



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ORAK HÜCRE ANEMİSİ AĞRILI KRİZ TANISINDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYİ VE MG'UN TEDAVİDEKİ
ETKİNLİĞİ

Dr. Tuncay ERTAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ

ADANA-2022



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ORAK HÜCRE ANEMİSİ AĞRILI KRİZ TANISINDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYİ VE MG'UN TEDAVİDEKİ
ETKİNLİĞİ**

Dr. Tuncay ERTAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ**

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi'nde uzmanlığa ilk başladığım andan itibaren sürekli yanımda olan, eğitimim ve tez süreci boyunca desteğini ve sabrını benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ'e,

Bilgi ve tecrübeleri ile bize her daim yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Ahmet SEBE'ye,

Eğitimime olan katkıları ve destekleri nedeniyle değerli hocalarım Prof. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR ve Doç. Dr. Nezihat Rana DİŐEL'e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimini birlikte geçirdiğimiz sevgili Araştırma Görevlisi dostlarıma, Çukurova Üniversitesi'nde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni destekleyen ve bugünlere getiren canım babama ve rahmetli sevgili anneme, hayatıma katıldığından bu yana her daim yanımda olan biricik eşime teşekkürlerimi sunarım.

Tuncay ERTAN

Adana - 2022

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| TABLolar..... | iv |
| ŞEKİLLER VE GRAFİKLER..... | v |
| KISALTMALAR | vi |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1 Orak Hücre Anemisi | 3 |
| 2.1.1 Tarihçe | 3 |
| 2.1.2 Genetik | 4 |
| 2.1.3 Epidemiyoloji | 5 |
| 2.1.4 Patofizyoloji | 6 |
| 2.1.5 Histopatoloji | 8 |
| 2.1.6 Tanı ve Klinik Bulgular | 9 |
| 2.1.7 Orak Hücre Anemisinin Acil Komplikasyonları..... | 11 |
| 2.1.7.1 Vazo-Oklüziv Kriz..... | 12 |
| 2.1.7.1.1 Ağrının Patofizyolojik Mekanizmaları | 13 |
| 2.1.7.1.2 Orak Hücre Anemisinde Başlıca Ağrı Türleri..... | 13 |
| 2.1.7.1.3 Akut Ağrılı Krizde Ağrı Tedavisi..... | 15 |
| 2.1.7.1.4 Akut Ağrılı Krizde Opioidlerin ve Destekleyici Tedavilerin Kullanımı | 17 |
| 2.1.7.1.5 Akut Ağrılı Krizde Çoklu İlaç Tedavileri..... | 18 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 2.1.7.1.6 | Akut Ağrılı Krizde Destekleyici Tedavi Olarak Magnezyum Sülfat | 19 |
| 2.1.7.1.7 | Akut Ağrılı Krizde Homosisteinin Önemi..... | 19 |
| 2.1.7.2 | Orak Hücre Hastalarında Acil Klinik Durumlar..... | 20 |
| 2.1.7.2.1 | Akut Göğüs Sendromu (AGS)..... | 20 |
| 2.1.7.2.2 | Sekestrasyon Krizleri..... | 22 |
| 2.1.7.2.3 | Akut İnme | 23 |
| 2.1.7.2.4 | Aplastik krizler | 23 |
| 2.1.7.2.5 | Akut intrahepatik kolestaz | 24 |
| 2.1.7.2.6 | Priapizm..... | 24 |
| 2.1.7.2.7 | Akut Oküler Komplikasyonlar | 25 |
| 2.1.7.3 | Orak Hücre Anemili Hastalarda Kronik Komplikasyonlar | 26 |
| 2.1.8 | Klinik Seyir | 29 |
| 3. | GEREÇ VE YÖNTEM..... | 31 |
| 3.1 | Araştırmanın Özellikleri | 31 |
| 3.2 | İstatistiksel Yöntem | 34 |
| 4. | BULGULAR | 35 |
| 4.1 | Demografik Veriler..... | 35 |
| 4.2 | Klinik Veriler..... | 36 |
| 4.3 | Vizüel Ağrı Skalası Verileri | 43 |
| 5. | TARTIŞMA..... | 50 |
| 6. | SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 59 |

TABLÖLAR

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Orak hücre anemisi ilişkili komplikasyonlar..... | 12 |
| Tablo 2. Laboratuvar normal aralıkları..... | 33 |
| Tablo 3. Vital bulgular normal aralıkları..... | 34 |
| Tablo 4. Cinsiyet ile ilgili verilerin karşılaştırılması..... | 36 |
| Tablo 5. Hastaların özgeçmiş ve ek klinik verileri..... | 37 |
| Tablo 6. Hastaların Acile başvuru sırasındaki vital bulguları..... | 38 |
| Tablo 7. Hastaların laboratuvar verilerinin..... | 39 |
| Tablo 8. Hastaların tetkik sonuçları ve son durumları..... | 40 |
| Tablo 9. EKG bulguları..... | 41 |
| Tablo 10. Hastaların COVID-19 ile ilgili verileri..... | 41 |
| Tablo 11. COVID-19 ile ilgili verilerin karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo 12. Hastaların VAS verileri..... | 43 |
| Tablo 13. VAS skoru ile yaş, EKG ve ağrılı krizi tetikleyen etmen verilerinin karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 14. VAS skorları ile diğer verilerin karşılaştırılması..... | 45 |
| Tablo 15. Vital bulgular ile VAS skorlarının karşılaştırılması..... | 46 |
| Tablo 16. VAS skorları ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması..... | 47 |
| Tablo 17. Hastaların tedavi öncesi sonrası vizüel ağrı skalası sonuçlarının karşılaştırılması..... | 48 |
| Tablo 18. Hastaların başvuru ağrı düzeylerine göre tedavi sonuçlarının karşılaştırılması..... | 48 |
| Tablo 19. Hastaların yatış durumlarına göre tedavi sonuçlarının karşılaştırılması..... | 49 |

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

| | |
|---|---|
| Şekil 1. Eritrosit oraklaşması vazo-oklüzyona sebep olması..... | 7 |
| Şekil 2. Kan yaymasında gözlenen orak hücreler | 9 |



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGS: Akut göğüs sendromu

AVN: Avasküler nekroz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CKMB: Kreatin kinaz-MB

CRP: C-reaktif protein

CSSCD: Orak hücre hastalığı işbirliği çalışması

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyogram

GGT: Gama-glutamil transferaz

GİB: Göz içi basınç

G6PDH: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

Hb: Hemoglobin

HbSS-Alfa: Hemoglobin S alfa

HbSS-Beta: Hemoglobin S beta

HCT: Hematokrit

KBH: Kronik böbrek hastalığı

LDH: Laktat dehidrogenaz

MG⁺²: Magnezyum

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NMDA: N-metil-D-aspartat

NSAII: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç

OHA: Orak hücre anemisi

OKS: Orbital kompresyon sendromu

PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu

PgE₂: Prostaglandin E₂

RBC: Kırmızı kan hücresi

SAH: S-adenozil homosistein

SRAT: Santral retinal arter tıkanıklığı

TCD: Transkraniyal doppler

VAS: Vizüel ağrı skalası

VOK: Vazo-okluziv kriz

ÖZET

Orak Hücre Anemisi Ağrılı Kriz Tanısında Homosistein Düzeyi ve Mg'un Tedavideki Etkinliği

Amaç: Çalışmamızda ağrılı kriz ile acil servise başvuran yetişkin orak hücre anemi hastalarını klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde değerlendirerek ağrılı kriz tedavisinde magnezyumun(Mg⁺²) kriz ağrı düzeyleri üzerinde olan etkisini ve homosisteinin ağrılı krizde tanı değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2020 - Şubat 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne vazo-oklüziv ağrılı kriz ile başvuran 18 yaş üstü orak hücre anemisi olan hastaların dahil edildiği çalışmamızda toplam 62 hasta değerlendirildi. Hastalar başvuru sırasındaki VAS ağrı düzeylerine göre orta ve şiddetli olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların başvuru sırasındaki, geleneksel tedavi sonrasındaki ve Mg⁺² tedavisi sonrasındaki vizüel ağrı skalası (VAS) skorları kaydedilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 62 hastanın 32'si (%51,6) kadın idi. Hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldığında yaş, ağrı şiddeti, hastaneye yatış oranları ve tekrarlı başvuru oranları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi (p>0,05). Erkek hastaların homosistein seviyeleri 17±11,4 µmol/L iken kadın hastaların ortalama homosistein seviyeleri 11,7±5,7 µmol/L olduğu tespit edilmiş olup erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik mevcuttu (p=0,033). Hastalar COVID-19 geçirip geçirmeme durumlarına göre ayrılarak değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, VAS skoru, EKG bulguları, yatış durumu ve tekrarlı başvuru sayıları açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p>0,05). COVID-19 geçiren hastaların homosistein düzeyleri geçirmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,041). Hastalar VAS skorlarına göre orta ve şiddetli olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde yaş, eritrosit replasmanı yapılma durumu, EKG bulgusu, ağrılı krizi tetikleyen etmen, yatış durumu, tekrarlı başvuru sayısı ve homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0,05). Homosistein düzeyleri orta şiddette ağrısı olan grupta daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Magnezyum tedavisi sonrası hem orta şiddette hem de şiddetli ağrı ile başvuran hastaların ağrı düzeyleri açısından anlamlı fayda gördükleri saptandı (p=0,001). Acil servisteki tedavilerinin ardından servis yatışına karar verilen hastaların da her aşamada saptanan VAS skorları taburcu edilen hastalara göre anlamlı olarak yüksek olarak tespit edildi (p=0,001).

Sonuç: Acil servise vazo-oklüziv kriz ile başvuran orak hücre hastası erkeklerde ve COVID-19 geçirenlerde homosistein düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamız sonucunda Mg^{+2} tedavisinin orak hücre anemili hastaların vazo-oklüziv krizinde etkili bir tedavi olduğu gösterildi. Hastaların ağrı düzeylerini azaltmak için destekleyici tedavi amacıyla analjezik tedavinin yanına magnezyumun eklenebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca homosistein düzeyi orak hücreli anemi hastalarında tanı açısından erkeklerde yardımcı olabileceğinden başvuru sırasında çalışılmasını önermekteyiz. Ağrı skalası skorunun yüksek olması ve tedavi ile gerilememesi servis yatış endikasyonu açısından anlamlıdır. VAS'a göre tedavi ile hastanın ağrısında gerileme olmaması bu hastalarda servis yatış endikasyonudur.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, Orak hücreli anemi, Vazo-oklüziv kriz, Homosistein, Magnezyum



ABSTRACT

Homocysteine Level in Diagnosis of Sickle Cell Anemia Vaso-occlusive Crisis and Efficacy of Magnesium in Treatment

Objective: In our study, we aimed to investigate the effect of magnesium (Mg^{+2}) on crisis pain levels and the diagnostic value of homocysteine in the treatment of painful crisis by evaluating adult sickle cell anemia patients who applied to the emergency department with painful crisis in the light of clinical and laboratory findings.

Material and Method: A total of 62 patients were evaluated in our study, which included patients over the age of 18 with sickle cell anemia who applied to the Emergency Department of Çukurova University Medical Faculty Hospital between March 2020 and February 2022 with vaso-occlusive painful crisis. The patients were divided into two groups as moderate and severe according to their VAS pain levels at the time of admission. The visual pain scale (VAS) scores of the patients at admission, after conventional treatment, and after Mg^{+2} treatment were recorded and compared.

Results: Thirty-two (51.6%) of the 62 patients included in our study were women. When the patients were separated according to their gender, it was observed that there was no significant relationship between age, pain severity, hospitalization rates and recurrent admission rates ($p>0.05$). While the homocysteine levels of male patients were 17 ± 11.4 $\mu\text{mol/L}$, the mean homocysteine levels of female patients were found to be 11.7 ± 5.7 $\mu\text{mol/L}$, and there was a statistically significant increase in males ($p=0.033$). When the patients are evaluated according to whether they have COVID-19 or not; There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, gender, VAS score, ECG findings, hospitalization status and the number of repeated admissions ($p>0.05$). Homocysteine levels of patients who had COVID-19 were found to be significantly higher than those who did not ($p=0.041$). When the patients were divided into two groups as moderate and severe according to their VAS scores, there was no statistically significant difference in terms of age, erythrocyte replacement status, ECG finding, the factor triggering the painful crisis, hospitalization, the number of repeated admissions, and homocysteine levels ($p>0.05$). Although homocysteine levels were higher in the group with moderate pain, the difference was not statistically significant. It was determined that patients who presented with both moderate and severe pain after magnesium treatment had a significant benefit in terms of pain levels ($p=0.001$). The VAS scores determined at each stage of the patients who were decided to be hospitalized after their treatment in the emergency department were found to be significantly higher than the patients who were discharged ($p=0.001$).

Conclusion: Homocysteine levels were observed to be significantly higher in men with sickle cell disease and those who had COVID-19, who presented to the emergency department with vaso-occlusive crisis. As a result of our study, it was shown that Mg^{+2} therapy is an effective treatment in the vaso-occlusive crisis of patients with sickle cell

anemia. We think that magnesium can be added to the analgesic treatment for supportive treatment to reduce the pain levels of the patients. In addition, we recommend that homocysteine level be studied in patients with sickle cell anemia in terms of diagnosis, since it can be helpful in men. A high pain scale score and its failure to regress with treatment are significant in terms of ward hospitalization indication. According to VAS, the absence of regression in the patient's pain with treatment is an indication for ward hospitalization in these patients.

Key Words: Sickle cell anemia, Vaso-occlusive crisis, Homocysteine, Magnesium



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoglobinopatiler dünyada en sık karşılaşılan tek gen hastalıklarındandır ve bunlardan Orak Hücreli Anemi (OHA) hastalığı ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz kıyı şeridi bölgesinde görülme sıklığı yüksek olan otozomal resesif kalıtım geçişli ve birçok sistemi etkileyen bir kan hastalığıdır. Beta globin zincirinin 6. aminoasidi olan glutamin aminoasidinin yerini valin aminoasidinin almasına neden olan nokta mutasyonu, normal HbA'nın yapısının bozularak mutant HbS sentezlenmesine neden olmaktadır.¹

Orak hücreli anemi, hemoliz ve akut ağrılı kriz(vazo-oklüzyon) ile karakterize olan ve en sık görülen kalıtsal hemoglobinopatidir. Eritrositlerin oraklaşması mikro dolaşımında tıkanmaya ve dolayısıyla doku iskemisine, enfarkta, kronik hemolize, kronik inflamasyona ve organ disfonksiyonuna yol açmaktadır. Akut ve kronik belirtileri yaşla artar ve bu komplikasyonlar erken dönemde ölümlere neden olur. Orak hücre anemisinde tedavi yönetimi hem pediatrik hem erişkin hastalarda detaylı ve çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir.²

Akut ağrılı kriz orak hücreli anemi hastalarında sık görülen acil bir durumdur. Genellikle ağrılı krizi tetikleyen neden tam olarak saptanamayabilir. Fakat enfeksiyon, soğuk, dehidratasyon ve rakım gibi stres faktörleri ataklarla ilişkilendirilmiştir. Bu ağrılı kriz vakalarının başlangıç yönetimi, eşlik edebilecek diğer komplikasyonların araştırılması yanında agresif ağrı tedavisiyle, hidrasyon ve mevcut krizin nedenini değerlendirmekle yapılmaktadır.³ Son zamanlarda orak hücreli anemi akut ağrılı krizlerinde destekleyici tedavi olarak magnezyumun(Mg⁺²) etkinliği araştırılmaktadır. Orak hücre anemi ağrılı krizlerinde Mg⁺² kullanılan bu çalışmalarda ağrı azaltmada magnezyumun etkinliği ortaya konmuştur.⁴

Çalışmamızda ağrılı kriz ile acil servise başvuran yetişkin orak hücre anemi hastalarını klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde değerlendirilerek ağrılı kriz tedavisinde magnezyumun etkinliğini değerlendirmek ve hastaların vizüel ağrı skalası yardımıyla ağrı değerlendirmesini gerçekleştirerek elde edilen verilerin acil tıp

pratiğinde önemini belirlemeyi ve ayrıca hastaların acil servise başvuru sırasındaki homosistein düzeyleri ile ağırlı kriz tanısı arasındaki ilişki de değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Orak Hücre Anemisi

Orak hücre hastalıkları, hemoglobinin beta alt birimini kodlayan gendeki mutasyonları içeren bir grup hemoglobinopatiyi ifade etmektedir. Orak hücre hastalıkları şemsiyesi içinde, orak hücreli anemi (OHA), hemoglobin SC hastalığı (HbSC) ve hemoglobin S-beta-talasemi (beta-talasemi pozitif veya beta-talasemi negatif) olmak üzere birçok alt grup bulunmaktadır. SCA, kan transfüzyonu, ağrı krizleri ve organ hasarı gerektiren hemolitik anemi için ömür boyu süren bir rahatsızlık olan orak hücre hastalıklarının en yaygın şekli olarak gözlenmektedir.² Düzensiz orak şeklindeki kırmızı kan hücrelerinin bu hastalık grubuna neden olduğu 100 yıldan uzun bir süre keşfedilmiştir. Bu keşfin ardından hastalığın tanımı, sınıflandırılması ve tedavisine dair olan anlayış inanılmaz bir gelişim göstermiştir. Bu alanda özellikle son otuz yılda gözlenen gelişmeler ile birlikte gelirli ülkelerde yaşayan birçok hasta için yakınmaların hafifletilmesi başarılmıştır. Bu hastalıkta HbF düzeylerinin artırılmasında hidroksiüre kullanımı 1984 yılında ilk olarak gösterilmiştir.⁵ O zamandan beri, orak hücre tedavisi için kullanılan moleküllerin sayısı giderek artmış ve en son olarak gen tedavisi seçeneği de ortaya konmuştur.

2.1.1 Tarihçe

Kesin olarak orak hücre anemisi ile ilgili olup olmadığı bilinmese de orak hücre krizleriyle ilişkili olabilecek belirtiler Gana'lı bir ailede 1600'lü yıllara kadar takip edilebilmektedir.⁶ Orak hücre anemisi benzeri bir hastalığın ilk tanımı Dr. Africanus

Horton tarafından Tropikal İklimlerin Hastalığı ve Tedavisi (1872) adlı kitabında yapılmıştır.⁷ Afrika’da orak hücre krizleri ile ilgili yakınmalar 1600’lü yıllara kadar takip edilebilmektedir. Ancak, 1910 yılına kadar orak hücre ile ilgili başka bir yayına rastlanmamıştır. Dr. James B. Herrick ve Dr. Ernest Irons 1910 yılında bir dış hekimliği öğrencisinde “orak şekilli” kırmızı hücreleri fark ettiklerini bildirmişlerdir.⁸

Oraklaşmanın genetik temelli bir hastalık olduğunu ilk ortaya süren Emmel, 1917’de in vitro olarak aile üyelerinin hepsinde oraklanma olgusunu keşfetmiştir. Böylece bu hastalığın kalıtsal olabileceğine dair inanış artmıştır. Daha sonra in vitro olarak oraklaşma olgusunun oksijen yoksunluğuna bağlı olduğu gösterilmiştir.⁹ Orak hücre hastalarının soyağacının ayrıntılı analizini yapan hem Huck hem de Sydenstricker, orak hücre fenomeninin Mendel otozomal çekinik bir özellik olarak kalıtıldığı sonucuna varmıştır.¹⁰

Dr. James V. Neel ve Albay Beet ise 1949 yılında, orak hücre hastalığı bulunan hastalarda kalıtım modellerini tam olarak göstermişlerdir. Aynı yıl, Dr. Linus Pauling, “Orak Hücreli Anemi Hemoglobin” başlıklı makalesinde orak hemoglobinin (HbS) moleküler yapısını tanımlamıştır.¹¹

2.1.2 Genetik

Hemoglobin (Hb), kırmızı kan hücresi (RBC) içindeki önemli bir proteindir. İki tane alfa-globinden (kromozom 16 üzerinde) ve iki tane beta-globinden (kromozom 11 üzerinde) türetilen dört globin zincirinden oluşmaktadır. Hb'nin birçok alt tipi vardır. Hemoglobinopatisi olmayan erişkinlerde yaygın olarak bulunanlar şu şekildedir:

HbA1: İki alfa-globin zinciri ve iki beta-globin zinciri ($\alpha_2\beta_2$) içermektedir. Bu Hb türü yetişkin hemoglobininin %95'ini oluşturmaktadır.

HbA2: İki alfa-globin zinciri ve iki delta-globin zinciri ($\alpha_2\delta_2$) içermektedir – Bu Hb türü, yetişkin hemoglobininin %4'ünden daha azını oluşturmaktadır.

HbF- İki alfa globin zinciri ve iki gama globin zinciri ($\alpha_2\gamma_2$) içerir - Bu Hb fetüste baskın tür olarak bulunmaktadır (anne dolaşımından oksijenin çıkarılmasına yardımcı olan yüksek oksijen bağlama afinitesi nedeniyle).

Orak hücre mutasyonu, beta-globin zincirinin altıncı konumunda bulunması gereken negatif yüklü glutamin yerine nötr bir valin bulunması sonucu gerçekleşmektedir. Mutasyon Mendel genetiği yoluyla iletilmektedir ve otozomal kodominant bir şekilde kalıtılmaktadır.¹² Homozigot bir mutasyon, orak hücre hastalıklarının en şiddetli formuna, yani HBSS hastalığı olarak da adlandırılan orak hücreli anemi hastalığına yol açmaktadır.

