



**T. C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ORAK HÜCRE HASTALIĞI OLAN HASTALARIMIZDA  
NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞININ VE KLİNİK/LABORATUVAR  
BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe GÖVCE**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hasan KAYA**

**HATAY-2020**

**T. C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ORAK HÜCRE HASTALIĞI OLAN HASTALARIMIZDA**  
**NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞININ VE KLİNİK/LABORATUVAR**  
**BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe GÖVCE**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Hasan KAYA**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ İÇ  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRE HASTALIĞI OLAN HASTALARIMIZDA NÖROPATİK AĞRI  
SIKLIĞININ VE KLİNİK/LABORATUVAR BULGULARLA İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe GÖVCE

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Prof. Dr. Hasan KAYA  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Hasan KAYA.....(İmza)
2. Doç. Dr. Gül İLHAN .....(İmza)
3. Doç. Dr. Mahmut YERAL .....(İmza)



### III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER .....	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ .....	vii
VII. TEŞEKKÜR .....	ix
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Orak Hücre Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2 Çeşitleri.....	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	5
2.1.4 Patogenez .....	6
2.1.5 Klinik .....	8
2.1.6 Tanı .....	12
2.1.7 Tedavi .....	13
2.1.8 Orak Hücre Hastalığında Kök Hücre Transplantasyonu .....	15
2.1.9 Orak Hücre Hastalığında Gen Tedavisi .....	16
2.1.10 Orak Hücre Hastalığında Yeni Tedavi Yöntemleri .....	16
2.2. Nöropatik Ağrı .....	16
2.2.1. Tanım .....	16
2.2.2. Nöropatik Ağrı Nedenleri .....	17
2.2.3. Semptomlar .....	18
2.2.4. Nöropatik Ağrı Değerlendirme Yöntemleri.....	18
2.2.5. Tedavi .....	20
2.3. Orak Hücre Hastalığı ve Nöropatik Ağrı .....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
3.1. Hasta Populasyonu .....	22

3.2. Anket Çalışmaları.....	22
3.3. Laboratuvar Çalışmaları .....	22
3.4. İstatistiksel Analiz .....	23
3.5. Etik ve Hasta Onayı.....	23
4. BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA .....	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	35
7. KAYNAKLAR .....	36
8.EKLER.....	40
9. ÖZGEÇMİŞ .....	41



## IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Normal kişi ve orak hücre hastalarındaki hemoglobın tiplerinin karşılaştırılması.....	3
Tablo 2. Non-narkotik analjezikler .....	14
Tablo 3. Zayıf narkotik analjezikler.....	14
Tablo 4. Kuvvetli narkotik analjezikler .....	14
Tablo 5. 2 yaş üzerindeki orak hücre hastalığı olan hastalarda Hidroksiüre başlanması önerilen yada hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar .....	15
Tablo 6. Nöropatik ağrı nedenleri .....	17
Tablo 7. Nöropatik ağrıda kullanılan temel ilaçların başlıca etki mekanizmaları. ....	20
Tablo 8. Katılımcıların cinsiyeti .....	24
Tablo 9. Katılımcıların yaş bilgileri .....	24
Tablo 10. Hastaların ilaç tedavileri .....	25
Tablo 11. Hastaların klinik bulguları .....	25
Tablo 12. Hastaların laboratuvar verileri .....	25
Tablo 13. Tüm katılımcıların ölçeklerden aldıkları puanlar .....	26
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubun ölçeklerden aldıkların puanların analizi.....	26
Tablo 15. LANNS ölçeğine göre nöropatik ağrının iki grup açısından değerlendirilmesi.....	27
Tablo 16. LANNS ölçeğine göre nöropatik ağrının iki grup açısından değerlendirilmesi.....	27
Tablo 17. Pain Detect ölçeğine göre nöropatik ağrının iki grup açısından değerlendirilmesi.....	27
Tablo 18. LANNS ölçeğine göre nöropatik ağrı sıklığı ile bazı değişkenlerin analizi...28	
Tablo 19. DN-4 ölçeğine göre nöropatik ağrı sıklığı ile bazı değişkenlerin analizi .....	28
Tablo 20. Pain Detect ölçeğine göre nöropatik ağrı sıklığı ile bazı değişkenlerin analizi .....	29

## V. ŐEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Orak hücre hastalığı olan hastaların dağılımı . .....5
- Şekil 2. Orak hücre hastalığında eritrositlerin elektron mikroskoptaki görüntüsü. ....6
- Şekil 3. Normal ve oraklaşmış eritrositin Şematik görünümü.....7



## VI. KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AGS</b>	: Akut göğüs sendrom
<b>BMP</b>	: Bone morphogenetic protein
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>DN 4</b>	: Douleur neuropathique 4 questions
<b>G6PD</b>	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği
<b>Gln</b>	: Glisin
<b>Glu</b>	: Glutamik asit
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HbC</b>	: Hemoglobin C
<b>HbD</b>	: Hemoglobin D
<b>HbF</b>	: Hemoglobin F
<b>HbS</b>	: Hemoglobin S
<b>HPLC</b>	: High-performance liquid chromatography
<b>IASP</b>	: Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain)
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immünglobulin
<b>İB</b>	: İndirekt bilirubin
<b>LANSS</b>	: Leeds assesment of neuropathic sympotms and signs
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>Lys</b>	: Lizin
<b>MCHC</b>	: Mean corpuscular hemoglobin concentration
<b>MCV</b>	: Mean corpuscular volume
<b>MM</b>	: Multipl miyelom
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NPA</b>	: Nöropatik ağrı
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NSAİ</b>	: Non-steroid anti inflamatuvar
<b>OHA</b>	: Orak hücreli anemi
<b>PD-Q</b>	: Pain detect

<b>RDW</b>	: Red cell distribution width
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor beta
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>Val</b>	: Valin
<b>WM</b>	: Waldenström makroglobulinemisi



## VII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime büyük katkı sağlayan, klinik tecrübesi ile yol gösteren, yardımını esirgemeyen, tez danışmanım olan çok saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan Kaya'ya,

Bu süreçte varlığıyla, bilgisiyle ve klinik tecrübesiyle her zaman desteğini hissettiğim sayın Doç. Dr. Gül İlhan'a

Asistanlık eğitimim boyunca bana katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma, kıymetli İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, büyüklerime, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, sekreter arkadaşlarıma,

Çalışmamın yapım aşamasında emeği olan Prof. Dr. İsmet Melek'e,

Tez sürecinde bana katkı sunan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Karadağ'a,

Bu yaşıma kadar her zaman yanımda olan, maddi manevi her türlü ihtiyacımı gideren canım aileme ve eşime ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ayşe GÖVCE**

## VIII. ÖZET

### ORAK HÜCRE HASTALIĞI OLAN HASTALARIMIZDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞININ VE KLİNİK/LABORATUVAR BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Orak hücre hastalığı (OHH) dünyada en sık görülen hereditör hemoglobin hastalığı olup bu hastalıkta vazooklüzyona bağlı ağrılar olmaktadır. Bu ağrılarının etyolojisinde çoğunlukla vazooklüzyon olmakla birlikte bazılarında nöropatik ağrının (NPA) da eşlik ettiği düşünülmektedir. Nöropatik ağrı birçok ölçek kullanılarak tespit edilebilmektedir. LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), DN-4(Douleur Neuropathique 4 questions) ve Pain Detect (PDQ) en sık kullanılan ölçeklerdir. Çalışmamızın amacı, bu 3 ölçeği kullanarak kliniğimizde takip edilen OHH olan hastalarımızda NPA sıklığını saptamak ve hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Orak hücreli hastalığı ile takip edilen 56 hasta ile 56 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Her iki gruba da LANSS, DN-4 ve Pain Detect ölçekleri uygulandı. Elde edilen veriler SPSS 21 paket programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında her 3 ölçek için de puansal ortalamalarda hastalarda daha yüksek olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (her biri için;  $p=0,000$ ). Ölçekler NPA'nın varlığına göre kıyaslandığında; aynı şekilde hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde NPA varlığı tespit edildi (her biri için  $p=0,000$ ). Nöropatik ağrısı olan orak hücre hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde; kadınlar, ek hastalığı olanlar, hidroksiüre (HU) kullananlar, folik asit (FA) kulanmayanlar, yıllık kriz sayısı 3'ün altında olanlar ve CRP düzeyi 5'in altında olan hasta gruplarında daha sık nöropatik ağrı olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hastalarda NPA'nın daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak Orak hücre hastaları kendi aralarında klinik ve laboratuvar verileriyle kıyaslandığında NPA yönünden anlamlı fark gözlenmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Orak Hücre Hastalığı, Nöropatik Ağrı, LANSS, DN-4, Pain Detect



## IX. ABSTRACT

### FREQUENCY OF NEUROPATHIC PAIN IN SICKLE CELL DISEASE PATIENTS AND INVESTIGATION OF RELATIONSHIP WITH CLINICAL / LABORATORY FINDINGS

**Aim :** Sickle cell disease (SCD) is the most common hereditary hemoglobin disease in the world and this disease causes pain due to vasoocclusion.

Although vasoocclusion is the etiology of these pains, it is thought that some of them are accompanied by neuropathic pain (NPA). Neuropathic pain can be detected using many scales. LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), DN-4 (Douleur Neuropathique 4 questions) and Pain Detect (PDQ) are the most commonly used scales. The aim of our study is to determine the frequency of NPA in our patients with OHD followed up in our clinic using these 3 scales and to evaluate the relationship between our patients and clinical and laboratory findings.

**Materials and Methods:** 56 patients followed up with sickle cell disease and 56 healthy volunteers were included in the study. LANSS, DN-4 and Pain Detect scales were applied to both groups. The data obtained were analyzed using SPSS 21 package program.

**Results:** When the patient and control groups were compared, a statistically significant difference was found for all 3 scales, with the mean scores being higher in the patients ( $p = 0,000$  for each). When the scales are compared according to the presence of NPA; likewise, the presence of NPA was detected in patients significantly compared to the control group ( $p = 0,000$  for each). When sickle cell patients with neuropathic pain are evaluated within themselves; it was observed that neuropathic pain was more common in women, patients with comorbidities, those using hydroxyurea (HU), those who did not use folic acid (FA), those with an annual crisis number below 3

and patients with a CRP level below 5. However, this difference was not statistically significant ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** When the patient and the control group were compared, it was found that NPA was seen at a higher rate in patients. However, when sickle cell patients were compared with clinical and laboratory data, no significant difference was observed in terms of NPA.

**Key words:** Sickle Cell Disease, Neuropathic Pain, LANSS, DN-4, Pain Detect



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre hastalığı **hemolitik anemi ile seyreden bir grup herediter bir hemoglobin hastalığıdır**. Orak hücreli anemi (OHA) ise bu hastalığın bir alt grubudur. Beta globin zincirindeki valinin glutamik asitle yer değiştirmesiyle anormal bir hemoglobin olan hemoglobin S (HbS) oluşur. Deoksijenizasyon olduğu durumda HbS'de polimerizasyon gerçekleşir ve bunun sonucunda eritrositlerde oraklaşmalar başlar. Hastalığın kliniğinde anemi, vazookluziv ağrılı krizler, **çoklu** organ hasarı ve erken ölümler görülmektedir (1, 2) .

Orak hücre hastalığı **(OHH) dünyada belli bölgelerde sık görülmektedir**. Yunanistan'ın kuzeyinde, İtalya'nın güneyinde ve Türkiye'nin güney bölgelerini kapsayan Akdeniz'e sınırı olan ülkelerde, Orta Doğu, Sicilya ve Hindistan'da çok sık görülmektedir. Türkiye de ise bu sıklık %0.3-0.6, özellikle Akdeniz-Çukurova bölgesinin bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e arasında değişir (3, 4).

Orak hücre hastalığı tanısı için sık kullanılan **hemoglobin** elektroforezi ve oraklaşma testidir. Yetersiz kalınan durumlarda High-performance liquid chromatography (HPLC) ile doğru ve hızlı tanı koymak mümkündür. Homozigot durumda olan hastalar genellikle bebeklik döneminde tanı alırlar. Heterozigot (Hb Sβ, Hb SC...) durumda olan hastalar ise daha ileri yaşlarda, ergenlik döneminde bulgu verir (5).

Orak hücre hastalığı tedavisi multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Birçok başlık altında incelenebilir. Antibiyotik tedavisi, kan transfüzyonu, ağrılı krizlerin yönetimi, kök hücre nakil tedavisi ve gen tedavisi olarak sıralanabilir.

