



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Esansiyel Trombositoz Hastalarında Anksiyete, Depresyon Skorlarının
Hastaların Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit Sayısı, Nötrofil/Lenfosit
Oranı Parametreleri ile İlişkisi**

Dr. Özgür BÖLÜKBAŞI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR
İSTANBUL
MAYIS 2021



ÖNSÖZ

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca öğrenme ve öğretmeye duyduğu tutkuyu büyük bir hayranlıkla izlediğim, asistanı olmayı bir şans ve onur olarak gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a,

Eğitimimde destek ve emeklerini esirgemeyen, eğitim hayatım boyunca tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, bilgisini paylaşma hevesini örnek aldığım sevgili hocalarım Doç. Dr. Erdem DEVECİ ve Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e,

Eğitim hayatım boyunca psikoterapiler konusunda ufkumu geliştiren, bilimsel ve akademik anlamda ilk çalışmalarımı yaptığım, her anlamda desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Onur YILMAZ'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Gülsen Babacan YILDIZ ve Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU'na,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında değerli katkıları bulunan Doç. Dr. Güven Çetin'e,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım Uzm. Dr. Ayşe KURTULMUŞ ÇALIŞ, Uzm. Dr. Selcan ÖNÜR'e, Uzm. Dr. Ali Barlas KOÇAK'a, Dr. Fatma Büşra PARLAKKAYA'ya, Uzm. Dr. Tezer KILIÇARSLAN'a, Uzm. Dr. Telli Zadehgan AFSHORD'a

Asistanlığım sürecinde klinikte beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum çok özleyeceğim Emine AYDOĞDU ve Dr. Zeynep SEÇKİN'e

Bir abla ve dost sıcaklığıyla her anlamda yanımda olan, tez serüvenim boyunca yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Çiğdem Dilek ŞAHBAZ, Doç. Dr. Birsen ELİBOL, Dr. Öğr. Üyesi Ebru HACIOSMANOĞLU'na,

Birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, tıbbi sekreterlerine ve güvenlik görevlilerimize,

Tez yazma sürecimi tüm zorluklarına rağmen keyifle geçmesine yardımcı olan Sanem İLÇE ve minik dostlarım Tote ve Mate'ye,

Hayatım boyunca olduğu gibi tüm eğitim sürecim ve zorlu tez döneminde desteklerini hissettiğim sevgili ailem, annem Ayten BÖLÜKBAŞI, babam Necdi BÖLÜKBAŞI ve biricik ablam Bediha BÖLÜKBAŞI'na

Teşekkür ederim...



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR	X
ÖZET.....	Xi
SUMMARY	Xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Majör Depresif Bozukluk.....	3
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Tanı Ölçütleri	5
2.1.4. Etiyoloji.....	6
2.1.4.1. Monoamin Hipotezi.....	6
2.1.4.2. Nöroendokrin Sistem.....	8
2.1.4.3. Nöroplastisite.....	9
2.1.4.4. Nörotrofik Faktörler	9
2.2. Anksiyete Bozuklukları.....	10
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	10
2.2.2. Epidemiyoloji	11
2.2.3. Etiyoloji.....	12
2.2.3.1. Otonom Sinir Sistemi	12
2.2.3.2. Nörotransmitterler	12
2.2.3.3. Limbik Sistem	13
2.2.3.4. Nöroendokrin Sistem.....	13
2.3. Kronik Myeloproliferatif Neoplazmlar	14
2.3.1. Esansiyel Trombositoz	14
2.3.1.1. Esansiyel Trombositoz Tanı Ölçütleri.....	15
2.3.1.2. Tedavide Kullanılan Ajanlar	16
2.4. Esansiyel Trombositoz Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesi	16

2.5. Depresyon ve Anksiyetede Hematolojik Parametreler	17
2.5.1. Trombosit Sayısı	18
2.5.2. Ortalama Trombosit Hacmi.....	18
2.5.3. Depresyon ve Anksiyetede Nötrofil / Lenfosit Oranı	19
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	20
3.1. Katılımcılar.....	20
3.1.1. Olguların Seçim Ölçütleri	21
3.1.1.1. Dahil Olma Ölçütleri	21
3.1.1.2. Dışlama Ölçütleri	21
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler	21
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu	21
3.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ).....	22
3.2.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE)	22
3.2.4. Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC-QLQ -C30) Version 3.0.....	23
3.3. İstatistiksel Analizler.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Sosyodemografik Veriler	27
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	29
4.3. Hematolojik Parametreler	31
4.4. Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envateri Skorları	32
4.5. Esansiyel Trombositoz Hastalarının EORTC QLQ-30 ile Hayat Kalitesi Değerlendirmesi	34
4.6. Hasta ve Kontrol Grubunun Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi.....	36
4.7. Esansiyel Trombositoz Hastalarında Hematolojik Parametreler, Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri Skorları Ve Hayat Kalitesi Ölçeği Korelasyon Analizi	37
4.8. Hastaların Beck Anksiyete ve Beck Depresyon Skorları ile Fiziksel Aktiviteleri Arasındaki İlişki	39
5. TARTIŞMA	40
5.1. Esansiyel Trombositoz Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Hayat Kalitesi	40
5.2. Hematolojik Parametreler	41
5.3. Fiziksel Aktivite	45
6. SONUÇ	47

KAYNAKLAR	48
-----------------	----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC-QLQ -C30) Version 3.0.....	24
Tablo 2. Grupların sosyodemografik özellikleri	28
Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri	30
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun hematolojik parametre ve crp değerleri	31
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun anksiyete ve depresyon skorları değerlendirmesi	32
Tablo 6. Hasta grubunun hayat kalitesi değerlendirmesi	35
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun fiziksel aktiviteleri.....	36
Tablo 8. Esansiyel Trombositoz Hastalarında Hematolojik Parametreler, Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri ve Hayat Kalitesi Ölçeği Korelasyon Analizi	38
Tablo 9. Hastaların Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Skorları Puanları Ve Fiziksel Aktiviteleri Arasındaki İlişki.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun Beck Anksiyete Ölçeği'nden aldıkları puana göre kişi sayısı dağılımı	33
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun Beck Depresyon Envanteri'nden aldıkları puana göre kişi sayısı dağılımı	33



KISALTMALAR

KMH: Kronik Myeloproliferatif Neoplazm

ET : Esansiyel Trombositoz

PV : Polisitemia Vera

PMF : Primer Myelofibroz

KML : Kronik Myeloid Lösemi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

OTH : Ortalama Trombosit Hacmi

NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı

CRP : C-Reaktif Protein

MDB : Majör Depresif Bozukluk

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

BB: Bipolar Bozukluk

YAB : Yaygın Anksiyete Bozukluğu

EORTC-QLQ-30 : Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği

GSS : Genel Sağlık Skoru

FÖS : Fonksiyonel Ölçek Skoru

SS : Semptom Skoru

BAÖ : Beck Anksiyete Ölçeği

BDE : Beck Depresyon Envanteri

HPA: Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal

HPT: Hipotalamus-Pitüiter-Tiroid

CRH : Kortikotropin serbestleştirici hormon

IL: İnterlökin

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

SSRI : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

ÖZET

Esansiyel Trombositoz Hastalarında Anksiyete, Depresyon Skorlarının Hastaların Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit Sayısı, Nötrofil/Lenfosit Oranı Parametreleri ile İlişkisi

Giriş: Esansiyel trombositoz (ET), en sık tanı alan kronik myeloproliferatif neoplazm (KMN) hastalık grubundandır. KMN hastalarında anksiyete ve depresyon sıklıkla görülmekle birlikte, bu alanlarda yapılan çalışmalar henüz çok kısıtlıdır ve tıbbi ilgi oldukça yetersizdir. Hastaların anksiyete ve depresyon seviyeleri arttıkça, hastaların fiziksel ve duygusal yakınmaları da artmakta ve tedaviye uyumu zorlaşmakta, hastalık seyri kötüleşmekte ve hastaların yaşam kalitesi azalmaktadır. Yaşam kalitesini, psikososyal durum, anksiyete, depresyon, fiziksel ve sosyal işlevsellik ve semptom yükü gibi faktörler olumsuz etkilemektedir.

Diğer yandan, psikiyatri alanında yapılan modern çalışmalarda ruhsal hastalıkların tanı ve seyrinde yordayıcı olarak kullanabilecek biyobelirteçler üzerine çalışmalar hızlanmaktadır. Bunlar arasında en çok öne çıkanlar, ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranıdır (NLO).

Bu prospektif çalışmada, esansiyel trombositoz hastalarının anksiyete ve depresyon skorlarının ve yaşam kalitesinin hastaların hematolojik parametreleri ile ilişkisini incelemek ve bunlar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya esansiyel trombositoz tanısı almış 46 hasta ve 46 sağlıklı kontrol olmak üzere 92 kişi dahil edildi. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC-QLQ) uygulanmıştır ve rutin bakılan hemogram tetkiklerinden trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (OTH), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) değerleri kaydedilmiştir ve veriler analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, hasta grubu ve kontrol grubu anksiyete ve depresyon skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<.001$). Gruplar arasında trombosit sayısı, NLO ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklı gözlenmiştir (*sırasıyla*, $p=<.001$, $p=<.001$ ve $p=<.001$). Ancak, OTH değerleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=.096$).

Hasta grubunda, trombosit sayısı yüksekliği ile BDE aldıkları puan arasında istatistiksel açıdan pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($p = .035$).

Hastaların BAÖ ve BDE skorları ve EORTC-QLQ alt ölçek skorları ile karşılaştırıldığında, genel sağlık skoru (GSS) ve fonksiyonel ölçek skoru (FÖS) ile istatistiksel açıdan ters yönde bir anlamlı ilişki içinde iken, semptom skoru (SS) alt ölçeği ile pozitif yönde bir ilişki içindeydi (*sırasıyla* $p < .001$, $p < .001$, $p < .001$). OTH değeri, BAÖ, BDE, EORTC-QLQ alt ölçekleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. NLO ile EORTC-QLQ semptom ölçeği alt skorları ile istatistiksel açıdan ters yönde anlamlı bir ilişki içindeydi ($p = .033$). BDE skorları, fiziksel aktivite şiddeti ve sıklığı ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki içindedir buna rağmen BAÖ skorları ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (*sırasıyla*, $p = .013$, $p = .154$).

Sonuç: Çalışmamızda, ET hastalarının kontrol grubuna göre anksiyete ve depresyon skorlarının yüksek olduğu ancak psikiyatrik tedavilerinin olmadığı görüldü. Hasta grubunda, trombosit sayısı ile depresyon skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Trombosit sayısının, hastalarda depresif yakınmaları için yordayıcı bir faktör olabileceği görülmektedir. Ayrıca, hastaların NLO değerleri arttıkça hastaların semptom yükündeki artışa ve özellikle işlevsellikte düşmeyle beraber hayat kalitesindeki kötüleşmeye dikkat çekmesi, anksiyete ve depresyon etiyolojisinde sekonder bir sebep olarak gösterilebilir. Daha önceki çalışmalarda depresyon ve yorgunluk ile yüksek ilişki gösterilen bulgularda, yorgunluğun altında yatan sebeplere açıklık getirebilecek niteliktedir. Diğer yandan, ET hastalarının fiziksel aktivite şiddeti ve sıklığı arttıkça, hastaların depresyon skorlarında belirgin bir düşme olduğu gözlenmiştir. Ancak, buna rağmen anksiyete skorlarında bir fark oluşturmamıştır. Bu bulgu, egzersizin depresif yakınmaların azalmasında olumlu bir etkisi olduğu görülürken, kaygıyı azaltmak çok da etkin olmadığını göstermektedir. ET hastalarında trombosit sayısı depresyon açısından yordayıcı bir parametre olarak görülürken, NLO hastaların fiziksel yakınmaları ve buna bağlı ortaya çıkabilecek anksiyete ve depresyon açısından dikkate değerdir.

Anahtar kelimeler: esansiyel trombositoz, trombosit sayısı, depresyon, nötrofil lenfosit oranı, anksiyete, yaşam kalitesi

SUMMARY

The Correlation of Anxiety and Depression Scores with Mean Platelet Volume, Platelet Count and Neutrophil / Lymphocyte Ratio in Patients with Essential Thrombocytosis

Introduction: Essential thrombocytosis (ET) is one of the most frequently diagnosed form of chronic myeloproliferative neoplasm (MPN) disorders. Although anxiety and depression symptoms are common occurrences in MPN patients, the clinical research in the field is very limited and medical attention is considerably inadequate. Increasing levels of anxiety and depression in MPN patients result in increased physical and emotional complaints, hinder patients' adaptation to treatment, worsen the course of the disease and decrease the patients' quality of life. Psychosocial status, anxiety, depression, physical functionality, and symptom burden are among factors that reflect negatively on patients' quality of life.

On the other hand, studies on biomarkers that can be used as predictors in the diagnosis and course of mental illnesses are accelerating in modern studies in the field of psychiatry. The most prominent among these are mean platelet volume (MPV), platelet count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR).

In this prospective study, we aimed to investigate the hematologic parameters and their relationship between anxiety and depression scores and quality of life in patients with essential thrombocytosis.

Method: A total of 92 study participants were included, 46 of those were patients diagnosed with essential thrombocytosis and 46 were healthy controls. Sociodemographic data form, Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI) and European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) were applied to the participants. Their thrombocyte count, MPV and NLR have been recorded in their routine hemogram tests and the data have been analyzed.

Results: In our study, a significant difference was found between the anxiety and depression scores of this group with ET and the control group ($p < .001$). A statistically significant difference was observed between the groups in terms of platelet count, neutrophil / lymphocyte ratio and CRP levels ($p = < .001$, $p = < .001$ and $p = < .001$,

respectively). However, no significant difference was observed in terms of mean platelet volume levels ($p = .096$).

In the ET group, a positive correlation was found between the high platelet count and the BDE scores ($p = .035$). When compared with the BAI and BDI scores of the patients and the EORTC-QLQ subscale scores, there was a statistically significant inverse relationship with the global health (GH) and the physical function (PF) subscale scores, while a positive correlation with the SS subscale was found ($p = <.001$, $p = <0.001$, $p = <0.001$, respectively). There was no statistically significant relationship between MPV value, BAI, BDI, and EORTC-QLQ30 subscales. There was a statistically significant inverse relationship with the NLR and the EORTC-QLQ symptom score ($p = .033$). BDI scores have a statistically significant relationship with the intensity and frequency of physical activity ($p = .013$), however, no statistically significant relationship was found with the BAI scores ($p = .154$).

Conclusion: In our study, it was observed that ET patients had higher anxiety and depression scores compared to the control group, but had no psychiatric treatment. In the patient group, a significant positive correlation was found between the platelet count and depression scores. Platelet count seems to be a predictive factor for depressive complaints in patients. In addition, as the NLR values of the patients increase, the patients drawing attention to the increase in symptom burden and the deterioration in the quality of life, especially with the decrease in functionality, can be shown as a secondary cause in the etiology of anxiety and depression. Findings that showed a high correlation with depression and fatigue in previous studies may explain the underlying causes of fatigue. On the other hand, as the intensity and frequency of physical activity of ET patients increased, it was observed that there was a significant decrease in the depression scores of the patients. However, despite this, it did not make a difference in anxiety scores. This finding shows that while exercise has a positive effect on reducing depressive complaints, it is not very effective in reducing anxiety. While platelet count is seen as a predictive parameter in terms of depression in patients with ET, NLR is remarkable in terms of physical complaints of patients and the anxiety and depression that may arise due to this.

