hipersekresyonu ve pitiüter CRH reseptörlerinde adaptif down regülasyon ve HPA aksın artmış feedback sensitivitesi olabilir (4). Ek olarak genetik predispozisyon, önceki stres deneyimi, kişilik özellikleri, stresin şiddeti, cinsiyet ve hemisferik lateral bozukluklar hipokortizoleminin gelişmesine katkıda bulunan kompleks heterojen faktörler olduğu belirtilmiştir (4).

Geiss ve arkadaşları, daha fazla stresi olan hastaların disk cerrahisi sonrası başarısız bel sendromu için daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir. Ayrıca bu hastalar; daha düşük kortizol seviyelerine, stres testi sonrası serumda sirkulatuar monositler tarafından salınan IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimine ve artmış ağrı hasasiyetine sahipti (110).

Stresli durumlar altında kortizol sekresyonunun organizmayı koruyucu etkileri vardır. Stres esnasında kortikosteroidler lenfositik fonksiyonu, makrofaj aktivasyonunu, T hücre proliferasyonunu, killer hücre aktivitesini, TNF- α ve interlekinler gibi sitokinlerin sekresyonunu inhibe ederek koruyucu immünsupresif etki gösterir. Kortizol, ağrı algısı ve anaflaktik inflamatuvar reaksiyonlara da mediatör olan prostaglandin ve lökotrien sentezini de suprese eder. Prostaglandinlerin zararlı uyarana karşı nosiseptörlerin sensitivitesini artırdığı görülmüştür (4). Prostaglandinler ve lökotrienler, araşidonik asit (AA) metabolizması ürünüdür ve hayvan deneyleri adrenal aktivitede fizyolojik değişikliklerin AA metabolizmasında potent etkilere sahip olduğunu göstermiştir (111). Kronik pelvik ağrı ve FMS'de prostaglandinler artmış bulunmuştur ve prostaglandin sentezinin bozukluğu ağrı gelişimi için açıklayıcı olmuştur (4).

Kortikosteroidlerin akut KBAS'lı bazı hastalarda semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir. Hastalığın akut fazında inflamatuvar mekanizmaların katkıda bulunduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Tetikleyici veya sinir injurisine cevap olarak nosiseptif liflerden bradikinin, substans P ve CGRP gibi nöropeptid mediatörler ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2 gibi sitokinlerin salınımı yoluyla nörojenik inflamasyona katkıda bulunur. Ayrıca KBAS hastalarında inflamasyona başka bir katkı sağlayıcı faktör olan, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma tesbit edilmiştir (23). TNF- α nın hiperaljeziyi tetiklediği bilinir. İlginç olarak bazı KBAS lı hastalarda düşük doz TNF- α bloker; infliximab i.v bölgesel blok tedavisi ile semptomlarda azalma görülmüştür (4, 23).

Glukokortikoidler prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörlerin ve TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe eder; ayrıca nöropeptid eliminasyonunu artırarak ve afferent nöronlarda substans P gibi nöropeptidlerin ekspresyonunu azaltarak analjezik etkiye ve endotelde NK1 reseptörlerine bağlanarak da antiödematöz etkilere sahiptir. Kortizol uygulanmasının KBAS'da nörojenik inflamasyonun olduğu ödem ve hiperterminin eşlik ettiği başlangıç fazında uygun olacağı belirtilmiştir (112).

KBAS'da sistemik kortikosteroidlerin etkisini araştıran çeşitli çalışmalar raporlanmıştır. Christensen ve arkadaşları 23 RSDS'li hasta ve kontrolde oral günlük 10 mg prednizolonun etkisini değerlendirmiş. Tedavi grubunda 13 hastada 12 haftalık period içinde %75 lik klinik iyileşme görülmüştür. Plasebo grubundan 10 hastanın yalnızca 2 'sinde iyileşme raporlanmıştır (51).