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (IASP), 1994'de nöropatik ağrı **(NPA)** tanımını; sinir sistemindeki bir hasar olması ya da sinir sistemi fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan ağrı olarak yapmıştır (6). Bu tanımın diyagnostik spesifitesi

düşüktür, anatomik lokalizasyonu belirlemede kısıtlıdır. Treede ve arkadaşlarının yaptığı tanıma göre; NPA somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalıktır ya da herhangi bir hasar sonucu ortaya çıkan ağrıdır (7). Bu tanımlama günümüzde daha çok kullanılmaktadır. Somatosensoriyel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve titreşimin algılanmasına izin verir (8).

Nöropatik ağrının birçok nedeni tanımlanmıştır. Yaşlanan dünya nüfusu, artmış diyabetes mellitus insidansı ve kemoterapi sonrası kanserden sağ kalımın artması nedeniyle NPA insidansının artması beklenmektedir (9).

Orak hücre hastalığında akut ağrılar vazooklüzyon nedeniyle gelişen en sık komplikasyonlardır ve semptomatik tedaviye cevap verirler. Kronik ağrılar ise 3 ay ve daha süre devam eden ağrılar olup yaşam kalitesini düşürmektedir. Bunlar arasında NPA'lar sayılabilir. Nöropatik ağrılar somatosensör sistemi hasarının doğrudan bir sonucudur. Avrupa'daki hastaların yaklaşık % 7-8'inde NPA olduğu tahmin edilmektedir. Ağrı krizlerinde duyu yollarının aktivasyonu; vazooklüzyonun neden olduğu lokal iskemiye başlatabilir ve periferik sinir sisteminde yaralanmaya neden olabilir (10).

Bu çalışmada amaç; LANSS, DN-4 ve Pain Detect ölçeklerini kullanarak kliniğimizde takip edilen OHH olan hastalarımızda NPA'nın sıklığını saptamak ve hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkisini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Orak Hücre Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım

Hemoglobin, dokulara oksijeni getirmekle görevlidir. Eritrosite şekil verme ve eritrositin şeklini değiştirebilme yeteneği sağlar (11). Hemoglobin yapısında normalde 4 tane polipeptid zinciri ile 4 tane hem grubu bulunur. 2 tane alfa ve 2 tane beta zincirlerin birleşmesi **sonucu** polipeptid zincir meydana gelir. Yetişkin insanlarda asıl hemoglobin olarak Hemoglobin A (HbA) bulunur ve Hemoglobin A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>) oranı azdır. Fetüste ise Hemoglobin F (HbF), yüksek düzeyde bulunur ancak doğumdan sonra eritrosit içindeki miktarı azalır (Tablo 1)(12).

**Tablo 1.** Normal kişi ve orak hücre hastalarındaki hemoglobin tiplerinin karşılaştırılması.

Fenotip	Hemoglobin tipi	Yüzde (%)	Genotip
Normal erişkin	HbA HbF HbA <sub>2</sub>	96-98 0,5-0,8 1,5-3,2	2 $\alpha$ 2 $\beta$ 2 $\alpha$ 2 $\gamma$ 2 $\alpha$ 2 $\delta$
Orak hücre hastalığı (heterozigot)	HbAS	HbA: 60-65 HbS: 35-40 HbF: 2-20	2 $\alpha$ 1 $\beta$ 1 orak
Orak hücre anemisi (homozigot)	HbSS	HbS: 80-90 HbF: 2-20 HbA <sub>2</sub> : 2-4 HbA:yok	2 $\alpha$ 2 orak

Hemoglobinopatiler; hemoglobin sentezi aşamasında anormal bir durum gelişmesi sonucu oluşur. Hemoglobinopatiler 5 temel grupta incelenmektedir. En çok rastlanılan talasemiler ve **OHH'dir**. Orak hücre hastalığı, HbS ile beraber olan, otozomal resesif kalıtım gösteren bir **grup** hastalığı tanımlamaktadır (1). Orak hücre anemisi

(OHA) olarak adlandırılan ise HbS'in homozigot formudur. Diğer OHH çeşitlerinden en sık görülenler S/β talasemi, S/α talasemi, SC ve SD hastalığıdır (11,13).

### 2.1.2 Çeşitleri

**a) Orak hücre anemisi:** Orak hücre anemisi (OHA); HbS'in homozigot olan formudur. HbS, beta zincirinin NH<sub>2</sub> ucunda 6. amino asidi olan Glutamin yerine Valin geçmesi ile yani baz düzeyinde GAG yerine GTG gelmesi sonucu oluşur (1). Yapısal formülü, a<sub>2</sub>b<sub>2</sub> 6Glu-Val, veya a<sub>2</sub>b<sub>2</sub>S veya a<sub>2</sub>b<sub>2</sub> 6val dir. Taşıyıcılık formu; SA, homozigot formu; SS şeklindedir (1).

Homozigot formda olan HbS'de, oksijensiz kalınan durumlarda polimerizasyon gelişir. Katı kristal haline dönüşür. Eritrositler şekil değiştirerek; oval şeklinden yarımaya benzeri orak şekline dönüşür. Anormal şekil yapısına sahip olan eritrositler dalakta parçalanır. Aynı zamanda kan akışkanlığını azaltır ve küçük damarlarda trombüse neden olur (2).

**b) Hemoglobin SC hastalığı:** HbC varyantı, β-globin polipeptid zincirinde 6. pozisyondaki glutamik asit yerine lizin amino asitinin (β<sub>6</sub> Glu→Lys) geçmesiyle oluşmaktadır. Bu değişiklik eritrositin dikdörtgen şeklinde deforme olmasına ve kristalleşerek çökmesine neden olmaktadır. HbS/C heterozigot bireyler hemoglobin SC hastalığı olarak nitelendirilir. Bu hastalar orak hücre hastalığındaki klinik tabloyu gösterirler ancak orak hücreli anemiye göre daha hafiftir (14).

**c) Hemoglobin SD hastalığı:** HbD varyantında, β-polipeptid zincirinin 121. pozisyondaki glutamik asit yerine glisin amino asiti (β<sub>121</sub> Glu→Gln) geçmiştir. Hb S/D genotipli bireylerde orak hücre hastalığı kliniği görülür ve hemoglobin SD hastalığı olarak adlandırılır (14).

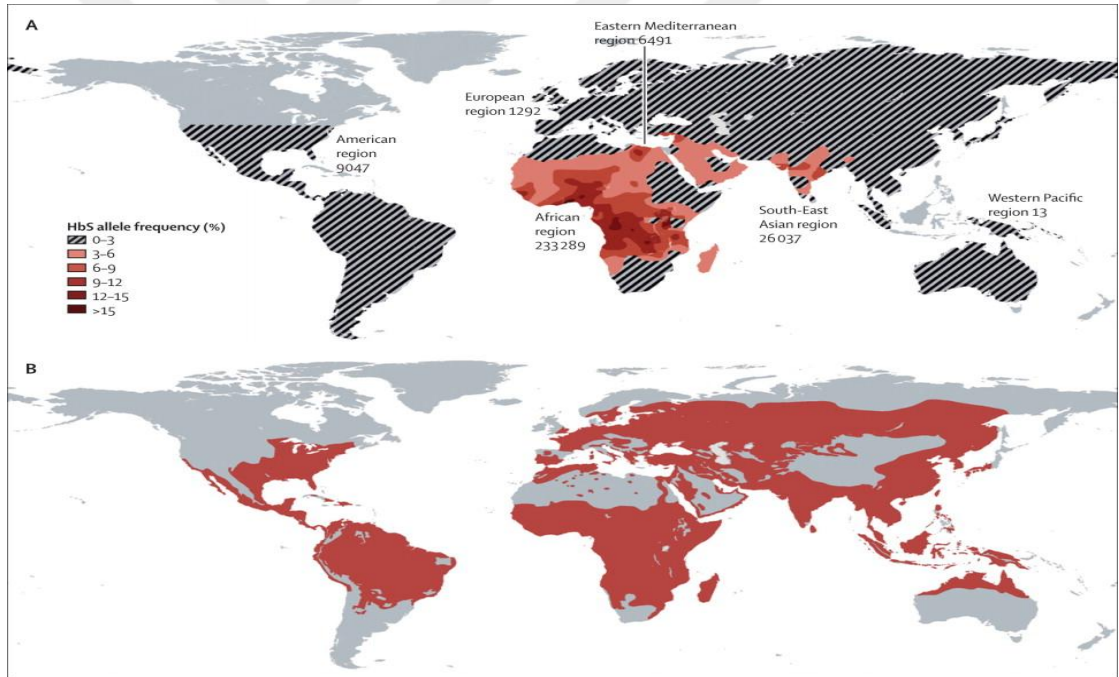
**d) Hemoglobin S/β talasemi:** Hemoglobin S geni ile başka bir hemoglobinopati olan β talasemi geninin birleşmesi sonucu ortaya çıkan hastalıktır. Orak hücre anemisine göre genellikle daha az sıklıkta görülür. Hafif ile orta dereceli mikrositik anemi ve genellikle kan yaymalarında target hücreler ile birlikte mevcuttur (15).

e)**Hemoglobin S/ $\alpha$  talasemi:** Hemoglobin S geni ile başka bir hemoglobinopati olan  $\alpha$  talasemi geninin birleşmesi sonucu ortaya çıkan hastalıktır (15).

### 2.1.3 Epidemiyoloji

Orak hücre hastalığı dünyada en sık görülen genetik hastalıklardan birisidir. Dünyada yılda 300.000 hasta çocuk dünyaya gelmektedir (16).

OHH; Yunanistan'ın kuzeyinde, İtalya'nın güneyinde ve Türkiye'nin güney bölgelerini kapsayan Akdeniz'e sınırı olan ülkelerde, Orta Doğu, Sicilya ve Hindistan'da da çok sık görülmektedir. Orta Afrika ise hastalığın en yaygın görüldüğü yerdir (16, 17).

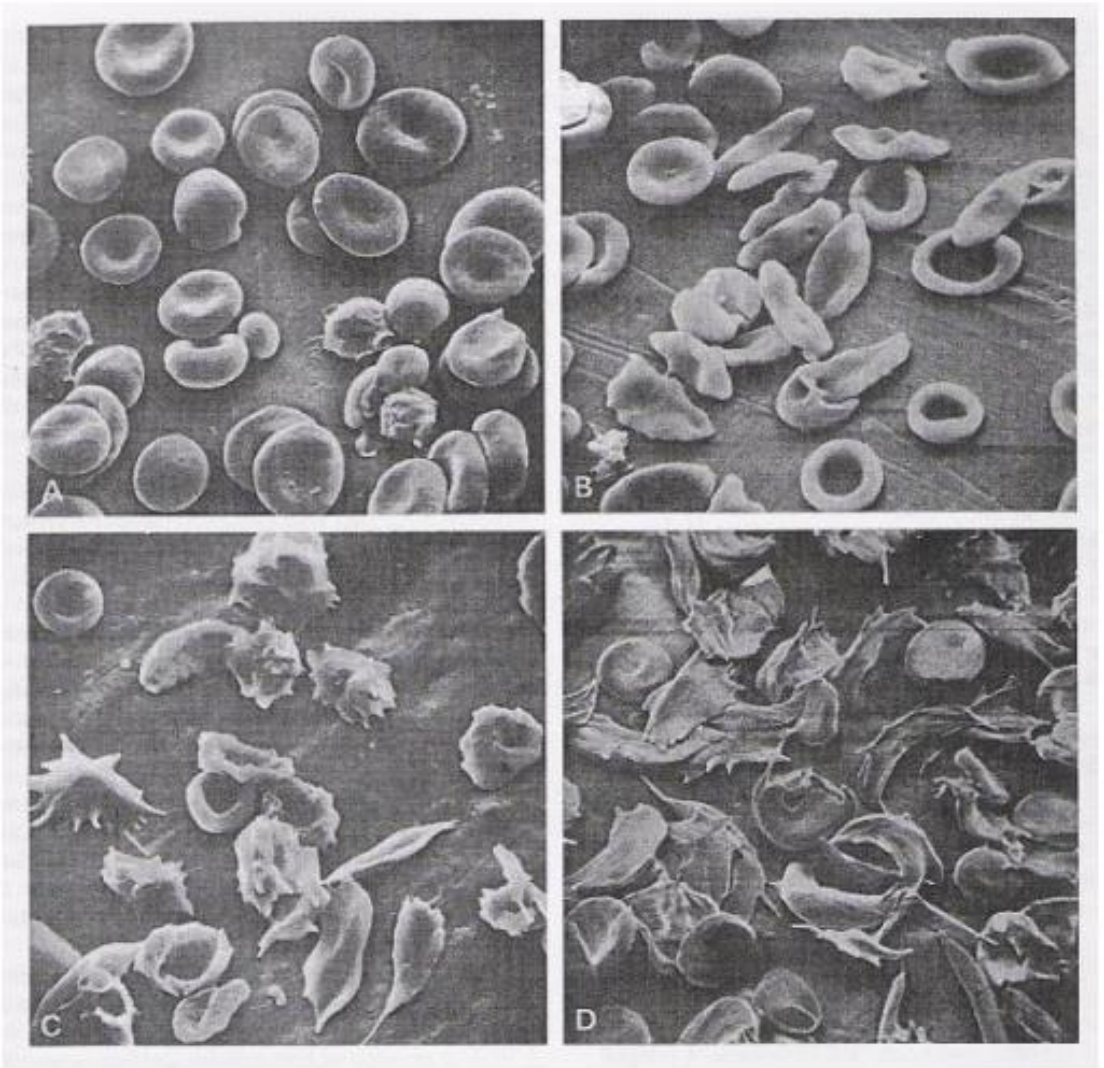


Şekil 1. Orak hücre hastalığı olan hastaların dağılımı (18).