Keywords: essential thrombocytosis, platelet count, depression, neutrophil lymphocyte ratio, anxiety, quality of life

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde ve ülkemizde de olmak üzere, kanser, iskemik kalp hastalıklarından sonra en sık ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer alır. Kanser hastalarında en sık görülen psikiyatrik hastalıklar ise depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarıdır. Psikiyatrik açıdan tedavi edilmeyen kanserli hastaların, tedavi uyumunda bozulma, hastalık seyrinde kötüleşme ve yaşam kalitesinde düşme görülebilir. Aynı zamanda, psikolojik sıkıntıların da eklenmesiyle hastalara ek ekonomik maliyetler de getirmektedir.

Hematolojik kanserlerde depresyonun göreceli olarak sık görülmesi ve klinik olarak eşlik eden bir hastalık olmasına rağmen bu hastalardaki anksiyete ve depresyona gösterilen tıbbi ilgi oldukça yetersizdir[1]. Yapılan bir çalışmada, depresif ve anksiyete yakınmaları olan kanser hastalarının %75'i psikiyatrik açıdan etkin bir yardım almadığı, sadece %5'lik bir kısmı psikiyatri hekimine başvurduğu gösterilmiştir[2]. Üstelik, hastalarla daha çok karşılaşan kanser uzmanlarının bir yandan yoğun poliklinik koşullarında gerekli değerlendirme ve ölçekler külfetli bulmalarından bir yandan da akıl sağlığı konusunda uzmanlaşmamış olmaları bu tanılar gözden kaçırılmalarına sebep olabilmektedir.

Günümüzde, kronik myeloproliferatif neoplazm (KMN) hastalarında anksiyete ve depresyon sıklıkla görülmekle birlikte, bu alanlarda yapılan çalışmalar henüz çok kısıtlıdır. Hastaların tedaviye yanıt ve hastalığın gidişatında önemli etkisi olan anksiyete ve depresyonun etiyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. KMN hastalarında yapılan geniş çaplı güncel bir çalışmada, KMN hastalarında anksiyete ve depresyon görülme sıklığı sırasıyla %31 ve %13 olarak bulunmuş ve bu hastalar arasında en sık etkilenen grubun esansiyel trombositoz (ET) hastaları olduğu bildirilmiştir[3].

Hastaların anksiyete ve depresyon seviyeleri arttıkça, hastaların fiziksel ve duygusal yakınmaları da artmakta ve tedaviye uyumu zorlaşmakta, hastalık seyri kötüleşmekte ve hastaların yaşam kalitesi azalmaktadır. Yaşam kalitesini, psikososyal durum, anksiyete, depresyon, fiziksel ve sosyal işlevsellik ve semptom yükü gibi faktörler olumsuz etkilemektedir.

Diğer yandan, psikiyatri alanında yapılan modern çalışmalarda ruhsal hastalıkların tanı ve seyrinde yordayıcı olarak kullanabilecek biyobelirteçler üzerine çalışmalar hızlanmaktadır. Bunlar arasında en çok öne çıkanlar, ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit sayısı, nötrofil / lenfosit oranıdır(NLO). NLO, psikiyatri dışı hastalıklarda prognoz, mortalite ve morbitide ile ilişki olduğuna dair görüşler ortaya konmuştur [4] ancak henüz psikiyatrik hastalıklar için benzer bir ilişkiye dair çalışmalar kısıtlıdır.

Majör depresyonda trombosit anormalliklerinin altında yatan olası mekanizmaların, trombosit içindeki monoamin ve katekolamin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, plazma 5-HT ve epinefrin konsantrasyonlarındaki artışlar ve trombosit içindeki kalsiyum mobilizasyonundaki artışlarla ilişkili trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir [5].

Anksiyete bozukluklarının altında yatan mekanizma, serotonin mekanizması ile ilişkilendirilmiştir. Vizioli ve ark. sempatik aktivitenin artmasının MPV değerlerinde artışa neden olabileceğini ileri sürmüştür. Serotonin 5-HT_{2A} reseptörleri ve trombositlerdeki ve beyindeki serotonin taşıyıcı reseptörleri aynı gen tarafından kodlanır ve bunun sonucunda, anksiyete bozukluğu olan hastalarda serotonin ile ilişkili trombosit aktivasyonu olabileceği bildirilmiştir [6].

Bipolar bozukluk (BB), majör depresif bozukluk (MDB), şizofreni, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) gibi psikiyatrik hastalıklarda altta yatan inflamatuvar süreçler olduğunu dair kanıtlar artmaktadır. Mevcut kanıtlar, sıklıkla proinflamtuvar belirteçler olan IL-6 ve TNF- α üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak bu biyobelirteçlerin çalışılması pahalı ve zor ulaşılabilir olması sebebi ile alternatif ucuz ve kolay ulaşılabilir belirteçler üzerine çalışmalar hızlanmaktadır. NLO, CRP ile eşdeğer bir inflamatuvar belirteç olarak görülmektedir.

Bu prospektif çalışmada, esansiyel trombositoz hastalarının anksiyete ve depresyon skolarının ve yaşam kalitesinin hastaların hematolojik parametreleri ile ilişkisini incelemek ve bunlar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Majör Depresif Bozukluk

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Depresyon, psikiyatri alanında en sık görülen hastalıklardan biridir [7]. Daha önce kişiye zevk veren ya da rutin etkinliklerden eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla ortaya çıkan, karamsarlık, çökkünlük, elem ve keder duygularıyla seyreden depresif duygudurum ile kendini gösterir. Bu duygular, insanlarda olumsuz yaşam olaylarına karşı yaygın olarak gözlenebilirse de, depresyonda bu duygular hem süregelen, hem de kişinin günlük işlevlerini bozacak şiddette ve yoğunlukta izlenir.

Bunlara ek olarak umutsuzluk, suçluluk düşünceleri, kötümser düşünceler, değersiz hissetme duyguları, kendine öz güvende azalma, tekrarlayıcı ölüm düşünceleri, dikkat ve konsantrasyon güçlüğü, az uyuma ya da çok fazla uyuma, iştahsız olma ve kilo kaybı ya da artmış iştah ve kilo alımı belirtileri görülebilir [8].

Depresyon, hastanın yaşam kalitesini bozmakta, üretkenliğini düşürmekte, kişiler arası ve sosyal ilişki sorunlarına yol açmaktadır. Ayrıca depresyon, intihar, kaza ve kalp damar hastalıkları risklerini arttırması nedeniyle insan kayıplarına ve toplumsal tükenmeye yol açmaktadır [9].

Depresyon sözcüğünün kelime anlamı Latince ‘depressus’ yani ‘alçakta olmak, bastırmak’tan gelmektedir[10]. Hippokrates (M.Ö. 460 - 357), depresyonu bir bozukluk olarak tanımlayan ilk kişidir. Vücut sıvıları olan kara safra, sarı safra, kan ve lenfi duygularla ilişkilendirmiştir. Buna göre, kara safranın fazla olmasını “melainechole” olarak adlandırmış; “acı, gözyaşı ve üzüntünün kaynağı beyindir” şeklinde belirtmiştir [11].

Helenistik dönemde Hippokrates’in bu yaklaşımı kabul görerek devam ettirilmiştir. Galen (M.S. 131-201) melankoliyi çökkünlük ve korku, hayattan hoşnut olmama, diğer insanlardan nefret etme olarak açıklamış ve ailesel ve çevresel etkenlerin rollerine dikkat çekmiştir [12].

Orta çağda, ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tanı ve sınıflandırmasında İslam dünyası ağırlık kazanmıştır. Razi (M.S 864-925) insan yaşantısını birbirinden bağımsız olarak çalışan ama birbirini etkileyen, bitkisel, hayvansal ve mantıksal

şeklinde üç ayrı ruh durumunun oluşturduğunu ileri sürmüştür. Bu ruh durumlarının eksikliği ya da fazlalığının ruh hastalıklarına yol açtığını belirtmiştir. Yine fikirleri dünyaca kabul görmüş olan İbn-i Sina'nın "Tıbbın İlkeleri" isimli eserinde melankoli, taşkınlık ve mani terimleri yer almıştır. 1621 yılında yazılmış olan "melankolinin anatomisi" adlı eserinde Burton, depresif hastaların duygularını, düşüncelerini ve yaşadıkları sıkıntıyı oldukça iyi tanımlamıştır. 19.yy'da. Delasiave "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir [13]. Emil Kraepelin (1856-1929) depresyonun ruhsal bir hastalık olarak tanımlayan kişi olmuştur. 1957 yılında Leonhard ve arkadaşları depresyonu, unipolar ve bipolar olarak ayrı klinik antiteler olarak sınıflandırmışlardır[14].

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra tanımlayıcı psikiyatrinin etkisi azalmış ve klinik görünümün, atak sayısının, tedaviye yanıtın etkili olduğu çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. 1952 yılında DSM-I, 1968 yılında DSM-II ve ICD-8 1980 yılında DSM-III ve ICD-9 kullanılmıştır.1987 yılında ise DSM-III-R geliştirilmiştir. 1990 yılı Mayıs ayında 43. Dünya Sağlık Kongresi'nde onaylanan ICD-10 kodları 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) üye ülkelerinde kullanılmaya başlamıştır. Aynı yılda Amerikan psikiyatri birliğinin hazırlamış olduğu DSM-4 (2000) sınıflamasında "Majör Depresif Bozukluk" tanımı getirilmiş olup, bipolar bozukluk ayrı bir başlık olarak ele alınmıştır. Yine bu sınıflandırmada genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu, madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu şeklinde üç yeni tip tanımlanmıştır. Bu adlandırmalar 2013 yılında "Diagnostical and Statistical Manual" (DSM)-V en son şeklini almıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Depresyon, psikiyatrik hastalıklar içinde yaşam boyu yaygınlığı en yüksek olup; tüm dünyada yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır [15].

Epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre, yaşam boyu görülme prevelansı %5 ile %17 arasında değişmektedir. Kadınlarda görülme oranı erkeklerde görülme oranının iki katıdır[16]. Her yaşta görülebilir ancak orta yaşlarda ve özellikle de 25-44 yaşları arasında daha sık izlenir. Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasına göre, genel

popülasyonda depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3, tüm nüfusta %4 olarak bulunmuştur [17]

MDB tek başına görülebileceği gibi, özellikle kronik hastalıklar ya da kanser hastalarında yaygın olarak görülmektedir[18]. Görülme sıklığı %30 ile %40 arasında değişmektedir. Major depresyon, kanser hastalarında, özbakım, tedaviye uyum, hastalığın seyri ve tedaviye yanıtında olumsuz etkileri vardır [18].

2.1.3. Tanı Ölçütleri

Depresyonun tanımlanması, klinik belirtilerin saptanması ve bir sınıflama sistemine göre tanı koyulmasını içerir. Depresyon tanısı ile kastedilen depresif sendrom tanısıdır. Depresif sendrom tanısı, etiyojiden bağımsız, klinik belirtilere göre koyulan deskriptif bir tanıdır. Bu aşamada psikopatolojik örüntü ayrıntılarıyla tanımlanır. Bu belirtilerin şiddeti ve öyküsü başta olmak üzere, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanır. Klinik tanımlamada depresyon belirtilerinin ve tanı ölçütlerinin bilinmesi önem taşır.

DSM-5 Majör Depresyon İçin Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir.
2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere ilgide belirgin azalma ya da bunlardan artık zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.
3. Kilo vermeye çalışırken çok kilo verme ya da kilo alma.
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon.

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da enerji azlığı.
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.
9. Yineleyici ölüm düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem bir maddenin ya da bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Yeğın depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir [19].

2.1.4. Etiyoloji

Depresyonun etiyolojisinde psikososyal, biyolojik ve genetik faktörlerin yeri büyüktür. Biyolojik etiyolojisi henüz tam olarak açıklanmamış olsa da etiyolojiye yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde en çok aydınlatılmış hipotezler; nörotransmitter, nöropeptit, hormon, epigenetik düzenlemeler ve nöroplastisite üzerinedir.

2.1.4.1. Monoamin Hipotezi

Günümüze kadar yapılmış çalışmalar, depresyon etiyolojisinde sadece biyolojik aminlerin rol oynamadığını göstermiş, reseptör ve gen ekspresyonunun rol oynayan moleküler düzenlemelere yönelmiştir [20]. Serotonin, noradrenalin, dopamin monoaminleri üzerine yapılan hipotezler günümüze kadar daha çok

aydınlatılabilmektedir, bu monoaminlerin yanında asetilkolin, gama aminobitirik asit ve glutamat da depresyonda çalışılan diğer nörotransmitterlerdir.

Serotonerjik Sistem

Serotonerjik sistem, santral sinir sistemi (SSS), raphe nuclues inen ve çıkan yollarından köken alır. SSS serotonerjik etkinliği depresyonda da bozuklukları görülen duygudurumun düzenlenmesi, uyanıklık, dikkat, anksiyete, cinsel davranış, iştah, termoregülasyon, solunum kontrolü, motor tonus, bulantı, ağrı duyusu, agresyon gibi işlevlerle yakından ilişkilidir [21].

En önemli serotonin reseptörleri 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ alt tipleridir. Yapılan çalışmalarda, depresyonun nörobiyolojik açıklaması için “serotonin hipofonksiyonu”na dikkat çekilmektedir. Triptofan hidroksilaz inhibitörü olan “paraklorofenilalanin” gibi aminlerin depresyona sebep olması, serotonin sentezini ve işlevini arttıran selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) bu hipotezi destekleyen ana bulgulardır. Aynı zamanda tedavi görmemiş hastalarda, trombositlerin serotonin geri alımında ve serotonin taşıyıcısına bağlanmada azalma olması, tedavi sonrası artmış serotonin reseptör duyarlılığı ve artmış nörol iletim görülmesi elde edilmiş diğer destekleyici bulgulardır[22].

Serotonerjik hipofonksiyon hipotezinin yanında, “serotonerjik hiperfonksiyon” hipotezinin de olduğunu savunan görüşler vardır. Depresyon tanısı alan hastaların, trombositlerinde azalmış 5-HT gerilimine bağlı, sinaptik aralıkta artmış serotonin ve nörol iletim meydana gelir. Antidepresan etki mekanizması, serotonin gerilim pompasından 5-HT gerilimini arttırarak, sinaptik aralıktaki serotonin miktarını azaltması olan “tianeptin” de sağaltımda kullanılması, serotonin hiperfonksiyonun da depresyonda etkin bir rolü olduğunu göstermiştir [23].

Noradrenalin ve Dopamin Sistemi

Noradrenerjik nöronların büyük bir kısmı, ponstaki locus cereleustan köken alır. Na etkilerini G-proteini bağlantılarına göre üç gruba ayrılan reseptörler yoluyla gösterir. Reseptörlerden α_1 uyanıklık durumu, α_2 presinaptik otoresptör sedasyon, postsinaptik olan ise dikkatin sürdürülmesinde rol alır. Sistemdeki artmış aktivite

tremor, anksiyete, panik atakları tetiklerden, azalmış aktivite depresyon eğilimi yapmaktadır [23].

Depresyon patofizyolojisinde noradrenerjik sistem disfonksiyonun olduğu hipotezi; depresyonlu hastalarda norepinefrin metabolizmasının düşüklüğüne, tirozin hidroksilaz aktivitesinin artmasına ve LC’de norepinefrin taşıyıcı yoğunluğunun azalmasına dayandırılmaktadır[24] .

Dopaminerjik nöronların çoğu ventral mezensefalonda bulunur ve MSS farklı yollarına projekte olur. Bu yollar, tuberoinfundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yollar olarak adlandırılır. Dopamin D1-benzeri (D1 ve D5) ve D2-benzeri (D2, D3, D4) olarak isimlendirilen iki geniş reseptör grubuna bağlanmaktadır. Tüm dopamin reseptörleri adenilat siklaz sinyal yolağı ile bağlantılıdır.

