



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK ATAK DÖNEMİNDEKİ HASTALARIN
NÖTROFİL/LENFOSİT (NLR), TROMBOSİT/LENFOSİT (PLR),
MONOSİT/LENFOSİT (MLR) ORANLARI İLE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİNİN (MPV) BORDERLİNE KİŞİLİK BOZUKLUĞU
TANILI HASTALAR VE SAĞLIKLI POPULASYONLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur SANAĞ

Antalya, 2023

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK ATAK DÖNEMİNDEKİ HASTALARIN
NÖTROFİL/LENFOSİT (NLR), TROMBOSİT/LENFOSİT (PLR),
MONOSİT/LENFOSİT (MLR) ORANLARI İLE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİNİN (MPV) BORDERLINE KİŞİLİK BOZUKLUĞU
TANILI HASTALAR VE SAĞLIKLI POPULASYONLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur SANAĞ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Gülsüm Özge BAYSAL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜRLER

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında verdiği desteklerden ötürü başta kıymetli hocam Prof. Dr. Gülsüm Özge Baysal'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve diğer tüm konularda bana yardımcı olan, tecrübelerini paylaşan hocalarım Doç. Dr. Burak Kulaksızoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Özmen Metin, Dr. Öğr. Üyesi Ali Erdoğan'a çok teşekkür ederim.

Bölümümüzden emekli saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Murat Kuloğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Buket Cinemre'ye çok teşekkür ederim.

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm çalışanlarımıza çok teşekkür ederim. AMBAUM kliniğimizde ve Gündüz Hastanesi'nde görev yapan tüm çalışanlarımıza emeklerinden ötürü teşekkür ederim.

Daimi destekçilerim olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem Taciser Sanağ ile canım babam İbrahim Halil Sanağ'a, her zaman yanımda olan canımdan öte kardeşim Saynur Sanağ'a, en iyi arkadaşım sevgili eşim Beste Gökcan Sanağ'a, varlıkları bile bana huzur-motivasyon kaynağı olan minik dostlarımız Maya, Tofu, Sütlaç ve Suzi'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur Sanağ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablo Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Bipolar Bozukluk	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.5. Sınıflandırma	6
2.1.6. Klinik özellikler.....	7
2.1.7. Tedavi	9
2.2. Borderline Kişilik Bozukluğu	13
2.2.1. Tanım.....	13
2.2.2. Epidemiyoloji	13
2.2.3. Etiyoloji	14
2.2.4. Tanı ve sınıflandırma.....	15
2.2.5. Klinik özellikler.....	16
2.2.6. Tedavi	17
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	19
3.1. Örneklem	19
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri	19
3.1.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri	20
3.2. Kullanılan Gereçler	20
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu.....	20
3.2.2. Hemogram (Tam kan tetkiki)	21
3.3. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22

4.1. Sosyodemografik özellikler	22
4.2. Laboratuvar bulguları	24
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET.....	44
8. ABSTRACT	46
9. KAYNAKLAR	48
10. EKLER.....	63



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
BB	Bipolar Bozukluk
BDNF	Beyin-türevli Nörotrofik Faktör
BKB	Borderline Kişilik Bozukluğu
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	C-reaktif protein
DSM	Mental Bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabı
EKT	Elektrokonvülsif terapi
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	Gama aminobütirik asit
HB	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
HDAC1	Histon Deasetilaz-1
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
IL	İnterlökin
LYM	Lenfosit
MLR	Monosit/Lenfosit oranı
MONO	Monosit
MPV	Ortalama trombosit hacmi
MS	Multipl Skleroz
NE	Nötrofil

NLR	Nötrofil/Lenosit oranı
NO	Nitrik Oksit
PLR	Trombosit/Lenfosit oranı
PLT	Trombosit
SSRI	Seçici serotonin geri alım inhibitörü
SSS	Santral Sinir Sistemi
TGFB1	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta-1
TMS	Transkraniyel Manyetik Stimülasyon
TNF	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
WBC	Beyaz kan hücresi

TABLO DİZİNİ

Tablo	Sayfa
4.1. Sosyodemografik özellikler	23
4.2. Grupların hemogram verileri (3 grup)	24
4.3. Grupların hemogram verileri (4 grup)	25
4.4. İntihar öyküsüne göre hemogram verileri	26
4.5. Tedavi türüne göre hemogram verileri	27
4.6. Valproat kullanmayan hastalarda hemogram verileri	28
4.7. Valproat kullanan ve kullanmayanların hemogram verileri	29
4.8. BB hastaların klinik özellikleri	30
4.9. BB hastaların toplam epizod sayısına göre hemogram verileri	31
4.10. BB hastaların mani-depresyon sayısına göre hemogram verileri	31
4.11. BB hastalarda klinik özellikler ile hemogram verilerinin korelasyonu	32

1.GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB), manik, hipomanik ve depresif ataklarla seyreden, yeti yitimine sebep olabilen kronik psikiyatrik bir hastalıktır. Bipolar bozukluk, dünyadaki nüfusun %2-3'ünü etkiler ve tipik olarak ergenlik ile erken erişkinlikte başlar (1).

Borderline kişilik bozukluğu (BKB), kişinin, duygulanımında ve kişiler arası ilişkilerinde dengesizliğin belirgin olduğu, sağlıklı bir kimlik duygusunun gelişmediği, mesleki-toplumsal kimliğinde tutarsızlıkların olduğu bir bozukluktur (2). Borderline kişilik bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı ise %2.7'dir (3).

Bu iki bozukluk ortak risk faktörleri, komorbiditeler ve semptomlara (anksiyete, duygusal instabilite, dalgalı duygudurum gibi) sahiptir (4). Bu benzerlikler sebebiyle Borderline kişilik bozukluğunun bipolar spektrumunun içinde olabileceği düşünülmüştür (5).

Son zamanlarda, Bipolar bozukluk etiyolojisinde, immun sistem ve inflamatuvar yolların rolüne yönelik ilgi artmıştır (6,7). Gerçekten de, bağışıklık ve inflamatuvar dengesizlik, nöral gelişimin en erken aşamalarından itibaren zihinsel işleyişi etkileyebilir (8,9). Bir derlemede, manik ve depresif dönemdeki Bipolar bozukluk hastalarında anti-inflamatuvar sitokinlerin azaldığı, pro-inflamatuvar sitokinlerin arttığı saptanmış ve bu da Bipolar bozukluk akut evreleri ile inflamasyon ilişkisini göstermiştir (10). Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) yakın zamanda inflamatuvar belirteçler olarak önerilmiş ve alınan bir kan örneğinden kolayca saptanabilen, tekrarlanabilen, ucuz maliyetli testlerdir. Bu parametreler duygudurum bozuklukları ile ilişkili görünmektedir. Bir derlemede (11), 35 tane benzer çalışma incelenmiş ve bu çalışmaların çoğunda; duygudurum bozukluğu olan hastalarda sağlıklı deneklerle göre bu parametrelerin (özellikle NLR değerlerinin) yüksek olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada, intihar riskinin ölümcüllüğü ile bu hematolojik parametrelerin ilişkisi incelenmiş, sonuç

olarak yüksek PLR ve MPV değerlerinin daha yüksek ölümcüllük ile ilişkili bulunmuştur (12).

Özetle; NLR, PLR, MLR, MPV değerleri ile; inflamatuvar sistemin aktivasyonunu ekonomik bir şekilde saptamada ve belki de BB-BKB etiyolojisini anlamamızda yol gösterebilir. Ayrıca bu hastalıkların seyrini değerlendirmek ve intihar riski hakkında fikir verebileceği için umut verici araçlar olabilir. Bu nedenle tarafımızca yapılacak bu çalışmanın da önemi artmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk; manik, hipomanik ve depresif epizodlarla seyreden ayrıca bu duygudurum epizodlarının kombinasyonu(karma epizod) ile de karakterize olabilen kronik ve karmaşık bir duygudurum bozukluğudur. Bu hastalığa sahip bireyler, epizodlar arasında tamamıyla sağlıklı dönemler de geçirebilmesinin yanı sıra subklinik belirtiler de gösterebilirler. BB, dünya genelinde engelliliğin en önemli sebeplerinden biri olmakla birlikte sıklıkla ciddi tıbbi ve psikiyatrik komorbidite, erken ölüm, yüksek düzeyde fonksiyonel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir.

2.1.2. Tarihçe

Tıp literatüründe BB'a dair ilk tanımlamalar Antik Yunan'da "tıbbın babası" olarak anılan Hipokrat'a dek uzanmaktadır. Hipokrat, aşırı çökkünlük halini; siyah anlamına gelen "melas" ve safra anlamına gelen "chole" sözcüklerinin birleşimiyle oluşan, "kara safra" anlamına gelen "melankoli" terimiyle tanımlamıştır. Diğer yandan ise gene aynı dönemlerde maninin de sarı safra fazlalığından kaynaklandığı düşünülmüştür (13,14). Başka bir Yunan hekimi Aretaeus, "mood spektrumu" kavramının fikir sahibidir ve melankoli ile maninin beyindeki bir problemle ilişkili olduğunu belirtmiştir (15). 19.yy ortalarında Fransa'da, Baillarger tarafından "Bifazik Ruhsal Hastalık", Falret tarafından "Döngüsel Ruhsal hastalık" tanımlamaları ortaya atılmıştır (16,17). Her iki tanımlama da esasında mani ve depresyon dönemlerinin kişide ardı ardına yaşanmasını kastetmektedir. 1882'de Kahlbaum "siklotimi" kavramını dillendirdikten sonra, modern psikiyatrinin kurucusu kabul edilen Alman psikiyatrist Kraepelin de 1895'de BB hastalarını "manik depresif psikoz" şeklinde

tanımlamıştır (18). Bazı muhalefetlere rağmen Kraepelin'in bu terimi bir süre kabul görmüştür. 1920'li yıllarda Bleuler "affektif bozukluklar" terimine dikkat çekmiştir. 1952'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DSM-I'de ilk defa "manik depresif reaksiyon" tanımı kendine yer bulmuştur (19). 1960 yılına doğru Leonard tarafından ilk kez bipolar (manik ve depresif dönemler) ve monopolar (sadece manik ya da depresif dönemler) bozukluk terimleri ortaya atılmıştır (19). 1976 yılında Dunner tarafından bu hastalığın Bipolar tip-1 ve Bipolar tip-2 şeklinde alt tiplere ayrılması dile getirilmiştir (20). DSM- III'de major depresyon ve bipolar bozukluk affektif bozukluklar başlığı altında kendine yer bulmuş, DSM III-R'de ise affektif bozukluklar terimi, daha bütünleyici bir şekil alması açısından duygudurum bozuklukları olarak tekrardan adlandırılmıştır. DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer almakta olan BB, 2013'te yayımlanan DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar içinde ele alınmıştır (21).

2.1.3. Epidemiyoloji

Yapılan farklı çalışmalarda dünya nüfusunun % 1 ile 5 arasının BB'a sahip olduğu, tüm Bipolar spektrum bozuklukları olarak veya subsendromal bipolar semptomlar da eklenerek ele alınınca %5'e yaklaştığı bulunmuştur (22,23,24). Yaşam boyu yaygınlık BB tip-1 için %0,6, BB tip-2 için %0,4 ve bipolar spektrum bozukluğu için %2,4'tür (25).

BB, genelde yirmili yaşların başında yani erken erişkinlik çağlarında ortaya çıkmaktadır (26). İlk epizod maninin yıllık insidansı 5/100.000 olarak kaydedilmiştir (27) ve en yüksek insidans 21-25 yaşları arasındadır (28). Aile hikayesi olan bireylerde hastalığın daha da erken başlayabileceği gösterilmiştir (29). Ülkemizde bu hastalığın 23.8 ile 27.7 yılları arasında başladığı gösterilmiştir (30).

Cinsiyetle ilgili olarak birkaç çalışma bipolarlarda eşit dağılım bildirirken (31), diğerleri erkeklerde daha yüksek manik epizod ile bipolar tip-1 prevalansı ve kadınlarda daha yüksek bipolar tip-2 oranları saptamıştır (25). İngiltere'deki bir

araştırmada başlangıç yaşının erkeklerde yaklaşık 5 yıl kadar daha erken olduğu görülmüştür (32).

Bipolar prevalansındaki uluslararası farklılıkların nedeni tam olarak açık değildir ve etnik köken, kültürel faktörler ve tanı kriterleri ile çalışma metodolojisindeki farklılıkların her birinin etkisi olabilir . Genel olarak kanıtlar, BB'nin cinsiyet ve etnik köken arasında kabaca eşit bir dağılıma sahip olduğu görüşünden sapacak kadar güçlü değildir.

2.1.4. Etiyoloji

Duygularımızı kontrol etmekle görevli beyin bölgeleri amigdala ve orbitofrontal kortekstir. BB'a sahip hastaların yapılan beyin görüntülemelerinde genişlemiş ventrikül hacimleri ve amigdalaya sahip olduklarının saptanmış olması beynin bu alanlarındaki anormalliklerin duygudurum bozukluklarına yol açtığını göstermektedir. Ventriküler genişlemeye tekrarlayan duygudurum epizodlarının yol açtığı düşünülmüştür (33).

Duygudurum bozukluklarında önemli işlevlere sahip nörotransmitterler olan serotonin, nöradrenalin, dopaminin; depresif epizottaki hastalarda düşük seviyelerde seyrettiği, aksine manik epizottaki hastalarda ise yüksek seviyelerde olduğu saptanmıştır (34,35,36). Ek olarak asetilkolin, Substance-P, GABA ve glutamat seviyelerindeki değişiklikler de bu duygudurum epizotları ile ilişkilendirilmiştir (37,38).

Beyin tümörleri, deliryum, ensefalitler, MS , nörosifiliz, AIDS, hipotiroidizm gibi tıbbi durumlar duygudurum bozukluğu semptomlarına neden olabilir. Amfetamin, kokain, prokarbazin, steroidler gibi bazı madde/ilaçların tüketimi de duygudurum bozukluğunu simule eden semptomlara yol açabilirler (39).

Genetik faktörlerin BB'nin ortaya çıkmasında etkili olduğu uzun zaman önce gösterilmiştir. İkiz çalışmalarından elde edilen kanıtlara göre; monozigotik

ikizlerde %40-70 arasında (genel nüfus riskinden 7 kat kadar fazla), 1.derece akrabalarda ise yaşam boyu riskin %5-10 olduğu gösterilmiştir (40).

