



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK MANİK VE DEPRESİF ATAK İLE
UNİPOLAR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA ATAK
DÖNEMİNDE, SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN,
MONOSİT/LENFOSİT ORANININ, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ,
PLATELET LENFOSİT ORANININ VE SİSTEMİK İMMÜN YANIT
İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Oğuzhan TÜZÜN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK MANİK VE DEPRESİF ATAK İLE
UNİPOLAR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA ATAK
DÖNEMİNDE, SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN,
MONOSİT/LENFOSİT ORANININ, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ,
PLATELET LENFOSİT ORANININ VE SİSTEMİK İMMÜN YANIT
İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Oğuzhan TÜZÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. E. Yusuf SİVRİOĞLU

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	IV
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	21
Bulgular.....	24
Tartışma ve Sonuç.....	39
Kaynaklar.....	49
Teşekkür.....	58
Özgeçmiş.....	59

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Bipolar Duygudurum Bozukluğu (BDB) ve Majör Depresif Bozukluğu (MDB) tanısı alan hastalar arasında inflamasyon göstergelerini kıyaslayarak hastalıkların tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavisinde araç olarak kullanılabilecek bir biyobelirteç bulmaktır.

Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Ruh Sağlığı Hastalıkları Kliniği'nde 2009-2022 yılları arasında yatarak tedavi gören BDB depresif ve manik atak ile MDB tanısı bulunan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalardan yatışının ilk 3 gününde elde edilen hemogram değerlerinden nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), sistemik immün inflamasyon indeksi(PlateletxNötrofil/Lenfosit) (SII) ve sistemik immün yanıt indeksi (Nötrofil x Monosit/Lenfosit) (SIRI) inflamasyon göstergeleri olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerin BDB depresif ve manik atak, MDB grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir.

Çalışmada NLO, PLO, MLO, SII ve SIRI değerlerinin MDB grubunda BDB gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, BDB grupları arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda NLO, PLO ve MLO'nun bu gruplar arasında farklı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada is yapılan ikili regresyon analizlerinde SII ve SIRI'nın BDB depresif atak grubu ile anlamlı ilişkisinin olduğu ve depresif atakla gelen hastada BDB ve MDB ayırıcı tanısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Bu inflamasyon değerlerinin birçok faktörden etkilenebileceği çalışmada göz önünde bulundurulsa da, klinikte karşımıza çıkan hastalarda bu karıştırıcı faktörler hesaba katılarak biyolojik gösterge çalışmalarının yapılması gerekmektedir. SII ile psikiyatrik rahatsızlıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çok kısıtlı sayıda çalışma bulunurken, SIRI ile

ilişkinini inceleyen hiçbir çalışma bulunmadığından yeni çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi, Biyobelirteç, Sistemik İmmun Yanıt İndeksi, Depresyon, Bipolar Duygudurum Bozukluğu.

SUMMARY

COMPARISON OF THE SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX, MONOCYTE/LYMPHOCYTE RATIO, NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET LYMPHOCYTE RATIO AND SYSTEMIC IMMUNE RESPONSE INDEX IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER MANIC AND DEPRESSIVE EPISODE AND UNIPOLAR DEPRESSIVE DISORDER PATIENTS.

The aim of this study is to find a biomarker that can be used as a tool in the diagnosis, differential diagnosis and treatment of the diseases by comparing the indicators of inflammation between bipolar mood disorder and major depressive disorder patients.

Patients diagnosed with bipolar mood disorder (BDD), depressive and manic episode and major depressive disorder (MDD) who were hospitalized in Uludağ University Mental Health Clinic between 2009 and 2022 were included in our study. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), systemic immune inflammation index (Plateletx Neutrophil/Lymphocyte) (SII), systemic immune response index were obtained from the hemogram values obtained from these patients in the first 3 days of hospitalization. Inflammation indicators such as (Neutrophil x Monocyte/Lymphocyte) (SIRI) were calculated. It was investigated whether these values differed significantly between BDD depressive and manic episode and MDD depressive episode groups.

In the study, it was observed that NLR, PLR, MLR, SII and SIRI values were significantly lower in the MDD group compared to the BDD groups, but there was no significant difference between the BDD groups. Previous studies have shown that NLR, PLR, and MLR differ between

groups. In the binary regression analyzes performed in this study, it was concluded that SII and SIRI were significantly associated with the BDD depressive episode group and could be used in the differential diagnosis of BDD and MDD in a patient presenting with a depressive episode.

Although it is taken into account in the study that these inflammation values can be affected by many factors, it is necessary to carry out these biological indicator studies by taking these confounding factors into account in patients who are encountered in the community. Since there are very limited studies showing the relationship between SII and psychiatric disorders and there are no studies with SIRI, it would be appropriate to support these results with new studies.

Key Words: Systemic Immune Inflammation Index, Systemic Inflammation Response Index, Biomarker, Depression, Bipolar Affective Disorder.

GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Duygudurum Bozukluğu (BDB) hayat kalitesinde azalmaya, kısıtlılığa ve duygudurumda dalgalanmalara sebep olan ve mani, hipomani, depresyon ve karma tip ataklarla giden tekrarlayıcı ve kronik bir hastalıktır (1). BDB'nin dünyada görülme sıklığı %2 ile %5 arasında bildirilmektedir.

BDB etiolojisinde genetik faktörler, kalsiyum sinyal mekanizmalarında bozulma, mitokondriyal disfonksiyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktör bozuklukları (2) oksidatif stres ve nörotransmitter sistemlerinin rol oynadığı yönünde (3) hipotezlerin yanında son dönemde inflamatuvar reaksiyonların da (4) patogeneizde rolü olabileceği düşünülmektedir (5).

BDB ile inflamasyon ilişkisi son dönemde birçok çalışmaya konu olmaktadır ve inflamasyonun hastalık ilerlemesine ve tedavi etkililiği üzerine etkileriyle ilgili yayınların sayısı da artmaktadır (6,7). Yapılan çalışmalarda immunité ilişkili hipertiroidizm, Romatoid Artrit ve Polimiyalji Romatika gibi hastalıkların özellikle BDB'li hastalarda görülme sıklığının sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (8).

Major Depresif Bozukluğu (MDB) duygudurum değişikliği, isteksizlik, enerjisizlik, iştah değişiklikleri, uyku düzeninin bozulması, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve düşünce bozukluklarının olduğu hetorejen bir hastalıktır (9).

MDB etiolojisinde birçok farklı mekanizma suçlansa da son dönemde nöral plastisite, hipotaloma-pitütier-adrenal aks, kortikotropin salıcı faktör disregülasyonu, genetik ve çevresel faktörler ile immünolojik ve inflamatuvar değişiklikler daha ön planda tutulmaktadır (10).

MDB ile inflamasyon ilişkisi hakkında son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun serotonerjik, nöradrenerjik ve dopaminerjik disfonksiyona sebebiyet vererek etiolojide rol oynadığı gösterilmiştir (11).

İnflamasyon, immünite ilişkili süreçleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İnflamasyon; moleküler araçlar, kan damarları ve immün hücrelerden oluşan immünovasküler yanıttır. İnflamasyonun psikiyatrik hastalıkların sadece etiolojisinde değil, aynı zamanda hastalığın seyri ve tedavi direnciyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6,12). BDB ve MDB ile interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), interlökin-8 (IL-8), interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (11). Son dönemde MDB ve BDB'nin inflamasyonla ilişkisini ortaya çıkarmak amacıyla inflamatuvar göstergeler olarak nötrofil / lenfosit oranı (NLO), Platelet/lenfosit oranı (PLO). monosit/lenfosit oranı (MLO) gibi değerler çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (13).

Klinikte karşılaşılan BDB depresif atak hastaları ile MDB hastalarının benzer yakınmalara sahip olması ve bu gruplar arasında benzer tedaviye verilen yanıtta farklılıklar görülmesi ayırıcı tanının önemini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada NLO, MLO ve PLO gibi daha önce çalışılan göstergelerin yanı sıra, daha önce alanyazında BDB ve MDB ile ilişkisi sadece iki makalede çalışılan SIRI ve daha önce bu hastalıklarla ilişkisi hiç gösterilmemiş SIRI değerlerine de bakılarak bu hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek bir biyobelirteç veya tanı aracı elde edilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

1.Bipolar Duygudurum Bozukluğu

1.1. Tanım ve Tarihçe

BDB tekrarlayıcı depresyon, mani, hipomani ya da karma tip ataklarla giden ve ara dönemlerde de rölatif olarak normal duygudurum ve işlevselliğin gözlendiği ruhsal bir hastalıktır.

Daha önce yapılan epidemiyoloji çalışmalarında toplumda yaygınlığı %1 olarak belirtilmişse de, yeni yapılan çalışmalarda Bipolar Tip 2 ve Siklotimi de dahil edildiğinde toplumda yaygınlık yaklaşık %4 olarak ortaya çıkmaktadır (14).

BDB oldukça heterojen bir hastalık olup; mesleki ve sosyal işlevsellikte azalma ve yeti yitimiyle sonuçlanabilir. Hastalık etiolojisinde birçok faktörün yer alması, nörobiyolojik olarak oldukça karmaşık devreleri ilgilendirmesi, klinik görünümün çeşitlilik göstermesi sebebiyle klinik alt tiplerine ayrılarak incelenmektedir.

Tarihte duygudurum bozuklukları ile ilgili ilk tanımlama ve keşifler Hipokrat'ın (M.Ö 460-357) melankoliyi (kara safra) iştahsızlık, umutsuzluk, uykusuzluk, huzursuzluk ve sinirlilik olarak tanımlamasıyla başlar. Mani kavramı ise Kapadokyalı Aretaeus'un (M.S 150) melankoli, maninin başlangıcı ve parçası gibidir sözleriyle ortaya çıkmıştır. Manik kişinin neşeliyse güldürüp eğleneceğini, sonsuz fikirlere sahip olabileceğini ve birçok alanda kendini uzman sandığını da not etmiştir. Modern çağda ise ilk kez 1621 yılında Rober Burton'un Melankoli'nin Anatomisi kitabı duygudurum bozukluklarını kabaca tanımlamıştır. Jean-Philippe Esquirol, birçok depresyon türü ve ilgili paranoid psikozların altında yatan temel bir duygudurum bozukluğu olduğunu söyleyen ilk psikiyatristtir. Kraepelin 1899'da yazdığı kitabında Manik-depresif çılgınlık terimini kullanmış ve bu

hastalığın periyodikliği ve döngüsellikinden de bahsetmiştir. 1957’de Karl Leonhard, 1966’da Carlo Perris ile Jules Angst ve 1969’da George Winokur dört ayrı ülkede çalışarak günümüzde kullanılan Unipolar Depresif Bozukluk ve Bipolar Bozukluk terimlerini üretmişlerdir (15).

1.2 Etiyoloji

BDB etiyojisi uzun yıllardır araştırılan, birçok mekanizmanın suçlandığı ve oldukça heterojen bir alandır. BDB etiyojisinde en çok araştırılan alanlardan bir tanesi de genetikdir. İkizlerle yapılan çalışmalar BDB’nin genetik kalıtımı (16) hakkında bize ilk bilgileri sunduktan sonra, genom temelli ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) birçok hastalıkta olduğu gibi BDB genetiği hakkında da geniş bilgiler sunmuştur. 2007 yılında başlayan bir genom temelli çalışmada, 4387 BDB hastası ve 6209 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak alınmış ve elde edilen ilk verilerde ANK3 ve CACNA1C gibi genlerin BDB genetik kalıtımında rol oynayabileceği gösterilmiştir (17). 2017 yılında yapılan bir başka GWAS çalışmasında da 3000 Japon BDB hastasında FADS 2 (yağ asidi desaturaz) geninde değişiklik bulunduğu görülmüştür (18). Bu çalışmanın ardından 20352 BDB hastasının ve 31358 kontrol hastasının dahil edildiği oldukça geniş bir çalışmada da FADS2’nin de dahil olduğu yaklaşık 30 gen lokusu tespit edilmiş ve FADS2 iki ayrı etnik gruptan BDB hastasında kalıtılan ilk gen olarak bulunmuştur (19). FADS’ın, araşidonik asit metabolizması üzerinden inflamatuvar süreçleri etkileyerek BDB etiyojisinde yer aldığı düşünülmektedir (20). Aynı zamanda duygudurum düzenleyici ilaçların araşidonik asit metabolizmasını inhibe ederek inflamasyonu azalttığı ve etki mekanizmalarından birinin bu olabileceği gösterilmiştir (21).

BDB tanısı alan hastalar manyetik rezonans spektroskopisi cihazlarıyla incelendiğinde N asetil aspartat, myoinositol, glutamat, glutamin, kreatinin, kolin gibi nörotransmitterlerde BDB tanısı olmayan kişilere göre farklılıklar olduğu bulunmuştur (22).

BDB ile ilgili yapılan nöroendokrinoloji çalışmalarında uzun yıllardır hipotalamo- pitutier-adrenal (HPA) aks ön planda yer almaktadır. HPA aksının normalden fazla aktive olmasının, BDB dışında şizofreni ve MDB gibi birçok ruhsal hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir (23). HPA aksıyla ilgili yapılan çalışmalarda BDB tanısı alan hastaların 1. derece akrabalarında da hiperakut aks yanıtları ve supresyon testlerine uygunsuz yanıtların olduğu gösterilmiştir (24).

BDB'de monoamin nörotransmisyonu incelendiğinde serotonerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik yolların hastalığın oluşumunda etkili olduğu, duygudurum regülasyonu ile ilgili beyin bölgelerinde yoğun bir şekilde bulunduğu ve tedavi amacıyla manipüle edilen yollardan olduğu gösterilmiştir (25). Dopamin antagonisti farmakolojik ajanların antimanik etkisinin olduğu kanıtlanmıştır. Tirozin hidroksilaz inhibitörü olan alfa-metilparatirozin ötimik kişilere verildiğinde ise bu kişilerde manik semptomların olması bazı BDB hastalarında dopamin yolları homeostazisinde problem olduğunu düşündürülebilir (26).

