



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# Alkol ve madde kullanım bozukluğu tanılı hastalarda inflamasyon düzeyleri

Inflammation levels in patients with alcohol and substance use disorders

Müberra Kulu<sup>1</sup>, Filiz Özsoy<sup>2</sup>, Bahadır Demir<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tokat Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Tokat, Turkey

<sup>2</sup>Tokat Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Tokat, Turkey

<sup>3</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2021;46(4):1558-1565*

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to analyse the inflammation indicators of two patients, which were diagnosed with alcohol use disorder(AUD), and substance use disorder(SUD), with each other as well as with the healthy control group.

**Materials and Methods:** A group of 159 people (100 patient, 59 healthy control) have been included in the study. All participants have been applied a demographical data form and laboratory parameters have been evaluated with complete blood cell count.

**Results:** Among the patients diagnosed with SUD, 24 (%48) cannabis while 26 (%52) used synthetic cannabinoid. In both patient groups the values of haemoglobin, haematocrit, RDW-standard deviation value (RDW-SD), main platelet volume (MPV) was tested to be higher than that of the healthy control groups. While the platelet value of AUD patients was lower than the two other groups, erythrocyte value of SUD patients was higher than the two other groups.

**Conclusion:** Some inflammatory parameters could affect ASUD pathophysiology. In addition, complications such as spontaneous bleeding and susceptibility to infectious diseases that may occur due to changes in these parameters should be kept in mind during both in treatment planning and the development of symptoms.

**Keywords:** Alcohol use disorder, cannabis, synthetic cannabinoid, inflammation.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada amaç; alkol kullanım bozukluğu (AKB) ve madde kullanım bozukluğu (MKB) tanısı konulan iki ayrı hasta grubunun inflamasyon belirteçlerini sağlıklı kontroller ve birbirleri ile karşılaştırarak incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 159 kişi (100 kişi hasta grubu ve 59 kişi kontrol grubu olarak) alındı. Tüm katılımcıların demografik verileri bir form halinde yazıldı ve laboratuvar parametreleri tam kan sayımı ile değerlendirildi.

**Bulgular:** MKB tanılı hastaların; 24'ü (%48) esrar, 26'sı (%52) sentetik kannabinoid kullanıyordu. Her iki hasta grubunda da hemoglobin, hematokrit, RDW-standart sapma olarak değeri (RDW-SD), ortalama platelet hacmi (MPV) değeri sağlıklı kontrollerden yüksek idi. Platelet değeri AKB hastalarında diğer iki gruptan düşük iken, eritrosit değeri MKB hastalarında diğer iki gruptan yüksek idi.

**Sonuç:** Hem AMKB patofizyolojisinde bazı inflamatuvar parametrelerinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu parametrelerdeki değişikliklere bağlı olarak oluşabilecek spontan kanama, enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık gibi komplikasyonlar da hem hastaların değerlendirilmeleri hem de tedavi planlamalarında göz önüne alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Alkol kullanım bozukluğu, esrar, sentetik kannabinoid, inflamasyon.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Filiz Özsoy, Tokat Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Tokat, Turkey E-mail: flzkoseoglu82@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.07.2021 Kabul tarihi/Accepted: 18.10.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 19.11.2021

## GİRİŞ

Alkol/Madde Kullanım Bozukluğu (AMKB); alınan tüm önlemlere rağmen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl dünya nüfusunun ortalama %2,6'sının AMKB'dan etkilendiği gösterilmiştir<sup>1,2</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılı verilerine göre küresel olarak 52,3 milyon alkol/yasa dışı madde kullanımı ve kullanım bozukluğu hastası rapor edilmiştir<sup>3</sup>. 2015 yılında bu rakam 147,5 milyon vakaya yükselmiştir ve her geçen yıl da rakamların artması beklenmektedir<sup>4,5</sup>. Bağımlılık yapan maddeler Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-5)'de; alkol, nikotin, kafein, sedatif-hipnotik ve anksiyolitikler, opiyatlar, stimulanlar, inhalanlar, esrar, halusinojenler ve diğer (ya da bilinmeyen maddeler) şeklinde on gruba ayrılmıştır<sup>6,7</sup>. Tüm dünyada en yaygın kullanılan madde ise esrar olarak bildirilmiştir<sup>8</sup>. AMKB hastalığının etiyojisi multifaktöriyel nedenler ile aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bunlar arasında genetik, çevresel faktörler, ailesel, nörobiyolojik ve nöro-görüntüleme çalışmaları yer almaktadır<sup>5,9</sup>.

