



Bipolar Bozuklukta Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit Dağılım Genişliği ve Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği

Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Red Cell Distribution Width in Bipolar Disorder

Okan İmre

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Karaman, Türkiye

Özet

Amaç: Bipolar bozukluk(BB), mani ve depresyon dönemleriyle karakterize arada düzelmelerin olduğu kronik bir bozukluktur. Son zamanlarda Bipolar bozukluğun(BB) patofizyolojisinde inflamatuvar sistem üzerinde durulmaktadır. Ortalama trombosit hacmi(MPV), trombosit dağılım genişliği(PDW) ve eritrosit dağılım genişliği(RDW) inflamasyon düzeyini ölçmek için önerilen, oldukça ucuz hematolojik biyobelirteçlerdir. Psikiyatri dışı hastalıklarda bu belirteçlerle ilgili çok sayıda çalışma yapıldığı halde, psikiyatrik hastalıklarda sınırlı sayıda araştırma vardır. Bu çalışmada BB farklı dönemlerindeki MPV, PDW, RDW değerleri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olan bu çalışmaya Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri kliniğinde 01.01.2017-01.01.2022 tarihleri arasında BB nedeniyle yatırılan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 108(76 manik, 32 depresif) hasta alındı. Aynı hastaların taburculuk sonrası ötimik dönemdeki verileri kaydedildi. BB'nin farklı evrelerinde MPV, PDW, RDW değerleri, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandı.

Bulgular: Tedavi öncesi mani ve depresif dönemdeki BB' de PDW değerleri sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulundu(medyan; 15.30, 15.50, 16.20). Aynı hasta gruplarının tedavi sonrası ötimik dönemlerindeki PDW değerleri de, sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulundu(medyan; 15.65, 15.40, 16.20). BB manik dönem, tedavi sonrası ötimik döneme girdiğinde PDW değerlerinde yükselme görüldü($z = -2,107$). BB depresif dönem, tedavi sonrası ötimik döneme girdiğinde RDW değerlerinde yükselme görüldü($z = -2,294$).

Sonuç: BB tüm dönemlerinde PDW düşüklüğü, PDW'nin bir özellik biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir. BB manik dönemden tedavi sonrası ötimik döneme girdiğinde PDW değerlerinde yükselme görülmesi, PDW yüksekliğinin, ötimik dönem için bir durum belirteci olabileceğini düşündürmektedir. BB depresif dönemin tedavisinden sonra PDW düşüklüğünün devam etmesi ve RDW değerinin yükselmesi, depresyon düzeldikten sonra devam eden bazı eşik altı şikayetlerle ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk; biyobelirteç; inflamasyon; trombosit; eritrosit dağılım genişliği

Abstract

Introduction: The inflammatory system has recently received attention in the pathophysiology of Bipolar disorder(BD). Mean platelet volume(MPV), platelet distribution width(PDW), and red cell distribution width(RDW) are low-cost hematological biomarkers used to assess the level of inflammation. MPV, PDW, and RDW values in different BD periods were investigated in this study.

Materials and Methods: This retrospective study included 108(76 manic and 32 depressive) patients who met the inclusion criteria and were hospitalized for BD between January 1, 2017 and January 1, 2022 in the psychiatry clinic of Karamanoğlu Mehmetbey University's Faculty of Medicine. The same patients' data were collected in the euthymic period following discharge. MPV, PDW, and RDW values at various stages of BD were compared to those of a healthy control group.

Results: Before treatment, PDW values in BD in mania and depression were lower than in the healthy control group(medians:15.30, 15.50, and 16.20). The PDW values of the same patient groups were found to be lower than those of the healthy control group in the euthymic periods after treatment (medians: 15.65, 15.40, and 16.20). When bipolar manic patients entered the euthymic period after treatment, their PDW values increased($z = -2.107$). When bipolar depressive patients entered the euthymic period after treatment, their RDW values increased ($z = -2.294$).

Conclusion: The Presence of low PDW in all stages of BP suggests that it may be a trait biomarker. The increase in PDW values when BD transitions from the manic to the euthymic period following treatment suggests that it may be a status indicator of the euthymic period. The persistence of low PDW and increased RDW values following treatment of the BD depressive episode may be related to some sub-threshold complaints that persist after the depression has been resolved.

Keywords: Bipolar disorder; biomarker; inflammation; platelet; red cell distribution width

