

Araştırma / Original article**Panik bozukluğu hastalarında ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı ve eritrosit dağılım genişliği*****Nermin GÜNDÜZ,¹ Özge TİMUR,² Erkal ERZİNCAN,³ Ümit TURAL⁴****Öz**

Amaç: Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde yeni belirteçler olarak görülmektedir. Ortalama eritrosit dağılım genişliği (OEDG) kırmızı kan hücrelerinin boyut göstergesi olmakla birlikte, birçok hastalıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit hacmini gösterir ve trombosit aktivitesinin potansiyel göstergesidir. Bu çalışmanın amacı, panik bozukluğu hastalarında günlük klinik uygulamada kolaylıkla elde edilebilen NLO, PLO, OTH ve OEDG gibi hematolojik değişkenlerin araştırılmasıdır. **Yöntem:** Çalışmaya DSM-5 tanı ölçütlerine göre panik bozukluğu tanısı konan 18-75 yaşları arasındaki 39 hasta alınmıştır. Kontrol grubunu yaş ve cinsiyet açısından benzer 40 sağlıklı kişi oluşturmuştur. Panik bozukluğu hasta grubuna klinisyen tarafından Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Klinik Global İzlem Ölçeği ve Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği uygulanmıştır. NLO, PLO, OEDG ve OTH hesaplanarak her katılımcı için kaydedilmiştir. **Bulgular:** Grupların sosyodemografik özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. NLO, PLO, OEDG değerleri ile klinik ölçekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte, OTH ile panik bozukluğu şiddeti arasında negatif korelasyon vardı. **Sonuç:** Bizim araştırmamız panik bozukluğu hastalarında NLO, PLO, OEDG ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Artmış sempatik aktivitenin OTH artışına neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol ve panik bozukluğu grubunda OTH değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği ile OTH değeri arasında negatif korelasyon olması, panik bozukluğunun şiddeti arttıkça, OTH değerinin azalması lehine yorumlanmıştır. (Anadolu Psikiyatri Derg 2018; 19(1):5-12)

Anahtar sözcükler: Panik bozukluğu, ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, ortalama eritrosit dağılım genişliği

The mean platelet volume, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio and red cell distribution width in panic disorder**ABSTRACT**

Objective: Assessment of the systemic inflammatory response of the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) is shown as a new biomarker. Red cell distribution width (RDW) is the size of red blood cells and have been found related to adverse events in many diseases. Mean platelet volume (MPV) indicates platelet volume and platelet volume is a potential indication of platelet activity. The aim of our study is to investigate hemato-

* Bu çalışma 8. Ulusal Anksiyete Kongresi / 2. Psikiyatri Zirvesi'nde sunulmuştur.

¹ Yrd. Doç. Dr., Dumlupınar Univ. Tıp Fak. Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kütahya

² Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, Erzurum

³ Uzm. Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İstanbul

⁴ Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri ABD, Kocaeli

Yazışma adresi / Correspondence address:

Yrd. Doç. Dr. Nermin GÜNDÜZ, Dumlupınar Univ. Tıp Fak. Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hast. Psikiyatri Kliniği, 43040 Kütahya, Türkiye

E-mail: ngunduz2798@hotmail.com

Geliş tarihi: 30.04.2017, Kabul tarihi: 18.10.2017, doi: 10.5455/apd.265399

logical changes in patients with panic disorder (PD) through readily available markers such as NLR, PLR, RDW and MPV. **Methods:** Thirty-nine patients between the ages of 18 and 75 who were diagnosed with PD according to DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) and forty healthy control subjects were included in the study. MPV, NLR, PLR and RDW were measured and recorded for groups. Hamilton Depression Scale, Hamilton Anxiety Scale, Clinical Global Impressions Scale (CGI-S) and Panic Disorder Severity Scale were applied to the patients. **Results:** There were no statistically significant differences between groups in terms of sociodemographic characteristics. No significant correlation was found between NLR, PLR and RDW values and clinical scales. MPV was negatively correlated with the severity of panic disorder. There was no correlation between MPV and other variables. **Conclusion:** Our study is the first study to examine NLR, PLR and RDW associations in PD patients. There are studies showing that increased sympathetic activity leads to increased MPV. In our study, the MPV value did not differ between PD and control group. However, there was a negative correlation between the severity of panic disorder and MPV. (Anatolian Journal of Psychiatry 2018; 19(1):5-12)