Türkiye'de görülme sıklığı %0.3-0.6 arasındadır. Bu oran Akdeniz bölgesinde artmış olup özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde %3-44'e arasında değişkenlik gösterir (3, 4).

### 2.1.4 Patogenez

HbS, solubl bir yapıdadır ve oksijen seviyesinin yeterli olduğu ortamda sorun yoktur. Oksijen düzeyi düştüğu durumda HbS’de polimerizasyon gerçekleşir ve bunun sonucunda eritrositlerde oraklaşmalar başlar. Oraklaşma hastanın pH sına, oksijen seviyesine ve dehidratasyon düzeyine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Eritrositlerin dehidratasyonuna etki eden 4 önemli yol vardır. Gardos kanal, deoksijenasyon, Na-K pompa sistemi ve K-Cl transport sistemidir (19). Oksijensizlik durumuna göre şekil değiştiren eritrositlerin mikroskobik görünümleri şekil 2’de gösterilmiştir.



**şekil 2.** Orak hücre hastalığında eritrositlerin elektron mikroskoptaki görünüşü (20).

- A. Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında 1 tane mikrosferosit ve 3 adet lökosit görünümü
- B. Şekilleri bozulmaya başlayan oval görünümlü kırmızı küreler
- C. Kısmi oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, çıkıntılı filamentli hücreler
- D. Tam oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, uzun yüzeyli yarım ay şeklindeki eritrositler

Oraklaşan eritrositlerin şematik görünümü ise aşağıdaki gibidir (21).



**Şekil 3.** Normal ve oraklaşmış eritrositin şematik görünümü (21).

Şekli değişen eritrositler, dolaşımın akışkanlığını azaltır. Dolaşım yavaşlayarak özellikle küçük damarlarda tıkanmalara ve sonucunda hipoksi durumuna yol açar. Bu durumu etkileyen başlıca faktörler ise, nitrit oksidin oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu, bunu aktive eden plasma ksantin oksidazın karaciğerden salınımı, doğal inhibitörlerin düşüklüğü, lipidlerin yüksekliği, doku faktörünün düşüklüğü, vazokonstriksiyon, eritrositlerin endotel adezyonu gibi faktörler sorumludur (22-25).

Oraklaşan hücrelerin bir kısmı geri dönüşümlüdür, bir süre sonra normal hale gelebilir. Bir kısmı ise hücre membranlardaki harabiyetten dolayı geri dönüşümsüzdür. Bu hücreler damar tıkanıklarına yol açarak, doku hipoksisine, hipoksidede ağırlı krizler ve organ infarktasyonlarına, sonuçta akut ve kronik doku harabiyetine yol açar (26). Oraklaşmayı etkileyen başlıca faktörler; HbF miktarı, HbS miktarı, diğer hemoglobinler, G6PD eksikliği, vasküler staz, talasemi, deoksijenasyon, viskozite, pH, eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu, ısı ve dehidratasyondur (1).

### **2.1.5 Klinik**

Orak hücre hastalığının klinik özellikleri son derece heterojendir. Çoğu "tek gen" bozuklukta olduğu gibi, klinik heterojenlik diğer genlerden ve ara fenotiplerini şekillendiren ortamdan etkilenir (27).

Genetiğe ek olarak çevresel faktörler hastalığın klinik değişkenliğini etkileyebilir. Bunlar arasında tütün dumanı, karbon monoksit (CO), nitrik oksit (NO) ve partikül maddeye maruz kalma da dahil olmak üzere iklim ve hava kalitesi bulunmaktadır. Gen-çevre etkileşimleri hakkında çok az bilgi mevcuttur (27).

Klinik bulguların temelinde hastalığa bağlı krizler yatar. Ek olarak ise; hemolitik anemi gelişmesi sonucu sarılık, solukluk, karaciğer ve dalak büyüklüğü görülür (5).

#### **a) Damar tıkaçıcı krizler**

##### **-Ağrılı krizler**

Orak hücre hastalığının damgasıdır. Kriz genellikle ağrı ile birlikte, irreversibl orak hücrelerin damarı tıkaması doku harabiyeti ve nekroz ile sonuçlanır. Azalmış kan akımı bölgesel hipoksi ve asidoza ve iskemik harabiyete yol açar. Genelde 4-6 günde düzelir, bazan haftalarca sürebilir. Ağrılı krizi, enfeksiyon, ateş, dehidratasyon, asidoz ve soğuk hava hızlandırabilir. Bazı hastalarda ise stres ve anksiyete ağrılı krize yol açabilir (28).

##### **-El-ayak sendromu**

En genel cilt bulgusu alt ekstremitelerde yara ve ülserler gelişmesidir, çocuklarda nadir adolesan ve erişkinlerde %5-10 sıklıkta görülür, iyileşmesi uzun zaman alır (28). Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) -beta ve kemik morfogenetik protein (BMP) sinyal yolundaki birkaç gen, bacak ülserleri ile bir ilişki olduğu gösterilmiştir (29).

##### **-Akut göğüs sendromu (AGS)**

Akciğerlerde damarların tıkanması ile birlikte bu durum gelişir. Klinik olarak ateş, göğüs ağrısı, nefes almada zorluk görülür. Akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyon vardır. Yetişkinlerde pulmoner hipertansiyon ve takibinde kalp yetmezliği ile karakteristiktir, plöritik göğüs ağrısı, ateş, öksürük, nefes darlığı vardır (28).

### **-Abdominal ağrılı krizler**

Yaygın ve devamlı karın ağrısı sık görülen durumdur. Ayırıcı tanı da, orak hücre krizi ile diğer akut batın olayları vardır. Bu ayrım kolay olmayabilir. Hastalar ağrının geçmişteki karın ağrısıyla benzer olup olmaması konusunda yönlendirme yapabilir. Orak hücre hastalarında görülen karın ağrısı değerlendirmesinde muayenede; rebound, hassasiyet gibi peritonit bulguları beklenile durum değildir. Rebound ve hassasiyet gibi bulgular varsa diğer akut batına neden olan hastalıklar akla gelmelidir (2, 30).

### **-Akut santral sinir sistemi olayları**

Çocuklarda infarktlar, büyüklerde kanamalara bağlı gelişir. Çocukların büyük bir kısmında üç yaşına kadar infarktlar tekrarlayabilir. Yineleyen ataklar ilerleyici bozukluğa ve artmış harabiyete sebep olur (28).

### **-Priapizm**

Ergenlik dönemi sonrasında görülür. Priapizm görülen hastaların yarısında yine tekrarlayabilir (28).

### **b) Sekestrasyon Krizi**

#### **-Splenic sekestrasyon krizi**

Akut dalak sekestrasyonu çocuk yaş grubunda daha sık görülen klinik tablodur. Karakteristik bulguları; aneminin ani olarak artışı, retikülositoz, ağrılı ve büyümüş dalak ve bazen hipovolemi bulgularıdır. Şekil değiştirmiş eritrositlerin dalaktaki damarları tıkanması sonucu, dalakta birden gelişen büyüme ile bulgu verir ve ölümcül olabilir. Sürekli dalakta oluşan minimal nekrozlar dalak disfonksiyonuna neden olur.

Bu nedenle enfeksiyonlara duyarlılık artığından gerekli önlenmlerin alınması gerekir. (11, 13).

### **-Hepatik sekestrasyon krizi**

Karaciğer büyümesi ve disfonksiyonu görülür. Nedenler arasında, şekil değiştiren eritrositlerin karaciğerde birikmesi ile kan transfüzyonu sonucu fazla demirin yüklenmesidir. Artan demir yükü karaciğer yapısını bozarak kronik karaciğer hastalıklarına zemin hazırlar. Yine aynı şekilde kan transfüzyonu sonucu karaciğere zarar veren Hepatit C enfeksiyonu bulaş riski de fazladır (13).

### **c) Aplastik Kriz**

Eritrosit üretimi bir süreliğine durur. Bunun sonucu olarak şiddetli anemi görülür. Anemiye bağlı semptomlar görülür. Bu ataklar sadece birkaç gün sürer (13).

### **d) Hiper Hemolitik Kriz**

Bu durumun en belirgin özelliği şunlardır; anemi, hızlı bir şekilde artar, indirekt bilirünin (İB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve retikülosit düzeyleri yükselir. Akut böbrek hasarı, demir ve FA'nın eksikliği anemiyi kötü yönde etkileyerek daha fazla derinleşmesine sebep olabilir. Böbrek hasarı sonucu yeeri kadar üretilmeyen eritropoietin, hemolizi kötü yönde etkiler. Yetersiz olan eritropoietin düzeyi HU ve/veya rekombinant insan eritropoietini verilerek düzeltilebilir. Hemolizin kronikleşmesi FA depolarını boşaltır. Bunun sonucunda megaloblastik anemi gelişir. Demirin besinlerle az alımı ve böbrek ile kaybı demir eksikliğine yol açar. Bu durumu teşhis etmek, hemoliz sonucu artan serum demir düzeyi sebebiyle zor olabilir. Bu yüzden tanı için serum ferritin düzeyi düşük, serum transferrin düzeyi yüksek olması bize yol gösterir (13).

### **Orak Hücre Hastalığına Bağlı Olarak Gelişen Kronik Organ Hasarları**

**-Büyüme ve gelişme:** Büyüme gelişme geriliği sık görülen bulgulardandır. İki yaşına gelmeden ağırlık ve boy geriliği belirginleşir (41). Erişkinler genelde beklenen boya ulaştıkları halde, kiloları düşüktür. Bunun da hızlı eritrosit dönüşümü nedeniyle artan metabolik ihtiyaca bağlı olduğu düşünülmektedir (31).

**-Kemik komplikasyonları:** Kemik iliğindeki genişleme ve tekrarlayan kemik enfaktları sonucunda kemik yapısında değişiklikler olur. Vertebralarda düzleşme ve aseptik nekrozlar sık karımıza çıkar (32). Kol ve bacak büyük kemikler ön plandadır (5).

**-Kardiyak tutulum:** Anemiye sekonder gelişen kalp yetersizliği vardır. Ayrıca kalp damarları orak hücrelerin tıkanması sonucunda infarktüs gelişebilir (13).

**-Pulmoner tutulum:** Akciğer damarlarında trombus, hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar görülebilir (2, 11, 12).

**-Hepatobilier tutulum:** Karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan bir çok durum sayılabilir (13).

**-Böbrek tutulumu:** Hipostenüri, hematüri, nefrotik sendrom ve üremi görülebilir (32, 33).

**-Göz tutulumu:** Proliferatif retinopati, retinal arter oklüzyonu ve retinal hemoraji hastalarda görülen göz komplikasyonları arasında yer almaktadır (32). Retinadaki arteriollerde oluşan damar tıkanıklığı sonucu geri dönüşümsüz retina hasarı oluşabilir (34).

**-Kulaklar:** Koklear damarlanmadaki oraklaşma saçsı hücrelerde hasara yol açarak sensorinöral işitme kaybına neden olabilir (5).

**-Cilt tutulumu:** Bacak ülserleri özellikle erişkin hastalarda sıklıkla görülmektedir (25).

**-Psikososyal komplikasyonlar:** Özgüvenin azalması, sosyal izolasyon ve içe kapanma hastalarda görülebilen psikososyal komplikasyonlar arasında yer almaktadır (5).