Dopaminin depresyondaki rolüyle ilgili genel kanı, özellikle psikomotor yavaşlaması olan hastalarda daha çok olmakla birlikte dopamin aktivitesinin azaldığı yönündedir. Deney hayvanlarında depresyon tablosunda mezolimbik dopamin aktivitesi bozulmakta, antidepresan ilaç verilmesiyle birlikte dopamin transmisyonu artmaktadır. Serotonerjik nöronların da dolaylı bağlantılarla dopaminerjik nöronları, dopamin düzeyine göre inhibisyon ya da aktivasyon yönünde etkilediği düşünülmektedir [24].

2.1.4.2. Nöroendokrin Sistem

Depresyonda en sık sözü edilen olan endokrin sistemler arasında hipotalamopitüiter-adrenal (HPA) aksı ve hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) aksı vardır. Yapılan çalışmalarda, depresyon hastalarının beyin omurilik sıvısında kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) miktarının arttığı gözlenmiş, CRH uyarımına adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve beta-endorfin cevabında azalma olduğu ve deksametazon süpresyon testinde depresif hastaların %50’sinde kortizol miktarında beklenen inhibisyon görülmediği belirtilmiştir [25]. HPA aksı kronik stres altında sürekli olarak uyarılır ve kortizol salınımı artar. Artmış kortizol miktarı, hipokampal nörojenezi olumsuz yönde etkiler ve atrofiye sebep olur. Depresif bozukluğun oluşumu ve diğer psikiyatrik semptomlarla bu atrofi ile ilişkili bulunmuştur.

Depresyon hastalarında, tirotropin serbestleştirici hormon (TRH)’a tiroid uyarıcı hormon (TSH) yanıtının sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, depresyon hastalarında serbest T4 düzeylerinde artış görülürken, T3 değişikliği görülmemektedir [26].

2.1.4.3. Nöroplastisite

Merkezi sinir sistemi içten ve dıştan gelen uyarılara adaptasyon yeteneğine sahiptir. Bu mekanizma ile, önemli santral fonksiyonların yürütülür, yetersiz adaptasyon sonucunda ise bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir.

Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları; nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksitatuvar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre değişiklikleri ve nörogenezin sekonder olarak baskılanmasını içermektedir[27].

2.1.4.4. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofinler nöronal plastisite için gerekli olan hücre içi moleküllerdir. Nörotrofinler sinaptik nörotransmitter salınımı ve hücreyel uyarılabilirlik için de anahtar mediatörlerdendir. Nörotrofinler serotonin, dopamin, asetilkolin dahil olmak üzere farklı nöronal ağlar ve nörotransmitterler ile karşılıklı olarak etkileşime girmektedir. Bu moleküller çeşitli nedenlerle MSS'de azalma gösterdiklerinde etkiledikleri beyin bölgelerinde nöral atrofi, dejenerasyon ve uyarıcı nörotransmitterlerin kaybı ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zinciri tetiklenmektedir [28].

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) merkezi sinir sisteminde yoğun olarak hipokampus ve serebral kortekste üretilmektedir. Hücreyel uyarılabilirliği ve sinaptik transmisyonu etkileyerek öğrenme ile ilişkili mekanizma olan uzun dönemli potensiyasyon (longterm-potantiation = LTP) gibi sinaptik değişiklikleri ve davranış

adaptasyonunu sağlamaktadır. Periferde ise BDNF'nin büyük bir miktarı trombositlerde depolanmış halde bulunmaktadır. Trombositler BDNF üretimini gerçekleştirememekte fakat MSS'den kan-beyin bariyerini geçerek gelen bu büyüme faktörünü belirli uyarılarla dolaşıma salmaktadır[29].

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), pek çok dokuda endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve damar geçirgenliğini indüklemeye özelliklerine sahip olan anjiogenik bir sitokindir. Stresin hipokampusta VEGF ekspresyonunu azalttığı [35] ve elektrokonvulsif tedavi sonrası VEGF ekspresyonun arttığı bildirilmiştir[27, 30]. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), santral sinir sisteminde büyümeyi kolaylaştırıcı etkileri olan bir polipeptid hormondur. Kronik antidepresan tedavi hipokampustaki IGF-1 protein ekspresyonunu artırmaktadır ve antidepresanlara verilen hücresel cevabın en azından kısmen IGF-1 ile düzenlendiği söylenebilir[30].

Fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), nöron hayatta kalım ve maturasyonunu destekleyen bir progenitör hücre mitojenidir. Astrositler ve hipokampal piramidal hücreler tarafından eksprese edilir. Yapılan çalışmalarda, stres ve glukokortikoidlere maruziyet FGF-2 ekspresyonunu modüle ederek depresyon hastalarında hipokampal morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir[31].

2.2. Anksiyete Bozuklukları

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Anksiyete, kişinin zor bir korku ve endişe duygusudur. Korku, bilinen bir tehlikeye karşı kişinin vücudunda meydana gelen duygusal ve fiziksel değişiklikleri ifade ederken; anksiyete, dışsal somut bir tehlike olmaksızın kişinin yaşadığı kötü bir şey olacak beklenti hissinin eşlik ettiği, fiziksel ve ruhsal belirtileri ifade eder [32]. Çarpıntı, nefes almada zorluk, hızlı hızlı nefes alma, ellerde ve ayaklarda titreme, aşırı terleme, yutkunma güçlüğü, ağız kuruluğu, sık idrara çıkma gibi belirtilerin yanında ruhsal açıdan sıkıntı, heyecan, aniden çok kötü bir şey olacaktıymış hissi gibi belirtiler bulunabilir [33].

İlk olarak M.Ö 3000’lerde Gılgamış destanında anksiyete kavramından bahsedilir. Hippocrates, psikiyatrik bozukluklarla ilgili olan yazılarında “amaçsız anksiyete” olarak konuyu ele almıştır. Anksiyete bozukluklarını detaylı olarak inceleyen ve tanımlayan ilk kişi Freud’dur ve anksiyeteyi kontrol altına alınamayan libidodan kaynaklandığı görüşünü ortaya çıkarmıştır. Ruhsal Bozuklukların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı-V (DSM-V)‘ e göre Anksiyete Bozuklukları şu şekildedir;

- Ayrılma Kaygısı Bozukluğu
- Özgül Fobi
- Agorafobi
- Seçici Konuşmazlık (Mutizm)
- Yaygın Anksiyete Bozukluğu
- Toplumsal Kaygı Bozukluğu (Sosyal Fobi)
- Panik Bozukluğu
- Maddenin veya İlacın Sebep Olduğu Kaygı Bozukluğu
- Başka Bir Sağlık Durumunun Sebep Olduğu Kaygı Bozukluğu
- Tanımlanmış Başka Bir Kaygı Bozukluğu
- Tanımlanmamış Kaygı Bozukluğu [19]

2.2.2. Epidemiyoloji

Anksiyete bozuklukları, en yaygın görülen psikiyatrik hastalıklar arasında yer alır. Yaşam boyu yaygınlık % 13,6-% 28,8 arasındadır. Ortalama başlangıç yaşı 10-25 yaş arasındadır. Kadınlar erkeklere oranla daha fazla kaygı bozukluğuna sahip olmaya eğilimlidir[34]. Amerikan Ulusal Eştanı Çalışması verilerine göre yaşam boyu sıklık oranları kadınlarda %30,5, erkeklerde %19,2 olarak gösterilmiştir. Depresyon ve anksiyete özellikle birinci basamak hekimliğinde sıklıkla bir arada görülürler. Amerika Birleşik Devletleri’nde ruhsal rahatsızlıkların epidemiyolojisiyle ilişkili olarak gerçekleştirilen büyük ölçekli bir çalışma olan Ulusal Ektanı Araştırmasında (NCS) major depresyonu olan hastaların %58’inde ikincil bir anksiyete bozukluğu olduğu aynı şekilde herhangi bir anksiyete bozukluğu olan hastalarında %68’inde ek tanı olarak majör depresyon görüldüğü saptanmıştır [35].

2.2.3. Etiyoloji

Anksiyete bozuklukları etiyojisinde, genetik yatkınlık ve biyolojik ve psikososyal yaşantıların, travmaların yoğun etkileşimi vardır. Günümüzde en çok durulan biyolojik etkenler nörotransmitter hipotezi, otonom sinir sistemi aşırı uyarılması, nöroendokrin sistem ve genetik üzerinedir[34].

2.2.3.1. Otonom Sinir Sistemi

Anksiyete bozukluğu hastalarının otonom sinir sistemlerinde sempatik uyarım artışı, tekrarlayan uyarılara karşı azalmış uyum ve orta şiddette uyarılara artmış yanıt vardır. Sempatik uyarım artışı, vücutta kardiyovasküler, kas, gastrointestinal, solunum sistemlerinde aktivasyona yol açarak, kaygı bozukluğunda görülen taşikardi, baş ağrısı, ishal, solunum sayısında artma gibi belirtilere sebep olurlar[33].

2.2.3.2. Nörotransmitterler

Kaygı bozukluğunda çalışılan başlıca üç nörotransmitter norepinefrin (NE), serotonin ve gama-aminobütirik asit (GABA)'tır.

Norepinefrin

Kaygı bozukluğu hastalarında nöroadrenerjik sistemin düzenlenmesinde yetersizliğe bağlı, ara ara etkinlik artışı görülmesiyle beraber, norepinefrin salınımında artma meydana gelir. Bu artmaya bağlı olarak, hastalarda çabuk irkilme, uykusuzluk, korku yanıtı oluşur. Ayrıca, yapılan çalışmalarda kaygı bozukluğu, özellikle panik bozukluk hastalarında beyin omurilik sıvısında (BOS) ve idrarda artmış nöroadrenerjik metabolit (3-metoksi-4-hidroksifenilglükol) görülmüştür[36].

Serotonin

Akut stres, prefrontal korteks, nucleus accumbens, amigdala ve lateral hipotalamustaki 5-hidroksitriptamin (5-HT) metabolizmasını artırır. Anksiyete bozukluğu hastalarının tedavisinde, 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan buspironun olumlu etkisi de serotonin ile kaygı oluşumu arasındaki bağlantıyı güçlendirmiştir.

GABA

Kaygı bozukluklarının tedavisinde kullanılan benzodiazepinlerin, GABA tip A reseptörlerinde GABA etkinliğini artırması ve kaygı bozukluğu belirtilerine etkili olması, kaygı bozukluğu oluşumdaki anormal GABA A reseptör işlevinin olduğu bulgusunu destekleyen en önemli bulgudur.

2.2.3.3. Limbik Sistem

Limbik sistem yüksek yoğunlukta GABA_A reseptörleri içerir, primatlarda yapılan ablasyon ve stimulasyon çalışmalarında, limbik sistemin korku yanıtında etkileri gösterilmiştir.

2.2.3.4. Nöroendokrin Sistem

Stres yanıtında, kortizol salınımı artar. Artmış kortizol salınımına bağlı olarak, uyanıklık, dikkat ve bellek oluşumu üzerine olumlu etkileri olurken, büyüme, üreme ve bağışıklık üzerine olumsuz etkileri vardır. Hipotalamo-hipofizer- adrenal sistem ile kontrol edilen kortizol salınımının artması, hipertansiyon, osteoporoz, koagülasyon bozuklukları ve sonunda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturur.

2.3. Kronik Myeloproliferatif Neoplazmlar

Kronik myeloproliferatif neoplazmlar (KMN); myeloid serideki neoplastik karakterde kök hücrelerin aşırı proliferasyonu ile karakterize olan, klonal hematopoietik bir grup kök hücre hastalığıdır [37].

Myeloproliferatif neoplazm terimi, ilk defa 1951 yılında Damashek tarafından tanımlanmıştır [38]. MPN grubunda 4 hastalık yer alır: Kronik myeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), primer myelofibrozis (PMF) ve esansiyel trombositemi (ET).

Yapılan araştırmalar sonucunda bu hastalıkların pluripotent kök hücreden gelişen myeloid ve lenfoid öncüllerin klonal çoğalmasıyla gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bu hastalıkların klinik ve laboratuvar bulguları birbirine benzer özellikler göstermektedir[38].

Myeloproliferatif hastalıkların temel özellikleri;

- PV’da artmış eritrosit hacmi,
- ET’de artmış trombosit sayısı
- PMF’de kemik iliği fibrozisidir [39].

2.3.1. Esansiyel Trombositoz

Esansiyel trombositoz, miyeloproliferatif neoplaziler arasında reaktif trombositozun nedenlerinin ve diğer miyeloid hastalıkların ekarte edilmesi ile tanı alan klonal bir hastalıktır[40].

Esansiyel trombositoz, en sık tanı alan KMN’dir. Kemik iliğinde megakaryosit proliferasyonu ve dolaşımda platelet sayısının artışı ile karakterize olduğu bilinmektedir [41]. Görülme oranı yıllık 0,2 – 2,5/ 100.000’dir. Çoğunlukla hastalar belirtisiz olduğu için gerçek sıklığı olasılıkla daha fazladır. ET’li 605 hastanın incelendiği bir araştırmada tanı anındaki ortalama yaş ortalamasının 50 olduğu belirlenmiştir. 20-50 yaş aralığındaki genç kadınlarda insidansın daha yüksek olduğu da bildirilmektedir.

ET tanısında tam kan sayımında uzun süreli trombositoz saptanması önemli bir bulgudur. Tanı için KML, PV gibi KMPN’in ve diğer trombositoz nedenlerinin olmadığı gösterilmesi gerekir. Bu amaçla kan tahlilleri, radyolojik tetkikler, genetik

tahliller ve patolojik incelemeler yapılmaktadır[42]. ET'li hastalarda kemik iliğinde belirgin megakaryosit artışı vardır ve kemik iliği hiperselülerdir. Aspiratlarda artmış ploidiye sahip dev megakaryositler kümeleşmiş olarak gözlemlenir. Çoğunlukla eritroid ve granülositer dizi hiperplazisi vardır. Ayrıca hastalarda hafif fibrozis de görülebilir ve fibrozisin belirgin olması ET aleyhine bir bulgudur[43]. Multilobule büyümüş megakaryositler ve sinüsler boyunca uzanan küçük gruplar halinde kümeler oluşturma eğiliminde olan megakaryositler ET'nin temel bulgusudur. ET'de trombositoz tek başına tromboz riski ile ilişkili değildir [44].

2.3.1.1. Esansiyel Trombositoz Tanı Ölçütleri

Dünya Sağlık Örgütü ET tanı ölçütlerini belirlemiştir. Bu tanı ölçütleri şunlardır [45];

- Platelet sayısının devamlı olarak $\geq 450 \times 10^9/L$ olması,
- Kemik iliği biyopsisinde granülopoez veya eritropoezde belirgin artış olmadan büyük, olgun megakaryosit proliferasyonu,
- PV, PMF, KML, MDS ve diğer myeloid neoplazilerin Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre dışlanmış olması,
- JAK2 mutasyonunun veya diğer klonal işaretlerin varlığının görülmesi ya da JAK2 V617F yokluğunda reaktif trombositozu işaret eden bulguların olmaması.

ET hastalarında yaşam süresi genel popülasyondan belirgin olarak farklılık göstermez[46]. ET tedavi kararı için en önemli adım risk değerlendirmesidir. Tedavi hedefleri, ET ilişkili semptomları iyileştirmek ve yaşam kalitesini düzeltmek, malign dönüşüm ve/veya post-ET miyelofibrozis riskini en aza indirmek, kanama veya trombozu önlemektir.