Keywords: panic disorder, mean platelet volume, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, red cell distribution width

GİRİŞ

Anksiyete bozuklukları sık görülen ve işlevsellikte bozulmaya yol açan ruhsal bozukluklardandır.¹ Panik bozukluğu (PB) ise anksiyete bozuklukları arasında, kronik veya yineleyici giden, ailesel, toplumsal ve işlevsel yeti yitimine neden olan bir bozukluktur. Literatürde PB ile ilgili yapılmış birçok araştırma bulunmasına rağmen, PB etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır.² Anksiyete bozukluklarının etiyolojisine yönelik araştırmalarda, depresyonun aksine anksiyete bozuklukları ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda araştırma bulunduğu dikkat çekmektedir.³⁻⁵ Yeni çalışmalarda anksiyete belirtileri artmış sitokin düzeyleriyle, özellikle CRP ile korele bulunmuştur.^{4,5} PB hastalarında yapılan az sayıdaki klinik çalışmada da infamatuar aktivasyonun arttığı gösterilmiştir.⁶

İnflamasyon ve anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda klinik araştırma olduğundan bugünkü bilgilerimizle bu iki durum arasındaki bağlantıyı sadece speküle edebiliriz. Bununla birlikte, bir çalışmada deneysel olarak indüklenen stresin infamatuar bir tepkimeye yol açabildiği gösterilmiştir.⁷ Bu durum araştırmacılara PB hastalarında olduğu gibi, özellikle akut stres maruziyetinin anksiyete bozukluklarında yüksek düzeyde inflamasyona yol açabileceğini göstermiştir.⁶

Lökosit sayısı ve alt tipleri kronik inflamasyonun belirleyicilerinden bazılarıdır. Nötrofil ve lökositler infamatuar süreçlerde önemli rol oynarlar. Hemogram gibi basit bir kan sayımı aracılığı ile elde edilebilen nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik infamatuar yanıtın değerlendirilmesinde yeni belirteçler olarak gösterilmektedir.⁸ NLO'nun majör depresif bozukluk (MDB), şizofreni ve Alzheimer hastalığında sağlıklı kontrollere

göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır.⁹⁻¹¹

Eritrosit dağılım genişliği (EDG) kırmızı kan hücrelerinin boyut göstergesidir. Aneminin ayırıcı tanısında kullanılmasının yanında, genel popülasyonda akut kalp yetmezliği, pulmoner emboli, akut myokard infarktüsü (AMI), periferik arter hastalığı ve akut böbrek yetmezliğinde mortalite göstergesi olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da vardır.^{12,13} Alzheimer tipi bunamalı hastalarda yapılan bir çalışmada, EDG değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.¹⁴ PB hastalarında yapılan bir başka çalışmada, EDG değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir.¹⁵

Trombositler farklı psikiyatrik koşullar altında beyindeki biyokimyasal değişiklikleri yansıtır olabilir. Periferik trombosit modelleri, merkezi serotonerjik işlevi yansıttığı için merkezi serotonin (5-HT) metabolizmasının göstergeleri olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁶ Merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter olan serotonin, anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde önemli bir etken olmasının yanı sıra, vasküler sistemde damar tonusunun düzenlenmesinde ve trombosit agregasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar.¹⁷