Brause ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serebral infakta sekonder üst ekstremitesinde KBAS gelişen 34 hasta ve plasebo grubuna 4 hafta metilprednizolon verilmiş. Tedavi sonrası steroid verilen grupta ağrı, hiperaljezi, distal ödem, pasif humeral abduksiyon/eksternal rotasyonu içeren omuz el skorunda azalma saptanmış ve faydasının 6 ay sürdüğü görülmüştür.

Erken KBAS döneminde HPA disfonksiyonunun inflamatuvar ağrıyı artırabileceğini düşündük. KBAS tip 1 hastalarında steroid tedavisinin fayda görmesi aksın

baskılandığını ve hipokortizolemiyi düşündürür ve bu hastalıkta HPA aksın araştırılması ihtiyacını ortaya koyar.

Bu çalışmada; bazal hormon değerlendirmelerinden sonra HPA aks fonksiyonlarını daha iyi değerlendirmek için gün içi kortizol seyirlerine ve dinamik testlerden 1 µg, 250 µg ACTH stimülasyon testi ve 1mg'lık DST testleri sonrası kortizol ve DHEAS cevaplarına bakıldı.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1'li hastaların bazal kortizol seviyeleri düşük, ACTH seviyelerinin yüksek olmasına rağmen fark anlamlı değildi; fakat 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol cevapları ile pik kortizol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Her iki grupta ACTH sonrası pik kortizol yanıtları 30.dakikada tesbit edildi. Hasta ve kontrol grubunda adrenal yetmezliğin tesbitinde oldukça duyarlı bir test olan 1 µg ACTH stimülasyonuna yeterli cevabın olmaması kronik ağrılı bir durum olan KBAS tip1'li hastalarda HPA aks fonksiyonunda baskılanma olduğu ve eksojen verilen ACTH'ya adrenal düzeyde yeterli kortizol cevabı oluşturulmadığını düşündürmektedir. 1 µg testine yeterli cevap için pik kortizol seviyeleri ile ilgili fikir birliği olmamasına rağmen normal ve subnormal kortizol cevabını ayırabilir. Hafif aks bozukluğu ve sekonder adrenal yetmezlik tesbitinde 1 µg ACTH dozunun 250 µg standart doza göre daha sensitif olduğu ve altın standart test İTT ile daha güçlü korele olduğu bulunmuştur (65).

ACTH stimülasyon testi sonrası normal veya düşük kortizol cevabının ayırımında kullanılacak pik kortizol düzeyi hakkında fikir birliği olmamakla birlikte test sırasında herhangi bir zamanda kortizol değerinin 20 µg /dl nin üstünde olması genellikle pozitif cevap olarak kabul edilmektedir. 18 µg/dl nin üstündeki değerlerin %100 sensitivite, %80-100 spesifite sağladığı bildirilmiştir (68). Karaca ve arkadaşları 1 µg ve 250 µg için pik kortizol cut-off değeri 18µ/dl aldığıında sensitivite %86, %98,2 hesaplamışlardır (113). Çalışmamızda cutt-off değer 18 µ/dl alındığında 8 hastada cevap yok, 12 hastada ve tüm kontrollerde cevap vardı. Bir meta-analizde 1 µg için HPA yetmezliğini en iyi tahmin etmede en düşük değer 16 µg/dl pik kortizol cevabı olduğunu önermişlerdir (114). Bu çalışmada cut-off değer 16 µg/dl alındığında kontrol grubunda tüm katılımcılarda ve 13 KBAS hastasında cevap var iken, 7 hastada cevap yoktu. Karaca ve arkadaşları sağlıklı

insanlarda 1 µg ACTH için elde edilen en düşük pik kortizol cevabının 12,5 µg/dl bulmuşlardır. Cut-off değeri 12,5 µg/dl alındığında KBAS grubunda 2 hastada cevap yoktu, 18 hasta ve tüm kontrollerde cevap vardı.