Psikiyatrik hastalıkların etiyojisini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda son yıllarda üzerinde en fazla durulan alanlardan biri de inflamasyon ve inflamatuvar parametreleri olmuştur<sup>10-12</sup>. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO) gibi basit kan tahlili ile değerlendirilebilen belirteçler; kronik düşük dereceli inflamasyonu göstermede kullanılan oldukça bilgi verici parametrelerdir. Ayrıca yine basit kan tahlili ile ölçülebilen kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve lökosit (nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil) değerleri de inflamatuvar yanıtı göstermede kullanılmaktadır<sup>13</sup>. Literatürde şizofreni, bipolar bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklarda inflamasyonun rolü üzerine çalışmalar yapılmıştır<sup>10-12</sup>. Yine şizofreni, bipolar bozukluğu, öz kıyım girişimlerinde kronik düşük dereceli inflamasyon göstergeleri NLO, PLO, MLO değerleri incelenmiştir<sup>14,15</sup>. Literatür incelendiğinde AMKB hastalarında inflamasyonun rolü üzerine yapılan çalışmalar ise nispeten daha az sayıdadır ve elde edilen sonuçlar da çelişkili olmuştur<sup>16-21</sup>. Kokain kullanım bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların NLO ve PLO sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş iken<sup>16</sup>, metamfetamin kullanımı olan hastalarda NLO ve PLO sağlıklılardan düşük saptanmıştır<sup>17</sup>. Alkol kullanım bozukluğu (AKB)

hastalarında yapılan bir çalışmada PLO sağlıklı kontrollerden farklı değil iken<sup>21</sup>, NLO değerinin alkol kullanımına bağlı gelişen alkolik hepatit için prognostik değere sahip olduğunu bildiren bir çalışma da yapılmıştır<sup>18</sup>. Literatürde alkol kullanımının direk ve dolaylı yollar ile kan hücrelerinin fonksiyonlarını ve yapısını bozabildiği gösterilmiştir. Alkol kullanımının kemik iliğini baskılayarak anormal kan hücrelerinin oluşmasına neden olduğu ve bu durumun da sitopeniye yol açtığı gösterilmiştir<sup>20,21</sup>. Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda AMKB hastalarında NLO, MLO ve PLO gibi inflamasyon parametrelerini hem birbirleri ve hem de sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda AMKB hastalarında; NLO, PLO, MLO gibi kronik düşük dereceli inflamasyon göstergesi olan parametrelerin sağlıklı kontrollerden farklı olabileceği hipotezi birincil olarak kurulmuştur. Ek olarak bu kan hücrelerinin sayılarındaki farklılık ile hastaların enfeksiyon hastalıklarına yatkın ve kendiliğinden olan kanamalara açık hale gelmesi gibi riskler de ikincil hipotez olarak geliştirilmiştir. Hastaların tedavi planlamalarında, klinik değerlendirmelerinde ve oluşabilecek komplikasyonların değerlendirilmesinde tüm bu bilgilerin de göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Girişimsel Olmayan Yerel Etik Kurulu'ndan;09.06.2020 toplantı tarihi, 2020/08 toplantı numarası ve 83116987-803 toplantı sayı numarası ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif nitelikte ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya; Tokat Ruh Sağlığı Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezinde (AMATEM) yatarak tedavi gören DSM-5'e göre Alkol Kullanım Bozukluğu (AKB) ve Madde Kullanım Bozukluğu (MKB) tanı hastalar alınmıştır. MKB hastalarının kullandığı maddeler; esrar ve sentetik kannabinoid idi. Başka madde kullanımı ve karışık madde alımı olan hastalar; sonuçların karşılaştırması zorlaşabileceği ve madde etkileri karışabileceği için çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamıza; genel durum düşkünlüğü, medikal tedavi almasını gerektiren kronik hastalığı olan, böbrek-karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar alınmadı. Hastanemiz için karaciğer-böbrek fonksiyonlarını değerlendiren rutin laboratuvar parametrelerinde referans aralığının dışında değer alan kişiler çalışma dışında bırakıldı. Tanı almış

diabetes mellitus hastalığı olan, bozulmuş açlık glukozu (açlık glukozu=100-125 mg/dl aralığında olan), bilinen malignite tanısı olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı. Ek olarak bilinen tedavi almasını gerektiren romatizmal hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kalp-damar hastalığı gibi hastalıkları olan kişiler de çalışmaya alınmadı. Sağlıklı kontrol grubu ise psikiyatri polikliniğine genel muayene, iş başvurusu, askeri muayene ve danışma amaçlı başvuran; DSM-5 tanı kriterlerine göre psikiyatrik hastalığı olmayan, demografik verilerle hasta grubu ile eşleşebilecek ve dahil edilme kriterlerini karşılayan kişiler arasından seçildi.