Trombositler membranlarında 5-HT_{2A}, 5-HT₃ ve 5-HT taşıyıcı (5-HTT) gibi serotonin (5-HT) reseptörlerini içerir.^{18,19} Trombosit 5-HT, psikiyatride kapsamlı olarak çalışılmıştır. Bazı çalışmalarda MDB'de trombosit 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise, trombosit 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğu ile Hamilton Depresyon Ölçeği intihar davranışı maddesi veya intihar girişiminde dürtü kontrol kaybı arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir.^{20,21} Yapılan son araştırmalarda, PB patofizyolojisinde de anormal 5-HT nörotransmisyonu-

nun olduğu ortaya konmuştur.²² Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit hacmini gösterir ve trombosit aktivitesinin potansiyel göstergesidir. Artmış OTH trombosit agregasyonu, tromboksan sentezi, adhezyon moleküllerinin salınımı gibi artmış trombotik aktivite ile ilişkilidir. Artmış OTH değerlerinin kardiyovasküler hastalıklar (AMI, iskemik kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği gibi) açısından risk etkeni olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.²³ Bununla birlikte, literatürde OTH ile PB arasında bir ilişki bildirilen çok az sayıda çalışma vardır.^{24,25}

Bu alanda yapılan daha önceki çalışmalar PB hastalarında OTH düzeylerinin rolünü araştırmış olsa da, sınırlı ve tartışmalı bulgular ortaya konmuştur.^{24,25} Öte yandan, bildiğimiz kadarıyla PB hastalarında NLO ve PLO değerleri henüz çalışılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, ilk kez NLO, PLO, EDG ve OTH gibi kolay elde edilebilir belirteçler aracılığıyla PB hastalarında hematolojik değişiklikleri incelemektir.

YÖNTEM

Çalışmaya Haziran-Eylül 2016 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) ölçütlerine göre PB tanısı konan, 18-75 yaşları arasındaki 39 hasta alınmıştır. Psikiyatrik veya diğer genel tıbbi duruma ilişkin hastalık öyküsü olmayan 40 gönüllü kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma öncesinde hastalardan gönüllü onam formu alınmış, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve etik kurul onayı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Katılımcılar

Psikiyatrik eş tanı varlığı, ciddi yeti yetimine neden olabilecek nörolojik hastalık varlığı (epilepsi, serebrovasküler hastalık), migren, halen psikotrop kullanıyor olmak; DM, HT, hiperlipidemi, KOAH gibi kronik hastalık varlığı; zeka geriliği, psikotik bozukluk, bipolar bozukluk tanısı konmuş olmak, gebelik ve emzirme döneminde olmak, otizm spektrum bozukluğu, kalp hastalığının varlığı, organik beyin hasarı varlığı, sigara içme, alkol ve madde kullanım bozukluğu dışlama ölçütleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca lökosit sayısını etkileyebilecek hastalık varlığı (hematopoetik hastalık, malignite, akut enfeksiyon, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği) ve ilaç kullanımı (kemoterapi, son üç ayda glukokortikoid tedavi) olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Sigara içen ve obez (beden kitle indeksi, BMI>30) olan hastalar da dışlanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir ek tıbbi hastalığı olmayan, tedavi gerektiren düzeyde majör psikopatoloji saptanmayan yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer, hastane çalışanlarının yakınları alınmış olup hasta grubu ile aynı dışlama ölçütleri uygulanmıştır.

Veri toplama araçları

Kişisel Bilgi Formu: Araştırmacı tarafından hazırlanan Kişisel Bilgi Formu katılımcıların kişisel bilgilerini ve belirtilen diğer bazı değişkenlerini saptamaya yarayan maddeler içermektedir. Katılımcılardan isim bildirmemeleri, rumuz kullanmaları istenmiştir.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I): DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme olan SCID-I, temel Eksen I tanılarının konulması için geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir.²⁶ Klinik tanı dışında aile öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, stresli yaşam olaylarının varlığı gibi değişkenlerin değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.²⁷ 1983 yılında Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü, DSM-III tanıları için klinik tanısallık değerlendirme işlemine gerek olduğunu fark etmiş, Spitzer tarafından geliştirilmiştir. SCID-I'in Türkçeye uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²⁸ SCID-I bir adet yeniden kullanılabilir kullanım kılavuzu ve bir adet bir kez kullanılabilen puanlama cetvelinden oluşmaktadır. SCID-I bozuklukların çoğu için tam tanı ölçütlerini içermektedir. Altı modülden oluşmaktadır ve toplam 38 DSM-IV Eksen I bozukluğunu tanı ölçütleri ve 10 Eksen I bozukluğunu tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır.²⁸

Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ): Hastalarda depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer, tanı koydurmaz. Tedavi sırasında izlemeyi kolaylaştırır. Klinisyen tarafından uygulanır. Son bir haftada yaşanan depresyon yakınmalarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. HDÖ ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için, daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel yakınmaları üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, bedensel yakınmalar, genital yakınmalar, zayıflama ve iç görü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. Değerlendirmede 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzerindeki puan ağır derecede depresyonu gösterir.

Anadolu Psikiyatri Derg 2018; 19(1):5-12

Uygulayıcının psikopatoloji bilmesi ve ölçeği bilen birinin yardımı ile uygulamalara başlaması gereklidir. Hamilton ve onun gözetiminde yapılandırılmış hale dönüştüren Williams tarafından geliştirilmiştir.²⁹ Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.³⁰

Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ): Kişide anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Sağlıklı veya psikiyatrik hasta gruplarına uygulanabilmektedir. Hem ruhsal, hem de bedensel belirtileri sorgulayan toplam 14 sorusu vardır, beşli Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Son 72 saat içindeki anksiyete düzeyini değerlendirmek üzere kullanılır. Her maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Her maddenin puanı 0-4 arasında, ölçeğin toplam puanı ise 0-56 arasında değişmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmada kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnız karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Uygulayıcının psikopatoloji bilmesi gereklidir. Hamilton tarafından geliştirilmiştir.³¹ Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır.³²

Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği: Bu ölçek yedi maddeden oluşmaktadır. Her soru 0-4 arasında puanlanır. PB'nin şiddetini, panik nöbetlerinin sıklığını, sınırlı belirtili nöbetleri, beklenti anksiyetesinin şiddetini, fobik kaçınmayı ve işlevsel bozulmayı ölçer.³³ Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.³⁴ Amaç, agorafobi veya agorafobisiz panik bozukluğundaki DSM-IV belirtilerinin şiddetini ölçmektir. Panik nöbetinin sıklığı ve şiddetinin sabit bir biçimde ölçülmesini sağlamak amacıyla puanlamalar son bir ay için yapılır. Kullanıcılar farklı bir zaman dilimi seçerlerse, zaman dilimi tüm başlıklar için tutarlı olmalıdır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ): Guy ve arkadaşları tarafından geliştirilen, tüm psikiyatrik bozukluklarda tedavi öncesi ve sonrasında psikiyatristin hastanın işlevselliği hakkındaki klinik izlenimini kaydetmesini sağlamak için yapılan üç boyutlu bir ölçektir.³⁵ Ölçeğin birinci boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda ölçeğin birinci boyutu kullanılmıştır.

Kan testleri

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası antekubital venden alınmış EDTA'lı tüplerde saklanmıştır. Tam kan sayımı için Beckman Coulter LH 750

(impedance method) analizör kullanılmıştır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) hemogram sonuçlarından manuel olarak hesaplanmıştır.

Veri analizi

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics version 17 kullanılmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasındaki ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden fark Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerdeki farkın önemliliği Pearson's ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 değeri alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 39 PB hastası ve 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. PB grubunun yaş ortalaması 31.58±11.39 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 34.65±12.56 yıl idi. PB grubunda katılımcıların 19'u (48.7%) kadın, 20'si (51.3%) erkekti. Kontrol grubunda ise katılımcıların 19'u (47.5%) kadın, 21'i (52.5%) erkekti. Demografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

PB grubunun HDÖ puan ortalaması 14.38±5.71, HAÖ'nün 33.23±5.23 ve KGİÖ'nün 4.76±1.26, Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeğinin 18.35±3.89 olarak saptanmıştır.