Psikososyal faktörler ile BB arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Stresli yaşam olaylarının BB başlangıcını tetikleyebildiği ve hastalığın seyrini etkilediği gösterilmiştir (41). Sistematik bir derlemede bu konu ile ilgili 4 araştırma incelenmiş ve stresli yaşam olaylarından sonraki 6 ay içinde BB başlama riskinin arttığı saptanmıştır (42). Bir metaanalizde hastaların manik ve depresif ataklardan önce ötimik dönemlere göre daha çok stresli yaşam olayı yaşadıkları kaydedilmiştir (43). Bir başka çalışmada 1.derece akraba intiharı, yeni evlilik/boşanma, engellilik, işsizlik gibi yaşam olayları sonrasında manik dönem ile ilk hastaneye yatış ilişkili bulunmuştur (44).

BB gelişiminde inflamasyonun da önemli etkiye sahip olduğu tahmin edilmektedir. Duygudurum bozukluklarında IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa gibi nöroaktif sitokinlerin salınımının değiştiği bazı araştırmalarda gösterilmiştir (45). IL-4, IL-6, TNF-alfa, CRP seviyeleri BB olan hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek saptanmıştır (46). İnflamatuar süreçlere yol açan NO (nitrik oksit) seviyelerinin de BB ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (47).

BB etiyolojisini aydınlatmada hipotalamo-hipofizböbreküstü bezi (HPA) eksenini ile steroidlerin etkisi üzerinde durulmuştur. Artmış HPA aktivitesi stres ve depresyon ile ilişkilidir. Bir çalışmada özellikle hipomanik/manik dönemdeki BB hastalarında CRH stimülasyonundan sonra sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek başlangıç ve zirve ACTH konsantrasyonları gözlenmiştir (48). Artmış TSH seviyeleri de depresyon ile ilişkili bulunmuştur.

2.1.5. Sınıflandırma

DSM-5'e göre;

“Bipolar (ikiuçlu) ve İlişkili Bozukluklar” çatısı altında;

1. Bipolar bozukluk tip-1 (BB-1)

2. Bipolar bozukluk tip-2 (BB-2)
3. Siklotimik bozukluk
4. Madde veya ilaç kullanımına bağı bipolar bozukluk
5. Diğer tıbbi durumlarla ilişkili bipolar bozukluk
6. Tanımlanmış bir diğer bipolar ve ilişkili bozukluk
7. Tanımlanmamış bipolar bozukluk tanıları yer almaktadır (49).

ICD-11' e göre;

“Bipolar (ikiuçlu) ve İlişkili Bozukluklar” çatısı altında;

1. Bipolar bozukluk tip-1 (BB-1)
2. Bipolar bozukluk tip-2 (BB-2)
3. Siklotimik bozukluk
4. Diğer tanımlanmış bipolar ve ilişkili bozukluk
5. Tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk tanıları yer almaktadır.

2.1.6. Klinik özellikler

BB için kapsamlı bir değerlendirme ve ayrıntılı öykü alma çok önemlidir. Kimi zaman depresif belirtiler atlanabilir veya geçmişteki depresif dönemler sorgulanmayabilir. Bu nedenle hastalar genelde manik ve hipomanik dönemlerde tanı almaktadırlar. Taşkın duygudurum, grandiyözite, dürtüsellik, sinirlilik, artan psikomotor aktivite, konuşma miktarında artış, uyku miktarında ve ihtiyacında azalma, sanrılar, varsanılar gibi manik/hipomanik dönem belirtilerinin görülmesiyle kolayca tanı konur. Hastalar çökkün ruh hali, dikkat-konsantrasyonda azalma, suçluluk duyguları, anhedoni, özkıyım düşünceleri gibi depresyon belirtileri gösterdiğinde, unipolar depresyonu bipolar depresyondan

ayırmak çok önemlidir. Erken başlangıç yaşı, akut başlangıç, tekrarlayan depresyon epizodlar (5 epizoddan fazla), pozitif aile öyküsü, antidepresan kaynaklı hipomani, 25 yaşından önce psikotik belirtilerle seyreden depresyon bipolar depresyonu düşündürmektedir (50).

Karma epizod, manik ve depresif döneme has semptomların bir arada görülmesidir. Özkıyım riskinde artışın gözlemlendiği karma özellikli manik epizodlar BB-1 hastalarının yaklaşık %40'ında kendini göstermektedir.

BB-1 mani/hipomani ve depresyon atakları, BB-2 ise hipomani ve depresyon atakları ile karakterizedir. BB-1 tanısı koyabilmek için hastanın en az bir manik epizodunun olması, ek olarak şizofreni, şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ve diğer bipolar ilişkili bozuklukların dışlanması şarttır. BB-2 tanısı içinse en az bir hipomanik epizod ile en az bir depresif epizod olması, ayrıca benzer olarak şizofreni, şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ve diğer bipolar ilişkili bozuklukların dışlanması gerekmektedir. BB-2 olan hastada manik epizod görülmesi halinde tanı artık BB-1 olmaktadır.

Tarihsel olarak BB-2'nin BB-1'e kıyasla daha az şiddetli olduğuna inanılırken, daha yeni araştırmalar BB-2'nin tam aksine daha fazla kronik distimi veya depresyon ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (51). BB-2, daha fazla sayıda depresif epizod ve daha yüksek oranda hastalık süresi ile ilişkilendirilirken, BB-1, daha fazla sayıda manik/hipomanik epizod ve daha fazla işlevsel bozulma dolayısıyla da daha fazla hastane yatışı ile ilişkilendirilmiştir (52, 53). Ayrıca gene aynı çalışmada BB-2'e sahip bireylerin eş tanı olarak bir kişilik bozukluğuna sahip olma oranı 2 kat fazla bulunmuş ve intihar riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (52).

Hastaların ilaçlarını düzensiz kullanması/bırakması, alkol ve madde kullanımı, uyku düzenlerinin bozulması gibi faktörler atağa girmelerinde önemli rol oynamaktadır. Ataklar hastaneye yatış gerektirebildiğinden kişinin işlevselliğinde ve yaşam kalitesinde düşmeye sebep olur. Atak sayısının ve hastane yatışının fazla olması, hastalığın erken yaşta başlaması, erkek cinsiyet,

karma dönemlerin olması, ataklar arasında kalıntı belirtilerin olması, alkol/madde kullanımı kötü prognostik belirtilerdir (54).

2.1.7. Tedavi

BB'nin zamanında tanı-tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemlidir. En uygun tedaviyi seçmek için hastanın güvenliğini ve işlevsellik seviyesini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek gerekir. Terapotik ittifakı kurmak ve devam ettirmek, ilaç uyumunu arttırmak, hastaya psikoeğitim vermek, uyku düzeninin önemini vurgulamak, stresör faktörleri öngörmek mümkünse ortadan kaldırmak, nüksleri önlemek, işlevsel kaybı azaltmak oldukça önemli yer tutmaktadır.

Duygudurum dengeleyiciler

Lityum

Nöroprotektif bir ajan olan lityum, BB olan hastaların tedavisinde altın standarttır. Aynı zamanda dirençli depresyon olgularında ve ayrıca dürtüsellik/saldırganlık gibi durumların önüne geçmek için de kullanılmaktadır (55). Öte yandan BB ve majör depresif bozukluk hastalarında intihar girişimini azaltıcı etkiye de sahiptir.

Lityum, 19. yüzyıl sonlarından beridir tedavi edici ajan olarak kullanılmaktadır. Avusturyalı psikiyatr John Cade manik atak geçirmekte olan hastalarını tedavi etmekte lityum kullanmış ve dramatik yanıt almıştır (56). Bazı yan etkiler ve toksisite nedeniyle ölümler görülmüş olup kan seviyesi ölçümleriyle bunlar azalmıştır. 1961'de "lityum glukonat" olarak Fransa'da, 1966'da "lityum karbonat" olarak Birleşik Krallık'ta, 1967'de ise "lityum asetat" olarak Almanya'da tescillenmiştir (57).

Yaygın kullanılmasına rağmen hala moleküler etki mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Hücre içi düzeyde, adenil siklaz, fosfo-inositid

yolları ve protein kinaz C gibi ikinci habercil sistemleri etkileyerek aşırı uyarıcı nörotransmisyonu (dopaminerjik ve glutamaterjik) azaltır, GABAerjik iletimi arttırabilir. Lityum, nöronal gelişimde kilit rol oynayan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) sentezini arttırır ve ayrıca astrositlerden Transforming-Growth-Factor- β 1 (TGF- β 1) salınımını indükler (58-63).

Erişkin bireylerde başlama dozu, günde iki-üç kez 300 miligramdır. Ortalama 900-1200 miligramlık bir dozajda ilacın plazma konsantrasyonu, BB sağaltımında etkili olan 0.6-1.0 mmol/litredir. 1200-1800 miligramlık bir dozda, plazma konsantrasyonu ortalama 0,8 - 1,2 mmol/litre olmaktadır. İlacın 1,2 mmol/litre üzerindeki konsantrasyonlarda toksisite etkileri başlayabileceğinden ve dar bir terapötik aralığa sahip olmasından ötürü kan ölçümleri büyük öneme sahiptir.

Antimanik etkinin başlaması 1-3 hafta kadar zaman gerekirken, antidepresan etkinliğin başlaması 3-6. haftalara kadar vakit alabilmektedir.

Yan etkiler arasında gastrointestinal şikayetler, tremor, poliüri ve polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, hipotiroidizm/hipertiroidizm, artmış hiperparatiroidizm riski, kilo artışı ve kognitif bozukluklar sayılabilir.

Valproik Asit

Valproik asit, 1962 yılında tıbbi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aynı zamanda bir antikonvülzan olmakla birlikte BB ve migren sağaltımında da etkilidir.

Çok işlevli bir kimyasal olan valproik asit, bazı gen ekspresyonlarını düzenleyerek GABA sinyali ve histon deasetilaz 1 (HDAC1) aktivitesi üzerinde etki yaratır (64-66). Voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eder ve gama-aminobütirik asidin (GABA) etkisini arttırır.

Terapötik plazma konsantrasyonu, bölünmüş dozlar halinde verilen 1.200 ila 1.500 miligram/gün arasındaki bir dozajda elde edilir. Manik dönemde hedef

plazma konsantrasyonu 80-110 mg/L olmalıdır. Düzenli olarak kan seviyesi ölçümleri ve hepatik fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Hedeflenen plazma konsantrasyonu elde edildikten sonraki birkaç gün içinde antimanik etkinlik başlamaktadır (67). Hızlı döngülü BB ve karma özellikteki manik epizodlarda özellikle etkili bulunmuştur (68).

Gastrointestinal irritasyon, saç dökülmesi, trombositopeni, lökopeni, tremor, adet düzensizlikleri, polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, hirsutizm, kilo artışı, obezite, insülin direnci, ölümcül hepatotoksisite, pankreatit, hiperamonyemi kaynaklı ensefalopati rastlanabilen yan etkiler arasında yer almaktadırlar.

Lamotrijin

Lamotrijin ilk olarak 1991 yılında Birleşik Krallık'ta antikonvülzan olarak piyasaya sürülmüştür. 2003 yılında BB sağaltımı için onay almıştır.

Lamotrijin, SSS'de sodyum kanallarını bloke ederek glutamat ve aspartat salınımını baskılayarak etki gösterir.

Tekrarlayan depresif epizodların tedavisinde ve depresif epizod profilaksisinde 50-200 mg/gün şeklinde tercih edilmektedir. 25 mg/gün ile başlanıp yavaşça doz arttırımı yapılır.

Artmış döküntü riski, Stevens-Johnson sendromu, baş ağrısı/dönmesi, bulantı gibi yan etkileri vardır.

Karbamazepin ve Okskarbazepin

Bu antikonvülzan ilaçlar da benzer şekilde sodyum kanal blokajı ile etki eder. Antimanik etkinlik için ortalama hedef doz 1200 mg/gündür. Baş ağrısı/dönmesi, ataksi, bulantı, ağız kuruluğu, hiponatremi, cinsel işlev bozukluğu, hepatotoksisite yan etkiler arasında sayılabilir.

Diğer antikonvülzanlar

Gabapentin, topiramat, zonisamid duygudurum dengeleyici etkileri olan diğer antikonvülzanlar olarak sayılabilir.

Antipsikotikler

Aripiprazol, olanzapin, klozapin, ketiapin, risperidon, paliperidon duygudurum dengeleyici etkiye sahip antipsikotikler arasında yer almaktadırlar.

Antidepresanlar

BB depresyon dönemi majör depresif bozukluğa göre daha ağır seyrettiğinden antidepresanlar, BB depresif epizod tedavisinde ve eşlik etmekte olan anksiyete bozukluğu var ise çoğu zaman tercih sebebi olabilmektedirler. Böylesi durumlarda kilit nokta hastaya antidepresan başlanacaksa etkin dozda duygudurum dengeleyici tedavi ile birlikte verilmesidir. Aksi takdirde manik shift gerçekleşebilir. Manik döneme yol açma riski en fazla olan antidepresanlar trisiklik grubundaki antidepresanlardır, en güvenli antidepresan ise bupropiyon olarak kabul edilmektedir.

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler, BB depresyon dönemine eşlik eden anksiyete belirtileri varsa ya da mevcut antidepresan tedaviyi güçlendirmek amaçlı kısa süre kullanılabilirler. Ayrıca manik dönemde hızlı etkili oldukları ve sedasyon yaptıklarından ötürü çok sık tercih edilmektedirler.

EKT

İlaç tedavisine yanıtsız şiddetli manik epizod, ağır ve suisidal risk barındıran tekrarlayan dirençli depresif epizodlar, eşlik eden psikotik belirtiler varlığında hızlı ve etkili yanıt amacıyla EKT tercih edilebilmektedir.

TMS

Bazı çalışmalar BB depresif epizod akut ve idame tedavisi sırasında güçlendirici bir tedavi olarak TMS'nin etkinliğini göstermektedir (69-72).

Terapi

Hastalara psikoeğitim vermek önemli role sahiptir. Öte yandan psikofarmakolojik tedaviye ek olarak bireysel, aile ve grup terapileri de hastaların işlevsellik ve hayat kalitesini arttırmakta pay sahibidir.

2.2. Borderline Kişilik Bozukluğu

2.2.1. Tanım

BKB, reddedilmeye karşı aşırı duyarlılık ve bunun sonucunda kişilerarası ilişkilerde, kendilik imajında, duygulanımda ve davranışta istikrarsızlık ile karakterizedir (73). BKB, çok sayıda psikiyatrik komorbidite ile ilişkilidir ve önemli düzeyde sıkıntıya neden olur.

2.2.2. Epidemiyoloji

BKB'nin yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %5.9, genel popülasyondaki yaygınlığı %1.6 olarak bildirilmiştir (74,75). Çalışmalarda, psikiyatriye ayaktan başvuran hastalar arasında %9.3 , psikiyatri kliniğinde yatmakta olan hastalar arasında ise yaklaşık %20 oran saptanmıştır (21,76,77). Klinik olarak kadınlarda erkeklerden 3 kat kadar daha fazla olduğu gösterilmiştir (21). Bu klinik bulguların

aksine Amerika'daki 2 epidemiyolojik çalışmada yaşam boyu BKB yaygınlığı eşit olarak kaydedilmiştir (74,75).