Hipotalamo-pitüiter-adrenokortikal aks hormonlarının günlük bir ritmi vardır. Sabah saat 6:00- 8:00'de en yüksek düzeyde iken öğlene dek hızla azalır ve gece yarısına dek yavaşça düşmeye devam eder (79). Blackman ve arkadaşlarının RA'lı hastalarda DHEAS ve kortizol sirkadien ritmini incelediği bir çalışmada; aktif RA'lı hastalarda diüurnal DHEAS ve kortizol sekresyonunda relatif bozulma görülmüştür (115). Kollajen ilişkili artrit rat madollerinde ACTH, kortikosteron, TNF-α, IL-1, IL-6 seviyelerine sirkülasyonda saat 00-24 arası 6 saatte bir bakılmıştır. Hormonların ve sitokinlerin sirkadiyen ritminde, HPA aksdaki defektif fonksiyona bağlı anormallik gösterilmiştir (116). Çalışmamızda KBAS hastaları ve kontrol grubunda gün içinde bakılan (6:00, 12:00, 18:00, 24:00) kortizol seyrilerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmada KBAS'lı hastaların bazal kortizol değerleri ve 1 mg'lık DST'ye kortizol cevapları kontrollerle benzer bulundu. DST sonrası kontrol grubu ile benzer kortizol cevapları elde edilmesi ve kortizol seviyelerinin normal tesbit edilmesinin bir hiperkortizoleminin olmadığını oldukça net olarak gösterir.

Akut stres durumlarında DHEAS gibi nörosteroidler artarken, kronik strese cevap olarak azaldığı bildirilmiştir. DHEAS'ın düşük seviyeleri inflamatuvar barsak hastalığı, RA gibi inflamatuvar hastalıklarda; CFS, FMS gibi kronik ağrılı sendromlarda, duyu durum bozukluklarında gösterilmiştir. DHEA'nın hayvan modellerinde strese oluşan fizyolojik cevabı ters çevirdiği gösterilmiştir (107).

HPA fonksiyonunu değerlendirmede DHEAS'ın prognostik değeri tartışmalı kalırken, İTT hala altın standarttır. DHEAS'ın sekresyonu parsiyel ACTH'nin kontrolü altındadır, plazmada uzun süre bulunur, çok az sirkadiyen ritim değişimine uğrar (90). Bu yönüyle aslında adrenal bezlerin fonksiyonunu değerlendirmede glukokortikoidlerden daha güvenilir bilgi verir (89). Dehidroepiandrosteron ve metaboliti dehidroepiandrosteron sülfat adrenal androjenin öncülleridir (90). Adrenal fonksiyonları değerlendirmede DHEAS ölçümlerinin tanısal değerini araştıran net

veriler yoktur. Nasrallah ve arkadaşlarının çalışmasında büyük hipofiz tümörü olan hastalarda HPA fonksiyonunu için belirteç olan DHEAS seviyelerini araştırmışlar, İTT’i referans alarak, normal ve bozuk HPA akslı hastalarda DHEAS düzeylerini yaş ve cinsiyete göre değerlendirmişler ve hipofiz kitleli hastalarda DHEAS seviyelerini düşük bulmuşlardır. HPA fonksiyonlarını ölçmede DHEAS’ın güvenilir prognostik parametre olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (89)

Çalışmamızda da HPA yetmezliği olduğu düşünülen hastalarda DHEAS araştırıldı. DHEAS’ın sekresyonu için ön hipofizden salınan ACTH primer uyandır ve sentetik ACTH kullanılarak yapılmış çalışmalar da vardır (94). Çalışmamızda, HPA aksın dinamik değerlendirilmesi için 250 µg ACTH testi sonrası DHEAS’ın kan seviyeleri ölçüldü. Cinsiyet bağımlı DHEAS değerleri değiştiği için, erkek ve kadınların DHEAS değerlerini gruplararası karşılaştırdığımızda, anlamlı bir farklılık tesbit edemedik. 172 kadının 7 yıl periodunda takip edildiği bir prospektif çalışmada, menopozal değişiklikler ile DHEAS seviyeleri arasında korelasyon bulunamamıştır ve DHEAS seviyeleri gonadal disfonksiyon durumundan bağımsız görünmektedir (117). Küçük sayıda katılımcılardan elde edilen veriler, ACTH bağımlı adrenal androjen artışının gençlerde daha fazla, yaşlılarda ise bozulmuş olduğunu göstermiştir (94). Oysaki kortizol cevabı yaş ile değişmez. Çalışmamızda belkide hastalar orta-ileri yaşta olduğu için HPA aksın fonksiyonunun DHEAS ile değerlendirilmesinin uygun olmadığını düşündük.