PB grubunda ortalama OTH değeri 7.28±1.36, kontrol grubunda 7.91±1.80 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Panik boz. (s=39)		Kontrol (s=40)	
	Sayı	%	Sayı	%
Yaş (Ort.±SS) (yıl)	31.58±11.39		34.65±12.56	
Cinsiyet				
Kadın	19	48.7	19	47.5
Erkek	20	51.3	21	52.5
Medeni durumu				
Evli	21	53.8	20	50.0
Bekar	18	46.2	20	50.0
Eğitim durumu				
Okuryazar değil	0	0	5	12.5
Okuryazar	1	2.6	4	10.0
İlkokul	10	25.6	8	20.0
Orta okul	6	15.4	5	12.5
Lise	14	35.9	11	27.5
Üniversite	8	20.5	7	17.5

Table 2. Biyokimyasal veriler

	Panik boz. (n=39)	Control (n=40)	p
Hemoglobin (gr/dl)	15.23±1.80	15.23±1.79	0.982
Hematokrit (%)	45.73±5.00	45.79±4.21	0.288
Lökosit (10 ³ /uL)	7.90±2.3	7.81±1.9	0.243
Trombosit (10 ³ /uL)	266.63±59.46	279.94±72.91	0.377
OTH (fL)	7.28±1.36*	7.91±1.80*	0.140
Lenfosit (10 ³ /uL)	2.48±0.83	2.43±0.56	0.045
Nötrofil (10 ³ /uL)	4.72±2.10	4.65±1.43	0.357
NLO	2.34±0.63	1.93±0.62	0.303
PLO	123.73±57.78	119.51±34.00	0.891
EDG	12.23±1.62	11.98±1.06	0.973

OTH: Ortalama Trombosit Hacmi; NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı; PLO: Platelet Lenfosit Oranı; EDG: Eritrosit Dağılım Genişliği

olup iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ($p=0.140$). PB grubunda ortalama NLO değeri 2.34 ± 0.63 , kontrol grubunda 1.93 ± 0.62 olarak hesaplanmış olup iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ($p=0.303$). PB grubunda ortalama PLO değeri 123.73 ± 57.78 , kontrol grubunda 119.51 ± 34.00 olarak hesaplanmış olup iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ($p=0.891$). PB grubunda ortalama EDG değeri 12.23 ± 1.62 , kontrol grubunda 11.98 ± 1.06 olarak hesaplanmış olup iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ($p=0.973$). Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 3. OTH ve klinik ölçeklerin Pearson korelasyon sonuçları

	r	p
Hamilton Anksiyete puanı	-0.243	0.137
Hamilton Depresyon Puanı	-0.012	0.943
Klinik Global İzlem Puanı	-0.255	0.118
Panik Bozukluğun Şiddet Puanı	-0.460	0.003