### **Orak Hücre Hastalığına Bağlı Olarak Gelişen Kronik Ağrı:**

Orak hücre hastalığında iki çeşit kronik ağrı çeşidi vardır. Bunlardan birincisi bir nedene bağlı olarak gelişen kronik ağrıdır (35). Buna örnek olarak bacak ülseri,

avasküler nekroz, kronik osteomyelit gibi nedenler verilebilir. İkinci olarak ise belirgin bir neden olmaksızın hastanın kendi kendine geçmeyen ağrı bildirimidir. Tekrarlayan şiddetli akut ağrılı krizleri agresif bir şekilde tedavi edememek, sonunda bahsedilen bu inatçı kronik ağrı sendromunu yaratabilir. Bu geçişin patofizyolojisi iyi bilinmemektedir. Bunun nedeni olarak uyarıları ileten aferent sinir liflerinin aşırı aktifleşmesi sonucunda merkezi duyarlılaşma oluşması düşünülmektedir. Böylece hastada ağrı eşiği düşmektedir. Ayrıca merkezi duyarlılaşma neticesinde ağrıya verilen tepki şekli değişir ve kronik ağrı hissine yol açacak yeni yollar gelişir. Bu tür ağrı, nöropatik ağrıya benzer özelliklere sahip olabilir. Kronik ağrı genellikle vazooklüzyondan ve HbS'den bağımsızdır (35).

Kronik OHH ağrısının yönetimi multidisipliner olmalıdır. Örneğin bacak ülserleri, yara bakım merkezlerinin katılımını gerektirirken, avasküler nekroz ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon ile romatolojinin katılımını gerektirir. İnatçı ağrı (merkezi duyarlılık gelişen), opioidler tedavide kullanılabilir. Ayrıca non-farmakolojik tedavi olarak yapılan ısı veya buz paketleri, gevşeme, dikkat dağıtma, müzik, masaj, titreşim, terapötik egzersizler, mentol krem ovma, kendi kendine hipnoz, akupunktur gibi seçenekler tercih edilmektedir (35).

### **2.1.6 Tanı**

Orak hücre hastalığı Hb elektroforezi ve oraklaşma testi ile tanı alır. Orak hücre hastalığı varyantları ayırımı için oraklaşma testi tek başına yeterli değildir. Bu durumlarda High-performance liquid chromatography (HPLC) ile doğru ve hızlı tanı koymak mümkündür. Hastalarda mutasyonun saptanması ve doğum öncesi tanı için PCR yöntemi kullanılır. Hastaların Hb düzeyleri genellikle 5-11 gr/dl arasındadır. MCV, MCHC düzeyi normal, RDW düzeyi artmış normokrom normositer bir anemi vardır. Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, S $\beta$  talasemide ise target hücreler bulunmaktadır. Enfeksiyon olmadan lökositoz ve sola kayma saptanabilir (5).

**Doğum öncesi tanı:** Gebeliğin 15. haftası itibariyle amniyosentez yoluyla fetal DNA test edilmektedir (5).

**Laboratuvar bulguları:** Orak hücre hastalığında hemoliz sonucu gelişen anemiyle birlikte, hematokrit, hemoglobin ve eritrosit düzeylerinde hafif ve orta düzeye kadar düşme görülebilir. Beklenen hemoglobin değeri 6-9 gr/dl ve retikülositlerin oranı % 3-15 arası seyredebilir. Beyaz küre ve trombosit sayısı genellikle artmıştır. Diğer değerlerden olan indirek bilirubin ve LDH düzeyleri kronik hemoliz nedeniyle hafif oranda artmış, haptoglobulin düzeyleri de düşmüştür (11, 12, 28).

### **2.1.7 Tedavi**

Orak hücre hastalığı tedavisi aşağıdaki başlıklar altında toplanmıştır.

1. Enfeksiyonların tedavisi
2. Transfüzyon tedavileri
3. Kriz ve komplikasyonların tedavisi
4. Hemoglonin F yapımını artıran ajanlar
5. Şelasyon tedavisi
6. Kök hücre transplantasyonu
7. Beslenme

#### **- Ağrılı Kriz ve Komplikasyonların Tedavisi**

İlk aşamada ağrıyı arttıracabilecek olan soğuk, asidoz, enfeksiyon, dehidratasyon, düşük oksijen, aşırı egzersiz, psikolojik ve fiziksel stres gibi durumlardan hasta korunmalıdır ve eğitimi verilmelidir (36). Oral tedaviler ile geçen ve hastanın sıvı alımının yeterli olduğu küçük ağrılı krizlerde hasta, hastaneye yatırılmamalıdır (5). Ancak ağrılar için intravenöz tedavi ihtiyacı varsa, hasta yeteri kadar sıvı alamayacaksa veya birlikte herhangi bir komplikasyon gelişmiş ise mutlaka hastanede yatarak tedavi verilmelidir. Hasta istirahati mutlaka önemsenmelidir. Oral alımı iyi olmayan hastalara 5-10 ml/kg, 1 saatte olacak şekilde mayi verilmesi yapılır. Takibinde günlük idame sıvısının 1-1.5 katı kadar sıvı toplamda 24 saati kapsayacak şekilde verilmelidir. Kan transfüzyonu veya kan değişimi; diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamiyorsa ve özellikle sık tekrarlayan ağrılı krizlerde düşünülebilir (5).

Hastaların ağrı şiddetine göre;

**Hafif;** non-narkotik ve yardımcı tedaviler

**Orta şiddette;** zayıf narkotik veya düşük doz kuvvetli narkotik ±non narkotik+ yardımcı tedaviler

**Şiddetli;** kuvvetli narkotik + non-narkotik + yardımcı tedaviler önerilmelidir (yardımcı tedaviler; trankilizanlar, laksatifler, antihistaminikler, antiemetikler ve psikoterapiden oluşmaktadır).

**Tablo 2.** Non-narkotik analjezikler (5)

ASA	10 mg/kg ,6x1 oral
Asetaminofen	10-15 mg/kg 6x1 oral, mak. doz: 40 mg/kg/gün
İbuprofen	5-10 mg/kg 6-8 saatte bir p.o. mak.doz:40 mg/kg/gün
Naproksen	5 mg/kg 2x1 oral, mak.doz: 1 gr/gün
İndometazin	1-3 mg/kg/gün 3-4 dozda p.o.

**Tablo 3.** Zayıf narkotik analjezikler (5)

Kodein	0,5-1 mg/kg, 6x1 oral, mak doz. 60mg
Oksikodon	0,05-0,15 mg/kg, 6x1 oral
Tramadol	50kg>50-100mg, 3 saat sonra tekrarlanır 1-2 mg/kg i.v. inf.

**Tablo 4.** Kuvvetli narkotik analjezikler (5)

Morfin; intravenöz bolus, intravenöz infüzyon, intramuskuler, subkutan ve oral olarak kullanılabilir. • 0,1-0,15 mg/kg 3 saatte bir iv, mak. doz; 7,5-10 mg • İv devamlı infüzyon tedavisi; 0,04 mg/kg /saat 8 saatte bir 0,02 mg/kg artırılarak en fazla 0,1 mg/kg, idame tedavisi; 0,05 mg/kg 3-4 saatte bir
--

### **Orak Hücre Hastalığında Hemoglobin F Yapımını Artıran Ajanlar**

Tek ilaç **HU'dur**. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür. Üç ayda bir 5 mg/kg/gün artışlar ile maksimum doz olan 35 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. En önemli yan etkisi kemik iliği supresyonudur. Bu yüzden sık kan sayımı yapılmalıdır. Tedaviden 1-3 ay

sonra HbF düzeyinde %5-15 ve hemoglobin düzeyinde 1 g/dl artış beklenebilir. Aşağıdaki tabloda yaş durumuna göre HU kullanılması gereken durumlar özetlenmiştir (5).

**Tablo 5.** 2 yaş üzerindeki orak hücre hastalığı olan hastalarda HU başlanması önerilen yada hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar (5)

<b>HU başlanması önerilen durumlar</b>	<b>Hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar</b>
- Ağrılı krizlerin ve daktilitin olması -Akut göğüs sendromu olması -Hemoglobin ve HbF düzeyinin az olması -Beyaz küre ve LDH düzeyinin yüksek olması -Normal olmayan transkranyal USG varlığı	-Normal olmayan beyin MRG (sessiz infarkt), -Nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk, -Büyüme ve gelişme geriliği,

### **2.1.8 Orak Hücre Hastalığında Kök Hücre Transplantasyonu**

Henüz orak hücre hastalığında kök hücre transplantasyonu için oluşturulmuş bir kılavuz yoktur. Ancak aşağıdaki komplikasyonların varlığında kök hücre transplantasyonu önerilebilir (37);

- İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu
- Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu,
- Tekrarlayan akut göğüs sendromu,
- Evre I veya II orak hücre akciğeri,
- Tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler veya tekrarlayan priapizm,
- Orak hücre hastalığına bağlı gelişen böbrek hasarı (glomeruler filtrasyon hızı %30-50)

### 2.1.9 Orak Hücre Hastalığında Gen Tedavisi

Günümüzde kök hücre transplantasyonuna alternatif olarak hemoglobin orijinli OHA hastalığında ve  $\beta$ -globin eksikliği olan  $\beta$ -talasemi hastaları için gen tedavileri ile kesin ve etkili sonuçlar alabilmek mümkün hale gelmektedir. Gen tedavilerinde  $\beta$ s geninin düzeltilmesi, globin geninin eklenmesi ya da HbF'in aktif hale getirilmesi gibi farklı yöntemler gen tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Birbirinden farklı yöntemlere sahip gen tedavisi seçenekleri uygulandığında bile klinik yansımalarının olumlu olduğu görülmektedir. Bu umut vaat eden gelişmeler neticesinde bu alandaki klinik çalışma sayısı gün geçtikçe hızla artmakta ve yakın gelecekte rutin uygulamaların temel tedavi yöntemlerinden olması beklenmektedir (38).

### 2.1.10 Orak Hücre Hastalığında Yeni Tedavi Yöntemleri (39)

- a) Hemoglobin F yapımını artıran ajanlar: decitabine, sodyum dimethylbutirate
- b) Adezyonu hedef alan moleküller: GM1-1070, IVIG, tinzaparin, propranol, ceizanlizumab
- c) İnflamasyonu hedef alan tedaviler: regadenoson
- d) Antioksidan tedaviler: Omega-3 yağ asitleri, N-asetil sistein, L-glutamin
- e) Antiplatelet tedaviler: prasugrel, niprisan, 5-hidroksi metil furfural, GBT440

## 2.2. Nöropatik Ağrı

### 2.2.1. Tanım

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (IASP), 1994 yılında **NPA**'yı sinir sistemindeki primer bir lezyon olarak ya da sinir sisteminde gelişen disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamıştır (6). Bu tanım yetersiz kalmakla birlikte, anatomik lokalizasyonu belirlemede kısıtlıdır. Treede ve arkadaşlarının yaptığı tanıma göre; **NPA** somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrıdır (7). Bu tanımlama günümüzde daha çok kullanılmaktadır. Somatosensoriyel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve titreşimin algılanmasına izin verir (8).

Bu özel ağrı tipi, genel olarak 50 yaşın üzerindeki hastalarda genel popülasyonun yaklaşık %7-10'unu etkiler (8). Nöropatik ağrının birçok nedeni tanımlanmıştır. Diyabetes mellitus, B12 vitamin eksikliği, kemoterapi sonrası oluşan yan etkiler bazılarıdır.

### 2.2.2. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrının pek çok sebebi olup hasarlanma bölgesine göre periferik ve santral olarak iki ana başlık altında toplanır. Tablo 6'da özetlenmiştir (9).