Hastaların bazal kortizol seviyesi ile hastalık süresi arasında anlamlı derecede olmasa da negatif korelasyon bulunmaktadır. Bu bulgu hastalık kornikleştikçe bazal kortizol düzeylerinin azaldığı ve stres uzadıkça HPA aksın azalmış aktivasyonu ile sonuçlandığı görüşünü desteklemektedir. KBAS grubunda anlamlı derecede bazal kortizol seviyeleri ile VAS skorları arasında negatif korelasyon bulunması ağrı şiddeti ile hipokortizolemi arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Kortizol seviyelerinde ve glukokortikoid reseptör fonksiyonlarında oynamalar ağrı eşiğinde değişim, fiziksel semptomlarda azalma veya artmaya neden olabilir. KBAS’ta görülen kognitif bozukluk ve kişilik değişiklikleri hipokortizolemi ile de açıklanabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, KBAS hastalarının bazal hormonlar ile birlikte HPA aksını birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. 250 µg gibi suprafizyolojik dozla adrenal uyarımının olması adrenal patolojileri gizleyebilir. 1 µg gibi fizyolojik dozlarda adrenal uyarıldığında cevabın olmaması patolojiyi ortaya çıkarır. Bu çalışmanın sonuçları KBAS patofizyolojisinde öne sürülen nöroendokrin sistem disfonksiyonun olabileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak KBAS'lı hastalarda gösterdiğimiz HPA aks bozukluğuna ilişkin hormonal disregülasyon mu KBAS'a neden oluyor, yoksa KBAS mı bu rahatsızlıkları doğuruyor sorusunun cevabı tam olarak belli değildir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; premenopozal, postmenopozal hasta sayısının az olması ve özellikle kadın olguların FSH, LH, E2 ölçümlerinin, daha standartize olması açısından menstruel siklus folliküler fazında yapılmamış olmasıdır. Bir diğer kısıtlılığı ise HPA aks değerlendirmede altın standart test olan insülin hipoglisemi testinin uygulanmamasıdır. Ancak testin uygulanma zorluğu, pahalı oluşu ve riskleri nedeniyle etik sorunlarında göz önünde tutulmasında faydalı vardır.

Bu araştırma, KBAS tip 1'li hastaların hormonal değerlendirilmesini içerdiği için etyopatogenezi ortaya koyma ve bu yönde tedavi girişimlerinin belirlenebilmesi açısından önemli katkı sağlama potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle KBAS hastalarındaki HPA aks bozukluğunu daha iyi değerlendirmek için bu sonuçların daha büyük hasta grubundan oluşan kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. KBAS tip 1 ve kontrol grubunun demografik verileri (yaş, cinsiyet, BKİ) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
2. KBAS tip 1 ve kontrollerin hepsinin ESH, CRP, RF, tam kan sayımı, total biyokimya değerleri normal sınırlardaydı.
3. KBAS tip 1 ve sağlıklı kontrol grubu arasında TSH, ACTH, bazal kortizol düzeyleri açısından fark bulunmadı ($p>0,05$).
4. KBAS tip 1'li grupta ALP, sT4 düzeyleri kontrollerden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$).
5. KBAS tip 1 kadın hastalar ile sağlıklı kadınlar arasında, serum E2, FSH, LH, SHBG, PRL değerleri açısından fark bulunmadı ($P>0,05$).
6. KBAS tip 1 erkek hastalar ile sağlıklı erkekler arasında serum T, FSH, LH, SHBG, PRL değerleri açısından fark bulunmadı ($P>0,05$).
7. KBAS tip 1'li hastaların 1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., 120. dakikalara göre verdikleri kortizol cevapları, tüm dakikalarda kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$).
8. Hasta ve kontrol grubunda 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol cevapları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

vardı ve KBAS tip 1 grubunda kortizol seviyesi daha düşük bulundu ($p<0,05$).