Giriş

Bipolar bozukluk (BB), mani ve depresyon dönemleriyle karakterize arada düzelmelerin olduğu çok faktörlü kronik bir hastalıktır. Günümüzde tanısı Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)-11 ve Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı(DSM)-5 ile konulmaktadır. Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %5'e varmaktadır(1). Dünya çapında hastalığa bağlı engelliğin en önemli nedenlerinden biridir. BB' nin dünyada en şiddetli ilk 10 hastalık arasında yer aldığı bildirilmektedir(2). BB' de psikososyal işlevselliğin bozulması, özürülük riski yüksektir. İş gücü kaybı yılda ortalama elli gün olarak bildirilmektedir (3). Tedavisi iyi yapılmadığı zaman doğrudan sağlık masrafları ve dolaylı olarak üretim kayıpları da dahil olmak üzere toplum için yapılan toplam harcamaları büyük ölçüde etkilemektedir. Psikiyatrik bozukluklar arasında intihar oranı en yüksek olan bozukluktur (4). Mevcut ilaçlara rağmen bir grup hasta tedaviye dirençlidir (5). Tedaviye direnç, BB' nin patofizyolojisinin anlaşılmasına bağlı olabilir. Yapılan araştırmalara rağmen BB patofizyolojisi hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Son yıllarda inflamasyon üzerinde durulmaktadır (6). BB manik ve depresif dönemler sırasında, proinflamatuvar parametreler yükselirken, antiinflamatuvar parametrelerin düştüğü bildirilmiştir (7). Ortalama Trombosit Hacmi(MPV) ve Trombosit Dağılım Genişliği(PDW)'nin inflamasyonla ilişkili oldukları bildirilmiş ve platelet aktivasyon indeksleri olarak adlandırılmışlardır (8). MPV, kandaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü ifade eder. Herhangi bir hastalığa bağlı platelet yıkımı fazla olursa kemik iliğinden yeni plateletler üretilir fakat yeni üretilen bu plateletlerin hacmi daha büyük olur. MPV yüksekliği platelet yıkımının bir göstergesidir. PDW, plateletler arasındaki yapısal boyut farkıdır. Boyut farkı ne kadar çoksa değeri o kadar yükselir. Boyut olarak birbirine yakın platelet üretimi varsa PDW değeri düşer. Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği(RDW), dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin boyutundaki heterojenliğin ölçüsüdür. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir(9). MPV, PDW ve RDW çalışmalarının çoğu psikiyatri dışı hastalıklarla ilgilidir. Literatüre bakıldığında bu değerlerin psikiyatri dışı bazı kronik hastalıklarla yakın ilişki içinde olduğu, hastalığı öngörmede ve tedavi yanıtında bir belirteç olarak araştırıldığı görülecektir. Temel amacımız BB manik ve depresif dönemlerinde MPV, PDW ve RDW düzeylerini değerlendirmek ve bu grubun tedavi sonrası ötimik döneme geçtiğinde sayılan

parametrelerin nasıl bir değişime uğradığını gözlemleyerek özellik veya durum biyobelirteci olup olmadığını araştırmaktır. Literatürde daha önce BB tüm evrelerinde üzerinde durduğumuz parametreler çalışılmamış olup ilk defa bu çalışmada BB manik, depresif, ötimik evrelerinde kan MPV, PDW ve RDW değerleri değerlendirilmiştir. Bu yönüyle çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya 1 Ocak 2017-1 Ocak 2022 tarihleri arasında Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğine bipolar afektif bozukluk-manik dönem ve bipolar afektif bozukluk-depresif dönem tanıları ile yatırılan 18-65 yaş arası hastalar alındı. Hasta grubunun yaş aralığı 18-63 idi. Kontrol grubunun yaş aralığı 19-55 idi. Tüm veriler, hastanemizin elektronik tıbbi kayıt veri tabanındaki hasta dosyalarından alındı. Yatıştan sonraki ilk 24 saat içinde tam kan sayımı yapılan ve çalışma ölçütünü karşılayan hastalar dahil edildi. Herhangi bir lokal ve sistemik inflamatuvar hastalığı olan, antiinflamatuvar tedavi kullanan ve anormal inflamatuvar parametrelere neden olabilen akut ve kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. İlaç intoksikasyonu olanlar ve gebeler de çalışma dışı bırakıldı. Gerekli izinler alındıktan sonra hastane arşivinden retrospektif olarak dosya taraması yapıldı. Varsayılan tarihler arasında yatarak tedavi gören toplam 133 BB hastasının kayıtlarına ulaşıldı. Diyabeti olan 17 kişi, çeşitli romatolojik rahatsızlıkları olan 8 kişi çalışma dışı bırakıldı. Toplam 108 BB hastası (manik =76, depresif =32) çalışmaya dahil edildi. İlk olarak Hastaların sosyodemografik verileri ve klinik özellikleri ile ilk yatıştaki MPV, PDW ve RDW değerleri kaydedildi. Sonra aynı hastalar taburcu edildikten sonra ötimik dönemde iken tekrar MPV, PDW ve RDW değerleri kaydedildi. Ötimik dönemde alınan kan değerleri remisyondan sonraki iki ay-on iki ay içindeki kan değerleriydi. Kontrol grubu hastane kan bankasına bağış yapan kişilerden oluşturuldu. Kontrol grubuna 84 kişi dahil edildi. Yaş ve cinsiyet uyumlu kişilerin tam kan değerleri retrospektif olarak dosyalarından alınıp kaydedildi. Hastanemizde kan bağışı yapmak isteyenlerin herhangi bir kronik hastalığı, bulaşıcı hastalığı, ilaç kullanımı olmadığına dair gerekli tetkikleri yapıp ve yazılı onamlar alınmaktadır. Tüm katılımcılar için dışlama kriterleri şunlardı; Otoimmün hastalığı olanlar, ciddi sistemik hastalığı olanlar, hematolojik, endokrinolojik, nörolojik, renal, hepatik hastalığı olanlar, kardiyovasküler hastalıklar, akciğer ve diğer bütün akut ve

Tablo 1: Sosyo-demografik veriler.

