



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YENİ TANI VE RELAPS KRONİK ITP HASTALARINDA
SEROTONİN DÜZEYLERİNİN HALSİZLİK VE
HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Abdullah AĞAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 2024



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YENİ TANI VE RELAPS KRONİK ITP HASTALARINDA
SEROTONİN DÜZEYLERİNİN HALSİZLİK VE
HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Abdullah AĞAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Serdal KORKMAZ

KAYSERİ - 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi sürecimde yanımda olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Serdal KORKMAZ'a,

Eğitim ve öğretimim boyunca akademik gelişmemde büyük katkıları olan Dr. Öğretim Üyesi Esra YILDIZHAN'a

Tez çalışmam için desteklerini esirgemeyen ve tez hastalarımı toplamamda destek veren Uzm. Dr. Aslı KUM'a ve

Laboratuvar olarak bu çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Derya KOÇER'e

Psikiyatrik tetkiklerde yardımcı olan Uzm. Dr. Esmâ TARLAK'a

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma,

Her zaman desteğiyle yanımda olan çok değerli eşim Dr. Hüreyre NACAR AĞAÇ ve biricik kızım Zeynep AĞAÇ'a

Son olarak her zaman desteğini yanımda hissettiğim annem, babam ve abim'e

Sonsuz teşekkürler

Dr. Abdullah AĞAÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İmmun Trombositopenik Purpura (İTP)	2
2.1.1. Tanımı	2
2.1.2.Tarihçe	3
2.1.3. İnsidans	4
2.1.4 Patogenez	4
2.1.5. Laboratuar Bulguları.....	6
2.1.6. Tedavi	7
2.1.6.1. Tedaviye Cevabın Tanımlanması	8
2.1.6.2. Yeni Tanı Konmuş İTP’de Birinci Basamak Tedavi.....	9
2.1.6.3. İTP’de İkinci Basamak Tedavi	11
2.1.6.4. İTP’de Diğer Tedavi Seçenekleri	13
2.1.6.5. Refrakter İTP’de Tedavi	14
2.1.6.6. Destek Tedavileri	15
2.1.6.7. Gebelik ve İTP	15
2.2. Serotonin.....	16
2.2.1. Serotonin ve Trombosit	17
2.2.2. Serotonin ve Depresyon.....	18
2.3. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu (WHOQoL-BREF).....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Etik Kurul ve Kurum İzinleri.....	22
3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı	22
3.3 Araştırma Tipi ve Dizaynı	22
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	22

3.5. Araştırmada Kullanılan İstatistik Yöntemi	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	43



SİMGE VE KISALTMALAR

APC	: Antijen sunan hücre
C	: Kompleman
CMV	: Sitomegalovirus
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
FcR	: Fc reseptörü
Gp	: Glikoprotein
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
Hgb	: Hemogloblin
HIV	: Human Immune Deficiency Virüs (İnsan bağışıklık yetmezliği Virüsü)
HRQoL	: Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
IFN	: İnterferon
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IL	: İnterlökinler
IVIg	: İntravenöz immünglobulin
İTP	: İmmun Trombositopenik Purpura
İTP-PAQ	: İTP Hasta Değerlendirme Anketi
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
MDGF	: Megakaryosit kaynaklı büyüme faktörü
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MID	: Minimal klinik fark
MP	: Metilprednizolon
MPV	: Mean platelet volume (Ortalama platelet hacmi)
NSAİİ	: Non steroid anti inflamatuvar ilaç
PA Ig	: Platelet-associated immünglobulin G (Platelet ilişkili Ig G)
PDW	: Platelet distribution width (Platelet dağılım genişliği)
Plt	: Trombosit
PT	: Protrombin zamanı

PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
SF-36	: 36 Maddelik Kısa Form Sağlık Anketi
SF-36v2	: 36 Maddeli Kısa Form Sağlık Anketi versiyon 2
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
Th	: Yardımcı T hücresi
TNF	: Tümör nekroz faktör
TPO	: Trombopoetin
WBC	: Lökosit
WHOQoL-BREF	: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.	Trombositopeni nedenleri.....	2
Tablo 2.2.	İTP Hastalarına Kanama Riskinin Artığı Durumlar	8
Tablo 2.3.	İTP’de Diğer Tedavi Seçenekleri	14
Tablo 2.4.	Refrakter İTP’de Kullanılabilecek Tedavi Seçenekleri.....	15
Tablo 2.5.	Gebe Trombositopeni Nedenleri	16
Tablo 4.1.	Normal Dağılım Kontrol Testi Sonuçları	24
Tablo 4.2.	Katılımcılara Ait Demografik Özelliklerin Betimleyici İstatistikleri.....	26
Tablo 4.3.	Ölçüm Sonuçlarının Betimleyici İstatistikleri	26
Tablo 4.4.	Platelet Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması	27
Tablo 4.5.	Serotonin Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.6.	Genel Sağlık Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.7.	Fiziksel Sağlık Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.8.	Psikolojik Alt Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.9.	Sosyal İlişkiler Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.10.	Çevre Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması....	33
Tablo 4.11.	WHOQoL-BREF Toplam Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Serotonin Sentezi	17
Şekil 2.2.	WHOQoL-BREF Soruları ve Temel Boyutları	20
Şekil 2.3.	WHOQoL-BREF'in Skorlama Yöntemi	21
Şekil 4.1.	Platelet Ölçümlerinin Grafiksel Olarak Gösterimi	28
Şekil 4.2.	Serotonin Ölçümlerinin Grafiksel Olarak Gösterimi	29
Şekil 4.3.	Genel Sağlık Puanlarının Grafiksel Olarak Gösterimi	30
Şekil 4.4.	Fiziksel Sağlık Puanlarının Grafiksel Olarak Gösterimi	31
Şekil 4.5.	Psikolojik Alt Test Puanlarının Grafiksel Olarak Gösterimi.....	32
Şekil 4.6.	Sosyal İlişkiler Puanlarının Grafiksel Olarak Gösterimi	33
Şekil 4.7.	Çevre Alt Test Puanlarının Grafiksel Olarak Gösterimi	34
Şekil 4.8.	WHOQoL-BREF Toplam Puanlarının Grafiksel Olarak Gösterimi	35

YENİ TANI VE RELAPS KRONİK İTP HASTALARINDA SEROTONİN DÜZEYLERİNİN HALSİZLİK VE HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Kronik İTP hastalarında tanı veya relaps anında ciddi halsizlik ve hayat kalitesinde bozulma olduğu ve bu durumun tedavi sonrasında düzeldiği gözlemimiz mevcuttur. Bu durum bizi altta yatan mekanizma nedir? Tedavi öncesi ve sonrası serotonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulabilir miyiz? sorularına yöneltti.

Tüm vücutta üretilen serotoninin büyük bir kısmı (%95) bağırsakta, sadece küçük bir kısmı (%5) beyinde oluşturulmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerindeki etkisi oldukça derindir; bu etkiler davranışları, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü, mikroglyal aktiviteyi, nörogenezis süreçlerini ve nörotransmitterlerin üretimini etkilediği düşünülmektedir. (10). Trombositler önemli veziküler serotonin depolarına (dens granüller) sahiptir ancak serotonin sentezleyecek enzimlerden yoksundur. Bunun yerine plazmadan serotonin alırlar. Serotonin daha sonra trombosit aktivasyonu sırasında trombosit dens granüller tarafından salgılanır ve trombosit agregasyonunu ve kan damarlarının vazokonstriksiyonunu teşvik etmede rol oynar, hemostazı kolaylaştırır (10-12).

Biz de bu durumu gözönüne alarak tedavi öncesi ve sonrası serotonin düzeyi bakmaya karar verdik. Hem yeni tanı hem de relaps vakalarda sadece steroid tedavisi (prednizolon 1mg/ kg/gün IV) kullanılacağından grubun homojenitesinin bozulmayacağı düşüncesindeyiz (5).

Hipotezlerimiz gözönüne alındığında yeni tanı ve relaps vakalar hastanemize trombositopeni ile başvurduğundan, bu hastalarda tedavi öncesi serotonin düzeylerinin düşük olduğunu ve tedavi sonrasında serotonin düzeylerinin trombosit sayıları ile birlikte normal aralığa geldiğini ve sonuç olarak bu hastalarda sık karşılaştığımız halsizlik ve hayat kalitesinde bozulma şikayetlerinin serotonin düzeyi ile ilişkili olduğunu kanıtlamak amacıyla bu çalışmayı yapmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 1 Şubat 2023 ve 1 Haziran 2024 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvuran 25 yeni tanı ve relaps kronik İTP hastası dahil edildi. Çalışma için hastaların kan örnekleri

alındı. Rutin tetkikler amacıyla alınan serum örneklerinden elde edilen veriler kullanıldı. Serotonin için de hastalardan ayrıca bir kan örneği alındı. Tüm hastalara çalışmaya katılmaları açısından bilgilendirme yapıldı ve hastalardan yazılı onamları alındı. Araştırma dahilindeki veriler, Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edilmiştir.

Bulgular: Bu araştırmada, hematoloji kliniğine başvuran hastaların tedavi öncesi ve sonrası yaşam kaliteleri ve bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Araştırmamız kapsamında elde edilen verilerin analizi yapılmıştır. Normallik varsayımlarını test etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri, çarpıklık ve basıklık değerleri, histogramlar, Q-Q ve P-P grafikler incelendi. Verilerin normal dağılım göstermediği tespit edildiği için nonparametrik Wilcoxon İşaretli Sıralar Testleri kullanıldı. Araştırmaya 25 hastanın %76'sı kadın ve %24'ü erkek olup, yaş ortalaması 50,84 (min=25, max=80) olarak belirlendi.

Tedavi öncesi ve sonrası platelet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-4,372$; $p<0,001$). Platelet değeri ortalaması tedavi öncesinde $8,88 \times 10^3/\text{mm}^3$ iken tedavi sonrasında $205 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası serotonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($z=-0,371$; $p>0,05$). Ancak serotonin değeri ortalaması tedavi öncesinde 202,57 ng/ml iken tedavi sonrasında 260,47 ng/ml 'ye yükselmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası genel sağlık puanları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-3,035$; $p<0,05$). Genel sağlık puanı ortalaması tedavi öncesinde 46,00 iken tedavi sonrasında 59,00 olarak elde edilmiştir. Fiziksel sağlık puanları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-2,878$; $p<0,05$). Fiziksel sağlık puanı ortalaması tedavi öncesinde 51,52 iken tedavi sonrasında 62,30 olmuştur. Psikolojik sağlık puanları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-2,666$; $p<0,05$). Psikolojik sağlık puanı ortalaması tedavi öncesinde 56,79 iken tedavi sonrasında 65,95 olmuştur. Sosyal ilişkiler puanları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-3,438$; $p<0,05$). Sosyal ilişkiler puanı ortalaması tedavi öncesinde 52,64 iken tedavi sonrasında 64,30 olmuştur. Çevre puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($z=-1,548$; $p>0,05$). Ancak çevre puanı ortalaması tedavi öncesinde 59,84 iken tedavi sonrasında 64,59 olmuştur. WHOQoL-BREF toplam puanı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-2,657$; $p<0,05$). Toplam

puan ortalaması tedavi öncesinde 55,00 iken tedavi sonrasında 63,15 olarak elde edilmiştir.

Sonuç: Bu araştırma, tedavi sürecinin hastaların biyokimyasal ve psikososyal parametreleri üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Platelet düzeylerindeki anlamlı artış, tedavinin biyokimyasal etkilerini ortaya koyarken, WHOQoL-BREF ölçeği alt boyutlarındaki iyileşmeler, tedavinin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır. Ancak, serotonin düzeylerindeki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmaması ve çevre boyutunda anlamlı bir farklılık bulunamaması, tedavinin bu alanlardaki etkilerinin daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir. Gelecekteki araştırmalar, daha geniş örneklemeler ve uzun vadeli takiplerle bu bulguları destekleyebilir ve tedavi sürecinin etkinliğini daha kapsamlı bir şekilde ortaya koyabilir.

Anahtar Kelimeler: ITP, Serotonin, WHOQoL-BREF

THE EFFECT OF SEROTONIN LEVELS ON FATIGUE AND QUALITY OF LIFE IN NEWLY DIAGNOSED AND RELAPSED CHRONIC ITP PATIENTS

ABSTRACT

Objective: We have observed that chronic ITP patients experience significant fatigue and deterioration in quality of life at the time of diagnosis or relapse, which improves following treatment. This observation led us to question the underlying mechanism. Can we find a significant difference in serotonin levels before and after treatment?

The majority of serotonin produced in the body (95%) is generated in the gut, with a very small amount (5%) produced in the brain. The gut microbiota has a profound impact on the brain, affecting behaviors, blood-brain barrier integrity, microglial activity, neurogenesis, and neurotransmitter production. Platelets contain significant vesicular serotonin stores (dense granules) but lack the enzymes to synthesize serotonin. Instead, they uptake serotonin from plasma. Serotonin is then released by platelet dense granules during platelet activation, playing a role in promoting platelet aggregation and vasoconstriction of blood vessels, facilitating hemostasis.

Considering this, we decided to measure serotonin levels before and after treatment. Since only steroid therapy (prednisolone 1 mg/kg/day IV) will be used in both newly diagnosed and relapsed cases, we believe the group's homogeneity will be maintained.

Given our hypotheses and the fact that newly diagnosed and relapsed cases present to our hospital with thrombocytopenia, we planned this study to prove that serotonin levels are low in these patients before treatment and return to normal range along with platelet counts after treatment. As a result, we aim to demonstrate that the fatigue and deterioration in quality of life frequently encountered in these patients are related to serotonin levels.

Materials and Methods: Twenty-five newly diagnosed and relapsed chronic ITP patients who presented to the Hematology Clinic of Kayseri City Training and Research

Hospital between February 1, 2023, and June 1, 2024, were included in our study. Blood samples were taken from the patients for routine tests, and additional samples were taken for serotonin measurement. All patients were informed about the study and provided written consent. Data for the study were obtained from the Hospital Information Management System.

Results: In this study, the quality of life and some biochemical parameters of patients presenting to the hematology clinic were evaluated before and after treatment. Data analysis showed that the data did not follow a normal distribution, so nonparametric Wilcoxon Signed Rank Tests were used. Of the 25 patients, 76% were female and 24% male, with an average age of 50.84 years (min=25, max=80).

A statistically significant difference was found between pre-treatment and post-treatment platelet values ($z=-4.372$; $p<0.001$). The average platelet count increased from $8.88 \times 10^3/\text{mm}^3$ before treatment to $205 \times 10^3/\text{mm}^3$ after treatment. No statistically significant difference was found between pre-treatment and post-treatment serotonin values ($z=-0.371$; $p>0.05$). However, the average serotonin value increased from 202.57 ng/ml before treatment to 260.47 ng/ml after treatment.

A significant difference was found between pre-treatment and post-treatment general health scores ($z=-3.035$; $p<0.05$). The average general health score increased from 46.00 before treatment to 59.00 after treatment. Significant differences were found in physical health scores ($z=-2.878$; $p<0.05$), psychological health scores ($z=-2.666$; $p<0.05$), and social relationship scores ($z=-3.438$; $p<0.05$), with average scores increasing from 51.52 to 62.30, 56.79 to 65.95, and 52.64 to 64.30, respectively. No significant difference was found in environmental scores ($z=-1.548$; $p>0.05$), although the average score increased from 59.84 to 64.59. A significant difference was found in the total WHOQoL-BREF score ($z=-2.657$; $p<0.05$), with the average total score increasing from 55.00 to 63.15.

Conclusion: This study demonstrates that the treatment process has significant effects on the biochemical and psychosocial parameters of patients. The significant increase in platelet levels reveals the biochemical effects of treatment, while improvements in WHOQoL-BREF subscales highlight the positive impact of treatment

on patients' quality of life. However, the lack of statistically significant changes in serotonin levels and environmental dimensions suggests that the effects of treatment in these areas require further investigation. Future studies with larger samples and long-term follow-ups can support these findings and more comprehensively reveal the effectiveness of the treatment process.