1.3 Epidemiyoloji

BDB ile ilgili epidemiyoloji çalışmalarında yaşam boyu görülme sıklığı genel popülasyonda %1-5 arasında bulunmuştur (27,28). Yapılan başka bir çalışmada ise ortalama sıklık %1,3 (0,6-3,3) bulunmuştur (29). Bipolar tip 2'nin yaşam boyu görülme sıklığı incelendiğinde ise %0,5-3 sonucuna ulaşılmıştır (30,31). BDB'nin tek bir hastalık olmaktan ziyade geniş bir spektrumu kapsamaması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda tek sonuçlar yerine aralıklar verilmektedir. Bipolar spektrum bozuklukları olarak ele alındığında yaşam boyu görülme sıklığı %2,8 ile %6,5 arasında değişmektedir (32)

BDB, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan en fazla yeti yitimine sebep olan hastalıklarla ilgili çalışmada, 15-44 yaş arasındaki kişilerde yeti yitimine sebep olan hastalıklar arasında 6. sırada yer almaktadır (33). BDB yaşam kalitesini oldukça azaltmakta olup, BDB tanılı hastaların %60'ında,

Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM)-IV'teki tanımlamalara göre, 1. eksen eştanısı bulunmaktadır. Bu eştanılar arasında en sık görülen alkol ve madde kullanım bozukluğudur (34).

BDB başlangıç yaşı genellikle 20li yaşlar olarak bilinmektedir. Unipolar depresyon tanısı ise genellikle 30lu yaşlarda konulmaktadır. Bipolar bozukluk erkeklerde kadınlardan 4-5 yıl daha önce ortaya çıkmaktadır. Olguların yarısından fazlasında ise hastalık başlama yaşı 20li yaşlardan öncedir (35).

1.4 Bipolar Duygulanım Bozukluğu Tanı Kriterleri

1.4.1 Manik Dönem DSM 5 Tanı Kriterleri

A) Olağanın dışında ve sürekli yükselmiş ya da irritabl duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte, enerjide normalin üzerinde ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin en az bir hafta süreyle hemen her gün günün büyük bir kısmında bulunması (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre)

B) Duygudurum bozukluğunun ve etkinlikte ya da enerjide artmanın olduğu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden en az üçü (duygudurumu irritablsa dört tanesi)

1. Benlik saygısında ciddi artış ya da büyüklük düşünceleri
2. Uyku ihtiyacında azalma (örneğin hastanın sadece 3 saatlik bir uykuyla kendini dinç hissetmesi)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma veya konuşmak için zorlama
4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerinin birbiriyle yarışıyor muş gibi hissedilen yaşantı
5. Dikkatin çelinebilir olması
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (işte, okulda, sosyal hayatta veya cinsel hayatta)

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılımda artış

C) Duygudurum bozukluğu toplumsal ya da işle alakalı işlevsellikte belirgin düşmeye sebep olabilecek derecede ya da kişinin kendisine veya çevresine zarar vermemesi için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler vardır.

D) Bu dönem herhangi bir madde veya başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

1.4.2 Hipomani Dönemi DSM 5 Tanı Kriterleri

A) Coşkulu, taşkın ya da irritabl duygudurumun ve hedefe yönelik etkinlikte ve enerjide normalin üzerinde ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönem varlığının en az birbirini takip eden 4 gün boyunca neredeyse hergün günün büyük bir bölümünde bulunması.

B) Duygudurum bozukluğunun bulunduğu, enerji veya etkinlikte artışın olduğu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden en az üç tanesi (duygudurumu irritabl ise dördü) belirgin derecede bulunur ve bunlar olağan davranışlarından önemli derecede farklıdır:

1. Benlik saygısında ciddi artış ya da büyüklük düşünceleri

2. Uyku ihtiyacında azalma (örneğin hasta sadece 3 saatlik bir uykuyla kendini yenilenmiş hisseder.)

3. Her zamanki haline göre daha konuşkan olma ya da konuşmak amaçlı zorlama

4. Düşüncelerin uçuşması ya da düşüncelerinin birbiriyle yarışıyor gibi olması

5. Dikkatin dağınık olması (dikkatin önemsiz bir uyararla kolay dağılması)

6. Amaca yönelik etkinliğin artması (sosyal, işle ilgili ya da cinsel hayatla ilgili) ya da psikomotor ajitasyonun olması

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek olay ve etkinliklere çok katılma (örneğin aşırı derecede para harcama, gereksiz iş yatırımında bulunma)

C) Bu dönemin kişinin belirtisi olmadığı dönemlerden çok daha farklı, işlevselliğinde belirgin bir değişikliğin olduğu bir dönem olması

D) Duygudurumdaki değişikliğin ve işlevsellikte meydana gelen değişikliğin başkaları tarafından da gözlenebilir olması

E) Bu dönem işle ilgili ya da toplumsal işlevsellikte belirgin derecede bozulmaya neden olacak ve ya hastaneye yatırılması gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik özellikler var ise söz konusu olan dönem tanım olarak manik döneme girer.

F) Bu dönem herhangi bir maddenin (ilaç, başka bir tedavi veya kötüye kullanabilecek bir madde) veya başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

1.4.3 Majör Depresyon Dönemi DSM 5 Tanı Kriterleri

A) Aynı iki haftalık dönemi kapsayacak şekilde aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik meydana gelmiştir. Bu belirtilerden en az bir tanesi (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi-istek kaybı ya da zevk almadır.

1.Kişinin kişisel olarak bildirdiği veya başkaları tarafından gözlenen, günün çok büyük bir kısmında neredeyse her gün olan depresif duygudurumun varlığı.

2.Neredeyse her gün gününün çoğunda tüm ya da hemen hemen tüm etkinliklere karşı ilgisinde belirgin seviyede azalma ve etkinliklerden zevk alamama.

3.Diyet yapmaksızın çok kilo verme ya da alma veya neredeyse her gün iştahta azalmanın ya da artmanın olması.

4.Neredeyse her gün uykusuzluk olması ya da fazla uyuma.

5.Neredeyse hemen her gün piskomotor ajitasyonun ya da retardasyonun olması.

6.Neredeyse her gün yorgunluk olması veya enerjinin azalması.

7.Neredeyse her gün yoğun suçluluk ve değersizlik düşüncelerinin olması.

8.Neredeyse her gün konsantre olmakta zorlanma ve düşünmekte güçlük çekme.

9.Yineleyen bir şekilde ölüm düşünceleri, plansız yineleyeci intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek amaçlı plan yapma.

B) Bu belirtiler toplumsal, işle ilgili veya diğer alanlarda belirgin işlevsellik kaybına ya da klinik açıdan belirgin sıkıntıya neden olur.

C) Bu dönem bir sağlık durumunun ya da herhangi bir maddenin fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

D) Major depresif dönem şizofreni, şizoaffektif bozukluk, hezeyanlı bozukluk, şizofreniform bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamı içinde diğer belirlenmiş veya belirlenmemiş bozukluklar ya da diğer piskotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E) Hiçbir zaman hipomanik ya da manik bir dönem olmamıştır.

1.4.4 Mani ya da Hipomani Dönemi- Karma Özellikler

Gösteren DSM 5 Tanı Kriterleri

A) Mani dönemi veya hipomani dönemleri için tanı ölçütleri tamamen karşılanmıştır ve o sırada ya da en son hipomani veya mani döneminin çoğu günlerinde aşağıdaki verilen belirtilerden en az üç tanesi vardır:

1.Belirgin düzeyde çökkün duygudurum ya da disfori. Kişinin kendisi bildirir ya da dışarıdan gözlenir.

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgi ve istekte azalma ya da bu tür etkinliklerden zevk almama.

3. Neredeyse her gün psikodevinsel yavaşlama.

4. Bitkinlik ya da enerjinin kalmaması.

5.Aşırı suçluluk ya da değersizlik düşünceleri olması.

6. Tekrarlayıcı ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlama ya da kendini öldürme girişimi ve ya kendini öldürmek amaçlı özel eylem planlama.

B) Karma belirtiler başkaları tarafınca da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında değişiklik vardır.

C) Belirtileri hem depresyon hem de mani için dönem tanı ölçütlerini eşzamanlı olarak tam olarak karşılayanlarda tanı maniye bağlı olarak işlevselliğinde bozulma ve klinik ağırlığı sebebiyle 'Mani dönemi-karma özellikler gösteren' olmalıdır.

D) Karma semptomlar herhangi bir maddenin veya tedavinin fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

1.4.5 Depresyon Dönemi- Karma Özellikler Gösteren DSM

Tanı Kriterleri

A) Major depresyon dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sırada veya en son depresyon döneminin neredeyse çoğu gününde aşağıdaki hipomani/mani belirtilerinin en az üç tanesi vardır:

1.Coşkun, kabarmış duygudurum.

2.Benlik saygısında ciddi bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

3.Her zamanki halinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya zorlama.

4.Düşünce uçuşması veya düşünceleri sanki birbiriyle yarışıyor gibi olma hali.

5.Enerjide ya da amaca yönelik etkinliklerde artış olması (İşte, okulda, toplumsal ya da cinsel hayatta).

6.Kötü sonuçlar doğurması muhtemel etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma.

7.Uyku ihtiyacında azalma.

B) Karma belirtiler başkaları tarafından da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında bir değişiklik vardır.

C) Belirtileri hem depresyon hem de mani için dönem tanı ölçütlerini eşzamanlı olarak tam olarak karşılayanlarda tanı maniye bağlı olarak işlevselliğinde bozulma ve klinik ağırlığı sebebiyle ' Mani dönemi-karma özellikler gösteren' olmalıdır.

D) Karma semptomlar herhangi bir maddenin veya tedavinin fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

2.Major Depresif Bozukluk

2.1 Tanım ve Tarihçe

Depresyon üzüntülü, bunaltılı bir duygudurumla birlikte konuşma, düşünce, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama ve durgunlaşma, bunların dışında isteksizlik, değersizlik, güçsüzlük ve karamsarlık duygu ve düşünceleri ile karakterize bir sendromdur.

Depresyon tanımı, daha ilkel haliyle ilk defa Hipokrat (M.Ö 500) tarafından melankolinin tanımlanmasıyla yapılmıştır. Hipokrat bugünkü çökkünlüğe benzer duruma 'melankoli' demiştir; bu durumun sebebini 'kara safraya' bağlamıştır. Orta çağda İbni Sina gibi alimlerin depresyonla ilgili tanımlamaları olsa da, ilk kategorik ve bilimsel tanımlama 1896 yılında Kraepelin tarafından 'Manik Depresif Çılgınlık' başlığı altında yapılmıştır (36).

Depresyonun ruhsal bir bozukluk olarak tanımlanması ise Emil Krapelin tarafından 1900lü yıllarda yapılmıştır. Sigmun Freud ise 'Yas ve Melankoli' kitabında depresyonun psikodinamik yönleri üzerinde durmuş ve depresyonun sebebini sevilen objenin kaybına bağlamıştır (37).

2.2 Etiyoloji

Depresyonun etiyojisine bakıldığı zaman multifaktöriyel olduğu görülmekle beraber; etiyojisi biyolojik genetik ve psikososyal etkenler olarak ana başlıklarda toplanabilir.

Çevresel ve genetik faktörlere bakıldığında ağır stresli yaşam olayları, özellikle aile öyküsünde duygudurum bozukluğu tanısı olan bireylerde depresyonun ortaya çıkışında önemli bir rol oynamaktadır (38). İkiz çalışmalarında genetik kalıtımın depresyon için %37 civarında olduğu bildirilmiştir (39). Genetik olarak geçişi olsa da her 3 hastadan 2'sinde genetik geçiş saptanmaması hastalık etiyojisinin multifaktöriyel olma özelliğini göstermektedir. Serotonin taşıyıcısı mutasyonu olan hastaların incelendiği bir çalışmada, son 3 ay içinde ağır stresli yaşam olayı yaşama

sayısına göre depresyonun oluşumunun arttığı sonucuna varılması; epigenetik mekanizmaların genetik mutasyonların üzerinde etkili olabileceği hipotezinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Fakat majör depresyonun daha önceki stresli bir yaşam olayı olmadan da ortaya çıkması hatta stresli hayat olaylarına maruz kalan birçok insanın depresyon geliştirmemesi bu hastalığın etiyolojisinin heterojenitesini göstermektedir (40).

Nöronal devreler hipotezlerine bakıldığında, depresyonu olan hastaların ventromedial prefrontal kortekslerinde (agresyon, acı, yeme davranışları ve seksüel fonksiyonlarla ilişkili beyin bölgesi) ve lateral orbital prefrontal kortekste hiperaktivitenin olduğu, dorsolateral prefrontal kortekste (yürütücü işlevler, yönlendirilmiş dikkat ve çalışma belleği ile ilgili beyin bölgesi) hipoaktivitenin olduğu görülmüştür (41).

Nörotransmitter mekanizmaları incelendiğinde ise monoamin hipotezleri ön plana çıkmaktadır; noradrenalinin azaldığı durumlarda uyanıklık, dikkat, enerji ve hayat ilgisinde azalma; serotonininde azalmanın olduğu durumlarda ise anksiyete, obsesyon ve kompülsiyonlarda artma; dopamin miktarında azalma durumlarında ise motivasyon kaybı, haz ve ödül isteğinde azalma meydana gelmektedir (42).

MDB'nin immün mekanizmalarla olan biyolojik bağlantısı da birçok çalışmada incelenmektedir; bu bağlantının en büyük araçları sitokinler ve proinflamatuvar protein ve sitokinler olarak düşünülmektedir. Hastalık hissi ve depresyonda görülen semptomlar benzemekle birlikte birçok noktada ayrışmaktadır (43).

2.3 Epidemiyoloji

Major Depresif Bozukluk, yinelemelerle gidebilen ve ciddi yeti yitimine neden olabilen, sık görülen bir hastalıktır. Bu hastalığın sıklığı ve yaygınlığıyla ilgili araştırmaların yöntemine bağlı olarak değişik oranlar

bildirilmişse de hem sıklık hem de yaygınlığın yüksek olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır.