Heterozigot bir kalıtım HbAS'ye yol açmaktadır. HbAS'li hastalar, hiçbir zaman tipik orak hücreli anemi yakınmaları göstermediği için orak hücre hastalıkları grubu içinde kabul edilmemektedir. Sadece doğum, kan bağıışı vb. sırasında yapılan tarama işlemleri sırasında tespit edilmektedirler.

Mutasyona uğramış beta-globin geninin tek bir kopyasının, mutasyona uğramış başka bir genin tek bir kopyası ile birlikte kalıtıldığı birkaç başka bileşik heterozigot mevcuttur. Orak hücreli aneminin ikinci en yaygın varyantı, orak hücre geninin mutasyona uğramış hemoglobin C geninin tek bir kopyası ile birlikte kalıtıldığı HbSC hastalığıdır. HbC, beta-globin zincirinde altıncı pozisyonda glutamin yerine lizin bulunması sonucu oluşmaktadır.

2.1.3 Epidemiyoloji

Orak hücre hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik veriler azdır. HbAS taşıyıcılarının şiddetli Plasmodium falciparum sıtmasına karşı doğal bağışıklı olduğu ve Afrika'da Sahra çölünün güneyinde bulunan ülkelerin dahil olduğu Sahra altı Afrika ülkelerinde OHA ve HbAS'nin daha yaygın olduğu iyi bilinmektedir. 2010 yılında Sahra altı Afrika'da yaklaşık 230.000 çocuğun orak hücreli anemi ile doğduğu ve 3,5 milyondan fazla yenidoğanın HbAS ile doğduğu tahmin edilmektedir. Orak hücreli anemi ile ilişkili doğumların yaklaşık %75'i Sahra altı Afrika'da gerçekleşmektedir.² Türkiye genelinde OHA görülme sıklığı %0,3-0,6 arasında değişmektedir. Kapalı toplumlarda

görülme sıklığı artmaktadır. Yahudilerde ve Hatay bölgesinde de sıklıkla gözlenmektedir. Özellikle Çukurova bölgesinde “yörük” olarak adlandırılan kapalı toplumlarda bu oranın %44'e kadar yükseldiği gösterilmiştir.^{13,14}

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yaklaşık 100.000 Amerikalı'nın orak hücre hastalığına sahip olduğunu tahmin edilmektedir. Ayrıca Afro-Amerikan ebeveynlerden doğan 13 bebekten birinin orak hücre özelliğine sahip olduğunu ve 365 Afro-Amerikan bireyden birinde orak hücre hastalığı olduğu tahmin edilmektedir.¹⁵ Hispanik-Amerikalıların orak hücre görülmesi tahmini oranı 16.300'de birdir.¹⁵ ABD'deki tüm orak hücre hastalığı hastalarının %40'ını çocuklar ve ergenler oluşturmaktadır. ABD için OHA'lı yıllık yenidoğan sayısının 2050 yılına kadar 400.000'i geçeceği tahmin edilmektedir.¹⁵

Yüksek gelirli ve düşük gelirli ülkelerde kalıcı hasar görme ve ölüm oranları açısından da keskin bir fark vardır.¹⁶ Orak hücre hastalığına sahip olan çocuklar için aşılama kılavuzlarının ve yoğun tarama işlemlerinin benimsenmesi ile birlikte 0 ila 4 yaş arasındaki bu çocukların ölüm oranlarını keskin bir şekilde azaltmıştır (1983 ila 1986'ya kıyasla 1999 ila 2002 arasında %68 düşüş kaydedilmiştir).¹⁶ Öte yandan, Sahra altı Afrika'da (Afrika'da Sahra çölünün güneyinde bulunan ülkeler) orak hücre hastalığı ile doğan çocukların %50 ila %90'ı beşinci yaş günlerinden önce ölmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde sağlanan bakımın iyileştirilmesi ve sağlık hizmeti sunucularının hedeflenen eğitimi, yaşam beklentisini iyileştirmektedir.¹⁶

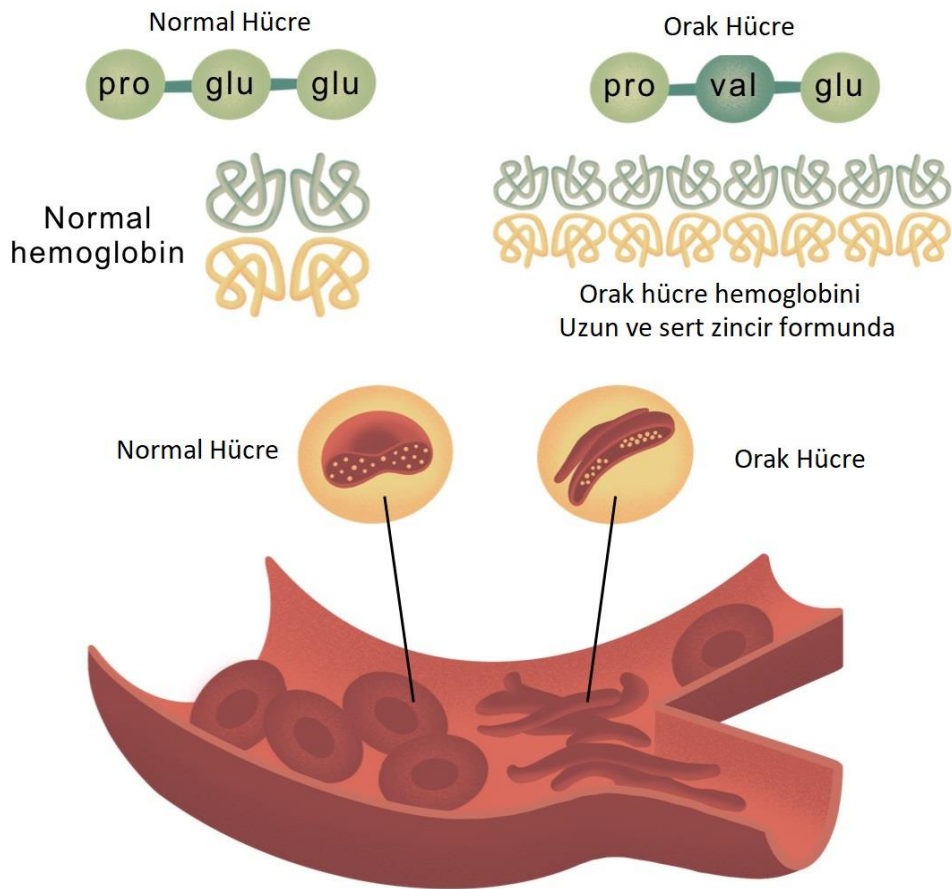
Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm orak hücre hastalarının %30'unu HbSC hastaları oluşturmaktadır. Heterozigot mutasyona sahip hastalar da yaşamlarının büyük bir bölümünde belirti göstermemektedir. Orak hücre hastalığının daha hafif bir varyantı olarak düşünülse de, HbSC hastalığı ciddi morbiditelerle kendini gösterebilmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik açıdan bu hastaların saptanması oldukça güç olmaktadır.¹⁷

2.1.4 Patofizyoloji

Orak hücre anemisinin patofizyolojisini oluşturan iki ana bileşen mevcuttur. Bu bileşenler hemoliz ve akut ağrılı krizdir. Beta-globin genindeki kusur, orak hemoglobin

(HbS) molekülünü oksijensiz bir durumda sert, uzun polimerlere dönüşmeye duyarlı hale getirmektedir. Oraklaşma sürecinin başlangıcında, orak eritrositleri normal bikonkav şekil ile anormal hilal şekli (düşük oksijen basıncı altında) arasında döngüsel olarak şekil değiştirmektedir. Ancak, değişimin geri döndürülemez hale geldiği bir noktada orak eritrositleri kalıcı bir orak şekli almaktadır. Bu aşamadan sonra hemoliz ve vazo-oklüziv kriz riski artmaktadır. Orak hücre hastalığının tüm varyantları, HbS bileşeninin polimerizasyonuna yol açan aynı patofizyolojiyi paylaşmaktadır.²

Orak hücre hemoglobininin oksijene düşük afinitesi, fizyolojik olarak yüksek 2,3-difosfogliserat ve artan sfingokinaz-1 aktivitesi gibi orak eritrositlere özgü birçok faktör, HbS'nin polimerizasyonunu destekleyen deoksijenasyona yol açmaktadır. Buna ek olarak, yüksek HbS konsantrasyonu, dehidratasyona yol açan anormal Gardos kanalı aktivitesi ve kırmızı kan hücresi (RBC) zarında tekrarlayan hasarlar da HbS'nin polimerizasyon riskini artırmaktadır.¹⁸



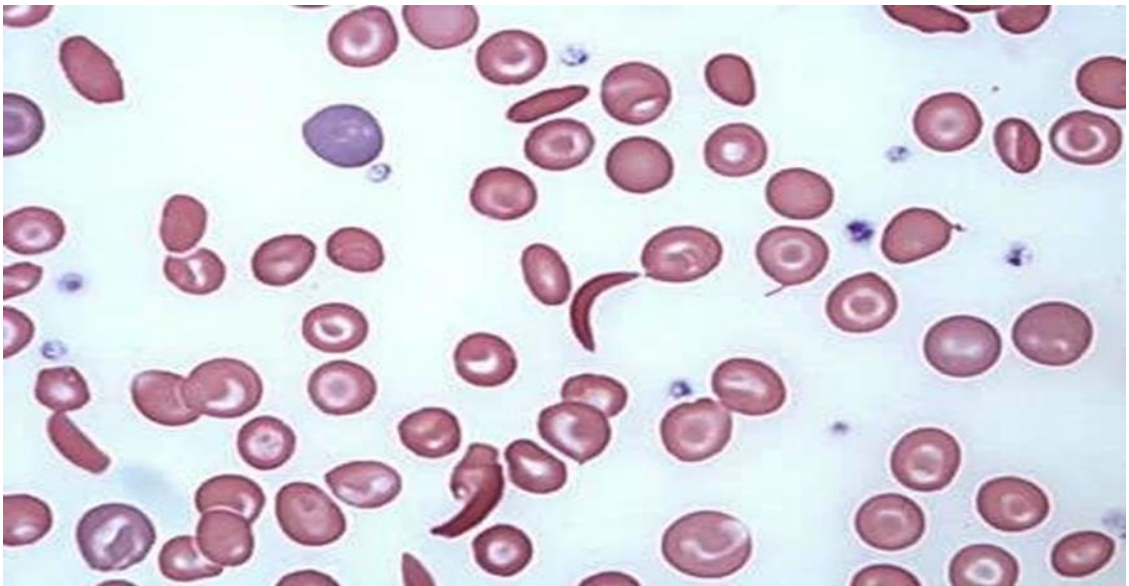
Şekil 1. Eritrosit oraklaşması vazo-oklüzyona sebep olması¹⁹

Oksidatif stres, HbS'nin oto-oksidasyonu yoluyla hemolize katkıda bulunmakta ve eritrosit hücre zarının hasar görmesine neden olmaktadır. Ksantin dehidrojenaz ve ksantin oksidazın artan salınımı ve NADPH oksidazın azalan salınımı, oraklaşan hücre içindeki oksidatif stresi artırmaktadır. Hemolize uğrayan bir hücre; nitroz oksidin etkisini engelleyen ve oksidatif strese katkıda bulunan, serbest hemoglobin (nitroz oksidi temizlemektedir) ve arginaz 1'i (L-arginin için rekabet eder) serbest bırakmaktadır.²

Orak hücre hemoglobininin polimerizasyonu ve intravasküler hemolizin yanı sıra, vaz-oklüzyona başka faktörler de katkıda bulunmaktadır. Orak RBC, serbest hem, reaktif oksijen türleri ve endotel; birbirleri ile ve nötrofil/trombositlerle etkileşime girmektedir. Bu etkileşim sonucunda vaz-oklüzyon ve tromboz daha da şiddetlenmektedir.

2.1.5 Histopatoloji

Orak hücre anemili hastalarda periferik kan yayması, orak gibi görünen sivri uçları olan uzamış eritrositleri göstermektedir (Şekil 2). Çekirdekli kırmızı kan hücreleri de bazen periferik yaymada görülebilmektedir.



Şekil 2. Kan yaymasında gözlenen orak hücreler²⁰

Eritrositlerin içerisinde DNA kalıntıları (Howell-Jolly cisimcikleri) görülebilmektedir. Bu bulgu genellikle splenektomili hastalarda görülmektedir. Hedef hücreler (Leptositler), en sık talasemi hastalarında görülmektedir. Orak-talasemi sendromlu hastalarda da sıklıkla görülürler. Hedef hücreler, bazen orak hücre anemisi olan hastalarda da gözlenebilmektedir.

Periferik yaymada gözlenen bu bulguların hiçbirisi kesin tanı koyucu değildir. Doğrulama, yalnızca hemoglobin elektroforezi veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya izoelektrik odaklama yoluyla elde edilmektedir. DNA temelli teknikler rutin olarak kullanılmamaktadır. Kesin tanısı olmayan hastalarda kullanılmaktadır. Doğum öncesi fetal testler, amniyosentez yoluyla elde edilen fetal DNA'nın analizini içermektedir. Anne kanında fetal DNA'yı yakalama teknikleri henüz araştırma aşamasındadır.²¹

2.1.6 Tanı ve Klinik Bulgular

Orak hücre anemili hastalar genellikle çocuklukta teşhis edilmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki yoğun yenidoğan tarama programları, yenidoğan dönemindeki hastaları belirleme yeteneğine sahiptir. ABD'de, orak hücreli anemi için evrensel tarama 2007 yılına kadar tüm eyaletlerde uygulanmıştır. Avrupa'da çoğu ülke, evrensel bir tarama yerine yüksek riskli alanlarda (OHA'nın daha yaygın olduğu yerlerde) hedefli tarama uygulamaktadır. Sahra altı Afrika'da hiçbir ülke bir tarama programı kullanmamaktadır.² Ülkemizde evlilik öncesi hemoglobinopati tarama programı ile OHA taranmaktadır.

Orak hücre anemisi fenotipli hastaların çoğu doğumdan hemen sonra klasik 'orak hücre krizleri' ile başvurmamaktadır. Bu hastalarda HbF kanda hala mevcuttur, yeterli doku oksijenasyonunun korunmasına yardımcı olmaktadır. Kandaki HbF'nin tamamen temizlenmesi yaklaşık 6-9 ay sürmektedir. Tüm orak hücre anemili hastalar aynı fenotipe sahip değildir ve bir arada var olabilen veya hastalığın bir spektrumu olarak ortaya çıkabilen çoklu fenotipler mevcuttur.²

Vazo-oklüziv Alt Fenotip: Diğer orak hücre anemili hastalara kıyasla daha yüksek hematokrit (Hct) oranının görülmesi ile ayırt edilmektedir. Daha yüksek Hct, sık vazo-oklüziv krizlerinin ve akut göğüs sendromunun görülmesine neden olan daha yüksek viskoziteye yol açmaktadır.

Hemoliz ve Vasküler Alt Fenotip: Diğer orak hücre anemili hastalara kıyasla daha düşük Hct, daha yüksek laktat dehidrojenaz (LDH), serum bilirubin daha yüksek derecede hemoliz ve şiddetli anemi anlamına gelmektedir. Safra taşı, pulmoner hipertansiyon, iskemik inme, priapizm ve nefropati riski bu hastalarda daha yüksektir. Şiddetli anemi, kardiyak iş yükünü artırmakta ve organlardaki kan akışını artırarak onları hasara karşı duyarlı hale getirmektedir. Oksidatif hasara neden olan kan damarlarında daha yüksek oranda serbest hem ve Hb görülmektedir.

Yüksek Hb F Alt Tipi: Hemoglobin seviyesinin %10 ila %15 arasında olduğu bu alt tipte OHA yakınmaları daha hafif seviyelerde görülmektedir. Bununla birlikte, HbF'nin dağılımı vücutta tutarlı değildir.

Ağrıya Duyarlı Alt Fenotip: Çeşitli bireyler arasında değişen nörofizyoloji, onları ağrıya duyarlı hale getirmektedir. Bazı bireyler diğerlerine kıyasla ağrıya daha duyarlıdır.

Orak hücre anemili hastalar, hastalıkla ilişkili akut komplikasyonlar veya kronik komplikasyonlarla kendini göstermektedir. Orak hücreli aneminin en sık görülen akut komplikasyonu vazo-oklüziv krizlerdir. Orak hücre anemili hastaların öyküsünde dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar mevcuttur;²

- Orak hücre anemili tüm hastalar yaşamları boyunca akut ağrılı kriz yaşayacaktır. Bu kriz en erken 6 aylık kadar küçük çocuklarda görülebilmektedir.
- Vücudun herhangi bir bölgesinde vazo-oklüzyon (baş, gözler vb.) gelişebilir, ancak en sık olarak ekstremiteler ve göğüs etkilenmektedir. Atipik bir vazo-oklüziv kriz ağrısı ile karşılaşılmaması durumunda mutlaka ayırıcı tanıları dışlamak gerekmektedir.
- Hasta için en iyi analjezikleri belirlemek için kapsamlı bir ağrı yönetimi öyküsü şarttır. En son ağrı krizinin ne zaman olduğu ve son bir yılda kaç kez ağrı krizi ile

hastaneye başvurulduğu mutlaka dikkate alınmalıdır. Günlük analjezik kullanılıyorsa, analjeziklerin tipini ve miktarını (opioid veya non-opioid), analjeziklerin son kullanımlarını, analjezikleri acil servise gelmeden önce alıp almadıklarını sorgulamak gereklidir.

- Madde kötüye kullanımı, psikiyatrik bozukluklar ve psikotrop ilaç kullanımı öyküsü alınmalıdır.
- Kan nakli ve değişim transfüzyonu alma öyküsünün alınması (aşırı demir yüklenmesi riski açısından) önceki transfüzyon reaksiyonlarını değerlendirmeye yardımcı olmaktadır.
- Orak hücre anemisi ile ilişkili olabilecek veya olmayabilecek diğer hastalıkların öyküsü (önceki inme, tromboz, priapizm vb.) alınmalıdır.
- Ayrıca hastayla ilgilenen birincil hematolog ile temasa geçilmesi tavsiye edilmektedir (hastanın rutin fizyolojisini anlamak açısından onlardan bilgi almak değerlidir).
- Önceki ameliyatların geçmişi sorgulanmalıdır.
- Geçmişte yaşamı tehdit eden krizlerin geçmişi, benzer bir olayın tekrarlanmadığından emin olmak için Acil Servis hekimini uyarmalıdır. Örneğin, yağ embolisi OHA'lı hastalarda daha sık ortaya çıkabilmektedir.

Fizik muayene, oksijen gereksinimleri, ağrı yönetimi ve kan/değişim transfüzyonu ihtiyacını belirlemek için genel sistem muayenesine odaklanmalıdır. Herhangi bir organa özgü sorunu dışlamak için odaklanmış bir muayene de gereklidir. Örneğin, hızla büyüyen bir karaciğer veya dalak, hekimi sekestrasyon krizlerine karşı uyarmalıdır.

2.1.7 Orak Hücre Anemisinin Acil Komplikasyonları

Orak hücre anemisinin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut komplikasyonlar; akut göğüs sendromu, sekestrasyon krizleri,

akut inme, aplastik kriz, priapizm oküler komplikasyonlar ve akut intrahepatik kolestaz olarak sıralanabilmektedir.