## Veri toplama araçları

### Demografik veri formu

Cinsiyet, yaş ve medeni durum gibi demografik verileri içermektedir. Ayrıca bu forma katılımcıların kullandığı maddeler de yazılmıştır.

### Laboratuvar incelemeleri

Tüm katılımcılardan ortalama olarak 12 saatlik açlık sonrası antekubital venden alınarak, EDTA'lı tüplerde saklanan kan örneklerinden çalışılmıştır. Tam kan sayımı için Beckman Coulter LH 750 (impedance method) analizör kullanılmıştır. Hemogloblin, hematokrit, platelet, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, beyaz küre, kırmızı kan hücrelerinin dağılımı (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV) ve Platelet Distribution Width (PDW) yazılmıştır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), Monosit/lenfosit (MLO) ve Platelet/lenfosit oranı (PLO) değerleri tam kan sayımı sonuçlarından manuel olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 1. Katılımcıların demografik verileri**

	Alkol Kullanım Bozukluğu Hasta grubu (N=50)	Madde Kullanım Bozukluğu Hasta grubu (N=50)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=59)	P
Yaş (Ort±SS)	41.86±11.14 <sup>b</sup>	27.08±5.90 <sup>a</sup>	34.07±11.80 <sup>a</sup>	<0.05
	N (%)	N (%)	N (%)	
Cinsiyet (erkek/kadın)	49/1 (%98/2)	49/1 (%98/2)	58/1 (%98.30/1.69)	>0.05
Medeni durumu	23/27	11/39	27/32	
Bekar/evli	(%46/54)	(%22/78)	(%45.76/54.23)	<0.05
Kullanılan maddeler				
Esrar	-	24 (%48)	-	
Sentetik kannabinoid	-	26 (%52)	-	-

Sağlıklı kontrol grubunun hali hazırda ve özgeçmişinde tanı almış bir psikiyatrik hastalığı ve ek tıbbi hastalığı yoktu. Hesaplamalarda Ki-kare testi kullanılmıştır. Yaş satırı Ortalama ± Standart Sapma şeklinde, diğer satırlar N (%) olarak sunulmuştur. (ab): Satır olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir.

## İstatistiksel analiz

Katılımcılardan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde hazır istatistik yazılımı SPSS for Windows 22 paket programı (Statistical Package for Social Sciences for Windows 22, SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılmıştır. Katılımcıların demografik verileri sayı ve yüzde olarak, laboratuvar testlerinin sonuçları ortalama ve standart sapma olarak gösterildi. Hastaların demografik verilerinin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı.

Verilerin normallik dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan laboratuvar sonuçlarının karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) kullanıldı. Normallik dağılımına uymayan laboratuvar sonuçlarının analizinde Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmamız için hesaplanan p değerleri 0.05'den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza 159 kişi dahil edildi. Hasta grubunda 100 kişi (50 kişi AKB ve 50 kişi MKB tanılı hasta) ve 59 kişi de sağlıklı kontrol grubu olarak alındı. Katılımcıların genel özellikleri incelendiğinde; 156 kişi (%98.1) erkek, 3 kişi (%1.88) kadın idi. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 34.07±11.80 olarak hesaplandı. Tüm katılımcıların 98 kişi (%61.63) bekar iken, 61 kişi (%38.36) evli idi. Katılımcıların gruplar halinde ki kare testi ile incelenmiş demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Normal dağılıma uyan; hemoglobün, hematokrit, beyaz küre, platelet, nötrofil, eritrosit, platelet dağılım genişliği (PDW) değerlerinin dağılımı ANOVA testi ile incelenmiştir. Beyaz küre değeri gruplar arasında farklılık vermemiştir ( $p=0.824$ ). Hemoglobün ve hematokrit değeri için hasta grupları birbirinden farklı değil iken sağlıklı kontrollerden yüksek olarak hesap edilmiştir (Her iki değeri için de  $p<0.001$ ). Platelet değeri AKB hastalarında diğer iki gruptan düşük ( $p=0.016$ ) iken; eritrosit değeri MKB hastalarında diğer iki gruptan yüksek ( $p=0.008$ ) idi. MKB hastalarının nötrofil değeri sağlıklı kontrollerden düşük ( $p=0.042$ ); PDW değeri AKB hastalarının MKB hastalarına göre düşük ( $p=0.024$ ) hesaplandı (Tablo 2).