OTH: Ortalama Trombosit Hacmi

Değişkenler arasında Pearson korelasyon testi yapıldığında OTH değerinin panik bozukluğunun şiddeti ile negatif yönde korele olduğu görüldü ($r=-0.460$, $p=0.003$). OTH ile diğer değişkenler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 3). Ayrıca NLO, PLO ve EDG değerleri ile klinik ölçekler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışma aracılığı ile literatürde ilk kez NLO, PLO, EDG ve OTH gibi kolay elde edilebilir belirteçler aracılığıyla PB hastalarında hematolojik değişiklikleri incelenmiştir. Çalışmamızın sonucunda PB'nin şiddeti ile OTH değeri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak OTH, NLO, PLO ve EDG değerlerinde PB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yapılan az sayıdaki çalışmada anksiyete bozukluğu hastalarında sitokin artışı gösterilmişse de, bu konu depresif bozukluk kadar çok incelenmemiştir.³⁶⁻³⁹ Hoge ve arkadaşları, proinflamatuar sitokinlerin PB ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hastalarında arttığını göstermişlerdir.⁶ PB hastalarında artmış inflamasyon varlığı sitokinler üzerinden gösterilmişse de, NLO ve PLO gibi inflamatuvar değişkenler daha önce hiç çalışılmamıştır. Sunbul ve arkadaşları, NLO değerini MDB hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada ayrıca HDÖ puanları ile NLO değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup bu durum NLO'nun depresyon şiddeti ile de ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.⁹ Bizim çalışmamızda NLO ve PLO değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ek olarak NLO ve PLO değerleri ile HDÖ, HAÖ ve Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık. Bunun nedeni, örneklem grubumuzun küçüklüğü olabilir. Ayrıca bu bulgu, daha önce sadece birkaç çalışmada proinflamatuar sitokin düzeyinde gösterilen PB'nin inflamasyon ilişkisinin depresif bozukluğun inflamasyon ilişkisi kadar kuvvetli olmadığını düşündürülebilir.

Genel popülasyonda ölüm göstergesi olarak kullanılan EDG değeri kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, pulmoner hipertansiyon, diyabet, Alzheimer ve inme hastalarında olumsuz olaylarla ilişkili olarak saptanmıştır.^{13,14} Weuve ve arkadaşlarının 2556 yaşlı hastada bunama ile EDG ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında 525 hastaya bunama tanısı konulmuş olup artmış EDG değerlerinin bunama olasılığında artış ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹⁴ Literatürde PB ve EDG ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastladık. Asoglu ve arkadaşlarının çalışmasında PB hastalarında EDG değeri daha yüksek saptanmış, ancak patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır.¹⁵ Bizim çalışmamızda ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Merkezi sinir sistemi erişilmesi zor olduğundan, periferik trombosit modelleri merkezi 5-HT metabolizmasının göstergeleri olarak yaygın olarak kullanılmaktadır ve merkezi serotonerjik işlevi yansıttığı bilinmektedir. Bu nedenle trombositler psikiyatride serotonerjik sistemin periferik bir modeli olarak yaygın şekilde kullanılmıştır.¹⁶

Psikiyatrik popülasyonda OTH'ye odaklanmış birkaç çalışma vardır. Ataoğlu ve Canan, MDB'li 15 hastada OTH'nin normalden anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve sekiz haftalık essitalopram kullanmanın ardından bu hastalarda OTH değerinin başlangıçtaki değerlere göre anlamlı düzeyde azaldığını ortaya koymuşlardır.⁴⁰ Büyük örneklemli bir çalışmada, MDB'li 289 hastanın kontrol grubuna göre MPV değerlerinin artmış olduğu saptanmıştır.⁴¹ Hausberg ve arkadaşları depresyonlu hastalarda sempatik aktivitenin arttığını bildirmişler,⁴² başka bir çalışma sempatik aktivitenin artmasının MPV değerlerini de artırabileceğini göstermişlerdir.⁴³ Bu nedenle, artmış sempatik aktivitenin OTH değerlerinin yükselmesine neden olabileceği ve depresyon hastalarında OTH'nin artmasının nedeni olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.⁴⁴

OTH değeri PB hastalarında çok az çalışmada incelenmiştir, ancak sonuçlar çelişkilidir. Kokacaya ve arkadaşları²⁵ ile Asoglu ve arkadaşlarının¹⁵