Tüm bunların yanında, son yıllarda esansiyel trombositozun da dahil olduğu hematolojik maligniteler için kronik tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesini semptom yükünün azaltılması kritik bir konu haline gelmiştir ve tedavinin ana hedeflerinden biri olmuştur [47].

2.3.1.2. Tedavide Kullanılan Ajanlar

Asetilsalisilik asit, düşük doz aspirin, 100 mg/gün rekürren trombotik komplikasyonlar, özellikle digital veya serebrovasküler iskemi geçiren hastalarda efektif adjuvan tedavi olarak tercih edilir.

Hidroksiüre, nonalkilleyici myelosupresif bir ajan olarak hidroksiüre, ET'nin başlangıç tedavisinde oldukça efektiftir. Trombosit sayısını kontrol etmek için gerekli olan doz genellikle 10-30 mg/kg'dır. Kullanılmaya başladıktan 2-6 hafta sonra trombosit seviyelerini düşürür. En önemli yan etkisi ilaca bağlı lökopenidir.

Anagrelid, seçici olarak trombositleri baskılar ve günümüzde birinci basamak tedavi için alternatif bir ajandır. Trombosit sayısını kemik iliği megakaryosit olgunlaşmasını inhibe ederek azaltır.

2.4. Esansiyel Trombositoz Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesi

Kanser hastaları arasında psikiyatrik morbidite de artış olduğu ve psikiyatrik hastalıkların yaygınlığının %9-60 gibi oldukça geniş bir aralıkta değişen oranlarda saptandığı bildirilmiştir. Hematolojik kanserlerde depresyonun göreceli olarak sık görülmesi ve klinik olarak eşlik eden bir hastalık olmasına rağmen bu hastalardaki anksiyete ve depresyona gösterilen tıbbi ilgi oldukça yetersizdir[1]. Yapılan bir çalışmada, depresif ve anksiyete yakınmaları olan kanser hastalarının %75'i psikiyatrik açıdan etkin bir yardım almadığı, sadece %5'lik bir kısmı psikiyatri hekimine başvurduğu gösterilmiştir[2]. Hastalarda anksiyete ve depresyon şiddeti arttıkça, hastaların fiziksel ve duygusal yakınmaları da artmakta ve tedaviye uyumu zorlaşmakta, hastalık seyri kötüleşmekte ve hastaların yaşam kalitesi azalmaktadır. Yaşam kalitesini, psikososyal durum, anksiyete, depresyon, fiziksel ve sosyal işlevsellik ve semptom yükü gibi faktörler olumsuz etkilemektedir.

Güncel bir çalışmaya göre, kanserli hastaların, depresyon ve anksiyete sırasıyla %20 ve %10'unu etkiler[48]. Sistemik gözden geçirme ve meta-analiz verilerine göre, kanser tedavisi gören hastaların üçte ikisinde depresyon ve anksiyete belirtileri

görülmektedir. Depresyon en sık akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserlerde görülmekteyken, anksiyete en sık akciğer, jinekolojik ve hematolojik malignitelerde görüldüğü bildirilmiştir[49].

Myeloproliferatif hastalıklar, hastalığın getirdiği yorgunluk, yaygın kemik ağrısı, halsizlik gibi fiziksel belirtiler, hastanın günlük yaşamını kısıtlayıcı, hastalığın getirdiği ekonomik yük yanında hastaları psikososyal açıdan olumsuz etkilemektedir. Günümüzde, myeloproliferatif hastalarda anksiyete ve depresyon sıklıkla görülmekle birlikte, bu alanlarda yapılan çalışmalar henüz çok kısıtlıdır. Hastaların tedaviye yanıt ve hastalığın gidişatında önemli etkisi olan anksiyete ve depresyonun etiyojisi tam olarak açıklanamamıştır. KMN hastalarında yapılan geniş çaplı güncel bir çalışmada, KMN hastalarında anksiyete ve depresyon görülme sıklığı sırasıyla %31 ve %13 olarak bulunmuş ve bu hastalar arasında en sık etkilenen grubun ET hastaları olduğu bildirilmiştir[3].

2.5. Depresyon ve Anksiyetede Hematolojik Parametreler

Psikiyatrik bozukluklarda tam kan sayımı (TKS) parametreleri hakkında son yıllarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Psikotik bozukluklar ve nevrotik bozukluklarda yapılan çalışmalarda önemli bulgulara ulaşılmıştır. Anksiyete ve depresyon farklı bozukluklar olsa da, klinik bulguları benzerliğinden ve sebep olan genetik ve çevresel faktörlerin yakınlığından her iki bozukluğun beraber görülme sıklığı artmıştır [50].

Anksiyete ve depresyonun etiyojisine yönelik araştırmalar henüz bir netlik kazanmamıştır. Depresyon ve anksiyetenin klinik tanı ve tedavisini kolaylaştıracak biyobelirteçler de günümüzün en sık araştırılan alanlarından biridir ve yapılan çalışmalarda birçok biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerin birlikte olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur[7, 51-54].

2.5.1. Trombosit Sayısı

Platelet olarak da adlandırılan trombositler, üç ana kan hücresinden en küçüğüdür, ortalama 2,5 um normal çapa ve diskoid şekle sahiptir. Trombositlerin çekirdeği yoktur, bunlar megakaryositlerden türetilen ve daha sonra dolaşıma katılan sitoplazma parçalarıdır. Yaklaşık 7-10 gün arasında ömürleri vardır [55]. Merkezi sinir sistemi (MSS) değerlendirmesi en zor sistemlerden biridir. Trombosit sayısı, OTH, plateletkrit gibi trombosit fonksiyon göstergeleri, merkezi serotonerjik işlevleri yansıtır ve bu sebeple trombosit indeksleri beyin serotonerjik fonksiyonlarının penceresi olarak kabul edilir[56]. Trombosit indekslerinin klinik faydası, psikiyatride belirsizliğini korumaktadır; buna rağmen, hematolojik parametreler üzerinde çalışan tüm modern araştırmacılar trombosit indeksleri ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki bağlantıya dair kanıtlar bulmuştur ve bu alanda yapılan çalışmaların sıklığı artmaktadır.

5-HT, MSS nörotransmitteridir ve trombosit agregasyonunda ve vasküler tonusu düzenlemede çok önemli bir role sahiptir. Trombositler ve serotonerjik nöronlar, serotonin hücre içine taşımak ve orada depolamak için aynı serotonin taşıyıcılarını kullanır. Bu hücreler, serotoninin başlıca depo edildiği hücrelerdir. Yapılan çalışmalarda, boyun omurilik sıvısı (BOS) ve trombositlerin serotonin miktarının güçlü bir benzerlik gösterdiği bulunmuştur[57].

2014 yılında yapılan hastane kaynaklı vaka-kontrol çalışmasında, anksiyete ve depresyon belirtileri gösteren hastalarda, kontrol grubuna göre artmış trombosit sayısı ve artmış MPV değerleri bulunmuştur[58]. Post-travmatik stres bozukluğunun (PTSB) oluşum mekanizmasına yönelik yapılan çalışmalarda bozulmuş 5-HT transportu ve trombositlere azalmış afinite gösterilirken[59], PTSB olan bir hastada artmış trombosit sayısına dair vaka bildirimi de yapılmıştır[60].

2.5.2. Ortalama Trombosit Hacmi

Trombosit hacmini gösteren ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit agregasyonu, tromboksan sentezi ve adezyon salınımı gibi artmış trombotik aktiviteyi gösteren bir parametredir. Yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetmezliğinde akut miyokart enfarktüsü (Mİ), iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklarda

OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar depresyonun artan kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar göstermiştir ve depresyon ve panik bozukluk hastalarının yüksek myokardial infarkt riski taşıması da bu ilişki kaynaklı olduğunu ortaya koymaktadır [4].

Depresyonda trombosit anormalliklerine sebep olabilecek biyokimyasal mekanizmalar artmış plazma 5-HT konsantrasyonu ve epinefrine yanıt kaynaklı artmış trombosit fonksiyonu, platelet içindeki artmış kalsiyuma bağlı artmış trombosit mobilizasyonu, 5-HT_{2A} veya alfa-adrenerjik reseptörlerinin upregülasyonu, ikinci haberci sinyal iletimindeki değişiklikler veya trombosit içindeki monoamin ve katekolamin konsantrasyonlarındaki değişiklikler olarak öne sürülmektedir[61].

Ayrıca, anksiyete bileşeni olan panik bozukluk, OKB, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda OTH sık çalışılan biyobelirteçlerdendir, ancak henüz çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar artmış OTH düzeyi gösterirken, bazı çalışmalar da azalmış OTH düzeyi gösterilmiştir[62, 63].

2.5.3. Depresyon ve Anksiyetede Nötrofil / Lenfosit Oranı

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), nötrofil mutlak sayısının lenfosit mutlak sayısına bölünmesi ile elde edilen periferik inflamasyonu gösteren düşük maliyetli bir belirteçtir[64]. Nöroimmun hastalıklarda, kronik inflamasyonu göstermesi için kullanılmasının yanı sıra, birçok psikiyatrik hastalıkta (bipolar bozukluk, depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu) çalışılmış bir parametredir. Ayrıca, diğer lökosit ve inflamasyon belirteçleri olan IL-6, TNF-alfa ve CRP gibi değerlerden daha bilgi verici olduğu varsayılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, depresyon ve anksiyetenin patofizyolojisinde altta yatan inflamatuvar süreçlerin olduğuna dair bulgular, bu alanda yapılan çalışmaların çeşitliliğini arttırmıştır[54, 65, 66]. Beyin hücreleri stres ve akut durumlar karşısında nöroinflamasyonu tetikler ve artmış inflamatuvar yanıt hücre hasarına, hücre ölümüne ve fonksiyonel yetersizliklere sebep olur[67]. İnflamatuvar yanıt kronikleşirse, inflamasyon ve sitokinler majör depresyon, anksiyete bozukluğu gibi nöropsikiyatrik hastalıkların ve davranışsal bozuklukların olmasına yol açabilmektedir[68].

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.10.2020 tarihinde 10/31 karar no ile onaylanmıştır.

3.1. Katılımcılar

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran ve hematoloji uzman hekimi tarafından yapılan fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre esansiyel trombositoz tanısı alan ve/veya daha önce tanı almış ve kontrole gelen 46 hasta ve Bezmialem Kan Merkezi'ne kan bağıışı için başvuran ve hasta grubu ile benzer sosyo-demografik özelliklere sahip ve hiçbir dahili hastalığı olmayan ve kendisinde ve/veya ailesinde psikiyatrik bozukluğu olmayan 46 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

Çalışmada hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi psikiyatri kliniğinde değerlendirildi. Hasta grubuna, yazarlar tarafından geliştirilen sosyodemografik veri formu, ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-C30) uygulandı. Kontrol grubuna ise de sosyodemografik veri formu, BAÖ ve BDE uygulandı..

Katılımcıların rutin hemogram tetkikleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Katılımcılar, psikiyatri kliniğinde değerlendirildikten sonra, laboratuvar sonuçlarında çalışmamızda inceleyeceğimiz hemogram parametreleri (ortalama trombosit hacmi, trombosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı) kaydedildi.

3.1.1. Olguların Seçim Ölçütleri

3.1.1.1. Dahil Olma Ölçütleri

1. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış esansiyel trombositoz tanı ölçütlerine göre esansiyel trombositoz tanısı almış olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. Okur yazar olmak
4. Çalışma tanımı ve prosedürlerin tam olarak açıklanmasının ardından yazılı onam vermiş olmak

3.1.1.2. Dışlama Ölçütleri

1. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak
2. Mental retardasyon
3. Psikotik bozukluklar
4. Alkol ve madde bağımlılığı
5. Akut enfeksiyonlar
6. Otoimmün hastalıklar
7. Bilinç kaybının olduğu kafa travması ve diğer nörolojik bozukluklar
8. Gönüllü onam vermeyenler
9. Okur yazar olmayanlar

3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu

Tarafımızca hazırlanan ve hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim ve çalışma durumu, ekonomik gelir seviyesi gibi sosyodemografik özellikleri ile hastalık başlangıç yaşı, süresi, şu anda kullanmakta oldukları ve geçmişte kullandıkları tedaviler, psikiyatrik tedavi geçmişi ve diğer tıbbi hastalıklar, alkol/sigara/madde kullanım durumları, fiziksel aktivite şiddeti ve sıklığı ve esansiyel trombositoz

hastalarında yaygın görülen fiziksel semptomları içeren sosyodemografik ve klinik veriler formu tüm katılımcılara uygulandı.

3.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Bireyin son bir haftada belli belirtilerden ne kadar rahatsız olduklarını ölçmeyi amaçlayan ölçek 21 maddeden oluşmaktadır. Her bir maddenin 0-3 arasında puanlandığı 4'lü Likert tipi bir ölçektir. 1988 yılında Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Toplam skor üzerinden 0-7 puan minimal, 8-15 puan hafif, 16-25 puan orta ve 26-63 puan şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri olduğunu göstermektedir. Ölçekten alınabilecek puanlar 0-63 arasında değişmekte ve toplam puanın yüksekliği yaşanan anksiyetenin yüksekliğini göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [69, 70].

3.2.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Depresyonda görülen bilişsel, duygusal, somatik ve motivasyonel belirtileri ölçmek amacıyla kullanılan bir öz bildirim ölçeğidir. Depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin özgün formu Beck ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır. Beck Depresyon Envanteri formunda 21 belirti kategorisinin her biri için 0-3 puan arasında dört seçenek vardır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Depresyonun şiddeti 4 derecede değerlendirilir; 5-9 puanlar arası normal, 10-18 puanlar arası hafif-orta, 19-29 puanlar arası orta şiddetli ve 30-63 puanlar arası şiddetli depresyonu belirlemektedir. Ülkemizde üniversite öğrencileri için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır ve kesme puanının 17 olarak kabul edildiği bildirilmiştir [71].

3.2.4. Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC-QLQ -C30) Version 3.0

EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) hayat kalitesi ölçeği myeloproliferatif hastalıklar için spesifik bir anket olmayıp kanserli hastalarda tüm dünyada yaygın kullanılan bir hayat kalitesi anketidir. Bu ölçek Genel Sağlık Durumu Ölçeği (GSS), Fonksiyonel Ölçek (FS), Semptom Ölçeği (SS) olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır [71, 72]. Toplam 30 sorudan oluşmaktadır. 15 sorudan oluşan fonksiyonel ölçekte; fiziksel fonksiyon (1–5), uğraş fonksiyonu (6 ve 7), duygusal fonksiyon (21–24), kavrama fonksiyonu (20 ve 25), sosyal fonksiyon (26 ve 27) soruları ile temsil etmekte olup günlük hayatını sürdürme fonksiyonları sorgulanmaktadır (Tablo 1).

13 sorudan oluşan semptom ölçeğinde;
yorgunluk (10,12,18),
bulantı ve kusma (14,15),
ağrı (9,19),
nefes darlığı (8),
uykusuzluk (11),
iştah kaybı (13),
konstipasyon (16),
diyare (17),
mali zorluklar (28) soruları ile araştırılmakta olup hastanın hayat kalitesini etkileyen spesifik semptomlar ortaya konulabilmektedir (Tablo 1).

Son iki soru (29,30) genel sağlık durum ölçeğini temsil etmekte olup hastanın bir bütün olarak kendi hayat kalitesini değerlendirmesini gösterir (Tablo 1).

Fonksiyonel ve semptom ölçeklerini gösteren 28 soruda, her soru için hiç (1 puan), biraz (2 puan), oldukça (3 puan), çok (4 puan) şeklinde dört seçenek vardır. Genel sağlık ölçeğinde ise çok kötü ve mükemmel arası 1'den 7 puana kadar olan seçenekler vardır.