9. 1 μg ACTH stimölasyon testi sırasındaki kortizol seyir grafiğinden hesaplanan ortalama eğri altında alan değerleri karşılaştırıldığında; KBAS tip 1'li hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($P<0,05$).
10. KBAS tip 1'li hastaların 250 μg ACTH stimölasyon testine dakikalara göre verdikleri kortizol ve DHEAS yanıtları değerlendirildiğinde tüm dakikalarda kontrol grubundakiler ile benzerdi ($p>0,05$).
11. Dekametazon supresyon testine, KBAS tip 1 grubunda kontrol grubundakine benzer suprese edilebilmiş kortizol yanıtları görüldü. Baskılanamayan hiperkortizolemik bir yanıt bulunmadı.
12. KBAS tip 1 ve kontrol gruplarında saat 06:00, 12:00, 18:00, 24:00'da ölçülen kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
13. KBAS tip 1 ile ilişkili ağrı skoru VAS ile bazal kortizol seviyeleri arasında negatif yönde bir korelasyon vardı ($r:-0.523$). Bazal kortizol oranı düşük olanların VAS skorları daha yüksekti.

7. KAYNAKLAR

1. Kışhner S, Rothaermel BJ. Complex regional pain syndrome. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2011;57:156-64.
2. Kabayel D, Özdemir F, Yavuz S. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu. Türkiye Klinikleri Dergisi. 2012;5:1:51-7.
3. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol. 2009 Jul;5(7):374-81.
4. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology. 2000 Jan;25(1):1-35.
5. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. Stress. 2007 Mar;10(1):13-25.
6. Kirnap M, Colak R, Eser C, Ozsoy O, Tutus A, Kelestimur F. A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Oct;55(4):455-9.
7. Demir H, Tanriverdi F, Ozogul N, Calis M, Kirnap M, Durak AC, et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in untreated patients with polymyalgia rheumatica and healthy controls. Scand J Rheumatol. 2006 May-Jun;35(3):217-23.
8. Kozanoğlu. ME, Sur. S. Refleks Sempatik Distrofi Sendromu. T Klin FTR. 2001;1:189-96.
9. Atkins RM. Complex regional pain syndrome. J Bone Joint Surg Br. 2003 Nov;85(8):1100-6.

10. Harden RN. Complex regional pain syndrome. *Br J Anaesth*. 2001 Jul;87(1):99-106.
11. Harden RN, Bruehl SP. Diagnosis of complex regional pain syndrome: signs, symptoms, and new empirically derived diagnostic criteria. *Clin J Pain*. 2006 Jun;22(5):415-9.
12. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2007 May-Jun;8(4):326-31.
13. De Mos M, De Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007 May;129(1-2):12-20.
14. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. 2003 May;103(1-2):199-207.
15. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993 Oct 23;342(8878):1012-6.
16. Cordon FC, Lemonica L. [Complex regional pain syndrome: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic tests and therapeutic proposals.]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002 Sep;52(5):618-27.
17. Raja SN, Grabow TS. Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). *Anesthesiology*. 2002 May;96(5):1254-60.
18. Sarangi PP, Ward AJ, Smith EJ, Staddon GE, Atkins RM. Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 1993 May;75(3):450-2.
19. Torregrosa JV, Campistol JM. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in renal transplant patients. A mysterious and misdiagnosed entity. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Jun;14(6):1364-5.

