

Opiyat Kullanım Bozukluğu Hastalarında İnflamasyon: Nötrofil/Lenfosit, Monosit/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit, Monosit/Lenfosit Oranları ve Ortalama Trombosit Hacmi

Inflammation in Patients with Opiate Use Disorder: Neutrophil / Lymphocyte, Platelet / Lymphocyte, Monocyte / Lymphocyte Ratios and Mean Platelet Volume

Müberra Kulu ¹ , Filiz Özsoy ² , Bahadır Demir ³ 

1. Tokat Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Tokat

2. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

3. Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep

Abstract

Objective: The aim of this study was to retrospectively analyse the inflammation markers such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and monocyte-lymphocyte ratio (MLO), of the patients with opiate use disorder (OUD) by comparing them with healthy controls.

Method: 201 people (101 people OUD, 100 control) were included in the study. A demographic data form containing demographic data such as age and gender of all participants was created. Afterwards, laboratory parameters evaluated by complete blood count were examined.

Results: All participants were male and mean age 30.68 ± 10.60 . Hemoglobin values 14.78 ± 1.29 , hematocrit values 44.02 ± 3.70 for patients group. Erythrocyte 5.00 ± 0.39 and RDW-SD values 43.90 ± 4.26 ; These values were higher in patients than in healthy controls. NLR, MLR and PLR values were lower in the patient group compared to the controls.

Conclusion: There are changes in some inflammatory parameters in OUD patients. Complications that may occur due to these changes in inflammatory parameters; should be considered in both the treatment plan and the evaluation of the patient's symptoms.

Keywords: Opiate use disorder, inflammation, neutrophil/lymphocyte ratio

Öz

Amaç: Bu çalışmada; Opiyat Kullanım Bozukluğu (OpKB) tanılı hastaların nötrofil/lenfosit (NLO), trombosit/lenfosit (PLO), monosit/lenfosit (MLO) oranı gibi periferik inflamasyon belirteçlerini kontroller ile karşılaştırarak retrospektif incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya; 201 kişi (101 kişi OpKB ve 100 kontrol) alındı. Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet gibi demografik verilerini içeren demografik veri formu oluşturuldu. Sonrasında tam kan sayımı ile değerlendirilen laboratuvar parametreleri incelendi.

Bulgular: Tüm katılımcılar erkek ve yaş ortalaması $30,68 \pm 10,60$ idi. Hasta grubunun hemoglobin değeri $14,78 \pm 1,29$, hematokrit değeri $44,02 \pm 3,70$ olarak hesap edildi. Yine hastalarda eritrosit $5,00 \pm 0,39$ ve RDW-SD $43,90 \pm 4,26$ ile sağlıklı kontrollerden yüksekti. NLO, MLO ve PLO değerleri hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre düşük olarak hesap edildi.

Sonuç: OpKB hastalarında bazı inflamatuvar parametrelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar parametrelerindeki bu değişikliklere bağlı oluşabilecek komplikasyonlar; hem tedavi planı hem hastanın semptomlarının değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Opiyat kullanım bozukluğu, inflamasyon, nötrofil/lenfosit oranı

Giriş

Opiyatlar; ağrıyı dindirmede kullanılan, tarihin bilinen en eski ağrı kesicilerindendir. Yasal ilaç olarak sentezlenmiş olsalar da kısa sürede bağımlılık yapıcı etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (1, 2). Opiyat kullanımı; hastalar ve genel toplum için yanlış kullanım, kötüye kullanım, bağımlılık ve aşırı doz ile ölüm gibi riskler içermektedir (3, 4). 2015 yılında reçete edilen opiyatlara bağlı ölümler on beş bini aşmıştır (3). Hem reçete ile hem reçetesiz opiyat kullanımı alınan tüm önlemlere rağmen gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ek olarak opiyatların diğer maddelere göre daha hızlı bağımlılık geliştirmesi de ayrı bir problem olarak gösterilmektedir (5). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yürütülen bir çalışmada; 1975-2008 yılları arasında 12 yaş ve üzeri kişilerde reçeteli opiyat kullanımı %3,5'dan %9'a çıkmıştır (5, 6).