Tablo 1. Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC-QLQ -C30) Version 3.0

	Ölçek	Soru Sayısı	Aralık	Versiyon 3.0 soru no	Fonksiyonel Ölçek
Genel Sağlık Durumu					
Genel Sağlık Durumu	GHS	2	6	29,3	
Fonksiyonel Ölçek	FS				
Fiziksel Fonksiyon	PF	5	3	1,2,3,4,5	F
Uğraş Fonksiyonu	RF	2	3	6,7	F
Duygusal Fonksiyon	EF	4	3	21,22,23,24	F
Kavrama Fonksiyonu	CF	2	3	20,25	F
Sosyal Fonksiyon	SF	2	3	26,27	F
Semptom Ölçeği					
Yorgunluk	FA	3	3	10,12,18	
Bulantı ve Kusma	NV	2	3	14,15	
Ağrı	PA	2	3	9,19	
Nefes Darlığı	DY	1	3	8	
Uykusuzluk	SL	1	3	11	
İştah Kaybı	AP	1	3	13	
Konstipasyon	CO	1	3	16	
Diyare	DI	1	3	17	
Mali Zorluklar	FI	1	3	28	

Fonksiyonel ve semptom ölçeklerini gösteren 28 soruda, her soru için hiç (1 puan), biraz (2 puan), oldukça (3 puan), çok (4 puan) şeklinde dört seçenek vardır. Genel sağlık ölçeğinde ise çok kötü ve mükemmel arası 1'den 7 puana kadar olan seçenekler vardır.

Fonksiyonel skor, semptom skoru ve genel sağlık durumu skoru aşağıdaki formüllerle hesaplanmaktadır:

Fonksiyonel skor (FS) hesaplanırken hastanın 15 sorudan aldığı toplam puan, toplam soru sayısına (15) bölünerek ham skor (HS) hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir.

Bu değerler kullanılarak;

$FS = (1 - (HS - 1) / \text{aralık}) \times 100$ formülü ile hesaplanır.

Fonksiyonel ölçekte sosyal fonksiyon skoru (SFS) hesaplanırken hastanın 26 ve 27. sorulardan aldığı toplam puan, toplam soru sayısı olan 2'ye bölünerek ham skor (HS) hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir. Bu değerler ile;

$SFS = (1 - (HS - 1) / \text{aralık}) \times 100$ formülü ile saptanır.

Semptom skoru (SK) hesaplanırken 13 sorudan alınan toplam puan, toplam soru sayısına (13) bölünerek ham skor (HS) hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir. Bu değerler ile;

$SK = ((HS - 1) / \text{aralık}) \times 100$ formülü ile hesaplanır.

Semptom ölçeğinde yorgunluk skoru (FAS) hesaplanırken hastanın 10,12 ve 18. sorulardan aldığı toplam puan, toplam soru sayısına 3'e bölünerek ham skor (HS) hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir. Bu değerler ile;

$FAS = ((HS - 1) / \text{aralık}) \times 100$ formülü ile hesaplanır.

Genel Sağlık Skoru (GSS) hesaplanırken son iki sorudan alınan toplam puan, toplam soru sayısına (2) bölünerek ham skor (HS) hesaplanır, bu iki sorudaki en yüksek puan (7) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (6) aralık değerini verir. Bu değerler ile;

$GSS = ((HS - 1) / \text{aralık}) \times 100$ formülü ile hesaplanır [73, 74].

3.3. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) sürüm 25.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapılmıştır. Sürekli verilerin dağılım özellikleri Shapiro Wilk testi ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farkın değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımsız üç ya da daha fazla grup karşılaştırılmasında veri normal dağılıma sahipse ANOVA normal dağılıma sahip değilse Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan değişkenlerin post-hoc karşılaştırmaları Bonferroni ya da Dunn testi ile yapılmıştır. İki bağımsız grup kıyaslamaları normal dağılıma sahip değişkenler için t testi normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Nümerik değişkenler arasındaki korelasyonlar normal dağılım gösterenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi 0.05 kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya 46 esansiyel trombositoz tanılı hasta ve 46 gönüllü kontrol olmak üzere toplam 92 kişi dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri *Tablo-2*'de özetlenmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 48.50 (20-65), kontrol grubunun yaş ortalaması 42(19-57) idi. Hasta grubunda kadınların sayısı 38(%82.6), kontrol grubunda 32(%69.6) idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı bir fark bulunurken ve cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (*sırasıyla* $p < .001$, $p = .143$).

Hasta grubunda katılımcıların 37'si (%80.4), kontrol grubunda katılımcıların 24'ü (%52.2) evli idi ($p = .13$). Hasta grubunda katılımcıların 41'i (%89.1) ailesiyle beraber yaşıyorken, kontrol grubunda katılımcıların 44'ü (%95.7) ailesiyle beraber yaşamaktaydı.

Hasta grubunda katılımcıların 27'si (%58.7) ilkokul mezunu, 7'si (%15.2) üniversite mezunu iken, kontrol grubunda katılımcıların 11'i (%23.9) ilkokul , 21'i (%45.7) üniversite mezunu idi. Gruplar arasında eğitim düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p = .001$).

Hasta ve kontrol grubunda sigara ve alkol kullanımı, gelir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (*sırasıyla* $p = .18$, $p = .293$, $p = .270$).

Hasta grubunda katılımcıların 18'i (%39.1), kontrol grubunda katılımcıların 37'si (%78.3) çalışmaktaydı. Gruplar arasında düzenli iş açısından istatistiksel anlamda anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p < .001$).

Tablo 2. Grupların sosyodemografik özellikleri

	H(n:46)	K (n:46)	p	U/χ ²
Cinsiyet				
Kadın	38(%82.6)	32(%69.6)	0.143	2.151
Erkek	8(%17.4)	14(%30.4)		
Yaş (yıl)	48.50(20-	42(19-57)	< .001	602
Medeni durumu(%)				
Evli	37(%80.4)	24(%52.2)	.013	8,23
Bekar	9(%19.6)	22(%47.8)		
Kimlerle yaşıyor(%)				
Yalnız	5(%10.9)	2(%4.3)	1.392	0.434
Ailesiyle	41(%89.1)	44(%95.7)		
Eğitim durumu(%)				
İlköğretim	27(%58.7)	11(%23.9)	<.001*	13.9
Lise	12(%26.1)	14(%30.4)		
Üniversite	7(%15.2)	21(%45.7)		
Sigara(%)				
Var	12(%26.1)	24(%52.2)	.018	6.571
Yok	34(%73.9)	22(%47.8)		
Alkol(%)				
Var	7(%15.2)	11(%23.9)	.293	1.105
Yok	39(%84.8)	35(%76.1)		
Gelir düzeyi(%)				
<2500 tl	2(%4.4)	4(%8.7)	.270	3.672
2500-5000 tl	35(%76.1)	27(%58.7)		
>50000 tl	9(%19.6)	15(%32.6)		
Düzenli iş(%)				
Çalışıyor	18(%39.1)	36(%78.3)	<.001	29,9
Çalışmıyor	28(%60.9)	10(%21.7)		

χ²: Ki-kare testi U: Mann- Whitney U H: Hasta K: Kontrol

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların klinik özellikleri *Tablo-3* 'te verilmiştir. Hastaların ortalama hastalık süresi $6,35 \pm 4.04$ yıldır. Hastaların 18'i (%39.1) sadece asetilsalisilik asit, 24'ü (%52.2) asetilsalisilik asit ve hidroksiüre, 3'ü (%6.5) asetilsalisilik asit ve anagrelid, 1'i (%2.2) asetilsalisilik asit, hidroksiüre ve anagrelid kombinasyonunu kullanmaktaydı.

Hastaların 19'unun (%41.3) daha önce ruhsal bir hastalık öyküsü vardı ve 15'i (%32.6)'sı daha önce psikiyatrik tedavi öyküsü mevcuttu. Hastaların hiçbirisi aktif olarak bir psikiyatri tedavi görmemekteydi.

Hastaların 40'ı (%87) yorgunluk, 14'ü (%30.4) erken doyma, 16'sı (%34.8) karında rahatsızlık hissi, 23'ü (%50) hareketsizlik, 28'i (%60.9) odaklanamama, 21'i (%45.7) gece terlemesi, 18'i (%39.1), 28'i (%60.9) yaygın kemik ağrısı, 6'sı (%13) ateş, 9'u (%19.6) son altı ayda kilo kaybı belirtileri vardı.

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD / N(%)
<i>Hastalık Süresi (yıl)</i>	6,35 $\pm$ 4.04
<i>Daha önce ruhsal hastalık öyküsü</i>	
<i>Var</i>	19(%41.3)
<i>Yok</i>	27 (%58.7)
<i>Daha önce psikiyatrik tedavi öyküsü</i>	
<i>Var</i>	15 (%32.6)
<i>Yok</i>	31(%67.4)
<i>Aktif psikiyatrik tedavi görenler</i>	
<i>Evet</i>	0
<i>Hayır</i>	46 (%100)
<i>Mevcut esansiyel trombositoz tedavisi</i>	
<i>Asetilsalisilik asit</i>	18(%39.1)
<i>Asetilsalisilik asit + Hidroksiüre</i>	24(%52.2)
<i>Asetilsalisilik asit + Anagrelid</i>	3(%6.5)
<i>Asetilsalisilik asit + Hidroksiüre + Anagrelid</i>	1(%2.2)
<i>Myeloproliferatif Neoplazm Belirtileri</i>	
<i>Yorgunluk</i>	40(%87)
<i>Erken doyma</i>	14(%30.4)
<i>Karında rahatsızlık hissi</i>	16(%34.8)
<i>Hareketsizlik</i>	23(%50)
<i>Odaklanamama</i>	28(%60.9)
<i>Gece terlemesi</i>	21(%45.7)
<i>Yaygın kemik ağrısı</i>	28(%60.9)
<i>Ateş</i>	6(%13)
<i>Kilo kaybı (son altı ayda)</i>	9(%19.6)
<i>Kaşıntı</i>	18(%39.1)

sd: standard deviation

4.3. Hematolojik Parametreler

Hasta ve kontrol gruplarının trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve CRP düzeyleri *Tablo-4*'te verilmiştir. Gruplar arasında ortalama trombosit hacmi düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p = .096$). Trombosit sayısı, nötrofil/ lenfosit oranı ve CRP düzeyleri ise gruplar arasında farklılık göstermekteydi (*sırasıyla*, $p < .001$, $p < .001$ ve $p < .001$).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun hematolojik parametre ve C-reaktif protein değerleri

	HASTA (N:46)	KONTROL (N:46)		
	ORTALAMA $\pm$ SD MEDYAN(MİN- MAX)	ORTALAMA $\pm$ SD MEDYAN(MİN- MAX)	p	T/U
<i>Trombosit Sayısı</i>	510.50 (250-1321)	252.5 (156-369)	<.001	U: 42
<i>OTH</i>	7,41 $\pm$ 1.30	7.85 $\pm$ 1.18	.096	T: 1.684
<i>NLO</i>	2.64 $\pm$ 1.30	1.57 $\pm$ 0.70	<.001	T: 4.899
<i>CRP</i>	1.13 (0-50)	0.15(0-19)	<.001	U: 544

U: Mann-Whitney U Hasta K: Kontrol OTH: Ortalama trombosit hacmi NLO: Nötrofil/lenfosit oranı CRP: C-reaktif protein

4.4. Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envateri Skorları

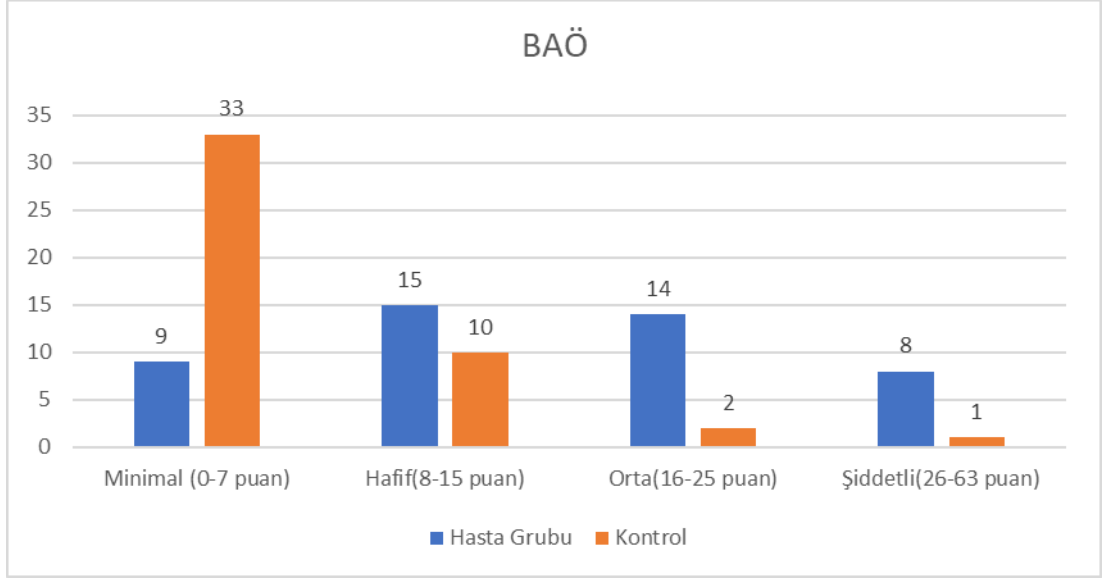
Hasta ve kontrol gruplarının Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envateri toplam skorları Tablo-5'te gösterilmiştir. Hasta grubunun BAÖ total medyan skoru 14 (3-16), kontrol grubunun total medyan skoru 4 (0-27) puandır. Gruplar arasında anksiyete ve depresyon skorları bakımından istatistiksel açısında anlamlı bir fark bulunmuştur (*sırasıyla*, $p = <.001$ ve $p = <.001$).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun anksiyete ve depresyon skorları değerlendirmesi

	HASTA (N:46)	KONTROL (N:46)		
	MEDYAN (MİN-MAX)	MEDYAN (MİN-MAX)	P	U
BAÖ toplam skor	14 (3-36)	4 (0-27)	<.001	304,5
BDE toplam skor	15.50 (3-40)	4 (0-21)	<.001	182,5

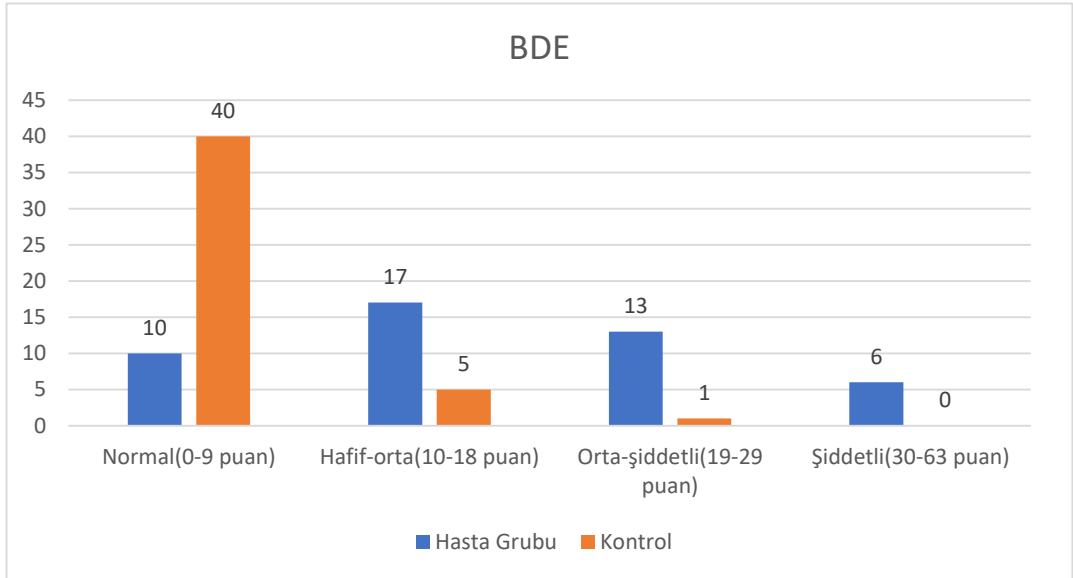
U: Mann Whitney BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği BDE: Beck Depresyon Envateri

Hasta ve kontrol grubunun BAÖ'den aldıkları puana göre minimal anksiyete (0-7), hafif anksiyete (8-15), orta anksiyete (16-25) ve şiddetli anksiyete (26-63) dağılımları *Şekil 1* 'de gösterilmiştir. Hasta grubunda 9 kişide minimal, 15 kişide hafif, 14 kişi orta ve 8 kişide şiddetli anksiyete vardı. Kontrol grubunda ise, 33 kişide minimal, 10 kişide hafif, 2 kişide orta 1 kişide şiddetli anksiyete belirtileri vardı.