		Bipolar bozukluk(n:108)		Sağlıklı kontrol(n:84)		p Value
Yaş, ort. \pm SD		35.3 \pm 13.09		34.8 \pm 11.7		.190
Cinsiyet	Kadın	51	%47	38	%45	0.327
	Erkek	57	%53	46	%55	
İlk epizot	Evet	12(%11)				
	Hayır	96(%89)				
Hastalık süresi		12.44 \pm 8.3				
Tedavi						
Valproat		31				
Lityum		53				
Valproat+Lithium		7				
Diğer Duygudurum dengeleyiciler		3				
Antipsikotik		83				

kronik hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, antiinflamatuvar ve antikoagülan ilaç dahil herhangi bir ilaç kullanımı olanlar, alkol ve madde kullanım bozukluğu olanlar, nörogelişimsel bozukluklar, travmatik yaralanması olanlar, gebelik, vücut kitle indeksi(BMI) 30 kg/m²'den büyük olanlar. Hasta grubundan farklı olarak kontrol grubunda daha önce anksiyete ve depresif bozukluk dahil geçirilmiş psikiyatrik herhangi bir rahatsızlık dışlama kriteri olarak kabul edildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun gözden geçirilmiş versiyonuna göre yapılmıştır.

Etik onam: Çalışma için Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onam alınmıştır (Tarih: 15.12.2022 No: 11-2022/15).

İstatistiksel analiz: Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları q-q plot, skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. MPV ve MPV_2'nin normal dağılıma uyduğu; PDW, PDW_2, RDW, RDW_2'nin normal dağılıma uymadığı görüldü. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için ikiden fazla grupların analizinde Oneway ANOVA Testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin ve ikiden fazla grupların

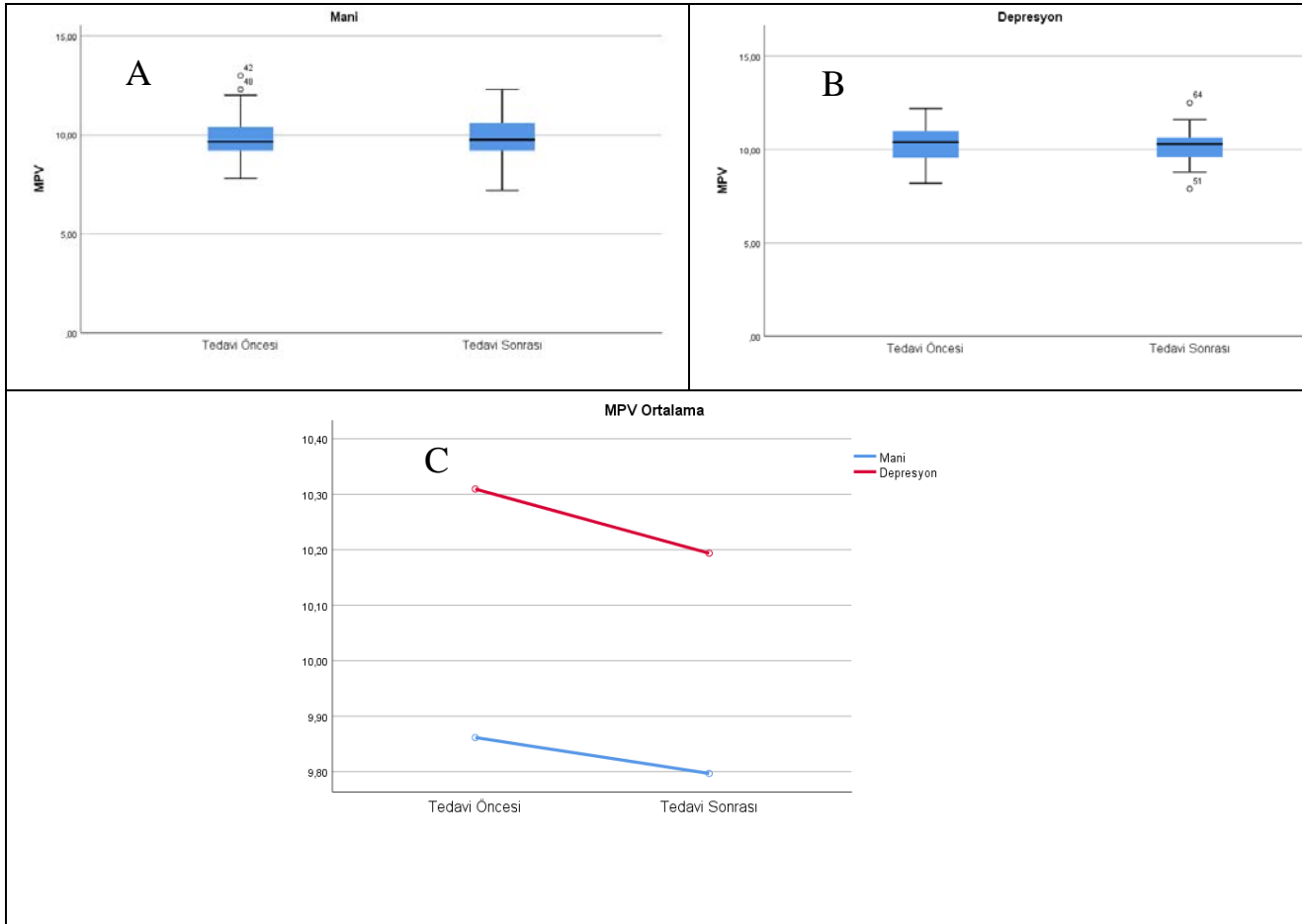
analizinde ise Kruskall Wallis Testi kullanıldı. Kruskall Wallis Testinde fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar için Post Hoc Dunn düzeltmesi kullanıldı. Bağımlı grupların tekrarlayan ölçümlerin kıyaslanmasında parametrik şartların sağlanması durumunda Bağımlı Gruplarda T Testi, parametrik şartların sağlanmadığı durumlarda Wilcoxon Testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi anlamlılık testlerinde $p < 0.05$ olduğu durumlar kabul edildi.