Tablo 1. Orak hücre anemisi ilişkili komplikasyonlar²²

| Sistem | Yaygın görülen komplikasyonlar |
|------------------------------------|--|
| Kan | Anemi |
| Santral sinir sistemi | İnme Bilişsel problemler |
| Akciğerler | Akut göğüs sendromu Pulmoner emboli Pulmoner hipertansiyon |
| Kalp | Kardiyomiyopati |
| Böbrekler ve genital sistem | Renal iskemi Kronik böbrek yetmezliği Renal medullar karsinom Priapizm |
| Kemikler/eklemler | Vazo-oklüziv kemik ağrısı Osteoporoz Avasküler nekroz Osteomyelit Kaba motor gecikmesi Mobilite bozulması |
| Dalak | Splenik iskemi Bozulmuş bağışıklık |
| Gözler | Retinopati |
| Cilt | Kronik bacak ülserleri |
| Mental | Anksiyete Depresyon Uyku bozuklukları |

2.1.7.1 Vazo-Oklüziv Kriz

Vazo-oklüziv kriz veya akut ağrılı kriz orak hücre hastalıklarında ölüm oranının en yüksek olduğu klinik tablodur. Ateş, görünüşte komplike olmayan ağrılı krizlerde bile sık olarak gözlenebilmektedir.²³ Aslında, orak hücre hastalıklarında ağrı sendromları, anemi ve sekelleri, organ yetmezliği (enfeksiyon dahil) ve ağrının bir arada görüldüğü bir klinik durumdur.²⁴ Bu krize tedavi yaklaşımı temelde farmakolojik olmasına rağmen, ağrı yönetimine psikolojik, sosyolojik ve davranışsal olarak çok yönlü bir yaklaşım sergilenmesi gerekmektedir. Örneğin ağrı araştırmaları; orak hücre

hastalıklarında bilişsel davranışçı terapinin, psikolojik sıkıntıyı azalttığı ve hastanın güvenini ve direncini arttırdığı için kronik ağrı tedavisinde etkili bir yardımcı olduğunu göstermektedir.²⁵ Ağrı algısı üzerindeki psikolojik, sosyokültürel ve ruhsal faktörler; genel yaşam memnuniyeti ve sağlık durumu algısı üzerine oldukça büyük etkilerde bulunmaktadır.²⁶

Farmakolojik olarak vazo-oklüziv kriz, hastanın bildirdiği ağrı düzeyiyle orantılı, acil ve yeterli analjezi gerektirmektedir.²⁷ Vazo-oklüzyon atakların ağrısı nosiseptif olmasına rağmen, kantitatif duyu testi kullanılarak 7 yaş ve üzeri orak hücreli anemi hastalarında nöropatik ağrı da gösterilmiştir.²⁸ Ek olarak kronik inflamasyona, organ hasarına ve opioid kaynaklı hiperaljeziye atfedilen bir fenomen olan kronik ağrılı OHA hastalarının sıklığında yaşa bağlı artış bildirilmiştir.²⁹ Bu nedenle, ana analjezik tedavi olarak opioidlerin kullanılmasına rağmen, klinik kullanım için düşük doz ketamin gibi diğer yardımcı farmakolojik moleküller de önerilmektedir.^{30,31} Ayrıca, orak hücre anemisi ile ilişkili ağrıda analjezinin yanında psikolojik terapilerin etkinliğine ilişkin kanıtlar hala sınırlı görünmektedir.³²

2.1.7.1.1 Ağrının Patofizyolojik Mekanizmaları

Orak hücre anemisinde ağrının yönetimi, diğer ağrı sendromlarının önerilerini kullanmak yerine OHA'nın patofizyolojik mekanizmalarına dayandırılmaktadır.³³ Dolayısıyla bu mekanizmalar, mevcut farmakolojik müdahalelerin temelini anlamada önemlidir. Genel olarak, ağrı yolları periferik ve merkezi sinir sistemlerini içermektedir. Ağrı, sinir bütünlüğünün korunmasıyla visseral ve somatik yapılardaki spesifik duyu reseptörlerinin uyarıldığı nosiseptif ağrı; periferik veya merkezi sinir sistemlerini içeren sinir hasarından veya sinir sıkışmasından kaynaklı nöropatik ağrı olabilmektedir.³⁴ Elektriksel ve kimyasal sinyaller, bilginin iletilmesinde kilit rol oynamakta ve bu durum da ağrıya neden olmaktadır. Kimyasal sinyallere prostaglandin-E₂ (PGE₂) aracılık etmektedir.³⁵

2.1.7.1.2 Orak Hücre Anemisinde Başlıca Ağrı Türleri

Orak hücre ağrısı tipik olarak akut tekrarlayan ağrılı krizler, kronik ağrı sendromları ve nöropatik ağrı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte kronik ağrı, özellikle erişkin OHA hastalarında artık bilinen bir ağrı şeklidir. İlginç bir şekilde, kronik ağrısı olan yaşlı OHA hastalarının daha yüksek mast hücre aktivasyon belirteçlerine (serum triptaz ve P maddesi) sahip olduğu bildirilmiştir.²⁹ Mast hücrelerinin degranülasyonunu takiben, triptaz plazmaya salınmakta ve bu süreç; inflamasyon, anafilaksi, ürtiker ve daha da önemlisi nöropatik ağrı ile sonuçlanabilmektedir.³⁶ Ayrıca triptaz salınımı nörojenik inflamasyonu indükleyen inflamatuvar mediatörleri ve P maddesini serbest bırakmaktadır.³⁶

Akut ağrılı krizleri olan orak hücreli anemi hastalarında, endotelin-1 ve PGE₂'nin plazma düzeylerinin, normal hemoglobin genotipli bireylere kıyasla yükseldiği kaydedilmiştir.³⁷ Vazokonstriksiyon ve inflamasyonun güçlü bir uzun etkili aracısı olarak endotelin-1, krizle ilişkili ağrıyı tetikleyen ve sürdüren iskemi-enflamasyon döngüsünde temel bir rol oynamaktadır.³⁷ Aslında endojen endotelin peptitleri, tümü endotelin reseptörlerinin antagonistleri tarafından iyileştirilebilen; iltihaplanmaya bağlı ağrı, cilt insizyon ağrısı, kansere bağlı ağrı ve orak hücre krizi ağrısı gibi bir dizi ağrıyla ilgili olayda rol oynamaktadır.³⁸ Vazo-oklüziv krize bağlı ağrı nosiseptif olmasına rağmen, sık ağrılı krizler yaşayan hastalarda, krizsiz hastalara kıyasla otonom sinir sistemi aktivitesinde bozulma da bildirilmiştir.³⁹ Bu durum, bu hastalarda ağrının patofizyolojisinde PGE₂'nin (otonom nörotransmitterleri artıran) aracı etkisinin önemini göstermekte ve ayrıca orak hücre ağrısının nöropatik ağrıya dönüşebileceğini göstermektedir. Başlangıçta akut ağrılı kriz ile lokal lezyonlardan kaynaklanan ilerleyici nosiseptif ağrı yaşamın ilk yirmi yılında gelişebilmektedir. Daha sonra üçüncü ve sonraki dekatlarda santral nöropatik ağrı da gelişebilmektedir.⁴⁰ Çocuklarda görülen OHA hastalığında nöropatik ağrı oluşmaktadır.²⁸ Yapılan çalışmalarda nöral dokularda periferik veya merkezi vazo-oklüzyonu takiben olası doku hasarına atfedilen bu bulgu doğrulanmıştır.⁴¹

Akut ağrılı kriz olan orak hücreli anemi ağrısının dört dönemi mevcuttur. Bu aşamalar sırasıyla prodromal dönem, başlangıç, yerleşme ve çözüm aşaması olarak adlandırılmaktadır. Her ağrılı kriz, inflamasyon ile karakterizedir ve çoklu organ

yetmezliği ve ani ölüm gibi potansiyel olarak ölümcül sekellerle sonuçlanabilmektedir. Akut ağrılı kriz, nosiseptif ağrı ile karakterize edilmektedir. Orak hücre ağrısının ikinci formunu kronik ağrı sendromları oluşturmaktadır. Bu ağrı sendromları femur başında avasküler nekroz, nöropatik ağrı ve nadiren bacak ülserlerini içeren kalıcı düşük dereceli inflamasyona bağlı ağrı ile ilişkilidir. Ancak bazen, daha yaşlı ve aşırı ağrılı epizod öyküsü olan bazı hastalarda görülen “kronik ağrı durumuna” dönüşmesi muhtemeldir.²⁹ Ağrının işlenmesindeki bozulmanın bu erken belirtileri, hastalığın ilerlemesini engellemeyi amaçlayan klinisyenlere yardımcı olabilmektedir.⁴² Son olarak, üçüncü form ise nöropatik ağrıdır. Nöropatik ağrıya neden olan ve devam ettiren moleküler ve nörobiyolojik mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar, protein kinaz C ve Ca²⁺/kalmodulin bağımlı protein kinaz II gibi moleküllerin anahtar rolleri ve bunların NMDA reseptörleri ve NMDA reseptörleri ile etkileşimleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Nöropatik ağrının gelişimindeki geçici reseptör potansiyeli (vanilloid 1 reseptörü) ileri düzeydedir; bu yollar aynı zamanda orak hücreli anemi ağrısıyla da ilişkilidir.⁴³

2.1.7.1.3 Akut Ağrılı Krizde Ağrı Tedavisi

Ağrı yönetimi OHA'nın kritik bir parçasıdır. Klinisyenler için, özellikle ilk kez karşılaşıyorlarsa, bir hastanın ihtiyaçlarını doğru bir şekilde değerlendirmek zordur. Orak hücre anemili hastalar genellikle ağrı kontrolü için yüksek dozda opioid kullanmanın damgalanmasından mustarıptir. Bu durum da onların 'opioit kötüye kullananlar' ve hatta 'uyuşturucu arayanlar' olarak etiketlenmesine yol açmaktadır.⁴⁴

Analjezik uygulaması, ideal olarak triyajdan sonraki 30 dakika ve kayıttan sonraki 60 dakika içinde nedenin değerlendirilmesi sırasında başlamalıdır. Kişiselleştirilmiş ağrı yönetimi planları geliştirilmelidir. Bu planlar, acil serviste kullanıma sunulmalı ve hasta VOK ve ağrı ile her başvurduğunda uygulanmalıdır. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile daha önce rahatlama dönemleri bildiren, hafif ila orta şiddette ağrısı olan hastalarda NSAİİ kullanılır.

Şiddetli ağrı ile başvuran herhangi bir hastaya tercihen parenteral opioid kullanılmalıdır. Parenteral opioidlerin dozu, evde alınan kısa etkili oral opioidlerin

toplam dozuna göre hesaplanmalıdır. Ağrı her 15 ila 30 dakikada bir yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse opioid yeniden uygulanmalıdır. Opioidlerin yükseltilmesi %25'lik artışlarla yapılmalıdır. Ağrıyı kontrol eden tek ilaç bu olmadığı sürece, akut ağrılı kriz ile ilişkili ağrının tedavisinde meperidin kullanılmaz.

Antihistaminikler yalnızca opioidle ilişkili kaşıntıyı kontrol etmeye yardımcı olmaktadır. Gerektiğinde, yalnızca oral formülasyonları kullanmak gerekmektedir ve gerektiğinde her 4 ila 6 saatte bir yeniden uygulanmaktadır. Sadece oda havasında kan oksijen saturasyonu %95'in altına düştüğünde ek oksijen gereklidir.

Vazo-oklüziv krizde ağrı yönetimi karmaşıktır ve farmakolojik, farmakolojik olmayan ve önleyici terapötik tedaviler gibi çoklu müdahaleleri gerektirmektedir.⁴⁵⁻⁴⁷ Örneğin, hastanın hidrasyon durumundan bağımsız olarak ek tedavi amacıyla rutin olarak ekstra sıvılar verilmektedir; bu önlem, ağrının giderilmesine yardımcı olan oraklaşma sürecini geciktirmeyi veya durdurmayı amaçlamaktadır.⁴⁷ Bu uygulama uzun süredir savunulmasına rağmen, büyük ölçüde kanıta dayalı değildir ve dolaşım aşırı yüklenmesine neden olabilmektedir. Bununla birlikte, dehidrasyonun vazo-oklüziv krizin tetikleyicilerinden biri olduğu düşünülürse, bu durumda sıvı verilmesi krize bağlı ağrının yönetiminde faydalı olabilmektedir. Bazı çalışmalar ise bu morbiditeye sahip ergenlerde ciddi D vitamini eksikliği gözleendiğinden, kronik orak hücreli anemi ağrısında vitamin D desteğinin olası etkinliğini bildirmişlerdir.⁴⁸

Farmakolojik tedavi, ağrının şiddetine bağlı olarak opioid olmayan analjezikler, opioid analjezikler ve destekleyici tedavilerin tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanımını içermektedir. Temel yaklaşım, opioid olmayan ve opioid analjeziklerin artan dozları ile ağrının tedavisini gerçekleştirmektir.⁴⁶ Bununla birlikte, ağrının akut alevlenmesi sırasında opioid olmayan analjeziklerin kullanılması da opioid dozlarının artışını sınırlayabilmektedir. Ek olarak, orak hücrelerin inflamasyonlu endotele yapışmasını azaltmak, akut ağrılı krizi potansiyel olarak azaltabilmektedir.⁴⁹ Opioidlerin seçimi, uygulama yolu, dozu ve uygulanma sıklığı hastanın durumuna bağlı olmalıdır. Etkili ağrı tedavisine ulaşmak için opioidler ya sabit bir programda ya da hasta kontrollü analjezi ile uygulanabilmektedir. Genellikle akut ağrılı krizde yaşanan ağrının orta ila şiddetli doğası göz önüne alındığında, opioidler farmakolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır.⁴⁵ Bununla birlikte, ağrı için daha sık opioid alan yetişkin hastalar,

aktivite seviyelerinde azalma ve daha karamsar bir ruh hali ile yaşamlarında daha fazla aksama sergilemektedirler.⁵⁰ Orak hücre anemisinde akut ve kronik ağrı için opioid seçimine rağmen, kanıtlar bağımlılık olmadığına işaret etse de, narkotik bağımlılığı ile ilgili endişeler daha etkili analjezi için bir engel oluşturmaya devam etmektedir.⁵¹ Zayıf opioid \pm opioid olmayan analjezik \pm destekleyici tedaviler veya güçlü opioid \pm opioid olmayan analjezik \pm destekleyici tedaviler ağrısı olan orak hücre anemisi vakalarının çoğunda uygulanabilmektedir. Vazo-oklüziv kriz ağrısı için daha agresif çoklu ilaç tedavisi ve evde ağrı yönetimi için daha iyi eğitim ve destek gerekmektedir.⁵² Çoklu ilaç analjezisi OHA'da etkili ağrı yönetimi için en önemli koşullardan biridir.⁵³ Pediatrik hastalarda orak hücre ağrısının evde tedavisine ilişkin bir çalışma, özellikle orta-şiddetli ağrı için, analjezik kombinasyonları için ağrının giderilmesinin tekli analjeziklere göre önemli ölçüde daha iyi olduğunu düşündürmektedir.⁵⁴ Ayrıca, sık acil servis ziyaretlerinden opioid tedavisine yanıtızsızlık gelişebilmekte ve etkili ağrı yönetiminin önündeki çeşitli engellerden birini oluşturabilmektedir. Acil durumda krizdeki hastalar için ağrı yönetiminin önündeki bu engellerin ele alınması, uygulanan ağrı yönetiminin kalitesini iyileştirebilmektedir.⁵⁵

2.1.7.1.4 Akut Ağrılı Krizde Opioidlerin ve Destekleyici Tedavilerin Kullanımı

Bazı çalışmalar, akut ağrılı krizde orak hücreli anemi hastalarına uygulanan bir oral morfin programının; acil servis konsültasyonlarının sayısını, acil serviste geçirilen toplam saat sayısını ve daha sonra hastaneye yatışlarda sona eren konsültasyonların oranını önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir.⁵⁶ Krizle ilişkili ağrıları olan OHA hastalarına oral yolla tutarlı ağrı kesici sağlamak için opioid rejiminin yararlı bir farmakolojik yaklaşım olduğu sonucuna varılmıştır. Bireyselleştirilmiş tedavi programlarına duyulan ihtiyaç, orak hücre anemili birçok hastanın ağrı yönetiminin standartlaştırılmamış ve zor doğası nedeniyle hala yetersiz tedavi edildiğini belirten başka bir çalışmada vurgulanmıştır.⁵⁷ Düşük doz ketamin, dirençli ağrılı krizi olan hastalarda opioidlere faydalı bir yardımcı ilaç olarak görülmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, şiddetli ağrılı krizlerin yönetiminde düşük doz intravenöz ketamin-

midazolam kombinasyonunun rolü gösterilmiştir.³⁰ Bu çalışmada, intravenöz morfin ve diğer destekleyici tedavilere yanıt vermeyen şiddetli ağrılı krizi olan erişkin OHA hastalarının retrospektif analizinde, ketamin-midazolam tedavisi ekledikten sonra ağrı skorlarında anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir.³⁰ Bu bulgu, bu ilaçların birlikte kullanılmasının şiddetli ağrılı krizi olan orak hücreli anemi hastalarında ağrı ve opioid gereksinimlerini azaltmada etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda, ağrılı krizi olan pediatrik orak hücreli hastalarda intranasal diamorfinin kullanımı araştırılmaktadır. Acil servis ortamında intravenöz veya oral morfin ile sinerji içinde intranasal diamorfin uygulandığında, iki saat içinde ağrı skorlarında hızlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir.⁵⁸ Daha da önemlisi, bu hastalarda hiçbir advers reaksiyon bildirilmemiştir ve bu hastalar intranasal diamorfini yüksek oranda etkili ve kabul edilebilir bir analjezik olarak değerlendirmişlerdir. Bu nedenle, ağrılı krizi olan çocuklarda hızlı analjezi için intranasal diamorfin önerilmektedir.⁵⁸ Kronik kanser ağrısının tedavisinde kullanılan rejimleri (intravenöz ve oral kontrollü salımlı morfin) model alan bir ağrı kontrol programının, orak hücre ağrısı için başvuru sayısının %44 , toplam yatan hasta gün sayısının %57, hastanede kalış süresinin %23 ve acil servis ziyareti sayısının %67 oranında azaldığı bulunmuştur.⁵⁹ Bu, optimal sonuçlara ulaşmak için yapılandırılmış ve bireyselleştirilmiş bir analjezik rejimi oluşturmanın önemi vurgulanmaktadır. Aslında, acil durumlarda bireyselleştirilmiş ağrı yönetimi planları, akut ağrılı krizin yüksek kalitede yönetimini sağlamada etkilidir ve yüksek düzeyde hasta memnuniyeti ve azaltılmış hastaneye yatışlarla karakterize edilmektedir.⁶⁰

Bir çalışmada, pediatrik orak hücreli hastalarda ağrı kontrolünde nalbuphine hidroklorürün (morfin ile benzer ağrı giderici etkiye sahip bir opioid) etkinliğini araştırılmıştır.⁶¹ Spesifik sonuç ölçütleri kullanılarak morfin uygulananlarla karşılaştırmalar yapılmıştır. Dikkat çekici bir şekilde, nalbuphine hidroklorür kullanan hastaların, akut göğüs sendromu geliştirme olasılığının daha düşük olduğu ve hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğu kaydedilmiştir.

2.1.7.1.5 Akut Ağrılı Krizde Çoklu İlaç Tedavileri

Orak hücre anemisi olan hastalarda iki farklı tipte Çoklu ilaç analjezisi yaklaşımı ağırlıklı olarak benimsenmektedir. Bu rejimler sırasıyla ketorolak (NSAII) + tramadol (zayıf opioid) rejimi ve ketorolak + tramadol + fentanil tablet (güçlü opioid) rejimidir. Bu iki rejimi karşılaştıran bir çalışmada, akut ağrı yönetiminin ilk 24 saatindeki ağrı yoğunluğu üzerinde ikinci rejimin daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁶² Ayrıca, ilk 24 saatteki ağrı şiddeti farkı, toplam ağrı azalması ve zaman ağırlıklı anksiyete toplamı, ketorolak + tramadol + fentanil rejiminde daha fazla düzelmiştir ve bu durum da acil durumlarda akut ağrının erken tedavisinde güçlü bir analjezik olan fentanilin vazotıkayıcı krizde etkili olabileceğini düşündürmektedir.⁶² Ketorolak, orta ila şiddetli ağrının kısa süreli tedavisi için kullanılan birinci nesil bir NSAII olmasına rağmen, bu çalışmada gösterildiği gibi, opioid ilaçlara destekleyici tedavi olarak kullanıldığında ağrı rahatlamasında daha fazla iyileşme elde edildiği gösterilmiştir.⁶³

2.1.7.1.6 Akut Ağrılı Krizde Destekleyici Tedavi Olarak Magnezyum Sülfat

Yeni destekleyici tedavilerin, geleneksel ağrı yönetimi protokolleri ile birlikte kullanıldıklarında vazotoklüziv krize bağlı gelişen ağrıları azaltmada etkili oldukları gösterilmiştir. Örneğin, son yapılan bir çalışmada akut ağrılı krizle başvuran çocuklar için intravenöz Mg^{+2} sülfatın hastanede yatış süresi üzerindeki etkisi araştırılmıştır.⁴ İntravenöz sıvılar, opioidler ve NSAII'ları içeren standart yatan hasta yönetimine iki ardışık intravenöz Mg^{+2} sülfat tedavi yöntemi eklenmiştir. İlginç bir şekilde intravenöz magnezyum sülfat, krizdeki bu çocukların hastanede yatış süresini azaltmıştır.⁴ Magnezyum sülfatın orak hücreli anemiye bağlı akut ağrılı krizde potansiyel olarak faydalı kullanımının, kan basıncını düşürmedeki vazodilatör etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Magnezyum sülfatın bu etkisinin; şiddetli astım ataklarında ve gebelik eklampsisinde sistolik kan basıncını düşürmede yaptığı ile benzer mekanizmalarla etki ettiği düşünülmektedir.^{64,65}

2.1.7.1.7 Akut Ağrılı Krizde Homosisteinin Önemi

Eritrositlerin intravasküler hemolizi, orak hücreli anemi hastalarında vazo-oklüziv kriz gelişiminde anahtar rol oynamaktadır.⁶⁶ Oraklaşan eritrositlerin kısa ömrü ve hemolitik ortam nedeniyle eritropoeitin sistem hareket geçmekte ve yeni eritrosit üretimine olan ihtiyaç artmaktadır. Bu noktada, yeni eritrositlerin sentezlenmesi için yeterli seviyede homosistein ve folat gerekmektedir.⁶⁷⁻⁷⁰ Homosistein; metionin ve sistein sentezinin ara basamağında oluşur ve koagülopatide anahtar role sahiptir.^{71,72} Homosistein; glikoprotein VI ve integrin $\alpha_2\beta_1$ yolunun sinyal bileşenleri aracılığıyla trombosit aktivasyonunu indükleyen kolajen tip I proteinini tetiklemektedir.⁷³ Aktive edildiğinde trombositler; P-selektin ve glikoprotein IIb/IIIa'nın ekspresyonu nedeniyle daha yapışkan hale gelmekte ve endotel membranına yapışmaktadır.⁷⁴ Bu durum bazı çalışmalarda, OHA hastalarında bildirilen yüksek homosistein düzeylerinin nasıl koagülopatiyeye yol açtığını açıklamaktadır [16, 17].⁷⁰ Orak hücre anemisinde homosistein ile ilgili yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Pandey ve ark. orak hücreli anemi hastalarında yüksek homosistein düzeyleri olduğunu, ancak yüksek homosistein düzeylerinin gözlemlenmesiyle herhangi bir klinik korelasyon olmadığını tespit etmişlerdir.⁷⁰

2.1.7.2 Orak Hücre Hastalarında Acil Klinik Durumlar

Akut ağrılı krizde acil klinik durumlar ; akut göğüs sendromu, sekestrasyon krizleri, akut inme, aplastik kriz, priapizm, oküler komplikasyonlar ve akut intrahepatik kolestaz olarak sıralanabilmektedir.