çalışmalarında OTH değerleri PB hastalarında yüksek saptanmıştır. Kokacaya ve arkadaşları bu durumu PB ve MDB'nin ortak patofizyolojik yolağı paylaşmaları nedeniyle PB hastalarında MDB hastalarındaki gibi OTH değerinin arttığı yönünde yorumlamışlardır. Ayrıca araştırmacılar, sempatoadrenal aktivasyonun '2-adrenerjik adreno-reseptör' reseptör aktivasyonu yoluyla trombositleri uyurabileceğini⁴⁵ ve platelet aktivasyonunun şekil değişikliğine neden olduğunu, dolayısıyla OTH'yi artırdığını ileri sürmüşlerdir.⁴⁶ Fakat bu çalışmada sigara içme, HT gibi OTH değerinin etkileyebilecek ek durumların dışlanmamış olması çalışmanın sınırlılıkları arasında belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda bu ek durumlar dışlanmıştır. Gokcegoz Gul ve arkadaşlarının²⁴ çalışmasında OTH değeri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu trombositlerdeki anormal 5-HT metabolizmasının trombositlerin anormal işlevini yansıttığını ve bunun da trombosit işlevinin belirleyicisi olan OTH'nin azalmasına neden olduğu şeklinde yorumlamışlardır.²⁴

Çalışmamızda OTH değeri PB ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemiş, ancak PB şiddeti ile OTH arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Daha önceki iki çalışma da incelediğinde PB'nin şiddeti ile OTH'nin çalışılmadığını gördük, biz PB'nin şiddeti ile ilişkiyi de araştırdık. PB'nin şiddeti artarken OTH değerinin düşmesi, daha önce tanımlanan sempatik aktivite artışının OTH ilişkisi ile açıklanamamaktadır.

Tüm bu bulgulara göre, PB patogenezinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha çok çalışma yapılması gerektiği söylenebilir. Ayrıca bizim çalışma grubumuzun küçük olması, profilaktik sitokinleri inceleyememiş olmamız çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. Buna ek olarak, bu çalışmada platelet aktivasyonunun özgül reseptör yolları veya trombosit reaktivitesi incelenmedi. Çalışmamız PB hastalarında NLO, PLO ilişkisini ve hematolojik değişkenlerle PB şiddetinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Yazarların katkıları: N.G.: Araştırmanın yürütülmesi, makale yazımı; Ö.T.: Konuyu bulma, literatür tarama, planlama; E.E.: İstatistik; Ü.T.: İstatistik, yazının gözden geçirilmesi.

KAYNAKLAR

1. Buist-Bouwman MA, de GR, Vollebergh WA, Alonso J, Bruffaerts R, Ormel J. Functional disability of mental disorders and comparison with physical disorders: a study among the general population of six European countries. *Acta*

Psychiatr Scand 2006; 113:492-500.