**Tablo 6.** Nöropatik ağrı nedenleri

<b>Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri</b>
-Metabolik bozukluklar; Hipotiroidizm, diyabet, amiloidoz, üremi ,Fabry sendromu
-İnfeksiyöz; HIV enfeksiyonu, postherpetik nevralji
-Beslenme bozuklukları; Alkolik/B vitamini eksikliği, tiamin eksikliği
-Toksinler; İzoniazid (piridoksin eksikliği), vinkristin, nitrofurantoin, arsenik, talyum
-Maligniteler; Paraneoplastik (küçük hücreli ve diğer karsinomalar, lenfoma), paraproteinemi (MM, WM)
-Kalıtsal; HSAN Tip I
-İnflamatuvar; Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (Guillain-Barré)
-İdiyopatik; Kriptojenik duyuşal polinöropati, idiyopatik trigeminal nevralji, fibromiyalji, tuzak nöropatiler
<b>Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri</b>
1. İnme sonrası nöropatik ağrı
2. Siringomiyeli
3. Spinal kord yaralanması
4. Multipl skleroz
<b>Mikst Tip Ağrı</b>
1. Kök ağrısı (radiküler ağrı)
2. Post-mastektomi ağrısı

3. Post-torakotomi ağrısı
4. Fantom ağrısı
5. Kompleks bölgesel ağrısındromu

### 2.2.3. Semptomlar

Nöropatik ağrıda görülen başlıca semptomlar şunlardır (8):

- **Spontan ağrı:** Zonklayıcı, yanıcı, keskin karakterde ve bir uyarı olmadan oluşan ağrıdır.
- **Parestezi:** İğnelenme, karıncalanma, uyuşukluk gibi subjektif yakınmaların olduğu kendiliğinden veya bir uyarı ile meydana gelen anormal, ağrılı olmayan duyulardır. Paresteziye duyu kaybı eşlik edebilir.
- **Dizestezi:** Sinir trasesi boyunca yanma hissi, daha önce ağrısız olan dokunma ve sıkmalarda ağrı, karıncalanma ve algılamada farklılık olmasıdır.
- **Hiperalezi:** Normalde ağrılı olan bir uyarıya verilen artmış cevap olarak tanımlanabilir.
- **Allodini:** Normal şartlarda ağrı oluşturmayan uyarıların ağrıya neden olabilmesidir. Oluşumunda santral sensitizasyon rol alır.
- **Hipoestezi:** Özel duyarlar haricinde herhangi bir uyarıya karşı duyarlılığın azalmasıdır.

### 2.2.4. Nöropatik Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Nöropatik ağrının tanı ve takibinde dünya genelinde çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Aşağıda bu ölçeklerden isim olarak bahsedilmiştir(9). Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs ağrı ölçeği (LANSS), diğerlerinden farklı olarak, nöropatik ağrıyı nöroseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçek olup kolay uygulanır. Ağrı ile ilgili 5 değerlendirme sorusu, 23 numara injektör iğnesiyle uygulanan bir duyu ölçümü ve pamuk ile yapılan allodini araştırması şeklinde iki klinik testten oluşur. Biz bu çalışmamızda LANSS, pain detect ve DN4 testlerini uyguladık.

1. LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)

2. PAIN DETECT
3. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions)
4. VAS (Visual Analogue Scale)
5. SF-36 (Short Form 36)
6. NPS (Neuropathic Pain Scale)
7. NPQ (Northwick Park Neck Pain Questionnaire)
8. ID-Pain
9. Michigan Nöropati Tarama Sorgusu (Michigan Neuropathy Screening Instrument)
10. BPI (Brief Pain Inventory)

**LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs):** LANSS ağrı anketi nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırımında kullanılabilen bir ankettir. İlk 5 soru ağrı semptomlarını sorgular, son 2 soru duysal muayeneyi sorgular, toplam 7 soru içerir. İlk 5 soru 16 puan, son 2 soru 8 puan olmak üzere toplam 24 puan üzerinden değerlendirilir. Toplamda 12 ve üstü puanlarda nöropatik ağrı varlığını gösterir (Ek-1).

**Pain Detect :** Nöropatik ağrı varlığının değerlendirilmesi için kullandığımız diğer anket pain detect nöropatik ağrı anketi (PD-Q)'dir. Bu anket, kronik bel ağrısı hastalarında nöropatik ağrı bileşenlerini saptamak için geliştirilmiştir. PD-Q dört ana bölümden oluşur. İlk bölüm, analog uçta ağrı yoğunluğunu temsil eden renk derecelendirme ölçeğinin yanı sıra ölçek uçlarında çapa terimleri olan 11 noktalı Likert ölçek biçimine sahip üç öge içerir (0 = acı yok, 10 = maksimum ağrı). İlk bölüm ağrının varlığını teşhis etmek için kullanıldı. İkinci bölümde, hastalardan ağrı düzenlerini en iyi tanımlayan dört grafikten birini işaretlemeleri istenir. Üçüncü bölüm, homunculus'u temsil eden duysal bir haritanın yanı sıra ağrı bölgesini işaretlemeyi soran sorular, yayılan ağrının varlığı ve bir okla yayılan ağrının yönünü gösteren iki maddeli bir öge içerir. Son bölümde, homunculus üzerinde işaretlenen duyumun yoğunluğunu soran yedi Likert tipi öge bulunmaktadır. Bu son bölüme 0-35 puan arasında puan verilmektedir. Son skor, son üç bölümün skorlarını toplam -1 ila 38 arasında bir skorla toplayarak elde edilir. Toplam anket skoru 12 ve altında olan hastalarda nöropatik ağrı bileşeninin olmadığı kabul edilir. Toplam skorun 13-18 aralığında olması durumunda sonuç belirsiz olmakla birlikte nöropatik bileşenin bulunabileceği, 19 ve üzerindeki skorlarda ise nöropatik ağrı bileşeninin olduğu kabul edilmektedir (Ek-2).

**DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions):** DN4, klinisyen tarafından uygulanan bir ankettir ve semptomlarla ilgili 7 madde ve klinik muayeneyle ilgili 3 madde içermektedir. Her pozitif maddeye 1 puan, her negatif maddeye 0 puanı verilir. Toplam puan 10 maddenin toplamı olarak hesaplanır; 10 üzerinden 4 veya daha fazla toplam puan NPA olduğunu gösterir (Ek-3).

### 2.2.5. Tedavi

Nöropatik ağrı tedavisine yaklaşım genellikle semptomların tedavisi şeklindedir, çünkü ağrının nedeni nadiren tedavi edilebilir. Nöropatik ağrısı olan hastalar genellikle asetaminofen, NSAID'ler veya kodein gibi zayıf opioidler gibi analjeziklere cevap vermezler. Nöropatik ağrısı olan bir hastanın tedavisine geleneksel yaklaşım konservatif farmakolojik ve tamamlayıcı tedavilerle tedaviyi başlatmaktır. Sonra ise yanıt alınamayan hastalarda sinir blokları ve nöromodülasyon gibi girişimsel stratejilere başvurulabilir. Bununla birlikte, ilaçların sınırlı etkinliği, yaşlanan hasta popülasyonu, yaşlı hastalarda polifarmasi ve opioid ilişkili yan etkiler, girişimsel tedavilerin kullanımının artmasına neden olmuştur (8).

**Tablo 7.** Nöropatik ağrıda kullanılan temel ilaçların başlıca etki mekanizmaları (6).

Amitriptilin	Trisiklik antidepresan (TCA), dengeli monoamin geri alım inhibisyonu
Kapsaisin (topikal)	Sinir membranını, vanilloid reseptör tip 1 yoluyla depolarize eder, derideki sinir liflerini önce stimüle sonra bloke eder
Karbamazepin	Voltaj kapılı sodyum kanal bloğu
Klomipramin	TCA, dengeli monoamin geri alım inhibisyonu
Venlafaksin	SNRI, serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyonu
Dekstrometorfan	NMDA-reseptör antagonisti
Duloksetin	SNRI, serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyonu
Gabapentin	Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ subünitine bağlanarak presinaptik transmitterlerin salınımını azaltma
İmipramin	TCA, dengeli monoamin geri alım inhibisyonu
Lidokain (topikal)	Periferik sodyum kanallarını bloke ederek ektopik deşarjları engelleme
Lamotrijin	Presinaptik voltaj kapılı sodyum kanal inhibe ederek presinaptik transmitter salınımını azaltma
Memantin	NMDA reseptör antagonisti
Okskarbazepin	Voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanal bloğu
Tramadol	$\mu$ -opioid reseptör agonisti ve monoamin geri alım inhibitörü
Pregabalin	Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ subünitine

	bağlanarak presinaptik transmitterlerin salınımını azaltma
Valproat	Beyinde GABA düzeylerini artırma ve GABA aracılıklı yanıtları güçlendirme
Topiramet	Voltaj kapılı sodyum kanal bloğu ve AMPA/kainat reseptörlerini etkileyerek glutamat salınımının inhibisyonu

### 2.3. Orak Hücre Hastalığı ve Nöropatik Ağrı

Orak hücre hastalığı'nda akut ağrılar vazooklüzyon nedeniyle gelişen en sık komplikasyonlardır ve semptomatik tedaviye cevap verirler. Kronik ağrılar ise 3 ay ve daha uzun süre devam eden ağrılar olup yaşam kalitesini düşürmektedir. Bunlar arasında bacak ülserlerine bağlı ağrılar ve NPA'lar sayılabilir. Nöropatik ağrılar somatosensör sistemi hasarının doğrudan bir sonucudur (40). Avrupa'daki hastaların yaklaşık % 7-8'inde NPA olduğu tahmin edilmektedir. Bir çalışmada, OHA hastalarının % 20'sinde NPA olduğu bulunmuştur (41). Bu ağrıların kadınlarda daha yaygın olduğu ve yaş arttıkça daha sık görüldüğü izlenmiştir. Ancak NPA'yı tetikleyen nörobiyolojik mekanizmalar hala anlaşılammıştır. Ağrı krizlerinde duyu yollarının aktivasyonu; vasooklüzyonun neden olduğu lokal iskemiye başlatabilir ve periferel sinir sisteminde yaralanmaya neden olabilir ve NPA'ya yol açabilir. Nöropatik ağrıyı tespit edebilmek için çeşitli metodlar olup en sık kullanılanlar DN4, Pain detect ve LANSS ölçekleridir. Bunlar kullanılarak 554 OHA hastasında yapılan bir çalışmanın sonucunda LANSS ile OHA hastalarının %25'inde, DN4 ile %7'sinde NPA tespit edilmiştir (10).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Populasyonu

Çalışmamız Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Anabilim Dalı tarafından gözlemsel ve kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya **OHH** tanısı olan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Bölümü'nde takipli, **ağrılı krizde olmayan**, 19 yaş ve üzeri 56 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette 56 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya vaka ve kontrol grubunda 15 yaş altı çocuklar, engelliler, gebeler ve imza yetkisi olmayanlar ile ek hastalığı nöropatik ağrı yapacak hastalığı bulunanlar alınmadı.

#### 3.2. Anket Çalışmaları

Hasta ve kontrol grubuna NPA'yı değerlendirmek için LANSS, Pain Detect ve DN-4 ağrı ölçekleri uygulandı.

#### 3.3. Laboratuvar Çalışmaları

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızdan hemogram, ferritin, CRP, LDH, B12 ve folat değerleri ölçüldü. Kontrol **grubunda ise bu parametreler** bakılmadı.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiş, Normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin ilişkileri Ki kare testi ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 23.0 paket programı kullanılmış ve  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.5. Etik ve Hasta Onayı**

Çalışmamız için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (protokol no : 2020/30) ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak onam alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 112 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %50'si hastalardan ve diğer %50'si de kontrol grubundan oluşmaktadır.

Çalışmamızdaki hasta grubunda 21 kişi kadın (%37,5), 35 kişi erkekti (%62,5). Kontrol grubunda ise 29 kişi kadın (%51,8) ve 27 kişi erkekti (%48,2) (**Tablo 8**).

**Tablo 8.** Katılımcıların cinsiyeti (n=sayı, % yüzdeler) \*

Katılımcılar	Kadın n (%)	Erkek n (%)	p
Hasta	21 (37,5)	35(62,5)	<b>0,128</b>
Kontrol	29 (51,8)	27(48,2)	

\*Pearson ki kare analizi kullanılmıştır.

Araştırmamıza katılan tüm katılımcıların yaş ortalaması  $33,05\pm 8,47$  di. Katılımcılardan yaşı en küçük olan 19, en büyük olan ise 60 yaşındaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $33,98\pm 9,96$ , kontrol grubunu yaş ortalaması ise  $32,13\pm 6,62$  idi (**Tablo 9**).

**Tablo 9.** Katılımcıların yaş bilgileri\*

Katılımcılar	Ortalama± Standart sapma	Yaş(min-max)	p
Hasta	$33,98\pm 9,96$	19-60	<b>0,248</b>
Kontrol	$32,13\pm 6,62$	19-53	

\*Student T testi kullanılmıştır.

Hasta grubunun kullandığı ilaçlar **Tablo 10**'te görülmektedir. Hastaların %75 **İHU** kullanmakta, %64,3'ü **FA** kullanmaktaydı. Bu iki ilaç dışında ek ilaç kullananların oranı ise %73,2 **idi**.