2.1.7.2.1 Akut Göğüs Sendromu (AGS)

Orak hücre anemisinin en sık görülen komplikasyonudur. Aynı zamanda en yaygın ölüm nedeni ve hastaneye yatışların ikinci en yaygın nedenidir. Bir hasta AGS ile başvurabilmekte veya başka herhangi bir nedenle hastaneye yatış sırasında

gelişebilmektedir. Bu nedenle, hastaneye AGS için başvuran tüm OHA hastalarını takip etmek gerekmektedir. Akut göğüs sendromunu erken tanımak ve solunum yetmezliğini önlemek için hastaları takip etmek önemlidir.

Akut göğüs sendromu için astım öyküsü, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi prosedürler, pulmoner emboli, aşırı sıvı yüklenmesi, enfeksiyon gibi yakın tarihli olaylar risk faktörü olarak sayılabilmektedir. Klinik özellikler arasında ani başlayan öksürük ve nefes darlığı bulunmaktadır. Ateş, ilk başvuru şikayetlerinden birisi olabilmektedir ancak her hastada gözlenmemektedir. Ancak ateş olan hastalarda enfeksiyona dikkat etmek gerekmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi; tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan kültürlerini ve balgam kültürlerini içermektedir.

Direkt akciğer grafisinde görülen pulmoner sızıntı AGS'yi tanımak için en önemli bulgulardan biridir. Bilgisayarlı tomografi (BT); yalnızca pulmoner emboli veya yağ embolisi için güçlü bir klinik şüphe varsa kullanılmaktadır. Akut ortamlarda genellikle tanıya yardımcı olmamaktadır.

Orak hücre hastalığının fenotipinden bağımsız olarak acil bir durumdur. Acil olarak yönetilmezse solunum yetmezliğine ve ölüme neden olabilmektedir. AGS ile başvuran tüm hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Hastaneye yatış gerçekleştikten sonra, atipik bakteriler için geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye başlanmalıdır. Oksijen saturasyonu %95'in altında olanlara oda havasında ek oksijen verilmesi önerilmektedir. Hipoksik hastalarda basit kan transfüzyonunun erken uygulanması önerilmektedir. Bununla birlikte, ilk fırsatta değişim transfüzyonu önerilmektedir.

Kötüleşen solunum durumu, artan oksijen ihtiyacı, kötüleşen anemi, bronkospazm (astımlılarda beta-adrenerjik dilatörlerin kullanımı önerilmektedir) için yakın takip yapılmalıdır. Solunum durumu kötüleşen bu tür hastaları almak için yoğun bakım üniteleri hazır olmalıdır. Artan solunum hızı, kötüleşen hipoksi, azalan hemoglobin veya trombosit sayısı, göğüs röntgeninde multilobar tutulum ve gelişen nörolojik komplikasyonlar gibi ciddiyetin belirleyicilerini yakından izlenmesi gerekmektedir. Nefes egzersizleri ve hidrasyon (intravenöz veya oral) her zaman teşvik edilmelidir. Akut göğüs sendromu gelişmiş olması, hastalığı modifiye edici tedaviyi (hidroksiüre

vb.) başlatmak veya hastayı kronik bir kan transfüzyonu programına başlamak için güçlü bir göstergedir.

2.1.7.2.2 Sekestrasyon Krizleri

Bu krizler, hepatik veya splenik sekestrasyon krizleri olabilmektedir. Dalak sekestrasyonu, akut aneminin önemli bir nedenidir. Hastalar, sol üst kadranda ağrı ile ilişkili olarak dalakta hızlı büyüme yaşamaktadırlar. Orak hücre anemili çocuklarda, dalak hala sağlam olduğu için 1 ila 4 yaş arasındaki çocuklarda yaygın olarak gözlenmektedir. Orak hücre hastalıkları içinde yer alan ancak OHA olmayan (HbSC, HbS-beta+ talasemi) hastalar, orak hücre anemili hastalarda yaygın olarak görülen oto-splenektomiye yatkın değildir. Bu nedenle, yetişkinlik süresince dalak sekestrasyonu geliştirebilmektedirler. Bu tür hastalarda hipersplenizme neden olan bazal splenomegali olabilmektedir. Daha genç hastalar, daha küçük dolaşım hacimleri nedeniyle akut anemi ve hipovolemik şok ile başvururken, yetişkinler daha sinsi bir hastalık başlangıcıyla başvurabilmektedirler. Dalak kapsülünün gerilmesi ve yeni enfarktler oluşması nedeniyle ağrı oluşmaktadır. Bu hastalarda kan sayımı ile Hb'de 2gm/dL'den fazla düşüş, retikülosit sayısında artış ve çekirdekli kırmızı kan hücreleri gösterilebilmektedir.

Hepatik sekestrasyon, Orak hücre anemisinin tüm fenotiplerinde meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda karaciğerde bazal genişleme olabilmektedir. Hepatik sekestrasyon, kapsülün gerilmesi ile karaciğerin hızlı büyümesi olarak da tanımlanmaktadır. Kan sayımı ile 2gm/dL'den fazla Hb düşüşünü göstermek gerekmektedir. Bu hastalarda karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanmayabilmektedir.

Hidrasyon, ağrı kontrolü ve değişim kan transfüzyonu sekestrasyon krizlerinin yönetiminin merkezinde yer almaktadır. Bu hastalarda anemi asla tamamen düzeltilmemelidir. Kriz düzeldiğinde ve organlar küçüldüğünde, tutulan kan dolaşıma yeniden girerek hematokrit ve viskozitenin artmasına neden olarak trombotik ve iskemik olay riskini artırmaktadır.

Splenektomi, yaşamı tehdit eden dalak sekestrasyon krizleri olan veya tekrarlayan dalak sekestrasyonu olan hastalarda önerilmektedir. Bazal hipersplenizmi olanlara da

splenektomi yapılabilir. Hastalar ve hasta yakınları; karaciğer ve dalağın boyutunu düzenli olarak izlemeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

2.1.7.2.3 Akut İnme

İnme, orak hücre anemili hastalarda en kötü tabloya neden olan komplikasyondur. Transkraniyal dopplerin (TCD) ortaya çıkmasından bu yana, OHA'lı hastalarda inme insidansı azalmıştır. Birincil önleme amacıyla uygulanan TCD'nin yokluğunda, çocukların yaklaşık %10'unda aşikar felç gelişmekteydi. Ayrıca yaklaşık %20 ila 35'inde ise sessiz beyin enfarktüsü gözlenmekteydi. Günümüzde bu oranlar oldukça azalmıştır ancak görülme sıklığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Yetişkinler için TCD kullanımı yararlı değildir. Şiddetli baş ağrısı, değişen zihinsel durum, konuşma bozukluğu, nöbetler ve felç akut inmenin belirtilerindedir. Acil nörolojik konsültasyon ve BT taramasının ardından manyetik rezonans (MRG) yapılmalıdır.

Optimal bakım sağlamak ve uzun süreli hasarı önlemek için acil nöroloji konsültasyonu ve transfüzyon tıbbi konsültasyonu gereklidir. Acil olarak basit transfüzyon veya Exchange transfüzyon uygulanması gerekmektedir.

2.1.7.2.4 Aplastik krizler

Genellikle parvovirus B-19 tarafından hemoglobin çökeltilmekte ve Hb'de başlangıç seviyesinin en az 3 ila 6 gr/dL altına hızlı bir düşüş olarak tanımlanmaktadır. Hastalar şiddetli yorgunluk, anemi, nefes darlığı ve hatta senkop ile başvurabilmektedirler. Kan sayımları, neredeyse hiç retikülosit bulunmayan ciddi derecede düşük hemoglobin seviyelerini gösterebilmektedir. Kemik iliği biyopsisi, akut parvovirus enfeksiyonu olan hastalarda pro-normoblast evresinde duraklamayı göstermektedir.⁷⁵

Parvovirüs enfeksiyonları hemoglobinde geçici bir düşüşe neden olmaktadır. Hümmoral bağışıklık, 7 ila 10 gün içinde gelişmektedir. Akut dönemde, hastada AGS veya inme gelişme riski oldukça yüksek olarak gözlenmektedir. Hemoglobini güvenli bir düzeye getirmek için basit transfüzyon veya Exchange transfüzyon başlatılmalıdır. Ancak burada amaç hastanın hemoglobin düzeyini normale getirmek olmamalıdır.

2.1.7.2.5 Akut intrahepatik kolestaz

Ani başlayan sağ üst kadran ağrısı ile kendini göstermektedir. Fizik muayenede kötüleşen sarılık, büyüyen ve hassas karaciğer ve kil renkli dışkı görülmektedir. Laboratuvar bulgularında çok yüksek bilirubin seviyeleri, yüksek alkalın fosfataz ve koagülopati seviyeleri gözlenmektedir. Hemoliz parametreleri normal olabilir. Akut intrahepatik kolestaz tıbbi bir acil durumdur. Orak hücre anemili hastalardaki enfeksiyonlar, Streptococcus pneumoniae enfeksiyonu veya osteomyelit enfeksiyonunun habercisi olabilmektedir. Profilaktik antibiyotiklerin ve pnömokok aşılarının kullanımı Akut intrahepatik kolestaz görülme sıklığını azaltmıştır. Bununla birlikte, OHA hastalarında dalak fonksiyonunun kaybı, bu hastaların invaziv bakteri türleri ile enfekte olma riskini artırmaktadır.

Ateşin nedeni değerlendirilirken hemen oral ampirik antibiyotik verilmelidir. Genel durumu kötüye giden hastalar yatırılarak intravenöz antibiyotik ile tedavi edilmelidir.

2.1.7.2.6 Priapizm

Dört saatten fazla süren sürekli, istenmeyen ağrılı ereksiyon olarak tanımlanmaktadır. Tüm orak hücre anemili erkeklerin/erkek çocukların %35'ini etkileyen ve OHA'lı hastalar arasında yaygın gözlenen bir durumdur.

Erken tanıma, yönetimin anahtarıdır. Gecikmiş yönetim iktidarsızlığa yol açabilmektedir. Ürologların bu tür hastaların bakımına erkenden dahil olmaları gerekmektedir. Geleneksel önlemler arasında analjezikler, hidrasyon, sedasyon kullanımı yer almaktadır. Çoğu uzman, konservatif önlemleri denemekle zaman kaybetmek yerine ürolojik tedavi için üroloji konsültasyonu önerilmektedir.⁷⁶ Ürologlar, alfa-adrenerjik ilaçlarla corpora cavernosa'nın penil aspirasyonunu veya irrigasyonunu yapabilmektedir.

Kan transfüzyonu/değişim transfüzyonu yararlı değildir. Bazı çalışmalarda kan transfüzyonu (ASPEN sendromu) kullanımına bağlı nörolojik komplikasyonlar bildirmiştir. Bu nedenle kan naklinden kaçınılması önerilmektedir. Şiddetli baş ağrısı genellikle bu sendromun başlangıç şikayetidir. Takip eden nörolojik olaylar, epilepsiden solunum desteği gerektiren serebral hadiseler kadar değişmektedir. Bu nörolojik olayların patofizyolojisi, toplam hemoglobinin yüzdesinde akut bir artıştan sonra serebral iskemide eş zamanlı olarak yüzde hemoglobinin S'de azalma ve vazodilatör maddelerin takibinde salınımı ile ilgilidir.⁷⁷

2.1.7.2.7 Akut Oküler Komplikasyonlar

Bu hastalarda hifema gelişebilmektedir. Künt travma nedeniyle gözün ön kamerasında kan birikebilmektedir. Komplikasyon, OHA ve diğer orak hücre hastalığı olan hastalarda benzer şekilde ortaya çıkmaktadır. Aköz hücrenin düşük oksijen basıncı ve asidotik doğası, RBC'nin oraklaşmasına neden olarak trabeküler ağın tıkanmasına yol açmaktadır ve böylece göz içi basıncında akut bir artış gözlenmektedir. Yüksek göz içi basıncı, orak hücre anemili hastalarda kötü bir klinik seyre sahiptir. Ayrıca santral retinal arter tıkanmasına bağlı kanamalar da gözlenebilmektedir.

Santral Retinal Arter Tıkanıklığı: Retina enfarktüsüne, maküler iskemiyeye veya maküler enfarktüse yol açan retina arterinde trombus oluşumundan kaynaklanmaktadır.

Santral retinal arter tıkanıklığı, OHA'lı hastalarda göz içi basınç artışına (hifemadan kaynaklı), Moyamoya sendromuna veya AGS'ye sekonder veya spontan olarak ortaya çıkabilmektedir.

Orbital enfarktüs: Çevredeki orbital kemiğin enfarktüsünden kaynaklanan, inflamatuvar bir yanıt ve çevredeki yapıların sıkışmasına yol açan nadir bir komplikasyondur. Hastalar proptozis, lokal ağrı, göz kapağı veya orbita ödemi ile başvurabilmektedirler. Muayene, ekstraoküler motilitede azalma ve görme keskinliğinde azalma göstermektedir. BT taraması bunu orbital selülit/enfeksiyondan ayırmaya yardımcı olmaktadır.

Orbital Kompresyon Sendromu: Orbital apeks sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Orbital apekte meydana gelen olaylara sekonder oftalmopleji ve görme kaybı ile karakterizedir. Kranial sinirler II, III, IV, VI ve CN V'nin birinci bölümü tutulabilmektedir. Orbitanın MRG'si tanı için en iyi yöntemdir.

Görme kaybını önlemek için tüm oküler komplikasyonlar oftalmologlar ve hematologlar ile konsülte edilerek yönetilmelidir. Hifema olan hastalarda trombüsü yönetmek için ön kamara parasentezi veya cerrahi müdahale derhal yapılmalıdır. Göz içi basıncının düşürülmesi, santral retinal arter tıkanıklığı ve diğer kompresyon sorunlarının önlenmesine yardımcı olmaktadır. Enfeksiyonlar, hızlı antibiyotik uygulamasıyla yönetilmelidir. Orbital kompresyon sendromu olan hastalarda aşırı basıncı azaltmak için kortikosteroidler kullanılmaktadır.

2.1.7.3 Orak Hücre Anemili Hastalarda Kronik Komplikasyonlar

Orak hücreli anemi hastalarında başlıca ; aşırı demir yükü, eklemlerin avasküler nekrozu, bacak ülserleri, pulmoner arter hipertansiyonu, böbrek ve oftalmolojik kronik komplikasyonlar izlenebilmektedir.

Aşırı Demir Yükü: Tekrarlayan transfüzyonlar ve kronik hemoliz nedeniyle orak hücreli anemi hastalarında aşırı demir (Fe) yüklenmesi yaygın bir sorundur. Paketlenmiş her bir eritrosit birimi 200 ila 250 mg demir içermektedir. Aşırı demir esas olarak kalbi,

akciğerleri ve endokrin bezlerini etkilemektedir.⁷⁸ Aşırı demirden kaynaklanan hepatik siroz, OHA'lı hastalarda başlıca ölüm nedenidir. Talasemili hastalarda yapılan klinik deneyler, sistemik demir yükünün sağ kalım ve kardiyak olaylarla doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir.⁷⁹

Eklemlerin Avasküler Nekrozu (AVN): Femur başının avasküler nekrozu, orak hücreli anemi hastalarında kronik ağrı ve sakatlığın yaygın bir nedenidir. Kalça eklemi en sık tutulan eklem olmasına rağmen, diğer eklemler de etkilenebilmektedir. Avasküler nekroz, kollateral dolaşımın zayıf olduğu kemiğin distal kısmında oluşmaktadır. Kılcal damarlar, hipoksi ve kemik ölümüne yol açan orak hücreler tarafından tıkanmaktadır. Femur başı avasküler nekrozu için risk faktörleri arasında yaş, ağırlı atakların sıklığı, hemoglobin düzeyi ve alfa gen silinmesi yer almaktadır. HbSS'li hastalarda, 33 yaşına kadar genel görülme sıklığı yüzde 50'dir. HbSS-alfa talasemi ve HbSS-Beta- talasemi, hastalarında yaşamın erken dönemlerinde avasküler nekroz gelişme riski daha yüksektir.

Bacak Ülserleri: Diğer orak hücre hastalığı genotiplerine kıyasla orak hücreli anemili hastalarda daha sık görülmektedir. 10 yaşın üzerindeki OHA'lı hastaların yaklaşık %2,5'inde bacak ülseri görülmektedir. Bacak ülserleri erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülmekte ve toplam hemoglobin, alfa gen delesyonu ve yüksek HbF seviyeleri olan kişilerde daha az görülmektedir. Travma, enfeksiyonlar ve şiddetli anemi de bacak ülseri riskini artırmaktadır. Ülserler daha çok ayak bileklerinin medial ve lateral yüzeylerinde görülmektedir. Boyutları ve derinlikleri farklıdır ve kronik ülserler, özellikle kemiği açığa çıkaracak kadar derinse osteomyelite yol açabilmektedir.

Pulmoner Arter Hipertansiyonu (PAH): Orak hücre anemisi olan hastaların %6 ila %11'ini etkilemektedir. Orak hücre anemisinde gelişen PAH, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grup V altında sınıflandırılmaktadır. Ancak; kronik hemoliz, tüm orak hücreli anemi hastalarının %10'una kadarında DSÖ grup 1 altında sınıflandırılan pulmoner vasküler değişikliklere yol açmaktadır. Orak hücre anemisinde PAH, sol kalp disfonksiyonu (Grup II), OHA'dan kaynaklanan kronik akciğer hastalığı (Grup III), kronik tromboembolizm (Grup IV) veya ekstratorasik nedenlere (Grup V) bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Hasta eforla nefes darlığından, bacaklarda şişlikten şikayet edebilmekte veya altta yatan hastalığın yakınmalarıyla (Tromboz öyküsü, kalp yetmezliği gibi) başvurabilmektedir. Bir ekokardiyogram, triküspit regürjitasyon jet hızının tahmin edilmesine yardımcı olmaktadır. Yüksek regürjitasyon jet hızı, yetişkinlerde artan ölüm oranları ile ilişkilidir. Bununla birlikte, akut göğüs sendromu sırasında regürjitasyon jet hızı geçici olarak yükselebilmektedir. Kesin tanı sağ kalp kateterizasyonu ile konmaktadır.

Böbrek komplikasyonları: Kronik böbrek hastalığı (KBH), orak hücre anemili yetişkin hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir. Böbreğin asidotik, ozmotik ve hipoksik ortamı, HbS'nin polimerizasyon riskini artırarak RBC'nin oraklaşmasına yol açmaktadır. Orak hücreli anemi hastaları proksimal tübüllerinde aşırı kreatinin salgılamaktadır. Bu nedenle, kreatininin yükselmesi daha uzun zaman aldığından, böbrek hastalığının erken belirtilerini tespit etmek zorlaşmaktadır. Mikroalbuminüri (24 saatlik idrar toplamada 30-300 mg albümin) genellikle KBH'nin ilk belirtisidir. Orak hücreli anemi hastalarında aşırı kreatinin salgılanması nedeniyle spot idrar-kreatinin oranı güvenilir sonuçlar vermemektedir.

Derin jukstamedüller nefron kaybı nedeniyle idrarı konsantre edememeye hipostenüri denmektedir. Orak hücreli anemi hastalarında en sık görülen komplikasyondur. Sık idrara çıkmaya neden olmakta ve dehidratasyon riskini artırmaktadır. Ayrıca çocuklarda enürezis riskini artırmaktadır.

Vaza rectayı besleyen damarların tıkanması sonucu medüller enfarktüse neden olan renal papiller nekroz oluşmakta ve hematüri ile kendini göstermektedir. HbSC hastalığı olan hastalarda daha sık görülmektedir.

Hastaların %15-50'sinde klinik belirti vermeyen proteinüri gözlenmektedir. Hiperfiltrasyon ve albümin için seçicilik kaybı nedeniyle yaşamın erken dönemlerinde gelişmektedir.

Oftalmolojik Komplikasyonlar: Kronik göz komplikasyonları, HbSC hastalığı ve HbSS hastalığı olan hastalarda daha sık görülmektedir. Hastaların %50 kadarında bu komplikasyonlar gözlenmektedir.

Proliferatif Orak Retinopatisi; vitreal arteriyollerin vazo-oklüzyona bağılı olarak iskemiye yol açarak neovaskülarizasyona neden olmaktadır. Neovasküler doku, kanamaya ve vitreal kanamaya (Proliferatif orak retinopatisinin en ciddi komplikasyonu) neden olan vitreal traksiyon kuvvetlerine yatkınlık göstermektedir.