MDB için 12 aylık yaygınlık %6,6 ve yaşam boyu yaygınlık oranı %16,2 olarak bildirilmiştir (44). MDB için yılda yeni görülen oldu sayısı erkekler için 80-200/100 000, kadınlarda ise 250-600/100 000 olarak bildirilmiştir; yaşam boyu hastalanma riski kadınlar için %20-26 civarındayken, erkekler içinse %8-12 civarında bulunmuştur. Araştırma sonuçlarına göre MDB, genelde kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise erkek ile kadınlar arasındaki bu farkın giderek azaldığı görülmektedir. Depresyon kadınlarda en çok 35-45 yaş arasında, erkeklerde ise 55 yaşından sonra görülmekte olarak bildirilse de araştırmalarda bulunan bu yaşlar giderek küçülmektedir (45).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yaptığı hastalıkların toplam yükü çalışmasında MDB'ye bağlı yetiyitimi ilk sırada yer almaktadır. Bütün hastalıklara bağlı yetiyitimiyle geçen yılların %12'sini MDB karşıladığı görülmüştür. Bu hesaplamalarla MDB'nin dünyada yetiyitimine yol açan dördüncü önemli hastalık olduğu görülmüştür (46).

2.4 Major Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri

A) Aynı iki haftalık dönemi kapsayacak şekilde aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik meydana gelmiştir. Bu belirtilerden en az bir tanesi (1) depresif duydurum ya da (2) ilgi-istek kaybı ya da zevk almadır.

1. Kişinin kişisel olarak bildirdiği veya başkaları tarafından gözlenen günün çok büyük bir kısmında, neredeyse her gün olan depresif duydurumun varlığı.

2. Neredeyse her gün gününün çoğunda, tüm ya da hemen hemen tüm etkinliklere karşı ilgisinde belirgin seviyede azalma ve etkinliklerden zevk alamama.

3. Diyet yapmaksızın çok kilo verme ya da alma veya neredeyse her gün iştahta azalmanın ya da artmanın olması.

4. Neredeyse her gün uykusuzluk olması ya da fazla uyuma.

5. Neredeyse hemen her gün piskomotor ajitasyonun ya da retardasyonun olması.

6. Neredeyse her gün yorgunluk olması veya enerjinin azalması.

7. Neredeyse her gün yoğun suçluluk ve değersizlik düşüncelerinin olması.

8. Neredeyse her gün konsantre olmakta zorlanma ve düşünmekte güçlük çekme.

9. Yineleyen bir şekilde ölüm düşünceleri, plansız yineleyeci intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek amaçlı plan yapma.

B) Bu belirtiler toplumsal, işle ilgili veya diğer alanlarda belirgin işlevsellik kaybına ya da klinik açıdan belirgin sıkıntıya neden olur.

C) Bu dönem bir sağlık durumunun ya da herhangi bir maddenin fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

D) Major depresif dönem şizofreni, şizoaffektif bozukluk, hezeyanlı bozukluk, şizofreniform bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamı içinde diğer belirlenmiş veya belirlenmemiş bozukluklar ya da diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E) Hiçbir zaman hipomanik ya da manik bir dönem olmamıştır.

3.İmmünoloji

3.1 Tanım ve genel özellikler

İmmün sistem, genel bir tanımı yapılacak olursa, kendisinden olanı ve olmayanı ayırmaya ve onlarla mücadele etmeye yarayan bir organizma olarak tanımlanabilir.

İmmün sistem ile ilgili ilk keşifler genellikle hastalığın yayılmasını engellemek ve daha iyi tedaviyi bulmak üzerine olmuştur. 1882'de Eli Methchnikoff beyaz kürelerin çevrelenmiş patojenleri yok ettiğini keşfetmiştir. Fagosit kelimesi ise Yunanca phagein (bir şeyi yemek) ve cyte (hücre) kelimelerinin birleşmesinden oluşmaktadır (47). Metchnnikoff doğuştan gelen bağışıklığı ilk defa tanımlamıştır. Doğuştan gelen bağışıklığın patojenlere karşı herhangi bir şart olmadan çalıştığını öne sürmüştür. Hücrel immünite sonrasında, 1890 yılında Emil von Behring bir hayvandan diğerine kan transfüzyonu yaptığında antikorları ve humoral immüniteye dair ilk bulguları keşfetmiştir (48).

İmmün sistem doğal ve kazanılmış olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal immün sistem patojenlerle ilişkili moleküllerle reaksiyonlara girerek inflamatuvar mediatörleri salınımını sağlar. Bu mediatörlerin oluşturduğu kaskadlarla monositler, makrofajlar, nötrofiller, doğal katil hücreleri ve mast hücreleri aktive olur (49). Kazanılmış immün sistem ise bağışıklık sisteminin hafızasını oluşturmakta ve bunun sürdürümünde rol oynamaktadır. Bu sistem latent bir dönemden sonra antijen sunan hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar, tarafından aktive edilir (50). İmmün sistem, immün hücrelerin tüm vücutta bulunabilmesini ve oluşmasını sağlayan immün organlar ve aralarında ki ilişkiden oluşmaktadır.

Tüm kan hücreleri kemik iliğindeki öncül hematopoetik kök hücrelerden farklılaşarak oluşur (51). Kazanılmış immün sistem hücreleri olan T ve B lenfositler, immün reseptörlerini primer immün organlar olan timüs ve kemik iliğinde kazanırlar. Primer organlarda matürasyona uğrayan bu hücreler daha sonra sekonder immün organlar olan lenf nodları, dalak,

Peyer plakları, appendiks, tonsiller, adenoidler ve mukoza ilişkili lenfoid dokular (MALT) gibi dokulara gelip buralarda bulunurlar (52).

Doğuştan gelen ve hızlı cevap veren hücresel immüneyi sağlayan hücreler ise granüositler (nötrofil, bazofil, eozinofil), doğal katil hücreleri (NK), mast hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerdir. Kazanılmış immüneyi sağlayan hücreler ise T lenfositler (CD8, CD4, yardımcı T lenfositler, sitotoksik T lenfositler) ve B lenfositlerden oluşur (53).

Sitokinler sinyal peptidleri, proteinler ve glikoproteinlerden oluşan ve hücreler arası iletişimde rol alan yapılardır. Sitokinlerin isimlendirilmesi ve gruplandırılması her zaman için çok zorlayıcı bir konu olsa da genellikle kaynaklandığı hücreden veya hedef aldığı hücreden ismini alır; örneğin interlökinler lökositler tarafından üretilir. Tümör nekrozis faktör (TNF) tümöröenezisi inhibe eder. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda sitokinlerin kanser ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu kadar, psikiyatrik hastalıklarla da ilişkili olabileceği gösterilmiştir (54).

3.2 Bipolar Duygudurum Bozukluğu ve İnflamasyon

BDB ve şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda kazanılmış veya doğal immün sistem yanıtını gösteren otoantikolar, sitokin ve akut faz reaktanı seviyeleri (55), glia aktivasyon belirteçleri ve endotel hücreleri (56), glutamaterjik sistem düzensizlikleri (57), kan beyin bariyeri fonksiyonunda bozukluklar ve artmış oksidatif stres (58) gibi etiyolojik faktörler bulunmuştur.

BDB hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların ötimik ve semptomatik fazlarında proinflamatuvar reaksiyonların gözleendiği görülmüş ve araştırmacılar immün sistem sinyalizasyonunun hastanın duygudurumundan bağımsız olarak aktive olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu alanda artan çalışmalar kronik nöroinflamasyonun BDB etiopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (59).

BDB hastalarında periferik inflamatuvar belirteçlerden IL-6, interlökin-4 (IL-4), interlökin-10 (IL-10), çözünebilir interlökin-2 reseptörü (sIL-2R), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) gibi belirteçlerde artışlar olduğu gözlenmiştir (60). TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ile IL-4 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri, manik atakta ötimik hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise manik ve hipomanik ataktaki hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) ve serumda interlökin-1 beta (IL-1B) düzeyleriyle birlikte mikroglial aktivasyonun arttığı tespit edildi (61), immün sistem düzensizliklerinin duygudurum üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Yapılan başka bir meta analizde ise akut atak sırasında IL-6, TNF-a, sIL-2R ve interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) seviyelerinin arttığı; tedavi ile IL-6 ve IL-1RA seviyelerinin gerilediği görülmüştür (62).

Nötrofiller, fagositik ve apoptotik etkileriyle doğal immün sistemin spesifik olmayan hücreleri, lenfositler de kazanılmış immüitenin önemli aracı hücreleridir. Son yıllarda NLO, MLO, PLO değerleri inflamasyon göstergeleri olarak kronik subklinik inflamasyonun olduğu diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi hastalıkların çalışmalarında kullanılmaktadır (63–65). Nötrofil sayılarındaki artış, inflamatuvar cevabın şiddetinin ve yoğunluğunun, immün sistem düzensizliğinin bir göstergesidir (66). NLO, MLO ve PLO psikiyatrik hastalıklarda özellikle MDB ve BDB’de çalışılmış inflamasyon göstergeleridir (67). Birçok çalışmada NLO ve PLO’nun BDB manik atakta biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (68–70).

3.3 Major Depresif Bozukluk ve İnflamasyon

Depresyonun etiolojisinde nöroinflamasyon hipotezine bakıldığında immün sistemin önemli bir yeri olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda sitokin düzeylerinin yüksek bulunması da bu hipotezi desteklemektedir (71). Kronik inflamasyon, serotonerjik-noradrenerjik ve dopaminerjik fonksiyon bozukluklarına sebep olabilmektedir (72). Depresyonun yinelemesinin ve antidepresanların tedavi etkinliklerinin

inflamasyon aktivasyonu ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (73). Yapılan geniş kohort çalışmalarında patofizyolojilerinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı somatik hastalıkların, depresyon gibi duygudurum bozuklukları gelişimi açısından risk taşıdığı bulunmuştur. Tip 1 Diyabet (74), romatoid artrit (75) gibi otoimmün hastalıklar ile hepatit ve sepsis gibi enfeksiyöz hastalıkların (76) inflamatuvar yanıt ile ilişkisinin bulunduğu ve MDB açısından risk taşıdığı gösterilmiştir.

MDB hastalarında serum ve BOS'ta TNF-a, IL-6, C-reaktif Protein (CRP) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış, IL-1B ve IL-8 gibi sitokin düzeylerinde ise düşüş olduğu gösterilmiştir (77). Proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki bu artışların kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) seviyelerinde artış ve HPA aksında hiperaktiviteyi tetikleyebileceği öne sürülmektedir (78). IL-1, IL-6, IL-1B, TNF-a ve CRP gibi sitokinlerin MDB başlangıcında, yinelemesinde ve progresyonunun belirlenmesinde rol alabileceği düşünülmüş; fakat bu sitokin düzeylerinin otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklardaki kadar yüksek seviyeler ulaşmadığı görülmüştür (79,80).

Son dönemde yapılan çalışmalarda NLO'nun kritik hastalığı olan kişilerde düşük seviye sistemik inflamasyonun yeni ve güvenilir göstergelerinden olduğu gösterilmiştir (81). İnflamasyon sürecinde sadece lökositler değil plateletlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (82). Plateletlerin aktive ettiği temel sitokinler, serotonin, glutamat, dopamin ve P-selektin gibi inflamatuvar faktörler, psikiyatrik hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (83). NLO ve PLO'nun inflamatuvar durum için bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (82). Artmış PLO ve NLO seviyelerinin IL-6, TNF-a gibi pro-inflamatuvar sitokinlerle pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir (84). NLO ve PLO değerlerinin bakıldığı depresyon hastalarında, NLO ve PLO'nun MDB hastalarına yüksek olduğu, fakat BDB depresif atak hastalarında MDB'ye kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (85,86). NLO seviyelerinin MDB hastalarında tedavi sonrası düştüğünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (87). NLO, PLO, MLO

gibi inflamasyonu gösteren blirteçlerle psikiyatrik hastalıkların ilişkisi, depresyonun şiddetiyle, özkıyım riski /davranışı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmaktadır. MDB'nin tanısı semptomlara dayanılarak konulmaktadır. Bu hastalığın tanısının konulmasında ve seyrin öngörülmesinde kullanılabilecek biyolojik parametreler oldukça kısıtlıdır. Duygudurum bozuklukları ve MDB ile ilgili biyolojik belirteç çalışmaları son dönemde inflamatuvar göstergeler, oksidatif stres, HPA'daki değişiklikler, büyüme faktörleri ve kinürenin yolağı göstergeleri üzerinde yoğunlaşmaktadır (88). NLO, MLO, PLO gibi sistemik inflamasyonu gösteren biyolojik göstergeler hemogramdan elde edilebildiği için ucuz, güvenilir ve hızlı sonuç verebilen bir alternatif olarak göze çarpmaktadır.

4.Sistemik İnflamasyon İndeksi

Sistemik inflamasyon indeksi (SII), NLO ve PLO'nun kombinasyonundan oluşan bir sistemik inflamasyon yanıtı göstergesidir. SII, platelet ve nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle (PxN/L) elde edilen bir değerdir. SII, solid tümörlerde ve koroner arter hastalıklarında prognoz göstergesi ve mortalite ilişkili gösterge olarak kullanılmaktadır (89–91). SII ve psikiyatrik hastalıklar ile ilgili yayınlar için alanyazına bakıldığında Wang ve arkadaşlarının 2021 yılında unipolar depresyonu olan erkek diyabetik hastalarda SII'nin yüksek olduğunu (92). Zhou ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada MDB hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek SII değerlerine sahip olduğunu buldukları görülmüştür (93). Covid-19 enfeksiyonu geçirip sağ kalan hastalarda yapılan bir çalışmada ise, yatışta ve taburculuk arasında SII'deki düşmenin hastaların depresyon remisyonunu tahmin etmede başarılı olduğu bulunmuştur (94). Dionisie ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada BDB ve MDB hastalarında SII'ye baktıklarında BDB manik ataktaki hastaların MDB'ye göre daha yüksek SII değerleri olduğu gösterilmiştir (95). Bu indeksle ilgili bu çalışma yazılırken yapılmış olan en son çalışmada Yanyan ve arkadaşları, BDB manik atak ve depresif atak ile

MDB hastalarını incelemişler ve BDB manik atakta SII'nın diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır (96).