**Tablo 10.** Hastaların ilaç tedavileri

İlaçlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>HU</b>	42	75,0
<b>FA</b>	36	64,3
Ek ilaç	41	73,2

Çalışmamızdaki hastaların %12,5'inde **AGS öyküsü vardı**. (**Tablo 11**). Hastaların %3,6'sında serebrovasküler hastalık, %25,0'ında avasküler nekroz, %12,5'inde bacak ülseri ve %8,9'unda priapizm **öyküsü vardı**. Hastaların yıllık kriz sayısı ortalama  $2,91 \pm 2,66$  iken en fazla yılda 10 defa kriz geçirdiğini belirten 3 hasta **bulunmaktaydı**. Hastaların %33,9'unda ek bir hastalık **yoktu**. Ek hastalıklarda **NPA** yapan hastalıklar **bulunmamaktaydı**.

**Tablo 11.** Hastaların klinik bulguları (n= sayı, %=yüzdeler)

Klinik Bulgular	Var n (%)	Yok n (%)
<b>Akut Göğüs Sendromu Öyküsü</b>	7 (12,5)	49 (87,5)
Serebrovasküler Hastalık Öyküsü	2 (3,6)	54 (96,4)
<b>Avasküler Nekroz Öyküsü</b>	14 (25)	42 (75)
<b>Bacak Ülseri Öyküsü</b>	7 (12,5)	49 (87,5)
<b>Priapizm Öyküsü</b>	5 (8,9)	51 (91,1)

Hastaların laboratuvar verileri **Tablo 12**'te incelenmiştir.

**Tablo 12.** Hastaların laboratuvar verileri

Tetkikler	Ortalama± Standart Sapma
Hb (12-16 g/dl)	8,67±1,47
WBC (4-10 $\times 10^3/\mu l$ )	9,78±4,48
PLT(150-450 $\times 10^3/\mu l$ )	417,76±241,78
Ferritin (10-290 ng/mL)	1092,75±1041,09
CRP (0-5 mg/l)	28,04±35,88
LDH (120-246 U/L)	535,21±262,41
B12 (210-910 pg/ml)	440,55±351,08
Folat (5-16 ng/mL)	24,25±84,39

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların **NPA** düzeyini tespit etmek için sorguladığımız ölçeklerden aldıkları puanlar **Tablo 13**'de görülmektedir. Katılımcıların LANNS ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması  $6,47 \pm 7,55$  iken DN-4 ölçeğinden  $2,12 \pm 2,66$  ve Pain Detect ölçeğinden  $8,59 \pm 8,65$ 'tir.

**Tablo 13.** Tüm katılımcıların ölçeklerden aldıkları puanlar

Ölçekler	Ortalama±Standart Sapma
LANNS	$6,47 \pm 7,55$
DN-4	$2,12 \pm 2,66$
Pain detect	$8,59 \pm 8,65$

Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırmalı analizleri **Tablo 14**'de incelenmiştir. Hasta grubunun LANNS ölçeği ortalama puanı  $12,0 \pm 7,0$  iken kontrol grubunun  $0,9 \pm 1,9$  olduğu ve hasta grubunun ölçek puan ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (**p=0,001**). Benzer bir şekilde hasta grubunun DN-4 ölçeği ortalamasının  $3,7 \pm 2,8$ , kontrol grubunun ise  $0,5 \pm 1,1$  olduğu ve yine hasta grubunun ölçek puan ortalamasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (**p=0,001**). Son olarak 3. ölçek olan Pain detect ölçeğinden alınan puanların da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=0,001**).

**Tablo 14.** Hasta ve kontrol grubun ölçeklerden aldıkları puanların analizi\*

Skorlar	Hasta	Kontrol	z skoru	p
	Ort±SS	Ort±SS		
LANNS	$12,0 \pm 7,0$	$0,9 \pm 1,9$	-8,477	<b>0,001</b>
DN-4	$3,7 \pm 2,8$	$0,5 \pm 1,1$	-6,676	<b>0,001</b>
Pain Detect	$14,3 \pm 8,1$	$2,8 \pm 4,1$	-7,695	<b>0,001</b>

\*Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Araştırmamıza katılan hastaların %50,0'sinde LANNS ölçeği ne göre **NPA'larının** olduğu kontrol grubunda ise hiç kimsede **NPA** olmadığı tespit edilmiş ve aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür (**p=0,001**) (**Tablo 15**).

**Tablo 15.** LANNS ölçeğine göre NPA'nın iki grup açısından değerlendirilmesi\*

Grup	NPA var n (%)	NPA yok n (%)	p
Hasta	28(50)	28(50)	0,001
Kontrol	0 (0,0)	56(100)	

\*Ki-kare testi kullanılmıştır.

DN-4 ölçeğine göre NPA düzeylerinin hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirilmesi Tablo 16'da görülmektedir. Hasta grubunun %58,9'unda NPA var iken, kontrol grubunun %1,8'inde NPA bulunmaktadır ( $p=0,001$ ).

**Tablo 16.** DN-4 ölçeğine göre NPA'nın iki grup açısından değerlendirilmesi\*

Grup	NPA var n (%)	NPA yok n (%)	p
Hasta	33(58,9)	23(41,1)	0,001
Kontrol	1(1,8)	55(98,2)	

\*Ki-kare testi kullanılmıştır.

Araştırmamızdaki hastaların Pain detect ölçeğine %28,6'sında nöropatik ağrı olduğu, %19,6'sının şüpheli ve %51,8'inin negatif olduğu tespit edilmiştir (Tablo 17). Kontrol grubunda ise hiç kimse de nöropatik ağrı olmadığı ve sadece %5,4'ünün nöropatik ağrı açısından şüpheli olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ).

**Tablo 16.** Pain detect ölçeğine göre nöropatik ağrının iki grup açısından değerlendirilmesi\*

Grup	Negatif n (%)	Şüpheli n (%)	Pozitif n (%)	p
Hasta	29 (51,8)	11(19,6)	16(28,6)	0,001
Kontrol	53(94,6)	3(5,4)	0(0,0)	

\*Ki-kare testi kullanılmıştır.

Hastaların LANNS ölçeğine göre nöropatik ağrı düzeyleri ile bazı değişkenlerin karşılaştırılmalı analizi Tablo 18'de incelenmiştir. Nöropatik ağrı olan gruplar incelendiğinde kadınlardaki oran erkeklere göre fazla olarak gözlemlenmiştir. Yine aynı şekilde ek hastalığı olanlarda olmayanlara göre, FA kullananlarda kullanmayanlara göre, yıllık kriz sayısı 3 ve üzeri olanlarda 3'ün altında olanlara, CRP düzeyi 5 ve üzeri olanlarda 5'in altında olanlara, hemogloblin değeri 8 g/dl ve üzerinde olanlarda 8'in altında olanlara kıyasla nöropatik ağrının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Hidroksiüre kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında ise eşit oranda tespit edilmiştir. Ancak bu grupların LANSS ölçeği bakımından NPA olup olmama durumlarının istatistiksel olarak benzer olduğu gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17.** LANNS ölçeğine göre NPA sıklığı ile bazı değişkenlerin analizi\*

Değişkenler		NPA var n (%)	NPA yok n (%)	p
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	14(66,7)	7(33,3)	<b>0,533</b>
	Erkek	14(40,0)	21(60,0)	
<b>Ek Hastalık</b>	Var	12(63,2)	7(36,8)	<b>0,158</b>
	Yok	16(43,2)	21(56,8)	
<b>HU</b>	Alıyor	21(50,0)	21(50,0)	<b>1,000</b>
	Almıyor	7(50,0)	7(50,0)	
<b>Folik asit</b>	Alıyor	19(52,8)	17(47,2)	<b>0,577</b>
	Almıyor	9(45,0)	11(55,0)	
<b>Yıllık kriz sayısı</b>	<3	12(28,7)	19(61,3)	<b>0,060</b>
	≥3	16(64,0)	9(36,0)	
<b>Hemoglobin</b> (12-16 g/dl)	<8 g/dl	4(44,4)	5(55,6)	<b>0,716</b>
	≥8 g/dl	24(51,1)	23(48,9)	
<b>CRP(0-5 mg/l)</b>	<5 mg/l	6(40,0)	9(60,0)	<b>0,365</b>
	≥5 mg/l	22(53,0)	19(46,3)	

\*Ki-kare testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların DN-4 ölçeğine göre NPA düzeyleri ile bazı değişkenlerin karşılaştırılmalı analizi **Tablo 19**'de incelenmiştir. Aynı şekilde NPA olan gruplar incelendiğinde; kadınlarda, ek hastalığı olanlarda, HU kullananlarda, FA kullanmayanlarda, yıllık kriz sayısı 3'ün altında olanlarda, hemoglobin değeri 8 g/dl ve üzerinde olanlarda, CRP düzeyi 5'in altında olanlarda, NPA'nın daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu grupların DN-4 ölçeği bakımından NPA olup olmama durumlarının istatistiksel olarak benzer olduğu gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 18.** DN-4 ölçeğine göre NPA sıklığı ile bazı değişkenlerin analizi\*

Değişkenler		NPA var n (%)	NPA yok n (%)	p
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	12(57,1)	9(42,9)	<b>0,058</b>
	Erkek	11(31,4)	24(68,6)	
<b>Ek Hastalık</b>	Var	11(57,9)	8(42,1)	<b>0,067</b>
	Yok	12(32,4)	25(67,6)	
<b>HU</b>	Alıyor	18(42,9)	24(57,1)	<b>0,638</b>
	Almıyor	5(35,7)	9(64,3)	
<b>FA</b>	Alıyor	13(36,1)	23(63,9)	<b>0,311</b>
	Almıyor	10(50,0)	10(50,0)	

<b>Yıllıkkriz sayısı</b>	<3	13(41,9)	18(58,1)	<b>0,884</b>
	≥3	10(40,0)	15(60,0)	
<b>Hemoglobin</b> (12-16 g/dl)	<8 g/dl	2(22,2)	7(77,8)	<b>0,210</b>
	≥8 g/dl	21(44,7)	26(55,3)	
<b>CRP</b> (0-5 mg/l)	<5 mg/l	7(46,7)	8(53,3)	<b>0,607</b>
	≥5 mg/l	16(39,0)	25(61,0)	

\*Ki-kare testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların Pain Detect ölçeğine göre **NPA** düzeyleri ile bazı değişkenlerin karşılaştırılmalı analizi **Tablo 20**'de incelenmiştir. Nöropatik ağrı olan gruplar incelendiğinde; kadınlarda, ek hastalığı olanlarda, **HU** kullananlarda, **FA** kullanmayanlarda, yıllık kriz sayısı 3'ün üzerinde olanlarda, hemoglobin değeri 8 g/dl ve üzerinde olanlarda, CRP düzeyi 5'in üzerinde olanlarda, **NPA'nın** daha fazla olduğu tespit edilmiştir (şüpheli ve pozitif hasta oranı toplamı). Ancak yine aynı şekilde bu grupların Pain Detect ölçeği bakımından **NPA** olup olmama durumlarının istatistiksel olarak benzer olduğu gözlenmiştir (**p>0,05**).

**Tablo 19.** Pain detect ölçeğine göre nöropatik ağrı sıklığı ile bazı değişkenlerin analizi\*

Değişkenler		<b>Negatif n (%)</b>	<b>Şüpheli n (%)</b>	<b>Pozitif n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	19(47,6)	3(14,3)	8(38,1)	<b>0,434</b>
	Erkek	19(54,3)	8(22,9)	8(22,9)	
<b>Ek Hastalık</b>	Var	8(42,1)	4(21,1)	7(36,9)	<b>0,538</b>
	Yok	21(56,8)	7(18,9)	9(24,3)	
<b>HU</b>	Alıyor	20(47,6)	10(23,8)	12(28,6)	<b>0,359</b>
	Almıyor	9(64,3)	1(7,1)	4(28,6)	
<b>FA</b>	Alıyor	19(52,8)	7(19,4)	10(27,8)	<b>0,979</b>
	Almıyor	10(50,0)	4(20,0)	6(30,0)	
<b>Yıllıkkrizsayısı</b>	<3	19(61,3)	5(16,1)	7(22,6)	<b>0,284</b>
	≥3	10(40,0)	6(24,0)	9(36,0)	
<b>Hemoglobin</b> (12-16 g/dl)	<8 g/dl	6(66,7)	2(22,2)	1(11,1)	<b>0,441</b>
	≥8 g/dl	23(48,9)	9(19,1)	15(31,9)	
<b>CRP</b> (0-5 mg/l)	<5 mg/l	9(60,0)	2(13,3)	4(26,7)	<b>0,702</b>
	≥5 mg/l	20(48,8)	9(22,0)	12(29,3)	

\*Ki-kare testi kullanılmıştır.