2.1.8 Klinik Seyir

Orak hücre anemili hastalardaki sağ kalım verilerinin çoğu, yeni ilaçların ortaya çıkışından etkilenmemektedir. Orak Hücre Hastalığı İşbirliği Çalışması (CSSCD) (1978-88 arasında), kadınlar ve erkekler için medyan ölüm yaşını sırasıyla 42 ve 48 olarak bildirmiştir. Bu çalışma ayrıca akut göğüs sendromu, böbrek yetmezliği, nöbetler, yüksek lökosit sayısı ve düşük HbF seviyesinin OHA'lı hastalarda erken ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸⁰ Daha yakın tarihli çalışmalar; ekokardiyografide yüksek triküspit regürjitasyon jet hızının, uzamış QT aralığının, pulmoner hipertansiyonun, yüksek N-terminal-pro-beyin natriüretik peptidin, astım ve/veya hırıltı öyküsünün, diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı öyküsünün ve hemoliz şiddetinin, OHA'lı hastalarda erken ölüme yönelik bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir.⁸¹

Avrupa ve Kuzey Amerika'dan (3257 hastayı değerlendiren) dokuz çalışmayı birleştiren daha yakın tarihli veriler, aşağıdaki durumların OHA'lı hastalarda ölüm ihtimalinin öngördürücüleri olduğunu göstermektedir:⁸¹

- Yaş (yaştaki her 10 yıllık artış için)
- Triküspit regürjitasyon jet hızı 2,5 m/s veya daha fazla
- Retikülosit sayısı
- N-terminal-pro-beyin natriüretik peptid seviyeleri
- Fetal hemoglobin seviyeleri

Son birkaç yıl içinde yeni ilaçların onaylanması (voxelotor ve crizanlizumab), hematopoitik kök hücre nakli kullanımının artması ve gen tedavisi gibi daha yeni

tekniklerin keşfedilmesi ile hayatta kalma oranlarının, yaşam kalitesiyle birlikte artacağı öngörülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Özellikleri

İleriye dönük olarak planlanan çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak başlandı ve Mart 2020 - Şubat 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne vazo-oklüziv ağrılı kriz ile başvuran 18 yaş üstü orak hücre anemisi olan toplam 62 hasta dahil edildi.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri;

Magnezyum uygulamanın sakıncalı olduğu durumların mevcut olduğu hastalar (alerji, böbrek yetmezliği, miyastenia gravis vb.)

- Gebe hastalar
- Çocuk yaş grubu
- Ağrılı kriz dışında bir neden ile acil servis başvurusunda bulunmak
- Hipermağnezemi
- Folat ve Vit.B₁₂ eksikliği

Orak hücreli anemisi olan ve acil servise ağrılı kriz nedeniyle başvuran hastaların demografik verileri, (yaş, cinsiyet) kaydedildi. Hastaların ek klinik verilerini değerlendirmek amacıyla özgeçmiş sorgulaması yapıldı. Hastaların başvuru sırasında elde edilen vital bulguları ve laboratuvar verileri (hemogram, biyokimya ve homosistein düzeyleri çalışıldı) kaydedildi. Hastaların başvuru sırasında magnezyum değerleri ölçüldü. Hastalardan istenen ek tetkikler (Direkt akciğer grafisi, bilgisayarlı akciğer tomografisi ve elektrokardiyografi) değerlendirildi. Hastaların başvuru sırasında elde edilen vizüel ağrı skalası (VAS) değerleri sorgulandı. Sorgulama sonrası hastalara geleneksel ağrı tedavisi uygulandı. İhtiyacı olan hastalara basamaklı tedavide NSAII

uygulamasını planlandı. Ağrısı geçmeyen hastalara opioid türevi ilaçlar verildi. Etki bitim süreleri baz alınarak verilen ilaçlardan sonra tekrar vizüel ağrı skalası ağrı değerlendirildi. VAS ile değerlendirmenin ardından ilaçların etki süresi beklendikten sonra tüm hastalara 1,5 mg IV Mg⁺² tedavisi uygulandı. Magnezyum tedavisinin ardından yarım saat daha beklenerek yeniden vizüel ağrı skala değerlendirildi uygulandı. En son olarak ise hastalar acil servisten taburcu edilirken tekrar vizüel ağrı skalası ile ağrı değerlendirildi yapılarak hastalar taburcu edildi. Elde edilen tüm veriler veri takip formuna kaydedildi.

Ağrının objektif olarak değerlendirilmesi: Vizüel Ağrı Skalası (VAS) 0-10 cm'lik bir çizelgenin katılımcıya verilerek uygulanır. Bu çizelgede hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10 olarak açıklanır ve katılımcıdan ağrı şiddetini işaretlemesi istenir. Daha sonra cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedilir. Hastanın 0-3 arasında bir sayıyı işaretlemesi durumunda hafif, 4-6 arasında bir sayıyı işaretlemesi durumunda orta ve 7-10 arasında bir sayıyı işaretlemesi durumunda ağır şiddette ağrısı olduğu kabul edilmektedir.⁸²

Hastalar başvuru sırasındaki VAS skorlarına göre gruplara ayrıldı. Çalışmamıza dahil edilen hastalar orta ve ağır şiddette ağrı yaşayan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaya ilk geliş sırasında, geleneksel tedavi sonrasında ve Mg⁺² tedavisi sonrasında VAS uygulandı.

Grup I VAS'a göre orta şiddette ağrısı olan hastalardan oluştu. Bu hastalara tedavide geliş VAS'ı sorulup geleneksel tedavi yöntemleri uygulandı ve gerekli bekleme süresi bittikten sonra VAS ı değerlendirildi. Ardından Mg⁺² verilen hastalara gerekli bekleme süresi sonrası VAS ı tekrardan değerlendirildi.

Grup II VAS'a göre şiddetli ağrı yaşayan hastalardan oluştu. Bu hastalara da tedavide önce geliş VAS'ı sorulup geleneksel tedavi yöntemleri uygulandı ve kontrol VAS ı soruldu. Ardından Mg⁺² verilen hastalara kontrol VAS değerlendirildi.

Hastaların laboratuvar değerleri düşük, normal ve yüksek olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma sırasında kullanılan laboratuvar aralık değerleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Laboratuvar normal aralıkları

| Değer | Normal aralık |
|--|----------------------|
| Beyaz küre ($10^3/\mu\text{L}$) | 4,8-10,8 |
| Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$) | 1,8-7,7 |
| Hemoglobin (g/dL) | 14-18 |
| Hematokrit (%) | 36-46 |
| Kırmızı kan hücresi ($10^6/\mu\text{L}$) | 4,2-5,4 |
| Platelet ($10^3/\mu\text{l}$) | 130-400 |
| Glukoz (mg/dL) | 70-100 |
| Aspartat aminotransferaz (U/L) | 15-41 |
| Alanin aminotransferaz (U/L) | 10-40 |
| Böbrek üre azotu (mg/dL) | 8-20 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,7-1,2 |
| Total bilirubin (mg/dL) | 0,4-1,2 |
| Direkt Bilirubin (mg/dL) | 0,1-0,5 |
| CKMB (ng/ml) | 0,97-4,94 |
| Troponin (ng/L) | 10-40 |
| Sodyum (mEq/L) | 136-144 |
| Potasyum (mEq/L) | 3,6-5,1 |
| Klor (mEq/L) | 101-111 |
| Magnezyum (mg/dL) | 1,8-2,5 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 8,9-10,3 |
| Alkale fosfat (U/L) | 38-126 |
| GGT (U/L) | 7-50 |
| CRP (mg/L) | 0-8 |
| Sedim (mm/saat) | 0-20 |
| APTT (sn) | 20-35 |
| PTZ (sn) | 11-15 |
| INR | 0,85-1,2 |
| Homosistein (umol/L) | 3,7-10,4 |

Tablo 3. Vital bulgular normal aralıkları

| Değer | Normal aralık |
|-----------------------------------|----------------------|
| Sistolik tansiyon (mmHg) | 100-130 |
| Diyastolik tansiyon (mmHg) | 60-90 |
| Nabız/dk | 60-90 |
| Solunum sayısı/dk | 12-20 |
| Vücut Sıcaklığı (°C) | 35,6-38,1 |
| Saturasyon (%) | 95-100 |

3.2 İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızda yer alan değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde; sürekli değişkenlerde ise minimum, maksimum ve ortanca olarak rapor edildi. Normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre incelendi. Normal dağılım göstermeyen gruplarda tedavi öncesi ve sonrası sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testinden yararlanıldı. Bu değişkenlerin gösteriminde ortanca, minimum ve maksimum değerleri gösterildi. Çalışmamızda yer alan tüm testlerde anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Çalışmamıza acil servise ağırlı kriz nedeniyle başvuran %51,6'sı (n=32) kadın %48,4'ü (n=30) erkek ve ortalama yaşı $33,8\pm 10,6$ yıl olan toplam 62 orak hücreli anemi hastası dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde yaş, ağrı şiddeti, hastaneye yatış oranları ve tekrarlı başvuru oranları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$). Cinsiyete göre homosistein düzeyleri incelendiğinde ise erkek hastaların homosistein seviyeleri $17\pm 11,4$ $\mu\text{mol/L}$ iken kadın hastaların ortalama homosistein seviyeleri $11,7\pm 5,7$ $\mu\text{mol/L}$ olduğu tespit edildi. Erkeklerin ortalama homosistein düzeyleri kadınlardan anlamlı seviyede yüksek idi ($p=0,033$; Tablo 4). Homosistein erkeklerde orak hücre anemi ağırlı kriz tanısında anlamlı derecede yüksektir. Acilde tanı değeri açısından homosistein anlamlı bulundu.

Tablo 4. Cinsiyet ile ilgili verilerin karşılaştırılması

| | Cinsiyet | | p |
|---|-----------------|-----------------|--------------|
| | Erkek (n=30) | Kadın (n=32) | |
| Yaş (yıl), Ort±Ss | 34,9±11,2 | 32,7±10,1 | 0,438 |
| VAS skoru, n (%) | | | |
| Orta | 18 (60) | 15 (46,9) | 0,301 |
| Şiddetli | 12 (40) | 17 (53,1) | |
| Yatış durumu, n (%) | | | |
| Taburcu | 27 (90) | 26 (81,3) | 0,475 |
| Yatış | 3 (10) | 6 (18,8) | |
| Tekrarlı başvuru sayısı, Ort±Ss | 3,4±2,2 | 4±3,6 | 0,738 |
| Tekrarlı başvuru, n (%) | | | |
| Var | 27 (90) | 27 (84,4) | 0,709 |
| Yok | 3 (10) | 5 (15,6) | |
| 24 saat içinde tekrarlı başvuru, n (%) | | | |
| Var | 8 (26,7) | 5 (15,6) | 0,286 |
| Yok | 22 (73,3) | 27 (84,4) | |
| Homosistein düzeyi (µmol/L), Ort±Ss | 17±11,4 | 11,7±5,7 | 0,033 |
| Homosistein düzeyi, n (%) | | | |
| Normal | 10 (33,3) | 18 (56,3) | 0,070 |
| Yüksek | 20 (66,7) | 14 (43,8) | |

Ort±Ss: Ortalama±Standart Sapma, VAS: Vizüel ağrı skalası

4.2 Klinik Veriler

Hastaların ek hastalık tanısı, özgeçmiş ve başvuru şikayeti incelendiğinde Tablo – 5’te gösterildiği gibiydi. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık gözlenen 3 başvuru şikayetinin sırasıyla yaygın vücut ağrısı (n=17; %27,4), ayak/bacak ağrısı (n=14; %22,6) ve bel ağrısı (n=13; %21) olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların özgeçmiş ve ek klinik verileri

| | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-----------------------------------|----------|-----------|
| Ek hastalık tanısı | | |
| Budd-Chiari Sendromu | 2 | 3,20 |
| Hipertansiyon | 2 | 3,20 |
| G6PD Eksikliği | 2 | 3,20 |
| Hepatit C | 2 | 3,20 |
| Diyabetes Mellitus | 1 | 1,60 |
| Hepatit B | 1 | 1,60 |
| Koroner Arter Hastalığı | 1 | 1,60 |
| Kronik Böbrek Hastalığı | 1 | 1,60 |
| Geçirilmiş ameliyat öyküsü | 14 | 22,60 |
| Alerji öyküsü | 10 | 16,10 |
| Sigara öyküsü | 4 | 6,50 |
| Alkol öyküsü | 2 | 3,20 |
| Başvuru şikayeti | | |
| Yaygın vücut ağrısı | 17 | 27,40 |
| Ayak ve bacak ağrısı | 14 | 22,60 |
| Bel ağrısı | 13 | 21,00 |
| Eklemler ağrısı | 11 | 17,70 |
| Kol ve omuz ağrısı | 8 | 12,90 |
| Boğaz ağrısı | 5 | 8,10 |
| Karın ağrısı | 5 | 8,10 |
| Göğüs ağrısı | 2 | 3,20 |
| Çarpıntı | 1 | 1,60 |
| Öksürük | 1 | 1,60 |

G6PD: Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz, **COVID-19:** Koronavirüs hastalığı-2019

Hastaların vital bulguları incelendiğinde hastaların çoğunluğunun sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon ve vücut sıcaklığı değerlerinin normal aralıkta olduğu saptandı. Hastaların %48,4'ünün (n=30) nabız değerleri ve %45,2'sinin (n=28) solunum sayısının normal aralığın üstünde olduğu tespit edildi. Oksijen saturasyonu %38,7 hastada düşük ve vücut ısısı %96,8 hastada normal saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Acile başvuru sırasındaki vital bulguları

| Vital Bulgular (n=62) | Düşük n (%) | Normal n (%) | Yüksek n (%) |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Sistolik tansiyon (mmHg) | 2 (3,2) | 47 (75,8) | 13 (21) |
| Diastolik tansiyon (mmHg) | 15 (24,2) | 45 (72,6) | 2 (3,2) |
| Nabız/dk | 0 (0) | 32 (51,6) | 30 (48,4) |
| Solunum sayısı/dk | 0 (0) | 34 (54,8) | 28 (45,2) |
| Vücut Sıcaklığı (°C) | 1 (1,6) | 60 (96,8) | 1 (1,6) |
| Saturasyon (%) | 24 (38,7) | 38 (61,3) | 0 (0) |

Değer aralıkları: Sistolik tansiyon 100-130 mmHg ve diastolik tansiyon 60-90 mmHg arası normal aralık olarak kabul edildi.

Hastaların laboratuvar verilerinin dağılımı Tablo 7’de özetlendi. Hastaların tamamının anemik olmasından kaynaklı hemoglobin hematokrit değeri normalin altında saptandı. Hastaların %75,8’inin (n=47) Mg^{+2} değeri normal aralıkta olup %22,6 (n=14) hastanın Mg^{+2} değeri düşük olarak saptandı. Total bilirubin değeri hastaların %96’sında yüksek olarak bulundu. CRP değeri hastaların %46,8’inde normal aralıkta iken %53,2’sinde yüksekti. Homosistein değerlerine bakıldığında hiçbir hastanın homosistein değeri düşük değildi ve hastaların %54,8’inin homosistein değeri normal değerlerin üstündeydi. Hiçbir hastada homosistein değerinin normal aralığın altında olmadığı gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların laboratuvar verilerinin

| Laboratuvar değerleri (n=62) | Düşük n (%) | Normal n (%) | Yüksek n (%) |
|--|-------------|--------------|--------------|
| Beyaz küre ($10^3/\mu\text{L}$) | 2 (3,2) | 19 (30,6) | 41 (66,1) |
| Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$) | 1 (1,6) | 33 (53,2) | 28 (45,2) |
| Hemoglobin (g/dL) | 62 (100) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hematokrit (%) | 62 (100) | 0 (0) | 0 (0) |
| Kırmızı kan hücresi ($10^6/\mu\text{L}$) | 58 (93,5) | 4 (6,5) | 0 (0) |
| Platelet ($10^3/\mu\text{l}$) | 1 (1,6) | 27 (43,5) | 34 (54,8) |
| Glukoz (mg/dL) | 0 (0) | 28 (45,2) | 34 (54,8) |
| Aspartat aminotransferaz (U/L) | 0 (0) | 13 (21) | 49 (79) |
| Alanin aminotransferaz (U/L) | 1 (1,6) | 55 (88,7) | 6 (9,7) |
| Böbrek üre azotu (mg/dL) | 21 (33,9) | 33 (53,2) | 8 (12,9) |
| Kreatinin (mg/dL) | 21 (33,9) | 34 (54,8) | 7 (11,3) |
| Total bilirubin (mg/dL) | 0 (0) | 2 (3,2) | 60 (96,8) |
| Direkt Bilirubin (mg/dL) | 0 (0) | 32 (51,6) | 30 (48,4) |
| CKMB (ng/ml) | 32 (51,6) | 27 (43,5) | 3 (4,8) |
| Troponin (ng/L) | 54 (87,1) | 7 (11,3) | 1 (1,6) |
| Sodyum (mEq/L) | 16 (25,8) | 46 (74,2) | 0 (0) |
| Potasyum (mEq/L) | 3 (4,8) | 50 (80,6) | 9 (14,5) |
| Klor (mEq/L) | 13 (21) | 47 (75,8) | 2 (3,2) |
| Magnezyum (mg/dL) | 14 (22,6) | 47 (75,8) | 1 (1,6) |
| Kalsiyum (mg/dL) | 16 (25,8) | 45 (72,6) | 1 (1,6) |
| Alkalen fosfataz (U/L) | 1 (1,6) | 50 (80,6) | 11 (17,7) |
| GGT (U/L) | 3 (4,8) | 42 (67,7) | 17 (27,4) |
| CRP (mg/L) | 0 (0) | 29 (46,8) | 33 (53,2) |
| Sedim (mm/saat) | 0 (0) | 53 (85,5) | 9 (14,5) |
| APTT (sn) | 2 (3,2) | 55 (88,7) | 5 (8,1) |
| PTZ (sn) | 2 (3,2) | 56 (90,3) | 4 (6,5) |
| INR | 0 (0) | 47 (75,8) | 15 (24,2) |
| Homosistein ($\mu\text{mol/L}$) | 0 (0) | 28 (45,2) | 34 (54,8) |

Vazo-oklüziv krizi nedeniyle acil servise başvuran hastalar arasında çalışma süresince hayatını kaybeden hasta olmadığı gözlemlendi. Ayrıca uygulanan tedaviler arasında plazma değişimi yapılan hasta da bulunmamaktadır.

Görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde direkt akciğer grafisinde 4 (%6,5) hastada bulgu saptandı. Bu hastaların hepsinde infiltrasyon vardı. Bir tane hastada (%1,60) ek olarak efüzyon tespit edildi. Hastalara en sık konulan ek tanılar üst solunum yolu enfeksiyonu (n=5; %8,1) ve sistit (n=5; %8,1) idi. Ağrılı krizi tetikleyen durumlar arasında sırasıyla en sık gözlenenler dehidratasyon (n=37; %59,7), soğuk stresi (n=23;

%37,1) ve hemoglobin düşüklüğü (n=12; %19,4) idi. Son durumda hastaların 9'unun (%14,5) hematoloji servisine yatışlarının yapıldığı , geri kalan hastaların (n=53; %85,5) acil servisten taburcu edildiği ve yoğun bakıma hasta yatırılmadığı gözlemlendi. Uygun tedaviyle acil servisten taburculuk oranı %85,5 idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların tetkik sonuçları ve son durumları

| | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---|----------|-----------|
| Hastalara ek tanı konulma durumu | | |
| Üst solunum yolu enfeksiyonu | 5 | 8,10 |
| Sistit | 5 | 8,10 |
| Pnömoni | 1 | 1,60 |
| Gastroenterit | 1 | 1,60 |
| Supraventriküler taşikardi | 1 | 1,60 |
| Ağrılı krizi tetikleyen etmen | | |
| Dehidratasyon | 37 | 59,70 |
| Soğuk Stresi | 23 | 37,10 |
| Hemoglobin düşüklüğü | 12 | 19,40 |
| Fiziksel stres | 6 | 9,70 |
| Duygusal Stres | 3 | 4,80 |
| Supraventriküler taşikardi | 1 | 1,60 |
| Akut göğüs sendromu | 1 | 1,60 |
| Son durum | | |
| Taburcu | 53 | 85,50 |
| Servis yatış | 9 | 14,50 |

Hastaların 17'sinde (%27,4) EKG bulgusu saptanmış olup en sık saptanan bulgu sinüs taşikardisi idi

Tablo 9).