2.2.3. Etiyoloji

BKB'nin niçin ortaya çıktığı bilinmemekle birlikte beyin gelişimine katkıda bulunan genetik, nörobiyolojik ve psikososyal etkenler arasındaki etkileşiminden kaynaklı olduğu fikri öne sürülmüştür (78).

Genetik aktarım ile ilgili çalışmalar, birbirinden farklı ve orta düzeyde kanıtlar sunmasına rağmen nadir de olsa vardır. Çalışmalar nadir olmasına ve farklı değerler bildirilmesine rağmen, BKB'nin genetik aktarımı ve kalıtımı için en azından orta düzeyde kanıtlar vardır. İki çalışmaya göre, çift yumurta ikizlerine kıyasla monozigotik ikizlerde BKB olma oranı daha yüksek bulunmuştur (%36 ve %35'e karşı %19 ve %7) (79,80).

Opioidler, oksitosin ve vazopressin gibi nöropeptidlerin kişinin sosyal davranışı ve yakın ilişkileri üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir. BKB olan kişilerin uyumsuz davranışlarının ve başkalarıyla ilişkilerin oksitosinerjik sistem tarafından modüle edildiğine inanılmaktadır (81). Öyle ki bir çalışmada bu nöropeptidlerin düzeylerindeki değişikliklerin BKB hastalarındaki davranış problemlerine ve kişiler arası sorunlara yol açabileceği belirtilmiştir (82). Artan HPA aktivitesi ve azalmış periferik oksitosin düzeyleri, BKB olan hastalarda yaşamın erken yıllarındaki kötü muamele ve güvensiz bağlanma öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (83). Bir çalışmada da kadın ve erkek BKB hastalarında artmış testosteron düzeylerini bildirmiştir (84).

Dopamin işlevindeki aksamanın, BKB hastalarında görülen duygusal instabilite ve dürtüsel davranışlar üzerinde payı olabileceği düşünülmektedir (85). Serotonin işlevlerindeki aksalıklar ise dürtüsellik, saldırgan davranışlar, self-mutilasyon ilişkilidir (86).

Nörogörüntüleme çalışmalarında, hipokampus, amigdala ve medial temporal lobda bilateral azalmalar bildirmiştir (87,88).

Çocukluk çağı travmaları, BKB gelişiminde çok önemlidir (89,90). Peter Fonagy ve Anthony Bateman'ın zihinselleştirme modelinde, BKB, psikolojik stres faktörlerine karşı dayanıklılık eksikliğinin bir sonucudur. Bu hastalar iyi deneyimlerden ders almayı başaramaz ve olumsuz deneyimler biriktirirler (91). Otto Kernberg, erken anne ilişkisindeki bütünleşme eksikliğinin BKB'a yol açtığını teorileştirmiştir (92). Kernberg, bebeğin anne figürünü ikili bir çerçevede deneyimlediğini varsaymıştır. Çocuğa bakan sevgi dolu-besleyici anne ve çocuğu mahrum bırakan-cezalandırıcı-nefret dolu anne. Bu çelişki yoğun bir endişeye neden olup bütünleştirilmezse, nihayetinde bölünmenin gelişmesine yol açar. "Bölme", BKB'ye sahip bireylerin çok sık kullandığı bir savunma mekanizmasıdır. Herhangi bir zamanda, bir kişi tamamen iyi veya tamamen kötü olarak görülür. Başkalarını hem olumlu hem de olumsuz niteliklere sahip olarak görme konusundaki bu yetersizlik, kişisel ilişkileri de bozmaktadır.

2.2.4. Tanı ve sınıflandırma

DSM-V'e Göre Borderline Kişilik Bozukluğu Tanı Ölçütleri
Aşağıdakilerden beşinin ya da daha fazlasının olması ile tanımlanır (21).

- 1) Gerçek ya da hayali bir terkedilmeden kaçınmak için çılgınca çabalar gösterme.
- 2) Gözünde aşırı büyütme; göklere çıkarma ve yerin dibine batırma uçları arasında gidip gelen, gergin ve tutarsız kişiler arası ilişkilerin olması.
- 3) Kimlik karmaşası; belirgin olarak ve sürekli biçimde tutarsız benlik algısı ya da kendilik duyumu.
- 4) Kendine zarar verme olasılığı yüksek (örneğin; para harcama, cinsellik, madde kötüye kullanımı, pervasızca araba kullanma, tıknırcasına yemek yeme gibi) en az iki alanda dürtüsellik.
- 5) Yineleyen intiharla ilgili davranışlar, girişimler, göz korkutmalar ya da kendine kıyım davranışı.

6) Duygudurumda belirgin bir tepkiselliğin olmasına bağlı duygulanım değişiklikleri. Örneğin; yoğun epizodik disfori, iritabilite ya da genellikle birkaç saat süren, nadiren birkaç günden daha uzun süren anksiyetenin olması.

7) Kendini sürekli olarak boşlukta hissetme.

8) Uygunsuz, yoğun öfke ya da öfkesini kontrol altında tutamama. Sık sık hiddetlenme, geçmek bilmeyen öfke, sık sık kavgalara karışma gibi.

9) Stresle ilişkili gelip geçici paranoid düşünce ya da ağır dissosiyatif semptomlar.

2.2.5. Klinik özellikler

BKB olan hastalarda en öne çıkan iki klinik özellik duygulanım değişikliği ve tutarsız ilişkililerdir. Hastalar bir anda parlayıp disforik görünüme bürünebilir, sonrasında hemen depresif olabilir, ardından ise sanki hiçbir şey yaşanmamış gibi davranabilirler. “Bölme” savunma mekanizmasını çok sık kullandıklarından ötürü, karşılarındaki kişi ya iyidir ya kötüdür, ya yeterlidir ya yetersizdir, ya yakındır ya uzaktır. Bu durumdan ötürü kişiler arası ilişkilerinde tutarsızlıklar belirir. İmpulsif özkıym girişimlerine sık rastlanır. Dürtüsel davranışlar, madde kullanımı, yoğun alkol tüketimi, güvensiz cinsel ilişkiler, aşırı para harcama, aşırı yemek yeme, hızlı araç kullanımı, self-mutilasyon şeklinde kendini gösterir.

Depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, travma ile ilgili bozukluklar, alkol kullanım bozukluğu, madde kullanım bozukluğu nedeniyle yardım arayışında olabilirler. Dolayısıyla BKB olan hastalar eşlik eden bu rahatsızlıklar nedeniyle başvurabildiklerinden psikopatolojik olarak sıkı bir şekilde değerlendirilmelidir (93). Öte yandan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, disosiyatif ve somatoform bozukluklar, post-travmatik stres bozukluğu, psikotik bozukluklar, yeme bozuklukları bu hastalarda görülebilen diğer rahatsızlıklardır (94).

Bir çalışmada BKB'li hastalarda “pseudologia fantastica” görüldüğü kaydedilmiştir. Bu terim patolojik yalan söyleme anlamına gelmektedir. BKB'li hastalarda rastlanabilen bu durum ile narsistik doyum ve zayıf benlik saygısı arasında bağ olabileceği öne sürülmüştür (95).

BKB tanısı genelde 30 yaş öncesi konmaktadır (96). Çünkü yaş artışı ile birlikte paralel olarak BKB belirtileri azalma eğilimindedir (97).

BKB hastalarının takibe alındığı uzun soluklu bir çalışmada özkıyım nedeni ölümünün diğer sebeplerden ölümler ile aynı oranda (yaklaşık %4-5) olduğu tespit edilmiştir (98).

2.2.6. Tedavi

Tedavi sıkı bir psikoeğitim ile başlamalıdır. Öyle ki bu basamak, hasta ve klinisyen arasındaki güvenli ilişkinin kurulmasında büyük pay sahibidir. Stresör faktörleri uzaklaştırmak, düzenli egzersiz planları, kişiler arası iletişime odaklanmak, self-mutilatif davranışları önlemek klinik açıdan öneme sahip müdahalelerdir ve iyiye gidişte büyük rol oynayabilir.

Bu hastalarda primer tedavi olarak psikoterapi esastır. Bir çeşit bilişsel davranışçı terapi olan dialektik davranışçı terapi belirtilerin düzelmesini ve hafiflemesini sağlayabilir (99). Zihinselleştirmeye dayalı tedavi ile aktarım odaklı psikoterapi, hastaların bilinçdışı motivasyonlarını ve duygularını kavrayıp geliştirmesine ayrıca kişilerarası dinamiklere ilişkin farkındalığın artmasına katkıda bulunabilecek psikodinamik tedavi türleri arasındadır (100).

Psikofarmakolojik açıdan bakıldığında hiçbir ilaç BKB için FDA onaylı değildir. Affektif instabilite ve mizaç belirtileri için SSRI grubu ilaçlar tercih edilmektedir. İmpulsivite, öfke problemleri, irritabilite için duygudurum dengeleyici ajanlar ve düşük doz antipsikotikler faydalı olabilmektedir (101). Ek

olarak yukarıda bahsi geçen komorbid bozukluklar da tabloya eşlik ediyorsa onlara yönelik de sağaltım yapılmalıdır.

Açık özkıyım düşüncesi, yüksek dürtüsellik nedeniyle ölümcül davranış riski, komorbid psikiyatrik bozukluklar, yoğun olumsuz düşünceler ve psikotik belirtiler varlığında hastanede yatarak tedavi gerekebilmektedir.



3. YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmamızın, Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.09.2022 tarihinde KAEK- 585 karar no ile onayı alınmıştır.

3.1. ÖRNEKLEM

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde Ağustos 2018- Ağustos 2022 tarihleri arasında manik veya depresif epizod tedavisi nedeniyle yatarak tedavi görmüş ve tanısı DSM-5 kriterlerine göre konmuş 90 BB hastasının yatış esnasında bakılan hemogram verileri kaydedildi. Hastaların sosyodemografik ile klinik verileri, laboratuvar sonuçları hastane kayıt sistemi ve dosyalarından yardım alınarak incelenip gerekli bilgiler kaydedildi. Aynı tarihler arasında polikliniğimize başvurmuş ve en az iki uzman hekim tarafından değerlendirilip tanısı DSM-5 kriterlerine göre konmuş 90 BKB hastası çalışmaya dahil edilip önceden alınmış hemogram verileri kaydedildi. Benzer şekilde hastaların sosyodemografik ile klinik verileri, laboratuvar sonuçları hastane kayıt sistemi ve dosyalarından yardım alınarak incelenip gerekli bilgiler kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, önceden psikiyatrik bir tanı almamış 90 sağlıklı kontrolün de sosyodemografik verileri ve hemogram parametreleri kaydedildi. Hemogram örneklerinde özellikle NLR, PLR, MLR, MPV ve diğer hemogram değerlerinin karşılaştırılması ve inflamasyonun bu hastalıklarla ilişkisinin incelenmesi planlandı. Dışlanma ölçütleri arasındaki özelliklere sahip hastalar çalışmaya alınmadı.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

1. DSM-V tanı sınıflandırma sistemine göre BB tanısı almış ve atak dönemi nedeniyle (manik ve depresif atak) yatarak tedavi görmüş olmak

2. DSM-V tanı sınıflandırma sistemine göre BKB tanı ölçütlerini karşılamış olmak

3. 18-65 yaş aralığında olmak

3.1.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri

1. Zihinsel gelişim geriliğinin olması

2. Ciddi fiziksel, kronik veya nörolojik hastalığa sahip olmak

3. Akut enfeksiyon bulgularının olması

4. BB ötimik döneminde olmak

5. Gebelik veya yakın zamanda doğum yapmış olmak

6. Son 6 ay içinde klozapin reçetesi

7. Aktif şekilde madde/alkol kullanıyor olmak

3.2. KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu

Tarafımızca düzenlenen bu formda hastaların geriye dönük yatış veya poliklinik başvuruları esnasındaki yaşı, cinsiyeti, öğrenim düzeyi, çalışıp çalışmadıkları, medeni halleri gibi sosyodemografik verileri ile sigara kullanıp kullanmadıkları, hastalıklarının başlangıç yaşı, ilk-son hastalık dönemleri, toplam epizod sayıları, intihar girişimi olup olmadığı, mevcut ise aldıkları tedaviler gibi klinik verileri kaydedilmiştir (EK-1). Bu verilere hasta dosyaları, epikriz formları, hastane kayıt sisteminden ulaşılmıştır ve form araştırmacı tarafından doldurulmuştur.

3.2.2. Hemogram (Tam Kan Tetkiki)

Tam kan tetkiki, basit, düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir bir testtir. Birçok hastalık ve inflamatuvar süreçler hakkında önemli ipuçları vermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yatışları veya poliklinik başvuruları esnasında alınmış olan hemogram örneklerinden; hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), lökosit (WBC) sayısı, nötrofil sayısı (Ne), trombosit (Plt) sayısı, monosit sayısı (Mono), lenfosit sayısı (Lym), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri kaydedildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler ortalama, standart sapma (SS), medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile özetlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Fisher's Exact test ile incelendi. Verilerin normal dağılım varsayımına uygunluğunu kontrol etmek amacıyla Shapiro Wilk test yapıldı. Bağımsız grupların sürekli değişkenleri arasındaki farkın belirlenmesinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U test ve Kruskal-Wallis test, uyduğu durumda Independent t-test ve Tek yönlü ANOVA test kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun parametrik olmayan karşılaştırmalarında anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi, parametrik karşılaştırmalarda ise post-hoc test olarak Tukey HSD testi yapıldı. BB olan hastalarda klinik özellikler ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Spearman korelasyon test ile incelendi. Araştırma verileri IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik özellikler

Çalışmaya kontrol grubu için 90 kişi, BKB hasta grubu için 90 kişi ve BB hasta grubu için 90 kişi olmak üzere toplam 270 kişi dahil edilmiştir. Tablo 4.1.'de çalışma gruplarının sosyodemografik özelliklerine ilişkin analiz sonuçları verilmiştir.