Normal dağılıma uymayan değişkenlerin (monosit, eozinofil, bazofil, lenfosit, RDW-standart sapma üzerinden yüzde hesabı olarak değeri (RDW-CV), RDW-standart sapma olarak değeri (RDW-SD), MPV, NLO, MLO, PLO) dağılımını incelemek için Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testlerinden yararlanılmıştır. RDW-CV değeri gruplar arasında farklılık vermemiştir ( $p=0.537$ ). Bazofil, RDW-SD ve MPV değerleri hasta grupları arasında farklı değil iken sağlıklı kontrollerden yüksek hesap edilmiştir (Sırası ile  $p$  değerleri;  $<0.001$ ,  $<0.001$  ve  $0.001$  idi). Monosit değeri AKB hastalarında sağlıklı kontrollerden yüksek idi ( $p=0.004$ ). Eozinofil ve lenfosit değerleri her iki hasta grubunda da sağlıklı kontrollerden yüksek idi (Her ikisi için de  $p<0.001$ ). Katılımcıların nicel değişkenlerinin dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2. Katılımcıların nicel değişkenlerinin dağılımı**

	Alkol Kullanım Bozukluğu Hasta grubu (N=50)	Madde Kullanım Bozukluğu Hasta grubu (N=50)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=59)	F	P
	Ort±S	Ort±SD	Ort±SD		
Hemoglobün	15.38±1.48 <sup>a</sup>	15.73±1.12 <sup>a</sup>	14.15±1.81 <sup>b</sup>	16.428	<0.001
Hematokrit	45.03±4.07 <sup>a</sup>	46.15±3.26 <sup>a</sup>	42.28±4.80 <sup>b</sup>	12.765	<0.001
Beyaz küre	8.45±2.38	8.19±1.84	8.41±2.45	0.193	0.824
Platelet	222.12±57.33 <sup>a</sup>	245.98±61.06 <sup>b</sup>	255.31±62.64 <sup>b</sup>	4.231	0.016
Nötrofil	4.90±1.80 <sup>ab</sup>	4.32±1.61 <sup>b</sup>	5.26±2.25 <sup>a</sup>	3.239	0.042
Eritrosit	4.94±0.51 <sup>a</sup>	5.22±0.42 <sup>b</sup>	4.99±0.50 <sup>a</sup>	5.029	0.008
PDW	12.33±1.83 <sup>a</sup>	13.50±2.36 <sup>b</sup>	13.30±2.50 <sup>ab</sup>	3.838	0.024
	SO	SO	SO	KWH	P
Monosit	94.90 <sup>a</sup>	78.28 <sup>ab</sup>	68.83 <sup>b</sup>	8.783	0.004
Eozinofil	84.43 <sup>a</sup>	104.52 <sup>b</sup>	55.47 <sup>c</sup>	31.429	<0.001
Bazofil	98.48 <sup>a</sup>	97.28 <sup>a</sup>	49.69 <sup>b</sup>	41.534	<0.001
Lenfosit	81.66 <sup>a</sup>	103.88 <sup>b</sup>	48.36 <sup>c</sup>	26.555	<0.001
RDW-SD	98.70 <sup>a</sup>	90.05 <sup>a</sup>	55.64 <sup>b</sup>	21.172	<0.001
RDW-CV	79.21	75.08	84.84	1.242	0.537
MPV	95.27 <sup>a</sup>	84.03 <sup>a</sup>	63.64 <sup>b</sup>	13.341	0.001
NLO	83.91 <sup>a</sup>	56.05 <sup>b</sup>	96.98 <sup>a</sup>	21.916	<0.001
MLO	93.40 <sup>a</sup>	63.41 <sup>b</sup>	82.70 <sup>a</sup>	10.930	0.004
PLO	69.21 <sup>a</sup>	62.23 <sup>a</sup>	104.20 <sup>b</sup>	26.497	<0.001

Tabloda verilen kısaltmalar: PDW: Platelet Distribution Width; RDW-SD: Kırmızı kan hücrelerinin hücre boyutunun standart sapma olarak değeri, RDW-CV: Kırmızı kan hücrelerinin hücre boyutunun standart sapma üzerinden yüzde hesabı olarak değeri, MPV: Ortalama platelet hacmi; NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma; SO: Sıra Ortalaması; KWH: Kruskal Wallis H testi. Hesaplamalarda tablonun üstünde (hemoglobün, hematokrit, beyaz küre, platelet, nötrofil, eritrosit, PDW değerleri için) ANOVA kullanılırken, alt kısımda Kruskal-Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. (abc): Satır olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir. \* $p<0.05$ .