Tablo 9. EKG bulguları

| | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|--|----------|-----------|
| Ekokardiyografi bulgu mevcudiyeti | 17 | 27,40 |
| Sinüs taşikardisi | 14 | 22,60 |
| Dal bloğu | 2 | 3,20 |
| Atriyal fibrilasyon | 1 | 1,60 |
| Sinüs bradikardisi | 1 | 1,60 |
| Supraventriküler taşikardi | 1 | 1,60 |
| v4-6 arası T negatifliği | 1 | 1,60 |

Çalışmaya katılan hastaların %27,4'ünün (n=14) daha önceden COVID-19 geçirdiği tespit edildi. Son bir ay içinde COVID-19 geçirenler oranı ise %11,3 (n=7) idi. Çalışmamızda COVID-19 aşısı olanların %51,6'sının ağırlı kriz geçirdiği tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların COVID-19 ile ilgili verileri

| | Tüm hastalar (n=62) |
|---|--------------------------------|
| COVID-19 geçirme durumu, n (%) | |
| Evet | 17 (27,4) |
| Hayır | 45 (72,6) |
| Son 1 ay içinde COVID-19 geçirme durumu, n (%) | |
| Evet | 7 (11,3) |
| Hayır | 55 (88,7) |
| COVID-19 aşı durumu, n (%) | |
| Var | 32 (51,6) |
| Yok | 30 (48,4) |

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

Hastalar COVID-19 geçirip geçirmeme durumlarına göre ayrılarak değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, VAS skoru, EKG bulguları, yatış durumu ve tekrarlı başvuru sayıları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı istatistiksel olarak belirlendi ($p>0,05$). Çalışmaya alınan 62 olgudan 13 tanesi acil servisten taburcu olduktan sonra 24 saat içinde acil servise tekrar başvurdu ve bu hastalardan 3'ü daha

önceden COVID-19 geçiren hastalar idi. COVID-19 geçiren hastaların homosistein düzeyleri geçirmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,041; Tablo 11). COVID-19 geçirmiş olmak ve homosistein düzeyinin yüksek olmasının akut ağrılı krizde taniyi desteklediğini düşünmekteyiz.

Tablo 11. COVID-19 ile ilgili verilerin karşılaştırılması

| | COVID-19 durumu | | p |
|---|-------------------|----------------|--------------|
| | Geçirmeyen (n=45) | Geçiren (n=17) | |
| Yaş (yıl), Ort±Ss | 33±9,8 | 35,7±12,7 | 0,658 |
| Cinsiyet, n (%) | | | |
| Erkek | 23 (51,1) | 7 (41,2) | 0,485 |
| Kadın | 22 (48,9) | 10 (58,8) | |
| VAS skoru, n (%) | | | |
| Orta | 25 (55,6) | 8 (47,1) | 0,550 |
| Şiddetli | 20 (44,4) | 9 (52,9) | |
| EKG bulgusu, n (%) | | | |
| Sinüs taşikardisi | 9 (20) | 5 (29,4) | 0,502 |
| Atriyal fibrilasyon | 1 (2,2) | 0 (0) | 1,000 |
| Dal bloğu | 0 (0) | 2 (11,8) | 0,072 |
| Sinüs bradikardisi | 1 (2,2) | 0 (0) | 1,000 |
| Supraventriküler taşikardi | 1 (2,2) | 0 (0) | 1,000 |
| v4-6 arası T negatifliği | 1 (2,2) | 0 (0) | 1,000 |
| Yatış durumu, n (%) | | | |
| Taburcu | 38 (84,4) | 15 (88,2) | 1,000 |
| Yatış | 7 (15,6) | 2 (11,8) | |
| Tekrarlı başvuru sayısı, Ort±Ss | 3,2±2,4 | 4,9±4,1 | 0,223 |
| Tekrarlı başvuru, n (%) | | | |
| Var | 38 (84,4) | 16 (94,1) | 0,427 |
| Yok | 7 (15,6) | 1 (5,9) | |
| 24 saat içinde tekrarlı başvuru, n (%) | | | |
| Var | 10 (22,2) | 3 (17,6) | 1,000 |
| Yok | 35 (77,8) | 14 (82,4) | |
| Homosistein düzeyi (µmol/L), Ort±Ss | 13,1±8,7 | 17,2±10 | 0,041 |
| Homosistein düzeyi, n (%) | | | |
| Normal | 24 (53,3) | 4 (23,5) | 0,035 |
| Yüksek | 21 (46,7) | 13 (76,5) | |

Ort±Ss: Ortalama±Standart Sapma, VAS: Vizüel ağrı skalası, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

4.3 Vizüel Ağrı Skalası Verileri

Hastaların vizüel ağrı skalasından elde edilen sonuçlar incelendiğinde sırasıyla ortalama geliş VAS skoru 6, geleneksel tedavi sonrası VAS skoru 5, magnezyum tedavisi sonrası VAS skoru 1 olarak tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların VAS verileri

| Vizüel ağrı skalası ölçümleri (n=62) | Minimum | Maximum | Ortanca |
|--------------------------------------|---------|---------|---------|
| Geliş VAS | 4 | 10 | 6 |
| Geleneksel tedavi sonrası VAS | 3 | 10 | 5 |
| Magnezyum sonrası VAS | 1 | 10 | 1 |

VAS: Vizüel ağrı skalası

Hastalar VAS skorlarına göre orta ve şiddetli olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde yaş, eritrosit replasmanı yapılma durumu, EKG bulgusu, ağrılı krizi tetikleyen etmen, tekrarlı başvuru sayısı ve homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). EKG’de saptanan bulgulardan sinüs taşikardisi ve supraventriküler taşikardi bulgularının yeni geliştiği ve diğer bulguların eski EKG’lerde de bulunduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. VAS skoru ile yaş, EKG ve ağırlı krizi tetikleyen etmen verilerinin karşılaştırılması

| | VAS skoru | | p |
|---|----------------|--------------------|-------|
| | Orta (n=33) | Şiddetli (n=29) | |
| Yaş (yıl), Ort±Ss | 35,7±11,5 | 31,6±9,3 | 0,201 |
| Eritrosit replasmanı, n (%) | | | |
| Yapılmış | 6 (18,2) | 5 (17,2) | 0,923 |
| Yapılmamış | 27 (81,8) | 24 (82,8) | |
| EKG bulgusu, n (%) | | | |
| Sinüs taşikardisi | 7 (21,2) | 7 (24,1) | 0,783 |
| Atriyal fibrilasyon | 1 (3) | 0 (0) | 1,000 |
| Dal bloğu | 1 (3) | 1 (3,4) | 1,000 |
| Sinüs bradikardisi | 0 (0) | 1 (3,4) | 0,468 |
| Supraventriküler taşikardi | 1 (3) | 0 (0) | 1,000 |
| v4-6 arası T negatifliği | 0 (0) | 1 (3,4) | 0,468 |
| Ağırlı krizi tetikleyen etmen, n (%) | | | |
| Dehidratasyon | 20 (60,6) | 17 (58,6) | 0,874 |
| Hemoglobin düşüklüğü | 6 (18,2) | 6 (20,7) | 0,803 |
| Soğuk Stresi | 14 (42,4) | 9 (31) | 0,354 |
| Duygusal Stres | 1 (3) | 2 (6,9) | 0,595 |
| Fiziksel stres | 2 (6,1) | 4 (13,8) | 0,405 |
| Supraventriküler taşikardi | 1 (3) | 0 (0) | 1,000 |
| Akut göğüs sendromu | 0 (0) | 1 (3,4) | 0,468 |

Ort±Ss: Ortalama±Standart Sapma, **VAS:** Vizüel ağrı skalası, **EKG:** Elektrokardiyogram

Homosistein düzeyleri orta şiddette ağrısı olan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,290). Taburcu edilen ve yatırılan hastaların VAS'ı kıyaslandığından yatış yapılan hastaların tamamı şiddetli VAS'ı olan gruptaydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Servis yatışı yapılan hastaların tamamı şiddetli ağrı ile acil servise başvuran hastalar arasındaydı (p=0,001;Tablo 14).

Tablo 14. VAS skorları ile diğer verilerin karşılaştırılması

| | VAS skoru | | P |
|---|----------------|--------------------|--------------|
| | Orta (n=33) | Şiddetli (n=29) | |
| Yatış durumu, n (%) | | | |
| Taburcu | 33 (100) | 20 (69) | 0,001 |
| Yatış | 0 (0) | 9 (31) | |
| Tekrarlı başvuru sayısı, Ort±Ss | 3,8±2,4 | 3,6±3,6 | 0,312 |
| Tekrarlı başvuru, n (%) | | | |
| Var | 31 (93,9) | 23 (79,3) | 0,131 |
| Yok | 2 (6,1) | 6 (20,7) | |
| 24 saat içinde tekrarlı başvuru, n (%) | | | |
| Var | 8 (24,2) | 5 (17,2) | 0,499 |
| Yok | 25 (75,8) | 24 (82,8) | |
| Homosistein düzeyi (µmol/L), Ort±Ss | 15,7±10,8 | 12,6±6,9 | 0,290 |
| Homosistein düzeyi, n (%) | | | |
| Normal | 13 (39,4) | 15 (51,7) | 0,330 |
| Yüksek | 20 (60,6) | 14 (48,3) | |

Ort±Ss: Ortalama±Standart Sapma, VAS: Vizüel ağrı skalası

Hastalardan elde edilen vital bulgular ile ağırlı krizin şiddeti karşılaştırıldığında sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, nabız, solunum sayısı, vücut ısısı ve saturasyon ile kriz şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (p>0,05; Tablo 15).

Tablo 15. Vital bulgular ile VAS skorlarının karşılaştırılması

| Vital Bulgular | VAS skoru | | P |
|---|----------------|--------------------|-------|
| | Orta (n=33) | Şiddetli (n=29) | |
| Sistolik tansiyon (mmHg), n (%) | | | |
| Düşük | 1 (3) | 1 (3,4) | - |
| Normal | 27 (81,8) | 20 (69) | |
| Yüksek | 5 (15,2) | 8 (27,6) | |
| Diastolik tansiyon (mmHg), n (%) | | | |
| Düşük | 6 (18,2) | 9 (31) | - |
| Normal | 27 (81,8) | 18 (62,1) | |
| Yüksek | 0 (0) | 2 (6,9) | |
| Nabız/dk, n (%) | | | |
| Normal | 18 (54,5) | 14 (48,3) | 0,622 |
| Yüksek | 15 (45,5) | 15 (51,7) | |
| Solunum sayısı/dk, n (%) | | | |
| Normal | 21 (63,6) | 13 (44,8) | 0,138 |
| Yüksek | 12 (36,4) | 16 (55,2) | |
| Vücut Sıcaklığı (°C), n (%) | | | |
| Düşük | 0 (0) | 1 (3,4) | - |
| Normal | 33 (100) | 27 (93,1) | |
| Yüksek | 0 (0) | 1 (3,4) | |
| Saturasyon (%), n (%) | | | |
| Düşük | 11 (33,3) | 13 (44,8) | 0,354 |
| Normal | 22 (66,7) | 16 (55,2) | |

VAS: Vizüel ağrı skalası

Orak hücre anemili hastalarda genel olarak yüksek saptanan beyaz küre, C-reaktif protein ve bilirubin dahil olmak üzere tüm laboratuvar verileri ile VAS skorları karşılaştırıldığında orta ve şiddetli ağrısı olan gruplar arasında laboratuvar bulguları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$; Tablo 16).

Tablo 16. VAS skorları ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

| Laboratuvar değerleri | VAS | | p |
|--|-----------|-----------|-------|
| | Orta | Şiddetli | |
| Beyaz küre (10³/µL) | | | |
| Düşük | 0 (0) | 2 (6,9) | - |
| Normal | 10 (30,3) | 9 (31) | |
| Yüksek | 23 (69,7) | 18 (62,1) | |
| Nötrofil (10³/µL) | | | |
| Düşük | 0 (0) | 1 (3,4) | - |
| Normal | 21 (63,6) | 12 (41,4) | |
| Yüksek | 12 (36,4) | 16 (55,2) | |
| Hemogloblin (g/dL) | | | |
| Düşük | 33 (100) | 29 (100) | - |
| Hematokrit (%) | | | |
| Düşük | 33 (100) | 29 (100) | - |
| Kırmızı kan hücresi (10⁶/µL) | | | |
| Düşük | 29 (87,9) | 29 (100) | 0,116 |
| Normal | 4 (12,1) | 0 (0) | |
| Platelet (10³/µl) | | | |
| Düşük | 0 (0) | 1 (3,4) | - |
| Normal | 12 (36,4) | 15 (51,7) | |
| Yüksek | 21 (63,6) | 13 (44,8) | |
| Glukoz (mg/dL) | | | |
| Normal | 15 (45,5) | 13 (44,8) | 0,961 |
| Yüksek | 18 (54,5) | 16 (55,2) | |
| Aspartat aminotransferaz (U/L) | | | |
| Normal | 8 (24,2) | 5 (17,2) | 0,499 |
| Yüksek | 25 (75,8) | 24 (82,8) | |
| Alanin aminotransferaz (U/L) | | | |
| Düşük | 1 (3) | 0 (0) | - |
| Normal | 27 (81,8) | 28 (96,6) | |
| Yüksek | 5 (15,2) | 1 (3,4) | |
| Total bilirubin (mg/dL) | | | |
| Normal | 0 (0) | 2 (6,9) | 0,215 |
| Yüksek | 33 (100) | 27 (93,1) | |
| Direkt Bilirubin (mg/dL) | | | |
| Normal | 19 (57,6) | 13 (44,8) | 0,316 |
| Yüksek | 14 (42,4) | 16 (55,2) | |
| CKMB (ng/ml) | | | |
| Düşük | 18 (54,5) | 14 (48,3) | - |
| Normal | 13 (39,4) | 14 (48,3) | |
| Yüksek | 2 (6,1) | 1 (3,4) | |
| Troponin (ng/L) | | | |
| Düşük | 30 (90,9) | 24 (82,8) | - |
| Normal | 2 (6,1) | 5 (17,2) | |
| Yüksek | 1 (3) | 0 (0) | |
| C-reaktif protein (mg/L) | | | |
| Normal | 14 (42,4) | 15 (51,7) | 0,464 |
| Yüksek | 19 (57,6) | 14 (48,3) | |

VAS: Vizüel ağrı skalası, CKMB: Kreatin kinaz-MB

Hastalar VAS skorlarına göre orta ve şiddetli ağrı yaşayan grup olarak ayrılarak geleneksel tedavi sonrası elde ettikleri faydalar değerlendirildiğinde şiddetli ağrısı olan gruptakiler ortalama 7,9±0,9 skora sahipken geleneksel tedavi sonrası bu değer 6,6±1,4

olarak saptanmış olup Mg^{+2} tedavisi sonrası ise $5\pm 2,2$ 'ye seviyesine gerilediği gözlemlendi. Hastaların hem geleneksel tedaviden hem de Mg^{+2} tedavisinden anlamlı seviyede fayda gördüğü tespit edildi ($p=0,001$). Orta şiddette ağrısı olan gruptakilerin başvuru sırasındaki ortalama VAS skorları $5,1\pm 0,7$ iken sırasıyla geleneksel tedavi sonrası $4\pm 0,8$ ve Mg^{+2} tedavisi sonrası $2,3\pm 1,2$ olarak gözlemlendi. Aynı şekilde orta şiddette ağrı ile acil servise başvuran hastaların da hem geleneksel tedaviden hem de Mg^{+2} tedavisinden anlamlı seviyede yarar gördüğü belirlendi ($p=0,001$; Tablo 17)

Tablo 17. Hastaların tedavi öncesi sonrası vizüel ağrı skalası sonuçlarının karşılaştırılması

| Ağrılı kriz düzeyi | Geleneksel tedavi öncesi VAS Ort±Ss | Geleneksel tedavi sonrası VAS Ort±Ss | Magnezyum tedavisi sonrası VAS Ort±Ss | Geleneksel tedavi Öncesi-Sonrası p* | Magnezyum tedavisi Öncesi-Sonrası p* |
|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Orta (n=33) | 5,1±0,7 | 4±0,8 | 2,3±1,2 | 0,001 | 0,001 |
| Şiddetli (n=29) | 7,9±0,9 | 6,6±1,4 | 5±2,2 | 0,001 | 0,001 |
| Tüm Hastalar | 6,4±1,6 | 5,2±1,7 | 3,6±2,2 | 0,001 | 0,001 |

VAS: Vizüel ağrı skalası

Takip sırasında hastaların ağrı düzeylerindeki azalmanın, hastaların başvuru sırasındaki VAS skorları ile benzer olduğu belirlendi. Orta şiddette ağrı ile başvuran hastaların tedavi sonrasında saptanan VAS skorları, şiddetli ağrı ile başvuran hastaların VAS skorlarına göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$; Tablo 18)

Tablo 18. Hastaların başvuru ağrı düzeylerine göre tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

| | Başvuru VAS | | p* |
|--------------------------------|--------------------|------------------------|-------|
| | Orta (n=33) Ort±Ss | Şiddetli (n=29) Ort±Ss | |
| Geleneksel tedavi sonrası VAS | 4±0,8 | 6,6±1,4 | 0,001 |
| Magnezyum tedavisi sonrası VAS | 2,3±1,2 | 5±2,2 | 0,001 |
| Taburculuk VAS | 1,3±0,5 | 1,8±0,5 | 0,001 |

VAS: Vizüel ağrı skalası

Acil servisteki tedavilerinin ardından servis yatışına karar verilen hastaların tedavi sonrası saptanan VAS skorları taburcu edilen hastaların tedavi sonrası VAS skorlarına göre anlamlı olarak yüksek olarak tespit edildi ($p=0,001$; Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların yatış durumlarına göre tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

| | Yatış durumu | | p* |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------|
| | Yatan (n=9) Ort±Ss | Taburcu (n=53) Ort±Ss | |
| Başvuru VAS | 8,1±1,1 | 6,1±1,5 | 0,001 |
| Geleneksel tedavi sonrası VAS | 7,7±1,1 | 4,8±1,3 | 0,001 |
| Magnezyum tedavisi sonrası VAS | 7,3±1,4 | 3±1,6 | 0,001 |

5. TARTIŞMA

Orak hücreli anemi (OHA), hemoglobinin yapısını ve sentezini etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. Orak hücre anemisi, orak şekilli eritrositler ile karakterize olan ve bu hücrelerin sürekli olarak hemolize uğraması sonucunda anemiye yol açan bir hemoglobinopatidir. Ülkemizde OHA hastalarının acil servis başvuru oranları ile ilgili net veriler olmasa da bölgesel çalışmalar mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde OHA hastalarının %39'u bir yıl içinde acil servislere başvurmakta ve %27'si ise hastanede yatarak tedavi görmektedir.⁸³ Ayrıca oraklaşmış eritrositler, doku iskemisine ve nekrozuna yol açan damarsal tıkanıklığa neden olmaktadır ve bu durum vazo-oklüziv kriz olarak adlandırılmaktadır. Vazo-oklüziv kriz; bu hastalıkta anemiyle karşılaştırıldığında acil servise başvuru oranının yüksek olması ve neden olduğu klinik bulgular nedeniyle daha önemlidir.

Çalışmamızda ağırlı kriz nedeniyle acil servise başvuran orak hücreli anemi hastalarının ağırlı düzeylerini vizüel ağırlı skalası ile değerlendirerek tedavide standart ağırlı kriz tedavisine ek olarak magnezyumun ağırlının giderilmesindeki etkinliğini yine vizüel ağırlı skalasını kullanarak değerlendirmeyi ve ayrıca homosistein ile diğer biyokimyasal belirteçlerin ağırlı krize etkisini belirleyerek, bu verilerin tanı ve tedavide Acil Tıp pratiğine etkisini belirlemeyi hedefledik.

Çalışmamıza dahil edilen ağırlı kriz hastalarının klinik verileri incelendiğinde hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık gözlenen 3 başvuru şikayetinin sırasıyla yaygın vücut ağrısı (n=17; %27,4), ayak/bacak ağrısı (n=14; %22,6) ve bel ağrısı (n=13; %21) olduğu tespit edildi. Hastalara en sık konulan ek tanılar üst solunum yolu enfeksiyonu (n=5; %8,1) ve sistit (n=5; %8,1) idi. Ağırlı krizi tetikleyen durumlar arasında sırasıyla en sık gözlenenler dehidratasyon (n=37; %59,7), soğuk stresi (n=23; %37,1) ve hemoglobin düşüklüğü (n=12; %19,4) idi. Hastaların 4'ünde (%6,5) akciğer grafisinde infiltrasyon olduğu saptandı. Ayrıca hastaların %48,4'ünün (n=30) nabız değerleri ve %45,2'sinin (n=28) solunum sayısının normal aralığın üstünde olduğu tespit edildi. Hastalarda görülen bu taşikardi aynı şekilde EKG bulgularına da

yansıyordu. Hastaların 17'sinde (%27,4) EKG bulgusu saptanmış olup en sık saptanan bulgu sinüs taşikardisi idi. Taşikardinin asıl nedeninin ağrıya bağlı gelişen sempatik deşarj olduğu düşünöldü. Çalışmamızda ağrı şiddetinin artmasıyla eritrosit replasmanı yapılma oranı, tekrarlı başvuru sayısı ve homosistein düzeyinin artmadığı saptandı.

Çalışmamızın değeriendirilen magnezyum ve homosistein değeri incelenğinde ise hastaların %75,8'inin (n=47) Mg⁺² değeri normal aralıkta olup %22,6 (n=14) hastanın Mg⁺² değeri düşük olarak saptandı. Homosistein değeri bakıldığında hiçbir hastanın homosistein değeri düşük değildi ve hastaların %54,8'inin homosistein değeri normal değeri üstündeydi. Ayrıca hastaların tamamında hemoglobin ve hematokrit değeriinin düşük olması da tanıyı destekleyici bir faktör olarak saptandı. Özellikle erkek hastalarda ve COVID-19 geçirenlerde homosistein değeriinde saptanan yükseklik bizlere homosistein yüksekliğinin ağırlı kriz tanısında faydalı olabileceğini göstermektedir.