Keywords: ITP, Serotonin, WHOQoL-BREF



1. GİRİŞ

İmmün Trombositopeni (İTP), trombositlere karşı otoantikorların gelişmesiyle oluşan ve trombosit ömrünün kısalmasına yol açan edinilmiş bir hastalıktır (1-2). İTP'de periferik trombositlerin yıkımı, kemik iliğindeki megakaryosit artışı ile dengelenmeye çalışılır. Ancak, anti-trombosit antikorları megakaryopoiez üzerinde de etkili olabilir; bu durumda kemik iliğindeki megakaryosit sayısı azalabilir veya trombosit üretimi bozulabilir. Trombositopeni düzeyine bağlı olarak kanama semptomları (purpurik cilt lezyonları veya mukozal kanama gibi) ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, yetişkinlerde İTP kronik bir seyir izler. Bu nedenle yetişkin ve pediatrik hastalar için tedavi yöntemleri arasında bazı farklılıklar vardır (4-5). İTP'e spesifik herhangi bir laboratuvar testinin olmaması nedeniyle direkt olarak teşhis edilemez. Tanı, esas olarak trombositopeniye katkıda bulunabilecek diğer faktörlerin dışlanmasına dayanır (6).

Hematoloji kliniğine başvuran çoğu hastamızda halsizlik ve hayat kalitesinde bozulma gözlemimiz mevcuttur.

Kişinin mutluluğu, kaygı durumu ve huzuruna etki eden serotonin eksikliği psikolojik sorunlarla, özellikle depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir. Serotonin hormonunun etkili olduğu bir başka yer enerji üretimidir. Bu hormonun yetersiz düzeyde olması düşük enerji üretimine ve halsizliğe neden olur.

Biz bu çalışmayı planlarken hipotezlerimiz:

H1: Yeni tanı veya relaps kronik İTP hastalarında serotonin düzeyleri azalmıştır.

H2: Yeni tanı veya relaps kronik İTP hastalarında halsizlik ve hayat kalitesindeki bozulma görülür.

H3: Yeni tanı veya relaps kronik İTP hastalarında görülen halsizlik ve hayat kalitesindeki bozulma düşük serotonin düzeyleri ile ilişkilidir.

H4: Yeni tanı veya relaps kronik İTP hastalarında tedavi ile halsizlik ve hayat kalitesinde düzelme ve artmış serotonin düzeyleri saptanır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmun Trombositopenik Purpura (İTP)

2.1.1. Tanımı

İTP, bağışıklık sisteminin bozulması sonucu trombositlerin artan yıkımı ve üretimindeki sorunlarla tanımlanan bir hastalıktır (1-3). Bu durum, trombositlerin dolaşımdaki yaşam sürelerini kısaltarak sonuçlanır ve dolayısıyla trombosit sayısında bir azalmaya yol açar. İTP, bağışıklık sistemi tarafından kendi vücut hücrelerine karşı geliştirilen otoantikörlerin varlığıyla ilişkilidir ve edinsel bir hastalık olarak kabul edilir (4). Bununla birlikte antiplatelet antikorlar da megakaryopoezi etkileyebilir. İTP durumunda, kemik iliğinde megakaryosit sayısında azalma veya trombosit üretiminde bozulma gözlemlenebilir. Trombositopeninin şiddetine bağlı olarak, kanama belirtileri değişkenlik gösterir. Bu belirtiler genellikle purpura ve ağız içi kanamalar olarak ortaya çıkar; iç organ kanamaları ve hayati risk taşıyan kanamalar ise nadiren görülür (6). Şu an için, İTP tanısını kesin koyacak özel bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu nedenle, İTP tanısı, genellikle diğer potansiyel trombositopeni nedenlerinin ayrıntılı bir şekilde araştırılıp ekarte edilmesinin ardından konulmaktadır (Tablo 2.1.). (33)

Tablo 2.1. Trombositopeni nedenleri

-
- 1) Yalancı trombositopeni:** Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması
 - 2) Trombosit yapımının bozulması**
 - a. Konjenital nedenler: Amegakaryositik trombositopeni, MYH9-ile ilişkili trombositopeniler (May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu), Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, TAR sendromu, Tippi-von Willebrand hastalığı.
 - b. Edinsel nedenler: Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, infeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, CMV, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.
 - 3) Trombosit yıkımının artması**
 - a. İmmün yıkıma bağlı trombositopeni:
 - i. Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni (İTP), sekonder (gebelik, infeksiyonlar, kollagen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.
 - ii. Allo-immün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve post-transfüzyon purpura
 - iii. İlaça bağlı trombositopeni
 - b. İmmün olmayan trombosit yıkımı:
 - i. Trombotik mikroanjiopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelik ilişkili trombotik mikroanjiopati
 - ii. Dev hemanjiomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)
 - iii. Tüketim koagülopatisi
 - iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması
 - v. Hemofagositozis
 - 4) Trombositlerin anormal dağılımı**
 - a. Hipersplenizm
 - b. Hipotermi
 - c. Masif transfüzyon
-

2.1.2.Tarihçe

Latince "purpur",Yunanca"porphyra"kelimesinden türemiştir ve bu terim, mor salyangozların salgıladığı bir boya maddesini ifade eder. (7) Purpura terimi, ilk defa Hipokrat ve Galen tarafınca ateş ile bağlantılı bir sendromun göstergesi olarak tanımlanmıştır. Ancak Lusitanus 1580'de bu semptomların ateşle ilişkili olmayabileceğini öğrendi. 1735 yılında Verhoff, "plak hemorajik hastalık" olarak adlandırılan ve hastanın peteşi, ekimoz ve mukozal kanama belirtileri gösterdiği kanama bozukluğundan muzdarip genç bir kadını tanımladı. Hastanın tamamen iyileştiği gözlemlendi ve "Welchoff hastalığı" adı verildi. 1865 yılında Vipar döküntünün ilaçlarla ilgili olabileceğini tespit etti. 1881, 1883 ve 1889 senelerinde Bizzozero, Krauss ve Hayem isimli bilim insanları sırasıyla trombositlerin yapısını, fonksiyonunu ve pıhtılaşmadaki rolünü araştırdılar ve purpuranın düşük trombosit sayısından kaynaklandığını ortaya çıkardılar (7). Megakaryositler 1890'da Howell tarafından tanımlandı. 1916 yılında tıp öğrencisi Katznelson dalakta trombosit yıkımının meydana geldiğini, öğretmeni Profesör Katznelson ise trombositlerin yok edildiğini iddia etti. Doktora. Schloffer'a bir hastaya splenektomi yapması için baskı yaptı. Bu nedenle bir hastaya splenektomi uygulandı. O zamandan beri dirençli İTP'nin ana tedavisi splenektomi olmuştur. Fakat dalağın İTP'deki yeri net olarak anlaşılamamıştır. 1951 senesinde Harrington, trombositopenik hastalardan alınan plazmayı sağlıklı insanlara transfüze etti, bu bireylerde geçici İTP üretti ve plazmada trombositopenik faktörlerin varlığını gösterdi (7). Aynı sene içerisinde, Evans antiplatelet faktörünün varlığını keşfetti. O yıl kortikosteroidlerin trombosit sayısını artırdığı bilirse de, tedavi süresinin uzunluğu ve yan etkileri nedeniyle bu ilaçlar ilk seçenek olarak değerlendirilmedi. 1965 yılında Schulman ve ekibi serolojik olarak antiplatelet faktörlerin otolog ve sinjenik trombositlerle etkileşime giren 7S IgG bileşenleri olduğunu gösterdi. 1972 senesinde Joerg Sartorius, akut İTP'ye yönelik ilk çift-kör, randomize çalışmayı gerçekleştirdi ve kortizol ile plasebo grubunu karşılaştırdı. 1975 yılında Dixon, İTP'li hastaların çoğunda trombosit ile ilişkili IgG'nin (trombosit ilişkili immünoglobulin G, PAIgG) yükseldiğini buldu (7).

1982 yılında Leeuwen ve arkadaşları, trombosit yüzeyindeki Gp IIb/IIIa'ya karşı gelişen otoantikorları tespit etmişlerdir. Daha sonraki senelerde laboratuvar imkanlarının

artmasıyla, hastalarda genellikle birden fazla glikoproteine karşı gelişen antikorların varlığı kanıtlanmıştır (8).

2.1.3. İnsidans

Yetişkinlerde yaygın bir trombositopeni nedeni olmasına rağmen, hastalığın epidemiyolojisi tam olarak netlik kazanmamıştır. Hastalığın görülme sıklığı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, insidansı 2-5/100.000 arasında değişmekte, prevalansı ise 9-10/100.000 arasında tahmin edilmektedir. Tanı anında ortalama yaş 55-60 olarak belirlenmiştir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda, aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha sık görülürken, 60 yaş üzerinde cinsiyet dağılımının benzer olduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca, pek çok çalışma genç kadın hastalarda daha sık görüldüğünü belirtmektedir (11-14).

Amerika Birleşik Devletleri'nde trombosit sayısı $<100.000/\mu\text{L}$ olan İTP prevalansı 100.000 kişide 9,5 olarak belirlenirken, İskandinav ülkelerinde bu oran 100.000 kişi başına 2,68 olarak belirlenmiştir. Avrupa'da yetişkinlerde ortalama teşhis yaşı 50 olarak tespit edilmiştir. İTP genellikle 30 yaş civarında pik yapar. Bununla birlikte yaş arttıkça İTP insidansının da arttığı gözlemlenmiştir (15).

Danimarka'daki bir popülasyon temelli çalışmada, yetişkin İTP hastalarında kanama epizotları, enfeksiyonlar ve kardiyovasküler olaylar nedeniyle genel nüfusa kıyasla ölüm oranında 1,3 ila 2,2 kat arasında bir artış olduğu belirlenmiştir (10).

2.1.4 Patogenez

İmmün trombositopenik purpurada trombositopeni gelişiminde temel etken, trombositlerin periferde artan yıkımıdır; bazı hastalarda ise kemik iliğinde megakaryopoezin bozulması da rol oynamaktadır. Hastalığın patofizyolojisinde, asıl olarak kendisine ait toleransın kaybıyla trombosit yüzey antijenlerine karşı otoantikor üretimi etkilidir. Araştırmalar, trombosit üretiminde de bozulma gibi T hücrelerinin de dahil olduğu daha karmaşık mekanizmaları ortaya koymuştur (21). Patolojik süreçler, immün sistem bileşenleri olan B hücreleri, T hücreleri, antijen sunan hücrelerin (APC) yanı sıra kompleman (C) sistemi ve sitokinler aracılığıyla gerçekleşir. Normal trombosit yaşam süresi olan bir hafta, İTP hastalarında birkaç dakikadan 1 ila 4 saat arasında

değişen bir aralığa sahiptir. Günümüzde İTP'nin patofizyolojisi net olarak açıklanamamış olmasına rağmen, tek bir patofizyolojik modelin var olmadığı ve çeşitli faktörlerin etkili olduğu kabul edilmektedir (22). Patofizyolojide üç temel mekanizma öne çıkmaktadır. Bunlardan ilki otoantikör ilişkili trombosit yıkımıdır. Dalaktaki foliküler B hücreleri, trombositlerin yüzeyindeki belirli membran glikoproteinlerine (GPIIb-IIIa, GPIb-IX ve GPIa-IIa kompleksleri) karşı antikörler üretir. Bu antikörler çoğunlukla IgG yapısında olup, bazı durumlarda IgA ve IgM tipinde de olabilirler. Antikörlerle işaretlenen trombositler, retiküloendotelial sistemdeki (RES) makrofajlar tarafından fagositoz yoluyla yıkıma uğrar. Ancak glikoproteinlere karşı spesifik antikörler her vakada gösterilememiştir. Bu antikörlerin trombosit işlevleri üzerinde etkisi olmadığı düşünülmektedir; bu nedenle trombosit sayısının düşüklüğüne karşın, İTP'li pediatrik hastalarda ciddi kanama olmaması bu mekanizma ile açıklanabilir. Araştırmalarda, İTP'de antitrombosit antikör testlerinin duyarlılığı %49-66, özgüllüğü ise %78-93 arasında değişiklik göstermektedir. Testin sensitivitesinin düşük olması, testin uygulanmasındaki zorluklar, tespit edilemeyen antijenlerin varlığı veya İTP'nin patogenezinde farklı mekanizmaların rol oynayabilmesinden kaynaklanabilir. Test sonucunun negatif çıkması hastalığın varlığını dışlamaz. Ayrıca, antikör tayini İTP'nin kesin tanısında rutin olarak önerilmez; çünkü bu test, hematoloji laboratuvarlarında standart olarak kullanılan bir yöntem değildir (23). T hücre etkinliği: İTP'de hücresele bağışıklık mekanizmalarının önemi daha iyi kavranmaktadır. T hücre etkinliğindeki bozukluklar ve anormal sitokin salınımları, İTP ve benzeri çok sayıda otoimmün hastalığın gelişiminde belirleyici bir unsurdur. CD4+ T yardımcı hücreleri, salgıladıkları sitokinler yoluyla B hücrelerini uyararak antikör üretimini teşvik eder. Patogenezinde öne çıkan bir diğer teori, immünoregülatör CD4+CD25+ T hücrelerinin (Treg) azalmasıdır. Bu hücreler, periferik self-toleransın oluşması ve sürdürülmesinde kritik bir göreve sahiptir. Normalde timik tolerans sayesinde otoantijenlere karşı tolerans gelişir, ancak Treg hücreleri, timustan kaçabilen ve otoantijenlere reaktif hale gelebilen T hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını engeller. Bu nedenle, Treg hücrelerinin disfonksiyonu veya azalması, otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (25). İmmünoregülatör hücrelerin azalması durumunda, otoreaktif T hücreleri otoantijenlere karşı aktive olur ve bu durum B hücrelerinin trombositlere karşı özgül otoantikörler oluşturmaya neden olur.

Megakaryopoez sentezinin bozulması: Antikorlar, hücrel sitotoksiste ve sitokinler, kemik iliğinde megakaryosit sentezini üzerine olumsuz etki oluşturur. Otoantikorlar, trombositlerin yüzeyindeki glikoproteinlere bağlandığı gibi, kemik iliğindeki megakaryositlerin yüzeyine de bağlanarak bu hücrelerin üretimini azaltabilir. Kemik iliği aspirasyon örneklerinde megakaryosit sayısı genellikle normal ya da hafif artmış olarak gözlemlenir. Ancak elektron mikroskobu ile yapılan detaylı incelemelerde, otoantikor etkisiyle programlı hücre ölümüne uğramış hasarlı megakaryositler tespit edilir. Bu, inefektif trombopoeze yol açar ve dolaşıma salınan sağlıklı trombosit miktarının azalmasına neden olur. Trombopoetin (TPO) seviyesi ise minimal düzeyde artış gösterir. İTP'deki temel trombosit yıkım mekanizması ise otoantikorların aracılık ettiği fagositoz ile gerçekleşir (26). Yapılan çalışmalar, antikor üretimi ve IgG bağımlı trombosit yıkımında dalağın önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Nadiren, karaciğerde de trombosit yıkımı meydana gelebilir (27). İTP gibi otoimmün hastalıklar, antiplatelet otoantikorları, T hücreleri tarafından trombosit yıkımı ve kemik iliğinde megakaryotik fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla karakterizedir. Bu çoklu mekanizmalar, hastalar arasında farklı klinik seyirlere ve değişken tedavi yanıtlarına yol açabilmektedir.