5.Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi

Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI), nötrofil sayısı ile monosit sayısı çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle (NxM/L) oluşan sistemik inflamasyonu gösteren bir biyobelirteçtir. SIRI'nın gastrik, pankreatik, özefageal ve nazofaringeal kanser gibi birçok solid kanser türünde prognostik faktör olarak kullanıldığı çalışmalar yayınlanmıştır (97–99). SIRI tıpkı SII gibi hemogram tetkikiyle kolay, ucuz ve güvenilir bir şekilde elde edilecek bir biyobelirteçtir. SIRI, bu çalışma yapılırken taranan alanyazında daha önce herhangi bir psikiyatrik rahatsızlıkla ilişkisini göstermek için çalışılmamış bir değer olup, ilk defa bu çalışmada MDB ve BDB depresif ve manik atak karşılaştırmasında kullanılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1.Örneklem Seçimi

Çalışma grubu 01.01.2009-31.05.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde yatırılarak tedavi edilen Major Depresif Bozukluk, Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik ve Depresif atak tanılı hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan 325 MDB, 76 BDB depresif atak ve 228 BDB manik atak hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, üniversite hastanesi bünyesinde tedavi olma formları dahilinde onamları bulunmaktadır. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı 16 Mart 2022 tarihinde 2022-6/42 nolu karar numarası ile alınmıştır.

2.Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

Çalışmaya MDB ve BDB tanısı olan, 18 yaşından büyük, işlevselliğini bozacak ek bir ruhsal hastalığı ile madde veya alkol kötüye kullanımı olmayan hastalar dahil edilmiştir.

3.Çalışmadan Dışlama Ölçütleri:

Çalışmadan kronik inflamatuvar hastalıklara sahip olan, kan tetkikinden önceki 2 hafta içinde anti-inflamatuvar tedavi alan, diyabet tanısı olan, kan tetkiki sırasında herhangi bir enfeksiyonu olan, renal veya kardiyak gibi herhangi bir organ yetmezliği olan, hamile olan, kan tetkiki sırasında ve/veya 1 yıl öncesinde immünsupresif tedavi alan, kortikosteroid veya antibiyotikler gibi inflamasyonu etkileyen ilaçlar kullanan, serebro vasküler olay geçiren, son 1 yıl içinde elektro-konvulzif tedavi alan hastalar dışlanmıştır.

4. Veri Toplama Araçları

Araştırma retrospektif olarak kurgulandığı için ek olarak bir form ve veri toplama aracı kullanılmamıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin kullanmakta olduğu Mia-Med programı üzerinden hastaların sosyo-demografik verileri ve hastalık süreçleriyle ilgili verileri toplanmıştır.

5. Laboratuvar Tetkikleri

Çalışmada kullanılan nötrofil, monosit, platelet, lenfosit sayıları ve bu değerlerin kombinasyonlarından oluşan NLO, PLO, MLO, SII, SIRI değerleri hastaların hemogram tetkiklerinden hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca diğer enfeksiyon durumlarını dışlamak için CRP'nin kurumumuzdaki laboratuvar standartlarına göre normal sınırları 0-5 mg/L, prokalsitoninin ise 0-0.05 µg/L şeklinde değerlendirilip, bu değerlerin normal aralık dışında olduğu hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

6. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle test edilmiştir. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda, gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız örneklem t testi ve Anova ile yapılmış ve betimleyici değerleri ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise, gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve betimleyici değerler medyan(min-max) olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için, ikiden fazla grup karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermemesi durumunda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplara göre oransal değişkenlerin incelenmesi için Ki-kare testi yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. SII ve SIRI indeks düzeylerine göre kesim noktasını belirlemek ve bu kesim noktasının tutarlılığının incelenmesi için Receiver-Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı. ROC alanlarını

karşılaştırmak amacıyla AUROC (Area Under The Receiver Operating Characteristic) değerleri hesaplandı. SII ve SIRI için gruplar arasındaki ilişkiyi incelemek için ikili lojistik regreyon analizi yapıldı. İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Science. Chicago. II. USA (SPSS) 19.0 Windows paket programı ile yapılmış, kritik karar verme değeri olarak $\alpha=0,05$ alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubu 01.01.2009-31.05.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde yatırılarak tedavi edilen MDB, BDB Manik ve Depresif atak tanıılı hastalardan oluşturulmuştur.

Tablo 1: Katılımcıların Özelliklerinin İncelenmesi.

		MDB		BDB Depresif Atak		BDB Manik Atak		p
		n	%	n	%	n	%	
Hasta sayısı		325	%51,7	76	%12,1	228	%36,2	-
Cinsiyet	Erkek	105	%32,3	34	%44,7	112	%49,1	0,03*
	Kadın	220	%67,7	42	%55,3	116	%50,9	
Öğrenim Durumu	5	92	%28,3	14	%18,4	29	%12,7	0,08
	5-8	73	%22,5	11	%14,5	45	%19,7	
	8-12	68	%20,9	21	%27,6	63	%27,6	
	13 ve üzeri	92	%28,3	30	%39,5	91	%39,9	
Medeni Durum	Evli	223	%68,6	48	%61,7	101	%44,3	0,11
	Bekar	77	%23,7	24	%33,3	111	%48,7	
	Boşanmış	19	%5,8	4	%4,9	15	%6,6	
	Dul	6	%1,8	0	%0,0	1	%0,4	
Tedavi	Lityum	2	%0,61	29	%35,8	117	%47,17	-
	Valproik Asit	1	%0,30	19	%23,45	76	%30,64	
	DDD	8	%2,44	13	%16,04	7	%2,82	
	Antipsikotik	87	%26,6	50	%61,72	176	%70,96	
	Antidepresan	279	%85,32	37	%45,67	6	%2,41	

Çalışmaya MDB tanıılı 325 (220 kadın, 105 erkek), BDB depresif atak tanıılı 76 (42 kadın, 34 erkek), BDB manik atak tanıılı 228 hasta (116 kadın, 112 erkek) olmak üzere toplam 629 hasta dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyetlerinin gruplara göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada

MDB grubunda kadın hasta oranlarının erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,03$).

Öğrenim durumu ve medeni durumun MDB, BDB depresyon ve mani gruplarında farklı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) ve ayrıntılı bilgi Tablo l'de verilmiştir.

Tablo-2: Hasta gruplarına göre yaş, hastalık süresi ve yatış sayısının karşılaştırılması.

	MDB¹ X±s.s.	BDB Depresif Atak² X±s.s.	BDB Manik Atak³ X±s.s.	p
Yaş	43,61±13,55	44,1±11,9	39,38±12,95	1-2 $p=0,978$ 1-3 $p<0,01^*$ 2-3 $p=0,02$
Hastalık Süresi	12,35±9,58	18,57±10,43	14,5±10,51	1-2 $p<0,001^*$ 1-3 $p=0,04$ 2-3 $p=0,007^*$
Hastane Yatış Sayısı	1,71±1,21	3,46±2,22	3,51±3,57	1-2 $p<0,01^*$ 1-3 $p<0,01^*$ 2-3 $p=0,998$

Çalışmada hastaların yaşlarına bakıldığında; MDB hastalarında ortalama yaşın 43,65±13,52, BDB depresif atakta 43,9±11,62 ve BDB manik atak hastalarında ise 39,27±13,18 şeklinde olduğu ve gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p=0,13$) ve ayrıntılı bilgiler Tablo 2'de verilmiştir.

Çalışmada hastaların ortalama hastalık sürelerinin MDB için 12,28±9,57, BDB depresif atakta 18,75±10,21 ve BDB manik atakta ise 14,7±11 olduğu ve bu gruplar arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı gösterilmiştir ($p=0,08$).

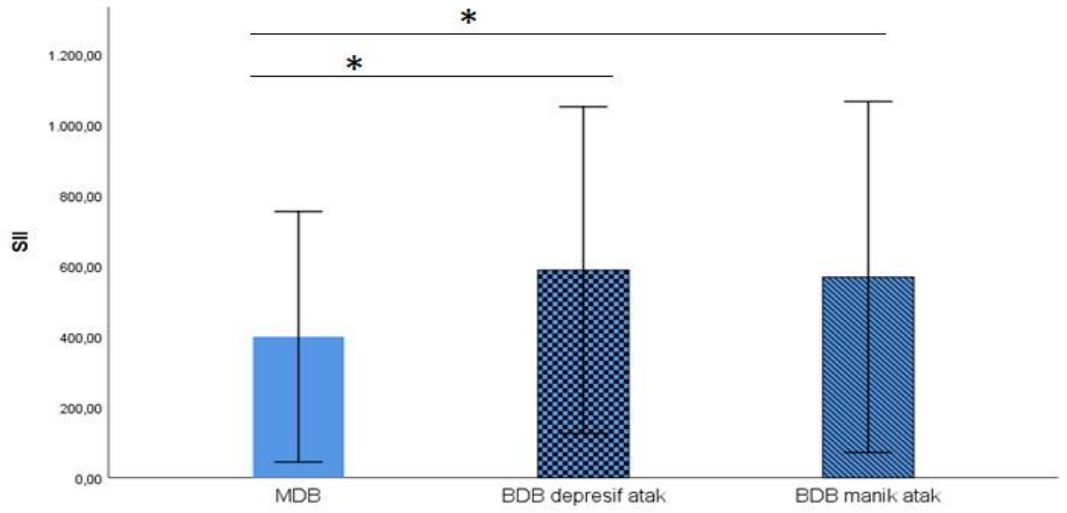
Hastaların hastaneye yatış sayılarına bakıldığında ise MDB, BDB depresif atak ve BDB manik ataktaki hastalar arasında anlamlı derecede farkın olduğu tespit edilmiştir (p=0,01). MDB grubunun hastaneye yatış sayılarının BDB depresif atak ve BDB manik atak hastalarına göre daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür.

Tablo-3: Hasta gruplarında sistemik immün inflamasyon indeksi, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı ve sistemik immün yanıt indeksi düzeylerinin incelenmesi.

Ölçüm	MDB ¹	BDB Depresif Atak ²	BDB Manik Atak ³	p	Fark
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.		
Platelet	248,66±56,5	251,72±49,32	244,47±59,29	0,548	1-2 p=0,965 1-3 p=0,777 2-3 p=0,706
Nötrofil	4,13±1,42	5,36±1,65	5,37±1,81	p<0,01	1-2 p< 0,001 1-3 p= 0,001 2-3 p=,999
Lenfosit	2,72±0,89	2,47±0,92	2,46±0,82	p=,001*	1-2 p=0,07 1-3 p= 0,02* 2-3 p=0,996
Monosit	0,52±0,18	0,56±0,19	0,63±0,19	p<0,01*	1-2 p= 0,02* 1-3 p= 0,01* 2-3 p=0,02
SII	99,17±177,22	587,92±231,23	568,32±248,4	p<0,01*	1-2 p< 0,01* 1-3 p< 0,01* 2-3 p=0,805
NLO	1,61±0,63	2,34±0,83	2,33±0,91	p<0,01*	1-2 p< 0,01* 1-3 p< 0,01* 2-3 p=0,996
PLO	98,2±31,3	111,92±38,05	108,12±37,93	p=0,01*	1-2 p= 0,006* 1-3 p= 0,003* 2-3 p=0,792
MLO	0,20±0,08	0,24±0,1	0,27±0,09	p<0,01*	1-2 p= 0,01* 1-3 p< 0,01* 2-3 p=0,152

SIRI	0,84±0,48	1,34±0,7	1,47±0,71	p<0,01*	1-2 p<0,01* 1-3 p<0,01* 2-3 p=0,373
-------------	-----------	----------	-----------	-------------------	---

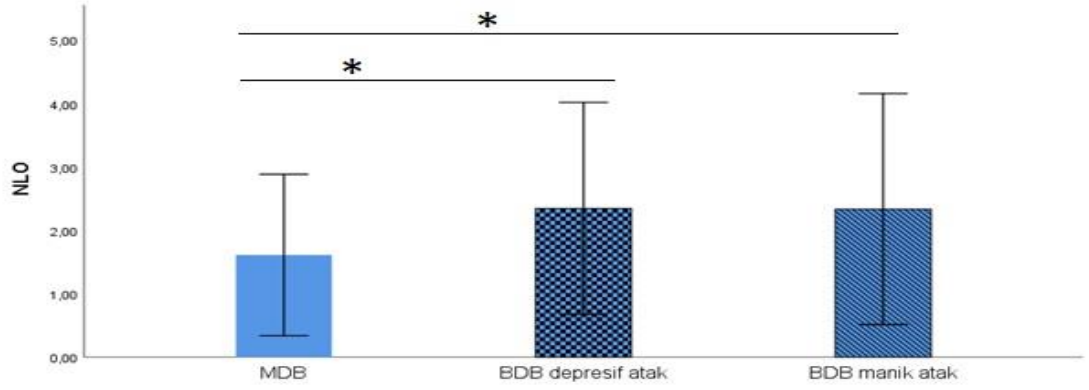
*0,01 düzeyinde anlamlı farklılık. s.s: Standart sapma. SII: Sistemik inflamasyon indeksi. NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı. PLO: Platelet/Lenfosit oranı. MLO: Monosit/Lenfosit oranı. SIRI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi.



Şekil-1:Sistemik immün inflamasyon indeksi gruplar arasında karşılaştırılması.

Mann Whitney U test, *p<0,01, MDB: Major Depresif Bozukluk, BDB: Bipolar Duygudurum Bozukluğu, SII: Sistemik İnflamasyon İndeksi.