Cinsiyet ile orak hücreli anemi hastalığı arasında mevcut bilinen bir ilişki bulunmamaktadır.^{84,85} Zehtabchi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vazo-oklüziv kriz nedeniyle acile başvuran hastaların %45'inin erkek olduğu saptanmıştır.⁸⁴ Bu çalışmada ayrıca tekrarlı başvuru ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki olmadığı da gösterilmiştir. Meher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vazo-oklüziv kriz ile acil servise başvuran hastaların %51'inin erkek olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ Çalışmamızdaki hastaların %48,4'ü (n=30) erkek iken %51,6'ı (n=32) kadındır. Cinsiyete göre yaş, VAS skorları, yatış durumu ve tekrarlı başvuru durumları arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p>0,05). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda cinsiyet ile OHA arasında bir ilişki olduğu gösterilmemiştir.^{84,85} Bizim çalışmamızda da daha önceden yapılmış çalışma verilerine paralel olarak cinsiyet ile orak hücreli anemi hastalığı arasında bir ilişki olmadığı gösterildi. Yaşın artması ile ağırlı krizin artmadığını ve cinsiyet farklılığının ağırlı kriz başvuruları ile ilişkili olmadığını belirledik.

Cohen ve arkadaşlarının yakın tarihli yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada erkeklerin homosistein düzeylerinin kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.⁸⁶ Ayrıca bu çalışmada cinsiyete göre ateroskleroz riskinde gözlenen farkın homosistein düzeylerinden kaynaklanabileceği öne sürölmüştür. Son 30 yıl içinde

homosistein düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği birçok çalışma yayınlanmıştır.⁸⁷⁻⁹⁰

Xu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise her yaş grubunda homosistein düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre yüksek olduğu gösterilmiştir.⁹¹ Erkekler ve kadınlar arasındaki homosistein seviyesi farklılıkları, homosistein metabolizmasındaki cinsiyet farklılıkları ile açıklanabilir. Homosistein normalde trans-sülfürasyon ve metilasyon olmak üzere iki farklı yoldan metabolize edilmektedir. Kadınlarda trans-sülfürasyon yolunun daha aktif olduğu ve bu nedenle homosistein düzeylerinin daha düşük olduğu öne sürülmüştür.⁹² Ayrıca erkekler daha fazla kas kütlesine sahip oldukları için kreatin sentezine daha fazla ihtiyaç duymaktadırlar. Kreatin sentezinde oluşan S-adenozil-homosistein (SAH), homosisteinin öncüsü olduğundan erkeklerde homosistein düzeylerinin kadınlara göre yüksek olduğu düşünülmektedir.⁹³ Erkeklerde daha yüksek homosistein konsantrasyonları, hem daha yüksek kreatin seviyelerine ihtiyaç duymaları hem de trans-sülfürasyon yolu boyunca daha düşük seviyede homosistein kullanılması ile açıklanabilir. Ancak bu teorilere rağmen cinsiyetlere bağlı olarak gözlenen homosistein düzeylerinde görülen bu farklılıkların nedeni kesin olarak gösterilememiştir.

Bilimsel kaynaklarda orak hücreli anemi hastalarında vaz-oklüziv kriz ile homosistein düzeyleri arasında ilişkinin olduğu bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda erkek hastaların ortalama homosistein düzeyleri $17\pm 11,4$ $\mu\text{mol/L}$ olup kadın hastaların ortalama homosistein düzeyleri ise $1,7\pm 5,7$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Cinsiyete göre homosistein düzeylerinde görülen farklılık anlamlı kabul edildi ($p=0,033$). Başka çalışma verileri incelendiğinde erkeklerde homosistein düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda acil servise ağırlı krizle başvuran orak hücre hastası erkeklerde homosistein düzeyleri kadınlara göre önceden yapılan çalışmalardaki veriler ile uyumlu şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışma öncesinde belirlenen bazal homosistein verileri bilinmediğinden özellikle ağırlı krizle başvuran erkek hastalarda kadın hastalara kıyasla homosisteinin tanı değeri olabileceği görüşünderiz.

Son yaşanan pandemi ile birlikte COVID-19 hastalığının şiddetini tahmin etmek amacıyla birçok biyobelirteç kullanılmıştır. Bu biyobelirteçlerden biri de homosistein

düzevidir.⁹⁴ Yapılan çalışmalarda da COVID-19 geçiren hastaların homosistein düzeylerinde yükselme olduğu ve hatta hastalık şiddeti arttıkça homosistein seviyelerinin daha fazla yükseldiği gösterilmiştir.⁹⁵ Keskin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da homosistein düzeylerinin COVID-19 şiddetini göstermede önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir.⁹⁶

Çalışmaya aldığımız ağırlı kriz hastalarının %27,4'ünün (n=14) daha önceden COVID-19 geçirdiği tespit edildi. Son bir ay içinde COVID-19 geçirenler oranı ise %11,3 (n=7) idi. COVID-19 aşısı yaptıran hastaların oranı ise %51,6 (n=32) olarak saptandı. COVID-19 geçiren hastaların homosistein düzeyleri geçirmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,041). Orak hücreli anemi hastalığından bağımsız olarak COVID-19 geçiren hastalarda homosistein düzeylerinin yüksek olduğu önceden yapılmış çalışmalarda gösterilen bir veridir. Bu nedenle COVID-19 ciddiyetini takip etmek amacıyla homosistein kullanılması bile önerilmiştir.⁹⁴

Homosistein seviyelerinin yüksek olması nedeniyle bu hastalık grubunda tromboz riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Orak hücreli anemi hastalarında gözlenen yüksek homosistein düzeylerine ek olarak COVID-19 geçiren OHA hastalarında homosistein düzeylerinin daha da artmasıyla tromboz riskinin artacağı ve kriz ağrısının daha yüksek seviyeler de olacağı düşünülse de bizim çalışmamızda bu yönde istatistiksel açıdan net bir bulgu elde edilmemiştir. Ancak COVID-19 geçiren hastalarda homosistein düzeylerinin yüksek olması anlamlıdır. COVID-19 geçirmiş olmak ve homosistein düzeyinin yüksek olmasının akut ağırlı krizde tanıyı desteklediğini düşünmekteyiz.

Yousif ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vazo-oklüziv kriz nedeniyle acil servise başvuran hastaların klinik verileri değerlendirilmiştir.⁹⁷ Bu çalışmada eritrosit içi magnezyum seviyeleri ile tekrarlı başvuru ve yatış durumu arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Eritrosit içi magnezyum seviyelerinin düşmesi ile birlikte tekrarlı başvuru oranlarının arttığı gösterilmiştir. Meher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada OHA hastalarının vazo-oklüziv kriz nedeniyle yılda ortalama 4,11 kez acil servis başvurusunda buldukları gösterilmiştir.⁸⁵ Bizim çalışmamızda da OHA hastalarında tekrarlı başvuru durumunun yatış durumu, cinsiyet ve COVID-19 geçirme durumları ile bir ilişkisi saptanmadı. Ancak yatış yapılan tüm hastalar şiddetli ağrı ile acil servise başvuran hastalardı. Bu durum özellikle yatış için en riskli faktörün başvuru sırasında

ağrı düzeyini olduğunu bize göstermektedir. Ağrı skalası skorunun yüksek olması ve tedavi ile gerilememesi servis yatış endikasyonu açısından anlamlıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızda vefat eden olmamakla birlikte elimizde ölüm oranını gösteren parametrelerle ilgili veri bulunmamaktadır. Avrupa ve Kuzey Amerika'dan (3257 hastayı değerlendiren) dokuz çalışmayı birleştiren bir derlemede orak hücreli anemi hastalarında ölüm tahminini belirleyen çalışmada ; yaşın yüksek olması (yaştaki her 10 yıllık artış için), triküspit regurjitasyon jet hızının 2,5 m/s veya daha fazla olması, retikülosit sayısı, N-terminal-pro-beyin natriüretik peptit seviyeleri ve fetal hemoglobin seviyeleri gibi parametrelerin ölüm ihtimalinin öngördürücüleri olduğunu göstermiştir.⁸¹

Orak hücre anemisi hastalarında inme ve diğer ciddi komplikasyonlar sık olarak gözlenmektedir. Hiperhomosisteinemi de aynı şekilde sağlıklı insanlarda inme ve damar tıkanma riski ile ilişkilendirilmiştir. Orak hücreli anemi hastalarında da homosistein düzeylerinde yükseklik olması OHA ile hiperhomosisteinemi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir ancak aradaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır.⁹⁸ Homosistein düzeyi yüksek olan hastalarda tıkanma ile ilgili komplikasyonların daha sık gözlendiği gösterilmiştir.⁹⁸ Lowenthal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da OHA hastalarında ortalama homosistein düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre 1,5 kat yüksek olduğu saptanmıştır.⁹⁹

Böbrek hasarı olan hastalarda homosistein seviyelerinde yükselme olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰ Orak hücreli anemi hastalarında gözlenen homosistein yksekliliğinin beslenme eksikliklerinden dolayı gözlenen B₁₂ ve folat eksikliğine bağlı gelişmediği ve böbrek hasarı sonucunda gözlenen hiperhomosisteinemi olabileceği düşünmektedir.⁹⁹ OHA hastalarında gözlenen Mg⁺² eksikliği ve homosistein yksekliliğinin muhtemelen böbreğin vasküler yapısında gözlenen mikro değişiklikler sonucunda oluşan böbrek hasarına bağlı olması muhtemel görünmektedir.

Meher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada acil servise vazo-oklüziv kriz ile başvuran hastalar sağlıklı kontrollerle ve hasta grubu kendi içinde orta ve şiddetli ağrı grubuna ayrılarak karşılaştırılmıştır.⁸⁵ çalışma sonucunda OHA hastalarının homosistein düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca şiddetli ağrı yaşayan orak hücreli anemi hastalarının homosistein düzeyleri de orta seviye ağrı

yaşayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Başka birçok çalışmada da OHA hastalarında homosistein düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹⁻¹⁰⁶ Uche ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada orak hücreli anemi hastalarının homosistein düzeylerinin yükseldiği gözlemlendiği gibi hastalık şiddeti ile homosistein seviyeleri arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir.¹⁰³ Sati'Abbas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise vazo-oklüziv kriz yaşama riskinin homosistein düzeylerinin yüksekliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁰⁷ Raouf ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da aynı şekilde homosistein düzeyleri yüksek olan OHA hastalarının daha sık vazo-oklüziv kriz yaşadıkları gösterilmiştir.¹⁰⁸ Ali ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaneye yatış oranları ile homosistein seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.¹⁰⁹

Sonuç olarak damarsal tıkanma için tek başına bir risk faktörü olan homosistein düzeylerinde görülen yükseklik orak hücreli anemi hastalarında da gözlenmekte ve zaten damarsal tıkanma ile ilgili komplikasyonların yüksek olduğu bu hastalıkta inme gibi komplikasyonların riskini daha da artırmaktadır. Ayrıca homosistein yüksekliği hastane yatış oranlarını, vazo-oklüziv kriz yaşanma ihtimalini ve hastalık şiddetini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda OHA hastalarında ağrı şiddeti ile homosistein düzeyleri arasında istatistiksel açıdan ilişki olmadığı gösterildi. Homosistein düzeyi ile ilişkili faktörlerin özellikle cinsiyet ve COVID-19 geçirmiş olma durumu olduğu saptandı ancak bu faktörler toplumda genel olarak homosistein düzeyleri ile ilişkisi gösterilmiş faktörler idi. Bizden önce yapılan birçok çalışmada homosistein düzeyleri ile ağrılı kriz düzeyleri, hastalık şiddeti ve hastaneye yatış durumu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Vazo-oklüziv krizler, OHA'nın en sık görülen komplikasyonudur. Orak hücreli anemi ağrılı kriz acil tedavisinde çok farklı çalışmalarla desteklenmiş uygulamalar bulunmaktadır. Kekeç ve Uzun tarafından yapılan çalışmada acil servise gelen orak hücre anemili ağrılı krizdeki hastalarda VAS skorları sorgulanarak aldolan ve NSAIİ uygulamaları kıyaslanmıştır.¹¹⁰ Bu çalışmada her iki ilacın da OHA hastalarında güvenle kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Magnezyum ile vazo-oklüziv kriz tedavisi ise yaklaşık 30 yıldır gündemde olan bir tedavi yöntemidir.¹¹¹ Orak hücreli anemi hastalarında, böbrek parankimindeki kronik vasküler akış problemlerinin neden olduğu böbrek hastalıklarının, bu iyonun emiliminin

azalmasının, Mg^{+2} metabolizmasındaki genetik hataların veya belki de diyet tüketiminin azalmasının bir sonucu olarak meydana geldiği ve bu hastalığın bir parçası olduğu düşünülmektedir.¹¹² Magnezyum tedavisinin hücrel hidrasyonu iyileştirerek ve vazo-oklüzyonun azalmasına neden olabileceği düşünülmektedir.¹¹¹ Magnezyum ile orak hücreli anemi hastalığının ilişkisini inceleyen çalışmalardan birinde OHA hastalarında serum Mg^{+2} düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.⁸⁴ Ayrıca serum düzeyinin yanında eritrosit içindeki Mg^{+2} düzeylerinin de OHA hastalarında düşük olduğu gösterilmiştir.^{113,114} Orak hücreli anemi hastalarına verilen ek oral Mg^{+2} , magnezyum düzeylerini artırmakta ve oraklaşmayı azaltmaktadır.^{115,116} Yousif ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hem serum hem de eritrosit magnezyum seviyelerinin orak hücreli anemi hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁹⁷ Ayrıca bu çalışmada sık olarak vazo-oklüziv kriz yaşayan hastaların serum Mg^{+2} seviyelerinin de anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır.

Brousseau ve arkadaşları ise acil servise ağırlı kriz nedeni ile başvuran hastalara IV Mg^{+2} tedavisi uygulamış olup tedavi ile yatış sürelerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada IV Mg^{+2} tedavisi alan hastaların anlamlı olarak daha az süreler hastaneye yattıkları saptanmıştır. Bu çalışmanın ardından yine Brousseau ve arkadaşları yakın tarihli ve daha büyük çaplı bir çalışma gerçekleştirmişlerdir.¹¹⁷ Bu çalışmada yine acil servise vazo-oklüziv kriz ile başvuran hastalara uygulanan IV Mg^{+2} tedavisinin yatış süreleri ve opioid kullanımı üzerine etkileri araştırılmıştır ancak bu çalışmada magnezyumun herhangi bir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir.

Magnezyumun ağırlı kriz üzerinde olan olumlu etkilerinin düşük kanıtlar ile desteklendiği ve bu etkinin ortaya konması için geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar planlanması gerektiği 2019 yılında yapılmış bir meta-analizde belirtilmiştir.¹¹⁸ Ancak OHA hastalarında magnezyumun düşük yan etki profili nedeniyle güvenilir bir ilaç olması halen magnezyumu destekleyici tedavi olarak ön plana çıkarmaktadır. Magnezyum ile ilgili tüm bu veriler, magnezyumun orak hücreli anemi hastalarında olan faydasını göstermektedir. Bazı verilerde çelişkiler bulunsa da magnezyumun orak hücreli anemi akut ağırlı krize olan faydalı etkileri göz ardı edilemez. Orak hücreli anemi hastalarında vazo-oklüziv kriz durumunda ağrı yönetimi ile ilgili yayınlanan bir rehberde Mg^{+2} tedavisi destekleyici tedaviler arasında

önerilmiştir.¹¹⁹ Ayrıca bu çalışmada ağrı takibinin vizüel ağrı skalası ile yapılması önerilmektedir. Bu nedenle çalışmaya aldığımız hastalarda da ağrı takibi ile Mg⁺² tedavisinin etkinliği VAS skorları ile takip edildi ve Mg⁺² tedavisi ile VAS skorlarının anlamlı seviyede düşüş gösterdiği belirlendi (p=0,001). Geleneksel tedavi sonrası uygulanan magnezyumun VAS skorlarını anlamlı bir şekilde düşürdüğü ve ağrıyı sonlandırma konusunda magnezyumun etkin olduğu görüldü. Hastaların hem geleneksel tedaviden hem de geleneksel tedaviden sonra uygulanan Mg⁺² tedavisinden benzer düzeyde fayda sağladığı ve ağrılı krizi sonlandırmada etkin olduğu gösterildi. Daha önce yapılan çalışmalarda da ağrılı kriz hastalarında magnezyumun etkinliği gösterilmiştir ve çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Acil servisimize orta şiddette ağrı ile başvuran orak hücreli anemi ağrılı kriz hastaların hiçbirisinde servis yatışı yapılmamış olup yatış durumu açısından iki grup arasında görülen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,001). Ağrı şiddetinin yüksek olması hastaneye yatış ihtimalini artıran bir faktördür.

Çalışmamızın güçlü yönlerinde çalışmamızın bütüncül bir yaklaşımla OHA hastalarının tüm verilerinin bir arada değerlendirilmesi bulunmaktadır. Bu veriler arasında radyolojik özellikler ve EKG bulguları da yer almaktadır. Ayrıca COVID-19 ile OHA hastalarında ağrı düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği pilot çalışmalardan birisi çalışmamızın kıymetini artırmaktadır. Çalışmada elde ettiğimiz veriler VAS skorları ile her aşamada desteklenmiştir ve çalışmamızın gücü artırılmıştır.

Sonuç olarak acil servise ağrılı krizle başvuran orak hücreli anemi hastalarında çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bütünüyle değerlendirildiğinde; dehidratasyon, soğuğa maruz kalmak gibi tetikleyici faktörlerle birlikte erkek ve COVID-19 geçirmiş OHA hastalarının tanısında homosistein düzeylerinin tanısal değeri olduğu saptandı. Tanı ve tedavi etkinliğini çeşitli parametrelerle değerlendirdiğimiz çalışmamızda Acil servise orak hücre anemi ağrılı kriz ile gelen hastaların acil etkin tanı ve tedavisinin uygulanması; acil serviste kalış süresini azaltacak, acil işleyişine katkısı olacak, hastaların zarar görme, komplikasyon ve ölüm oranlarını azaltacaktır. COVID-19 hastalarında ve erkeklerde daha önceki yapılan çalışmalarla uyumlu bir şekilde homosistein düzeyleri yüksek saptandı. Magnezyumun ağrılı krizdeki faydası

Çalışmamızda net bir şekilde ortaya konmuştur. Magnezyum ile OHA'nın ilişkisi açısından daha önceki bilimsel kaynaklarda ortaya konan sonuçların tamamı ile uyumlu bulgular elde etmiş bulunmaktayız. Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar ile çalışma amaçlarına ulaştığımızı düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza toplam Mart 2020 Mart- Şubat 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne vazo-oklüziv ağrılı kriz ile başvuran 18 yaş üstü 62 orak hücreli anemi hastası dahil edildi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir;

- 1- Hastaların 51,6'sı (n=32) kadın olup %48,4'ü erkektir. Hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldığında yalnızca homosistein düzeyleri açısından farklılık saptandı. Erkek hastaların homosistein düzeyleri kadın olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,033).
- 2- Hastaların%27,4'ü (n=17) COVID-19 geçiren hastalardan oluşmaktaydı. Yaş, cinsiyet, VAS skoru, EKG bulguları, yatış durumu ve tekrarlı başvuru sayıları açısından COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p>0,05). COVID-19 geçiren hastaların homosistein düzeyleri geçirmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,041)
- 3- Hastalar VAS skorlarına göre orta ve şiddetli olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde yaş, eritrosit replasmanı yapılma durumu, EKG bulgusu, ağrılı krizi tetikleyen etmen, tekrarlı başvuru sayısı ve homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p>0,05). Orta şiddette ağrı ile başvuran hastaların hiçbirisinde servis yatışı yapılmamış olup yatış durumu açısından iki grup arasında görülen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,001).
- 4- Tansiyon, solunum sayısı, nabız ve kan oksijen doygunluğu ile hastaların VAS skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Nabız için 0,622; solunum sayısı için p=0,138 ve saturasyon için p=0,354)
- 5- Laboratuvar verileri ile VAS skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi (p>0,05).

6- Hastalar VAS skorlarına göre orta ve şiddetli ağrı yaşayan grup olarak ayrılarak geleneksel tedavi sonrası elde ettikleri faydalar değerlendirildiğinde; tüm hastaların hem geleneksel tedaviden hem de magnezyum tedavisinden anlamlı seviyede fayda gördüğü tespit edildi ($p=0,001$). Geleneksel tedaviden fayda gören hastalarda bu tedavilerin ardından magnezyum uygulanması ile birlikte ağrı seviyelerinin daha da azaldığı saptandı ($p=0,001$).

7- Yatış yapılan hastaların VAS skorlarının taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,001$).

Sonuç olarak hastaların homosistein düzeyleri ile ağrı şiddetleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamış olup magnezyumun tedavideki etkinliği çalışmamızda gösterildi. Hastanın takibi sırasındaki ağrı seviyelerindeki azalma miktarı en çok başvuru sırasındaki VAS skorları ile ilişkili olup orta şiddette ağrı ile başvuran hastaların hiçbirinde servis yatışı yapılmaması bu durumun göstergesidir. Çalışma sonucunda ağırlı kriz ile acil servise başvuran hastalarda magnezyumun sakıncalı olduğu durumlar dışındaki ağırlarda uygulanabileceği ve VAS skorlarını magnezyum uygulamasının azalttığı gösterildi. Ayrıca homosistein düzeyi OHA hastalarında tanı açısından yardımcı olabileceğinden başvuru sırasında çalışılması önerilmektedir. Elde ettiğimiz veriler ile çalışmamız amacına ulaşmıştır.