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Primer İTP tanısı, spesifik bir testin olmaması nedeniyle genellikle dışlama yoluyla konur. Çoğu vakada, dikkatli bir anamnez alınması, fizik muayene yapılması, tam kan sayımı ve periferik kan yaymasının incelenmesi gereklidir. Bu değerlendirmeler, İTP tanısını desteklemekte ve diğer olası nedenleri dışlamada kritik bir rol oynar. Primer İTP'de, trombositopeni dışında belirgin bir bulgu beklenmez. Buna karşılık, sekonder İTP'de etiyolojik faktöre bağlı olarak çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları gözlemlenebilir (30-31). Tanı sırasında trombosit sayısı genellikle $25-30 \times 10^3/\text{mm}^3$ civarındadır. Ağır İTP olarak sınıflandırılan vakalarda ise trombosit sayısı $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'nin altında tespit edilmektedir. Periferik yayma ile trombositopeninin teyit edilmesi ve trombosit anizositozunun tespit edilmesi önemlidir. Ortalama trombosit hacmini belirten MPV (mean platelet volume) ve trombosit anizositozunu ifade eden PDW (platelet distribution width) değerlerinin ölçülmesi, İTP tanısında yönlendirici unsurlar olarak kabul edilmektedir. Primer İTP tanısında izole trombositopeni

bulunmalıdır. Eğer anemi hali mevcut ise, bu durum açıklanabilecek bir nedene dayandırılmalıdır. Anemi tespit edildiğinde, Evans sendromu ihtimalini değerlendirmek için direkt Coombs testi ve retikülosit sayımı yapılmalıdır. HIV ve HCV enfeksiyonları sırasında tanı anında sıklıkla trombositopeni görüldüğünden, İTP şüphesi bulunan tüm hastalarda HIV ve HCV serolojisinin incelenmesi önerilmektedir. Altta yatan enfeksiyonun tedavisi, bu hastalarda trombosit sayısının iyileşmesine katkıda bulunabilir. İTP tanısı alan hastalarda tanı aşamasında kemik iliği incelemesi (aspirasyon/biyopsi) genellikle önerilmez. Ancak, splenektomi planlanan hastalarda ve 60 yaş üzerindeki bireylerde kemik iliği incelemesi yapılabilir (33).

Yıllar içinde, çeşitli antitrombosit antikor testleri değerlendirilmiştir. 1980'lerde, trombosit ilişkili immünoglobulin (Ig) alt tiplerinin İTP'de yükseldiği gözlemlenmiş, ancak düşük spesifisite nedeniyle tanı amaçlı kullanıma girmemiştir. 1990'larda, antikorların trombosit yüzeyindeki glikoproteinlere karşı olduğu belirlenmiş, fakat bu testlerin yüksek maliyeti ve spesifisite oranlarının %78-%93 arasında, sensitivite oranlarının ise %49-%66 arasında olması nedeniyle rutin kullanıma alınmamıştır (34).

2.1.6. Tedavi

İTP, erişkin yaş grubunda genellikle çocuklarda olduğu gibi enfeksiyon veya aşı sonrası akut gelişim göstermez ve kendiliğinden iyileşme eğiliminde değildir. Bu nedenle erişkin ve pediyatrik hastalarda tedavide farklı yaklaşımlar mevcuttur. Erişkinlerde İTP tedavisinin ana amacı, majör kanamayı önlemek ve güvenli bir trombosit seviyesine ulaşmaktır; tamamen normal trombosit seviyelerine ulaşmak hedeflenmez. Ölümcül kanama riski genellikle düşüktür; ancak yaşlı bireylerde, kanamaya yatkınlığı olan hastalarda veya kan sulandırıcı ilaç (NSAİİ, coumadin, aspirin gibi) kullananlarda ağır kanama riskini artırabilir. Kanama riskini belirlemede yaş kritik bir faktördür ve ciddi kanama riski, 40 yaş altı hastalarda %0,4 iken, 60 yaş üstü hastalarda %13'e kadar çıkabilmektedir (35).

Tablo 2.2. İTP Hastalarına Kanama Riskinin Artığı Durumlar

1) İleri yaş (>60-65)
2) Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
3) Gastrointestinal sorunlar: aktif peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı vb.
4) İlaçlar: Antikoagulan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, NSAİ'lar, kemoterapotikler, kinin v.b.
5) Hemostazı bozacak başka sorunların olması: Karaciğer sirozu, üremi, koagulasyon bozuklukları v.b.
6) Kontrolsüz hipertansiyon
7) Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, cerrahi girişim, doğum
8) Yaşam biçimi, meslek koşulları
9) Gıdalar ve gıda ekleri: bitki çayları, tonik, tahin

Erişkinlerde tedaviye başlama eşiğine ilişkin tartışmalar devam etmektedir; ancak, hastanın kanama semptomları önemlidir. $30.000/\text{mm}^3$ üzerinde trombosit sayısına sahip ve kanama belirtisi göstermeyen hastalar, kanama riskini artırabilecek durumlara yönelik olarak değerlendirilmelidir. Eğer bir kontrendikasyon yoksa, bu hastalar tedavisiz olarak takip edilebilir. Ancak, trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve anlamlı kanama belirtileri gösteren hastalarda tedaviye başlanmalıdır. Bu durum, hastanın kanama riski açısından kritik olduğu için acil müdahale gerektirir.

2.1.6.1. Tedaviye Cevabın Tanımlanması

a. Tam Yanıt: Tedaviden sonra trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olmasıdır.

b. Yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısının $30.000-100.000/\text{mm}^3$ arasında olması ve ilk baştaki trombosit sayısının en az iki katına ulaşılmasıdır.

c. Yanıtsız: Trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ olan ve başlangıç trombosit sayısının iki katına ulaşamamış olması durumudur.

d. Kortikosteroid Bağımlılığı: Tedavi sonrası trombosit sayısının $30.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması ya da kanamanın kontrol altında tutulabilmesi için en az 8 hafta süreyle sürekli ya da periyodik olarak kortikosteroid kullanımını gerektiren durumları ifade eder. Bu durum diğer ilaçlar (azatiyoprine bağımlı olanlar vb.) için de geçerlidir ve bu vakalar cevapsız olarak değerlendirilmelidir.

e. Refrakter İTP: Bu tanım için iki ön koşul bulunmaktadır: Birincisi, splenektomi işleminin gerçekleştirilmiş olmasıdır. İkincisi, splenektomiden sonra trombositopeni yaşayan hastalarda kanama belirtileri veya tedavi gerektirecek klinik durumların ortaya çıkması gerekmektedir. Splenektomi yapılmamış hastalarda refrakter İTP'den söz edilemez.

f. Bir veya Daha Fazla İlaça Yanıt Vermeyen İTP: Splenektomi gerçekleştirilmiş veya gerçekleştirilmemiş bir hastada, çeşitli tedavi yöntemlerine (kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin [IVIg], immünsüpresanlar gibi) yanıt alınamayan trombositopeni durumu olarak tanımlanmaktadır (33).

2.1.6.2. Yeni Tanı Konmuş İTP’de Birinci Basamak Tedavi

1) Kortikosteroid: Metilprednizolon (MP), erişkin hastalarda birinci basamak tedavi olarak tercih edilen bir glukokortikoiddir. Ülkemizde, bu ilacın genellikle 0.5-2 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir. Tedavi süresi yaklaşık olarak üç hafta sürmeli ve bu sürenin sonunda ilaç, kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir. Yapılan çalışmalar, metilprednizolon tedavisinin, kısa sürede yüksek doz steroid tedavisine veya intravenöz immünoglobulin (IVIg) tedavisine nazaran daha uzun süreli klinik yanıt sağlandığı gösterilmiştir. Ancak bu tedavinin en önemli komplikasyonları arasında Cushing görünümü (ay dede yüzü, erguvan rengi stria vb.) peptik ülserler, hiperglisemi, psikoz ve osteoporoz yer almaktadır. Bu komplikasyonları önlemek için, trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'ye ulaştığında steroid dozunun yarıya indirilmesi ve tedaviye yarı dozda üç hafta daha devam edilmesi önerilir. Alternatif bir yaklaşım ise kısa süreli yüksek doz kortikosteroid uygulanmasıdır. Günlük 500 mg ila 1 g arasında metilprednizolon (MP) verilmesi veya ayda bir kez dört gün boyunca günlük 40 mg deksametazon, ya da her 14 günde bir dört gün boyunca günlük 40 mg deksametazon uygulanmasını içermektedir. Eğer dört haftalık yüksek doz kortikosteroid tedavisine rağmen cevap alınamaz ise , ilaç tedavisi durdurulmalıdır.

2) Anti-D Tedavisi: İTP hastalarında birinci basamakta kortikosteroid kullanmasında kontrendike bir durum varsa, hastanın Rh-pozitif olması, Evans sendromu olmaması ve splenektomi işlemi geçirmemiş olması durumunda Anti-D verilmesi düşünülebilir. Bu tedavinin standart dozu genellikle 50 mg/kg olarak belirlenmiştir;

ancak, bazı araştırmalar 75 mg/kg dozunun IVIg ile benzer yanıt düzeyleri sağladığını göstermektedir. Anti-D tedavisinin, infüzyon süresinin kısa olması ve etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda birkaç ay sürebilir) açısından intravenöz immünoglobulin (IVIg) ile kıyaslandığında belirli avantajları bulunmaktadır. Ancak, infüzyon sırasında ateş ve titreme gibi reaksiyonları önlemek için mutlaka premedikasyon yapılması gereklidir. Hemoliz, bu tedavinin kaçınılmaz bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve bazen şiddetli, hatta ölümcül hemolize neden olabilir. Anti-D tedavisi ile ilişkilendirilen yoğun dolaşımsal hemoliz ve akut böbrek yetersizliği vakaları da bildirilmiştir. (33,41).

3) IVIg: IVIg tedavisi, hızlı bir yanıt sağlamakta ve kortikosteroidlere benzer yanıt oranlarına sahip olmasına rağmen, yanıt süresi genellikle kısadır. Tedavi genellikle 1 g/kg dozunun 1-2 gün içinde uygulanması şeklinde gerçekleştirilir. IVIg tedavisi maliyetli olmasının yanı sıra ateş, yorgunluk, bulantı, diyare, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği ve aseptik menenjit gibi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca, IVIg preparatlarında bulunan IgA, konjenital IgA eksikliği olan hastalarda anafilaktik reaksiyonlara yol açabileceği için bu hastalara IgA içermeyen IVIg preparatlarının tercih edilmesi önerilmektedir (40).

Yaşamı tehdit eden durumlar söz konusu olduğunda, örneğin gastrointestinal sistemde olan kanama, intrakraniyal kanama veya masif üriner sistemdeki kanamadurumlarında; travma sonrası masif kanamalar veya cerrahi işlem/doğum öncesi acil olarak trombosit sayısının artırılması durumunda, hızlı etki gösteren tedaviler tercih edilir. Bu durumlarda, en yaygın tercih edilen kombinasyon, IVIg ile kortikosteroidin (pulse veya orta-yüksek doz) bir araya getirilmesi ve buna ek olarak gerektiğinde trombosit süspansiyonu desteğinin verilmesidir. Ancak, yaşamı tehdit eden kanamalar dışında, trombosit süspansiyonlarının İTP hastalarında trombositopeniyi düzeltmeye yönelik kullanılması önerilmez; çünkü bu, trombositlerin hızla parçalanmasına neden olabilir. Trombosit süspansiyonu gerekiyorsa, IVIg ve/veya pulse kortikosteroid tedavisinden sonra trombosit transfüzyonu yapılması, transfüze edilen trombositlerin hayatta kalma süresini artırabilir. Anti-D tedavisinin etkisi genellikle 4-5 gün sonra başladığı için, acil durum halinde tek başına ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmez. Acil splenektomi işlemi, kanama riskinin fazla olmasından dolayı yalnızca önceden deneyimi

olan yerlerde uygulanmalıdır. Ayrıca, antifibrinolitik ilaçlar kanama miktarını azaltabilirken, plazmaferез tedavisi de son çare olarak uygulanabilir. (33).

İkinci basamak tedavide eğer bir engel teşkil eden durum yoksa, splenektomi işlemi uygulanmalıdır. Eğer hastada splenektomi işlemine kontrendike durum var ise, alternatif tedavi yöntemleri gündeme gelebilir.

2.1.6.3. İTP’de İkinci Basamak Tedavi

1. Splenektomi: Klinik tabloya göre mümkünse 6. Aydan sonra splenektomi planlanmalıdır, çünkü bu süreçte spontan remisyon imkanı vardır. Fakat ilaca yanıt vermeyen, ciddi kanama belirtileri gösteren yeni veya dirençli İTP vakalarında erken dönemde düşünülebilir.

Hastaların %80’i splenektomiye yanıt verir, vakaların %66’sı kalıcı yanıt verir ve en az 5 sene içinde ilave bir tedaviye gerek yoktur. Tam yanıt alınamayan durumlarda kısmi veya geçici yanıt gözlemlenebilir.

Hastaların %14’ünde cevap alınamamasına rağmen, yanıt veren hastaların %20’sinde yanıt zamanla kaybolabilir. Splenektomi açık veya laparoskopik yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Operasyon öncesi aksesuar dalak varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Splenektomiye bağlı komplikasyonlar arasında kanama, infeksiyon ve tromboz riski bulunmaktadır. Mortalite oranları açık cerrahi operasyonlarda %1, laparoskopik operasyonlarda %0.2 olarak rapor edilmiştir. Komplikasyon oranları 65 yaşın üstünde ve kronik ek hastalıklar barındıran hastalarda daha yüksek seyredebilir. Splenektomiden önce en az 1 ay veya sonrasındaki 14 gün içerisinde Hemofilus İnfluenza, Pnömonokok ve Meningokok aşılarının uygulanması gereklidir. Splenektomi sonrasında beş yıl boyunca pnömonokok ve meningokok aşıları her sene tekrar uygulanmalıdır. Son 6 ay içinde rituksimab tedavisi almış olan hastalarda aşılamanın yeterli olmayabileceği göz önünde bulundurulmalı, bu durumda B hücrelerinin normalleştiği zaman aşılama tekrarlanmalıdır (33,44).

2.Rituksimab: İTP tedavisinde splenektomi dışında kür sağlayabilecek ikinci bir seçenek rituksimabdır. Rituximab, matür B hücrelerin dış yüzeyinde var olan CD20 molekülü antijeni için oluşturulmuş kimerik monoklonal IgG1 sınıfı bir antikordur. Bu

antikor, CD20'yi hedef alarak B hücrelerinin yok edilmesini sağlar ve çeşitli B hücreli malignitelerin ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılır. Rituksimabın yanıt oranı genellikle %60 civarındadır ve bu yanıtların yaklaşık %40'ı tam yanıt niteliğindedir. Yanıt, tedavinin başlamasından sonra 1-2 hafta veya 6-8 hafta içinde görülebilir. İlk yanıt gösteren hastaların %15-20'sinde bu yanıtlar 5 yıl veya daha uzun süre görülebilir. Hastaların çoğunda yanıt 1 yıldan uzun sürelidir; hastalık nüks ettiğinde yeniden rituksimab uygulanarak yanıt elde edilebilir. Rituksimab için optimal doz henüz belirlenmemiştir;

genelde haftada bir kez, 375 mg/m² ya da 100 mg/m² miktarında, toplamda 4 uygulama şeklinde yapılabilir. Düşük doz rituksimab kullanımı ile yanıt süresi genellikle daha uzun olabilir.

Yüksek miktarda deksametazon ile bir araya getirildiğinde yanıt oranlarının yükseldiği kaydedilmiştir. Rituksimab, aktif hepatit B enfeksiyonu bulunan hastalarda uygulanma malıdır.

En önemli yan etkileri arasında ilerleyici multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafaktik reaksiyonlar mevcuttur. İTP tedavisinde rituksimabın uzun vadeli yan etkileri hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. (30,37).

3.TPO reseptör agonistleri: Romiplostim ve eltrombopag, trombopoietin (TPO) reseptörünü uyararak trombosit üretimini artırır. Romiplostim, 1 ila 10 mcg/kg dozunda haftada bir kez subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Yanıt genellikle 1-4 hafta içinde ortaya çıkar ve tedaviye devam edilmesi durumunda bu yanıt sürdürülebilir. Eltrombopag ise günde 25, 50 veya 75 mg dozlarında oral tablet olarak kullanılır ve etkisi genellikle iki hafta sonra başlar. (33) İki ilacın splenektomili veya splenektomisiz hastalarda benzer etkileri vardır.

Bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların %20'sinde yorgunluk, burun kanaması ve eklem ağrısı gibi kolaylıkla tedavi edilebilen yan etkiler ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, TPO reseptör agonistlerinin en önemli yan etkileri, rebound trombositopeni, kemik iliğindeki retikülin lifleri ve ilacın kesilmesinden sonra ortaya çıkan trombotik komplikasyonlardır. (33,43) Eltrombopag tedavisi alan hastaların %13'ü anormal karaciğer fonksiyon testleri ile karşılaşabilir (40).

2.1.6.4. İTP’de Diğer Tedavi Seçenekleri

İTP’nin tedavisinde Azatiyoprin, Siklosporin A, Dapson, Hidroksiklorokin, MMF ve Vinka alkaloidleri gibi bir dizi immünsüpresif veya immünomodulator ajanın kullanımı mümkündür. Ancak, bu ajanların etkinliğini destekleyen kanıtlar genellikle küçük ölçekli retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Popülasyona ve kullanılan ajanlara bağlı olarak, İTP hastalarının yaklaşık %30 ila %60’ının tedaviye yanıt verdiği gözlemlenmiştir.

Azatiyoprin tedavisi genellikle günlük 1 ila 2 mg/kg dozunda başlanır ve maksimum doz günlük 150 mg ile sınırlıdır. Ancak, başlıca yan etkiler arasında hepatotoksisite, pankreatit, nötropeni ve enfeksiyon riskinde artış bulunmaktadır.

Siklosporin’in toplam dozu genellikle günlük 5 ila 6 mg/kg olarak hesaplanır ve genellikle iki doza bölünerek oral olarak verilir. Siklosporin tedavisinin yan etkileri arasında hipertansiyon, renal disfonksiyon, hipertrikoz, gingival hiperplazi ve tremor bulunmaktadır (68,69).

Dapson genellikle günde bir kez 75 ila 100 mg dozunda kullanılır. Bulantı, döküntü, methemoglobinemi, agranülositoz ve gastrointestinal komplikasyonlar gibi yan etkileri mevcuttur. Özellikle, Glikoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda Dapson kullanımı hemolitik anemiye neden olabilir (71).

Bir çalışmada, şiddetli İTP olan 46 katılımcı üzerinde yapılan araştırmada, Mikofenolat Mofetil’in (MMF) %52 oranında etkili olduğu bildirilmiştir. MMF’nin standart dozu genellikle 1 gram olarak kullanılmıştır (72).

Tablo 2.3. İTP’de Diğer Tedavi Seçenekleri

İlaç	Doz	Yanıtın başlama süresi (gün)	Tepe yanıt süresi (gün)
Azatiyoprin	50-150 mg/g	30-90	30-180
Siklofosfamid	1-2 mg/kg/g		
Vinka alkaloidleri	1-2 mg/haftada bir 4 doz	7-14	7-42
Siklosporin	2.5-3 mg/kg/g		
Danazol*	10-15 mg/kg/g	14-90	28-180
Dapson**	75-100 mg/g		
Mikofenolat mofetil	250-1000 mg/g		

* Danazol post menopozal kadınlarda kullanılabilir, ancak hirsutizm-virilizm yan etkisi özellikle genç kadınlarda rahatsız edicidir.

** Dapson: İTP tedavisinde az sayıda hastada başarılı sonuç bildirilmiştir. Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz yapacağı unutulmamalıdır.

2.1.6.5. Refrakter İTP’de Tedavi

Splenektomi işleminde sonra, 20 vakada hemostaz sağlamak için gerekli trombosit düzeyine ulaşamayabilir. Bu durumdayken, bazı hastalar trombosit sayısının 10.000/mm³’ün altında olmasına tolerans gösterebilirken, diğerlerinde ciddi kanama belirtileri, ölüm riski ve yaşam kalitesinde önemli bir düşüş görülebilir (46,49). Tedavi seçeneği belirlenirken, hastalığın tedavi durumu ve yaşam koşulları, hastalığın yan etkileri gibi çeşitli belirtilerde görülen parçaların kişiye özel bir şekilde değerlendirilmesi tavsiye edilir.

Refrakter İTP’de kullanılabilecek tedavi seçenekleri Tablo2.4.’de sıralanmıştır. Tedavi stratejisi belirlenirken, hastanın tıbbi durumu ve sosyal koşulları, ilaçların yan etkileri, maliyet gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir. Refrakter İTP için mevcut tedavi seçenekleri Tablo 2.4.’te listelenmiştir.

Tablo 2.4. Refrakter İTP’de Kullanılabilecek Tedavi Seçenekleri

Rituksimab
TPO mimetikler
Azatiyoprin
Vinka alkaloidleri
Siklofosamid
Danazol
Siklosporin
Dapson
Mikofenolat mofetil

Refrakter durumlar gösteren ve birden çok ilaca cevap vermeyen hastalarda; prednizon, siklofosamid, azatiyoprin, vinkristin veya etoposid gibi kombine kemoterapi protokolleri, Campath1H gibi güçlü immünsüpresif etkilere sahip ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilen tedavi yöntemleri ile hematopoietik kök hücre nakli gibi uygulamalar bildirilmiştir.

Bununla birlikte, bu tedavi yöntemlerinin son derece ciddi maliyeti olup ve uzun süreli yan etkileri şuan için tam olarak bilinmemektedir. Kolşisin, vitamin C, interferon alfa, protein A immünadsorpsiyon kolonu, plazmaferez ve rekombinant faktör VIIa'nın erişkin İTP hastalarına fayda sağlamadığı gösterilmiştir (33).

2.1.6.6. Destek Tedavileri

İTP hastalarının kanama belirtilerini azaltarak yaşam standartlarını yükselten destekleyici tedavilerden muhakkak faydalanılmalıdır. Antifibrinolitikler (örneğin, traneksamik asit), adet kanamalarını önlemek için hormon tedavileri veya ilaçlı rahim içi cihaz uygulamaları destek tedavilere örnek oluşturabilir.

2.1.6.7. Gebelik ve İTP

Gebelik sırasında trombosit sayısının azalmasına birçok gerekçe sebep olabilir. Hamile kadınların yaklaşık %5 - 7'sinde, herhangi bir hastalık durumu olmaksızın trombosit düzeyi ikinci trimesterden itibaren düşebilir. Bu duruma gestasyonel trombositopeni denilmektedir ve genellikle trombosit değeri $70.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir, kanama riski düşüktür ve bebekte trombositopeniye neden olmaz (50,51).

Hemodilüsyon, endotel harabiyeti, plasentanın trombositleri tüketmesi ve gebelik sürecinde megakaryopoezin inhibe edilmesi gibi etyolojik etkenler rol oynayabilir. Trombosit sayısı doğum sonrası anında normal seviyele döner. Eğer ki hamilelikte izole trombositopeni var ise ve trombosit sayısı herhangi bir trimesterde $<50.000/\text{mm}^3$ ise, ilk olarak İTP düşünülmelidir. İTP tedavisi geçmiş olan bireylerin gebelik döneminde İTP'nin yeniden meydana gelebileceği ya da önceden kronik İTP tanısı bulunan hastalarda trombosit seviyesinin daha da azalabileceği ya da ilk atakların gebelik esnasında görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelerde İTP teşhisi için, trombositopeninin diğer tüm nedenlerin ortadan kaldırılması zorunludur (Tablo2. 5.). Teşhis sürecinde, yetişkin İTP hastalarının tanı süreci izlenmelidir. Eğer olağandışı belirtiler ve bulgular yoksa, kemik iliğinin incelenmesine ihtiyaç duyulmaz. Anneye ait anti-trombosit antikorlarının ölçülmesi teşhis açısından önemli değildir. Hamilelikte İTP izleminde, kadın doğum uzmanı, hematolog, anestezi uzmanı ve neonatal uzmanların birlikte faaliyet göstermesi büyük önem taşır. Gebeliğin 3. trimester döneminde trombosit sayısının daha düşük olacağını göz önünde bulundurarak, sık sık ölçüm yapılarak tedavi ve izleme süreçleri belirlenmelidir. Hedef, doğum öncesi dönemde güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır. Birinci ve ikinci trimesterde semptomu olan hastalara, trombosit sayısı $<20.000\text{-}30.000/\text{mm}^3$ olanlara, amniyosentez gibi işlemlere ihtiyacı olanlara trombosit sayısını artıracak tedavi rejimleri uygulanabilir. Doğum, spinal ve epidural anestezi işlemleri için trombosit değerleri halen net değildir; genel olarak trombosit sayısının $70.000/\text{mm}^3$ üzerinde olması hedef olarak belirlenmiştir. (53,54).

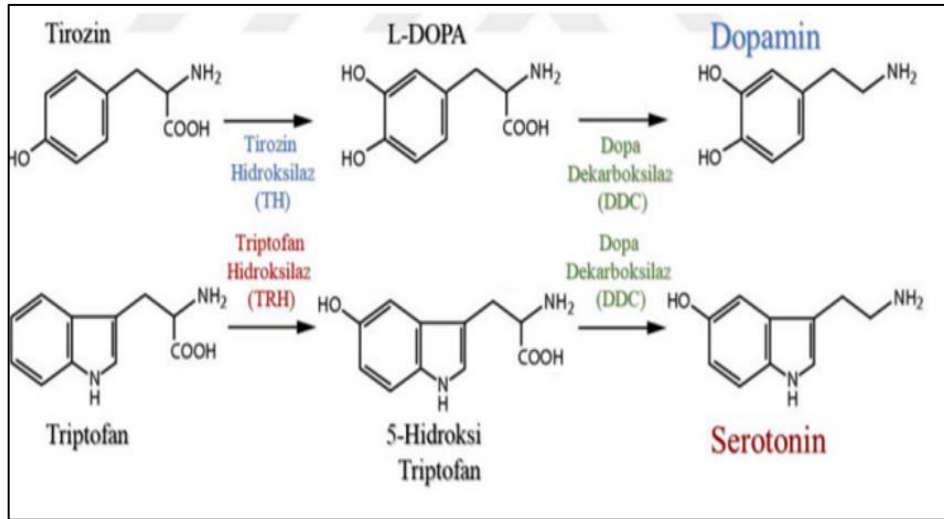
Tablo 2.5. Gebe Trombositopeni Nedenleri

I.	Gestasyonel Trombositopeni
II.	Otoimmün Trombositopenik Purpura
III.	HELLP Sendromu
IV.	Trombotik Trombositopenik Purpura
V.	SLE, Antifosfolipid Sendromu
VI.	Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri
VII.	Kemik İliği Yetersizliği
VIII.	Folat Eksikliği

2.2. Serotonin

Serotonin, bilinen diğer ismiyle 5-hidroksitriptamin (5-HT), L-triptofanın triptofan hidroksilaz enzimiyle hidroksilendirilmesinin ardından meydana gelen 5-

hidroksi-L-triptofanın, aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla dekarboksilasyonunda oluşur (55). Serotonin, merkezi ve periferik sinir sisteminin hayati bir nörotransmitteridir. Serotonin, hücrelerde bulunan bir aminoasit olan triptofandan iki aşamada üretilir. İlk aşama, serotonin sentezinde hız sınırlayıcı bir basamak olup triptofan hidroksilaz enzimi aracılığıyla katalize edilir. (59). İkinci aşama, vücutta yaygın olarak bulunan aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi tarafından tetiklenir. Üretilen serotonin, enterokromafin hücrelerinden ve merkezi sinir sistemindeki serotonerjik sinir uçlarından ekzositoz aracılığı ile serbest bırakılır. Trombositlerden serbest bırakılması, bu hücrelerin parçalanmasıyla meydana gelir. Trombin, trombositlerden serotonin salınımını tetikler. Vücutta 5-HT (serotonin) depolarının çok büyük bir kısmı bağırsak kromafin hücrelerinde, daha küçük bir kısmı ise merkezi sinir sisteminde, rektumun silindirik epitelinde, bronş epitel hücrelerinde, tiroid parafolikül hücrelerinde, yumurtalıklarda, timusta, pankreasta ve deride üretilmektedir. Serotonin, kan dolaşımına girdiğinde trombositler tarafından aktif bir şekilde alınır ve solid granüllerde depolanır. Serotonin, esasen trombositler ve mast hücrelerinde birikir. Trombositler ve mast hücreleri, sırasıyla hareketli ve sabit serotonin depolayan hücreler olarak değerlendirilebilir (62,63).



Şekil 2.1. Serotonin Sentezi

2.2.1. Serotonin ve Trombosit

Trombositler, kemik iliğinde megakaryositlerden meydana gelen, 2–5 µm çapında ve 5–7 µm³ hacminde periferik kanda bulunan en küçük boyutlu hücrelerdir. Damar

endotelinde bir hasar ortaya çıktığında, öncelikle damar düz kaslarında vazokonstriksiyon meydana gelir ve normalde disk şekliyle dolaşan trombositlerin bir araya gelmesi sonucu trombosit tıkaçı oluşur, bu sayede primer hemostazda görev alırlar. Normal trombositler içinde bulunan üç tür granül molekülü bulunmaktadır (57).

1.Solid Granül: ADP (Adenozin di-fosfat), ATP (Adenozin tri-fosfat), kalsiyum, fosfat, serotonin, guanin nükleotidleri içerir.

2.Alfa granül: Adezyon proteinleri, koagülasyon faktörleri, sitokin benzeri proteinler ve büyüme faktörleri gibi bileşenleri içerir.

3. Lizozomlar: β -Glukuronidaz, N-asetilglukozaminidaz, β -Galaktosidaz, N-asetilglukozaminidaz, elastaz, kolajenaz ve katepsin içerir.

Serotonin, var olduğu hücrelerde, adenozin tri-fosfat (ATP) ve iki değerlikli katyonik bileşiklerle oluşturduğu kompleksler şeklinde belirli veziküller içerisinde mevcuttur (58). Serotonin bulunduran veziküller, elektron mikroskobu ile incelendiğinde ortası yoğun granüller olarak görünür. Trombositlerin içerisinde yer alan serotonin, bu hücrelerin agregasyonu ve endotel üzerine yapışma (adezyon) esnasında serbest bırakılır. Serotonin, aktive edilmiş trombositleri harekete geçirerek agregasyonlarını artırır. Vazokonstriksiyon, serotonin ve tromboksan A₂'nin kontrolü altında meydana gelir. Birtakım yapılan deney sonucunda, trombositlerden serotonin salındığı zaman trombositlerin etkinliğinin değişmediği, yani pıhtılaşmanın meydana geldiği gözlemlenmiştir. Trombositlerin adezyonu ve agregasyonu esnasında salınan serotonin, pıhtılaşma sürecini doğrudan etkilemeden yerel vazokonstriksiyon meydana getirerek kanamanın engellenmesine katkı sağlar (58,59).

2.2.2. Serotonin ve Depresyon

Biyolojik faktörlere dayalı kuramlar, depresif bozuklukların etiyolojisinde uzun süredir tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalar, serotonin gibi nörotransmitterlerin depresyonun etiyolojisinde belirgin bir rol oynadığını göstermektedir (60). Yaklaşık 35 yıl önce, beyindeki serotonin seviyelerinde azalmanın depresif bozuklukların gelişiminde etkili olduğu öne sürülmüştür. Bugün ise, serotonin seviyelerindeki azalmanın depresyonla ilişkilendirildiği kabul görmektedir. Özellikle, selektif serotonin geri alım

inhibitörlerinin (SSRI) depresyonda etkili bir şekilde kullanılması, serotoninin depresyondaki etkisini desteklemektedir (61,62).

2.3. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu (WHOQoL-BREF)

1993 senesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kültürlerarası karşılaştırmalara imkan tanıyan, uluslararası geçerliliğe ve güvenilirliğe sahip bir yaşam kalitesi değerlendirme aracı geliştirmek amacıyla WHOQoL projesini başlatmıştır. Bu proje kapsamında WHOQoL-100, WHOQoL-BREF ve WHOQoL-OLD gibi çeşitli ölçüm araçları geliştirilmiştir (64). Halen 15 ülkede ve 12 dilde geçerli olan WHOQoL ölçeğinin geliştirilmesine Türkiye ekibi 1995 senesinde katılmıştır (65). Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (WHOQoL-BREF), Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen WHOQoL-100'ün kısa formudur. (66) WHOQoL-BREF, WHOQoL-100'den her bir bölüm için birer soru seçilerek ve genel sağlık ile yaşam kalitesiyle ilgili iki soru eklenerek oluşturulmuştur.