Opiyat Kullanım Bozukluğu (OpKB); kronik nörobiyolojik bir hastalık olup, eldeki veriler kısıtlı olsa da, genel kanı multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğudur. Genetik (7), çevresel (8), ailesel etmenler (9) ve kişilik özellikleri (10) gibi faktörlerin etiyolojide rolü olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (7-10). Ruhsal hastalıkların etiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda; inflamatuvar parametreleri ve inflamasyon süreci son yıllarda üzerinde en fazla durulan alanlardan biri haline gelmiştir (11-13). Basit kan tahlili ile değerlendirilebilen; kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve lökosit (nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil) değerleri inflamatuvar yanıtı göstermede oldukça yol gösterici parametrelerdir. Ayrıca; nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve monosit/lenfosit oranı (MLO) gibi belirteçler de kronik düşük dereceli inflamasyonu göstermede kullanılmaktadır (14). Literatür incelendiğinde alkol/madde kullanım bozukluğu (AMKB) hastalarında inflamasyonun rolü üzerine yapılan çalışmalar kısmen az sayıda ve sonuçlar da çelişkilidir (15-17). Bu çalışmalardan birinde kokain kullanım bozukluğu hastalarında NLO sağlıklı kontrollerden yüksek saptanmıştır (15). Metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalar ile yapılan bir çalışmada ise NLO ve PLO sağlıklı kontrollerden düşük hesap edilmiştir (16). OpKB hastaları ile yapılan farklı inflamasyon göstergelerinin incelendiği çalışmalardan birinde TNF- α ve matriks metalloproteinaz düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir (18). Başka bir çalışmada ise; OpKB hastalarında NLO ve MLO yükselmiş olarak saptanmıştır (19). İki çalışmada elde edilen sonuçlar; opioid reseptörlerin immun sistem ile ilişkisi ve immunomodulasyonda direk etkili oluşu ile açıklanmıştır. Opioid kullanımının da; bu mekanizma üzerinden immun cevabı direk etkilediği ve OpKB hastalarında inflamasyon sürecinin bozulabileceği gösterilmiştir (20).

Tüm bu bilgiler ışığında; OpKB hastalarında; kronik düşük dereceli inflamasyon göstergelerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında bozulmuş olacağı hipotezi kurulmuştur. Bu hipotez ile çalışmamızda OpKB hastalarında; ucuz, basit kan tahlili ile kolay ölçülebilen, kronik inflamasyon göstergeleri olan NLO, MLO, PLO, lökosit, platelet, RDW, RDV-SD, RDW-CV gibi belirteçlerin sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

Yöntem

Örneklem

Çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 20-KAEK-149 proje numarası ile onay alınmıştır (tarih 17.09.2020; sayı: 83116987-663). Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya; 01.10.2020-31.03.2021 tarihleri arasındaki Tokat Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi AMATEM (Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi) servisinde yatarak tedavi gören Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5) kriterlerine göre OpKB tanılı hastalar alınmıştır.

Çalışmamıza; genel durum düşüklüğü, medikal tedavi almasını gerektiren kronik hastalığı, böbrek-karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar ile bilinen malignite tanılı hastalar dahil edilmemiştir. Karaciğer-böbrek fonksiyonları hastanemiz laboratuvarı için referans aralığının dışında değer alan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tam kan sayımı parametrelerinde bozukluk olan (anemi, lökositoz, trombositopeni, trombositoz gibi) hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Hastane dosya sistemindeki kayıtlardan alkol ve/veya opiyat dışı

madde alımı olan hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Hasta grubunun hastaneye yattıkları ilk gün, arındırma tedavileri ya da başka bir medikal tedavi başlamadan önce kanları alınmıştır.

Psikiyatri polikliniğine iş başvurusu, askeri muayene, danışma amaçlı başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre psikiyatrik hastalığı ve alkol/madde alımı olmayan, demografik verilerle hasta grubu ile eşleşebilecek ve dahil edilme kriterlerini karşılayan kişiler kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmanın örneklem büyüklüğünü belirlemek için güç analizi yapıldı. Bu amaçla G*Power (Foul, Erdfelder, Lang ve Buchner. 2007) programı kullanılmıştır. Program ile tekrar ölçümler için bağımsız t testi yapıldı ve minimum örneklem büyüklüğü 0,54 etki büyüklüğü için %5 hata payı, %95 güven aralığı olarak hesaplandı. Opiyoid kullanıcılarında inflamasyonun araştırıldığı bir çalışmada, etki büyüklüğünün 0,54 ve örneklem büyüklüğünün 80 olduğu gözlenmiştir, buradan yola çıkılarak etki büyüklüğü belirlenmiştir.