1. **Soylemez-Gokyer D, Kayaalti Z.** Distribution of sickle cell anemia in Turkey, pathophysiology and iron toxicity. *Marmara Pharmaceutical Journal.* **2016**;20(2).
2. **Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al.** Sickle cell disease. *Nature reviews Disease primers.* **2018**;4:18010.
3. **Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline D, Meckler GD, Yealy DM.** *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide: McGraw-Hill Education New York; 2016.*
4. **Brousseau DC, Scott JP, Hillery CA, Panepinto JA.** The effect of magnesium on length of stay for pediatric sickle cell pain crisis. *Academic emergency medicine.* **2004**;11(9):968-72.
5. **Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG.** Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *The Journal of clinical investigation.* **1984**;74(2):652-6.
6. **Konotey-Ahulu FID.** Effect of environment on sickle cell disease in West Africa: Epidemiologic and clinical considerations. *Sickle Cell Disease, Diagnosis, Management, Education and Research* Abramson H, Bertles JF, Wethers DL, eds CV Mosby Co, St Louis. **1973**;20.
7. **Horton JAB.** *The diseases of tropical climates and their treatment: Churchill; 1872.*
8. **Rees DC, Williams TN, Gladwin MT.** Sickle-cell disease. *Lancet (London, England).* **2010**;376(9757):2018-31.
9. **Hahn EV, Gillespie EB.** Sickle cell anemia: report of a case greatly improved by splenectomy. *Experimental study of sickle cell formation. Archives of Internal Medicine.* **1927**;39(2):233-54.
10. **Desai DV, Dhanani H.** Sickle cell disease: history and origin. *The internet journal of hematology.* **2004**;1(2):1540.
11. **Eaton WA.** Linus Pauling and sickle cell disease. *Biophysical chemistry.* **2003**;100(1-3):109-16.
12. **Steinberg MH, Sebastiani P.** Genetic modifiers of sickle cell disease. *American journal of hematology.* **2012**;87(8):795-803.
13. **Antmen B.** Orak hücre anemisi. *Turkish Archives of Pediatrics.* **2009**;44.

14. **Aluoch JR, Kilinc Y, Aksoy M, Yüregir GT, Bakioglu I, Kutlar A, et al.** Sick cell anaemia among Eti- Turks: haematological, clinical and genetic observations. *British journal of haematology*. **1986**;64(1):45-55.
15. **Benenson I, Porter S.** Sick cell disease: bone, joint, muscle, and motor complications. *Orthopaedic Nursing*. **2018**;37(4):221-7.
16. **Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al.** Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sick Cell Disease Compared With Those Without Sick Cell Disease. *JAMA network open*. **2019**;2(11):e1915374.
17. **Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L.** Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. *Br J Haematol*. **2017**;176(4):515-26.
18. **Mahmoud SAM.** Haematological Parameters among Sudanese Sick Cell Anaemic Patients with Reference to their Tribal Affiliation, Khartoum Teaching Hospital, Khartoum State, Sudan. **2016**.
19. What Causes Sick Cell Disease? 2020 [Erişim: (<https://sickle-cell.com/causes>)]. Erişim tarihi: 18.02.2022
20. **Berjaoui Z, Youness M, Matar J, Ariss A.** Prevalence of sickle cell trait in the suburbs of Beirut, Lebanon. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. **2016**;8:e2016015.
21. **Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M.** Non-invasive prenatal testing using fetal DNA. *Molecular diagnosis & therapy*. **2019**;23(2):291-9.
22. **Benenson I, Porter S.** Sick Cell Disease: Bone, Joint, Muscle, and Motor Complications. *Orthopaedic Nursing*. **2018**;37.
23. **Serjeant GR, Ceulaer CDE, Lethbridge R, Morris J, And AS, Thomas PW.** The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. *British journal of haematology*. **1994**;87(3):586-91.
24. **Ballas SK.** Pain management of sickle cell disease. *Hematology/Oncology Clinics*. **2005**;19(5):785-802.
25. **Thomas VJN.** Cognitive behavioural therapy in pain management for sickle cell disease. *International journal of palliative nursing*. **2000**;6(9):434-42.
26. **Berzon R, Hays RD, Shumaker SA.** International use, application and performance of health-related quality of life instruments. *Quality of Life Research*. **1993**;2(6):367-8.
27. **Yawn BP, John-Sowah J.** Management of sickle cell disease: recommendations from the 2014 expert panel report. *American family physician*. **2015**;92(12):1069-76.

28. **Brandow AM, Panepinto JA.** Clinical interpretation of quantitative sensory testing as a measure of pain sensitivity in patients with sickle cell disease. *Journal of pediatric hematology/oncology.* **2016**;38(4):288.
29. **Pope M, Albo C, Kidwell KM, Xu H, Bowman L, Wells L, et al.** Evolution of chronic pain in sickle cell disease. *Blood.* **2016**;128(22):1297.
30. **Tawfic QA, Faris AS, Kausalya R.** The role of a low-dose ketamine-midazolam regimen in the management of severe painful crisis in patients with sickle cell disease. *Journal of pain and symptom management.* **2014**;47(2):334-40.
31. **Neri CM, Pestieau SR, Darbari DS.** Low- dose ketamine as a potential adjuvant therapy for painful vaso- occlusive crises in sickle cell disease. *Pediatric Anesthesia.* **2013**;23(8):684-9.
32. **Anie KA, Green J.** Psychological therapies for sickle cell disease and pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* **2015**(5).
33. **Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P.** Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2012**;120(18):3647-56.
34. **Watson M, Vallath N, Campbell R, Ward S, Wells J.** *Oxford handbook of palliative care: Oxford University Press, USA; 2019.*
35. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology 5th ed, UK. Elsevier Science Limited; 2003.*
36. **Kuei N, Patel N, Xu H, Wells L, Bowman L, Bora P, et al.** Characteristics and potential biomarkers for chronic pain in patients with sickle cell disease. *Blood.* **2015**;126(23):986.
37. **Graido-Gonzalez E, Doherty JC, Bergreen EW, Organ G, Telfer M, McMillen MA.** Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **1998**;92(7):2551-5.
38. **Khodorova A, Montmayeur J-P, Strichartz G.** Endothelin receptors and pain. *The journal of pain.* **2009**;10(1):4-28.
39. **Nebor D, Bowers A, Hardy-Dessources M-D, Knight-Madden J, Romana M, Reid H, et al.** Frequency of pain crises in sickle cell anemia and its relationship with the sympatho-vagal balance, blood viscosity and inflammation. *Haematologica.* **2011**;96(11):1589.
40. **Smith WR, Scherer M.** Sickle-cell pain: advances in epidemiology and etiology. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book.* **2010**;2010(1):409-15.

41. **Jacob E, Chan VW, Hodge C, Zeltzer L, Zurakowski D, Sethna NF.** Sensory and thermal quantitative testing in children with sickle cell disease. *Journal of pediatric hematology/oncology*. **2015**;37(3):185.
42. **Hollins M, Stonerock GL, Kisaalita NR, Jones S, Orringer E, Gil KM.** Detecting the emergence of chronic pain in sickle cell disease. *Journal of pain and symptom management*. **2012**;43(6):1082-93.
43. **Wang ZJ, Wilkie DJ, Molokie R.** Neurobiological mechanisms of pain in sickle cell disease. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. **2010**;2010(1):403-8.
44. **Jenerette CM, Brewer C.** Health-related stigma in young adults with sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association*. **2010**;102(11):1050-5.
45. **Ballas SK.** Management of sickle pain. *Current opinion in hematology*. **1997**;4(2):104-11.
46. **Richard RE.** The management of sickle cell pain. *Current pain and headache reports*. **2009**;13(4):295-7.
47. **Okomo U, Meremikwu MM.** Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2012**(6).
48. **Osunkwo I, Tangpricha V, James-Herry A.** Profound vitamin D deficiency in adolescents with sickle cell chronic pain. 2 ed. Philadelphia: **Lippincott Williams & Wilkins 2010** 2010. 482-.
49. **Quinlan J, Carter K.** Acute pain management in patients with persistent pain. *Current opinion in supportive and palliative care*. **2012**;6(2):188-93.
50. **Anie KA, Steptoe A.** Pain, mood and opioid medication use in sickle cell disease. *The hematology journal: the official journal of the European Haematology Association*. **2003**;4(1):71-3.
51. **Payne R.** Pain management in sickle cell disease: rationale and techniques. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1989**;565(1):189-206.
52. **Vijenthira A, Stinson J, Friedman J, Palozzi L, Taddio A, Scolnik D, et al.** Benchmarking pain outcomes for children with sickle cell disease hospitalized in a tertiary referral pediatric hospital. *Pain Research and Management*. **2012**;17(4):291-6.
53. **Yaster M, Kost-Byerly S, Maxwell LG.** The management of pain in sickle cell disease. *Pediatric Clinics of North America*. **2000**;47(3):699-710.

54. **Dampier C, Ely E, Brodecki D, O'Neal P.** Home management of pain in sickle cell disease: a daily diary study in children and adolescents. *Journal of pediatric hematology/oncology*. **2002**;24(8):643-7.
55. **Sawyer J.** Sickle cell pain management meets technology: Everybody wins. *Acute Pain*. **2005**;7(1):1-3.
56. **Conti C, Tso E, Browne B.** Oral morphine protocol for sickle cell crisis pain. *Maryland Medical Journal (Baltimore, Md: 1985)*. **1996**;45(1):33-5.
57. **Nicola P, Sorrentino F, Scaramucci L, De Fabritiis P, Cianciulli P.** Pain syndromes in sickle cell disease: an update. *Pain Medicine*. **2009**;10(3):470-80.
58. **Telfer P, Criddle J, Sandell J, Davies F, Morrison I, Challands J.** Intranasal diamorphine for acute sickle cell pain. *Archives of disease in childhood*. **2009**;94(12):979-80.
59. **Brookoff D, Polomano R.** Treating sickle cell pain like cancer pain. *Annals of internal medicine*. **1992**;116(5):364-8.
60. **Krishnamurti L, Smith- Packard B, Gupta A, Campbell M, Gunawardena S, Saladino R.** Impact of individualized pain plan on the emergency management of children with sickle cell disease. *Pediatric blood & cancer*. **2014**;61(10):1747-53.
61. **Buchanan ID, Woodward M, Reed GW.** Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatric blood & cancer*. **2005**;45(5):716-24.
62. **De Franceschi L, Mura P, Schweiger V, Vencato E, Quaglia FM, Delmonte L, et al.** Fentanyl buccal tablet: a new breakthrough pain medication in early management of severe vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Pain Practice*. **2016**;16(6):680-7.
63. **Mallinson TE.** A review of ketorolac as a prehospital analgesic. *Journal of Paramedic Practice*. **2017**;9(12):522-6.
64. **Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, et al.** Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. **2013**;1(4):301-8.
65. **Duley L, Henderson- Smart DJ, Walker GJA, Chou D.** Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2010**(12).
66. **Wilhelm A.** [Articular denervation and its anatomical foundation. A new therapeutic principle in hand surgery. On the treatment of the later stages of lunatomalacia and navicular pseudarthrosis]. *Hefte zur Unfallheilkunde*. **1966**;86:1-109.

67. **Wilcken DE, Wilcken B.** The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *The Journal of clinical investigation.* **1976**;57(4):1079-82.
68. **Carey MC, Fennelly JJ, FitzGerald O.** Homocystinuria. II. Subnormal serum folate levels, increased folate clearance and effects of folic acid therapy. *The American journal of medicine.* **1968**;45(1):26-31.
69. **Kang SS, Wong PW, Norusis M.** Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism: clinical and experimental.* **1987**;36(5):458-62.
70. **Pandey S, Pandey HR, Mishra RM, Pandey S, Saxena R.** Increased homocysteine level in Indian sickle cell anemia patients. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB.* **2012**;27(1):103-4.
71. **Abby SL, Harris IM, Harris KM.** Homocysteine and cardiovascular disease. *The Journal of the American Board of Family Practice.* **1998**;11(5):391-8.
72. **Abul-Razak N, Mustafa N, Abd Ali R.** Homocysteine, Folic acid, Vitamin B12 and Pyridoxine: Effects on Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Anemia and Sickle-Thalassemia. *Iraqi Postgraduate Medical Journal.* **2010**;9(4).
73. **Luo F, Liu X, Wang S, Chen H.** Effect of homocysteine on platelet activation induced by collagen. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif).* **2006**;22(1):69-75.
74. **Undas A, Stepień E, Plicner D, Zielinski L, Tracz W.** Elevated total homocysteine is associated with increased platelet activation at the site of microvascular injury: effects of folic acid administration. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* **2007**;5(5):1070-2.
75. **Mangla A, Hamad H.** Pure Red Cell Aplasia. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.*
76. **Kato GJ.** Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. *The journal of sexual medicine.* **2012**;9(1):70-8.
77. **Fried Siegel J, Rich MA, Brock WA.** Association of Sickle Cell Disease, Priapism, Exchange Transfusion and Neurological Events: Aspen Syndrome. *The Journal of Urology.* **1993**;150(5, Part 1):1480-2.
78. **Remacha A, Sanz C, Contreras E, De Heredia CD, Grifols JR, Lozano M, et al.** Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue.* **2013**;11(1):128-39.
79. **Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al.** Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *The New England journal of medicine.* **1994**;331(9):567-73.

80. **Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al.** Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. The New England journal of medicine. **1994**;330(23):1639-44.
81. **Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nouraie M, et al.** Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. Haematologica. **2017**;102(4):626-36.
82. **Jones KR, Vojir CP, Hutt E, Fink R.** Determining mild, moderate, and severe pain equivalency across pain-intensity tools in nursing home residents. Journal of rehabilitation research and development. **2007**;44(2):305.
83. **Raphael JL, Dietrich CL, Whitmire D, Mahoney DH, Mueller BU, Giardino AP.** Healthcare utilization and expenditures for low income children with sickle cell disease. Pediatric Blood & Cancer. **2009**;52(2):263-7.
84. **Zehtabchi S, Sinert R, Rinnert S, Chang B, Heinis C, Altura RA, et al.** Serum ionized magnesium levels and ionized calcium-to-magnesium ratios in adult patients with sickle cell anemia. American journal of hematology. **2004**;77(3):215-22.
85. **Meher S, Patel S, Das K, Dehury S, Jit BP, Maske MM, et al.** Association of plasma homocysteine level with vaso-occlusive crisis in sickle cell anemia patients of Odisha, India. Annals of hematology. **2019**;98(10):2257-65.
86. **Cohen E, Margalit I, Shochat T, Goldberg E, Krause I.** Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. **2019**;29(1):9-14.
87. **Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al.** Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. Clinical chemistry. **2004**;50(1):3-32.
88. **Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B.** Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle- aged and elderly subjects. Journal of internal medicine. **1994**;236(6):633-41.
89. **Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, et al.** Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. The American journal of clinical nutrition. **1999**;69(3):482-9.
90. **Verhoef P, Meleady R, Daly LE, Graham IM, Robinson K, Boers, et al.** Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease; effects of gender and menopausal status. European heart journal. **1999**;20(17):1234-44.

91. **Xu R, Huang F, Wang Y, Liu Q, Lv Y, Zhang Q.** Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Scientific Reports*. **2020**;10(1):17401.
92. **Munshi MN, Stone A, Fink L, Fonseca V.** Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism: clinical and experimental*. **1996**;45(1):133-5.
93. **Schwahn BC, Chen Z, Laryea MD, Wendel U, Lussier- Cacan S, Genest Jr J, et al.** Homocysteine- betaine interactions in a murine model of 5, 10- methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *The FASEB journal*. **2003**;17(3):1-25.
94. **Ponti G, Ruini C, Tomasi A.** Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. *Med Hypotheses*. **2020**;143:109859-.
95. **Ponti G, Roli L, Oliva G, Manfredini M, Trenti T, Kaleci S, et al.** Homocysteine (Hcy) assessment to predict outcomes of hospitalized Covid-19 patients: a multicenter study on 313 Covid-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. **2021**;59(9):e354-e7.
96. **Keskin A, Ustun GU, Aci R, Duran U.** Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with COVID-19. *Biomarkers in Medicine*. **2022**(0).
97. **Yousif OO, Hassan MaK, Al-Naama LM.** Red Blood Cell and Serum Magnesium Levels Among Children and Adolescents With Sickle Cell Anemia. *Biological Trace Element Research*. **2018**;186(2):295-304.
98. **Houston PE, Rana S, Sekhsaria S, Perlin E, Kim KS, Castro OL.** Homocysteine in Sickle Cell Disease: Relationship to Stroke. *The American journal of medicine*. **1997**;103(3):192-6.
99. **Lowenthal EA, Mayo MS, Cornwell PE, Thornley-Brown D.** Homocysteine elevation in sickle cell disease. *Journal of the American College of Nutrition*. **2000**;19(5):608-12.
100. **Ueland PM, Refsum H.** Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. **1989**;114(5):473-501.
101. **Pandey S, Pandey HR, Mishra RM, Pandey S, Saxena R.** Increased homocysteine level in Indian sickle cell anemia patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. **2012**;27(1):103.
102. **Vilas-Boas W, Veloso Cerqueira BA, Figueiredo CVB, Santiago RP, da Guarda CC, Pitanga TN, et al.** Association of homocysteine and inflammatory-related molecules in sickle cell anemia. *Hematology*. **2016**;21(2):126-31.

103. **Uche E, Adelekan O, Akinbami A, Osunkalu V, Ismail K, Ogbenna AA, et al.** Serum homocysteine and disease severity in sickle cell anemia patients in Lagos. *Journal of blood medicine.* **2019**;10:127-34.
104. **da Silva DGH, Belini Junior E, de Souza Torres L, Okumura JV, Marcel Barberino W, Garcia de Oliveira R, et al.** Impact of genetic polymorphisms in key enzymes of homocysteine metabolism on the pathophysiology of sickle cell anemia. *Free Radical Biology and Medicine.* **2017**;106:53-61.
105. **Al-Maktari LAS, Al-Nuzaily MAK, Bamashmoos SA, Taresh SAG.** Thrombotic events in patients with sickle cell anemia: relationship to Protein C, S and total homocysteine levels. *International Journal of Current Research and Academic Review.* **2014**;2(2):17-24.
106. **Rana S, Houston P, Castro OL.** Homocysteine levels and sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* **2000**;22(2):185.
107. **Sati'Abbas S, Abul-Razak N, Mustafa N, Abd Ali R.** Homocysteine, folic acid, vitamin B12 and pyridoxine: effects on vaso-occlusive crisis in sickle cell anemia and sickle-thalassemia. *Iraqi Postgraduate Medical Journal.* **2011**;10(4).
108. **Raouf AA, Hamdy MM, Badr AM, Shalaan O, Sakr M, Rahman ARA.** Effect of homocysteine and folic acid on vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease. *The Egyptian Journal of Haematology.* **2018**;43(3):115.
109. **Ali AK.** Establishing a relationship between serum homocysteine levels and disease severity in adults with sickle cell anaemia in lagos university teaching hospital (luth), lagos, nigeria. *Faculty of Pathology.* **2015.**
110. **Uzun B, Kekec Z, Gurkan E.** Efficacy of tramadol vs meperidine in vasoocclusive sickle cell crisis. *The American journal of emergency medicine.* **2010**;28(4):445-9.
111. **De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, Tchernia G, Cynober T, Alper S, et al.** Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *The Journal of clinical investigation.* **1997**;100(7):1847-52.
112. **Altura RA, Wang WC, Wynn L, Altura BM, Altura BT.** Hydroxyurea therapy associated with declining serum levels of magnesium in children with sickle cell anemia. *The Journal of Pediatrics.* **2002**;140(5):565-9.
113. **Ortiz OE, Lew VL, Bookchin RM.** Deoxygenation permeabilizes sickle cell anaemia red cells to magnesium and reverses its gradient in the dense cells. *The Journal of physiology.* **1990**;427(1):211-26.
114. **Olukoga AO, Adewoye HO, Erasmus RT, Adedoyin MA.** Erythrocyte and plasma magnesium in sickle-cell anaemia. *East African medical journal.* **1990**;67(5):348-54.

115. **De Franceschi L, Cappellini MD, Graziadei G, Manzato F, Olivieri O, Corrocher R, et al.** The effect of dietary magnesium supplementation on the cellular abnormalities of erythrocytes in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica*. **1998**;83(2):118-25.
116. **Franceschi D.** Oral magnesium pidolate: effects of long- term administration in patients with sickle cell disease. *British journal of haematology*. **2000**;108(2):284-9.
117. **Brousseau DC, Scott JP, Badaki-Makun O, Darbari DS, Chumpitazi CE, Airewele GE, et al.** A multicenter randomized controlled trial of intravenous magnesium for sickle cell pain crisis in children. *Blood*. **2015**;126(14):1651-7.
118. **Than NN, Soe HHK, Palaniappan SK, Abas ABL, De Franceschi L.** Magnesium for treating sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2019**(9).
119. **Tourtellotte RL.** Treatment of vaso-occlusive pain related to sickle cell disease in pediatric patients: A systematic review. **2017**.