## TARTIŞMA

Çalışmamızda DSM-5 kriterlerine göre AKB ve MKB tanısı konulan hastaların NLO, MLO, PLO, PDW, RDW ve lökosit hücre düzeylerini sağlıklı kontroller

ve birbirleri ile karşılaştırarak inceledik. Sonuçlarımızda hemoglobün, hematokrit, bazofil, RDW-SD ve MPV değeri hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksekti. Beyaz küre ve RDW-CV değerleri gruplar arasında farklı değildi. AKB

hastalarında platelet değeri diğer iki gruptan düşük iken, eritrosit değeri MKB hastalarında diğer iki gruptan yüksek idi. MKB hastalarında NLO ve MLO diğer iki gruptan düşük iken; PLO her iki hasta grubunda da sağlıklı kontrollerden düşük olarak saptandı.

Literatürde AKB ve MKB hastalarında inflamasyon belirteçlerinin incelendiği çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkili olmuştur<sup>14,16,20,21,23-29</sup>. Yapılan bir çalışmada alkol, sentetik kannabinoid ve eroin kullanım bozukluğu hastalarının NLO ve C-reaktif Protein (CRP) değeri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda üç hasta grubunun da; NLO sağlıklı kontrollerden yüksek olarak hesap edilmiştir<sup>24</sup>. AKB hastalarında NLO yüksekliğinin alkolik karaciğer hastalığı ve diğer alkol ile ilişkili komplikasyonlar ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir<sup>25</sup>. Kokain kullanım bozukluğu olan hastalarda NLO önemli ölçüde yükseldiği saptanmıştır. Aynı çalışmada kokain kullanımının nötrofil fagositoz kapasitesini değiştirebildiği gösterilmiştir<sup>16</sup>. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; hastaların NLO sağlıklı kontrollerden yüksek saptanmıştır<sup>23</sup>. Literatürde kannabinoidlerin immun sistem üzerindeki etkileri çelişkili olarak bildirilmiştir<sup>26-28</sup>. Kannabinoidler genel olarak; kannabinoid reseptör 1 (CB1) ve kannabinoid reseptör 2 (CB2) olmak üzere iki farklı reseptör üzerinden etkilerini göstermektedir. CB2 reseptörünün immün dokularda lokalize olduğu ve CB2 reseptörleri aracılığı ile immün baskılanmanın tetiklenebildiği gösterilmiştir<sup>26</sup>. Bu durumun tersini bildiren çalışmalarda yapılmıştır. Yani farklı kannabinoid çeşitlerinin, endokannabinoid reseptör sistemi ile immün sistemi aktive edebileceği gösterilmiştir<sup>27</sup>. Alkol içinde benzer bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. Alkol kullanımının direk ya da indirek yollar ile kan hücreleri ve fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca alkol kullanımının kan hücrelerinin hematopoezini bozduğu saptanmıştır<sup>14</sup>. Uzun yıllar alkol kullanımı olan hastaların nötrofil fonksiyonlarının bozulduğu ve enfeksiyona açık hale geldikleri tespit edilmiştir<sup>14,29</sup>. Bizim sonuçlarımızda ise; esrar veya sentetik kannabinoid kullanımı olan MKB hastalarımızın ve AKB hastalarının tek tek incelenmesinde lökosit düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Lenfosit, eozinofil, bazofil, monosit değerlerinin hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir. Lökositlerden sadece nötrofil değeri MKB olan hastalarda sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. NLO ise MKB hastalarında düşük olarak saptandı. Elde edilen bu

sonuçlar ile alkol/madde kullanımına bağlı inflamasyon parametrelerinde değişiklik, nötrofil sayı ve belki fonksiyonlarında bozulma olabileceği düşünülmüştür.