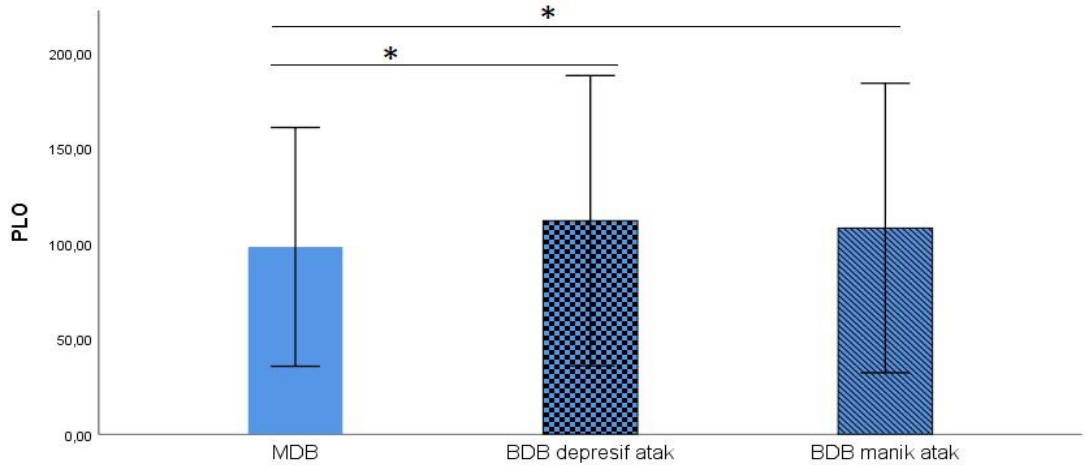
SII değerlerinin MDB, BDB depresif atak ve BDB manik atak grupları arasında farklı düzeylerde olup olmadığına bakıldığında; SII'nin MDB'de BDB depresif atak ve BDB manik atağa göre daha düşük düzeyde olduğu (p=0,01, p=0,01) ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu Şekil-1'de gösterilmiştir. BDB depresif atak ile BDB manik atağa bakıldığında, manik atakta SII değerlerinin depresif ataktan daha az olduğu fakat bu farklılığın anlamlı bir düzeyde olmadığı (p=0,43) görülmüştür.



Şekil-2: Nötrofil/lenfosit oranının gruplar arasında karşılaştırılması.

Mann Whitney U test, * $p < 0,01$, MDB: Major Depresif Bozukluk, BDB: Bipolar Duygudurum Bozukluğu, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı.

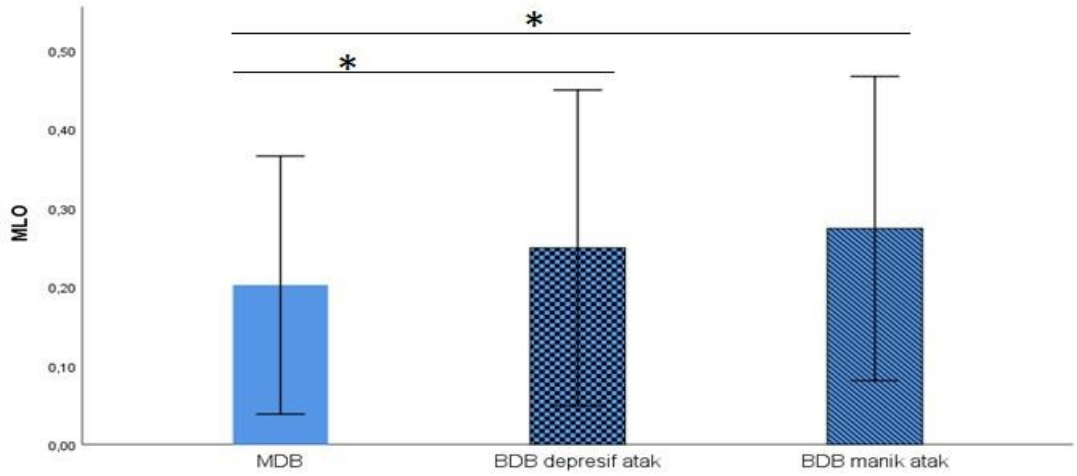
NLO'nun gruplar arasındaki karşılaştırılmasına bakıldığında ise; MDB'de diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ($p=0,01$), BDB manik atakta BDB depresif atağa göre daha yüksek olduğu fakat bunun istatistiki olarak anlamlı olmadığı Şekil-2'de görülmektedir ($p=0,38$).



Şekil-3: Platelet/Lenfosit oranının gruplar arasında karşılaştırılması.

Mann Whitney U test, * $p < 0,01$, MDB: Major Depresif Bozukluk, BDB: Bipolar Duygudurum Bozukluğu, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı.

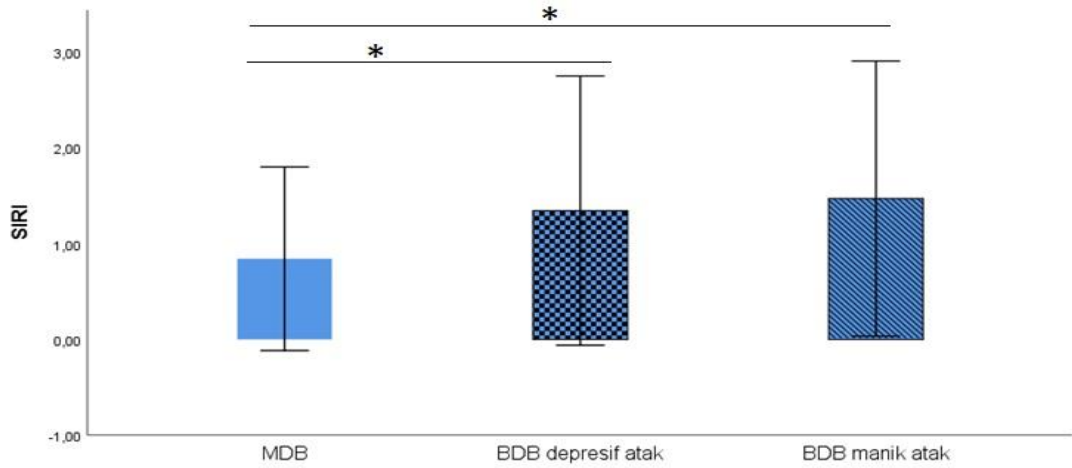
PLO'nun üç grup arasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında ise; MDB'de diğer iki gruba göre daha düşük seviyelerde olduğu ($p=0,01$), BDB depresif atakta BDB manik atağa göre daha yüksek seviyelerde olduğu fakat bu iki grup arasında anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı Şekil-3'de de görüldüğü şekilde tespit edilmiştir ($p=0,46$).



Şekil-4: Monosit/Lenfosit Oranının gruplar arasında karşılaştırılması.

Mann Whitney U test, $*p<0,01$, MDB: Major Depresif Bozukluk, BDB: Bipolar Duygudurum Bozukluğu, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı.

MLO değerlerinin gruplar arasında düzey farklılıkları incelendiğinde; MDB'de diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ($p=0,01$), BDB manik atakta ise BDB depresif atağa göre MLO seviyesinin daha yüksek olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı Şekil-4'de gösterilmiştir ($p=0,28$).



Şekil-5: Sistemik immün yanıt indeksinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Mann Whitney U test, * $p < 0,01$, MDB: Major Depresif Bozukluk, BDB: Bipolar Duygudurum Bozukluğu, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı.

SIRS değerleri incelendiğinde, MDB’de bu değer diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0,01$), BDB manik atakta BDB depresif atağa göre daha yüksek olduğu fakat bunun anlamlı olmadığı Şekil-5’de gösterilmiştir ($p=0,11$).

Tablo-4: Lityum tedavisi alma durumuna göre inflamasyon gösterge düzeylerinin incelenmesi.

	Lityum		p
	Yok X±s.s.	Var X±s.s.	
SII	587,32±354,04	650,39±454,71	0,13
NLO	2,36±1,32	2,73±1,83	0,15
PLO	115,14±47,93	115,94±73,09	0,58
MLO	0,26±0,13	0,31±0,20	0,32
SIRS	1,39±1,09	1,82±1,44	0,06

s.s: Standart sapma.

Araştırmada lityum tedavisi alma durumuna göre SII, NLO, PLO, MLO, SIRS düzeylerinin farklı olmadığı görülmüştür. Lityum tedavisi alan ve almayan hastaların SII, NLO, PLO, MLO ve SIRS düzeylerinin anlamlı

düzeylede farklılık göstermediği Tablo-4'de de görüldüğü gibi bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo-5: Valproik asit tedavisi alma durumuna göre inflamasyon gösterge düzeylerinin incelenmesi.

	Valproik Asit		p
	Yok	Var	
	X±s.s.	X±s.s.	
SII	597,85±381,48	603,97±317,43	0,59
NLO	2,43±1,47	2,39±1,1	0,55
PLO	114,22±53,33	123,4±52,14	0,11
MLO	0,27±0,15	0,28±0,14	0,62
SIRI	1,47±1,19	1,43±0,98	0,53

Araştırmada valproik asit alma durumuna göre SII, NLO, PLO, MLO ve SIRI düzeylerinin farklı olmadığı Tablo-5'de gösterilmiştir. Valproik asit alan ve almayan hastaların SII, NLO, PLO, MLO ve SIRI düzeylerinin anlamlı düzeylerde farklılık göstermediği ifade edilebilir ($p>0,05$).

Tablo-6: Diğer duygudurum düzenleyici tedavisi alma durumuna göre inflamasyon gösterge düzeylerinin incelenmesi.

	Diğer Duygu Durum Düzenleyicileri		p
	Yok	Var	
	X±s.s.	X±s.s.	
SII	598,85±377,73	586,81±212,54	0,48
NLO	2,43±1,44	2,08±0,62	0,23
PLO	115,45±53,66	108,54±33,03	0,29
MLO	0,27±0,15	0,23±0,09	0,56
SIRI	1,47±1,18	1,30±0,68	0,42

s.s: Standart sapma.

Araştırmada diğer duygudurum dzenleyici tedavi alma durumuna göre SII, NLO, PLO, MLO ve SIRI dzenyelerinin farklı olmadığı görülmüştür. Diğer duygudurum dzenleyici tedavisi alan veya almayan hastaların SII, NLO, PLO, MLO ve SIRI dzenyelerinin anlamlı dzenyelerde farklılık göstermediği Tablo-6'da da görüldüğü gibi söylenbilir ($p>0,05$).

Tablo-7: Antipsikotik tedavisi alma durumuna göre inflamasyon gösterge dzenyelerinin incelenmesi.

	Antipsikotik		p
	Yok X±s.s.	Var X±s.s.	
SII	513,39±354,61	638,67±377,17	0,01*
NLO	2,01±1,19	2,62±1,49	0,16
PLO	111,23±57,82	117,19±50,89	0,51
MLO	0,25±0,17	0,28±0,14	0,58
SIRI	1,20±1,11	1,69±1,17	0,04*

*0,05 dzenyinde anlamlı farklılık. s.s: Standart sapma.

Araştırmada antipsikotik tedavi alma durumuna göre NLO, PLO, MLO dzenyelerinin farklı olmadığı görülmüştür. Antipsikotik tedavisi alan ve almayan hastaların NLO, PLO, MLO dzenyelerinin anlamlı dzenyelerde farklılık göstermediği söylenbilir ($p>0,05$).

Antipsikotik tedavi alan hastalarda SII ve SIRI dzenyelerinin almayan hastalara göre daha yüksek dzenyelerde olduğu Tablo-7'de de gösterilmiştir ($p<0,01$, $p<0,04$).

Tablo-8: Antidepresan tedavisi alma durumuna göre inflamasyon gösterge düzeylerinin incelenmesi.

	Antidepresan		p
	Yok X±s.s.	Var X±s.s.	
SII	557,32±354,04	639,27±381,84	0,03*
NLO	2,36±1,32	2,6±1,49	0,39
PLO	115,14±47,93	118,19±56,18	0,55
MLO	0,26±0,13	0,29±0,16	0,62
SIRI	1,39±0,89	1,73±0,73	0,03*

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. s.s: Standart sapma

Yapılan bu çalışmada antidepresan tedavi alma durumuna göre NLO, PLO, MLO düzeylerinin değişmediği bulunmuştur. Antidepresan tedavisi alan ve almayan hastaların NLO, PLO, MLO düzeylerinin anlamlı düzeylerde farklılık göstermediği ifade edilebilir ($p>0,05$).

Antidepresan tedavi alan hastalarda SII ve SIRI düzeylerinin almayan hastalara göre daha yüksek düzeylerde olduğu Tablo-8'de gösterilmiştir ($p=0,03$, $p=0,03$).

Tablo-9: İkili lojistik regresyon analizi. tek değişkenli model 1 (bipolar duygudurum bozukluğu depresif atak ile major depresif bozukluk sistemik immün inflamasyon indeksi regresyon analizi).

Değişkenler	B	S.E	Wald	df	p	Exp(B)	%95	%95
							GA	GA
							Alt	Üst
							Limit	Limit
SII	0,004	,001	41,156	1	,000	1,004	1,003	1,005

R² Nagelkerke=0,200, p=,000, Model X²= 54,82 Model Başarı oranı= %80,6

Bu analizde daha önce depresyon alt tipleri olan MDB ve BDB depresif atakla anlamlı ilişkisi olan hematolojik göstergeler önce tek değişkenli olarak ikili lojistik regresyon analizine tabi tutulup, daha sonra potansiyel karıştırıcı faktörler eklenerek uygun bir model oluşturuldu. 1.modelde SIRI'nın BDB depresif atakla anlamlı bir şekilde ilgili olduğu Tablo-9'da görülmüştür (R^2 Nagelkerke=0,200, $p=0,000$ %95 CA, OR: 1,004). Modele baktığımızda hastaların en az %20'sini açıklayacak bir model oluşturulmuş olup model genel başarı oranı %80,6 olarak bulunmuştur. Güven aralığının dar olması modelin eksiği olabilecek bir nokta olarak göz önüne alınmıştır.