## 5.TARTIşMA

Orak hücre hastalığı genetik geçişli hemoglobin yapısında bozukluk olan bir grup hastalığı tanımlamaktadır (1). Orak hücre hastalığında akut ağrılar vazooklüzyon nedeniyle gelişen en sık komplikasyonlardır ve semptomatik tedaviye cevap verirler. Kronik ağrılar ise 3 ay ve daha süre devam eden ağrılar olup yaşam kalitesini düşürmektedir (41). Bunlar arasında NPA'lar da yer alır (35). Nöropatik ağrılar somatosensör sistem hasarının doğrudan bir sonucudur. Avrupa'daki hastaların birçok kısmında nöropatik ağrı olduğu tahmin edilmektedir. Ancak NPA'yı tetikleyen nörobiyolojik mekanizmalar hala anlaşılamamıştır (35). Ağrı krizlerinde duyu yollarının aktivasyonu; vasooklüzyonun neden olduğu lokal iskemiye başlatabilir ve periferel sinir sisteminde yaralanmaya neden olabilir. Bunun sonucunda NPA 'ya yol açaabilir. NPA'yı tespit edebilmek için çeşitli metodlar mevcut olup en sık kullanılanlar DN-4, Pain detect ve LANSS ölçekleridir.

Biz bu çalışmada kliniğimizde takip edilen orak hücre hastalığı olan hastalarımızda yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen kronik ağrılarını NPA ile

ilişkinin değerlendirilmesini, sıklığını saptamayı ve hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Araştırmamıza katılan tüm katılımcıların yaş ortalaması  $33,05 \pm 8,47$  yıl idi. Katılımcılardan en küçük olanı 19, en büyük olanı ise 60 yaşındaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $33,98 \pm 9,96$  yıl, kontrol grubunu yaş ortalaması ise  $32,13 \pm 6,62$  yıl idi. Çalışmamızdaki hasta grubunun %37,5'i kadın, %62,5'i erkekti. Kontrol grubunun ise %51,8'i kadın ve %48,2'si erkekti. 2017 de Antunes ve arkadaşlarının yaptığı orak hücreli hastalarda nöropatik ağrı ilişkisinin araştırıldığı kesitsel çalışmada ise 56 katılımcının % 51.8 i erkek olup yaş ortalaması  $20.6 \pm 4.5$  (14–32) yıl olarak belirlenmişti (10). Çalışmamız yaş ve cinsiyet yönünden literatür ile benzer özellikleri taşımaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların %12,5'inde AGS öyküsü bulunmaktadır (Tablo 11). Hastaların %3,6'sında serebrovasküler hastalık, %25,0'ında avasküler nekroz, %12,5'inde bacak ülseri ve %8,9'unda priapizm öyküsü bulunmaktadır. Orak hücre hastalığına bağlı kronik organ hasarlarının araştırıldığı bir derlemede akciğer hasarı görülme yüzdesi % 4,2, serebrovasküler olaylar % 8,38, bacak ülseri %10,2, priapizm %6,7 olarak saptanmış olup bizim hasta popülasyonumuz da benzer oranlarda klinik özelliklere sahipti (28).

Hastalarımızın ortalama Hb değerleri  $8,67 \pm 1,47$  g/dl olarak saptandı. Orak hücre hastalığı kalıtsal bir hemoglobinopati hastalığı olduğundan anemi beklediğimiz bir durumdur. Yine aynı şekilde Antunes ve arkadaşlarının çalışmasında hemoglobin ortalaması  $9.3 (\pm 1.6)$  g/dl olarak saptanmıştır (10). Brandow AM.ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı kesitsel bir çalışmada orak hücre hastalarında nöropatik ağrı değerlendirilmesi yapılmış olup, katılan 56 hastaya Pain detect ölçeği uygulanmıştır. Bu katılan 56 orak hücre hastasının yine aynı şekilde beklediği üzere hemogramda anemi tespit edilmiş Hb ortalaması  $9,8 (\pm 1,7)$  g/dl olarak saptanmıştır (42). Hastalarımız beklenen üzere literatür ile benzer hemoglobin değerlerine sahipti.

Hastalarımızı 3 ayrı ölçeğe göre, (LANSS, PDQ, DN-4 ), klinik ve laboratuvar değerleri özelliklerine göre ayrı ayrı değerlendirdik. Hastaların LANNS ölçeği'ne göre NPA sıklığı ile bazı değişkenlerin karşılaştırılmalı analizi Tablo 18'de incelenmiştir.

Kadınlardaki oran erkeklere göre fazla olarak gözlemlendi. Yine aynı şekilde ek hastalığı olanlarda olmayanlara göre, FA kullananlarda kullanmayanlara göre, yıllık kriz sayısı 3 ve üzeri olanlarda 3'ün altında olanlara, CRP düzeyi 5 ve üzeri olanlarda 5'in altında olanlara, hemoglobinin değeri 8 g/dl ve üzerinde olanlarda 8'in altında olanlara kıyasla NPA'nın daha fazla olduğu tespit edildi. Hidroksiüre kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında ise eşit oranda tespit edildi. Ancak bu gruplarda LANSS ölçeği bakımından NPA bulunma durumlarının istatistiksel olarak benzer olduğu gözlemlendi ( $p>0,05$ ).

Çalışmamıza katılan hastaların DN-4 ölçeğine göre NPA düzeyleri ile bazı değişkenlerin karşılaştırılmalı analizi Tablo 19'da incelendi. Nöropatik ağrının olduğu gruplar incelendiğinde; kadınlarda, ek hastalığı olanlarda, HU kullananlarda, FA kullanmayanlarda, yıllık kriz sayısı 3'ün altında olanlarda, hemoglobinin değeri 8 g/dl ve üzerinde olanlarda, CRP düzeyi 5'in altında olanlarda, NPA'nın daha fazla olduğu tespit edildi. Ancak bu grupların DN-4 ölçeği bakımından NPA bulunma durumlarının istatistiksel olarak benzer olduğu gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Bu 2 ölçekte de hemoglobinin değeri 8 g/dl ve üzerinde olanlarda NPA oranı daha fazla tespit edildi. Bunun artan viskoziteye bağlı dolaşım bozukluğu sonucu meydana gelebileceği düşünülebilir. Bilindiği üzere orak hücre hastalarında artan viskozite birçok komplikasyona sebep olabilmektedir (43).

Yine aynı şekilde çalışmamıza katılan hastaların Pain detect ölçeğine göre NPA düzeyleri ile bazı değişkenlerin karşılaştırılmalı analizi Tablo 20'de incelendi. Değişkenler ile nöropatik ağrı arasında diğer ölçeklerde olduğu gibi anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ). Folik asit kullanımı ile ilgili NPA sıklığı ölçeklerde farklı sonuçlar olarak gözlemlenmiştir. LANSS ölçeğine göre FA kullananlarda daha yüksek NPA oranı tespit edildi. DN-4 ve Pain detect ölçeklerine göre ise; kullanmayanlarda daha yüksek NPA oranı tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Anlamlı sonuç için daha çok hastaya bu ölçeklerin uygulanması gerekmektedir. Miranpuri GS. ve arkadaşlarının 2017 de yaptığı bir çalışmada; sıçanlarda travma sonrası kontrollü bir şekilde omurilik hasarı gerçekleştirilmiştir. Bu sıçanlar 2 gruba ayrılmış ve farklı tedavi düzenlenmiştir. Bir gruba FA tedavisi verilirken diğer gruba plasebo tedavi verilmiştir. Folik asit verilen sıçanlarda

iyileşmenin daha net olduğu gözlemlenmiştir (44). Burdan hareketle FA kullanımı; nöron iyileştirme sürecini hızlandırdığı ve nöropatik ağrıyı azalttığı varsayılabilir.

Brandow AM. ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı kesitsel bir çalışmada katılımcılara Pain detect ölçeği uygulanmıştır. Elli altı orak hücre hastasının %23'ünde kesin ve %14'ünde şüpheli olmak üzere toplam % 37'sinde NPA olduğu belirlenmiştir. HU alan 39 kişinin Pain detect ölçek puanının, almayan kişilere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Klinik olarak şiddetli seyreden tüm orak hastalarının HU kullandığı da belirtilmiştir (42). Antunes ve arkadaşlarının çalışmasında ise katılan 56 hastaya LANSS ölçeği uygulanmış ve %25 inde nöropatik ağrı saptanmıştır. HU kullanan %44,6 olarak belirlenmiş ve bu kişilerin % 71,4 ünde NPA olduğu saptanmıştır. Buradan hareketle HU kullanımı ile nöropatik ağrı arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmuştur (10). Ancak HU, komplikasyonlu orak hücre hastalarında kullanılmaktadır. Hidroksiüre alan grupta oranın daha yüksek çıkmasının sebebi bu durumun doğal sonucu olarak da nitelendirilebilir (10). Bizim çalışmamızda da NPA olan hasta grupları incelendiğinde HU alan hasta sayısı, almayan hasta sayısına göre daha fazlaydı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu nedenle daha fazla sayıda hastaya ölçek uygulanmalıdır. Sonuç olarak HU kullanımının; NPA varlığını dolaylı olarak etkileyen bir parametre olduğu söylenebilir.

Ezenwa MO. ve arkadaşlarının 2017 de yapmış oldukları kesitsel bir çalışmada; 25 orak hücre hastası alınmış ve bu hastalarda NPA'yi değerlendirmek amacıyla QST (quantitative sensory testing) yöntemi kullanılmıştır. Eş zamanlı olarak aynı hastalara NPA ölçeği olan LANNS ağrı ölçeği ve NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) ölçeği uygulanmıştır. Çalışmanın amacı LANNS ve NPSI ölçeklerine göre NPA olan hastalarda QST yapılarak, QST testinin mevcut nöropatik ağrıyı göstermesidir. Sonuç olarak test ve ölçeklerin sonuçlarının korele olduğu gözlemlenmiştir (45). Bizim çalışmamızda QST kullanmadık. Ancak LANNS ölçeği de bu korelasyon nedeniyle doğru sonuç verme ihtimali yüksektir.

Çalışmamıza katılan hasta kişilerle kontrol grubundaki kişileri karşılaştıracak olursak, araştırmamıza katılan hastaların %50,0'sinde LANNS ölçeğine göre nöropatik ağrılarının NPA'larının olduğu kontrol grubunda ise hiç kimsede NPA olmadığı tespit edilmiş ve aradaki farkın anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). DN4 ölçeğine göre, hasta

grubunun %58,9'unda NPA var iken, kontrol grubunun %1,8'inde NPA blunmaktaydı (p=0,001). Araştırmamızdaki hastaların Pain detect ölçeğine %28,6'sında NPA olduğu, %19,6'sının şüpheli ve %51,8'inin negatif olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise hiç kimse de NPA olmadığı ve sadece %5,4'ünün NPA açısından şüpheli olduğu görüldü (p=0,001).

Buna göre orak hücre hastalarında LANSS ve DN-4 ölçeğine göre anlamlı ölçüde NPA olduğunu söyleyebiliriz. Pain detect anketine göre ise bu oran diğerlerine göre daha düşük bulundu. LANSS ve DN-4 ölçeklerinde benzer oranların olmasının nedeni olarak bu iki ölçekte fizik muayene varlığı ve bu muayenenin Pain detectde olmaması ve bunun sonucu olarak Pain detectin tamamen denetçiye bağlı olması ve nesnel ölçü içermemesi kaynaklı olabilir. Buna benzer bir çalışma olarak Antunes ve arkadaşlarının Mayıs 2019 da yapmış oldukları kesitsel bir çalışma mevcuttur. Seksen üç OHA hastasında yapılan bu kesitsel çalışmada NPA tespiti için bu 3 anket uygulanmış ve LANSS ölçeğine göre NPA sıklığı %26,5, DN- 4 ölçeğine göre % 32,5 ve Pain Detect ölçeğine göre %19,3 olarak tespit edilmiştir (46).