Kontrol grubunun medyan yaşı 27 (IQR: 23-36) yıl, BKB hasta grubunun 28 (IQR: 23-37) yıl ve BB hasta grubunun 31,5 (IQR: 23-40) yılıdır. Kontrol grubunun %85,6'sı, BKB hasta grubunun %86,7'si ve BB hasta grubunun %84,4'ü kadındır. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,278$ ve $p=0,914$). İlköğretim mezunu olanlar kontrol grubunda BKB hasta grubuna göre daha yüksek (%30 ve %13,3), lise mezunu olanlar ise BKB hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek (%57,8 ve %37,8) orandaydı ($p=0,022$). Kontrol ve BB hasta grubunda evli hasta oranı (%43,3 ve %44,4) BKB hasta grubuna göre (%23,3), BKB hasta grubunda bekar hasta oranı (%64,4) BB hasta grubuna göre (%40) daha yüksek izlendi ($p=0,003$). BKB hastalarda işsiz veya çalışamayanların oranının kontrol grubuna göre (%34,4 ve %15,6), kontrol ve BB hasta grubunda ev hanımı oranının (%22,2 ve %24,4) BKB hasta grubuna göre (%8,9) daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,003$).

Sigara kullanımı BKB ve BB hasta grubunda (%65,6 ve %51,1) kontrol grubuna göre (%28,9) anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,001$). Kontrol grubunda intihar öyküsü gözlenmezken (%0), BKB ve BB hastalarda intihar öyküsünün (%44,4 ve %27,8) daha yüksek oranda olduğu saptandı ($p<0,001$). BB hasta grubunda ilaçsız tedavi (%44,4 ve %27,8) ve Lityumlu kombine tedavi kullanım oranı (%20 ve %6,7), BKB hasta grubunda ise sadece antidepresan (%14,4 ve %0) ve antipsikotik-antidepresan kombine tedavisi alan hasta oranı (%26,7 ve %6,7) daha yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 4.1. Sosyodemografik özellikler

Değişkenler	Kontrol (n=90)	Borderline (n=90)	Bipolar (n=90)	p
Yaş (yıl), medyan(IQR)	27(23-36)	28(23-37)	31,5(23-40)	0,278
Cinsiyet, n(%)				
Kadın	77(85,6)	78(86,7)	76(84,4)	0,914
Erkek	13(14,4)	12(13,3)	14(15,6)	
Öğrenim düzeyi, n(%)				
İlköğretim	27(30)	12(13,3)	24(26,7)	0,022
Lise	34(37,8)	52(57,8)	46(51,1)	
Yüksekokul	29(32,2)	26(28,9)	20(22,2)	
Medeni durum, n(%)				
Bekar	46(51,1)	58(64,4)	36(40)	0,003
Evli	39(43,3)	21(23,3)	40(44,4)	
Dul	5(5,6)	11(12,2)	14(15,6)	
Çalışma durumu, n(%)				
Çalışıyor	56(62,2)	51(56,7)	41(45,6)	0,003
İşsiz/çalışmıyor	14(15,6)	31(34,4)	27(30)	
Ev hanımı	20(22,2)	8(8,9)	22(24,4)	
Sigara kullanımı, n(%)				
Var	26(28,9)	59(65,6)	46(51,1)	<0,001
Yok	64(71,1)	31(34,4)	44(48,9)	
İntihar öyküsü, n(%)				
Var	0(0)	40(44,4)	25(27,8)	<0,001
Yok	90(100)	50(55,6)	65(72,2)	
Tedavi, n(%)				
İlaç kullanmayan	-	25(27,8)	40(44,4)	<0,001
Lityumlu kombinasyon alan	-	6(6,7)	18(20)	
Valproatlı kombinasyon alan	-	12(13,3)	17(18,9)	
Lamotrijinli kombinasyon alan	-	7(7,8)	2(2,2)	
Antipsikotik kullanan	-	3(3,3)	7(7,8)	
Antidepresan kullanan	-	13(14,4)	0(0)	
Antipsikotik+Antidepresan alan	-	24(26,7)	6(6,7)	

Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test.

4.2. Laboratuvar bulguları

Kontrol grubunun, BKB ve BB hastalarının hemogram verileri Tablo 3'te verilmiştir. Medyan MPV değeri, BB olan hastalarda istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Medyan lenfosit değerinin BB hasta grubunda daha düşük ve NLR değerinin BB hasta grubunda daha yüksek olduğu, fakat bu farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,069$ ve $p=0,081$). Grupların diğer laboratuvar bulgularının dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının hemogram verileri

Değişkenler	Kontrol (n=90)	Borderline (n=90)	Bipolar (n=90)	p
Hb	13,41±1,44	13,13±1,46	13,05±1,42	0,225
Hct	40,32±3,55	39,53±3,8	39,6±4,04	0,306
WBC	7,42(6,45-9,16)	8,09(6,83-9,52)	7,81(6,32-9,14)	0,157
Ne	4,24(3,54-5,68)	4,85(3,98-6,11)	4,54(3,46-5,95)	0,157
Plt	267,5(226-306)	269,5(233-327)	273(212-309)	0,448
Mono	0,52(0,43-0,63)	0,56(0,47-0,71)	0,56(0,43-0,73)	0,174
Lym	2,28(1,89-2,69)	2,45(1,9-2,97)	2,07(1,74-2,68)	0,069
NLR	1,72(1,49-2,51)	2,17(1,46-2,92)	2,24(1,6-2,98)	0,081
PLR	118,15(90,42-146,27)	118,55(84,67-151,05)	123,43(98,82-158,89)	0,538
MLR	0,23(0,19-0,28)	0,24(0,2-0,31)	0,26(0,2-0,32)	0,103
MPV	10,2(9,3-10,8)	10(9,4-10,5)	9,5(8,2-10,4)	<0,001

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test.

BB hastaların hemogram verileri, manik ve depresif atakta olanlar şeklinde ayrılarak BKB hastalarinki ve kontrol gruplarıinkiyle Tablo 4.3.'te karşılaştırılmıştır. BB depresif epizoddaki hastaların medyan MPV değeri diğer gruplara göre ve BB manik dönemdeki hastaların medyan MPV değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,001$). BB manik epizoddaki hasta grubunda medyan lenfosit değeri daha düşük ve NLR değeri daha yüksek olup, bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,092$ ve $p=0,088$). Ayrıca, BB manik hasta grubunda hematokrit değerlerinin de düşük olduğu görülse de fark anlamlı değildi

($p=0,055$). Diğer laboratuvar bulguları gruplar arasında benzer dağılımdaydı ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının hemogram verileri (BB hastalar, manik ve depresif dönemdekiler ayrı şekilde)

Değişkenler	Kontrol (n=90)	Borderline (n=90)	Bipolar-Mani (n=70)	Bipolar-Depresif (n=20)	p
Hb	13,41±1,44	13,13±1,46	12,91±1,35	13,55±1,58	0,113
Hct	40,32±3,55	39,53±3,8	39,11±3,88	41,31±4,24	0,055
WBC	7,42(6,45-9,16)	8,09(6,83-9,52)	7,62(6,32-9,12)	7,99(6,17-9,61)	0,261
Ne	4,24(3,54-5,68)	4,85(3,98-6,11)	4,68(3,6-5,95)	4,54(3,07-5,86)	0,271
Plt	267,5(226-306)	269,5(233-327)	273(208-302)	265,5(228-331,5)	0,633
Mono	0,52(0,43-0,63)	0,56(0,47-0,71)	0,56(0,43-0,7)	0,5(0,44-0,75)	0,321
Lym	2,28(1,89-2,69)	2,45(1,9-2,97)	2,05(1,75-2,55)	2,21(1,71-2,97)	0,092
NLR	1,72(1,49-2,51)	2,17(1,46-2,92)	2,28(1,81-3)	1,83(1,46-2,66)	0,088
PLR	118,15(90,42-146,27)	118,55(84,67-151,05)	128(100-159,02)	110,63(97,39-132,53)	0,560
MLR	0,23(0,19-0,28)	0,24(0,2-0,31)	0,26(0,21-0,32)	0,25(0,19-0,32)	0,169
MPV	10,2(9,3-10,8)	10(9,4-10,5)	9,7(8,2-10,4)	9,1(8,25-9,85)	<0,001

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test.

Çalışmaya dahil edilen kişilerde daha önceden intihar öyküsü varlığına göre hemogram verileri Tablo 4.4.'de karşılaştırılmış ve intihar öyküsü ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Tablo 4.4. İntihar öyküsüne göre hemogram verileri

Değişkenler	Var (n=65)	Yok (n=205)	p
Hb	13,17±1,64	13,21±1,38	0,832
Hct	39,71±4,39	39,85±3,61	0,810
WBC	8,04(6,95-9,61)	7,76(6,43-9,17)	0,139
Ne	4,84(4,02-5,84)	4,55(3,54-5,85)	0,227
Plt	266(233-297)	269(224-317)	0,592
Mono	0,57(0,47-0,74)	0,54(0,43-0,67)	0,104
Lym	2,25(1,75-3,05)	2,25(1,87-2,71)	0,989
NLR	2,3(1,46-3,26)	1,99(1,49-2,66)	0,133
PLR	121,48(83,87-142,36)	118,75(93,71-153,41)	0,359
MLR	0,25(0,2-0,34)	0,24(0,19-0,3)	0,150
MPV	9,8(9,1-10,3)	10(9-10,7)	0,344

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Independent t-test.

Tablo 4.5.'de tedavi alan hastaların tedavi türüne göre hemogram verileri karşılaştırılmıştır. Lityumlu kombine tedavi alan hastaların hemoglobin ve hematokrit değerleri ilaç kullanmayan, antipsikotik, antidepresan ve antipsikotik+antidepresan kullananlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,004$ ve $p=0,007$). Nötrofil değerleri lityumlu kombine tedavi alan ve antipsikotik kullanan grupta daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,052$). Antipsikotik+antidepresan kullanan grubun trombosit değerleri valproatlı kombine tedavi alan gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,018$). İlaç kullanmayan hastaların monosit değerlerinin lityumlu kombine tedavi alan, valproatlı kombine tedavi alan, antipsikotik ve antipsikotik+antidepresan kullanan hastalara göre daha düşük olduğu belirlendi ($p=0,013$). İlaç kullanmayan, lityumlu kombine tedavi alan ve lamotrijinli kombine tedavi alan hastaların lenfosit değerleri valproatlı kombine tedavi alan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0,038$). Lityumlu kombine tedavi alan hastaların NLR değerleri valproatlı kombine tedavi alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek belirlendi ($p=0,017$). Medyan PLR değeri en düşük valproatlı kombinasyon tedavisi alan hasta grubunda izlendi ($p=0,003$). Tedavi türüne göre lökosit

(p=0,270), MLR (p=0,375) ve MPV (p=0,288) değerleri istatistiksel açıdan benzer bulundu.

Tablo 4.5. Tedavi türüne göre hemogram verileri

Değişkenler	İlaç kullanımı olmayan (n=65)	Lityumlu kombine tedavi (n=24)	Valproatlı kombine tedavi (n=29)	Lamotrijinli kombine tedavi (n=9)	Antipsikotik (n=10)	Antidepresan (n=13)	Antipsikotik+Antidepresan (n=30)	p
Hb	12,7(12-14)	14,1(13,05-14,7)	13,3(12,7-14)	13,9(12,1-14,9)	12,65(11,9-13,4)	12,6(12,4-13,9)	12,5(11,7-13,3)	0,004
Hct	39,1(36-41,4)	42,5(39,15-44,95)	40,1(38-41,5)	41(37,9-45,2)	38,65(35,5-40,5)	38,5(37,3-40,9)	38,25(35,8-39,9)	0,007
WBC	7,42(6,36-9,02)	8,7(7,39-10,68)	7,96(6,83-9,13)	6,98(6,29-8,38)	8,16(6,5-9,57)	7,48(6,1-9,18)	8,29(7,5-9,7)	0,270
Ne	4,6(3,56-5,63)	5,66(4,99-7,17)	4,26(3,33-5,2)	4,4(4,04-5,27)	5,31(3,9-6,5)	4,93(3,5-6,3)	4,89(4,0-5,7)	0,052
Plt	261(212-304)	280(246,5-331,5)	237(214-276)	234(210-286)	298(273-309)	252(236-314)	306(255-362)	0,018
Mon	0,5(0,41-0,63)	0,65(0,47-0,71)	0,6(0,48-0,79)	0,48(0,44-0,56)	0,65(0,5-0,82)	0,53(0,4-0,66)	0,61(0,5-0,75)	0,013
Lym	2,08(1,77-2,49)	1,98(1,69-2,68)	2,69(2,06-3,44)	1,93(1,68-2,58)	2,15(1,9-2,65)	2,45(2,1-2,64)	2,5(2,04-2,97)	0,038
NLR	2,25(1,46-2,83)	2,77(1,99-3,64)	1,72(1,12-2,22)	2,28(1,99-2,4)	2,22(1,9-3,34)	2(1,48-2,44)	2,19(1,6-3,292)	0,017
PLR	125,45(96,4-151,46)	128,3(108,62-173,28)	95,96(71,51-110,68)	126,55(89,15-183,06)	141,99(115,09-166,1)	111,32(91,67-133,55)	133,28(92,13-173,21)	0,003
MLR	0,24(0,19-0,3)	0,26(0,21-0,38)	0,24(0,18-0,35)	0,25(0,2-0,29)	0,31(0,2-0,33)	0,27(0,1-0,31)	0,27(0,2-0,3)	0,375
MPV	9,9(9,1-10,5)	9,75(8,95-10,3)	9,1(8,4-10,8)	9,4(8,8-9,8)	9,1(8,6-10)	10,1(9,9-10,7)	9,75(9,2-10,3)	0,288

Bulgular medyan(IQR) ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test.

Valproat kullanmayan 241 hastada çalışma gruplarına göre hemogram verileri Tablo 4.6.'da belirtilmiştir. BB olan hasta grubunda medyan NLR değeri kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,009$). Ayrıca, BB olan grupta MPV değerlerinin diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p=0,002$). Lenfosit değerleri BB hastalarında daha düşük, MLR değerleri daha yüksek izlenirken, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,067$ ve $p=0,092$). Valproat kullanmayan hastalarda çalışma gruplarına göre diğer hemogram verilerinin dağılımı benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Valproat kullanmayan hastalarda çalışma gruplarının hemogram verileri

Değişkenler	Kontrol (n=90)	Borderline (n=78)	Bipolar (n=73)	p
Hb	13,41±1,44	13,06±1,53	13±1,49	0,160
Hct	40,32±3,55	39,36±3,94	39,48±4,24	0,218
WBC	7,42(6,45-9,16)	8,09(6,59-9,52)	7,77(6,42-9,29)	0,310
Ne	4,24(3,54-5,68)	4,89(3,98-6,11)	4,93(3,9-6,04)	0,108
Plt	267,5(226-306)	281(239-332)	273(214-305)	0,204
Mono	0,52(0,43-0,63)	0,56(0,46-0,7)	0,53(0,42-0,68)	0,417
Lym	2,28(1,89-2,69)	2,36(1,83-2,73)	2,05(1,74-2,55)	0,067
NLR	1,72(1,49-2,51)	2,19(1,61-2,94)	2,3(1,82-2,98)	0,009
PLR	118,15(90,42-146,27)	126(93,36-158,63)	131,03(100-163,53)	0,271
MLR	0,23(0,19-0,28)	0,25(0,2-0,31)	0,26(0,2-0,32)	0,091
MPV	10,2(9,3-10,8)	10(9,5-10,5)	9,7(8,6-10,3)	0,002

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test.