Tablo-10: İkili lojistik regresyon analizi tek değişkenli model 2 (bipolar duygudurum bozukluğu depresif atak ile major depresif bozukluk sistemik immün yanıt indeksi regresyon analizi).

Değişkenler	B	S.E	Wald	df	p	Exp(B)	%95	%95
							GA	GA
							Alt	Üst
							Limit	Limit
SIRI	1,299	,208	39,116	1	,000	3,664	2,439	5,504
R^2 Nagelkerke=0,185, $p=,000$, Model $X^2 = 50,328$, Model Başarı oranı= %82,6								

Yapılan bu 2. modelde, daha önce BDB depresif atak ile MDB grupları arasında anlamlı farklılığı olduğu kanıtlanan SIRI'nın BDB depresif atak ile MDB depresif atak grupları arasında yordayıcı bir faktör olup olmayacağıyla ilgili ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. SIRI'nın BDB depresif atakla anlamlı bir ilişkisinin olduğu (R^2 Nagelkerke=0,185, $p=0,000$, %95 CA. OR: 3,664) ve SIRI'daki her bir birim değişimin hastanın BDB depresif atak olma riskini 3,66 kat (%95 GA 2,439-5,504) artırdığı gösterilmiştir.

Tablo-11: İkili lojistik regresyon analizi. tek değişkenli model 3. (bipolar duygudurum bozukluğu depresif atak ile major depresif bozukluk Nötrofil/Lenfosit oranı regresyon analizi)

Değişkenler	B	S.E	Wald	df	p	Exp(B)	%95	%95 GA
							GA	GA
							Alt	Üst
							Limit	Limit
NLR	1,234	,176	49,281	1	,000	3,436	2,434	4,849

R² Nagelkerke=0,235, p=,000 Model X² = 65,125 Model Başarı oranı= %81,6

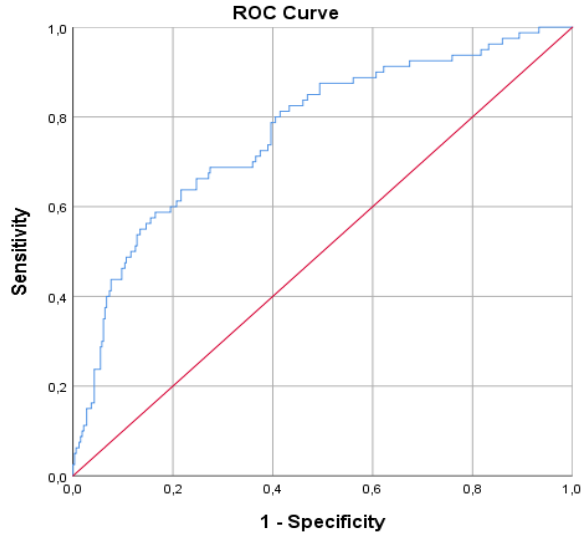
Bu modelde BDB depresif atak ve MDB depresif atak arasında anlamlı farklı olduğu gösterilmiş olan NLO'nun bu iki hastalık arasında bir yordayıcı olup olamayacağını test etmek amaçlı tek değişkenli ikili lojistik regresyon yapılmış olup; NLO'nun BDB depresif atak ile anlamlı ilişkisi olduğu (R² Nagelkerke=0,235. p=,000. %95 CA . OR: 3,436) ve NLO'daki her bir birim artışın BDB depresif atak geçirme riskini 3,43 kat (%95 GA 2,434- 4,849) arttırdığı bulunmuştur.

Tablo-12: İkili lojistik regresyon analizi çok değişkenli model 4. bipolar duygudurum bozukluğu depresif atak ile major depresif bozuklukta sistemik immün yanıt indeksi ve sistemik immün inflamasyon indeksine muhtemel karıştırıcı faktörlerinin etkisinin karşılaştırılması)

Karıştırıcı Faktör	B	S.E.	Wald	df	p.	Exp(B)	%95	%95 GA
							GA	GA
							Alt	Üst
							Limit	Limit
SII	,002	,001	3,947	1	,047	1,002	1,000	1,004
SIRI	,839	,333	6,337	1	,012	2,315	1,204	4,449
Cinsiyet	-,568	,350	2,631	1	,105	,567	,285	1,126
Yaş	,016	,013	1,622	1	,203	1,017	,991	1,043
Antipsikotik Kullanımı	-,426	,505	,712	1	,399	,653	,243	1,757
Medeni Durum	,330	,348	,897	1	,344	1,391	,703	2,753
Öğrenim durumu	,664	,347	3,662	1	,056	1,943	,984	3,836
Constant	-4,904	,829	35,034	1	,000	,007		

R² Nagelkerke=0,449, Model X² = 268,525, p=,000 Model Başarı oranı= %84,8

İkili lojistik regresyon modellemelerinde en son olarak MDB ve BDB depresif atak hastalarında SII ve SIRI üzerinde muhtemel karıştırıcı faktörlerin dahil edildiği bir modelleme yaptığımızda SII'nin (R^2 Nagelkerke=0,449, $p=0,047$ %95 CA) ve SIRI'nın (R^2 Nagelkerke=0,449, $p=0,012$, %95 CA) BDB depresif atakla anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür. SIRI'daki her bir birim artışın hastanın tanısının BDB depresif atak olma riskini 2,3 kat arttırdığı görülmüştür. Diğer karıştırıcı faktör olarak modele dahil edilen faktörlerin anlamlı bir şekilde ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.



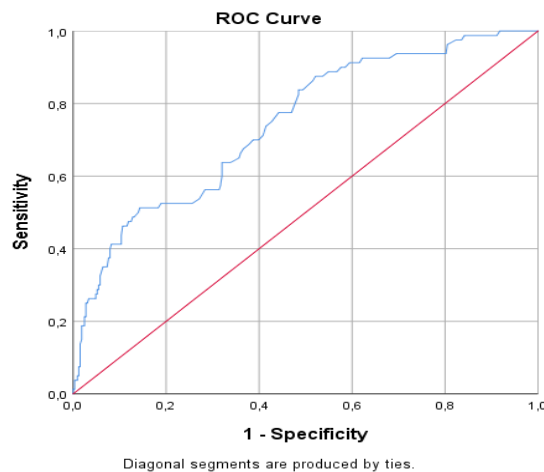
Şekil-6: Sistemik immün İnflamasyon indeksi için major depresif bozukluk ve bipolar duygudurum bozukluğu depresif atak hastalarında eğri altı alan (ROC) analizi.

Tablo-13: Sistemik immün inflamasyon indeksi için tanı koyma gücü, duyarlılık ve özgüllük hesaplanması.

SII	MDB / BDB depresif atak
Duyarlılık (Sensitivite)	80%
Özgüllük (Spesifite)	59%
Kesim noktası	407,9
Tanı Koyma Gücü (Diagnostic accuracy)	%76 (p<0,01*)

SII için ROC analizi yapıldığında belirlenen kesim noktalarının anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,01). Hastalar için SII Index puanı kesim noktasının %76 oranında tanı koyma gücü olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu Tablo-13'de gösterilmiştir (p<0,01).

SII için kesim noktası 407,9 olarak alındığında özgüllük değerinin %59 ve duyarlılık düzeyinin %80 olduğu belirlenmiştir. Araştırmada hastaların SII değerinin 407,9'un üzerinde olmasının depresif atakla gelen hastanın tanısının BDB depresif atak riski içerdiği düşünülebilir.



Şekil-7: Sistemik İnflamasyon yanıt indeksi için major depresif bozukluk ve bipolar duygudurum bozukluğu depresif atak hastalarında eğri altı alan (ROC) analizi

Tablo-14: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi için tanı koyma gücü, duyarlılık ve özgüllük hesaplanması.

SIRI	MDB Depresif atak / BDB depresif atak
Duyarlılık (Sensitivite)	82%
Özgüllük (Spesifite)	48%
Kesim Noktası	0,78
Tanı koyma Gücü(Diagnostic accuracy)	%74(p<0,01*)

SIRI için ROC analizi yapıldığında belirlenen kesim noktalarının anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,01$). Hastalar için SII puanı kesim noktasının %74 oranında tanı koyma gücü olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu Tablo-14'de gösterilmiştir ($p<0,01$).

SIRI kesim noktasının 0,78 kabul edildiğinde özgüllük değerinin %48 ve duyarlılık düzeyinin %82 olduğu belirlenmiştir. Araştırmada hastaların SIRI değerinin 0,78'in üzerinde olmasının depresif atakla gelen hastanın tanısının BDB depresif atak riski içerdiği düşünülebilir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ruhsal hastalıklar tanı koyma ve tedavi sürecinde klinisyenleri zorlamaktadır. Duygudurum bozuklukları ele alındığında hastaların unipolar ya da bipolar depresif atak ayrımı veya mikst tip ataklarla ayrımı konusunda tanı anlamında güçlükler bulunmaktadır. Bu çalışmada MDB, BDB depresif atak ve BDB manik atak gruplarından hastaların verileri toplanarak gruplar arasındaki farklar ve tanı koymada kullanılabilecek biyolojik gösterge bulunmaya çalışılmıştır.

Ruhsal hastalıkların tanı ve tedavi kılavuzlarından biri olan DSM'de MDB ile BDB depresif atak ayrımında güçlük olduğu ve benzer semptomların her iki hastalıkta da görüldüğü konusunda fikir birliği vardır. Hastalar depresif semptomlarla başvurduğu zaman hastalığın ayırıcı tanısı açısından güçlükler bulunduğu için, bu konuda tanıya destek olabilecek biyobelirteç çalışmaları da önem kazanmaktadır. Biyobelirteçlerle ilgili çalışmalar tanısız duyarlılık ve özgüllüğün yeterli olması kadar, maddi açıdan ve uygulanabilirlik açısından da uygun olmasına odaklanmaktadır.

BDB ve MDB gibi kronik seyreden psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde nöroinflamasyon ile ilgili süreçler önemli yer almaktadır. BDB'de inflamatuvar hastalıkların görülme sıklığında artış olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (100). BDB'de inflamatuvar süreçlerin varlığının gösterilmesiyle birlikte inflamasyonun tanı ve tedavide kullanımıyla ilgili çalışmalar da hız kazanmıştır (101).

Sistemik inflamasyonla ilgili birçok belirteç olmasına rağmen son dönemde çalışılan NLO, MLO, PLO gibi hemogram tetkikinden elde edilen değerlerin inflamasyonla ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle son dönemde BDB ve MDB'de bu değerlerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır (102). 2019 yılında yapılan bir çalışmada 48 BDB hastası (28 manik atak ve 20 mikst atak hastası) ve 32 sağlıklı kontrol grubunda MLO, PLO ve NLO'ya bakılmış; PLO ve MLO'nun bipolar hastalarda kontrol grubuna göre

yüksek olduğu, NLO ve MLO'nun bipolar manik atakta mikst atağa oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada MLO'nun BDB'de biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (103).

BDB'de inflamasyon göstergelerinin incelendiği ve hipomanik, manik, depresif atak ve ötimik fazdaki 371 (197 erkek, 174 kadın) hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada PLO'nun manik ve hipomanik hastalarda ötimik hastalara kıyasla daha yüksek olduğu, bazofil ve eozinofil değerlerinin ataklar arasında farklılık göstermediği, MLO değerleri ile ilgili değişikliklerin istatistiki olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (13).

Son dönemde yapılan çalışmalarda MDB ve BDB'de NLO, MLO, PLO gibi hemogram tetkikinden elde edilen inflamasyon göstergeleri çalışılırken; bu yazı yazıldığı sırada alanyazında SII ile BDB ve MDB ilişkisini ele alan sadece bir çalışmanın olduğu görülmüştür. SIRI ile MDB ve BDB arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmanın ise bu yazı yazıldığı sırada alanyazında bulunmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada NLO, MLO ve PLO gibi psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkisi çalışılan göstergelerin yanı sıra. BDB ve MDB ile ilişkisi hakkında henüz çalışmalar olmayan SII ve SIRI gibi inflamasyon göstergelerine bakılarak tanı, tedavi ve prognoz açısından anlamlı olabilecek biyobelirteç bulmak amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya 2009-2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde yatarak tedavi gören MDB tanılı 325, BDB depresif atak tanılı 76, BDB manik atak tanılı 228 hasta dahil edilmiştir. Gruplar sosyodemografik açıdan karşılaştırıldığında cinsiyetlerinin gruplara göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada MDB grubunda kadın hasta oranlarının erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,03$). MDB tanılı 327 hastanın %67,4'ü kadın (221), %32,6'sı erkek (107) iken, BDB depresif atak tanılı 81 hastanın %54,3'ü kadın (44), %45,7'si erkek (37) ve BDB manik atak tanılı 248 hastanın %51,2'si kadın (127), %48,8'i erkek (121) olduğu görülmüştür. BDB tanılı toplam 329 hastanın 171'i (%51,97) kadın, 158'i ise (%48,03) erkektir.

BDB ile ilgili yapılan çalışmalarda erkek ve kadınlarda görülme sıklığının birbirine çok yakın veya eşit olarak kabul edildiği, kadınlarda hızlı döngülü, mikst mani gibi alt tiplerin çok daha sık görüldüğü ve bunun da prognozu kötü etkilediği sonuçlarına ulaşılmıştır (104). 1719 BDB hastasıyla yapılan başka bir çalışmada hastaların %54,2'sinin kadın, %45,8'nin erkek olduğu; 539 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise %56'sının kadın %44'ünün ise erkek olduğu görülmüştür (105,106). Alanyazındaki bazı çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, kadın hastaların oranının daha çok olduğu gözükse de genel olarak cinsiyet açısından anlamlı bir fark olmadığı düşünülmektedir.