Ucuz ve kolay ölçülebilen, kronik düşük dereceli inflamasyon göstergesi olan platelet fonksiyonları ve PLO psikiyatri hastalıklarında daha az çalışmada yer bulmuştur. Alkol/madde kullanım bozukluğu tanılı hastalarda ise çok daha kısıtlı çalışılmıştır<sup>19,20,23,30-32</sup>. Literatürde sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada; hastaların PLO sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır<sup>23</sup>. Benzer şekilde esrar kullanımı olan hastalarda da PLO sağlıklı kontrollerden farklı saptanmamıştır<sup>20</sup>. Başka bir çalışmada ise sentetik kannabinoid kullanımı sonrası idiyopatik trombositopenik purpuranın tetiklendiği olgu sunumu olarak yapılmıştır<sup>30</sup>. Çalışmalarda elde edilen sonuçlardan farklı çeşit kannabinoidlerin farklı sistemler üzerinden etki etmesinin rolü olabileceği düşünülmektedir<sup>23,28</sup>. Ek olarak sentetik kannabinoidlerin platelet fonksiyonları üzerine olan etkisi uyarıcı mı yoksa baskılayıcı mı açık değildir. Endokannabinoid reseptör agonistlerinin platelet aktivasyon ve agresyonunu azalttığı gösterilmiştir<sup>31</sup>. Hatta medikal tedavide antitrombolitik olarak kullanılabileceği dahi öne sürülmüştür<sup>32</sup>. Alkol kullanımının platelet agregasyonunu azalttığı<sup>29</sup>, platelet apoptozisini indüklediği bildirilmiştir<sup>33</sup>. Hatta kan alkol düzeyi yüksek travma hastalarında venöz tromboembolizm insidansının az olduğu saptanmıştır<sup>34</sup>. Literatürde AKB tanılı hastaların sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; hasta grubunun PLO sağlıklı kontrollerden düşük olarak tespit edilmiştir<sup>21</sup>. Bizim sonuçlarımızda da benzer şekilde platelet değeri AKB hastalarında diğer iki gruptan düşük bulunmuştur. MKB olan hastalarda da platelet değeri sağlıklı kontrollerden düşük fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık vermemiştir. Her iki hasta grubunda da platelet sayısı düşük, lenfosit sayısı fazla olduğu için PLO düşük olarak hesap edilmiştir. Hastaların platelet sayılarındaki bu azalmanın kanama riski açısından da akılda tutulması gereken bir durum olduğu düşünülmektedir.

Kronik periferik inflamasyon göstergesi olarak MLO psikiyatri hastalarında daha az çalışmada yer bulmaktadır. Bizim sonuçlarımızda MKB hastalarında MLO diğer iki gruptan düşük saptanmıştır. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmada MLO incelenmemiş, fakat hastaların monosit değeri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur<sup>23</sup>. Esrar kullanım

bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmada hastaların hem monosit değerleri hem de MLO sağlıklı kontrollerden yüksek saptanmıştır<sup>20</sup>. Alkol kullanımı olan hastalarda yürütülen çalışmada ise; hastaların monosit-makrofaj sistemi ile eradike edilen hastalıklara açık hale geldiği bildirilmektedir<sup>29</sup>. Literatürde AKB hastaları ile yapılan bir çalışmada; hastaların MLO sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamış iken<sup>14</sup>, başka bir çalışmada ise MLO ve monosit değerleri kontrollerden yüksek saptanmıştır<sup>35</sup>. Bizim sonuçlarımızda ise monosit değeri her iki hasta grubunda yüksek saptanmış olsa da; sadece AKB hastalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vermiştir. MLO ise; MKB hastalarında diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bu durum lenfosit sayısındaki artışa bağlı ortaya çıkan bir sonuç olarak değerlendirilmiştir ve inflamatuvar yanıtın aktive olması ile ilişkilendirilmiştir.

Son olarak hemoglobinin, hematokrit, beyaz küre, eritrosit, RDW, RDW-CV, RDW-SD, MPV ve PDW değerleri üzerinde daha az çalışma yapılan parametrelerdir. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu hastaları ile yürütülen bir çalışmada hemoglobin, hematokrit ve eritrosit değeri sağlıklı kontrollerden farklı tespit edilmemiştir<sup>23</sup>. AKB hastaları ile yapılan bir çalışmada hemoglobin değeri kontrol grubundan farklı değil iken<sup>35</sup>; başka bir çalışmada düşük hesap edilmiştir<sup>21</sup>. S+ sonuçlarımızda ise; hemoglobin, hematokrit her iki hasta grubunda da yüksek saptanmıştır. Eritrosit ise sadece MKB hastalarında yüksek idi. Literatürde bazı psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde platelet aktivitesi düzensizliğinin yeri olduğu bildirilmiştir<sup>36</sup>. Platelet aktivitesinde değişiklik olması serotoninin, plateletler üzerindeki 5-HT<sub>2</sub> reseptörüne bağlanmasına ve platelet agregasyonuna neden olan aracı maddelerin salınmasına yol açar. Bu durum da serotonin metabolizmasında anormalliğe yol açabilir<sup>14</sup>. Platelet aktivite ve reaktivitesi; MPV ve PDW ile değerlendirilebilmektedir. Platelet aktivitesini göstermede PDW değeri MPV değerine göre daha spesifiktir<sup>37</sup>. Sentetik kannabinoid kullanımı olan hastalar ile yürütülen çalışmada; PDW değeri sağlıklı kontrollerden farklı değil iken MPV değeri hastalarda yüksek saptanmıştır<sup>23</sup>. Alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda PDW ve MPV değeri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır<sup>21</sup>. Bizim sonuçlarımızda ise; PDW değeri AKB olan hastaların MKB olan hastalardan düşük fakat sağlıklı kontrollerden farklı değildi. MPV değeri ise; her iki hasta grubunda da yükselmişti. Her iki hasta grubunda da platelet değeri

düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık AKB hastalarında tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç platelet değeri ve platelet aktivitesindeki değişiklik ile serotonin metabolizmasında anormalliğe yol açıp<sup>23</sup>, AMKB gelişmesine katkıda bulunabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; retrospektif nitelikte olması, hasta ve kontrol grubunun inflamatuvar sitokinler ve CRP gibi parametrelerinin bulunmuyor olması sayılabilir. Bu durum elde ettiğimiz sonuçların yorumlanmasını sınırlamaktadır. Elde ettiğimiz bulguların önem kazanabilmesi için daha büyük örneklem gruplarında, hastaların madde kullanım dönemlerini ve remisyon dönemlerini de içeren parametrelerin değerlendirildiği çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak; AKB ve MKB (esrar ve sentetik kannabinoid kullanımı) tanısı konulan hastaların inflamatuvar parametrelerinin incelendiği çalışmamızda; beyaz küre ve RDW-CV değerleri gruplar arasında farklı değildi. Hemoglobin, hematokrit, bazofil, RDW-SD ve MPV değeri hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksekti. AKB hastalarında platelet değeri diğer iki gruptan düşük iken, eritrosit değeri MKB hastalarında diğer iki gruptan yüksek idi. MKB hastalarında NLO ve MLO diğer iki gruptan düşük iken; PLO her iki hasta grubunda da sağlıklı kontrollerden düşük olarak saptandı. Tüm elde ettiğimiz sonuçlar ışığında AMKB oluşumu ve kliniğinde bazı inflamatuvar parametrelerinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu durumun tersi de akılda tutulmalıdır; yani AMKB olanlarda inflamatuvar parametrelerdeki değişikliklere bağlı oluşabilecek komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: MK; Veri toplama: MK, BD; Veri analizi ve yorumlama: BD; Yazı taslağı: FÖ, MK; İçeriğin eleştirel incelenmesi: FÖ, MK, BD; Son onay ve sorumluluk: MB, FÖ, BD; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: MK, FÖ, BD; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik Onay:** Bu çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Girişimsel Olmayan Yerel Etik Kurulu'ndan 20-KAEK-147 proje numarası ile onay alınmıştır. Toplantı sayı numarası: 83116987-803; toplantı tarihi: 09.06.2020; toplantı no: 2020/08, kararın çıkış tarihi: 09.10.2020'dir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : MK; Data acquisition: MK, BD; Data analysis and interpretation: BD; Drafting manuscript: FÖ, MK; Critical revision of manuscript: MK, FÖ, BD; Final approval and accountability: MB, FÖ, BD; Technical or material support: -; Supervision: MK, FÖ, BD; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** The study was approved by Gaziosmanpaşa University Clinical Research Ethics Committee (Date-Decision number: 20-KAEK-147; Meeting issue number: 83116987-803; meeting date: 09.06.2020; meeting number: 2020/08, decision release date: 09.10.2020.).

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.  
**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