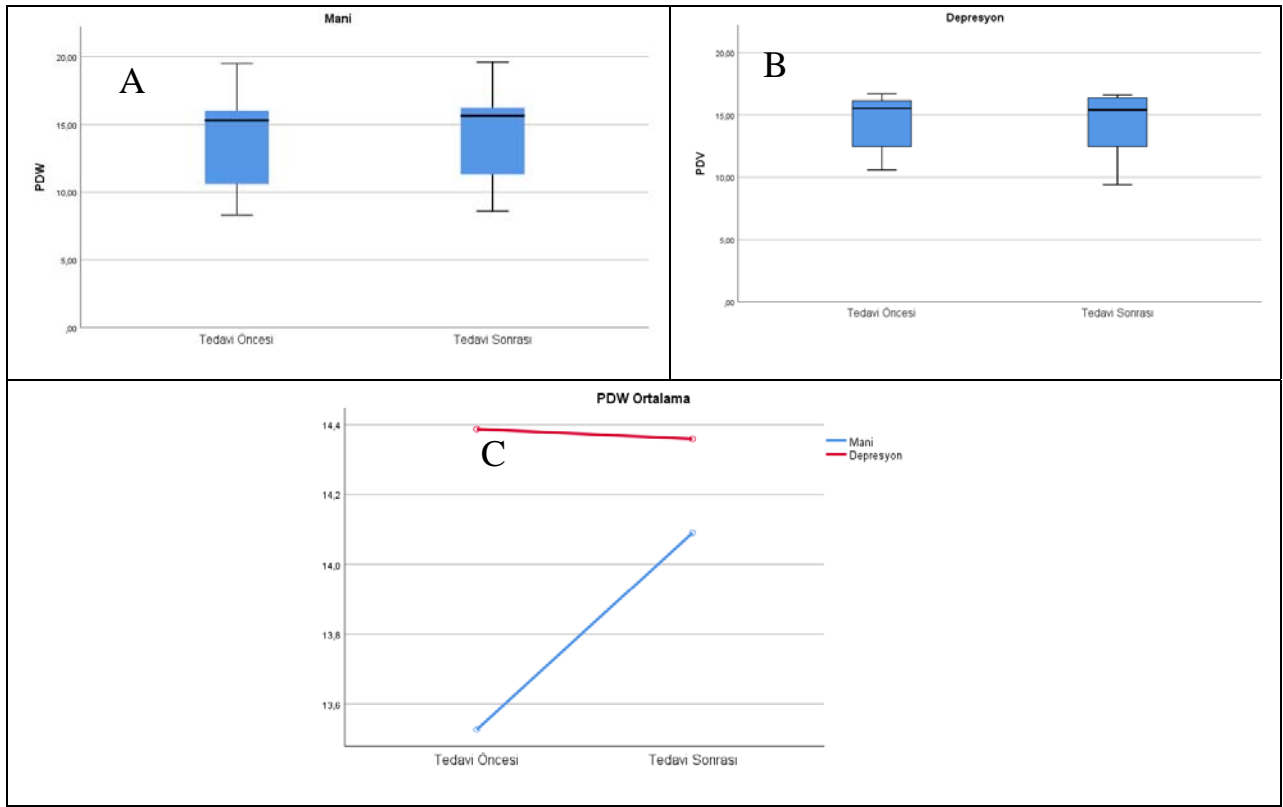
Bulgular

Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (ort. \pm SD:35.3 \pm 13.09, 34.8 \pm 11.7) (Tablo 1). Hasta grubunun yaş aralığı 18-63 idi. Kontrol grubunun yaş aralığı 19-55 idi. MPV değerinin gruplar arasında farklılaşmadığı görüldü ($F=5.758$; $p=0.064$). PDW değerinin gruplar arasında farklılaştığı görüldü ($H=41.49$; $p < 0.001$). Mani ve depresyonun PDW ortanca değeri kontrol grubuna göre daha düşüktü. RDW değeri gruplar arasında farklılaşmaktayken ($H=6.039$; $p=0.049$), farkın kaynağını tespit etmek için yapılan ikili kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 2).