Çalışmamızın en kısıtlayıcı noktası ise COVID-19 pandemi sonucu hasta sayısının polikliniğe başvurusu azalması sebebiyle hasta sayımızın az olmasıdır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda kliniğimizde OHH ile takip edilen hastalarımızda NPA sıklığı ve hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkisi değerlendirilmiştir.
2. Çalışmamız, 56 Orak hücre hastası ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyetteki 56 kişi ile birlikte toplam 112 kişiyi kapsamaktadır.
3. Nöropatik ağrıyı değerlendirmek için LANSS, DN-4 ve PDQ anketleri uygulanmıştır. LANSS, DN-4 ve PDQ anketlerine göre hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla NPA olduğu saptanmıştır ( Her 3 ölçek için; p =0,000).
4. Kadınlarda, ek hastalığı olanlarda, HU kullananlarda ve FA kullanmayanlarda, yıllık kriz sayısı 3'ün altında olanlarda anlamlı farklılık saptanmasa da ölçek puanı olarak bu gruplarda daha yüksek puanlar tespit edilmiştir.
5. Literatürde OHH olanların klinik ve laboratuvar özellikleri NPA açısından değerlendirmek üzere yapılan fazla çalışma olmadığından çalışmamızın yeterli ölçüde karşılaştırılması yapılamamıştır.
6. Hem NPA sıklığı ile ve hem de NPA tedavisinde kullanılan ilaçların OHH olan hastalarda kronik ağrı tedavisinde kullanılması ile ilgili yapılacak daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalar yararlı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Harmening DM, Escobar C, McGlasson D. Introduction to hemostasis. Clinical hematology and fundamentals of hemostasis philadelphia: FA Davis Company. 2009:543-576.
2. Stapczynski J, Martin G. Hematologic emergencies. Current Emergency&Treatment 5th Ed, USA: McGraw hill companies inc. 2004:788-823.
3. Altay C, Yetgin S, Özsoylu S, et al. Hemoglobin S and some other hemoglobinopathies in Eti-Turks. Human heredity. 1978;28(1):56-61.
4. Özsoylu S, Sahinoglu M. Haemoglobinopathy survey in an Eti-Turk village. Human heredity. 1975;25(1):50-9.
5. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği Eylül 2019:52-64.
6. Merskey N. Classification of chronic pain; description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Task force on taxonomy of the international association for the study of pain. 1994:41-43.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;70(18):1630-1635.
8. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. Nature reviews disease primers. 2017;3(1):1-19.
9. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu Nöropatik Ağrı Platformu Editör: Prof. Dr. Ersin Tan 1. baskı, İstanbul 2009 :14-16
10. Antunes FD, Propheta VGS, Vasconcelos HA, et al. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults. Annals of Hematology. 2017;96(7):1121-1125.

11. Beutler E. Disorders of hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed, vol USA:McGraw Hill Companies Inc, 1998: 645-653.
12. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds. Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide. 5 th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, 2000:1382-1387.
13. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 893-905.
14. Hemoglobinopati Tanı Rehberi, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, editör dr. Edibe Nurzen Bozkurt, Ankara 2016:9-11.
15. de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, et al. Enecca clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. AJH. 2011;86(1):72-75.
16. Vergin C. Dünyada Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi. Türk Hematoloji Derneği 2014(4-1):2-5.
17. Karacaoğlu P, Boğa C. Orak Hücre Hastalığı Epidemiyolojik Özellikler ve Mortalite Çalışmaları. Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular. 2019;12(4):1-5.
18. David C Rees TNW, Mark T Gladwin. Sickle-cell disease. 11-17 December 2010;376(9757): 2018-2031.
19. Canatan D. Sickle cell anemia: pathophysiology. 2.Ulusal Hemoglobinopati Kongresi. Adana. 30 Ekim-1 Kasım 2002:40-51.
20. Winfred C, John N. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology 10th ed Baltimore: Williams and Wilkins. 1999:1346-1397.
21. Blair HA. Crizanlizumab: first approval. Drugs. 2020:1-6.
22. Vichinsky E. New therapies in sickle cell disease. The Lancet. 2002;360(9333):629-631.
23. Aslan M, Ryan TM, Adler B, et al. Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(26):15215-15220.
24. Bengü A, Özcan M, Canatan D. Orak hücreli anemisi hastaların plazmalarında doku faktörü aktivitesi. XXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi,. 11-13 Kasım 1999; İstanbul, No:121.

25. Canatan D, Oğuz N, Özsancağ A, et al. Natural Inhibitors and Lipids in Patients with Sickle Cell Disease. Turk J Haematol. 2000;17(3):119-22.
26. Powars DR. Sickle cell anemia and major organ failure. Hemoglobin. 1990;14(6):573-598.
27. Steinberg MH. Clinical variability in sickle cell anemia. UpToDate. 2008.
28. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu:94:95.
29. Nolan VG, Adewoye A, Baldwin C, et al. Sickle cell leg ulcers: associations with haemolysis and SNPs in Klotho, TEK and genes of the TGF- $\beta$ /BMP pathway. BJH. 2006;133(5):570-578.
30. Mehrabani S, Tammadoni A, Osia S. Abdominal pain in a patient with sickle cell disease with multiple complications. Turkish Archives of Pediatrics 2019;54(4):267.
31. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. NEJM. 1984;311(1):7-12.
32. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. Bmj. 2003;327(7424):1151-1155.
33. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. AJH. 2000;63(4):205-211.
34. Emerson GG, Luty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. Hematology/Oncology Clinics. 2005;19(5):957-973.
35. Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. Hematology. 2007;2007(1):97-105.
36. Ballas SK. Update on pain management in sickle cell disease. Hemoglobin. 2011;35(5-6):520- 529.
37. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem- cell transplantation for sickle cell disease. NEJM. 2009;361(24):2309-2317.
38. Şanlıoğlu AD. Hemoglobinopatilerde Gen Tedavisi: Son Gelişmeler. Türkiye Klinikleri Medical Genetics-Special Topics. 2017;2(1):40-48.
39. Ünal S, Orak Hücreli Anemide Yenilikler Mersin Üniversitesi 45. Ulusal Hematoloji Kongresi 2019:50-51.
40. Sharma D, Brandow AM. Neuropathic pain in individuals with sickle cell disease. Neuroscience letters. 2020;714:134445.

41. Ballas SK. How I treat acute and persistent sickle cell pain. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2020;12(1).
42. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(3):512-517.
43. Sidani CA, Ballourah W, El Dassouki M, et al. Venous sinus thrombosis leading to stroke in a patient with sickle cell disease on hydroxyurea and high hemoglobin levels: treatment with thrombolysis. *AJH*. 2008;83(10):818-820.
44. Miranpuri GS, Meethal SV, Sampene E, et al. Folic acid modulates matrix metalloproteinase-2 expression, alleviates neuropathic pain and improves functional recovery in spinal cord-injured rats. *Annals of neurosciences*. 2017;24(2):74-81.
45. Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, et al. Safety and utility of quantitative sensory testing among adults with sickle cell disease: of neuropathic pain. *Pain practice*. 2016;16(3):282-293.
46. Antunes FD, Junior CLS, Cerqueira KS, et al. Screening for neuropathic pain in patients with sickle cell disease: is a single assessment scale sufficient. *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):108.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

15 Aralık1991 tarihinde Hatay'ın Antakya ilçesinde dünyaya geldim. Kisecik İlköğretim Okulu'nda ilköğretimimi aldım. Lise eğitimimi Nihal Turgut Anlar Anadolu Öğretmen Lisesi'nde aldım.2009 yılında Dokuz Eylül Üniveristesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak eğitimime burada başladım. 2015 yılında tıp fakültesi eğitimimi tamamladım, bu üniversiteden mezun oldum. Mezuniyet sonrası 8 ay boyunca Hatay Kumlu Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmet yaptım. Mayıs 2016 da Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Aralık 2018 de Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na yatay geçiş yaptım ve halen burada araştırma görevlisi olarak devam etmekteyim.

## 9. EKLER

### EK-1

# LANSS Ağrı Skalası

## The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Scale

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

### A. Ağrı Anketi

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün. Tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

<b>1</b>	Ağrınız, cildinizin tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
		<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> EVET, - Bunları yoğun olarak hissediyorum.
<b>2</b>	Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> HAYIR, - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor.
		<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> EVET, - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor.
<b>3</b>	Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> HAYIR, - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok.
		<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> EVET, - İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var.
<b>4</b>	Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> HAYIR, - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor.
		<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.
<b>5</b>	Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> HAYIR, - Böyle bir farklılık hissetmiyorum.
		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.

### B. Duyu Değerlendirmesi

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, karşı taraf veya hemen yanındaki ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

<b>Allodini</b>	Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.
		<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> EVET, - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).
<b>Pin Prick</b>	Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazıkçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> HAYIR, - İki bölgede de eşit his.
		<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> EVET, - Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

**Toplam Puan (0-24):** \_\_\_\_\_ (<12puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12puan = Nöropatik Ağrı Var)

painDETECT		AĞRI ANKETİ			
Tarih:	Hasta:	Adı:	Soyadı:		
Ağrınızı <b>şimdi</b> , şu anda nasıl değerlendirirsiniz?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
Geçtiğimiz dört hafta boyunca <b>en şiddetli</b> ağrınız ne kadar şiddetli idi?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız <b>ortalama</b> ne kadar şiddetli idi?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
<b>Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:</b>					
	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı				<input type="checkbox"/>
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı				<input type="checkbox"/>
	Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları				<input type="checkbox"/>
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı				<input type="checkbox"/>
Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz					
Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu?					
evet <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/>					
Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.					
<b>İşaretli alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırılan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektriklenme gibi)?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırma gibi) ağrıyı tetikliyor mu?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
(Doktor tarafından doldurulacaktır)					
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =
Toplam puan			35 puan üzerinden		

Tarih: \_\_\_\_\_ Hasta: Adı: \_\_\_\_\_ Soyadı: \_\_\_\_\_

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan

Ağrı seyri ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.  
Ardından son skoru hesaplayınız:



Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı

0



Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı

-1

**İşaretili ise veya**



Aralarda tamamen düzelmeye geldiği ağrı atakları

+1

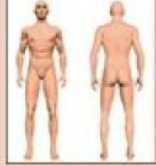
**İşaretili ise veya**



Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı

+1

**İşaretili ise**



**Yansıyan ağrı?**

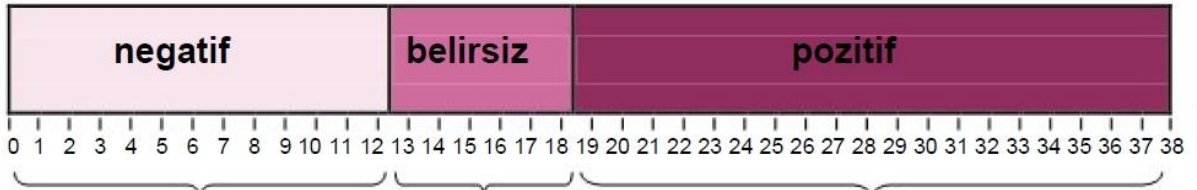
+2

**Evet ise**

**Son puan**

**Tarama sonucu**

**Son puan**



Nöropatik ağrı bileşeni olası değil (< 15%)

Sonuç belirsiz, ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir

Nöropatik ağrı bileşeni olası (>90%)

**Bu ağrı anketi tıbbi tanının yerini alamaz.  
Bu anket nöropatik ağrı bileşeninin varlığını taramak amacıyla kullanılır.**

**EK-3**



# 4 Soru Nöropatik Ağrı Anketi

## (Douleur Neuropathique 4 Questions [DN4])

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

	Görüşme	Evet	Hayır
<b>1</b>	Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?		
	<input type="checkbox"/> Yanma hissi	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0
	<input type="checkbox"/> Ağrı veren soğukluk hissi	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0
	<input type="checkbox"/> Elektrik şokları	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0
<b>2</b>	Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi?		
	<input type="checkbox"/> Karıncalanma	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0
	<input type="checkbox"/> Çivi - iğne batma hissi	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0
	<input type="checkbox"/> Uyuşma	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0
	<input type="checkbox"/> Kaşıntı	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0

	Muayene	Evet	Hayır
<b>3</b>	Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?		
	<input type="checkbox"/> Dokunma hipoestezisi	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0
	<input type="checkbox"/> İğne hipoestezisi	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0
<b>4</b>	Ağrılı bölgede ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _0

Pain. 2005 Mar;114(1-2):29-36. Epub 2005 Jan 26. Comparison of pain syndromes associated with ... (DN4). Bouhassira D Attal N, Alchaar H, Boureau F

**Toplam Puan (0-10):** \_\_\_\_\_ (>4 Puan: Nöropatik Ağrı)



www.fronline.com

Fasosun ve düzenlenmiş: Dr. Ender Selouş 2018