Bu ölçek, "1=Hiç Memnun Değilim, 5=Çok Memnunum" formatında beşli bir derecelendirme sistemine sahiptir. Yüksek bir puan, yüksek yaşam kalitesini temsil etmektedir (66). WHOQoL-BREF, beş ana boyuttan meydana gelmektedir: Genel sağlık durumu, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre. Bu boyutlar; ağrı hissetme, uyku, enerji-fiziksel sağlık; olumlu hisler, özsaygı, beden algısı-psikolojik sağlık; sosyal destek, bireysel ilişkiler- sosyal sağlık ve ekonomik durum, ulaşım, güvenli alan, sağlık koşulları- çevresel sağlık parametrelerini kapsamaktadır (66). Anket formunda yer alan sorular, kategorilere ayrılmadan tek bir bütün olarak uygulanmaktadır (66). WHOQoL-BREF'in soruları ve temel boyutları Şekil 2.2'de sunulmuştur.

1 G1	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	Çok kötü ☐	Biraz kötü ☐	Ne iyi, ne kötü ☐	Oldukça iyi ☐	Çok iyi ☐
2 G4	Sağlığınıza ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil ☐	Çok az hoşnut ☐	Ne hoşnut, ne de değil ☐	Epeyce hoşnut ☐	Çok hoşnut ☐
3 F1.4	Ağrılarınızın yaşamınız gerekenleri ne kadar engellediğini düşünüyorsunuz?	Hiç ☐	Çok az ☐	Orta derecede ☐	Çokça ☐	Aşırı derecede ☐
4 F11.3	Günlük uğraşlarınızı yürütebilmek için herhangi bir tıbbi tedaviye ne kadar ihtiyaç duyuyorsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
5 F4.1	Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız?	☐	☐	☐	☐	☐
6 F24.2	Yaşamınızı ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
7 F5.3	Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız?	Hiç ☐	Çok az ☐	Orta derecede ☐	Çokça ☐	Son derecede ☐
8 F16.1	Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
9 F22.1	Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır?	☐	☐	☐	☐	☐
10 F2.1	Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	Hiç ☐	Çok az ☐	Orta derecede ☐	Çokça ☐	Tamamen ☐
11 F7.1	Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
12 F18.1	İhtiyaçlarınızı karşılamaya yeterli paranız var mı?	☐	☐	☐	☐	☐
13 F20.1	Günlük yaşamınızda size gerekli bilgi ve haberlere ne ölçüde ulaşabiliyorsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
14 F21.1	Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız olur?	☐	☐	☐	☐	☐
15 F9.1	Bedensel hareketlilik (etrafta dolaşabilme, bir yerlere gidebilme) beceriniz nasıldır?	Çok kötü ☐	Biraz kötü ☐	Ne iyi, ne kötü ☐	Oldukça iyi ☐	Çok iyi ☐
16 F11.3	Uykunuzdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil ☐	Çok az hoşnut ☐	Ne hoşnut, ne de değil ☐	Epeyce hoşnut ☐	Çok hoşnut ☐
17 F10.3	Günlük uğraşlarınızı yürütebilme becerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
18 F12.4	İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
19 F6.3	Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
20 F11.3	Aile dışı kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
21 F15.3	Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
22 F14.4	Arkadaşlarınızın desteğinden ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
23 F17.3	Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
24 F19.3	Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
25 F23.3	Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
26 F8.1	Ne sıklıkta hüznü, ümitsizlik, bunalım, çökkünlük gibi duygulara kapılırsınız?	Hiçbir zaman ☐	Nadiren ☐	Ara sıra ☐	Çoğunlukla ☐	Her zaman ☐
27 Q	Yaşamınızda size yakın kişilerle (iş, iş arkadaşı, akraba) ilişkilerinizde baskı ve kontrolle ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir?	Hiç ☐	Çok az ☐	Orta derecede ☐	Çokça ☐	Aşırı derecede ☐

Şekil 2.2. WHOQoL-BREF Soruları ve Temel Boyutları

WHOQoL-BREF'in temel boyutları, birbiriyle bağlantılı ancak bağımsız unsurlar olup, insanın sağlık psikolojisinde biyopsikososyal bir varlık olduğu önermesine dayanmaktadır. Bu boyutlar arasında dinamik bir etkileşim mevcuttur; yani, bir alanda oluşan bozulmalar diğer alanları da olumsuz şekilde etkileyebilir. Bu yüzden WHOQoL-BREF'in skorumlama yöntemi, bireyin toplam ham skorundan ilgili boyuttaki en düşük skoru çıkarmak, elde edilen değeri o alt boyuttaki skor aralığına böldükten sonra 100 ile çarpmak suretiyle hesaplanmaktadır. Böylece, her bir temel boyut ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir (67). WHOQoL-BREF'in skorumlama yöntemi Şekil 2.3.'de gösterilmiştir.

Alt Parametre	Oluşturan sorular	Bu şekilde elde edilen skorlar "ham" skordur. Yüzdelik sisteme değiştirmek için gerekli olan formül;
Genel sağlık durumu	1 ve 2. Soruların toplamı	
Fiziksel sağlık	3, 4, 10, 15, 16, 17, 18. Soruların toplamı	
Psikolojik	5, 6, 7, 11, 19, 26. Soruların toplamı	
Sosyal ilişkiler	20,21,22. Soruların toplamı	
Çevre	8, 9, 12, 13, 14, 23, 24, 25. Soruların toplamı	
$\frac{(\text{Hastanın ham skoru}) - (\text{o alt parametreye ait olabilecek en düşük skor})}{\text{o alt parametrenin skor aralığı}} \times 100$		
Örnek: Fiziksel sağlık alt parametresini ele alalım; toplam 7 madde var. Hastanın skor toplamı 30 olsun $[(30-7) / (35-7)] \times 100 = (23/28) \times 100 = \%82,14$		

Şekil 2.3. WHOQoL-BREF'in Skorumlama Yöntemi

Eser ve çalışma arkadaşları tarafından Türkiye'ye uyarlanan WHOQoL-BREF ölçeğinde, 26 soruya çevre ile ilgili bir soru eklenerek toplam 27 sorudan oluşan bir anket geliştirilmiş ve geçerlilik ile güvenilirlik analizleri yapılmıştır. Sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirilen analizlerde, ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık katsayıları fiziksel sağlık boyutunda 0,76, psikolojik sağlık boyutunda 0,67, sosyal ilişkiler boyutunda 0,56 ve çevre boyutunda 0,74 olarak tespit edilmiştir. Test-tekrar test güvenilirliği 0,51 ile 0,81 arasında değişim göstermektedir. Cronbach alfa değerleri, soru puanlarının alan puanlarıyla olan homojenliğini ifade eden değerler olarak kabul edildiğinde, WHOQoL-BREF(TR) ölçeğinin bölümleri ve alanları iç tutarlılık açısından oldukça yüksek bir düzeye ulaşmıştır (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna tez çalışması için başvurulmuş ve 31.01.2023 etik kurul toplantısının kararı ile izin alınmıştır. Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 789 sayılı akademik kurul kararına istinaden de belirtilen tez konusu onay almıştır.

3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı

Şubat 2023 ve Haziran 2024 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvuran veya Hematoloji servisinde yatışı yapılan, 25 yeni tanı ve relaps kronik İTP hastası dahil edilmiştir.

3.3 Araştırma Tipi ve Dizaynı

A. Kronik İTP hastalarının tedavi öncesi serotonin düzeyi ölçümü için, kan alımından 72 saat öncesine kadar herhangi bir ilaç (lityum, MAO inhibitörleri, Metildopa, morfin, rezerpin vb.) kullanımından kaçınılmıştır. Hasta grubundan biyokimya tüpte tam kan örnekleri alınmıştır. Serotonin düzeylerinin analizinin, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir teknik olan yöntemi ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ile yapılmıştır. Serotonin normal düzey aralığı 50-330 ng/ml'dir. Bu çalışma planına hastanemiz Tıbbi Biokimya kliniğinden Doç. Dr. Derya Koçer'in bilgisi ve dahilinde ve onayı ile karar verilmiştir.

B. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrası trombosit $>100.000\text{mm}^3$ veya 2. ayda (hangisi önce gerçekleşirse) hayat kalite ölçeği (WHOQoL-BREF-TR) ile değerlendirme yapılmış olup aralarındaki fark araştırılmıştır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üzeri
2. Yeni tanı veya relaps kronik İTP olmak

3. SSRI ilaç kullanmaması
4. Kronik iltihabi gastrointestinal hastalığı olmaması
5. Gebe olmaması
6. Trombosit değeri $< 30.000 \text{ mm}^3$ olmak (tedavi başlanacağı için)

Dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaş altı
2. Sekonder İTP tanısı olması
3. Kronik iltihabi gastrointestinal hastalığı olması
4. SSRI ilaç kullanması
5. Gebe olması
6. Trombosit değeri $> 30.000 \text{ mm}^3$ olmak (tedavi ihtiyacı olmayan hastalara tedavi verilmeyeceği için)

3.5. Araştırmada Kullanılan İstatistik Yöntemi

Araştırma kapsamında oluşan veriler IBM SPSS 25.0 programı ile analiz edilmiştir. Verilere ve katılımcılara ilişkin betimleyici istatistikler frekans-yüzde ve ortalama-standart sapma puanları üzerinden sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk değerleri, basıklık çarpıklık katsayıları ve histogramlar ile test edilmiştir. Nominal (Sınıflama/Kategorik) değişkenlere ilişkin analizler Ki-Kare testi ile; nicel/sürekli değişkenlere ilişkin analizlerde Mann-Whitney U testi ve Kruskal- Wallis testleri kullanılmıştır. Ayrıca araştırma amacımız çerçevesinde tekrarlı ölçümler gerçekleştiği için veri setinin normal dağılım koşullarına göre; ilişkili örneklem t-testi (Paired Sample T-Test) ya da Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi (Wilcoxon Signed Ranks Test) kullanılmıştır. Analizlerde I. Tip hata olasılığının kabul değeri olarak %5, yani $p \leq .05$ kabul edilerek ve daha küçük hata olasılıklarına duyarlılık açısından raporlaştırmalarda $p \leq .01$ anlamlılık düzeyleri de dikkate alınarak p değerleri belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmanın istatistiksel analizlerine başlanılmadan önce veri seti uç değerler ve kayıp değerler çerçevesinde incelenmiştir. Veri setinde kayıp ya da uç değer verisi olmadığı belirlenmiştir. Araştırmada incelenen parametreler ve ölçek puanlarına ilişkin karşılaştırma analizlerinden öncelikle veri setinin normallik varsayımlarını karşılayıp karşılamadığı test edilmiştir. Bu bağlamda değerlendirilen veri seti; Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk değerleri, çarpıklık basıklık, histogramlar, Q-Q grafikler, P-P grafikleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Normal Dağılım Kontrol Testi Sonuçları

Ölçümler	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk				
	İstatistik	f	ig.	İstatistik	f	ig.	Çarpıklık	Basıklık
TÖ Platelet	0.24	5	002	.818	5	000	1,468	1,430
TS Platelet	0.108	5	200	.903	5	022	1,365	4,009
TÖ Serotonin	0.275	5	001	.751	5	000	1,729	2,887
TS Serotonin	0.242	5	000	.830	5	001	0,706	-1,092
TÖ Genel Sağlık	0.274	5	001	.831	5	001	1,000	0,773
TÖ B Fiziksel Sağlık	0.247	5	000	.801	5	000	0,848	-0,461
TÖ Psikolojik	0.273	5	000	.841	5	001	0,601	-1,096
TÖ Sosyal İlişkiler	0.220	5	003	.901	5	019	-0,503	-0,928

TÖ Çevre	0.2			.9			0,4	-
	07	5	007	14	5	037	27	0,626
TÖ Toplam	0.1			.9			0,6	-
	54	5	131	41	5	016	07	0,190
TS Genel	0.2			.8			-	-
Sağlık	31	5	001	51	5	002	0,066	1,299
TS B Fiziksel	0.2			.8			-	-
Sağlık	22	5	003	83	5	008	0,375	1,275
TS Psikolojik	0.2			.8			0,5	-
	64	5	000	67	5	004	35	0,795
TS Sosyal	0.2			.7			1,6	2,
İlişkiler	53	5	000	65	5	000	37	532
TS Çevre	0.1			.9			0,5	-
	88	5	023	15	5	039	99	0,682
TS Toplam	0.2			.9			0,5	-
	39	5	001	02	5	021	85	0,899

TÖ: Tedavi Öncesi TS: Tedavi Sonrası

Tablo 4.1.'de sunulan çarpıklık ve basıklık değerlerinin tamamının + 1,5 ile -1,5 arasında olmaması (Akbulut. Y. 2010; Tabachnick ve Fidell, 2013), katılımcı sayısından dolayı ($n < 30$) dikkate alınması gereken Shapiro-Wilk normallik test sonuçlarının anlamlı çıkması ($p < .05$) veri setinin normal dağılım sergilemediğini göstermektedir. Dolayısıyla analizlerde nonparametrik teknik olan Wilcoxon İşaretli Sıralar Testleri (Wilcoxon Signed Ranks Test) kullanılmıştır.

Analizlerde I. tip hata olasılığının maksimum değeri olarak %5, yani $p \leq .05$ kabul edilmiştir daha küçük hata olasılıklarına duyarlık açısından raporlaştırmalarda $p \leq .01$ ve $p \leq .001$ anlamlılık düzeyleri de dikkate alınmıştır p değerleri belirtilmiştir.

Araştırma kapsamında uygulanan tedavi sürecinin etkililiğinin belirlenmesi amacıyla katılımcı hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında veri toplanmıştır. Elde edilen veriler 25 hastaya aittir.

Araştırma amacına uygun olarak katılımcılardan hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında platelet, serotonin ve beş alt boyuttan oluşan WHOQoL-BREF ilişkin veri toplanmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinden önce katılımcılara ait betimleyici istatistikler hesaplanmış ve Tablo 4.2.'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Katılımcılara Ait Demografik Özelliklerin Betimleyici İstatistikleri

Kategorik Değişkenler			n (25)	%
Cinsiyet				
Kadın			19	76,0
Erkek			6	24,0
	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
Yaş	50,84	17,72	25	80

Hastalara ilişkin ulaşılan bilgilerin betimleyici istatistikleri Tablo 4.2.'de sunulmuştur. Tablo 4.2.'de yer alan bulgular incelendiğinde çalışma katılımcılarının %76,0'sının (n=19) kadın, %24,0'ünün (n=6) ise erkek olduğu görülmektedir. Ayrıca katılımcıların yaş değişkenine ilişkin sonuçlara göre hastaların yaş ortalamasının 50,84 olduğu; en genç katılımcının 25 en yaşlı katılımcının ise 80 yaşında olduğu belirlenmiştir.