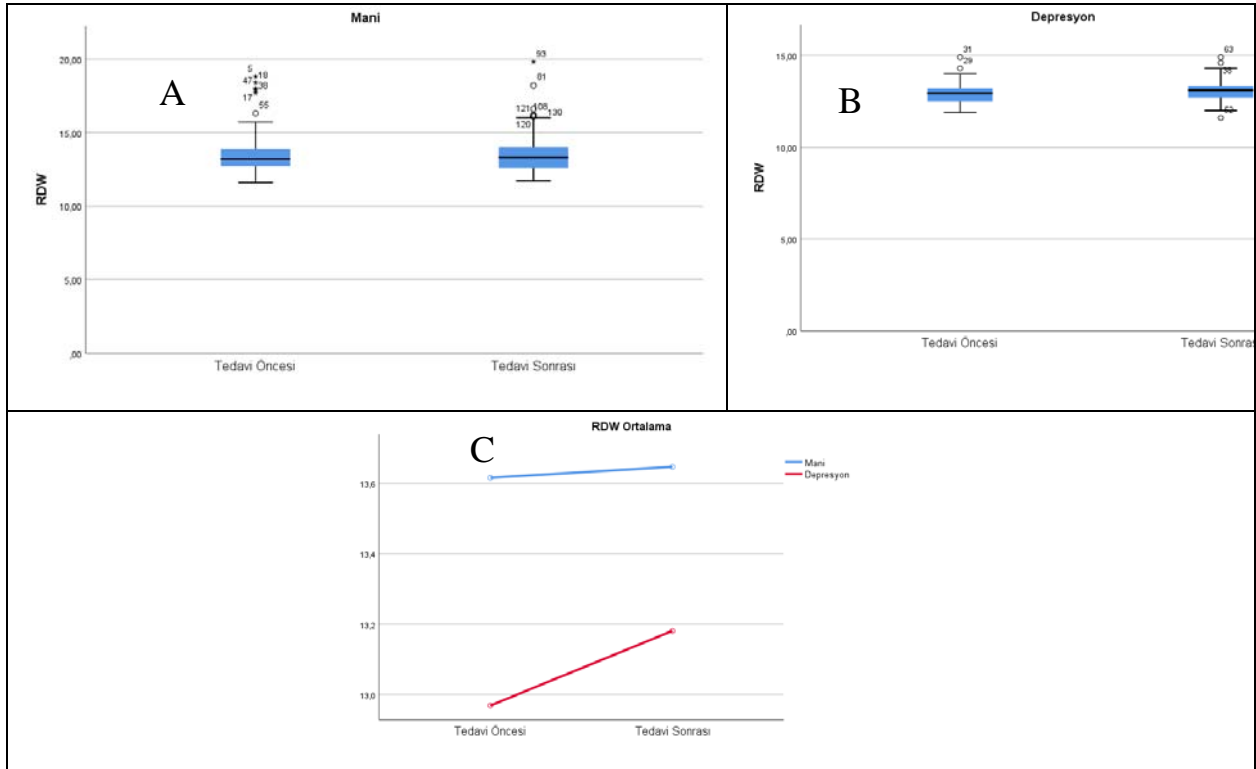
Tablo 2: Bipolar bozukluk manik ve depresif dönemin tedavi öncesi MPV, PDW ve RDW düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	n	Ortalama±Std Sapma	Medyan(25th-75th)	F;H	p
Mani	76	9.86±1.03	9.65(9.20-10.40)		
MPV* Depresyon	32	10.31±1.06	10.40(9.53-11.05)	5.758	0.064
Kontrol	84	9.83±0.99	9.90(9.10-10.48)		
Mani _(a)	76	13.53±2.89	15.30(10.60-16.00)		
PDW _(a) Depresyon	32	14.39±2.07	15.50(12.43-16.18)	41.49	<0.001
Kontrol _(b)	84	16.06±0.66	16.20(15.90-16.30)		
Mani	76	13.62±1.50	13.20(12.70-13.90)		
RDW _(a) Depresyon	32	12.97±0.64	12.95(12.50-13.20)	6.039	0.049
Kontrol	84	13.20±1.04	13.00(12.73-13.48)		

*Oneway ANOVA; _(a) Kruskal Wallis Testi**MPV:** Ortalama trombosit hacmi; **PDW:** Trombosit dağılım genişliği; **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği. Farklı alt not içeren satırlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var.**Şekil 1:** MPV değerinin Mani ve Depresyon grupları tedavi öncesi ve sonrası tanımlayıcı istatistikler



Şekil 2: PDW değerinin Mani ve Depresyon grupları tedavi öncesi ve sonrası tanımlayıcı istatistikler



Şekil 3: RDW değerinin Mani ve Depresyon grupları tedavi öncesi ve sonrası tanımlayıcı istatistikler