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun Beck Anksiyete Ölçeği'nden aldıkları puana göre kişi sayısı dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun BD ölçeğinden aldıkları puana göre normal (0-9), hafif-orta depresyon (10-18), orta-şiddetli depresyon (19-29), şiddetli depresyon (30-63) dağılımları Şekil 2'de gösterilmiştir. Hasta grubunda 10 kişide normal, 17 kişide hafif-orta, 13 kişide orta-şiddetli, 6 kişide şiddetli depresyon vardı. Kontrol grubunda ise 40 kişi normal, 5 hafif-orta, 1 kişide orta-şiddetli belirtileri var iken hiçbirinde şiddetli depresyon belirtisi yoktu.



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun Beck Depresyon Envanteri'nden aldıkları puana göre kişi sayısı dağılımı

4.5. Esansiyel Trombositoz Hastalarının EORTC QLQ-30 ile Hayat Kalitesi Değerlendirmesi

Esansiyel trombositoz hastalarının EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) değerlendirmesi Tablo 6.'da gösterilmiştir.

Hastaların genel sağlık skoru ortalaması 52.7 ± 23 ; fonksiyonel skor ortalaması 72.46 ± 16.1 , fonksiyonel alt ölçeklerinden aldıkları ortalama puanlar; fiziksel fonksiyon 65.07 ± 21.23 , rol fonksiyonu 93.47 ± 14.68 , emosyonel fonksiyon 70.1 ± 26.6 , bilişsel fonksiyon 67.39 ± 28.5 , sosyal fonksiyon 81.15 ± 25.2 ; semptom ölçeğinden aldıkları ortalama puan 28.6 ± 16.29 , semptom skoru alt ölçeğinden belirtilere göre aldıkları puan sırasıyla halsizlik 51.4 ± 27.4 , bulantı-kusma 5.43 ± 13.63 , ağrı 38.04 ± 29.95 , dispne 17.39 ± 26.04 , uykusuzluk 43.47 ± 36.42 , iştah kaybı 13.76 ± 28.61 , kabızlık 21.01 ± 30.10 , diyare 6.52 ± 15.1 ve maddi zorluk 28.26 ± 22.18 olarak bulundu.

Tablo 6. Hasta grubunun Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC-QLQ-C30) değerlendirmesi

	ORTALAMA	± SD
<i>Genel Sağlık Skoru</i>	52,7	23
<i>Fonksiyonel Skor</i>	72,46	16,1
<i>Fiziksel fonksiyon</i>	65,07	21,23
<i>Rol fonksiyonu</i>	93,47	14,68
<i>Emosyonel fonksiyon</i>	70,1	26,6
<i>Bilişsel fonksiyon</i>	67,39	28,53
<i>Sosyal fonksiyon</i>	81,15	25,9
<i>Semptom Skoru</i>	28,6	16,29
<i>Yorgunluk</i>	51,4	27,4
<i>Bulantı-kusma</i>	5,43	13,63
<i>Ağrı</i>	38,04	29,95
<i>Dispne</i>	17,39	26,04
<i>Uykusuzluk</i>	43,47	36,42
<i>İştah kaybı</i>	13,76	28,61
<i>Kabızlık</i>	21,01	30,1
<i>Diyare</i>	6,52	15,1
<i>Maddi zorluk</i>	28,26	22,18

EORTC-QLQ-C30: Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği

Her bir alt boyut için min-max değerleri 0-100 olarak bulunmuştur

4.6. Hasta ve Kontrol Grubunun Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi

Hasta ve kontrol grubunun fiziksel aktivite değerlendirilmesi *Tablo 7*'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun fiziksel aktiviteleri

	HASTA (N:46) N (%)	KONTROL (N:46) N (%)
<i>Haftada 1-3 kez ağır egzersiz ya da yarışmalı spor</i>	0	0
<i>Haftada 4 günden fazla egzersiz, ağır bahçe işleri ya da benzeri aktivite</i>	2 (%4.3)	6 (%13.0)
<i>Haftada 4 günden fazla yürüyüş, bisiklet sürme, hafif bahçe işleri ve benzeri aktivite</i>	23 (%50)	18 (%39.1)
<i>Kitap okuma, televizyon izleme, oturarak iş yapma</i>	15 (%32.6)	18 (%39.1)
<i>Fiziksel aktivite yok</i>	6 (%13.0)	4 (%8.7)
	χ^2: 3.193	p= .362

H: Hasta K: Kontrol χ^2 : Ki-kare testi p< .05

Hasta grubunda ve kontrol grubunda fiziksel aktivite karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= .362). Hasta ve kontrol grubunda bulunan katılımcıların hiçbiri haftada 1-3 kez ağır ya da yarışmalı spor yapmamaktadır. Hasta grubunda 2 kişi (%4.3), kontrol grubunda 6 kişi(%13) ve haftada 4 günden fazla egzersiz, ağır bahçe işleri ya da benzeri aktivite yapmaktaydı. Hasta grubunun 23'ü (%50), kontrol grubunun 18'i (%39.1) haftada 4 günden fazla yürüyüş, hafif bahçe işleri ve benzeri aktivite yapmaktaydı. Hasta grubunun 15'i (%32,6), kontrol grubunun 18'i (%39.1) oturarak iş yapma, kitap okuma, televizyon izleme ve benzeri aktivite yapmaktaydı. Fiziksel aktivitesi olmayanlar hasta grubunda 6 kişi (%13), kontrol grubunda 4 kişi (%8.7) idi

4.7. Esansiyel Trombositoz Hastalarında Hematolojik Parametreler, Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri Skorları Ve Hayat Kalitesi Ölçeği Korelasyon Analizi

Esansiyel trombositoz hastalarında hematolojik parametreler, BAÖ ve BDE skorları ve EORTC-QLQ-C30 ölçeği alt ölçek skorları arasındaki ilişkinin Spearman korelasyon analizi Tablo 8’de gösterilmiştir.

Hasta grubunda trombosit sayısı yüksekliği ile BDE skorları birbiriyle istatistiksel açıdan pozitif yönde ilişki içindedir, hastaların trombosit sayısı arttıkça depresyon skorlarında da pozitif yönde bir artış gösterdiği söylenebilir ($p = .035$). Trombosit sayısı, BAÖ puanları ve EORTC-QLQ30 ölçeği alt skorları ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki içinde bulunmamaktaydı.

OTH değeri, BAÖ, BDE, EORTC-QLQ30 alt ölçekleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. NLO ile EORTC-QLQ fonksiyonel ölçek skoru ile istatistiksel açıdan ters yönde anlamlı bir ilişki içindeydi, NLO arttıkça, hastaların fiziksel, sosyal bilişsel ve emosyonel işlevselliklerinde azalma olduğu söylenebilir söylenebilir ($p = .033$).

Hastaların CRP değerleri ile BAÖ, BDE ve EORTC-QLQ puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastaların BAÖ ve BDE’den aldıkları puan ve EORTC-QLQ alt ölçek skorları ile karşılaştırıldığında, GSS ve FÖS alt ölçek puanları ile istatistiksel açıdan ters yönde bir anlamlı ilişki içinde iken, SS alt ölçeği ile pozitif yönde bir ilişki içindeydi (sırasıyla $p = <.001$, $p = <.001$, $p = <.001$). Hastaların anksiyete ve depresyon yakınmaları arttıkça, genel sağlık düşüncesi ve fiziksel, emosyonel, bilişsel ve sosyal işlevselliklerinde azalma görüldüğü ve hastalık semptomlarında artış olduğu söylenebilir.

Tablo 8. Esansiyel Trombositoz Hastalarında Hematolojik Parametreler, Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri ve Hayat Kalitesi Ölçeği Korelasyon Analizi

		BAÖ	BDE	GSS	FÖS	SS
Trombosit Sayısı	<i>r</i>	0,031	,312	-0,238	-0,199	0,219
	<i>p</i>	0,84	0,035	0,111	0,186	0,144
OTH	<i>r</i>	-0,178	-0,101	0,122	0,185	-0,2
	<i>p</i>	0,236	0,503	0,419	0,218	0,183
NLO	<i>r</i>	0,23	0,218	-0,185	-,315	0,281
	<i>p</i>	0,123	0,146	0,218	0,033	0,058
CRP	<i>r</i>	0,055	0,149	-0,153	-0,171	0,173
	<i>p</i>	0,715	0,323	0,309	0,257	0,251
BAÖ	<i>r</i>		,651*	-,605*	-,685*	,698*
	<i>p</i>		< .001*	< .001*	< .001*	< .001*
BDE	<i>r</i>	,651*		-,686*	-,667*	,693*
	<i>p</i>	< .001*		< .001*	< .001*	< .001*

OTH: Ortalama Trombosit Hacmi NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı CRP: C-reaktif protein BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği BDE: Beck Depresyon Envanteri GSS: Genel Sağlık Skoru FÖS: Fonksiyonel Ölçek Skoru SS : Symptom Skoru *r*: Spearman korelasyon katsayısı *p* < .05; **p* < ,001; *r* için *p* değerleri > 0,05 anlamlı değerler koyu gösterilmiştir diğer *r* için *p* değerleri > .001 *r* * ile gösterilmiştir.

Hastaların BAÖ ve BDE skolarının ilişkisi incelendiğinde, birbiriyle istatistiksel açıdan pozitif yönde bir ilişki saptandı (*p* = < .001) Hastaların anksiyete yakınmalarının arttıkça, depresif yakınmalarının da artış gösterdiği söylenebilir.

4.8. Hastaların Beck Anksiyete ve Beck Depresyon Skorları ile Fiziksel Aktiviteleri Arasındaki İlişki

Esansiyel trombositoz hastalarının BAÖ ve BDE skroları ile fiziksel aktiviteleri arasındaki ilişki Tablo. 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Skorları Puanları ve Fiziksel Aktiviteleri Arasındaki İlişki

	<i>4 günden fazla ağır egzersiz</i>	<i>4 günden fazla hafif egzersiz</i>	<i>kitap okuma, tv izleme, oturarak iş yapma</i>	<i>yok</i>	<i>p</i>
	<i>Medyan (min-max)</i>	<i>Medyan (min-max)</i>	<i>Medyan (min-max)</i>	<i>Medyan (min-max)</i>	
BAÖ	11 (9-13)	12 (3-33)	17 (4-33)	19 (13-36)	0.154
BDE	11 (8-14)	12 (3-25)	21 (11-40)	24 (9-34)	0.013

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği BDE: Beck Depresyon Envanteri

BDE puanları, fiziksel aktivite şiddeti ve sıklığı ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki içindedir ($p = .013$) buna rağmen BAÖ skorları ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktur ($p = .154$) Hastaların fiziksel aktivite şiddeti ve sıklığı, hastaların depresif yakınmalarının azalmasında etkisi olduğu ancak anksiyete yakınmalarında bir fark oluşturmadığı söylenebilir.

5. TARTIŞMA

Kanser hastaları arasında, psikiyatrik hastalıkların komorbiditesinde anksiyete ve depresif bozukluklar ilk sırada yer almaktadır. Anksiyete ve depresif bozukluk tüm dünyada en sık karşılaşılan ve araştırılan psikiyatrik hastalıklarındandır. Yapılan çalışmalarda kanserli hastaların %25 inde depresif yakınmalar bulunmaktadır. Depresyon ve anksiyete genel popülasyona göre kanserli hastalarda çok daha sık karşılaşılmakta olup, tedavi yanıtını, hastaların yaşam kalitesini ve sağ kalımı etkilemektedir [75].

5.1. Esansiyel Trombositoz Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Hayat Kalitesi

Tüm kanserlerde olduğu gibi, KMN hastalarında da artmış anksiyete ve depresyon oranları görülmektedir. Bu hastalıkların sinsi başlangıçlı ve kronik süreçli olmasının yanında, fiziksel semptomlarının da yaygın olması ile ilişki olabileceği düşünülmektedir, ancak henüz bu komorbiditeyi açıklayacak yeterli ve kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda KMN hastalarında anksiyete ve depresyon görülme oranları sırasıyla % 31 ve %13 olduğu gösterilmekle beraber [75], bu gruplar arasında belirgin bir farklılık olmasa da yine de en sık anksiyete ve depresyon oranlarının ET hastalarında olduğu bildirilmiştir [3]. Bizim çalışmamızda, esansiyel trombositoz hastalarında kontrol grubuna göre belirgin oranda yüksek anksiyete ve depresyon skorları daha yüksekti. Ayrıca, bizim çalışmamızda hasta grubunda anksiyete ve depresyon oranları , McFarland ve arkadaşlarının yaptığı Amerikan çalışmasında, ve 2,209 KMN hastasının dahil edildiği Danimarka çalışmasındaki (MPN HealthSurvey) daha yüksek olarak gözlemlenmiştir. Bu durum çalışmalardaki örneklem büyüklüğünün farklılığından da kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda, hasta grubunda anksiyete ve depresyon görülme sıklığı belirgin yüksek olmasına rağmen, hastaların hiçbirisi mevcut bir psikiyatrik tedavi almamaktadır. Hastaların yoğun ve kısa süreli poliklinik koşullarında değerlendirmek zorunda olması tanıların ve yönlendirmelerin yetersiz kalmasına sebep olabileceğini düşündürmüştür.

Tüm KMN hastalarında olduğu gibi, ET hastalarında hastalıkla ilişkili semptom yükü işlevselliği belirgin düzeyde bozacak seviyededir. Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalara benzer bir şekilde, ET hastalarında en sık olarak yorgunluk semptomu görülmüş olup, bunun yanında hareketsizlik, uykusuzluk ve ağrı diğer sık

görülen semptomlar olarak gözlenmiştir [75-77]. EORTC-QLQ semptom skoru arttıkça, hastaların anksiyete ve depresyon skorları da artmaktaydı. Ayrıca, EORTC-QLQ semptom alt ölçeğinde bulunan yorgunluk, ağrı, bulantı-kusma, uykusuzluk ve nefes darlığı alt skorları ile anksiyete ve depresyon skorları arasında güçlü bir şekilde ilişkili saptanmıştır. Genel olarak, düşük işlevsellik seviyesi ve düşük genel sağlık skorunun, artmış anksiyete ve depresyon skorları ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

5.2. Hematolojik Parametreler

Literatürü incelediğimizde, hematolojik parametreler ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır [56, 58, 62, 63, 78-81]. Padmos ve ark. 2020 yılında yaptıkları güncel bir çalışma, belirgin depresif belirtilerin, KMN hastalarının yaşadığı sistemik semptomların şiddetini kötüleştirebileceğini, bunun yanında duygudurum bozukluğunun tedavisi için psikiyatrik tedavi almanın da KMN semptomlarını azaltabileceğini göstermiştir[77]. Bu sebeple, anksiyete ve depresyonu açıklayacak etiyopatogenezi aydınlatılması ve tedavi edilmesi önemlidir.