Araştırmamız kapsamında elde edilen veri ölçümlerinin tedavi öncesinde ve sonrasında gösterdikleri değişimlerin karşılaştırma analizlerinde kullanılan istatistiksel yöntemin doğası gereği katılımcıların ölçüm sonuçlarının betimleyici istatistikleri yer almayacaktır. Bu nedenle ayrı bir analiz ile belirlenen ölçüm sonuçlarının betimleyici istatistikleri tedavi önce ve sonrası bağlamlarında Tablo 4.3.'de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Ölçüm Sonuçlarının Betimleyici İstatistikleri

Puanlar		Ön Test				Son Test			
		Ort.	SS.	Min.	Max.	Ort.	SS.	Min.	Max.
	Plalelet	8,88	7,93	1,00	30,00	205,0	99,58	35,00	536,0
	Serotonin	202,57	184,69	55,16	786,06	260,47	219,72	37,91	700,22
WHOQoL-BREF	Genel Sağlık	46,00	12,35	25,00	75,00	59,00	13,27	37,50	75,00
	Fiziksel Sağlık	51,52	10,06	42,80	71,40	62,30	9,85	42,80	75,00
	Psikolojik	56,79	11,41	41,60	75,00	65,95	12,72	50,00	91,60
	Sosyal İlişkiler	52,64	10,82	33,30	66,60	64,30	7,12	58,30	83,30
	Çevre	59,84	11,31	43,70	81,25	64,59	12,66	46,80	90,60
	Toplam	55,00	8,93	42,27	74,02	63,15	9,72	48,50	83,63

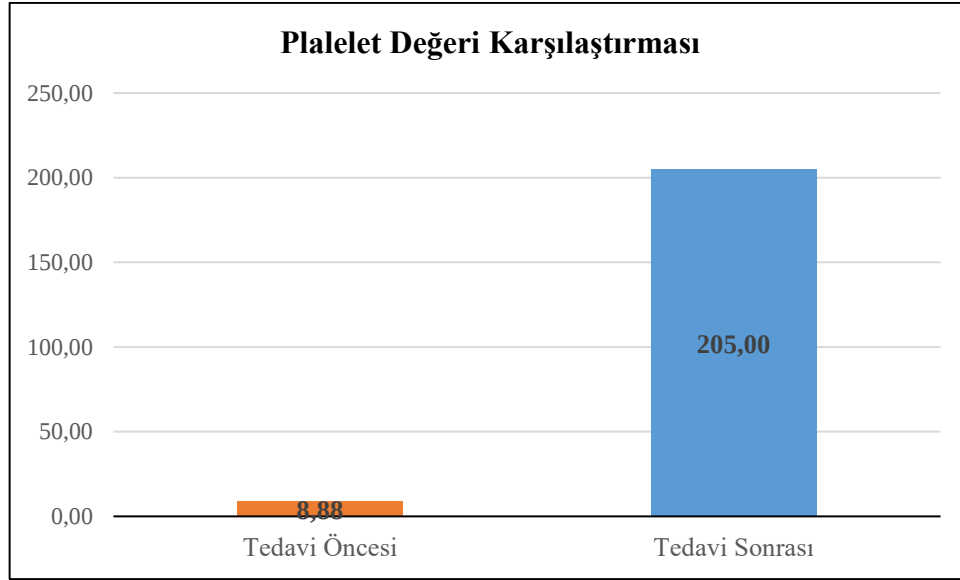
Tablo 4.3.'de sunulan bulgular incelendiğinde araştırma amacımıza uygun olarak elde edilen tüm ölçümlerin son test ortalamalarında ön test ortalamalarına kıyasla bir artış olduğu görülmektedir. İfade edilen artışların kaç katılımcı için geçerli olduğunun ve ulaşılan değişimin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının belirlenmesi adına gerçekleştirilen karşılaştırma analizleri Tablo 4.4 ila 4.11. arasında sunulmuştur. Ayrıca karşılaştırma sonuçlarında ulaşılan değişimler Şekil 4.1. ila 4.8. arasında grafiksel olarak ifade edilmiştir. Çalışmamızda ilk ele alınan ölçüm olan platelet değerlerine ilişkin karşılaştırma sonuçları Tablo 4.4.'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. Platelet Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Ölçüm		<i>n</i>	<i>Sıra Ortalaması</i>	<i>Sıra Toplamı</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Platelet	Negatif Sıra	0	0,00	0,00	-4,372	0,000***
	Pozitif Sıra	25	13,00	325,00		
	Eşit	0				
	Toplam	25				

Not: * = $p < .05$; ** = $p < .01$; *** = $p < .001$

Tablo 4.4.'de yer alan karşılaştırma sonucuna göre tedavi öncesi platelet değeri ölçümleri ile tedavi sonrası elde edilen ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($z = -4,372$; $p < .05$). Katılımcıların tamamının ölçümlerinde pozitif yönlü bir değişim olduğu görülmektedir. İfade edilen değişimin ortalama olarak yansımaları Şekil 4.1.'de yer almaktadır.



Şekil 4.1. Platelet Ölçümlerinin Grafiksel Olarak Gösterimi

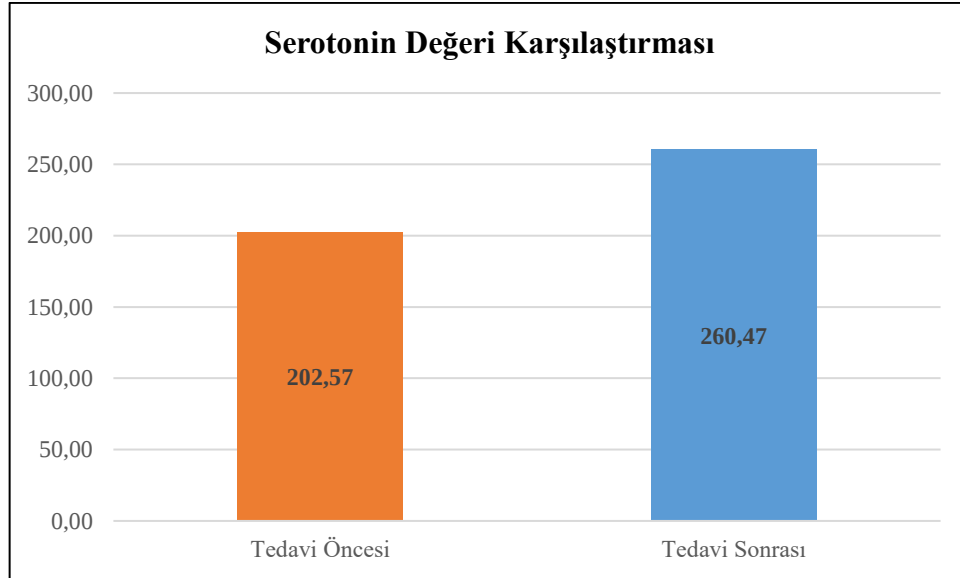
Tedavi öncesinde $\bar{X} = 8,88 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan platelet ölçüm değeri tedavi sonrasında $\bar{X} = 205,00 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak elde edilmiştir.

Serotonin ölçüm sonuçlarına ilişkin karşılaştırma analizi sonuçları Tablo 4.5.'de sunulmuştur.

Tablo 4.5. Serotonin Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Ölçüm		<i>n</i>	<i>Sıra Ortalaması</i>	<i>Sıra Toplamı</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Serotonin	Negatif Sıra	14	9,79	137,00	-,371	0,710
	Pozitif Sıra	10	16,30	163,00		
	Eşit	1				
	Toplam	25				

Tablo 4.5.'de yer alan analiz sonuçlarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde edilen Serotonin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir. ($z=-,371$; $p>,05$) Katılımcıların ölçüm sonuçlarına ilişkin ortalama değişimleri Şekil 4.2.'de sunulmuştur.



Şekil 4.2. Serotonin Ölçümlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi

Şekil 4.2.'de sunulan sonuçlar incelendiğinde tedavi öncesinde $\bar{X} = 202,57$ ng/ml olan serotonin ortalamasının tedavi sonrasında $\bar{X} = 260,47$ ng/ml'e yükseldiği görülmektedir. Karşılaştırma analizi sonucunda anlamlı farklılık elde edilememiş olsa da ifade edilen değişim miktarı ortalama üzerinden %30 seviyesindedir.

WHOQoL-BREF ölçeği alt testlerinden ilki olan genel sağlık puanına ilişkin karşılaştırma analizi sonucu Tablo 4.6.'da yer almaktadır.

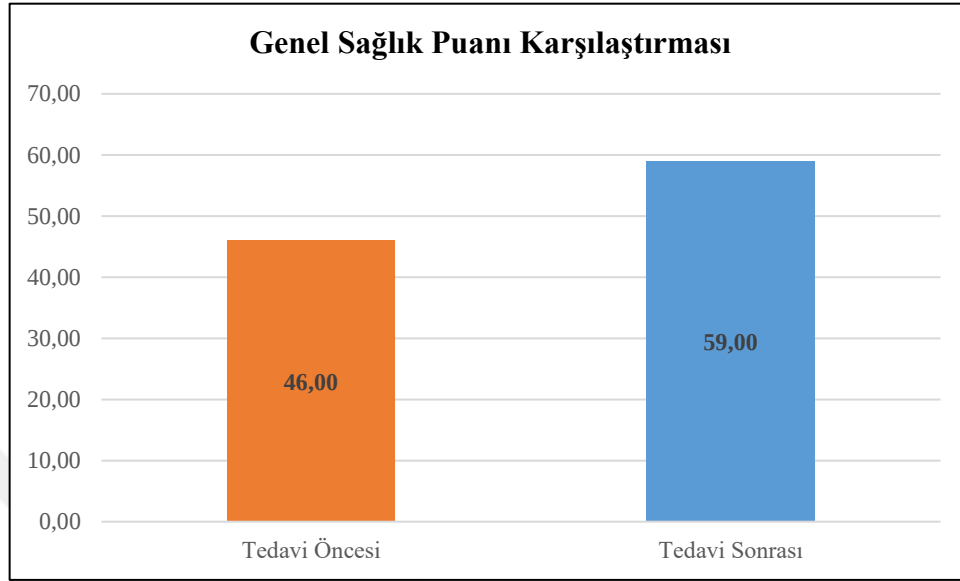
Tablo 4.6. Genel Sağlık Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Ölçüm		<i>n</i>	<i>Sıra Ortalaması</i>	<i>Sıra Toplamı</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Genel Sağlık	Negatif Sıra	3	8,50	25,50	-3,035	0,002**
	Pozitif Sıra	17	10,85	184,50		
	Eşit	5				
	Toplam	25				

Not: * = $p < .05$; ** = $p < .01$; *** = $p < .001$

Araştırmamıza katılım gösteren hastalardan elde edilen tedavi öncesi ve sonrası genel sağlık puanları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($z = -3,035$; $p < .05$). Hastalardan 17'sinin puanında yani kendi değerlendirmelerine göre genel sağlık durumu puanlarında artış yaşanmıştır. Tüm

katılımcıların puan ortalamalarında yaşanan değişim Şekil 4.3.'de grafiksel olarak sunulmuştur.



Şekil 4. 3. Genel Sağlık Puanlarının Grafiksel Olarak Gösterimi

Şekil 4.3.'de yer alan ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişim sonuçları incelendiğinde tedavi öncesinde $\bar{X} = 46,00$ olan genel sağlık puanının tedavi sonrasında 59,00'a yükseldiği görülmektedir.

Ölçeğin diğer bir alt boyutunu ifade eden fiziksel sağlık puanı bağlamında gerçekleştirilen analiz sonuçları Tablo 4.7.'de yer almaktadır.

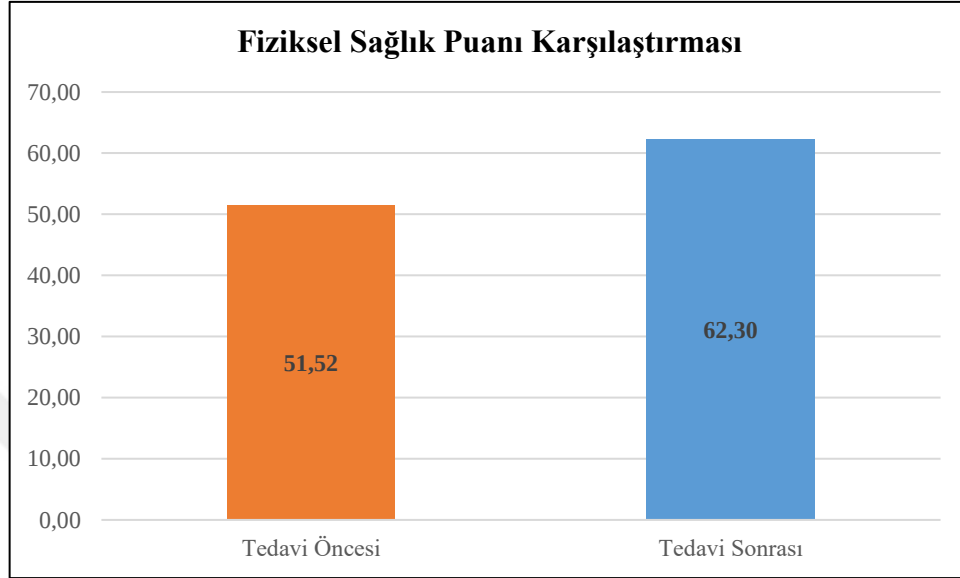
Tablo 4.7. Fiziksel Sağlık Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Ölçüm		<i>n</i>	<i>Sıra Ortalaması</i>	<i>Sıra Toplamı</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Fiziksel Sağlık	Negatif Sıra	4	8,25	33,00	-2,878	0,004**
	Pozitif Sıra	17	11,65	198,00		
	Eşit	5				
	Toplam	25				

Not: * = $p < .05$; ** = $p < .01$; *** = $p < .001$

Fiziksel sağlık puanı çerçevesinde gerçekleştirilen ön test son test karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yaşandığı belirlenmiştir ($z=2-$

,878; $p < ,05$). İfade edilen olumlu değişim 25 katılımcıdan 17'sinde gözlenmiş, 5 katılımcının puanının değişmediği belirlenmiştir. Katılımcıların tamamının puan ortalamalarındaki değişim Şekil 4.4.'de sunulmuştur.



Şekil 4.4. Fiziksel Sağlık Puanlarının Grafikselsel Olarak Gösterimi

Katılımcılardan elde edilen fiziksel sağlık alt boyutunun tedavi sonrası ortalaması ($\bar{X} = 62,30$) tedavi öncesi ortalamasından ($\bar{X} = 51,52$) daha yüksek olarak belirlenmiştir. İfade edilen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

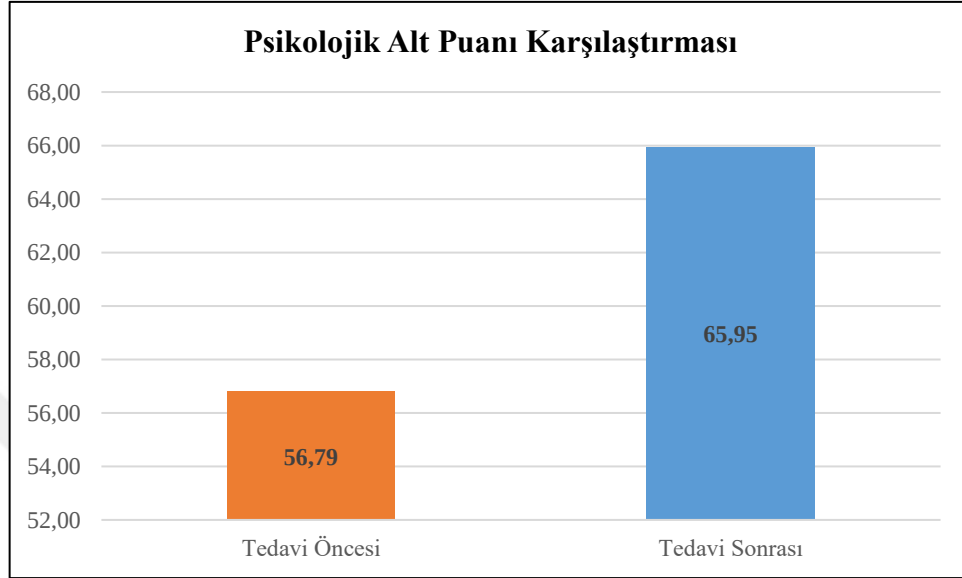
Psikolojik alt boyuttan elde edilen puanlara ilişkin karşılaştırma sonuçları Tablo 4.8.'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Psikolojik Alt Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Ölçüm		<i>n</i>	<i>Sıra Ortalaması</i>	<i>Sıra Toplamı</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Psikolojik	Negatif Sıra	3	8,17	24,50	-2,666	0,008**
	Pozitif Sıra	15	9,77	146,50		
	Eşit	7				
	Toplam	25				

Not: * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği'nde yer alan psikolojik bağlamında yapılan karşılaştırma analizinde anlamlı farklılık elde edilmiştir ($z=2,666$; $p<,05$). Katılımcılardan 15'inin tedavi sonrasında puanlarında artış yaşandığı görülmektedir.