Tablo 3: Bipolar bozukluk manik ve depresif dönemin tedavi sonrası(ötimik dönemde) MPV, PDW ve RDW düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	n	Ortalama±Std Sapma	Medyan(25th-75th)	F;H	p
Mani(Tedavi sonrası)	76	9.80±1.01	9.75(9.20-10.60)		
MPV_2* Depresyon(Tedavi sonrası)	32	10.19±0.96	10.30(9.60-10.68)	1.955	0.144
Kontrol	84	9.83±0.99	9.90(9.10-10.48)		
Mani(Tedavi sonrası) _(a)	76	14.09±2.75	15.65(11.15-16.28)		
PDW_2 _£ Depresyon(Tedavi sonrası) _(a)	32	14.36±2.29	15.40(12.43-16.38)	19.589	<0.001
Kontrol _(b)	84	16.05±0.66	16.20(15.90-16.30)		
Mani(Tedavi sonrası)	76	13.65±1.41	13.30(12.60-14.00)		
RDW_2 _£ Depresyon(Tedavi sonrası)	32	13.18±0.76	13.10(12.70-13.43)	5.093	0.078
Kontrol	84	13,20±1.04	13.00(12.73-13.48)		

*Oneway ANOVA; £Kruskal Wallis Testi

MPV: Ortalama trombosit hacmi; **PDW:** Trombosit dağılım genişliği; **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği

MPV değerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan ölçümler kıyaslandığında mani ve depresyon grupları için farklılaşmadığı görüldü (sırasıyla $t=0.605$; $p=0.547$, $t=0.611$; $p=0.546$) (Şekil 1). PDW değerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan ölçümler kıyaslandığında mani grubunda tedavi sonrası medyan değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği görüldü($z=-2.107$; $p=0.035$). Depresyon grubunda tedavi öncesi ve sonrası fark görülmedi($z=-0.097$; $p=0.922$) (Şekil 2). RDW değerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan ölçümler kıyaslandığında depresyon grubunda tedavi sonrası medyan değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği görüldü($z=-2.294$; $p=0.022$). Mani grubunda tedavi öncesi ve sonrası fark görülmedi($z=-0.909$; $p=0.363$) (Şekil 3). Tedavi sonrası MPV değerinin gruplar arasında farklılaşmadığı görüldü ($F=1.955$; $p=0.144$). Tedavi sonrası PDW değerinin gruplar arasında farklılaştığı görüldü ($H=19.589$; $p<0.001$). Mani ve depresyonun tedavi sonrası ötimik dönemde PDW ortanca değeri kontrol grubuna göre daha düşüktü. Tedavi sonrası RDW değeri gruplar arasında farklılaşmadığı görüldü ($H=5.093$; $p=0.078$) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada BB tüm dönemlerinde inflamasyonla ilişkili olduğu bilinen PDW değeri düşük bulundu. Literatürde BB tüm dönemleri ve PDW ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Biyobelirteçler, bir hastalığın patofizyolojisini anlamak, yeni tedavi hedefleri belirlemek ve

tedaviye yanıtı izlemek için gereklidir. BB' de patofizyolojik biyobelirteçlerin keşfi, yeni moleküler tedavilerin geliştirilmesinde çok önemli olabilir (10). Son zamanlarda BB için özellik ve durum belirteçleri araştırılmaya başlanmıştır. Özellik belirteçleri BB' nin tüm dönemlerinde daha stabildir ve sağlıklı kontrol grubuna göre farklıdır. Durum belirteçleri ise hastalığın epizodik ve ötimik dönemlerinde farklılık gösterir (11). MPV, PDW ve RDW biyobelirteçleri kolay elde edilebilir. Daha ucuzdur ve her yerde bulunabilme avantajı vardır. Bu çalışmada ilk planda MPV, PDW ve RDW'nin bir özellik belirteci olup olmadığını değerlendirmek için, BB manik dönem, depresif dönem ve aynı hastaların ötimik dönemleri, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. İkinci planda MPV, PDW ve RDW' nin durum belirteci olup olmadığını belirlemek için aynı hastalar iyileştikten sonra ötimik dönemdeki MPV, PDW ve RDW değerleri tedavi öncesi hastalık dönemleriyle karşılaştırıldı. Çalışmamızda, tedavi öncesi manik ve depresif BB hastalarının MPV ve RDW değerleri ile aynı hasta gruplarının tedavi sonrası ötimik dönemlerindeki MPV ve RDW değerleri, sağlıklı kontrol grubundan farklı değildi. Tedavi öncesi mani ve depresyondaki BB hastalarının PDW değerleri ile aynı hasta gruplarının tedavi sonrası ötimik dönemdeki PDW değerleri, sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulundu. Literatürde BB'nin tüm dönemleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında MPV, PDW ve RDW düzeylerini kıyaslayan sınırlı sayıda çalışma bulabildik. Çalışmamız bu nedenle literatüre katkıda bulunabilir. Literatüre baktığımızda BB