Yapılan çalışmalar, çeşitli ruhsal bozuklukları olan hastalarda yüksek trombosit sayısı ve yüksek OTH değeri olduğunu göstermektedir. Ancak, bunun tersi durumu da gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve henüz ortak bir görüşe varılamamıştır [82]. Canan ve Ataoğlu, 15 hastayı kapsayan bir çalışmada, majör depresyonlu hastalarda yüksek OTH değerleri olduğunu ve ayrıca essitalopram tedavisi gören sekiz hastanın OTH değerlerinde belirgin bir düşüş meydana geldiğini göstermişlerdir[83]. Majör depresyonlu 289 hasta ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran başka bir çalışma da, hasta grubunda daha yüksek OTH değerleri bildirmiştir [78]. Anksiyete bozukluğu olan hastalarda trombosit parametrelerinde çok sayıda değişiklik meydana gelebileceği öne sürülmüştür [84]. Artmış OTH değerleri, artmış trombosit aktivasyonunun veya genişlemiş ve aşırı esnek trombositlerin varlığının göstergesi olabileceği düşünülmüştür [85]. Majör depresyonda trombosit anormalliklerinin altında yatan olası mekanizmaların, trombosit içindeki monoamin ve katekolamin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, plazma 5-HT ve epinefrin konsantrasyonlarındaki artışlar ve trombosit içindeki kalsiyum mobilizasyonundaki artışlarla ilişkili trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir[5].

Pecknold ve ark. panik bozukluğa eşlik eden majör depresyonu olan hastalarda trombosit 5-HT geri alımının arttığını bulmuşlardır [86]. Trombosit reseptörleri üzerindeki psikofarmakolojik çalışmaların rehberliğinde, araştırmacılar insan trombosit 5-HT_{2A} reseptörünün beyin 5-HT_{2A} reseptörlerinin geçerli bir periferik göstergesi olduğunu öne sürmüşlerdir [87]. Başka bir çalışmada, subkronik psikolojik stresin, özellikle kadınlarda trombosit α -2 reseptör konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir [88].

Anksiyete bozukluklarının altında yatan mekanizma, serotonin ile ilişkilendirilmiştir. Vizioli ve ark. sempatik aktivitenin artmasının OTH değerlerinde artışa neden olabileceğini ileri sürmüştür. Serotonin 5-HT_{2A} reseptörleri ve trombositlerdeki ve beyindeki serotonin taşıyıcı reseptörleri aynı gen tarafından kodlanır ve bunun sonucunda, anksiyete bozukluğu olan hastalarda serotonin ile ilişkili trombosit aktivasyonu olabileceği bildirilmiştir [6]. Diğer çalışmaların aksine Gül ve ark., anksiyete bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük OTH değerleri bulmuşlardır. Altta yatan mekanizma ile ilgili netlik gösterilmemiş olmakla birlikte, panik bozukluğu olan hastalarda anormal 5-HT metabolizmasının bulgularına yol açmış olabileceğini öne sürmüşlerdir [82].

Bizim çalışmamızda, hasta grubunda birbirine bağlı olmayan değişkenler arasında yaptığımız Spearman korelasyon analizi, yüksek trombosit sayısının yüksek depresyon olasılığı ile anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir ($p = .035$). Bu bulgu, ET hastalarında depresif yakınmalarının yüksek trombosit sayısı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubunu, depresyon şiddetine göre alt gruplara ayırdığımızda, depresyon şiddeti ile trombosit sayısı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bunun yanında, trombosit sayısı ile anksiyete düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak, OTH değerleri ile anksiyete ve depresyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. OTH değeri düşüklüğü ve yüksekliği ile anksiyete ve depresyon ilişkisi için farklı görüşler bulunurken, çalışmamızın sonuçları bu konuda orta noktada durmaktadır. Özellikle trombosit sayısındaki yüksekliğin depresyon için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Zulfic ve ark. 2020 yılında yaptıkları bir gözden geçirmede, çoklu organ sistemleri ve patolojik süreçleri içeren psikiyatri dışı geniş hastalık grubunda, NLO'nun hastalık prognozu ile ilişki olabileceğini vurgulamıştır. NLO'nun hasta

sonuçları üzerinde direk etkisi olan sistemik inflamatuvar süreçlerin göstergesi olarak kullanılabilecek ucuz ve kolay ulaşılabilir bir belirteç olabileceğine dair görüşler ortaya koymuşlardır [89]. Hacıbekiroğlu ve ark.'nın heterojen bir kronik myeloproliferatif hastalık grubunda yaptıkları çalışmada, hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre artmış NLO düzeyleri saptamışlardır ve KMN'larda inflamasyonun tetikleyici ve sürdürücü bir faktör olabileceğini savunmuşlardır[90]. KMN grubuna dahil ET hastalarında, NLO'larının hastalarda sıklıkla görülen anksiyete ve depresyon ile ilişkisine dair bildiğimiz kadarıyla literatürde henüz bir çalışma yayınlanmamıştır. Ancak, araştırmacılar kanser hastalıklarının altında yatan inflamatuvar sürecin hastalarda görülen depresif belirtilerin artmasına sebep olabileceği ortak görüşüne varmışlardır [91-93]. McFarland ve ark.'ları, KMN hastalarında artmış fiziksel semptom yükünün hastalarda artmış anksiyete ve depresyon ile yüksek oranda ilişkili olabileceğini savunmuştur. Bu sebeple,-hastalığa bağlı morbiditenin azaltılması ve hastaların hayat kalitesinin artırılması için, özellikle fiziksel semptom yükü fazla olan hastaların psikiyatrik bir değerlendirmeden geçmesi gerektiğini bildirmiştir [75].

Psikiyatrik hastalıklarda NLO inceleyen çalışma sayısı henüz sınırlı sayıdadır. Mevcut kanıtlar, psikiyatrik hastalıklarda altta yatan bir inflamatuvar sürecin varlığını desteklemektedir, örneğin bipolar bozukluk, şizofreni, majör depresif bozukluk ile inflamasyonu inceleyen meta-analizlerde, proinflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-6 ve TNF- α 'nın ilişkili olduğu öne çıkmaktadır. Ancak bunları değerlendirmek pahalı, zor ulaşılabilir ve standardizasyonu düşüktür. Güncel çalışmalarda, NLO'nun bu belirteçler yerine geçebilip geçemeyeceği konusunda tartışmalar devam etmektedir. MDB hastalarında NLO'larının incelendiği iki çalışmada, hasta grubunun NLO düzeylerinin sağlıklı kontrollerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [94, 95].

Öztürk ve ark.'larının MDB hastalarında antidepresan tedavi öncesi ve sonrası OTH ve NLO değerlerine bakıldığı çalışmada, tedavi öncesi MDB hastalarının sağlıklı kontrollerine göre yüksek OTH değerleri bulunurken, NLO düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=.023$) Ancak, tedavi öncesi ve sonrası MDB hastalarının OTH ve NLO değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı bir düşme görüldüğü bildirilmiştir [96]. Bu durum, antidepresan tedavinin inflamatuvar sürece olumlu yönde etki ettiğini desteklemektedir. Melo ve ark.'larının yaptıkları prospektif çalışmada, 18 ay boyunca takip edilen 80 remisyonunda BB hastasının NLO

ve platelet lenfosit oranlarının (PLO) klinik yansımaları incelenmiştir. Bu çalışmada, daha yüksek NLO ve PLO değerlerine sahip BB hastalarının daha yüksek anksiyete düzeyi ve daha kötü işlevsellik gösterdiğini göstermiştir. Daha yüksek NLO ve PLO, 18 ay sonra daha fazla atak ve hastaneye yatışla ilişkilendirilmiştir [97]. Ekinci ve ark.'nın çalışmasında, yatarak tedavi gören MDB hastalarında, intihar girişimi olanlardan olmayanlara göre daha yüksek NLO gösterilmiştir. Bulgular, NLO'nun intihar davranışı ve/veya MDB prognozu açısından yordayıcı bir faktör olabileceğini düşündürmüştür[98].

Çalışmamızda, ET hastalarında kontrol grubuna göre NLO değerlerinde anlamlı derecede bir yükseklik olduğu görülmüştür. Ancak hasta grubunda spearman korelasyon analizi ile hastaların NLO değerlerini anksiyete ve depresyon skorları ile karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (*sırasıyla* $p = .123$, $p = .146$). Çalışmamızda dikkatimizi çeken bir bulgu ise, hastaların NLO değerlerinin, hastaların semptom ölçeğinden özellikle yorgunluk skoru, bulantı-kusma, ağrı skorları ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki göstermesi olmuştur, özellikle yorgunluk skoru ile daha yüksek derecede anlamlılık ortaya koyulmuştur (*sırasıyla* $p = .008$, $p = .023$, $p = .031$). Bu durum, hastaların NLO değerleri arttıkça, özellikle yorgunluk ve sonrasında ağrı, bulantı-kusma gibi semptomlarında kötüleşme olduğunu düşündürmüştür. Bu bulgular, daha önceki çalışmalarda depresyon ve yorgunluk ile yüksek ilişki gösterilen bulgularda, yorgunluğun altında yatan sebeplere açıklık getirebilecek niteliktedir. Bir yandan çalışmamızda, hasta grubunda NLO değeri ile hastaların anksiyete ve depresyon skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiş olsa da, ET hastalarında semptom yükündeki artışa ve özellikle işlevsellikte düşmeyle beraber hayat kalitesindeki kötüleşmeye dikkat çekmesi, anksiyete ve depresyon etiyolojisinde sekonder bir sebep olarak gösterilebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda, BAÖ ve BDE skorları arttıkça EORTC-QLQ alt ölçekleri olan genel sağlık, fonksiyonel ölçek ve semptom skorlarında kötüleşme olması hipotezlerimizi desteklemektedir. Literatürde de bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, ET hastalarının da dahil olduğu KMN hastalarında depresyonu inceleyen birçok çalışmadan, EORTC-QLQ -yorgunluk ve depresyon arasında yüksek derecede anlamlı bir ilişki bulunmuştur [99-101]. Bu bulgu, bizim çalışmamızla da paralellik göstermektedir. Stal ve ark., KMN hastalarında yorgunluk ile hemoglobin değerleri

ilişkinin inceleyen çalışmasında, ikisi arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Bizim çalışmamızda, EORTC-QLQ-yorgunluk alt ölçek skoru ile NLO arasında yüksek derecede anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Aynı zamanda, NLO arttıkça semptom yükünün de artması diğer bulgularımızdandır. NLO ile depresyon ve anksiyete skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olsa da, çalışmamız altta yatan inflamatuvar süreçlerin depresyon ve anksiyetede artışa sebep olabileceğini göstermektedir.

Öztürk ve ark.'larının çalışmasında da hasta ve kontrol grubu arasında NLO değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak hastaların antidepresan tedavi sonrası NLO değerlerinde anlamlı bir düşme gözlenmiştir. ET hastalarında da NLO değerleri, hastalarda semptom yükünü arttırmasına ve işlevsellikte düşmesine yordayıcı bir belirteç olarak depresyon eğilimine dikkat edilmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir.

5.3. Fiziksel Aktivite

Çalışmamızda, ET hastalarının fiziksel aktivite şiddeti ve sıklığı arttıkça, hastaların depresyon skorlarında belirgin bir düşme olduğu gözlenmiştir. Anksiyete skorlarında ise anlamlı bir değişim ortaya konmamıştır. Bu bulgular, egzersizin depresif yakınmaların azalmasında olumlu bir etkisi olduğunu desteklerken, kaygıyı azaltmakta anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Mitgaard ve ark.'nın kanser hastalarında multimodal egzersizin etkisini araştırdıkları çalışmasında, multimodal egzersizin hastalarda antidepresan etki gösterirken, anksiyete yakınmalarında etkisi olmadığını göstermesi çalışmamızla benzer bulguları desteklemektedir. Anksiyete ve depresyonun, metodolojik ve klinik olarak yüksek düzeyde ilişkili olmasına rağmen iki ayrı olgu olmasının yanında, egzersizin esansiyel trombositoz hastaları üzerindeki psikolojik etkilerini tahmin etme ve açıklamasında öne çıkması gerekliliği doğrulanmıştır.

Fiziksel aktivitenin, kanser hastasının hayat kalitesi ve depresif yakınmalarına etkisinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak etkilerini inflamatuvar durumdaki iyileşmeler, yani proinflamatuvar sitokinlerdeki azalmalar ve anti-inflamatuvar sitokinlerdeki artışlar, nörotrofik / nöroprotektif faktörlerin ve nörotransmitterlerin (örn., dopamin) ekspresyonunda artışlar ile gösterdiği düşünülmektedir[102].

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak örneklem büyüklüğünün azlığı, belli bir NLO kesme puanının olmaması, JAK2 mutasyonu bakımından heterojen bir grup olması, hastaların kullandığı ilaçların yan etkilerinin değerlendirmeye tabi tutulmamış olmasını gösterebiliriz. Ancak, gelecekte yapılacak daha geniş örneklem gruplarıyla ve daha farklı parametrelerinin de araştırıldığı çalışmalar konuya açıklık getirilmesine katkı sağlayacaktır.



6. SONUÇ

Esansiyel trombositoz hastaları, psikiyatrik açıdan dikkat gerektirecek klinik olarak yüksek derecede anksiyete ve depresyon sıklığına sahiptir. Klinisyenlerin ön planda hastaların yaşam sürelerini uzatmaya öncelik vermesi, hastaların semptom yüküne, yaşam kalitesine ve psikosoyal yaşantısına olumsuz etkisi olan psikiyatrik yakınmalarının iyileştirilmesinin ikinci planda kalmasına sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda da, ET hastalarında kontrol grubuna göre yüksek oranda anksiyete ve depresyon skorlarına rağmen, hastaların hiçbir psikiyatrik tedavi almadığı görülmüştür.

ET hastalarının, hastalığın fiziksel semptom deneyimleri, yaşam kalitesi, psikiyatrik yakınmaları sıklıkla çalışılmakla beraber, yüksek oranlarda görülen psikiyatrik yakınmalarının etiyoloji konusunda çalışmalar kısıtlıdır. Bu alanda yapılan çalışmaların sıklıkla, akıl sağlığı uzmanları dışındaki klinisyenler tarafından yapılması duruma çok boyutlu bakmayı azaltmaktadır. ET hastaları ve diğer tüm onkoloji hastalarda psikiyatrik bozuklukların uluslararası geçerliliği olan yordayıcı faktörler ya da tanıma araçları yardımıyla erken tanınması hastaların tedavisine, yaşam kalitesine, hastalıkların seyrine ve hatta yaşam sürelerine olumlu etkisi tartışılmazdır. Bizim çalışmamızda, hasta grubunda trombosit sayısı ile depresif yakınmaları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı. Trombosit sayısının, hastalarda depresif yakınmaları için yordayıcı bir faktör olabileceği görülmektedir.