Tablo 4.7.'de tedavi alan hastalarda (n=180), valproat kullanan ve kullanmayan hastaların hemogram verileri arasındaki ilişki incelenmiştir. Valproat kullanan hastaların trombosit ($p=0,038$), NLR ($p=0,005$) ve PLR ($p<0,001$) değerleri daha düşük, monosit ($p=0,031$) ve lenfosit ($p=0,004$) değerleri anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hemogloblin ortalamasının valproat kullanan hastalarda daha yüksek olduğu, fakat bu farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,082$).

Valproat kullanan ve kullanmayan hastaların diğer hemogram değerleri benzer dağılımdıydı ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Valproat kullanan ve kullanmayan hastaların hemogram verileri

Değişkenler	Kullanmayan (n=151)	Kullanan (n=29)	p
Hb	13,03±1,5	13,42±0,98	0,082
Hct	39,42±4,08	40,33±2,86	0,149
WBC	7,99(6,5-9,46)	7,96(6,83-9,13)	0,716
Ne	4,92(3,9-6,1)	4,26(3,33-5,2)	0,119
Plt	276(233-325)	237(214-276)	0,038
Mono	0,55(0,43-0,69)	0,6(0,48-0,79)	0,031
Lym	2,17(1,75-2,65)	2,69(2,06-3,44)	0,004
NLR	2,27(1,67-2,96)	1,72(1,12-2,22)	0,005
PLR	126,8(98,48-159,02)	95,96(71,51-110,68)	<0,001
MLR	0,25(0,2-0,32)	0,24(0,18-0,35)	0,617
MPV	9,8(9,1-10,4)	9,1(8,4-10,8)	0,375

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Independent t-test.

Tablo 4.8.'de BB hastalarının (n=90) klinik özelliklerine ait istatistikler sunulmuştur. Medyan tanı yaşı 23 (IQR: 19-29) yıl, medyan hastalık süresi 5,5 (IQR: 1-13) yıl ve başvuru öncesi medyan episod sayısı 4 (IQR: 2-8) idi. Hastaların %85,6'sının ilk epizodu maniydi ve %71,1'i başvuru öncesinde ikiden fazla sayıda atak geçirmişti. Medyan mani sayısı 3 (IQR: 2-4) ve depresyon sayısı 1 (IQR: 0-2) hesaplandı. 69 hastada (%76,7) manik atak sayısı depresyon atak sayısından fazlaydı.

Bipolar-depresif hastaların medyan başlangıç yaşı ($p=0,004$), toplam hastalık süresi ($p=0,021$) ve toplam epizod sayısı ($p=0,001$) daha yüksek belirlendi. Bipolar-depresif hastalarda ilk epizodun depresyon olması (%45 ve %5,7) ve bipolar-manik hastalarda ilk epizodun mani olması (%94,3 ve %55) daha sıklıkla ($p<0,001$). Başvuru öncesi ikiden fazla atak geçirenlerin oranı bipolar-depresif grupta (%95 ve %64,3), ilk atakları olanların oranı ise bipolar-mani grubunda (%20 ve %0) yüksek bulundu ($p=0,014$). Mani sayısı bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,671$), depresyon sayısı bipolar-

depresif hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$). Mani sayısı depresyon sayısından fazla olanlar bipolar-mani grubunda (%92,9 ve %20), depresyon sayısı mani sayısına eşit veya fazla olanlar bipolar-depresif grupta (%80 ve %7,1) anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.8. Bipolar bozukluk olan hastaların klinik özellikleri

Değişkenler, n(%)	Tüm hastalar (n=90)	Bipolar-Mani (n=70)	Bipolar-Depresif (n=20)	p
Başlangıç yaşı, medyan(IQR)	23(19-29)	21,5(19-26)	29,5(22-34)	0,004
Toplam hastalık süresi, medyan(IQR)	5,5(1-13)	4,5(1-11)	11(3-19,5)	0,021
İlk episod				
Mani	77(85,6)	66(94,3)	11(55)	<0,001
Depresyon	13(14,4)	4(5,7)	9(45)	
Toplam episod sayısı, medyan(IQR)	4(2-8)	4(2-6)	9(3,5-16)	0,001
İlk atak	14(15,6)	14(20)	0(0)	0,014
2 atak	12(13,3)	11(15,7)	1(5)	
>2 atak	64(71,1)	45(64,3)	19(95)	
Mani sayısı, medyan(IQR)	3(2-4)	3(2-4)	3(1-4)	0,671
Depresyon sayısı, medyan(IQR)	1(0-2)	0(0-1)	5(2-10)	<0,001
Mani-Depresyon				
Mani sayısı>Depresyon sayısı	69(76,7)	65(92,9)	4(20)	<0,001
Depresyon sayısı≥Mani sayısı	21(23,3)	5(7,1)	16(80)	

Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

BB olan hastalarda (n=90) toplam epizod sayısı ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki Tablo 4.9.'da incelenmiştir. Medyan MPV değeri başvuru öncesi ikiden fazla atak geçiren hastalarda düşük bulundu ($p=0,006$). Başvuru sırasında ilk ataklarını geçiren hastaların trombosit değerleri düşük olmakla birlikte, bu fark anlamlı değildi ($p=0,053$). Hastaların diğer laboratuvar bulguları ile toplam epizod sayıları arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 4.9. BB hastaların toplam epizod sayısı göre hemogram verileri

Değişkenler	İlk atak (n=14)	İki atak (n=12)	>2 atak (n=64)	p
Hb	13,12±1,33	13,22±0,95	13,01±1,52	0,875
Hct	39,34±3,47	40,25±2,89	39,54±4,36	0,829
WBC	7,28(5,53-8,82)	6,72(5,81-9,91)	7,99(6,65-9,14)	0,563
Ne	4,46(2,67-5,69)	4,08(3,11-6,54)	4,72(3,68-6)	0,658
Plt	211(175-264)	291(223,5-360)	275(226-302)	0,053
Mono	0,5(0,41-0,75)	0,6(0,51-0,72)	0,54(0,45-0,72)	0,651
Lym	2,12(1,8-2,53)	2,04(1,67-2,57)	2,06(1,72-2,72)	0,994
NLR	2,28(1,43-2,61)	2,04(1,72-2,34)	2,24(1,6-3,26)	0,714
PLR	108,42(84,31-150)	116,35(103,84-164,27)	128,89(99,51-161,28)	0,283
MLR	0,25(0,21-0,3)	0,29(0,22-0,34)	0,25(0,19-0,32)	0,563
MPV	10,2(8,9-10,8)	10,35(9,1-10,85)	9,15(7,95-10)	0,006

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test.

Tablo 4.10.'da bipolar bozukluk olan hastaların (n=90) mani-depresyon sayısına göre hemogram parametreleri değerlendirilmiştir. Mani-depresyon sayısı ile bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir (p>0,05).

Tablo 4.10. BB hastaların mani-depresyon sayısına göre hemogram verileri

Değişkenler	Mani sayısı>Depresyon sayısı (n=69)	Depresyon sayısı≥Mani sayısı (n=21)	p
Hb	12,97±1,34	13,35±1,68	0,283
Hct	39,31±3,85	40,57±4,6	0,213
WBC	7,57(6,19-8,84)	8,4(6,95-9,94)	0,121
Ne	4,37(3,46-5,81)	5,05(4,33-6,04)	0,328
Plt	264(208-296)	294(228-328)	0,224
Mono	0,55(0,43-0,7)	0,57(0,44-0,75)	0,703
Lym	2,08(1,76-2,65)	2,06(1,67-2,88)	0,962
NLR	2,23(1,6-2,89)	2,31(1,67-3,34)	0,520
PLR	122,57(96,4-155,33)	126,15(99,02-166,1)	0,692
MLR	0,25(0,2-0,32)	0,29(0,2-0,33)	0,789
MPV	9,7(8,2-10,4)	9,4(8,5-9,9)	0,345

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Independent t-test.

BB hastalarında (n=90) klinik özellikler ile hemogram parametrelerinin korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.11.'de gösterilmiştir. Hastaların MPV değerleri ile toplam hastalık süresi ($r=-0,234$; $p=0,026$), toplam episod sayısı ($r=-0,281$; $p=0,007$) ve depresyon sayısı ($r=-0,273$; $p=0,009$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyon gözlemlendi.

Tablo 4.11. BB hastalarda klinik özellikler ile hemogram verilerinin korelasyonu

Değişkenler	Başlangıç yaşı		Toplam hastalık süresi		Toplam episod sayısı		Mani sayısı		Depresyon sayısı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Hemoglobin	0,083	0,435	-0,151	0,156	-0,104	0,330	-0,063	0,552	-0,016	0,881
Hematokrit	0,115	0,282	-0,139	0,192	-0,112	0,292	-0,079	0,459	0,009	0,932
Lökosit	0,105	0,323	0,024	0,820	0,090	0,397	0,005	0,964	0,091	0,393
Nötrofil	0,133	0,210	-0,046	0,666	0,054	0,612	0,017	0,875	0,102	0,341
Trombosit	0,039	0,715	0,127	0,231	0,146	0,170	0,116	0,277	0,082	0,443
Monosit	-0,021	0,847	-0,039	0,714	0,002	0,981	0,042	0,694	-0,024	0,824
Lenfosit	-0,016	0,88	0,179	0,091	0,108	0,310	0,079	0,457	-0,012	0,909
NLR	0,144	0,175	-0,136	0,202	-0,014	0,893	-0,050	0,637	0,110	0,301
PLR	0,045	0,673	-0,036	0,740	0,029	0,785	0,060	0,574	0,057	0,596
MLR	-0,013	0,904	-0,161	0,130	-0,085	0,427	-0,049	0,645	-0,011	0,916
MPV	0,006	0,953	-0,234	0,026	-0,281	0,007	-0,176	0,098	-0,273	0,009

Spearman korelasyon test.

5. TARTIŞMA

Nötrofiller, lenfositler, trombositler ve monositler gibi kan hücreleri, inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynamaktadırlar. NLR, PLR, MLR, MPV gibi parametreler inflamasyonun göstergesi olabilecek yeni biyobelirteçlerdir ve otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, maligniteler, kronik-sistemik inflamatuvar süreçler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadırlar (102,103,104).

Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile elde edilen NLR, sistemik inflamasyonun basit ve ucuz belirteci olmakla birlikte farklı hastalıklarda tanı ve prognoz için yararlı bir yol göstericidir (105). Son çalışmalarda, artmış NLR düzeyi, yoğun hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (106,107).

Trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile elde edilen PLR ise NLR'ye benzer şekilde maligniteler ve inflamatuvar otoimmün hastalıklarda ayırıcı tanı ile prognoz hakkında önemli ipuçları verebilmektedir (108,109).

MLR, monosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunan bir başka belirteçtir. Kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıklarda ayırıcı tanı ile prognozun göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (110).

MPV, ortalama trombosit hacmidir. Trombosit büyüklüğünü ve kemik iliğindeki trombosit üretim hızını yansıtır. Trombosit aktivasyonunun ve inflamasyonun şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir (111,112).

Psikiyatrik hastalıklar da çoğunlukla kronik seyir gösterebildiklerinden bu hastalıkların patofizyolojisini anlamamıza ve nöroinflamasyonu gösterebilmemiz açısından kıymetli göstergeler olarak kabul edilebilir. Klinik anlamda, son zamanlarda bu tür çalışmalara yönelik ilgi artsa da halen sayıları sınırlıdır. Literatürde psikiyatrik açıdan, depresif bozukluklar ve bipolar bozukluk, psikotik bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluk üzerine çalışmalar mevcuttur.

Biz de bu çalışmamızda, BB ve BKB hastalarında yukarıda bahsi geçen hemogram değerlerini incelemeyi, sağlıklı kontrollerin değerleri ile aralarında fark olup olmadığını, uygulanan tedavi çeşitlerinin, geçirilen epizod sayısının, epizod türünün bu değerler ile ilişkisini incelemeyi ayrıca sigara kullanımın, yaş ve cinsiyetin bu değerler üzerine etkisinin olup olmadığını incelemeyi hedefledik.

Çalışmamıza, BB atak döneminde olan 90 hasta, BKB tanısı almış 90 hasta ve yapılan psikiyatrik muayenesinde aktif psikopatoloji saptanmamış, daha önce psikiyatrik bir tanı almamış 90 sağlıklı kontrol dahil edildi. Bu kişilerin yatış veya ayaktan başvuruları esnasında alınmış hemogram verileri geriye dönük olarak kaydedildi. BB olan 90 hastanın 70 tanesi manik epizodda, 20 tanesi depresif epizodda idi. BB ve BKB olan hastaların, varsa o anda kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi.

Çalışmamızdaki BB hastaların medyan yaşı 31,5 yıl, BKB hastalarinki 28 yıl, kontrol grubununki ise 27 yıl idi. Grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olmaması, çalışmanın bu konuda güvenilir olduğunun bir göstergesidir. Öyle ki bu durum, yaşa bağlı olarak hemogram parametrelerindeki ortaya çıkabilecek farklılıkları saf dışı bırakacaktır.

BB hasta grubunun %84,4'ü, BKB hasta grubunun %86,7'si, kontrol grubunun %85,6'sı kadın ve geri kalanları erkek idi. Cinsiyet açısından da gruplar kendi arasında istatistiksel olarak benzer bulundu. Cinsiyet hormonlarının bağışıklığa ve inflamasyona olası etkileri olabilir. Örneğin östrojen, antiinflamatuvar etkiye sahip bir hormondur ve şizofrenide faydalı olabileceği gösterilmiştir (113). Böylelikle, cinsiyetler arasında fark olmamasından ötürü olası bir hormonal etkiyi de dışladığımızı söyleyebiliriz.

BKB hasta grubunda bekar olma yüzdesi BB hasta grubuna göre anlamlı ve daha yüksek izlendi (%64,4'e karşı %40). BKB'nin evlilik ve bir ilişkiyi sürdürebilmek üzerine olumsuz etkilerinin olduğu söylenebilir. BKB hastaların uzun süre izlendiği bir çalışmada, tedavi gören ve iyileşme gösteren kişilerin bir ilişkiyi veya evliliği sürdürebilme süresi daha uzun bulunmuş, ayrıca boşanma/ayrılık oranları da daha düşük bulunmuştur (114).

BKB hastalarında daha yüksek işsizlik oranı, daha fazla işten kovulma, daha az çalışma süreleri olduğunu gösteren çalışmalar vardır (115,116). Bizim çalışmamızda da işsiz/çalışmıyor olma yüzdesi %34,4 ile BKB hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu.