20. Shinya K, Lanzetta M, Conolly WB. Risk and complications in endoscopic carpal tunnel release. *J Hand Surg Br.* 1995 Apr;20(2):222-7.
21. Phelps RG WS. Reflex sympathetic dystrophy. *international journal of Dermatology* 2000;39:481-6.
22. Wesseldijk F, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, Niehof SP, Zijlstra FJ. Six years follow-up of the levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:469439.
23. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology.* 2010 Sep;113(3):713-25.
24. Harden RN, Duc TA, Williams TR, Coley D, Cate JC, Gracely RH. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin J Pain.* 1994 Dec;10(4):324-30.
25. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain.* 2001 Mar;124(Pt 3):587-99.
26. Mc Bride AR. Complex Regional Pain Syndrome. *Curr Orthop.* 2005;19:155-56.
27. Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain.* 1999 Mar;80(1-2):171-7.
28. Van der Laan L, Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? *Hand Clin.* 1997 Aug;13(3):373-85.
29. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF-alpha? *Neurology.* 2005 Jul 26;65(2):311-3.
30. Pham T, Lafforgue P. Reflex sympathetic dystrophy syndrome and neuromediators. *Joint Bone Spine.* 2003 Feb;70(1):12-7.

31. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. 2006 Feb;120(3):235-43.
32. Maihofner C, Neundorfer B, Birklein F, Handwerker HO. Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome. *J Neurol*. 2006 Jun;253(6):772-9.
33. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):693-701.
34. Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurol*. 2003 Nov;2(11):687-97.
35. Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain*. 1998 Jun;14(2):143-7.
36. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, Egbrink MG. Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. *Anesthesiology*. 2000 Jun;92(6):1653-60.
37. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Complex regional pain syndrome: diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord*. 2003 Feb;41(2):61-75.
38. Reinders MF, Geertzen JH, Dijkstra PU. Complex regional pain syndrome type I: use of the International Association for the Study of Pain diagnostic criteria defined in 1994. *Clin J Pain*. 2002 Jul-Aug;18(4):207-15.
39. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010 Aug;150(2):268-74.
40. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: a review. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Jul-Aug;10(4):401-9.

41. Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR. Complex regional pain syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2002 Feb;77(2):174-80.
42. Turner-Stokes L. Reflex sympathetic dystrophy--a complex regional pain syndrome. *Disabil Rehabil.* 2002 Dec 15;24(18):939-47.
43. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, Carr DB, Harden RN, Hassenbusch SJ, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract.* 2002 Mar;2(1):1-16.
44. Severens JL, Oerlemans HM, Weegels AJ, van 't Hof MA, Oostendorp RA, Goris RJ. Cost-effectiveness analysis of adjuvant physical or occupational therapy for patients with reflex sympathetic dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999 Sep;80(9):1038-43.
45. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC, et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol.* 2010;10:20.
46. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2006 Dec 26;67(12):2129-34.
47. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain.* 2004 Mar;108(1-2):192-8.
48. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford).* 2003 Jan;42(1):97-101.
49. Swart CM, Stins JF, Beek PJ. Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Eur J Pain.* 2009 Oct;13(9):902-7.
50. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther.* 2004 Jul;26(7):951-79.

51. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand.* 1982;148(8):653-5.
52. Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol.* 1994 Nov;36(5):728-33.
53. Tanata H MT. Vitamin C as a radical scavenger in the treatment of extensive burns. *Int Intensive Care* 1999;6:146-52.
54. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1997 Mar;56(3):201-4.
55. Mackey S, Feinberg S. Pharmacologic therapies for complex regional pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2007 Feb;11(1):38-43.
56. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Dec;9(6):787-93.
57. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007 Dec;8(4):289-300.
58. Stewart, editor. *The adrenal cortex.* 10th ed. Philadelphia: Saunders Co.; 2003
59. Findling JW AD, Tyrcell JB., editor. *Glucocorticoids and adrenal androgens.* 5th edition ed. London: Prentice-Hall International Inc.; 1997.
60. Loriaux, editor. *The adrenal cortex.* Philadelphia: Saunders Co.; 2004.
61. Bose M, Olivian B, Laferrere B. Stress and obesity: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 Oct;16(5):340-6.
62. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Oct;79(4):923-31.

63. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Feb;26(2):221-6.
64. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*. 1993;28(1-2):76-81.
65. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F, Selcuklu A, Unluhizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3713-9.
66. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Feb;44(2):141-6.
67. Borm K, Slawik M, Seiler L, Flohr F, Petrick M, Honegger J, et al. Is the plasma ACTH concentration a reliable parameter in the insulin tolerance test? *Eur J Endocrinol*. 2003 Dec;149(6):535-41.
68. Kelestimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest*. 1995 Dec;18(11):823-6.
69. Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet*. 1988 May 28;1(8596):1208-10.
70. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Sep;49(3):287-92.

71. Shankar RR, Jakacki RI, Haider A, Lee MW, Pescovitz OH. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skull-based tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1995-8.
72. Lebrethon MC, Naville D, Begeot M, Saez JM. Regulation of corticotropin receptor number and messenger RNA in cultured human adrenocortical cells by corticotropin and angiotensin II. *J Clin Invest.* 1994 Apr;93(4):1828-33.
73. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Feb;44(2):151-6.
74. Hudson M, Cleare AJ. The 1microg short Synacthen test in chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Nov;51(5):625-30.
75. Dickstein G. High-dose and low-dose cosyntropin stimulation tests for diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2004 Feb 17;140(4):312-3; author reply 3-4.
76. Landon J, James VH, Wharton MJ, Friedman M. Threshold adrenocortical sensitivity in man and its possible application to corticotrophin bioassay. *Lancet.* 1967 Sep 30;2(7518):697-700.
77. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Apr;80(4):1301-5.
78. Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, Honour JW, Brook CG. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol.* 1991 Sep;130(3):475-9.
79. Orth D, Kovacs W, editors. The adrenal cortex. In *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998.
80. Orme SM, Price A, Weetman AP, Ross RJ. Comparison of the diagnostic utility of the simplified and standard i.m. glucagon stimulation test (IMGST). *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Dec;49(6):773-8.

81. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E, Bellone J, Cardinale G, Aimaretti G, et al. Glucagon stimulates GH secretion after intramuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *J Endocrinol Invest.* 1994 Dec;17(11):849-54.
82. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J, Broglio F, Lanfranco F, Giordano R, et al. Influence of galanin and serotonin on the endocrine response to Hexarelin, a synthetic peptidyl GH-secretagogue, in normal women. *J Endocrinol Invest.* 1998 Nov;21(10):673-9.
83. Goodwin PM, Capildeo R, Harrop JS, Marks V, Rose FC. The metabolic and hormonal response to glucagon. Part 1. Normal subjects. *J Neurol Sci.* 1976 Mar;27(3):373-80.
84. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 May;40(5):603-9.
85. Staub JJ, Noelpp B, Girard J, Baumann JB, Graf S, Ratcliffe JG. The short metyrapone test: comparison of the plasma ACTH response to metyrapone and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979 Jun;10(6):595-601.
86. Cunningham SK, Moore A, McKenna TJ. Normal cortisol response to corticotropin in patients with secondary adrenal failure. *Arch Intern Med.* 1983 Dec;143(12):2276-9.
87. Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, Hadden DR, Leslie H, Sheridan B, et al. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Sep;53(3):309-12.
88. Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Sternberg EM, et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Sep;79(3):848-53.

89. Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5293-8.
90. Fischli S, Jenni S, Allemann S, Zwahlen M, Diem P, Christ ER, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):539-42.
91. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol.* 2009 Jan;30(1):65-91.
92. Dhatariya KK, Nair KS. Dehydroepiandrosterone: is there a role for replacement? *Mayo Clin Proc.* 2003 Oct;78(10):1257-73.
93. Van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Jan;165(2):97-110.
94. Leowattana W. DHEAS as a new diagnostic tool. *Clin Chim Acta.* 2004 Mar;341(1-2):1-15.
95. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med.* 2003 Jun 17;138(12):980-91.
96. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40.
97. Baron R, Fields HL, Janig W, Kitt C, Levine JD. National Institutes of Health Workshop: reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndromes--state-of-the-science. *Anesth Analg.* 2002 Dec;95(6):1812-6.
98. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005 Nov;30(10):1010-6.