Ayrıca, hastaların NLO değerleri arttıkça hastaların semptom yükündeki artışa ve özellikle işlevsellikte düşmeyle beraber hayat kalitesindeki kötüleşmeye dikkat çekmesi, anksiyete ve depresyon etiyolojisinde sekonder bir sebep olarak gösterilebilir. Yorgunluk ile NLO değerleri arasındaki yüksek derecede anlamlı ilişki, depresyonda sık görülen yorgunluk yakınmasına açıklık getirebilir.

Diğer yandan, ET hastalarının fiziksel aktivite şiddeti ve sıklığı arttıkça, hastalarda depresif yakınmalarında belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir. Ancak, buna rağmen anksiyete yakınmalarında bir fark oluşturmamıştır. Bu bulgu, egzersizin depresif yakınmaların azalmasında olumlu bir etkisi olduğu görülürken, kaygıyı azaltmak çok da etkin olmadığını göstermektedir. Anksiyete ve depresyonun, metodolojik ve klinik olarak yüksek düzeyde ilişkili olmasına rağmen iki ayrı semptom olduğunu ve egzersizin esansiyel trombositoz hastaları üzerindeki ruhsal

yakınmalarına yönelik tedavilerinde farklı ve çok yönlü yaklaşımlar gerektiğini ortaya koymaktadır.

Son yıllarda esansiyel trombositozun da dahil olduğu hematolojik maligniteler için kronik tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesini semptom yükünün azaltılması kritik bir konu haline gelmiştir ve tedavinin ana hedeflerinden biri olmuştur. Bu bulgular ET hastalarında trombosit sayısı depresyon açısından yordayıcı bir parametre olarak görülürken, NLO hastaların fiziksel yakınmaları ve buna bağlı ortaya çıkabilecek anksiyete ve depresyon açısından dikkate değerdir. Ayrıca, çalışmamızda görüldüğü gibi ET aslında psikiyatrik hastalık komorbiditesinin sık olduğu ve bunların psikiyatrik tedaviye yönlendirilmesinin önemli olduğunu vurgulanmıştır.



KAYNAKLAR

1. **Karahan B.** (2011). Multipl miyelomlu türk hastalarda EORTC QLQ kullanılarak hayat kalitesi değerlendirilmesi.
2. **Walker J.** (2014). Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *Lancet Psychiatry*, 1(5): p. 343-50.
3. **Brochmann N.** (2019). Anxiety and depression in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: a nationwide population-based survey in Denmark. *Clinical epidemiology*, 11: p. 23.
4. **Zhang X, W Zhang, LJ Feng.** (2014). Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *PloS one*, 9(11): p. e111906.
5. **Nemeroff CB, DL Musselman.** (2000). Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *American Heart Journal*, 140(4): p. S57-S62.
6. **Parakh K.** (2008). Platelet function in patients with depression. *Southern medical journal*, 101(6): p. 612-617.
7. **Çelik FH, Hocaoglu Ç.** (2016). Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1): p. 51-66.
8. **Donohue JM, HA Pincus.** (2007). Reducing the societal burden of depression. *Pharmacoeconomics*, 25(1): p. 7-24.
9. **Olchanski N.** (2013) The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*, 35(4): p. 512-522.
10. **Isik E, U Isik, Y Isik Taner.** (2013). Çocuk, Ergen, Eriskin ve Yaslılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Rotatip Kitapevi. Ankara
11. **Köroğlu E.** (1997) Psikiyatri Temel Kitabı 1. cilt. Hekimler Yayın Birliği, s:389-428.
12. **Yetkin S, F Özgen.** (2007). Tarihsel bakış içinde depresyon. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 47(3): p. 1-5.
13. **Berrios GE.** (1998). Depressive and manic states during the nineteenth century. *Gorgostas, A., and Cancro, R.(eds) Depression and mania. Elsevier Science, New York,;* p. 13-25.
14. **Klerman GL.** (1980). Overview of affective disorders. *Comprehensive textbook of psychiatry/III*, 2.
15. **Kaplan HI, BJ Sadock.** (1988). Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences clinical psychiatry. *Williams & Wilkins Co.*
16. **Yalçın BM, O Öztürk.** (2016). The management of major depressive disorder in primary care. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(4): p. 250-258.
17. **Erol N.** (1998). *Türkiye ruh sağlığı profili raporu*. Birinci baskı, Ankara
18. **Tokgöz G.** (2008). Kanser hastalarında majör depresyon yaygınlığı ve ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 9(2): p. 59-66.
19. **Edition F.** (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc*, 21.
20. **Albayrak EÖ, ME Ceylan.** (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 17(1): p. 27-33.
21. **Buckley NA, AH Dawson, GK Isbister.** (2014). Serotonin syndrome. *Bmj*, 348.

22. **Tamam L, T Zeren.** (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(Supp: 4): p. 11-18.
23. **J Sadock B.** (2009). *Comprehensive textbook of psychiatry*. China.
24. **Nutt D.J.** (2006). Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(suppl 6): p. 46-49.
25. **Bosch OG, E Seifritz, TC Wetter.** (2012). Stress-related depression: neuroendocrine, genetic, and therapeutical aspects. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(8): p. 556-568.
26. **Hage MP, ST Azar.** (2012). The link between thyroid function and depression. *Journal of thyroid research*.
27. **Kotan Z. (2009).** Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler/Depression, Neuroplasticity and Neurotrophic Factors. *Psikiyatri Guncel Yaklasimlar*, 1(1): p. 22.
28. **Schmidt HD, RS Duman.** (2007). The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behavioural pharmacology*, 18(5-6): p. 391-418.
29. **YÜKSEL BALIM D.** (2019). Beyin kökenli nörotrofik faktör, nörotrofin-3 ve nörotrofin-4 gen ekspresyon değişimleri majör depresyonun patogeneğinde etkili midir? *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20(6).
30. **Sharma AN.** (2016). Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: a comprehensive review of human studies. *Journal of affective disorders*, 197: p. 9-20.
31. **Deng Z.** (2019). Fibroblast growth factors in depression. *Frontiers in pharmacology*, 10: p. 60.
32. **Alkın T, E Onur.** (2007). Anksiyete kavramı ve anksiyete bozukluklarına genel bir bakış. Eds: Köroğlu E, güleş C, Şenol S.), *Psikiyatri Temel Kitabı*, Ankara, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın, s: 296-303.
33. **Uzbay İT.** (2002). Anksiyetenin nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(1): p. 5-13.
34. **Sadock B, Kaplan ve Sadock.** (2016). *Psikiyatri. Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. İç: Bozkurt A. çev. editör. 11. Baskı, Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins.
35. **Kessler RC.** (1996). Comorbidity of DSM–III–R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *The British journal of psychiatry*, 168(S30): p. 17-30.
36. **Balcioglu I.** (2002). Anksiyete bozukluklarının psikoendokrinolojisi/The psychoendocrinology of anxiety disorders. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 3(1): p. 45.
37. **Tefferi A, A Pardanani.** (2015). Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. *JAMA oncology*, 1(1): p. 97-105.
38. **Vannucchi AM, P Guglielmelli, A Tefferi.** (2009). Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(3): p. 171-191.
39. **Campo E.** (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(19): p. 5019-5032.
40. **Arcasoy MO.** ESANSİYEL TROMBOSİTOZ.

41. **Mesa RA.**(1996). Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976–1995. *American journal of hematology*,. 61(1): p. 10-15.
42. **Pardanani AD.** (2006). MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*, 108(10): p. 3472-3476.
43. **Beutler E.** (2001). *Williams hematology*.
44. **Pearson TC** (2002). The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. in *Seminars in oncology*. Elsevier.
45. **Tefferi A, JW Vardiman.** (2008). Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *leukemia*,22(1): p. 14-22.
46. **Barbui T.** (2011). Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *Journal of clinical oncology*, 29(23): p. 3179-3184.
47. **Spivak JL.**(2017). Myeloproliferative neoplasms. *New England Journal of Medicine*, 376(22): p. 2168-2181.
48. **Pitman A.** (2018). Depression and anxiety in patients with cancer. *Bmj*, 361.
49. **Mitchell AJ.** (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The lancet oncology*, 12(2): p. 160-174.
50. **Nugent NR.** (2011). Gene–environment interactions: early life stress and risk for depressive and anxiety disorders. *Psychopharmacology*, 214(1): p. 175-196.
51. **Atadağ Y.** (2017). Vitamin B12 ve depresyon-aksiyete bozuklukları ilişkisi: Retrospektif kohort çalışma. *Arch Clin Exp Med*, 2(1): p. 6-8.
52. **Vogelzangs N.** (2014). Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology*, 39(7): p. 1624-1634.
53. **Lotrich F.** (2012). Inflammatory cytokines, growth factors, and depression. *Current Pharmaceutical Design*, 18(36): p. 5920-5935.
54. **ÖRÜM M.H.Ö.** Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Nötrofil Lenfosit Oranı. *Medical Records*. 2(3): p. 93-97.
55. **Machlus KR, JN Thon, JE Italiano Jr.** (2014). Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *British journal of haematology*, 165(2): p. 227-236.
56. **Koudouovoh-Tripp, P, B Sperner-Unterweger.** (2012). Influence of mental stress on platelet bioactivity. *World journal of psychiatry*, 2(6): p. 134.
57. **Audhya T, JB Adams, L Johansen.** (2012). Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1820(10): p. 1496-1501.
58. **Bondade S, H Seema, B Shivakumar.** (2018). Mean platelet volume in depression and anxiety disorder-a hospital based case-control study. *International Neuropsychiatric Disease Journal*, p. 1-8.
59. **Maes M.** (1999). Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without major depression. *Neuropsychopharmacology*, 20(2): p. 188-197.

60. **Mohammadi RS.** (2014). Essential thrombocytosis following multiple psychic traumas. *Emergency*, 2(4): p. 178.
61. **Serebruany VL, PA Gurbel, CM O'Connor.** (2001). Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacological Research*, 43(5): p. 453-461.
62. **Asoglu M.** (2016). Mean platelet volume and red cell distribution width levels in initial evaluation of panic disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12: p. 2435.
63. **Ransing RS, B Patil, O Grigo.** (2017). Mean platelet volume and platelet distribution width level in patients with panic disorder. *Journal of neurosciences in rural practice*, 8(2): p. 174.
64. **Zahorec R.** (2001) Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 102(1): p. 5-14.
65. **Binici NC, SA Güney, FNİ Emiroğlu.** (2018) Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios among adolescents with bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatry research*, 269: p. 178-182.
66. **Semiz M.** (2014) Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 26(3): p. 0-225.
67. **Varma GS.** (2014). Major Depresif Bozuklukta Nöroinflamatuvar Hipotez/Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder. *Psikiyatri Guncel Yaklasimlar*, 6(1): p. 1-9.
68. **Dinan TG** (2009). Inflammatory markers in depression. *Current opinion in psychiatry*, 22(1): p. 32-36.
69. **Ulusoy M, NH Sahin, H Erkmén.** (1998) The Beck anxiety inventory: psychometric properties. *J. Cogn. Psychother*, (2): p. 163-172.
70. **Avcı G.** (1995) Beck anksiyete ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Yüksek Lisans Tezi. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik
71. **Aaronson NK.** (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 85(5): p. 365-376.
72. **Fayers P.** (1995). EORTC QLQ-C30 scoring manual. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*.
73. **Demirci S.** (2011). Validation of the Turkish versions of EORTC QLQ-C30 and BR23 modules in breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(5): p. 1283-7.
74. **Fayers P, A Bottomley, and E.Q.o.L. Group.** (2002). Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*, 38: p. 125-133.
75. **McFarland DC.** (2016). Psychological symptoms among patients with BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(12): p. 1563-1570.
76. **Harrison CN.** (2017). impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Annals of hematology*, 96(10): p. 1653-1665.
77. **Padrinos L.** (2020). Depressive symptoms and myeloproliferative neoplasms: Understanding the confounding factor in a complex condition. *Cancer medicine*, 9(22): p. 8301-8309.

78. **Canan F.** (2012). Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study. *Journal of psychiatric research*, 46(3): p. 298-302.
79. **Lee J, V Powell, G Remington.** (2014). Mean platelet volume in schizophrenia unaltered after 1 year of clozapine exposure. *Schizophrenia research*, 157(1-3): p. 134-136.
80. **MIRÇIK AB.** (2016). Depresyon Tedavisine Ortalama Trombosit Hacmi ve Nötrofil Lenfosit Oranı Yanıtı.
81. **Gündüz N.** (2017). Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and red cell distribution width in patients with diagnosis of major depressive disorder. *Medeniyet Medical Journal*, 32(4): p. 230-237.
82. **Gül IG.** (2014). Decreased mean platelet volume in panic disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10: p. 1665.
83. **Ataoglu A, F Canan.** (2009). Mean platelet volume in patients with major depression: effect of escitalopram treatment. *Journal of clinical psychopharmacology*, 29(4): p. 368-371.
84. **Aschbacher K.** (2008). Effects of depressive and anxious symptoms on norepinephrine and platelet P-selectin responses to acute psychological stress among elderly caregivers. *Brain, behavior, and immunity*, 22(4): p. 493-502.
85. **Park Y, N Schoene, W Harris.** (2002). Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*, 13(5-6): p. 301-306.
86. **Pecknold JC.** (1988). Serotonin uptake in panic disorder and agoraphobia. *Neuropsychopharmacology*,
87. **Geaney DP.** (1984). Characterisation of [3H] lysergic acid diethylamide binding to a 5-hydroxytryptamine receptor on human platelet membranes. *European journal of pharmacology*, 97(1-2): p. 87-93.
88. **Maes M.** (2002). Platelet [alpha] 2-adrenoceptor density in humans: relationships to stress-induced anxiety, psychasthenic constitution, gender and stress-induced changes in the inflammatory response system. *Psychological medicine*, 32(5): p. 919.
89. **Zulfic Z.** (2020). Neutrophil–lymphocyte ratio – a simple, accessible measure of inflammation, morbidity and prognosis in psychiatric disorders? *Australasian Psychiatry*, 28(4): p. 454-458.
90. **Hacibekiroglu T.** (2015). Evaluation of inflammation parameters in philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(13): p. 5159-5162.
91. **Geyer HL.** (2015). Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development. *Mediators of Inflammation*,
92. **Hasselbalch HC, ME Bjørn.** (2015). MPNs as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives. *Mediators of inflammation*,
93. **Sotelo JL, D Musselman, C Nemeroff.** (2014). The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *International Review of Psychiatry*, 26(1): p. 16-30.
94. **Demir S.** (2015). Neutrophil–lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11: p. 2253.
95. **Demircan F.** (2016). The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder. *Neurology and therapy*, 5(1): p. 27-33.

96. **ÖZTÜRK A.** (2019). Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio decrease in patients with depression with antidepressant treatment. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 46(1): p. 9-13.
97. **Melo MCA.** (2019). Clinical significance of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in bipolar patients: an 18-month prospective study. *Psychiatry research*, 271: p. 8-14.
98. **Ekinci O, A Ekinci.** (2017). The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nordic journal of psychiatry*, 71(8): p. 574-580.
99. **Tolstrup Larsen R.** (2018). Associations between fatigue, physical activity, and QoL in patients with myeloproliferative neoplasms. *European journal of haematology*, 100(6): p. 550-559.
100. **Stal M.**(2019) Myeloproliferative Neoplasms: Fatigue, depression & hemoglobin. *Archives of Hematology Case Reports and Reviews*, 4(1): p. 014-019.
101. **Peker A.** (2020). The correlation between depression and anxiety levels and quality of life in essential thrombocytosis and polycythemia vera patients. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 13(3): p. 785-793.
102. **Eckert R.** (2017) Physical activity as a nonpharmacological symptom management approach in myeloproliferative neoplasms: recommendations for future research. *Integrative cancer therapies*, 16(4): p. 439-450.