Öğrenim durumu ve medeni durumun MDB, BDB depresif atak ve BDB manik atak gruplarında farklı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Elde edilen veriler incelendiğinde MDB hastalarının %2,4'ünün ilkökul mezunu, %22,3'ünün ortaokul mezunu, %20,7'sinin lise mezunu, %28,7'sinin ise üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. BDB manik ve depresif atakların toplamına bakıldığında, %13,6'sının ilkökul, %19,1'inin ortaokul, %27,6'sının lise, %41,6'sının ise üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Alan yazında BDB hastalarının eğitim durumlarının da incelendiği çalışmalarla karşılaştırıldığında, lise ve üzerinde eğitim alan hasta yüzdesinin diğer çalışmalarda, bizim çalışmamıza oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda lise ve üzerinde eğitim alan hastaların oranın %59,2 olduğu görülmektedir. Türkiye'de 2001 yılında yapılan ve 108 BDB hastasının dahil edildiği bir çalışmada da lise ve üzerinde eğitim alan hasta oranının %78,6 olduğu bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda eğitim düzeylerinin daha düşük çıkması örneklem sayısının daha büyük olması veya sosyokültürel yapının hastaların yaşadığı bölgeye göre değişiklik göstermesine bağlanabilir.

Hastaların medeni durumuyla ilgili veriler incelendiğinde, BDB mani ve depresif grubunun toplamını alındığında hastaların %47,1'inin evli, %45,5'inin bekar, %6'sının boşanmış ve %1,2'sinin dul olduğu; MDB depresif atak grubuna bakıldığında ise %68,6'sının evli, %23,8'inin bekar,

%5,8'inin boşanmış ve %1,8'inin dul olduğu görülmüştür. Ülkemizde BDB ile ilgili yapılan bir çalışmada BDB hastalarının %44'nün evli, %39'nun bekar olduğu bulunmuştur (107). Çalışmamızda çıkan sonuçlarla benzer sonuçlar çalışmalarda görülmektedir.

Çalışmada hastaların kullandığı ilaçlara ve ilaç gruplarına bakıldığında MDB grubunda hastaların %85.32'sinin antidepresan, %26.6'sının antipsikotik, %2.4'ünün diğer duygudurum düzenleyicileri (DDD), %0.61'inin lityum ve %0.3'ünün valproik asit kullandığı görülmüştür. BDB depresif atak tanılı hastalara bakıldığında; %61.7'sinin antipsikotik, %45.67'sinin antidepresan, %35.8'inin lityum, %23.4'nün valproik asit ve %16'sının DDD kullandığı görülmüştür. BDB manik atak tanılı hastaların ilaç kullanımları incelendiğinde ise %70.9'unun antipsikotik, %47.1'inin lityum, %30.6'sının valproik asit, %2.8'sinin DDD ve %2.4'ünün antidepresan kullanmakta olduğu görülmüştür.

Çalışmada hastaların hastane yatış sayısı ve hastalık süreleri incelendiğinde ise, MDB hastalarının ortalama 12 yıllık bir hastalık süreci olduğu görülürken; BDB depresif atakla yatırılan hastaların ortalama 18 yıl, BDB manik atak grubunun ise ortalama 14 yıllık bir hastalık süresi olduğu görülmüştür. Bu değerlerin istatistiki olarak birbirinden bir farkı olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Hastaların hastane yatış sayısına baktığımızda ise MDB hastalarının ortalama olarak 1,71 ($\pm 1,21$), BDB depresif atak grubunun 3,58 ($\pm 2,34$), BDB manik atak grubunun ise 3,52 ($\pm 3,63$) olduğu ve bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı bulunduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Çalışmada gruplar arasında NLO, MLO, PLO, SII ve SIRI gibi değerler karşılaştırılmıştır. SII değeri MDB grubunda, BDB depresif atak ve manik atak grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,01$). BDB depresif atak ve BDB manik atak grubu SII açısından karşılaştırıldığında ise istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Alanyazında SII değerini BDB ve MDB grupları arasında karşılaştıran tek yayında elde edilen sonuçlara bakıldığında, BDB manik atak hastalarının MDB hastalarına kıyasla çok daha yüksek SII değerleri

olduğu ve bunun istatistiki olarak anlamlı olduğu fakat BDB depresif atak ile MDB grubu ve BDB manik ile depresif atak arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (95). Bizim çalışmamızda ise alanyazında ilk olarak, depresif atakla gelen bir hastada BDB ve MDB grupları arasında SII'nin istatistiki olarak anlamlı derecede farkı olduğu ve bunun da bir biyobelirteç olarak ayırıcı tanıda kullanılma ihtimalinin olabileceği gösterilmiştir.

SIRI'nın psikiyatrik hastalıklarda farklılık gösterip göstermediği ise bu yazının yazıldığı sırada alanyazında henüz yer almamıştır. Bu çalışmada SIRI MDB grubunda, BDB depresif atak ve BDB manik atak grubuna göre anlamı seviyede daha düşük olarak bulunmuştur ($p=0,01$). BDB depresif atak ve manik atak arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Böylece SIRI'nın MDB depresif atak ile BDB depresif atak kıyaslandığında anlamlı derecede fark olduğu bu yazının yazıldığı tarihte alanyazında ilk defa gösterilmiştir.

NLO değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; MDB grubunda, BDB depresif ve manik atağa kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,01$). BDB manik ve depresif atak grupları arasında ise NLO için istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. NLO'nun bu hastalıklarda karşılaştırıldığı bir çalışmada, BDB manik atak grubunda NLO değerlerinin MDB'ye göre istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunduğu ($p=0,02$) fakat BDB depresif atağa kıyasla anlamlı bir sonuç olmadığı görülmüş olup; BDB depresif atak ile MDB grupları karşılaştırıldığında BDB grubunda NLO değerlerinin daha yüksek olduğu fakat istatistiki olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (108). Bizim çalışmamızda ise MDB ile BDB depresif atak arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

PLO değerlerinin gruplar arasındaki farkı incelendiğinde ise; MDB grubunda BDB depresif atak ve manik atak grubuna göre daha düşük PLO değerlerinin olduğu ve bunun istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,01$). BDB manik ve depresif atak grupları karşılaştırıldığında ise

anlamli bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). PLO ve afektif hastalıklarla ilgili yapılan bir çalışmada, PLO'nun BDB manik hastada, ötimik veya mikst atağa kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (103). Mert ve arkadaşları, 132 BDB manik atak hastasıyla 135 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve PLO değerinin BDB hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmıştır (109). Yapılan başka bir çalışmada ise PLO değerlerinin MDB grubunda, sağlıklı kontrollere ve BDB grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuş (96). Bizim çalışmamızda ise PLO'nun BDB gruplarında MDB'ye oranla daha yüksek bulunduğu görülmüştür. Bu farklılık çalışılan grupların etnisitesi ve homojonitesinde farklılıklar olmasıyla açıklanabilir.

MLO, duygudurum bozuklukları ile ilgili birçok çalışmada kullanılan bir inflamasyon parametresidir. Bu çalışmada MLO değerleri, MDB grubunda BDB depresif atak ve BDB manik atak grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0,01$). BDB depresif atak ve manik atak grupları arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 2022 Temmuz ayında yayınlanan bir çalışmada, BDB ve MDB grupları karşılaştırılmış ve MLO değerinin BDB grubunda MDB'ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (110). Alanyazında yer alan çalışma verileri, bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlarla paraleldir. MLO'nun BDB için bir öngördürücü belirteç olabileceği ve MDB ile ayırıcı tanısında kullanılabileceğine dair yayınlar artmaktadır.

Çalışmada tüm hasta gruplarının aldıkları tedaviye göre indeks ve inflamasyon göstergelerinin etkilenip etkilenmediğine bakıldı. Lityum, valproik asit, DDD kullanımının SII, NLO, PLO, MLO ve SIRI üzerinde istatistiki olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Antipsikotik kullanan hastalarda ise ilaç kullanımının NLO, MLO, PLO üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Antipsikotik kullanan hastalarda SII ve SIRI düzeyinin ise kullanmayanlara göre istatiki olarak anlamlı bir düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$, $p=0,04$). Antipsikotik kullanan hastalarda daha yüksek çıkmasının sebebi BDB

grubunda MDB grubuna göre antipsikotik kullanımının daha yaygın olması ile açıklanabilir. Antidepresan kullanımının hasta gruplarında indeksler ve inflamasyon göstergeleri üzerindeki etkisine bakıldığında; SII ve SIRI'nın antidepresan alan hastalarda almayanlara göre daha yüksek değerde ortalamaya sahip olduğu görülmüştür (p=0,03). NLO, PLO ve MLO değerleri incelendiğinde; antidepresan alan ve almayan hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

MDB ve BDB depresif atak hastaları arasında SII, SIRI, NLO gibi göstergelerin yordayıcı olup olmadığını ve aralarındaki ilişkiyi ve muhtemel karıştırıcı faktörleri incelemek için çalışmada lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. İkili lojistik regresyon analizinde hastalık grupları bağımlı değişken olarak kabul edilip, BDB depresif atak ile MDB grubu sırasıyla 1 ve 0 olarak kodlanarak öncelikle tek bağımsız değişkenli model oluşturulmuştur. Tek bağımsız değişken olarak SII, SIRI ve NLO modellemeleri yapıldığında, SII (R^2 Nagelkerke=0,200, p=,000, %95 CA, OR: 1,004), SIRI (R^2 Nagelkerke=0,185, p=,000, %95 CA, OR: 3,664) ve NLO'nun (R^2 Nagelkerke=0,235, p=,000, %95 CA, OR: 3,436) BDB depresif atak ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu görülmüştür. Hastalarda SIRI'nın her bir birim artışının 3,6 kat ve NLO'nun her bir birim artışının ise 3,4 kat olacak şekilde depresif atağın BDB depresif atak olma riskini arttırdığı gösterilmiştir. Alanyazında bu göstergelerle ilgili çalışmalara bakıldığında, benzer lojistik regresyon analizi yapıldığında NLO' daki bir birim artışın depresif semptomlarla başvuran hastanın BDB depresif atak tanısı alma olasılığını 2,1 kat artırdığını ve SII'nin de, tek değişkenli lojistik regresyon analizinde bizim çalışmamıza benzer şekilde, BDB depresif atak ile ilgili olduğunu gösteren yayınlar vardır (95). SIRI'nın ise BDB depresif atak ile istatistiki olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu alanyazında ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir.

Çoklu değişkenli ikili lojistik regresyon analizi modellendiğinde ise; SII ve SIRI'nın BDB depresif atakla ilişkili olup olmadığı incelenirken muhtemel karıştırıcı faktörler olarak cinsiyet, yaş, antipsikotik kullanımı,

medeni durum ve öğrenim durumu modele dahil edilmiştir. Bu model örneklemin en az %44'ünü anlamlı bir şekilde açıklayacak şekilde çıkmış olup model başarı oranının ise %84,8 olduğu görülmüştür. Modele göre SII ($p=0,047$) ve SIRI'nın ($p=0,012$) BDB depresif atak ile MDB ayrımında bağımsız ön gördürücü faktör olarak kullanılabilceği sonucuna ulaşılmıştır. SIRI'daki her bir birim artışın hastanın tanısının BDB depresif atak olma riskini 2,3 kat arttırdığı görülmüştür. Bu değerlerle ilgili alan yazına bakıldığında benzer sonuçların olduğu, NLO'nun bağımsız yordayıcı bir gösterge olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (95).

SII ve SIRI gibi göstergelerin BDB depresif atak ve MDB gibi ayrımı zor olabilen hastalıklarda tanısız bir araç olarak kullanılıp kullanılamayacağını test etmek için ROC analizi yapılmıştır. SII için yapılan bu analiz, istatistiki olarak anlamlı olup ($p<0,001$), tanı koyma gücü %76 olarak bulunmuştur. Bu analizlerde tanı koyma gücünün %70'in üzerinde olması istenilen bir durumdur (111). Bu indeks için kesim noktası 407,9 olarak alındığında özgüllüğünün %59, duyarlılığının %80 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara bakarak depresif atakla gelen hastanın SII değerinin 407,9'un üzerinde olduğu durumlarda BDB depresif atak olma riskinin daha fazla olduğu söylenebilir. SIRI'ya baktığımızda ise, BDB depresif atak ile MDB hastaları arasında anlamlı farklılık olduğu için tanı koydurma açısından ROC analizi yapıldığında istatistiki olarak anlamlı çıktığı görülmüştür ($p<0,01$). Tanı koydurma gücü ise %74 olarak hesaplanmıştır. Kesim noktası 0,78 olarak hesaplandığında testin duyarlılığı %82, özgüllüğü %48 olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerin 0,78'in üzerinde olmasının hastanın BDB depresif atak olma riskini artırabileceği söylenebilir. Bu değerler bize SIRI'nın da depresif semptomlar ile gelen hastada BDB veya MDB ayrımı yapmada kullanılabilcek bir araç olabileceğini göstermektedir.

Alan yazında SIRI ve psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkisiyle ilgili henüz bir yayın veya bilginin olmaması, aradaki potansiyel ilişkinin bu çalışmada ilk defa gösterilmiş olması da bu göstergelerin ileri araştırmalara

ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Yaptığımız çalışmada inflamasyon göstergelerinin BDB depresif atak ile MDB karşılaştırıldığında BDB depresif atak grubunda NLO, PLO, MLO, SII ve SIRI gibi değerlerin MDB'ye kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu da bize bipolar bozuklukta inflamasyonun daha ön planda olabileceğine dair veriler sunmaktadır. Depresif atakla gelen bu hastaların hangi hastalık grubuna ait olduğunun ayrımının yapılması tanı ve tedavi takibi sürecinde kritik rol oynayacağı için oldukça önemli durumdadır. Hemogramdan bakılabilen bu değerler ile tanısız görüşmenin yanı sıra ayırıcı tanıda da yardımcı olabilecek bir biyobelirteç bulunması, bu alanda uğraşan ruh sağlığı hekimlerinin işini kolaylaştıracaktır.