99. Eyigor S, Kirazli Y. Fibromyalgia syndrome from the perspective of neuropathic pain. *Agri*. 2008 Jan;20(1):8-12.
100. Mazzoccoli G, Carughi S, Sperandeo M, Paziienza V, Giuliani F, Tarquini R. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Apr-Jun;25(2):249-57.
101. Barnett AH, Donald RA, Espiner EA. High concentrations of thyroid-stimulating hormone in untreated glucocorticoid deficiency: indication of primary hypothyroidism? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Jul 17;285(6336):172-3.
102. De Mos M, Huygen FJ, Stricker BH, Dieleman JP, Sturkenboom MC. Estrogens and the risk of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Jan;18(1):44-52.
103. Aloisi AM, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. *Horm Behav*. 2006 Jun;50(1):1-7.
104. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*. 1998 Jul;25(7):1374-81.
105. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. The low dose ACTH test in chronic fatigue syndrome and in health. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Jun;48(6):733-7.
106. Hedman M, Nilsson E, de la Torre B. Low blood and synovial fluid levels of sulpho-conjugated steroids in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Jan-Feb;10(1):25-30.
107. Guilliams T.G. EL. Chronic stress and the HPA axis: Clinical assesment and Therapeutic considerations. Point institute of nutraceutical research. 2010;9,:1-12.
108. Fecho K, Valtschanoff JG. Acute inflammatory and neuropathic pain in Lewis and Fischer rats. *J Neuroendocrinol*. 2006 Jul;18(7):504-13.

109. Hellhammer DH, Wade S. Endocrine correlates of stress vulnerability. *Psychother Psychosom.* 1993;60(1):8-17.
110. Geiss A, Rohleder N, Kirschbaum C, Steinbach K, Bauer HW, Anton F. Predicting the failure of disc surgery by a hypofunctional HPA axis: evidence from a prospective study on patients undergoing disc surgery. *Pain.* 2005 Mar;114(1-2):104-17.
111. Blackwell GJ, Carnuccio R, Di Rosa M, Flower RJ, Langham CS, Parente L, et al. Glucocorticoids induce the formation and release of anti-inflammatory and anti-phospholipase proteins into the peritoneal cavity of the rat. *Br J Pharmacol.* 1982 May;76(1):185-94.
112. Maihofner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol.* 2010 May;17(5):649-60.
113. Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, Kula M, Unluhizarci K, Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary.* 2011 Jun;14(2):134-40.
114. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4245-53.
115. Blackman MR, Muniyappa R, Wilson M, Moquin BE, Baldwin HL, Wong KA, et al. Diurnal secretion of growth hormone, cortisol, and dehydroepiandrosterone in pre- and perimenopausal women with active rheumatoid arthritis: a pilot case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):R73.
116. Li S, Lu A, Li B, Wang Y. Circadian rhythms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and cytokines of collagen induced arthritis in rats. *J Autoimmun.* 2004 Jun;22(4):277-85.

117. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2832-8.

T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Dr. Nimet BAHADIR'a ait, "Refleks Sempatik Distrofi (Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1) Hastalarında Hipotalamo –Pitüiter– Adrenokortikal Aksın Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 3.9/2012

Başkan

Prof.Dr. Hüseyin DEMİR
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD.
Dip. No: 90AA089
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

İmza

Üye

Prof. Dr. Salih ÖZGÖCMEN
Beyin Üzerine Tıp Fakültesi Hastaneleri
FTR ve Algoloji Uzmanı
Dip. No: 7772

Üye

Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ
E.Ü. Tıp Fakültesi Hastaneleri
FTR ve Algoloji Uzmanı
Dip. Tek. No: 73620