Şekil 4.5. Psikolojik Alt Test Puanlarının Grafikselsel Olarak Gösterimi

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yaşanan psikolojik alt boyutunun puan ortalamaları incelendiğinde tedavi öncesinde $\bar{X} = 56,79$ olan ortalamanın tedavi sonrasında $\bar{X} = 65,95$ 'e yükseldiği görülmektedir.

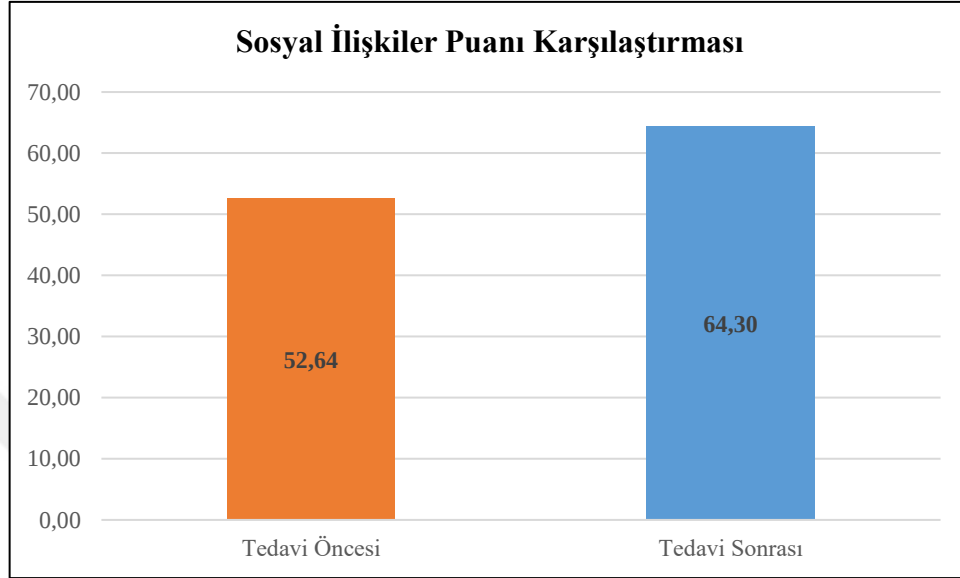
Sosyal ilişkiler puanı çerçevesinde gerçekleştirilen analiz sonuçları Tablo 4.9.'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Sosyal İlişkiler Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Ölçüm		<i>n</i>	<i>Sıra Ortalaması</i>	<i>Sıra Toplamı</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Sosyal İlişkiler	Negatif Sıra	3	4,50	13,50	-3,438	0,001***
	Pozitif Sıra	17	11,56	196,50		
	Eşit	5				
	Toplam	25				

Not: * = $p <,05$; ** = $p <,01$; *** = $p <,001$

Tablo 4.9.’da yer alan analiz sonuçları incelendiğinde katılımcıların tedavi öncesi sosyal ilişkiler puanı ile tedavi sonrası puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaşandığı belirlenmiştir ($z=-3,438$; $p<,05$).



Şekil 4.6. Sosyal İlişkiler Puanlarının Grafikselsel Olarak Gösterimi

Sosyal ilişkiler alt boyutu ölçüm puan ortalamaları incelendiğinde tedavi öncesi ölçümde $\bar{X} = 52,64$ olan puan ortalamasının tedavi sonrasında $\bar{X} = 64,30$ ’a yükseldiği görülmektedir.

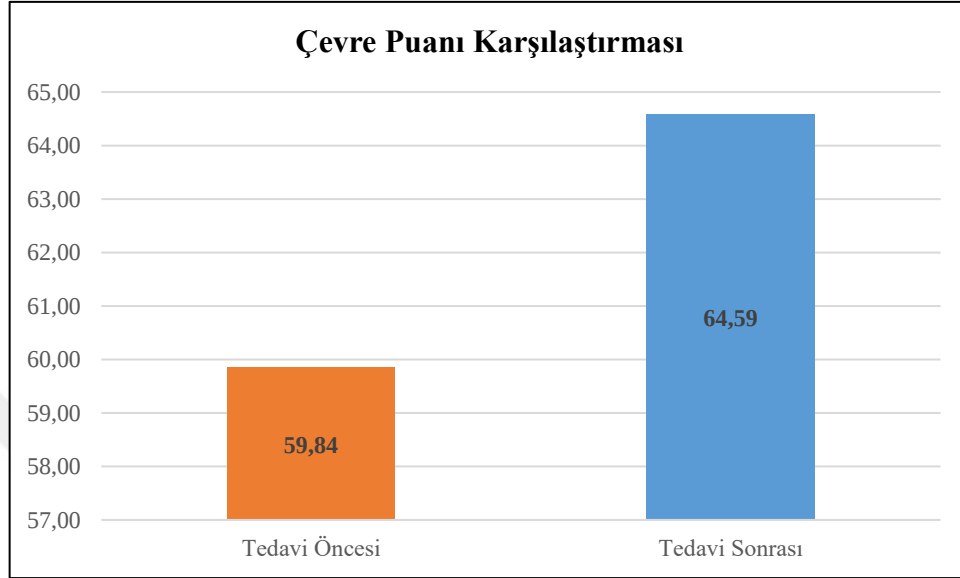
Ölçeğimize ait son alt boyutu ifade eden çevre bağlamında gerçekleştirilen analiz sonuçları Tablo 4.10’da sunulmaktadır.

Tablo 4.10. Çevre Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Ölçüm		<i>n</i>	<i>Sıra Ortalaması</i>	<i>Sıra Toplamı</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Çevre	Negatif Sıra	8	12,00	96,00	-1,548	0,122
	Pozitif Sıra	16	12,75	204,00		
	Eşit	1				
	Toplam	25				

Tablo 4.10.’da sunulan analiz sonuçları incelendiğinde WHOQoL-BREF alt boyutları arasında sadece çevre bağlamında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda anlamlı

farklılık elde edilmediği görülmektedir ($z=-1,548$; $p>,05$). Anlamlı farklılık olmamasına karşın katılımcıların 16'sının son ölçüm puanlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Katılımcıların tamamına ilişkin puan ortalamaları Şekil 4.7.'de sunulmuştur.



Şekil 4.7. Çevre Alt Test Puanlarının Grafikselsel Olarak Gösterimi

Çevre alt boyutuna ilişkin puan ortalamaları incelendiğinde başlangıçta $\bar{X} = 59,84$ olan ortalamanın tedavi sonrasında $\bar{X} = 64,59$ 'a yükseldiği görülmektedir. Ancak 8 katılımcının puan ortalamasının tedavi öncesi ölçümlere göre daha düşük çıkması ifade edilen ortalama değişimin anlamlı olmasına engel olmuştur.

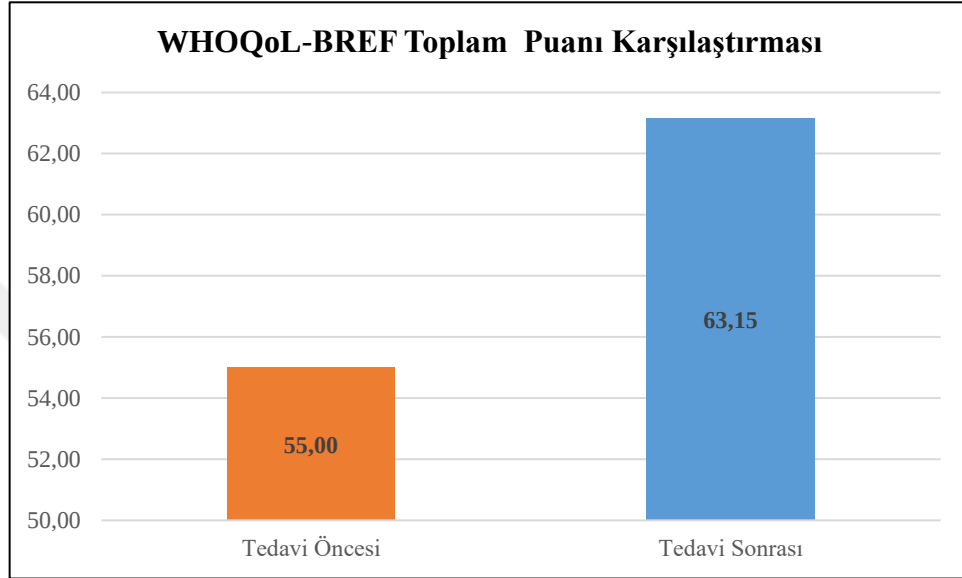
Ölçek toplam puanı bağlamında gerçekleştirilen karşılaştırma analizlerine ilişkin bulgular Tablo 4.11.'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. WHOQoL-BREF Toplam Puanı Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Ölçüm		<i>n</i>	<i>Sıra Ortalaması</i>	<i>Sıra Toplamı</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
WHOQoL-BREF Toplam	Negatif Sıra	6	9,50	57,00	-2,657	0,008**
	Pozitif Sıra	18	13,50	243,00		
	Eşit	1				
	Toplam	25				

Not: * = $p < .05$; ** = $p < .01$; *** = $p < .001$

Tablo 4.11.’de sunulan analiz sonuçları incelendiğinde WHOQoL-BREF toplam puanı bağlamında tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($z=-2,657$; $p<,05$). Katılımcıların 18’inin yaşam kalite ölçeği puanında pozitif yönlü bir değişim yaşanmıştır. İfade edilen değişimin grafiksel gösterimi Şekil 4.8.’de yer almaktadır.



Şekil 4.8. WHOQoL-BREF Toplam Puanlarının Grafiksel Olarak Gösterimi

Şekil 4.8.’de yer alan ortalamalar arası fark incelendiğinde tedavi öncesinde $\bar{X} = 55,00$ olan yaşam kalite ölçeği toplam puanının tedavi sonrasında $\bar{X} = 63,15$ ’e yükseldiği görülmektedir.

5. TARTIŞMA

İTP, trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin neden olduğu bir trombositopeni sendromudur. Bu durum, trombositlerin dolaşımdaki yaşam sürelerini kısaltır ve dolayısıyla trombosit sayısında bir azalmaya yol açar. İTP, remisyon ve alevlenmeler ile seyreden benign bir durumdur. Hastalığın aktif dönemlerinde, tedavi süreçleri ve sık kontroller nedeniyle yaşam kalitesinde bozulmalar meydana gelebilir. Hastalar, hastalık belirtileri stabilize olana kadar günlük aktivitelerinde kısıtlamalar yaşayabilirler. Özellikle kanama riski nedeniyle dikkatli olmaları gerekebilir ve bu durum psikolojik olarak da zorlayıcı olabilir. Sık hastane ziyaretleri ve tedavi protokollerinin uygulanması, zamanlarını ve enerjilerini sınırlandırabilir. Yaşam kalitesindeki bu olumsuz etkilerin yanı sıra, İTP'nin tedavisiyle ilişkili potansiyel yan etkiler de endişe kaynağı olabilir. Öngörülemeyen kanama olaylarına karşı hazırlıklı olmak da sürekli bir kaygıya neden olabilir. Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde, hastalar sosyal, duygusal ve işlevsel açıdan da zorluklar yaşayabilirler. Bu zorluklara rağmen, tedavi süreçlerinin ve yaşam kalitesinin korunması için multidisipliner yaklaşımlar ve hasta destek gruplarının önemi büyüktür. Hastaların yaşam kalitesini artırmak ve psikolojik destek sağlamak amacıyla sağlık profesyonelleriyle iş birliği içinde olmaları önemlidir.

İTP tanısı konulan hastalarda ortalama yaşın 55-60 aralığında olduğu görülmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda, aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha sık rastlanmakta, 60 yaşın üzerinde ise cinsiyet dağılımı benzerlik göstermektedir. Ayrıca, çeşitli çalışmalarda genç kadınlarda daha yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir (73).

2017 yılında 302 hastanın dahil edildiği randomize ve çift kör EXTEND çalışmasında (75) ve 2012'de Bussel ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çok merkezli, tek kollu 66 hastalık çalışmada (76) ortalama yaşın 50 olduğu belirlenmiştir. 840 hastayı kapsayan başka bir çalışmada kadın-erkek oranı 1.4/1 olarak rapor edilmiş, ortalama yaş 57 ve median yaş 59 olarak saptanmıştır (77). 2018 yılında Giun-Yi Hung ve arkadaşları tarafından Tayvan'da İTP insidansını araştıran çalışmada, 4855 hastanın %61,3'ünün kadın ve %38,7'sinin erkek olduğu bulunmuştur (78). EXTEND ve

Bussel ve arkadaşlarının çalışmaları da dahil olmak üzere bu çalışmaların çoğunda hasta popülasyonunun büyük kısmını kadınlar oluşturmaktaydı.

Çalışmamıza İTP tanısı konulan toplam 25 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 50,84 olup, bu değer literatürde bildirilen yaş aralığı ile uyumludur. Çalışmaya katılan 25 hastanın 19'u (%76) kadın, 6'sı (%24) ise erkektir. Hastalığın kadınlarda daha sık görülmesi, literatürdeki bulgularla tutarlılık göstermektedir.

Erişkin İTP tedavisinde ana hedef, trombosit değerini tamamen normale getirmekten ziyade, majör kanamaları önleyebilecek güvenli bir trombosit seviyesine ulaşmaktır. Çalışmamızda tedavi öncesinde ortalama $8,88 \times 10^3/\text{ml}$ olan platelet ölçüm değeri tedavi sonrasında $205 \times 10^3/\text{ml}$ olarak elde edilmiştir. Tanı anına göre trombosit sayısında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0,5$). Bu yüzden, mevcut tedavi protokolleri hastalığın yönetimi için yeterli bir güvenlik marjı sağlamaktadır.

Hematoloji kliniğine başvuran yeni tanı ve relaps İTP hastalarında uzun zamandır halsizlik ve yaşam kalitesinde bozulma gözlemliyorduk ve bu durumun tedavi sonrasında çoğu vakada düzeldiğini fark ettik. Bu durum bizi şu sorulara yöneltti: Halsizlik ile serotonin seviyeleri arasında bir ilişki var mıdır? Hayat kalitesinde bozulma ile serotonin seviyeleri arasında bir ilişki var mıdır? Bu sorulara yanıt aramak amacıyla araştırma yapmayı planladık. Dolayısıyla hipotezlerimiz şu şekildeydi;

H1: Yeni tanı ve relaps kronik İTP hastalarında serotonin düzeyleri azalmıştır.

H2: Yeni tanı veya relaps kronik İTP hastalarında halsizlik ve hayat kalitesindeki bozulma görülür.

H3: Yeni tanı veya relaps kronik İTP hastalarında görülen halsizlik ve hayat kalitesindeki bozulma düşük serotonin düzeyleri ile ilişkilidir.

H4: Yeni tanı veya relaps kronik İTP hastalarında tedavi ile halsizlik ve hayat kalitesinde düzelme ve artmış serotonin düzeyleri saptanır.

Bussel ve arkadaşlarının çalışmasında kronik İTP'li 118 yetişkinin SF36v2 anketinin fiziksel ve zihinsel bileşen puanlarına dayalı sağlık ile ilgili yaşam kalitesi, başlangıçta ve çalışmanın sonunda benzer çıkmıştır (79). Fiziksel sağlık ve canlılık gibi bireysel boyut puanları benzer kalmıştır. Tek istisna, 75 mg eltrombopag alan grup için ortalama duygusal rol puanında başlangıçtan itibaren önemli bir düşüş olmasıdır ($p=0,02$).