BDB depresif atak ile BDB manik atak grupları arasında ise inflamasyon göstergeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. BDB manik atak ile MDB arasında ise inflamasyon göstergeleri olarak NLO, PLO, MLO, SII ve SIRI; BDB manik atak grubunda MDB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Bu iki grubun tanısız açıdan birbiriyle karıştırılması, MDB ve BDB depresif atakla göre daha nadir olabileceğinden çalışmada daha çok BDB depresif atak ile MDB ayrımı ve karşılaştırılması üzerinde durulmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları ise çalışmanın tek bir merkezde yapılması ve sadece yatan hastalardan oluşması, hastaların atak sırasındaki durumunu gösterebilecek bir ölçeğin bulunmaması, çalışmanın yatan hastalar üzerinden kurgulanması sebebiyle kesitsel olması ve tedavi süresi ve sonrasında inflamatuvar parametrelerin değişimine bakılmamış olması olarak düşünülebilir.

Çalışmada elde edilen sonuçlara bakıldığında; inflamasyon göstergelerinin MDB grubunda diğer iki gruba kıyasla daha düşük olduğu, bu inflamasyon göstergelerinin tanı ve tedavide yardımcı olabilecek düzeyde anlamlı ve istatistiki olarak güçlü verilere dayanan biyobelirteçler olabileceği yönünde veriler görülmektedir. Bu değerlerden NLO, PLO, MLO ile ilgili alanyazında araştırmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada farklı olarak

ortaya konulmaya çalışılan SII hakkında çok kısıtlı çalışma yer almaktayken; bu yazının yazıldığı sırada SIRI ve psikiyatrik hastalıklarla ilgili hiçbir çalışma yoktur. Bu sebeple SII ve SIRI'nın psikiyatrik hastalıklarda tanısal bir araç olarak kullanılabilmesi için bu değerlerle ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rybakowski JK. Recent advances in the understanding and management of bipolar disorder in adults. *F1000Research*. Faculty of 1000 Press 2017;6:12-6.
2. Gandhi AB, Kaleem I, Alexander J, et al. Neuroplasticity Improves Bipolar Disorder: A Review. *Cureus* 2020;12(10): e11241.
3. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. Blackwell Publishing 2017;71:77–103.
4. Pereira AC, Oliveira J, Silva S, et al. Inflammation in Bipolar Disorder (BD): Identification of new therapeutic targets. *Pharmacological Research*. Academic Press 2021; 61:226.
5. Andreazza AC, Young LT. The neurobiology of bipolar disorder: Identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Cambridge University Press 2014;17:1039–52.
6. Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, Teixeira AL. The immunology of bipolar disorder. *NeuroImmunoModulation* 2014;21;117–22.
7. Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: Paving the way for neuroprogression. *Neural Plasticity*. Hindawi Publishing Corporation 2014.
8. Cremaschi L, Kardell M, Johansson V, et al. Prevalences of autoimmune diseases in schizophrenia, bipolar I and II disorder, and controls. *Psychiatry Research*. 2017;258:9–14.
9. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: Implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depression and Anxiety*. Blackwell Publishing Inc 2014; 459–71.
10. Kim YK. Molecular neurobiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc. 2016;275–6.
11. Liu CH, Zhang GZ, Li B, et al. Role of inflammation in depression relapse. *Journal of Neuroinflammation*. 2019;16:2556.

12. Köhler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Current Neuropharmacology*. 2016;14:732–42.
13. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio in bipolar disorder. *Brain Sciences* 2021;11:1–10.
14. Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Bipolar disorder. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:251-63.
15. Aydın H, Bozkurt A (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Sadock Türkçe Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi,2007.
16. Goodwin FK, Jamison KKR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. New York: Oxford University Press, 2007.
17. Grozeva D, Kirov G, Ivanov D et al. Wellcome Trust Case Control Consortium. Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:318-27.
18. Ikeda M, Saito T, Kondo K, Iwata N. Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:52-63.
19. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2018;23:639–47.
20. Parker G, Neville G, Brotchie H, et al. Reviews and Overviews Omega-3 Fatty Acids and Mood Disorders. *Am J Psychiatry* 2006;163:22-8.
21. Rapoport SI. Lithium and the other mood stabilizers effective in bipolar disorder target the rat brain arachidonic acid cascade. *ACS Chem Neurosci* 2014;5:459-67.
22. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: A systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. London : Elsevier Inc, 2006.
23. Pariante CM. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? The HPA axis in major depression. *J Psychopharm Journal of Psychopharmacology* 2006;20:79–84.

24. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC et al. Hypothalamic- pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014;184: 496–502.
25. Manji H., Zarate C. Molecular and cellular mechanisms underlying mood stabilization in bipolar disorder: implications for the development of improved therapeutics. *Mol Psychiatry* 2002;1:1-7.
26. Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, et al. Effectiveness of Lamotrigine in Maintaining Symptom Control in Pediatric Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:75-82.
27. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity. *Survey Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
28. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002;19:241-7.
29. Jonas BS, Brody D, Roper M, Narrow WE. Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2003;38:618–24.
30. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;146:3-8.
31. Ripke S, Neale BM, Corvin A, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421–7.
32. Benazzi F. Highly recurrent unipolar may be related to bipolar II. *Comprehensive Psychiatry*. 2002;43;263–8.
33. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
34. Brady K, Sonne S. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2014;56:19–24.
35. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları* 2007;28-47.
36. Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015.
37. Ceylan ME, Çetin M. *Araştırma ve Uygulamada Biyolojik Psikiyatri*. İstanbul: Yerküre Yayınevi, 2005.

38. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful Life Events and Previous Episodes in the Etiology of Major Depression in Women: An Evaluation of the "Kindling" Hypothesis. *Am J Psychiatry* 2000;147:25-43.
39. Sullivan PF, Michael FC, Kendler KS. Reviews and Overviews Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis *Am J Psychiatry* 2000;157:46-51.
40. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386–9.
41. Hirschfeld R, Weissman M, Nemeroff C (eds). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. USA: American College of Neuropsychopharmacology Press, 2002.
42. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69.
43. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:46–56.
44. Alkın T (ed). *Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.*
45. Horwath E, Cohen RS, Tohen M (eds). *Epidemiology of Depressive and Anxiety Disorders*. New York: Lippincott Williams, 2002.
46. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:386–92.
47. Cavillon JM. The historical milestones in the understanding of leukocyte biology initiated by Elie Metchnikoff. *J Leukoc Biol* 2014;90:413–424.
48. Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity* 2008;41:55–65.
49. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996;272:50-3.
50. Nguyen MD, Julien JP, Rivest S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3:216-27.
51. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science, 2001.

52. Feola M, Merklin R, Cho S, Brockman SK. The Terminal Pathway of the Lymphatic System of the Human Heart. *Annals of Thoracic Surgery*. 1977;24:531–6.
53. Paust S, von Andrian UH. Natural killer cell memory. *Nature Immunology* 2011;12:500–8.
54. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies ? *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:891-909.
55. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry* 2009;65:732–41.
56. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, et al. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2015;40:250–8.
57. Palsson E, Jakobsson J, Södersten K, et al. Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and healthy controls. *European Neuropsychopharmacology* 2015;25:133–40.
58. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation* 2013;10:816.
59. Rege S, Hodgkinson SJ. Immune dysregulation and autoimmunity in bipolar disorder: Synthesis of the evidence and its clinical application. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2013;47:1136–51.
60. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry*. 2013;74:15–25.
61. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2011;36:114–8.
62. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*. *Nature* 2016;31:1696–709.
63. Li B, Zhou P, Liu Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018;483:48-56.
64. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine* 2012;5:21-7.

65. Wang JR, Chen Z, Yang K, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and diabetic retinopathy among diabetic patients without a related family history. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2020;12:55.
66. Ju Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;95:332–9.
67. Zulfic Z, Weickert CS, Weickert TW, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio – a simple, accessible measure of inflammation, morbidity and prognosis in psychiatric disorders? *Australasian Psychiatry* 2020;28:454–8.
68. Mayda H, Ahsen A, Bağcıoğlu E, et al. Effect of increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and decreased mean platelet volume (MPV) values on inflammation in acute mania. *Noropsikiyatri Arsivi*. 2016;53:317–20.
69. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review. *Nordic Journal of Psychiatry* 2017;71:509–12.
70. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: The search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:2057–62.
71. Sozeri G. Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder. *Curr Approaches Psychiatry* 2014;6:1.
72. Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011;35:760–8.
73. Woelfer M, Kasties V, Kahlfuss S, Walter M. The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder. *Neuroscience* 2019;405:93–110.
74. Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: Evidence for a biological link. *Diabetologia* 2011;54:2483–93.
75. Sokolovic S, Dervisevic V, Fisekovic S. Mental health status can reflect disease activity in rheumatoid arthritis. *European Journal of Rheumatology*. 2014;49:55–7.
76. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders a nationwide study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:812–20.

77. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35:298-306.
78. Kopschina P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: Implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *Journal of Psychopharmacology* 2017;31:1149–65.
79. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry* 2010;67:446–57.
80. Bechter K, Reiber H, Herzog S, et al. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J Psychiatr Res* 2010;44:321–30.
81. Barker T, Fulde G, Moulton B, Nadauld LD, Rhodes T. An elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio associates with weight loss and cachexia in cancer. *Scientific Reports* 2020;10:7535.
82. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2018;84:229–36.
83. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: Effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *World Journal of Biological Psychiatry* 2017;18:564–74.
84. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International* 2013;17:391–6.
85. Usta MB, Aral A, Bozkurt A, Sahin B, Karabekiroglu K. Examination of neutrophil, platelet, and monocyte-lymphocyte ratios in adolescents with bipolar disorder-manic episode and depression. *Dusunen Adam*. 2019;32:328–33.
86. Demircan F, Gözel N, Kılınç F, Ulu R, Atmaca M. The Impact of Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil/Lymphocyte Ratio on the Diagnosis of Major Depressive Disorder. *Neurology and Therapy* 2016;5:27–33.
87. Öztürk A, Sahan E, Mirçik AB, et al. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio decrease in patients with depression with antidepressant treatment. *Revista de Psihiatria Clinica* 2019;46:9–13.
88. Nobis A, Zalewski D, Waszkiewicz N. Peripheral markers of depression. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9:1–54.

89. Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Scientific Reports*. 2019;9:3284.
90. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2017;23:6261–72.
91. Erdogan M, Erdöl MA, Öztürk S, Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. *Biomarkers in Medicine* 2020;14:1553–61.
92. Wang JR, Chen Z, Yang K, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and diabetic retinopathy among diabetic patients without a related family history. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2020;12:55.
93. Zhou L, Ma X, Wang W. Inflammation and coronary heart disease risk in patients with depression in China mainland: A cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020;16:81–6.
94. Benedetti F, Mazza M, Cavalli G, et al. Can Cytokine Blocking Prevent Depression in COVID-19 Survivors? *Neuroimmune Pharmacol* 2021;16:1-3.
95. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: A quest for biological markers. *Journal of Clinical Medicine. J Clin Med* 2021;10:1924.
96. Wei Y, Feng J, Ma J, et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders. *BMC Psychiatry* 2022;22:150.
97. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 2016;122:2158–67.
98. Li S, Lan X, Gao H, et al. Systemic inflammation response index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2017;143:2455–68.
99. Geng Y, Zhu D, Wu C, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *International Immunopharmacology*. 2018;65:503–10.

100. Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2015;132:180–91.
101. Ayorech Z, Tracy DK, Baumeister D, Giaroli G. Taking the fuel out of the fire: Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders* 2015;104:467–78.
102. Marazziti D, Torrigiani S, Carbone MG, et al. Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, and Monocyte/Lymphocyte Ratios in Mood Disorders. *Curr Med Chem* 2022;29:5758-81.
103. Kirlioglu SS, Balcioglu YH, Kalelioglu T, Erten E, Karamustafalioglu N. Comparison of the complete blood count-derived inflammatory markers in bipolar patients with manic and mixed episodes. *Bratislava Medical Journal* 2019;120:195–9.
104. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* 2004;6:2-13.
105. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:421-5.
106. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry* 2005;162:1273-80.
107. Ozerdem A, Tunca Z, Kaya N. The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic. *J Affect Disord* 2001;64:27-34.
108. Bulut NS, Yorguner N, Bulut G. The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. *Nordic Journal of Psychiatry* 2021;75:624–32.
109. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: The search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:2057–62.
110. Wei Y, Feng J, Ma J, Chen D, Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders. *Journal of Affective Disorders* 2022;309:221–8.
111. Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol* 2006;163:670-5.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazımı s¼recinde emeğini, desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen, çok değerli tez danıőmanım Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu'na,

Uzmanlık eğitimim s¼resince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan değerli hocalarım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Prof. Dr. Cengiz Akkaya, Prof. Dr. Aslı Sarand¼l ve Prof. Dr. Saygın Eker'e,

Beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum Dr. Melike Kara ve Dr. Y¼sra Yıldırım baőta olmak üzere t¼m araştırma g¼revlisi arkadaőlarıma; servis ve poliklinikteki hemőire, sekreter, personel olmak üzere t¼m Uludağ Psikiyatri Ailesi'ne,

Her alanda bilgisini, desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim Dr. Sara Elmas, Dr. Gizem G¼ll¼ ve Dr. Muhsin G¼ll¼'ye,

Rotasyonlarım s¼resince eğitimime katkısı bulunan değerli ¼ęretim ¼yelerine ve hekim arkadaőlarıma,

Her zaman yanımda olup beni destekleyen kıymetli aileme teőekk¼r ederim.

ÖZGEÇMİŞ

10 Ekim 1990 tarihinde Aksaray'da doğdum. İlkokul eğitimimi Aksaray Kılıçaslan İlköğretim Okulu'nda, ortaokul eğitimimi İzmir Güzelyalı İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi İzmir 60. Yıl Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında başladığım Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldum. Eylül 2015- Temmuz 2017 tarihleri arasında Van Gevaş Toplum Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmet görevi yaptım. Aralık 2018'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Hakan Türkçapar tarafından verilen Kognitif ve Davranış Terapileri (KDT) eğitimine ve Prof. Dr. Cem Kaptanoğlu tarafından verilen Destekleyici Psikoterapi eğitimine devam etmekteyim.