- Harris MG, Bharat C, Glantz MD, Sampson NA, Al Hamzawi A, Alonso J et al. World Health Organization's World Mental Health Surveys collaborators. Cross-national patterns of substance use disorder treatment and associations with mental disorder comorbidity in the WHO World Mental Health Surveys. *Addiction*. 2019;114:1446-59.
- Degenhardt L, Glantz M, Evans Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Thornicroft G et al. Estimating treatment coverage for people with substance use disorders: an analysis of data from the World Mental Health Surveys. *World Psychiatry*. 2017;16:299-307.
- World Health Organization and Research for International Tobacco Control. WHO report on the global burden of disease: 2008 update. Geneva, World Health Organization, 2008.
- Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2015;10:e0116820.
- Prom-Wormley EC, Ebejer J, Dick DM, Bowers MS. The genetic epidemiology of substance use disorder: a review. *Drug Alcohol Depend*. 2017;180:241-59.
- Jaffe JH, Anthony JC. Substance-related disorders: introduction and overview. In Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th ed. (Eds HI Sadock, VA Sadock): Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2005;1137-67.
- Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013;170:834-51.
- Annette-Akgür S. Esrar ve Kannabinoidler. Bağlılık yapan maddeler ve toksikoloji kitabı. Editör, Akgür SA, Coşkunol H. İzmir, Ege Üniversitesi. 2014;85-96.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56:3-8.
- Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44:973-82.
- Muneer A. Bipolar disorder: role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig*. 2016;13:18-33.
- Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacol*. 2017;42:254-70.
- 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;36:217-21.
- 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;39:647-59.
- Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review. *Nord J Psychiatry*. 2017;71:509-12.
- Soder HE, Berumen AM, Gomez KE, Green CE, Suchting R, Wardle MC et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in older adults with cocaine use disorder as a marker of chronic inflammation. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18:32.
- Demir B, Kocamer Sahin S, Ozsoy F, Altindag A, Elboga G. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in methamphetamine use disorder. *Psychiatr Clin Psychopharmacol*. 2021;31:34-39.
- Omar YA, Randhawa T, Attar B, Agrawal R, Wang Y, Richardo R et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with severe alcoholic hepatitis. *Cureus*. 2019;11:e6141.
- Cicek E, Demirel B, Cicek IE, Kırac AS, Eren I. Increased neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in male heroin addicts: a prospective controlled study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16:190.
- Orum MH, Kara MZ. Monocyte-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in opioid use disorder and marijuana use disorder. *Dusunen Adam*. 2020;33:139-45.
- Orum MH, Kara MZ. Platelet to lymphocyte ratio (PLR) in alcohol use disorder. *J Immunoassay Immunochem*. 2020;41:184-94.
- Ballard HS. Alcohol, bone marrow, and blood. *Alcohol Health Res World*. 1993;17:310-15.
- Guzel D, Yazici AB, Yazici E, Erol A. Alterations of the hematologic cells in synthetic cannabinoid users. *J Clin Lab Anal*. 2017;31:e22131.
- Ozkan N, Sonmez MB, Durmus PT, Gorgulu Y, Çınar RK, Vardar ME. Elevated neutrophil lymphocyte ratio in patients with substance use disorders. *Eur Psychiatry*. 2017;41:872-73.
- Nand N, Malhotra P, Dhoot DK. Clinical profile of alcoholic liver disease in a tertiary care centre and its correlation with type, amount and duration of alcohol consumption. *J Assoc Physician India*. 2015;63:14-20.
- Fern Romero J, Velasco G, Tol Ramos JA, Guzm. Cannabinoid CB 2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28:39-45.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX.

- Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev.* 2010; 62:588-31.
28. Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, Korkut S, Gocer Y, Kucukibrahimoglu EE et al. Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *J Forensic Leg Med.* 2013;20:667-72.
29. Nakanishi N, Yoshida H, Okamoto M, Matsuo Y, Suzuki K, Tataru K. Association of Alcohol Consumption with White Blood Cell Count: A Study of Japanese Male Office Workers. *J Intern Med.* 2003;253:367-74.
30. Castaneira G, Rojas K, Galili Y, Field Z, Perez-Perez A, Madruga M et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura induced by synthetic cannabinoid. *J Addict Med.* 2019;13:235-36.
31. Brantl SA, Khandoga AL, Siess W. Mechanism of platelet activation induced by endocannabinoids in blood and plasma. *Platelets.* 2014;5:151-61.
32. De Angelis V, Koekman AC, Weeterings C, Roest M, de Groot PG, Herczenik E et al. Endocannabinoids control platelet activation and limit aggregate formation under flow. *PLoS One.* 2014;9:e108282.
33. Liu L, Chen M, Zhao L, Zhao Q, Hu R, Zhu J et al. Ethanol induces platelet apoptosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41:291-98.
34. Grigorian A, Gambhir S, Al-Khouja L, Gabriel V, Schubl SD, Nastanski F et al. Decreased incidence of venous thromboembolism found in trauma patients with positive blood alcohol concentration on admission. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2019;45:77-83.
35. Baykara S, Kaya Ş, Berk SS. Complete blood count parameters and lymphocyte-related ratios in patients with alcohol use disorder. *J Addict Depend.* 2019;20:206-13.
36. Gül IG, Eryılmaz G, Özten E, Sayar GH. Decreased mean platelet volume in panic disorder. *Neuropsychiatric Dis Treat.* 2014;10:1665.
37. Ransing RS, Patil B, Grigo O. Mean platelet volume and platelet distribution width level in patients with panic disorder. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8:174.