Sigara kullanımı BKB ve BB hasta grubunda (%65,6 ve %51,1) kontrol grubuna göre (%28,9) daha fazla bulundu ve aradaki fark anlamlıydı. Psikiyatrik hastalıklarda artmış sigara kullanımı ve nikotin bağımlılığı riski çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sigara içen ve içmeyen iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, sigara içen bireylerin daha yüksek oranda kişilik bozukluklarına sahip bireyler olduğu gösterilmiştir (117). Kişilik bozuklukları ile sigara kullanımı ve nikotin bağımlılığı arasındaki ilişkiyi konu edinmiş 12 çalışmanın analizinde anlamlı sonuçlar bulunmuş olup, sigara içiyor olmanın en çok C kümesi, ikinci olarak ise B kümesi kişilik bozuklukları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (118). Sigara içen kişilerdeki kişilik bozukluğu prevalansının %9-45 arasında olduğu belirtilmiştir. Bir metaanalizde BB, majör depresif bozukluk ve şizofreni hastalarında sigara kullanım sıklığı ile karşılaştırılması hedeflenmiştir (119). Sigara kullanımının en çok şizofreni hastalarında, ikinci olarak BB hastalarında, son olarak ise majör depresyon hastalarında sık olduğu bulunmuştur. BB'ye sahip bireylerin sağlıklı popülasyona kıyasla sigaraya başlama olasılığı 2-3 kat daha fazladır, ayrıca bu bireylerde hastalığın kronikleşmesi, eş zamanlı alkol/madde kullanımı olması, sınırlı sosyal destek gibi durumlar nikotin bağımlılığının daha da şiddetlenmesine sebep olabilir (120).

Bir derlemede, tüm psikiyatrik durumlar içinde BB'nin en yüksek intihar riskine sahip psikiyatrik hastalık olduğu ve genel popülasyona kıyasla yaklaşık 20-30 kat artmış risk olduğu belirlenmiştir (121). Gene aynı derlemede; erkek cinsiyet, yalnız yaşıyor olmak, boşanma öyküsü, çocuk sahibi olmamak, beyaz ırk, genç yaş (yaş<35), yaşlılık (yaş>75), daha önceden intihar öyküsü olması, ailede intihar öyküsü olması, işsizlik gibi faktörler artmış intihar riski ile ilişkili bulunmuştur. BB'de intihar genellikle depresif ve karma epizod döneminde görülür. Ketamin veya TMS gibi tedaviler bipolar depresyonda önerilen tedavi yöntemleri olmasına karşın halen elimizdeki en önemli intihar oranını azaltan ilaç

lityumdur. Lityumun uzun süreli kullanımı BB hastalarındaki intiharı %10 azalttığı ve intihar nedeni ölümüleri ise %20 azalttığı saptanmıştır (122). Çalışmamızda; 90 BB hastanın %27,8'inde suisid öyküsü olduğunu bulduk. 175 adet BB-tip 1 hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %29'unda suisid öyküsü olduğu saptanmıştır ki bu da bizim çalışmamızdaki oran ile uyumludur (123). BB'de intihar oranını azaltmak için klinik ve demografik risk faktörlerini iyi anlamak ve erken müdahale etmek çok önemli rol oynamaktadır.

BKB, önemli psikososyal bozulma ve yüksek intihar oranı ile ilişkilidir. Bu hastalarda tekrarlayan intihar düşünceleri, tehditleri ve kendine zarar verme sık görülür. Kendini zarar verme davranışları, sistematik intihar niyeti olmaması yönüyle intihar girişimlerinden ayrılır ve hastaların %50-80'inde görülür (124). Bu davranış, olumsuz ruh halinden kurtulmayı sağlar, sıkıntıyı azaltabilir, terapistlerin yanı sıra diğer insanlardan da bakım almayı sağlar. Kimi yazarlara göre bu davranışlar intihar riskini azaltabilir, kendini yaralama rahatlık sağlıyor ise intihara karşı koruyucu bir faktör olabilir. Daha çok kabul gören görüş; bu tür zarar verici davranışların intihar için risk faktörü olduğudur. Çünkü kendine zarar veren kişilerin daha fazla depresyon ve umutsuzluk duyguları yaşadığı, duygusal anlamda daha instabil oldukları, daha saldırganlık oldukları söylenebilir. BKB hastalarında intihar oranı ise yaklaşık %10'dur ve bu genel popülasyonun yaklaşık 400 katıdır. Yapılan çalışmalarda BKB hastaların %40 ile 85'inin multipl intihar girişimlerinde bulundukları söylenmektedir (124). Çalışmamızdaki BKB hastalarında intihar girişimi öyküsü oranını %44,4 olarak bulduk, ki bu da literatürdeki veriler ile uyumludur.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada; intihar girişimi ile acil servise başvuran ve sonrasında 24-72 saat süre ile serviste takip edilen hastalar dahil edilmiş (125). Acil başvurusu ile yatış esnasındaki hemogram değerleri karşılaştırılmış ve NLR, PLR değerleri acilde alınan hemogramlarında daha yüksek olarak saptanmıştır.

Bir başka benzer çalışmada; acil servise intihar nedeni ile gelen 46 hasta ile kontrol grubunun hemogram değerleri karşılaştırılmıştır (126). Bu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek NLR ve MPV, CRP değerleri saptanmış olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise intihar girişiminde bulunan hastalar şiddetli ve diğer olarak iki gruba ayrılıp sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış (127). Şiddetli intihar girişiminde bulunanların hemogramlarında daha yüksek NLR, MPV değerleri ve daha düşük trombosit değerleri saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda intihar öyküsünün olup olmadığı geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Kullanılan hemogram verileri intihar anında alınmış kan örnekleri olmadığından bu durumu çalışmamızın kısıtlılığı sayabiliriz. Ancak bu inflamatuvar belirteçlerin, intihar riskini öngörmede ve hastaların erken dönemde ruh sağlığı hizmeti olarak intihar oranlarının azaltılmasında büyük öneme sahip olduğunu söyleyebiliriz.

BKB grubundaki hastaların %27,8'i, BB grubundaki hastaların ise %44,4'ü ilaç kullanmamaktaydı. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada; BB hastaların tedavi uyumları değerlendirilmiş ve tedavi uyumsuzlukları %26,5 olarak saptanmıştır (128). Bizim çalışmamızda ilaç kullanmayan hasta oranının daha yüksek olmasının nedeni; ilk psikiyatri başvurusu olan hastalar ve hali hazırda psikiyatrik tedavi almayan hastalar ile ilk manik atak nedeniyle başvuran hastalar olabilir. BKB hastaların %6,7'si lityumlu kombine tedavi (lityuma ek olarak antipsikotik ve/veya antidepresan), %13,3'ü valproatlı kombine tedavi (valproata ek olarak antipsikotik ve/veya antidepresan), %7,8'i lamotrijinli kombine tedavi (lamotrijine ek olarak antipsikotik ve/veya antidepresan), %3,3'ü antipsikotik, %14,4'ü antidepresan, %26,7'si antipsikotik ile antidepresan kullanmaktaydı. BB hastaların %20'si lityumlu kombine tedavi, %18,9'u valproatlı kombine tedavi, %2,2'si lamotrijinli kombine tedavi, %7,8'i antipsikotik, %6,7'si antipsikotik ile antidepresan kullanmaktaydı. Depo antipsikotik ile tedavi gören hasta yoktu. Lityumlu kombine tedavi alan hastaların NLR değerleri valproatlı kombine tedavi alan hastalara göre daha yüksek belirlendi ($p=0,017$). Medyan PLR değeri en düşük valproatlı kombine tedavi alan hasta grubunda izlendi ($p=0,003$).

Çalışmamızda; BB hastalık başlangıç yaşını ortalama 23 olarak bulduk ki bu da BB'nin yirmili yaşlar başında başladığı bilgisi ile uyumludur. Hastaların 77 tanesinde manik dönemle, 13 tanesinde ise depresyon dönemiyle hastalığın başladığı saptandı. BB-depresif epizoddaki hastalarda BB başlangıç yaşı ortalama

29,5 yıl olarak bulundu ve hastalığın bu kişilerde daha çok depresif dönemlerle seyrettiği saptandı. Tüm bu bilgiler ışığında; manik dönemin kolayca tanınıp takip-tedaviye erken başlanacağı, depresif dönemin ise gözden kaçabileceği veya atlanabileceği böylelikle de tanının gecikebileceği yorumunu yapmak yanlış olmayacaktır.

BB hastalar, BKB hastalar ve kontrol olmak üzere üç grubun hemogram değerleri karşılaştırıldığında; sadece MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. MPV değeri, BB hasta grubunda diğer iki gruba göre daha düşüktü ($p<0,001$). NLR ve PLR değerleri, BB hasta grubunda daha yüksek olmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla p 0,081 ve 0,560). Diğer yandan NLR değeri BKB hasta grubunda da kontrollere göre yüksekti, bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi. BB hastalar, manik ve depresif dönemde olanlar şeklinde ikiye ayrılıp sonrasında toplam dört grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise gene MPV değeri haricinde anlamlı bir fark yoktu. Bu şekilde ise MPV değerinin en düşük BB-depresif epizoddaki hastalarda olduğu, sonra ise BB-manik epizoddaki hastalarda düşük olduğu gözlemlendi. NLR ve PLR değerlerinin ise BB-manik epizoddaki hastalarda yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (sırasıyla p 0,088 ve 0,560).

Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada (129); 76 BB-manik epizoddaki hasta ile 74 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve BB hasta grubunda NLR değerlerinin yüksek, MPV'nin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (NLR: $2,2\pm1,4$ 'e karşılık $1,6\pm0,5$, MPV: $10,0\pm1,2$ 'ye karşılık $10,9\pm2,3$). Bu çalışmadaki BB hasta grubunda ortalama NLR değeri bizim çalışmamızdakine yakın olmasına karşın kontrol grubunun ortalama NLR değeri bizimkinden düşük bulunmuştur. Aradaki fark bundan kaynaklı olabilir. Buradan yola çıkacak olursak; artan NLR ve azalan MPV seviyelerinin BB manik dönemdeki hastalarda inflamasyonu yansıttığı, ayrıca inflamasyonun BB karmaşık patofizyolojisinde rol oynadığı yorumunu yapabiliriz.

Bir başka benzer çalışmada (130); 132 BB-manik epizod hastası ile 135 sağlıklı kontrolün hemogram parametreleri karşılaştırılmış ve hasta grubunda daha yüksek NLR, PLR, MPV değerleri bulunmuştur. (NLR: 2.80 ± 1.67 'ye karşılık

1.75±0.44, PLR: 113.32±53.97'ye karşılık 110.57±26.99, MPV: 9.43±1.03'ye karşılık 9.11±0.83). Bu çalışmada kontrol grubunun NLR değeri bizim çalışmamızdakine benzer bulunmuş ancak hasta grubunun NLR değeri bizim hasta grubumuzdakinden yüksektir. MPV değerlerine bakacak olursak hasta grubundaki bizim hasta grubumuzunki ile yakın, kontrol grubundaki ise bizim kontrol grubumuzunkinden çok daha düşük bulunmuştur.

2021 yılında yapılmış bir çalışmada; 143 BB-manik hastanın ve 151 BB-depresif epizoddaki hastanın hemogram parametreleri karşılaştırılmış ve manik dönemdeki hastalarda daha yüksek nötrofil, trombosit, NLR, PLR, MLR, MPV değerleri olduğu saptanmıştır (131). Gene 2021 yılında, toplam 417 denek (91 şizofreni, 70 BB-depresyon, 37 BB-mani, 93 major depresif bozukluk, 37 obsesif-kompulsif bozukluk hasta ve 95 sağlıklı kontrol) ile yapılmış çalışmada; NLR değerinin, BB-mani, BB-depresyon, şizofreni, majör depresyon hastalarında daha yüksek olduğu ayrıca PLR değerinin de BB-mani, şizofreni, majör depresyon hastalarında daha yüksek olduğu saptanmıştır (132). 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada; manik ile ötimik dönemdeki BB hastaların ve sağlıklı kontrollerin hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır (133). Hem manik hem ötimik dönemdeki hastaların NLR ve PLR değerleri daha yüksek bulunmuştur. 2022 yılında yayınlanan bir başka çalışmada ise; şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin hemogram parametreleri karşılaştırılmış ve şizofreni hastalarında daha yüksek NLR, PLR, MLR değerleri saptanmıştır (134).

Literatürdeki çalışmalar incelendiği zaman, BKB ile yapılmış benzer çalışmalar olmadığı görülmektedir.

Valproat, BB hastalarında duygudurum dengeleyici olarak sık kullanılmaktadır. Ayrıca BKB hastalarda da duygudurum stabilizasyonu ve dürtüsellik önleyici etkilerinden dolayı tercih sebebi olabilmektedir. Valproatın en sık yan etkisi hepatotoksisite olmasına karşın hematolojik yan etkilerine de rastlanabilmektedir. Kemik iliğini baskılaması sonucunda aplastik anemiye veya periferik sitopeniye neden olabilir. Bir makalede; lökopeni/nötropeni, saf kırmızı hücre aplazisi, trombositopeni, anormal trombosit fonksiyonu yaptığı bildirilmiştir

(135). Ayrıca tedavisine valproat eklendikten sonra lökopeni ve trombositopeni gelişen bir vaka bildirimi mevcuttur (136).

Valproatın bu yan etkileri yapabilme riskinden dolayı, hastalarımızı valproat kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki grup şeklinde ayırıp hemogram değerlerini karşılaştırdık. Valproat kullanmayan hastalarda, monosit ve lenfosit sayılarının daha düşük olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. Buna karşılık valproat kullanan hastaların, trombosit, NLR ve PLR değerleri daha düşüktü ayrıca aradaki fark anlamlıydı.

Ayrıca valproat kullanan hastaları çıkardıktan sonra BB, BKB ve kontrol gruplarının hemogram değerlerini kendi arasında tekrar karşılaştırdık. BB hasta grubunun NLR değerinin, kontrol grubunun NLR değerine göre daha yüksek olduğunu saptadık (p 0,009). Öte yandan BKB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek NLR değeri olduğunu ancak bunun anlamlı olmadığını bulduk. BB ile BKB hasta grupları arasında NLR değerleri açısından bir fark yoktu. BB ve BKB hasta grubunda önceki karşılaştırmaya kıyasla, daha yüksek PLR değerlerinin çıktığını ancak halen anlamlı bir fark olmadığını gördük.