tüm dönemlerini içeren bir çalışmada BB depresif, manik ve ötimik dönemdeki hastaların, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek MPV değerine sahip olduğu bulunmuş ve MPV düzeyi BB için bir özellik belirteci olarak önerilmiştir (12). Wei ve arkadaşlarının yaptığı geniş katımlı bir çalışmada hem manik hem de depresif dönem BB' de MPV değeri bu çalışmaya benzer şekilde sağlıklı kontrolden daha yüksek bulunmuştur(13). Sadece BB manik dönemi kapsayan bir çalışmada BB manik dönem sırasında inflamatuvar bir aktivasyonun meydana geldiği ve MPV yüksekliğinin bu aktivasyonu saptamak için yararlı olabileceği bildirilmiştir(14). Bizim çalışmamızda MPV açısından hasta gruplarının atak ve iyileşme dönemleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Bu durum hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir. Ayrıca gruplar arasında MPV değeri açısından anlamlı farkın olmaması sigara içiminin dışlanmamasına da bağlı olabilir(15). Wei ve arkadaşlarının çalışmasında BB hasta gruplarında PDW değeri daha düşük bulunmuştur(13). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde hem hastalık döneminde hem de iyileşme döneminde sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük PDW değeri vardı. Bu durum tedavi edilseler bile BB' de inflamasyonun devam ettiğini desteklemektedir. Psikiyatri dışı bazı kronik hastalıklarda PDW düşüklüğünün hastalığı öngörmeye yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir(16). Literatürde psikiyatrik bozukluklar, özellikle BB tüm dönemleri ve PDW ilişkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma göz önüne alındığında, PDW düşüklüğünün BB' yi öngörmeye kullanılabileceğine işaret edebilir. Bu bulgumuz yeni çalışmalara öncülük etmesi açısından literatüre önemli katkılar sunabilir. RDW açısından değerlendirdiğimizde Wei ve arkadaşlarının araştırmasında RDW düzeyi BB depresif ve manik dönemde daha yüksek bulunmuştur (13). BB, şizofreni ve unipolar depresyon hastalarının dahil edildiği geniş katımlı bir çalışmada BB grubundaki hastaların %10.2'sinde, unipolar depresyon hastalarının %14.6'sında şizofreninin %7.7'sinde yüksek RDW düzeylerinin bulunduğu ve RDW yüksekliğinin duygudurum bozukluklarıyla daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir(17). BB mani ve mikst dönemi içeren başka bir çalışmada mani dönemi ile sağlıklı kontrol arasında RDW açısından anlamlı fark bulunmazken, BB mikst dönemde sağlıklı kontrole göre daha yüksek RDW düzeyi bulunmuştur(18). Bizim çalışmamızda ise hem tedavi öncesi BB manik, depresif hem de ötimik dönemlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre RDW açısından anlamlı fark yoktu. Literatürde BB ve

sağlıklı kontrol grubu arasında MPV, PDW ve RDW düzeylerini kıyaslayan başka herhangi bir çalışma bulamadık. Hem hastalık hem de iyileşme dönemindeki tüm BB' de PDW düşüklüğü ile ilgili bulgumuz, BB için PDW' nin inflamatuvar bir özellik biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki MPV, PDW ve RDW çalışmalarının çoğu psikiyatri dışı hastalıklarla ilgilidir. Bu çalışmalarda MPV, PDW ve RDW' nin bazı hastalıklarda prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (19,20,21). Örneğin Medüller troid kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada PDW düşüklüğünün lenf nodu metastazını öngördüğü, MPV düşüklüğünün iste postoperatif kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). Yine başka bir çalışmada PDW değeri düşük olan hepatoselüler karsinomlu hastalarda, PDW değeri yüksek olanlara göre akciğer metastazının daha çok olduğu bildirilmiş ve PDW düşüklüğü kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda BB manik dönem, tedavi sonrası ötimik döneme girdiğinde PDW değerlerinde yükselme görüldüğü halde BB depresif dönemde tedavi sonrası yükselme görülmemesi, ayrıca BB depresif dönemdeki hastaların tedavi sonrası ötimik döneme girdiğinde RDW değerlerinin yükselmesi, depresyon düzeldikten sonra devam eden isteksizlik vb. kalıntı bazı eşik altı şikayetlerle ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olabilir. BB ötimik dönemdeki bazı hastalarda eşik altı semptomlar ve düşük psikososyal işlevselliğin devam eden inflamasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (24). Bu bulgumuz, BB ötimik dönemde inflamasyonun devam ettiği görüşünü desteklemektedir. Uygun antiinflamatuvar tedavilerle eşik altı şikayetlerin düzelmesine yönelik çalışmalar yapıldığı halde antiinflamatuvar tedavinin BB' deki etkisi, belirsizliğini halen korumaktadır. Yeni tedavi hedefleri için etyolojide rol oynayan inflamatuvar süreçlerin çok iyi bilinmesi gerekir (25). BB' de PDW değerinin düşüklüğünü açıklayabilecek inflamatuvar patofizyolojik mekanizmaların bulunması ile yeni moleküler tedavi hedefleri belirlenebilir. Kolaylıkla elde edilen bu belirteçler gelecekte BB' de tedaviye yanıtının izlenmesinde, prognozunu belirlemede de önemli olabilir. Ayrıca hastalığı öngörmeye klinik bulgular yetersiz kaldığında tespit edilen bu biyobelirteçler faydalı olabilir. Tedavi sonrası iyileşme döneminde klinik semptomların şiddetinin ölçüldüğü ve psikososyal işlevselliğin değerlendirildiği ileriye dönük geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte literatürde BB manik, depresif ve tedavi sonrası ötimik dönemdeki MPV, PDW ve RDW parametrelerini birbiriyle kıyaslayan çok az sayıda

çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın güçlü yönü, aynı hasta grubu içindeki farklı dönemlerin değerlendirilmesidir.