Mathias ve arkadaşlarına göre (2007) bilinen grupların geçerlilik sonuçları, bazı İTP-PAQ ölçeklerinin (Belirtiler, Yorgunluk/Uyku, Rahatsızlık-Fiziksel Sağlık, Aktivite, Psikolojik Sağlık ve Genel Yaşam Kalitesi ölçekleri) İTP tedavisi gören hastaları tedavi görmeyenlerden ayırt edebildiğini ortaya koymaktadır (47). Bu bulgular, İTP-PAQ'ın farklı gruplar arasında ayırım yapma yeteneğine sahip olduğuna dair ön kanıt sunmaktadır.

Mathias ve arkadaşlarının çalışmasında (2009) 10 ölçeğin hiçbirinde, İTP-PAQ puanlarında başlangıçta gruplar arasında anlamlı farklar kaydedilmedi (73). Kadınların Üreme Sağlığı ve İş Yaşam Kalitesi ölçekleri, istatistiksel modeldeki yetersizlikler nedeniyle analiz edilemedi. Kalan sekiz ölçekte (Yorgunluk ölçeği hariç), her iki tedavi grubunda da 52. haftada başlangıç düzeyine kıyasla puanlarda klinik olarak anlamlı artışlar gözlemlendi (100 puanlık bir ölçekte 8 ila 15 puan arasında artış). Romiplostim grubunda, bu yedi ölçekte standart bakım grubuna kıyasla önemli ölçüde daha fazla iyileşme kaydedildi.

Newton ve arkadaşlarının çalışmasında aktif İTP'si veya önceden İTP geçmişi olan 585 yetişkin (İngiltere), 93 yetişkin (ABD) hasta grubuyla yapılan çalışmada Birleşik Krallık kohortunda (%39) ve ABD kohortunda (%22), normal kontrol grubuna göre yorgunluk belirtileri önemli ölçüde daha fazla görülmüştür (her iki grupta da $p < 0,0001$) (80).

Efficace ve arkadaşları primer İTP'li 424 yetişkin ile yapılan çalışmada SF-36 puanları, 0 (en kötü) ile 100 (en iyi) arasında değişmekte olup, önemli minimal klinik fark (MID) daha önceki çalışmalarda 8 puan olarak belirlenmiştir (81). Normal popülasyonla karşılaştırıldığında, İTP hastalarında SF-36'nın 8 alanından 2'sinde klinik olarak anlamlı düşük HRQoL bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalarımızın hayat kalitesini değerlendirmek için WHOQoL-BREF ölçeği kullanılmıştır. WHOQoL-BREF ölçeği kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, genel sağlık, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler boyutlarında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı farklar bulunmuştur. Bu bulgular, tedavi sürecinin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir. Özellikle genel sağlık ve fiziksel sağlık puanlarındaki iyileşme, tedavinin hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve genel sağlık durumlarını olumlu yönde etkilediğini ortaya koymaktadır.

Psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler boyutlarındaki iyileşmeler de dikkate değerdir. Tedavi sürecinin hastaların psikolojik durumlarını ve sosyal ilişkilerini olumlu yönde etkilediği görülmektedir. Çevre boyutundaki puan artışı, tedavi sürecinin hastaların çevresel faktörler üzerindeki etkisini tam olarak yansıtmasa da, genel yaşam kalitesi üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Araştırmamıza katılan hastalardan elde edilen verilere göre, tedavi öncesi ve sonrası genel sağlık puanları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=-3,035$; $p<0,05$). Hastaların 17'sinde, kendi değerlendirmelerine göre de genel sağlık durumu puanlarında artış gözlenmiştir. Her ne kadar literatürde farklı ölçek ve testler kullanılsa da çoğu çalışmada hayat kalitesinde tedavi öncesinde düşük olan ölçek değerleri tedavi sonrası anlamlı artış göstermiştir.

Araştırmamıza katılan hastalardan elde edilen verilere göre, tedavi öncesi ve sonrası genel sağlık puanları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-3,035$; $p<0,05$). Fiziksel sağlık puanı çerçevesinde gerçekleştirilen ön test-son test karşılaştırmasında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yaşandığı belirlenmiştir ($z=-2,878$; $p<0,05$). Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği'nde yer alan psikolojik bağlamda yapılan karşılaştırma analizinde de anlamlı farklılık elde edilmiştir ($z=-2,666$; $p<0,05$). Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası sosyal ilişkiler puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-3,438$; $p<0,05$). WHOQoL-BREF alt boyutları arasında yalnızca çevre bağlamında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($z=-1,548$; $p>0,05$). Anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, katılımcıların 16'sının son ölçüm puanlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Genel olarak, tedavi öncesi ve sonrası WHOQoL-BREF toplam puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-2,657$;

$p<0,05$). Bu sonuçlar, tedavi sürecinin genel sağlık, fiziksel sağlık, psikolojik durum ve sosyal ilişkiler üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürde İTP tedavisinin hastaların yaşam kalitesini artırdığına dair mevcut bilgilerle uyumludur (5).

Kişinin mutluluğu, kaygı durumu ve huzuru üzerinde etkili olan serotonin eksikliği, özellikle depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlarla ilişkilendirilmiştir. Serotonin hormonunun etkilediği bir diğer alan ise enerji üretimidir. Literatür tarandığında İTP hastalarında serotonin düzeyi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Kronik hastalarda serotonin değerleri bakılmış ancak İTP'li hastalarda böyle bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışma bu anlamda öncü bir çalışmadır.

Serotonin hormonunun düşük seviyelerde olması, enerji üretiminin azalmasına ve dolayısıyla halsizliğe neden olabilir. Bu durumdan yola çıkarak yeni tanı veya relaps İTP'li hastalarda halsizlik ve hayat kalitesinde bozulmanın serotonin düzeyleri ile ilişkisi olabileceğini düşünerek tedavi öncesi ve sonrası hastalarımızda serotonin ölçümünü gerçekleştirdik. Dolayısıyla hastalarımızda serotonin değerlerinin tedavi sonrası anlamlı artışını bekliyorduk ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edemesek de sonuçlar incelendiğinde tedavi öncesinde 202,57 ng/ml olan serotonin ortalamasının tedavi sonrasında 260,47 ng/ml'e yükseldiği görülmektedir. Karşılaştırma analizi sonucunda anlamlı farklılık elde edilememiş olsa da ifade edilen değişim miktarı ortalama üzerinden %30 seviyesindedir.

Bu çalışmada, yeni tanı ve relaps kronik İTP hastalarında serotonin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri ile yaşam kalitesi üzerindeki etkileri araştırılmış ve elde edilen bulgular, İTP hastalarının tedavi sürecindeki biyokimyasal ve yaşam kalitesi değişimlerine ışık tutmaktadır.

Bu araştırma, tedavi sürecinin hastaların biyokimyasal ve psikososyal parametreleri üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir. Platelet düzeylerindeki anlamlı artış, tedavinin biyokimyasal etkilerini ortaya koyarken, WHOQoL-BREF ölçeği alt boyutlarındaki iyileşmeler, tedavinin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır. Çalışmamızda serotonin düzeylerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da göreceli bir artış gözlenmiş ve İTP'li hastalarda

halsizlik ve hayat kalitesindeki bozulmanın kısmi olarak da olsa serotonin hormonu ile ilişkili olduğunu ancak başka faktörlerin de devrede olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte planlanabilecek daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip araştırmalar ile bu konu aydınlığa kavuşturulabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, yeni tanı veya relaps İTP hastalarının tedavi sürecindeki biyokimyasal ve yaşam kalitesi değişimleri incelenmiştir.

Bulgular, tedavi sürecinin hastaların platelet düzeylerinde anlamlı artış sağladığını ve WHOQoL-BREF ölçeği alt boyutlarında genel sağlık, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkilerde olumlu etkiler yarattığını göstermiştir.

Serotonin düzeylerinde tedavi öncesine göre artış saptanmıştır. Bu artış platelet sayısı artışı ile de paralel seyretmiştir. Ancak, serotonin düzeylerindeki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmaması ve çevre boyutunda anlamlı bir farklılık bulunmaması, bu alanların daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir. Ayrıca, daha büyük bir örneklem üzerinde benzer çalışmaların tekrarlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008;99:4–13.
2. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93(1):98–103.
3. Provan D, Newland A, Norfolk D, Bolton-Maggs P, Lilleyman J, Greer I, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;20:574–96.
4. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004;79:504–22.
5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Arnold DM, Bussel JB, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–93.
6. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopaenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:107–11.
7. Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002;119:894–900.
8. Van Leeuwen EF, Vander Von JTH, Engelfriet CP, Von Dem Borne AEG. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59:23-26
9. Yenerel MN, Atamer T, Ayer M, Yıldırım ND, Küçükaya RD, Erenoğlu AS ve ark. Yüz Altmış İki Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpura Olgusunun Klinik Seyir ve Tedavi Cevabi Yönünden Değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg.* 2007;70:6-10.
10. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population based cohort study. *Br J Haematol.* 2014;166(2):260–267.
11. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99:4-13.
12. Weycker D, Hanau A, Hatfeld M, Wu H, Sharma A, Bensink ME, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ.* 2020;23(2):184–92.

13. Moulis G, Comont T, Adoue D. New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: impact for clinical practice. *Rev Med Interne*. 2021;42(1):11–5.
14. Tombak A, Boztepe B, Tiftik N. Association of Immune Thrombocytopenia in Adults. *Balkan Med J* 2015;32(4):347-51.
15. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381(10):945–55.
16. Audia S, Santegoets K, Laarhoven AG, Vidarsson G, Facy O, OrtegaDeballon P, et al. Fcγ receptor expression on splenic macrophages in adult immune thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol*. 2017;188(2):275–82.
17. Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, Bein G, Rummel MJ, Santoso S, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol*. 2012;88(2):167–74.
18. Chelof AZ, Kuter DJ, Al-Samkari H. Serum complement levels in immune thrombocytopenia: characterization and relation to clinical features. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):80712.
19. Goette NP, Glembofsky AC, Lev PR, Grodzielski M, Contrufo G, Pierdominici MS, et al. Platelet apoptosis in adult immune thrombocytopenia: insights into the mechanism of damage triggered by auto-antibodies. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160563.
20. Chen M, Yan R, Zhou K, Li X, Zhang Y, Liu C, et al. Akt-mediated platelet apoptosis and its therapeutic implications in immune thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(45):E10682–91.
21. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:363–74.
22. Andersson PO, Stockelberg D, Jacobsson S, H. Wadenvik . A transforming growth factorβ1-mediated bystander immune suppression could be associated with remission of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2000;79:507–13.
23. Ewout J. Houwerzijl, Nel R. Blom, Johannes JL van der Want, Mariet T. Esselink, Jan J. Koornstra, Jan W. Smit, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:500-6.
24. AU McMillan R, Wang L, Tomer A, Nicol J, Pistollo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet auto antibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004 Feb 15;103(4):1364–9.
25. Stahl CP, Zucker-Franklin D, McDonald TP. Incomplete antigenic crossreactivity between platelets and megakaryocytes: Relevance to ITP. *Blood* 1986;67:421–8.

26. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364-74.
27. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109:4607-16.
28. Chong BH. Primary Immune Thrombocytopenia: Understanding pathogenesis is the key to better treatments. *J Thromb Haemost.* 2009;7:319-21.
29. Guthrie TH Jr, Brannan DP, Prisant LM. Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. *Am J Med Sci.*1988;296:17-21.
30. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-86.
31. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmunity reviews.* 2014;13(4-5):577-83.
32. Parodi E, Nobili B, Perrotta S, Rosaria Matarese SM, Russo G, Licciardello M, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol* 2006;84:48–53.
33. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tedavi Rehberi 2011, Bölüm 3. İmmün Trombositopeni Tanı ve Tedavi Klavuzu.
34. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346:995-1008.
35. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2007;44:12-23.
36. Atabay B. Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis and treatment. *SSK Tepecik Hast Derg.* 2003;13:63-74.
37. Koulova L, Alexandrescu D, Dutcher JP, O'Boyle KP, Eapen S, Wiernik PH. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol* 2005;78:49-54.
38. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009;113:4834-40.
39. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost.* 1995;74:521-5.
40. Palau J, Jarque I, Sanz MA. Long-term Management of chronic Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Int J Gen Med.* 2010; 3: 305-11.

41. Cooper N, Heddle NM, Haas M, Reid ME, Lesser ML, Fleit HB, et al. Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increases by different mechanisms: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-D by FcγRIIa and FcγRIIIa polymorphisms. *Br J Haematol* 2004;124:511-8.
42. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004;79:504-22.
43. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA Jr. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
44. Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*.1997;336:1494-8.
45. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol*. 2001;67:27-33.
46. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630-8.
47. Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:11.
48. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:13.
49. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008;83:150-4.
50. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000;37:275-89.
51. Won YW, Moon W, YunYS, Oh HS, Choi JH, Lee YY, et al. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intern Med*. 2005;20:129-34.
52. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol*. 2002;75:426-33.

53. Calderwood CJ. Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol.* 2006;16:321-26.
54. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol.* 1996;95:21-6.
55. Tuncer M. Serotonin Agonist ve Antagonistleri, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2005;1256-64.
56. Sanders-Bush E. and Mayer SE. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor Agonists and Antagonists. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. CA: McGraw-Hill. 2006;297-315.
57. Zuern CS, Lindemann S, Gawaz M. Platelet function and response to aspirin: Gender specific features and implications for female thrombotic risk and management. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:295-306.
58. Matsunaga M, Murakami H, Yamakawa K, Isowa T , Kasugai K, Yoneda M, et al. Genetic variations in the serotonin transporter gene linked polymorphic region influence attraction for a favorite person and the associated interactions between the central nervous and immune systems. *Neurosci Lett.*2010;14:211-5.
59. Burkhalter A, Julius D, Frick OL. Temel ve klinik farmakoloji. Yıllar O (Çeviren). I. Cilt, 6. Baskı, istanbul, Melisa Matbaacılık.1995;351–56.
60. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9:41–5.
61. Nathan KI, Musselman DL, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Biology of mood disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (Editors). *Textbook of psychopharmacology.* 2. Baskı, Washington: American Psychiatric Press Inc, 1995;439–78.
62. Breslau N, Lipton RB, Steward WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003;60:1308–12.
63. Semak I, Korik E, Naumova M, Wortsman J, Slominski A. Serotonin metabolism in rat skin: Characterization by liquid chromatography mass spectrometry. *Arch of Biochem and Biophysics* 2004;421:61–6.
64. Saxena S, Carlson D, Billington R, Orley J, Suzanne M Skevington, The WHOQOL Group. The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-BREF): the importance of its items for cross-cultural research. *Quality of Life Research.* 2001;10: 711-21.

65. Topçu B, Saraçlı S, Dursun P, Gazeloğlu C. Akademisyenlerin Yaşam Kaliteleri Üzerine Bir Çalışma: Afyon Kocatepe Üniversitesi Örneği. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2013;2(1):15-19.
66. http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf [Accessed 11 August 2019]
67. Sultan E, Gül S, Erhan E, Hakan B, Caner F. Yaşlılar İçin Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Modülü WHOQOL-OLD: Türkiye Alan Çalışması Türkçe Sürüm Geçerlilik ve Güvenilirlik Sonuçları. Türk Psikiyatri Dergisi. 2010;21(1):37-48.
68. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829–66.
69. Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015;171:625-30.
70. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood. 2016;128(12):1547-54.
71. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. J Thromb Haemost. 2013;11(11):1946-53.
72. Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol. 2003;70(6):353- 57.
73. George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: Results from two randomized, placebo-controlled trials. Br J Haematol. 2009;144(3):409–15.
74. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. J Thromb Haemost. 2006;4:2377-83.
75. Wong RS, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017;130(23):2527-36.
76. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, Mayer B, Arning M, Stone NL. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Br J Haematol. 2013;160(4):538-46.
77. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a populationbased study and literature review. Eur J Haematol. 2009;83(2):83-9.

78. Giun-Yi Hung, Chih-Ying Lee, Hsiu-Ju Yen, Li-Yih Lin, Jiun-Lin Horng. Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. *Transfusion*. 2018;58(11):2712-19.
79. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237–47.
80. Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011;86(5):420–429.
81. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *Am J Hematol*. 2016;91(10):995–1001.