BB hasta grubu, ilk atağını geçirmekte olanlar, ikinci atağını geçirmekte olanlar, ikiden sonraki atağını geçirmekte olanlar şeklinde üç gruba ayrıldı ve hemogram değerleri karşılaştırıldı. İkiden sonraki atağını geçirmekte olan hastalarda MPV değeri daha düşük bulundu. Diğer değerler arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, BB hastalarında geçirilmiş epizod sayısı ile NLR, PLR gibi oranların ilişkisine bakılan bir çalışma olmadığı görülmektedir. Ayrıca BB hastalar, mani sayısı daha fazla olanlar ve depresyon sayısı daha fazla olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu grupların hemogram değerleri arasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hastane bilgi sistemi ile hasta dosyaları üzerinden kayıtların taranmasıyla yapılmıştır ve bu nedenle bazı kısıtlılıklar içermektedir. Çalışmanın ana hipotezi BB ile BKB hastalarında inflamatuvar süreçlerin etkisi olduğundan böyle bir çalışmada CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlere bakılması daha kapsamlı bilgi sağlayabilirdi ancak sistem

kayıtlarında bu veriler bulunmadığından incelenemedi. Proinflatuar sitokinler ve CRP gibi ek inflamatuvar parametrelerin değeriendirilmesi bulgularımızı güçlendirebilir. Hasta gruplarının büyük çoğunluğunun psikotrop tedavi almaları da bir sınırlılık sayılabilir. Lityum başta olmak üzere diğeri ilaçlar da kan değerielerini etkileyebilmektedir. Tedavi standartizasyonu sağlandıktan sonra hastaların daha kapsamlı çalışmalarla değeriendirilmesi ile yeni ve önemli bilgiler elde edilebilir.



6. SONUÇLAR

BB ve BKB, benzer klinik özelliklere sahip, bu yüzden aynı spektrum içinde olup olmadığı tartışılan, sıkça karşımıza çıkmakta olan psikopatolojilerdir. İmmun sistem ve inflamatuvar süreçlerin psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi bir süredir araştırılmaktadır. Hemogram testi, inflamatuvar süreçler hakkında ipucu verebilen ucuz maliyetli, kolay ulaşılabilir bir tetkiktir. Tez çalışmamızda, BB atak döneminde olan hastalar ile BKB olan hastaların hemogram değerlerini, mevcut durumda psikiyatrik tanı almamış sağlıklı kontrollerin hemogram değerleri ile karşılaştırmalı inceledik. MPV değeri, BB hasta grubunda BKB ve kontrol gruplarına kıyasla daha düşük bulundu, ayrıca aradaki fark anlamlıydı. PLR, MLR ve diğer hemogram parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Valproat kullanımının, hemogram değerlerini etkileyebileceğinden ötürü valproat kullanan hastalar dışarda bırakılarak aynı üç grup arasında hemogram değerleri karşılaştırıldığında ise NLR değerlerinde anlamlı fark saptandı. Bu karşılaştırmada; BB hasta grubunun NLR değeri kontrol grubunkine göre yüksek bulundu ki bu da literatürdeki çalışmalar ile uyumludur. Valproat kullanan ve kullanmayan hastaların hemogramları karşılaştırıldığında ise; valproat kullanan hastaların daha düşük trombosit, NLR, PLR değerlerine sahip olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca BB hasta grubu ilk atağını geçirmekte olanlar, ikinci atağını geçirmekte olanlar ve ikiden sonraki atağını geçirmekte olanlar şeklinde üç gruba ayrılarak kendi aralarında hemogram parametreleri karşılaştırıldı. İkiden sonraki atağını geçirmekte olanların daha düşük MPV değerini sahip olduğu görüldü ve diğer parametreler arasında anlamlı fark yoktu. BB hastalar, manik dönem öyküsü fazla olanlar ve depresif dönem öyküsü fazla olanlar şeklinde iki gruba ayrılıp kendi arasında karşılaştırıldı ve hemogram değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm hastalar intihar öyküsü olup ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılıp hemogram değerleri karşılaştırılınca ise arada anlamlı bir fark bulunmadı.

BB ve diğer psikiyatrik hastalıklarla inflamatuvar süreçler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar son dönemde popüler hale gelmiştir. Ancak BKB ile

immun sistem arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar çok az sayıdadır. Hemogram değerleri, yaş, cinsiyet, genetik etmenler, vücut kitle endeksi, kronik hastalıklar gibi bir çok değişkenden etkilenebilmektedir. Özellikle tedavide kullanılan psikotrop ilaçların etkisi ile birlikte daha karmaşık bir hal ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle daha büyük ve homojen hasta grupları ile tedavi standartizasyonu sağlandıktan sonra kapsamlı çalışmalar yapılması daha uygun olacaktır. Ayrıca BB, BKB ve diğer psikiyatrik hastalıklar ile inflamasyon ilişkisinin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

Çalışmamızda, Bipolar Bozukluk (BB), Borderline Kişilik Bozukluğu (BKB) tanısı olanlar ile sağlıklı kontrollerin NLR, PLR, MLR, MPV ve diğer hemogram parametrelerini karşılaştırdık. Bu belirteçler yardımıyla inflamasyonun bahsi geçen psikopatolojiler ile olası ilişkisini ortaya koymayı hedefledik.

Çalışmamıza DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanı almış BB atak dönemdeki 90 hasta (70 manik, 20 depresif) ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanı almış BKB 90 hasta alındı. Kontrol grubu olarak DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan 90 kişi çalışma kapsamına alındı. Tüm katılımcıların sosyodemografik-klinik verileri ile hemogram parametreleri geri yönelik incelenerek kaydedildi ve karşılaştırıldı. MPV değeri, BB hasta grubunda BKB ile kontrol gruplarına kıyasla daha düşük bulundu ve aradaki fark anlamlıydı. NLR, PLR, MLR ve diğer hemogram parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Valproatın, hemogram değerlerini etkileyebilmesinden ötürü, valproat kullanan hastalar dışarıda bırakılarak aynı üç grup arasında hemogram değerleri karşılaştırıldığında ise; BB hasta grubunun NLR değeri, kontrol grubununkine göre yüksek bulundu ve aradaki fark anlamlıydı. Valproat kullanan ve kullanmayan hastaların hemogramları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklar bulundu. Valproat kullanan hastaların daha düşük trombosit, NLR, PLR değerlerine sahip olduğu saptandı.

Çalışmamız, BB ve BKB etiyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülen nöroinflamatuvar hipotezlere katkıda bulunmak amacıyla yapılmıştır. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan psikotrop ilaçların etkisi ile birlikte hemogram parametreleri etkilenebilmektedir. Ayrıca çalışmamız, retrospektif özellikle olmasının yanı sıra küçük bir hasta popülasyonu ile yapılmıştır. Bu nedenle daha büyük ve homojen hasta grupları ile tedavi standartizasyonu sağlandıktan sonra kapsamlı çalışmalar yapılması daha uygun olacaktır. Öyle ki BB, BKB ve diğer psikiyatrik hastalıklar ile inflamasyon ilişkisinin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, borderline kişilik bozukluğu, inflamasyon, hemogram



8. ABSTRACT

In our study, we compared the NLR, PLR, MLR, MPV and other hemogram parameters of those diagnosed with Bipolar Disorder (BD), Borderline Personality Disorder (BPD) and healthy controls. With the help of these markers, we aimed to reveal the possible relationship between inflammation and the aforementioned psychopathologies.

In our study, 90 patients with BD in the attack phase (70 manic, 20 depressive) diagnosed according to DSM-5 diagnostic criteria and 90 patients with BPD diagnosed according to DSM-5 diagnostic criteria were included. As the control group, 90 people without any psychiatric disease according to DSM-5 were included in the study. Sociodemographic-clinical data of all participants and hemogram parameters were retrospectively analyzed, recorded and compared. The MPV value was found to be lower in the BD patient group compared to the BPD and control groups, and the difference was significant. There was no significant difference between the groups in terms of NLR, PLR, MLR and other hemogram parameters. Since valproate may affect hemogram values, patients using valproate were excluded and when hemogram values were compared between the same three groups; The NLR value of the BD patient group was higher than that of the control group, and the difference was significant. When the hemograms of the patients using and not using valproate were compared, significant differences were found between the groups. It was determined that patients using valproate had lower platelet, NLR, PLR values.

Our study was conducted to contribute to the neuroinflammatory hypotheses that are thought to be associated with the etiology of BD and BPD. With the effect of psychotropic drugs used in the treatment of these diseases, hemogram parameters may be affected. In addition to being retrospective, our study was conducted with a small patient population. For this reason, it would be more appropriate to conduct comprehensive studies with larger and homogeneous patient groups after standardization of treatment is achieved. So much so that

more studies are needed to better elucidate the relationship between BD, BPD and other psychiatric diseases and inflammation.

Keywords: bipolar disorder, borderline personality disorder, inflammation, hemogram



9. KAYNAKLAR

1. Silva Ribeiro J., Pereira D., Salagre E., Coroa M., Santos Oliveira P., Santos V., Madeira N., Grande I., Vieta E. Risk calculators in bipolar disorder: A systematic review. *Brain Sci.* 2020;10:525.
2. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Yayınevi, 2015: 430-431.
3. Kienast T, Stoffers J, BERPpohl F, Lieb K. Borderline personality disorder and comorbid addiction: epidemiology and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Apr 18;111(16):280-6.
4. L.F. Saccaro, Z. Schilliger, A. Dayer, N. Perroud, C. Piguet. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 127, 2021, Pages 184-192.
5. Berrocal C, Moreno MA, Rando MA, Benvenuti A, Cassano GB. Borderline personality disorder and mood spectrum. *Psychiatry Research* 2008; 159(3): 300-307.
6. Sigitova E., Fišar Z., Hroudová J., Cikánková T., Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017;71:77–103.
7. Benedetti F., Aggio V., Pratesi M.L., Greco G., Furlan R. Neuroinflammation in bipolar depression. *Front. Psychiatry.* 2020;11:71. doi: 10.3389/fpsy.2020.00071.
8. Kowalczyk M., Szemraj J., Bliźniewska K., Maes M., Berk M., Su K.P., Gałecki P. An immune gate of depression—Early neuroimmune development in the formation of the underlying depressive disorder. *Pharmacol. Rep.* 2019;71:1299–1307.
9. Maes M., Berk M., Goehler L., Song C., Anderson G., Gałecki P., Leonard B. Depression and sickness behavior are janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med.* 2012;10:66.

10. Sayana P., Colpo G.D., Simoes L.R., Giridharan V.V., Teixeira A.L., Quevedo J., Barichello T. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J. Psychiatr. Res.* 2017;92:160–182.
11. Marazziti Donatella *, Torrigiani Samuele, Carbone G. Manuel , Mucci Federico , Flamini Walter , Ivaldi Tea and Osso Dell' Liliana, Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, and Monocyte/Lymphocyte Ratios in Mood Disorders, *Current Medicinal Chemistry* 2022; 29() .
12. Aguglia A., Amerio A., Asaro P., Caprino M., Conigliaro C., Giacomini G., Parisi V.M., Trabucco A., Amore M., Serafini G. High-lethality of suicide attempts associated with platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume in psychiatric inpatient setting. *World J. Biol. Psychiatry.* 2020:1–9.
13. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001; 67 (1-3): 3-19.
14. Kaplan H, Saddock B. Bipolar Disorders. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 7th Ed, 2000; 1284- 1289.
15. Angst, J., & Sellaro, R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 48(6), 445-457.
16. Pichot P. Circular insanity, 150 years on. *Bulletin de l'Academie nationale de medicine* 2004; 188 (2): 275-284.
17. Sedler MJ. Falret's discovery: The origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (9): 1127-1133.
18. Oral T. İki uçlu bozukluk. İstanbul: WPA serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı, 2002;441-503.
19. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University, 1990.
20. Goodwin FK, Jamison KR.(Introduction) ManicDepressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2nd Edition. Goodwin FK & Jamison KR. Oxford University Press, 2007.
21. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5 ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.

22. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, Grant BF. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III. *J Psychiatr Res*. 2017 Jan;84:310-317.
23. Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, et al. Clinical Significance of Lifetime Panic Spectrum Symptoms in the Treatment of Patients With Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(10):905–911.
24. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543–552.
25. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51.
26. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):421-5.
27. Baldwin P, Browne D, Scully PJ, et al. Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years. *Schizophr Bull* 2005; 31: 624–638.
28. Kennedy N, Everitt B, Boydell J, et al. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychol Med* 2005; 35: 855–863.
29. Yüncü Z, Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. [Anticipation in bipolar disorder: A comparison between two generations]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2008;19(4):349-57.
30. Aydemir O, Eren I, Savaş H, Kalkan Oğuzhanoglu N, Koçal N, Devrimci Ozgüven H, et al. [Development of a questionnaire to assess inter-episode

functioning in bipolar disorder: Bipolar Disorder Functioning Questionnaire].
Turk Psikiyatri Derg. 2007;18(4):344-52.

31. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003; 5: 231–242.

32. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 257–262.

33. Kloiber S, Rosenblat JD, Husain MI, Ortiz A, Berk M, Quevedo J, Vieta E, Maes M, Birmaher B, Soares JC, Carvalho AF. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 May;112:213-226

34. Yazıcı, O., Kora, K., Üçok, A., Tunalı, D., & Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of affective disorders*, 55(2-3), 133-142.

35. Muneer, A. (2018). Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Differentiating Features and Contemporary Treatment Approaches. In *Understanding depression* (pp. 15-34). Springer, Singapore.,

36. Ceylan, M. E., & Oral, E. T. (2001). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları. 1. Baskı, 4, 1-71.

37. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 189–249 p. 2016.

38. Daban C, Vieta E, Mackin P. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(2):469–80.

39. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int*. 2013 Aug;33(8):1923-32.

40. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999; 36: 585–594.

41. Johnson SL, Roberts JE. Life events and bipolar disorder: implications from biological theories. *Psychol Bull* 1995; 117: 434–449.
42. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003; 5: 231–242.
43. Lex C, Bazner E, Meyer TD. Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. *J Affect Disord* 2017; 208: 298–308.
44. Kessing LV, Agerbo E, Mortensen PB. Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *Bipolar Disord* 2004; 6: 122–129.
45. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May;233(9):1623-36.
46. Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*, 74(1), 15-25.
47. Ghasemi M, Claunch J, Niu K. Pathologic role of nitrergic neurotransmission in mood disorders. *Prog Neurobiol*. 2019 Feb;173:54-87.
48. Vieta E, Martínez-De-Osaba MJ, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gastó C. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med*. 1999 Jul;29(4):971-8.
49. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. fifth ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
50. Galvão F, Sportiche S, Lambert J, Amiez M, Musa C, Nieto I, Dubertret C, Lepine JP. Clinical differences between unipolar and bipolar depression: interest of BDRS (Bipolar Depression Rating Scale). *Compr Psychiatry*. 2013 Aug;54(6):605-10.