Çalışma kısıtlılıkları: Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi sadece retrospektif olarak çalışılmasıdır. Ayrıca inflamatuvar parametreleri etkileyebilen sigara kullanımının göz ardı edilmesi başka bir kısıtlılıktır.

Sonuç

BB'in tüm dönemlerinde PDW değeri düşüklüğü, bir özellik biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir. BB manik dönemden tedavi sonrası ötimik döneme girdiklerinde PDW değerlerinde yükselme görülmesi, PDW 'nin BB ötimik dönem için durum biyobelirteci olabileceğine işaret edebilir. BB depresyon hastalarında tedavi sonrası ötimik dönemde PDW düşüklüğünün devam etmesi ve RDW değerinin yükselmesi, depresyon düzeldikten sonra devam eden bazı eşik altı şikayetlerle ilişkili olabilir. Daha fazla kanıt için semptom şiddetinin de ölçüldüğü kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Onam: Etik Kurul izni Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.12.2022 tarihinde 11-2022/15 numaralı karar ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept, Tasarım, Veri Toplanması ve/veya İşlemesi, Analiz ve/veya Yorum, Literatür Taraması, Yazıyı Yazan(Oİ)

Kaynaklar

1. Kessing LV, González-Pinto A, Fagiolini A, Bechdolf A, Reif A, Yıldız A, et al. DSM-5 and ICD-11 criteria for bipolar disorder: Implications for the prevalence of bipolar disorder and validity of the diagnosis - A narrative review from the ECNP bipolar disorders network. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;47:54-61.
2. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475(7354):27-30.
3. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RM, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry* 2006;163(9):1561-1568.
4. Miller JN, Black DW. Bipolar disorder and suicide: a review. *Current Psychiatry reports* 2020;22: 1-10.
5. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022;27(1):58-72.
6. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2019;177:12-19.
7. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, et al. Systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2017;92:160-182
8. Pogorzelska K, Krętkowska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Żukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition - a systematic review. *Adv Med Sci* 2020;65(2):310-315
9. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(4):628-32.
10. Genç A, Kalelioğlu T, Karamustafaloğlu N. İkiuçlu Bozukluk Manik Dönemde Periferik Biyobelirteçler. *Jmood* 2017; 7(2);136-148
11. Munkholm K, Jacoby AS, Lenskjold T, Bruunsgaard H, Vinberg M, Kessing LV. Leukocytes in peripheral blood in patients with bipolar disorder - Trait and state alterations and association with levels of cytokines and C-reactive protein. *Psychiatry Res* 2018;261:383-390.
12. Inanlı I, Aydın M, Çaliskan AM, Eren I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry* 2019 ;73(6):372-379.
13. Wei Y, Feng J, Ma J, Chen D, Xu H, Yin L, et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders. *BMC Psychiatry* 2022;25;22(1):150.
14. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: the search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;16;12:2057-62.

15. Swaminathan A, Amitkumar K, Ganapathy S and Ayyavoo S. Evaluation of the impact of cigarette smoking on platelet parameters. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2015; 5.5: 427.
16. Aktürk S, Büyükcavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2017;36(8):1885-1889.
17. Wysokiński A, Szczepocka E. Red Blood Cells Parameters in Patients with Acute Schizophrenia, Unipolar Depression and Bipolar Disorder. *Psychiatr Danub* 2018;30(3):323-330.
18. Kirlioglu SS, Balcioglu YH, Kalelioglu T, Erten E, Karamustafalioglu N. Comparison of the complete blood count-derived inflammatory markers in bipolar patients with manic and mixed episodes. *Bratisl Lek Listy* 2019;120(3):195-199.
19. Zheng YY, Wang L, Shi Q. Mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) predict clinical outcome of acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2022;101:221-227.
20. Zhao Q, Dong L, Liang H, Pang K, Wang P, Ge R, et al. Evaluation of multiple biological indicators for combined diagnosis of gastric cancer: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;25;101(47):e31904.
21. Chen X, Liu J, Duan J, Xiong H, Liu Y, Zhang X ve ark. Is RDW a clinically relevant prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2022;19;22(1):796.
22. Li C, Zhang H, Li S, Zhang D, Li J, Dionigi G, et al. Prognostic Impact of Inflammatory Markers PLR, LMR, PDW, MPV in Medullary Thyroid Carcinoma. *Front. Endocrinol* 2022; 8;13:861869.
23. Huang WJ, Wang GY, Liu ZY, Zhang ML, Wang W, Zhang X, et al. Preoperative PDW levels predict pulmonary metastasis in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2022;22(1):683.
24. Gan Z, Wu X, Liao Y, Wu Y, He Z, Yang Z, et al. The association between low-grade inflammation and the clinical features of bipolar disorder in Han Chinese population. *Psychoneuroendocrinology* 2019;101:286-294.
25. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39(1):125-137.