2. Eaton-WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry* 1994; 151:413-420.

3. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N. Depression with inflammation: longitudinal analysis of a proposed depressive subtype in community dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016.
4. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis* 2006; 185:320-326.
5. Liukkonen T, Rasanen P, Jokelainen J, Leinonen M, Jarvelin MR, Meyer-Rochow VB, et al. The association between anxiety and C-reactive protein (CRP) levels: results from the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Eur Psychiatry* 2011; 26:363-369.
6. Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, Pollack MH, Wong KK, Simon NM. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2009; 26:447-455.
7. Hamer M, Gibson EL, Vuononvirta R, Williams E, Steptoe A. Inflammatory and hemostatic responses to repeated mental stress: individual stability and habituation over time. *Brain Behav Immun* 2006; 20:456-459.
8. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36:217-221.
9. Sunbul EA, Sunbul M, Yanartas O, Cengiz F, Bozbay M. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry Investig* 2016; 13(1):121-126.
10. Semiz M, Yildirim O, Canan F. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2014; 26(3):220-225.
11. Kuyumcu ME, Yesil Y, Öztürk ZA. The evaluation of neutrophil lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34:69-74.
12. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L, Ghali JK. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United States adults. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1664-1670.
13. Azab B, Torbey E, Hatoum H. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011; 119(2):72-80.
14. Öztürk ZA, Ünal A, Yiğiter R, Yesil Y, Kuyumcu ME, Neyal M, et al. Is increased red cell distribution width (RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease (AD)? *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 56(1):50-54.
15. Asoğlu M, Aslan M, Imre O, Kivrak Y, Mean platelet volume and red cell distribution width levels in initial evaluation of panic disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016; 12.
16. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med* 2000; 62(3):326-336.
17. Marazziti D, Rossi A, Dell'Osso L. Decreased platelet 3H-paroxetine binding in untreated panic disorder patients. *Life Sci* 1999; 65(25):2735-2741.
18. Purselle DC, Nemeroff CB. Serotonin transporter: a potential substrate in the biology of suicide. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(4):613-619.
19. Stratz C, Trenk D, Bhatia HS, Valina C, Neumann F-J, Fiebich BL. Identification of 5-HT₃ receptors on human platelets: increased surface immunoreactivity after activation with adenosine diphosphate (ADP) and thrombin receptor-activating peptide (TRAP). *Thromb Haemost* 2008; 99(4):784-786.
20. Bakish D, Cavazzoni P, Chudzik J, Ravindran A, Hrdina PD. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41(2):184-190.
21. Rao ML, Hawellek B, Papassotiropoulos A, Deister A, Frahnert C. Upregulation of the platelet Serotonin_{2A} receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Neuropsychobiology* 1998; 38(2):84-89.
22. Maron E, Shlik J. Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(1):1-11.
23. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FMK. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2012; 109(1):128-134.
24. Göğçegöz Gül I, Eryılmaz G, Özten E, Sayar GH. Decreased mean platelet volume in panic disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014; 10.
25. Kokacya MH, Copoglu US, Kivrak Y, Ari M, Sahpolat M. Increased mean platelet volume in patients with panic disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015:11.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
27. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. *The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description.* *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8):624-629, 617.
28. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. *DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme.* Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.

29. Williams BW. A structure interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatr* 1978; 45:742-747.
30. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4(4):251-259.
31. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-55.
32. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1998; 9:114-117.
33. Shear MK, Rucci P, Williams J, Frank E. Reliability and validity of the panic disorder severity scale: Replication and extension. *J Psychol Res* 2001; 35:293-296.
34. Monkul ES, Tural Ü, Onur E, Fidaner H. Panic disorder severity scale: Reliability and validity of the Turkish version. *Depress Anxiety* 2004; 20:8-16.
35. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (Clinical Global Impressions [CGI]) Rockville, MD: National Institutes of Health. 1976, p.218-222.
36. Woods AB, Page GG, O'Campo P. The mediation effect of posttraumatic stress disorder symptoms on the relationship of intimate partner violence and IFN-gamma levels. *Am J Community Psychol* 2005; 36:159-175.
37. Tucker P, Ruwe WD, Masters B. Neuroimmune and cortisol changes in selective serotonin reuptake inhibitor and placebo treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56:121-128.
38. Song Y, Zhou D, Guan Z, Wang X. Disturbance of serum interleukin-2 and interleukin-8 levels in posttraumatic and non posttraumatic stress disorder earthquake survivors in northern China. *Neuro Immuno Modulation* 2007; 14:248-254.
39. VonKanel R, Hepp U, Kraemer B. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2007; 41:744-752.
40. Ataoglu A, Canan F. Mean platelet volume in patients with major depression: effect of escitalopram treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(4):368-371.
41. Canan F, Dikici S, Kutlucan A. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study. *J Psychiatr Res* 2012; 46(3):298-302.
42. Hausberg M, Hillebrand U, Kisters K. Addressing sympathetic overactivity in major depressive disorder. *J Hypertens* 2007; 25(10):2004-2005.
43. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009; 63(10):1509-1515.
44. Durmaz T, Özdemir Ö, Keleş T, Bayram NA, Akçay M, Yeter E. Platelets and sympathetic activity in MI. *Turk J Med Sci* 2009; 39(2):259-265.
45. Hjendahl P, Larsson PT, Wallen NH. Effects of stress and beta-blockade on platelet function. *Circulation* 1991; 84(6 Suppl):VI44-VI61.
46. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationships of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982; 50(3):509-519.