51. Guzman-Parra, J., Streit, F., Forstner, A.J. *et al.* Clinical and genetic differences between bipolar disorder type 1 and 2 in multiplex families. *Transl Psychiatry* 11, 31 (2021).
52. Karanti A, Kardell M, Joas E, Runeson B, Pålsson E, Landén M. Characteristics of bipolar I and II disorder: A study of 8766 individuals. *Bipolar Disord.* 2020 Jun;22(4):392-400.
53. Mantere, O., Suominen, K., Leppämäki, S., Valtonen, H., Arvilommi, P. and Isometsä, E. (2004), The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disorders*, 6: 395-405.
54. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry.* 1998;155(5):646–52.
55. Fava GA, Guidi J. The pursuit of euthymia. *World Psychiatry.* 2020 Feb;19(1):40–50. PMID: 31922678; PMCID: PMC7254162.8G. SAMPOGNA ET AL.
56. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949 Sep 3;2(10):349–352.
57. DeFeudis FV, Delgado JM. Effects of lithium on amino-acids in mouse brain in vivo. *Nature.* 1970;225(5234):749–750.
58. Bellivier F, Marie-Claire C. Molecular signatures of lithium treatment: current knowledge. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51 (5):212–219.
59. Forlenza OV, De-Paula VJ, Diniz BS. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer’s disease and related neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci.* 2014;5 (6):443–450.
60. Miller AH , et al. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry.* 2020;19 (1):108–109.

61. Caraci F, Gulisano W, Guida CA, et al. A key role for TGF- β 1 in hippocampal synaptic plasticity and memory. *Sci Rep*. 2015;5 (1):11252.
62. Caraci F, Battaglia G, Bruno V, et al. TGF- β 1 pathway as a new target for neuroprotection in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(4):237–249.
63. Li H, Hong W, Zhang C, et al. IL-23 and TGF- β 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *J Affect Disord*. 2015;174:361–366.
64. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS (2001) Histone deacetylase, güçlü bir antikonvülsan, ruh hali dengeleyici ve teratojen olan valproate asidinin doğrudan hedefidir. *J Biol Chem* 276:36734–36741.
65. Hsieh J, Gage FH (2005) Nöral gelişim ve plastisitede kromatin yeniden şekillenmesi. *Curr Opin Cell Biol* 17:664–671.
66. de Campos VB, Mello MLS (2020) DNA ve histonlarla sodyum valproate (VPA) etkileşimleri. *Internat J Biol Macromol* 163:219–231.
67. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate In The Treatment Of Acute Mania: A Placebo Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48:62- 68
68. Emrich and Wolf. Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1992; 16:691-701.
69. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, et al. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord*. 2002;4(supp 1):94–95.
70. Nahas Z, Kozel FA, Li X, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord*. 2003;5:40–47.
71. Li X, Nahas Z, Anderson B, et al. Can left prefrontal rTMS be used as maintenance treatment for bipolar depression? *Depress Anx*. 2004;20:98–100.

72. Tamas R. Stimulating research: a prospective, randomized, double blind, sham controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19:198–199.

73. Foxhall M, Hamilton-Giachritsis C, Button K. The link between rejection sensitivity and borderline personality disorder: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol.* 2019 Sep;58(3):289-326.

74. Lenzenweger M.F., Lane M.C., Loranger A.W., Kessler R.C. DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol. Psychiatry.* 2007;62:553–564.

75. Grant B.F., Chou S.P., Goldstein R.B., Huang B., Stinson F.S., Saha T.D., Smith S.M., Dawson D.A., Pulay A.J., Pickering R.P., et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Clin. Psychiatry.* 2008;69:533–545.

76. Gross R., Olfson M., Gameroff M., Shea S., Feder A., Fuentes M., Lantigua R., Weissman M.M. Borderline personality disorder in primary care. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:53–60.

77. Zimmerman M., Rothschild L., Chelminski I. The prevalence of DSM-IV personality disorders in psychiatric outpatients. *Am. J. Psychiatry.* 2005;162:1911–1918.

78. Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J., Craig I.W., Taylor A., Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297:851–854.

79. Torgersen S., Lygren S., Oien P.A., Skre I., Onstad S., Edvardsen J., Tambs K., Kringlen E. A twin study of personality disorders. *Compr. Psychiatry.* 2000;41:416–425.

80. Kendler K.S., Aggen S.H., Czajkowski N., Roysamb E., Tambs K., Torgersen S., Neale M.C., Reichborn-Kjennerud T. The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders: A multivariate twin study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008;65:1438–1446.
81. Herpertz S.C., Bertsch K. A New Perspective on the Pathophysiology of Borderline Personality Disorder: A Model of the Role of Oxytocin. *Am. J. Psychiatry*. 2015;172:840–851.
82. Stanley B, Siever LJ. The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *Am J Psychiatry*. 2010 Jan;167(1):24-39.
83. Bertsch K., Schmidinger I., Neumann I.D., Herpertz S.C. Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm. Behav.* 2013;63:424–429.
84. Rausch J., Gabel A., Nagy K., Kleindienst N., Herpertz S.C., Bertsch K. Increased testosterone levels and cortisol awakening responses in patients with borderline personality disorder: Gender and trait aggressiveness matter. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;55:116–127.
85. Grosjean B, Tsai GE. NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32(2):103-15.
86. Goodman M, New A, Siever L. Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. New York Academy of Sciences; 2004;1032:104–16.
87. Hansenne M., Pitchot W., Pinto E., Reggers J., Scantamburlo G., Fuchs S., Pirard S., Ansseau M. 5-HT_{1A} dysfunction in borderline personality disorder. *Psychol. Med.* 2002;32:935–941.
88. Soloff P., Nutche J., Goradia D., Diwadkar V. Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2008;164:223–236.

89. Zanarini M.C., Williams A.A., Lewis R.E., Reich R.B., Vera S.C., Marino M.F., Levin A., Yong L., Frankenburg F.R. Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1997;154:1101–1106.
90. Hengartner M.P., Ajdacic-Gross V., Rodgers S., Muller M., Rossler W. Childhood adversity in association with personality disorder dimensions: New findings in an old debate. *Eur. Psychiatry*. 2013;28:476–482.
91. Fonagy P, Luyten P, Allison E, Campbell C. What we have changed our minds about: Part 1. Borderline personality disorder as a limitation of resilience. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2017;4:11.
92. Kernberg OF, Michels R. Borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2009 May;166(5):505-8.
93. Kotov R, Krueger RF, Watson D, Achenbach TM, Althoff RR, Bagby RM, Brown TA, Carpenter WT, Caspi A, Clark LA, Eaton NR, Forbes MK, Forbush KT, Goldberg D, Hasin D, Hyman SE, Ivanova MY, Lynam DR, Markon K, et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol [Internet]* 2017 [cited 2019 Jul 19]; 126:454-77.
94. Torgensen S. American Psychiatric Publishing Textbook of Personality Disorders. 2nd ed. American Psychiatric Publishing, 2014.
95. Snyder S. Pseudologia fantastica in the borderline patient. *Am J Psychiatry*. 1986;143(10):1287-9.
96. Tomko RL, Trull TJ, Wood PK, Sher KJ. Characteristics of Borderline Personality Disorder in a Community Sample: Comorbidity, Treatment Utilization, and General Functioning [Internet]. Guilford Publications Inc.; 2014.
97. Lenzenweger MF, Johnson MD, Willett JB. Individual Growth Curve Analysis Illuminates Stability and Change in Personality Disorder Features The

Longitudinal Study of Personality Disorders. Arch Gen Psychiatry. 2004;61:1015-24.

98. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice GM. Fluidity of the subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder over 16 years of prospective follow-up. American Journal of Psychiatry. 2016;173(7):688–94.

99. Linehan MM. Cognitive-Behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder. Guilford Press, 1993.

100. Yeomans FE. Transference-focused Psychotherapy in Borderline Personality Disorder. Psychiatr Ann [Internet] SLACK Incorporated, 2004 [cited 2019 Jul 19]; 34:449–54.

101. Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: Meta-analyses of randomized controlled trials. Journal of Clinical Psychiatry. 2010;71(1):14–25.

102. Targońska-Stepniak B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. J Clin Med. 2020 Aug 26;9(9):2760.

103. Ai-Ping Yang, Jian-ping Liu, Wen-qiang Tao, Hui-ming Li, The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients, International Immunopharmacology, Volume 84, 2020, 106504, ISSN 1567-5769.

104. 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. *Diabetol Metab Syndr* 12, 55 (2020).

105. Balta, S.; Aparcı, M.; Ozturk, C.; Demirkol, S.; Celik, T. Neutrophil-lymphocyte ratio as an useful mortality marker. Am. J. Emerg. Med. 2014, 32, 1546–1547.

106. Hu, Z.D.; Sun, Y.; Guo, J.; Huang, Y.L.; Qin, B.D.; Gao, Q.; Qin, Q.; Deng, A.M.; Zhong, R.Q. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Clin. Biochem.* 2014, 47, 287–290.
107. Wu, Y.; Chen, Y.; Yang, X.; Chen, L.; Yang, Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int. Immunopharmacol.* 2016, 36, 94–99.
108. Celikbilek, M.; Dogan, S.; Ozbakır, O.; Zararsız, G.; Küçük, H.; Gürsoy, S.; Yurci, A.; Güven, K.; Yücesoy, M. Neutrophillymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J. Clin. Lab Anal.* 2013, 27, 72–76.
109. Caruntu, A.; Moraru, L.; Lupu, M.; Taubner, L.; Caruntu, C.; Tanase, C. The Hidden Treasures of Preoperative Blood Assessment in Oral Cancer: A Potential Source of Biomarkers. *Cancers* 2021, 13, 4475.
110. Yang, Z.; Zhang, Z.; Lin, F.; Ren, Y.; Liu, D.; Zhong, R.; Liang, Y. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophillymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *Apmis* 2017, 125, 863–871.
111. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7:157–161.
doi: 10.1097/00001721-199603000-00011.
112. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993;13:937–950. doi: 10.1016/S0272-2712(18)30418-9.
113. Cho M, Lee TY, Kwak YB, et al. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2019; 53: 742–759.
114. Gunderson JG, Herpertz SC, Skodol AE, Torgersen S, Zanarini MC. Borderline personality disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 May 24;4:18029.

115. Hengartner MP, Müller M, Rodgers S, Rössler W, & Ajdacic-gross V (2014). Occupational functioning and work impairment in association with personality disorder trait-scores. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(2), 327–335.
116. Sansone RA, Leung JS, & Wiederman MW (2012). Employment histories among patients with borderline personality disorder symptomatology. *Journal of Vocational Rehabilitation*, 37(2), 131–137.
117. Becoña E, Fernández del Río E, López-Durán A, Piñeiro B, Martínez Ú. Axis II disorders and cigarette smoking among adults from the general population. *J Pers Disord*. 2013 Jun;27(3):411-24.
118. Fernández del Río E, Becoña Iglesias E. Trastornos de personalidad en fumadores: una revisión [Personality disorders in smokers: a review]. *Adicciones*. 2010;22(2):155-72.
119. Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L, de Leon J. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord*. 2015 Sep;17(6):575-97. doi: 10.1111/bdi.12319.
120. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*. 2011 Aug-Sep;13(5-6):439-53.
121. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2020 Jan 18;22(2):6.
122. Benard V, Vaiva G, Masson M, Geoffroy PA. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *Encephale*. 2016 Jun;42(3):234-41.
123. Fagiolini A, Kupfer DJ, Rucci P, Scott JA, Novick DM, Frank E. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):509-14.

124. Oumaya M, Friedman S, Pham A, Abou Abdallah T, Guelfi JD, Rouillon F. Personnalité borderline, automutilations et suicide : revue de la littérature [Borderline personality disorder, self-mutilation and suicide: literature review]. *Encephale*. 2008 Oct;34(5):452-8. French.
125. Akkus M, Davarci PZ, Bas S, Odluyurt H, Aydogan M. Evaluation of inflammatory parameters in patients who attempted suicide by taking drugs. *Bratisl Lek Listy*. 2022;123(6):435-439.
126. Yagci I, Avci S. Biochemical predictors in presentations to the emergency department after a suicide attempt. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(3):224-229.
127. Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as parameters to indicate the severity of suicide attempt. *J Immunoassay Immunochem*. 2018;39(6):647-659.
128. Harkın Ş . Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Tedaviye Uyumlarının Arttırılmasında Psikoeğitimsel Modelin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri, Düzce, 2008
129. Mayda H., Ahsen A., Bağcıoğlu E. Effect of Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Decreased Mean Platelet Volume (MPV) Values on In ammation in Acute Mania. *Arch Neuropsychiatry* 2016; 53: 317-320.
130. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: the search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2057-2062.
131. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, Cimpoesu P, Grimaldi Filioli P, Aguglia E, Amore M, Serafini G, Aguglia A. Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2021 Jan 6;11(1):58. doi: 10.3390/brainsci11010058.
132. Bulut NS, Yorguner N, Çarkaxhiu 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. *Nord J Psychiatry*. 2021 Nov;75(8):624-632.

133. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2015;228:925–7.

134. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, Yan F, Han X, Tan Y, vd. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry*. 01 Şubat 2022;30(1):95-9.

135. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Jan-Feb;22(1):62-5.

136. Jaitpal V, Gawande S. Valproate-Induced Bicytopenia: A Case Study. *Cureus*. 2022 Feb 17;14(2):e22327. doi: 10.7759/cureus.22327.

10. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik ve Klinik Bilgi formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Adı-Soyad:
2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek
3. Yaş:
4. Öğrenim düzeyi: 1.Yok 2.Okuryazar 3.İlköğretim 4.Lise 5.Yüksekokul
5. Çalışabilirlik: 1.Çalışıyor/öğrenci/emekli 2.İşsiz/Çalışmıyor 3.Ev kadını
6. Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Dul
7. Sigara 1. Var 2. Yok

KLİNİK VERİ FORMU

8. Başlangıç yaşı:
9. Toplam hastalık süresi:
10. İlk hastalık dönemi: 1. Mani 2. Karma 3. Hipomani 4. Depresyon
11. Son hastalık dönemi: 1. Mani 2. Karma 3. Hipomani 4. Depresyon
12. Toplam episod sayısı:
13. Mani sayısı:
14. Depresyon sayısı:
15. Karma sayısı
16. İntihar girişimi : 1. Var 2. Yok
- 17.Aldığı sağıaltım:

HEMOGRAM İZLEMİ

18. Hemoglobin
19. Hematokrit
20. Lökosit
21. Nötrofil
22. Trombosit
23. Monosit
24. Lenfosit
25. NLR
26. PLR
27. MLR
28. MPV