Veri Toplama Araçları

Demografik veri formu: Bu form araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Katılımcıların yaş, medeni durum, cinsiyet ve çalışma durumu gibi demografik verilerini içermektedir. Ayrıca bu forma katılımcıların öncesinde psikiyatri tedavisi alıp almadıkları, AMATEM kliniğine yatışlarının olup olmadığı ve hangi maddeleri kullandıkları yazılmıştır.

Laboratuvar

Tüm katılımcıların antekubital venlerinden kan alınıp, alınan örnekler EDTA'lı tüplerde saklanmıştır. Tam kan sayımını değerlendirmek için Beckman Coulter LH 750 analizör (impedance method) kullanılmıştır. Tam kan sayımı sonucu ile elde edilen verilerden; nötrofil/lenfosit oranı (NLO), monosit/lenfosit (MLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) manuel olarak hesap edilmiştir.

Veri Analizi

Hazır istatistik yazılımı Statistical Package for Social Sciences for Windows 22, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS for Windows 22 paket programı) kullanılmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik dağılımları analiz edilmiştir. Cinsiyet, medeni durum ve çalışma durumu gibi kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verilip; karşılaştırmada Ki-kare testi kullanılmıştır. Yaş, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, lenfosit, eritrosit, platelet dağılım genişliği (PDW), RDW-standart sapma olarak değeri (RDW-SD) ve MPV gibi sayısal veriler ise ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik dağılımına uyan sayısal veriler Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) ile karşılaştırılmıştır. Buna göre; hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, lenfosit, eritrosit, PDW, RDW-SD ve MPV değerleri normal dağılıma uyduğu için One Way ANOVA kullanılarak analiz edilmiştir. Nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil, platelet, RDW-standart sapma üzerinden yüzde hesabı olarak değeri (RDW-CV), NLO, MLO ve PLO ise normal dağılıma uymayan değişkenlerdir. Normallik dağılımına uymayanlar bu değişkenler Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Hesap edilen p değerleri 0.05'den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışma için 166 hastanın dosya ve kayıtları incelendi. 42 kişinin karışık madde bağımlılığı (uçucu madde, alkol, metamfetamin/amfetamin gibi) olduğu için, 2 hasta genel durum düşüklüğü ile başka bölümde takipleri yapıldığından, 21 kişi de çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza toplamda 201 kişi; 101 kişi hasta grubunda ve 100 kişi kontrol grubunda alındı. Katılımcıların genel özellikleri incelendiğinde; hasta grubunun tamamı erkek olduğu için sağlıklı kontrol grubu da erkek cinsiyetten seçildi. Katılımcıların yaş ortalaması 30,68 (standart sapma=10,60) olarak hesaplandı. Tek tek gruplar incelendiğinde; hasta grubunun yaş ortalaması 28,24 (standart sapma=8,077) iken kontrol grubunun 33,57 (standart sapma=12,07) idi ($p=0,001$). Katılımcıların çoğunluğu 135 kişi (%67,16) bekar ve 110 kişi (%54,72) düzenli gelir getiren bir işte çalışmıyordu. Hasta grubunun opiyat harici başka madde

ve alkol kullanımı yoktu. Tüm katılımcıların ortalama 1 paket/gün sigara kullanımları vardı. Katılımcılara ait demografik özellikler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	Opiyat Kullanım Bozukluğu Grubu (N=101)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=100)	F	P
Yaş	28,84±8,07	33,57±12,07	20,856	0,000
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	101/0	100/0	-	-
Medeni durum				
Evli	26 (%25,74)	39 (%39)	24,340	0,000
Bekar	75 (%74,25)	61 (%61)		
Çalışma durumu				
Düzenli işte çalışan	20 (%19,80)	71 (%71)	21,861	0,000
Çalışmıyor	81 (%80,19)	29 (%29)		

Tabloda verilen değerler yaş için ortalama ± standart sapma olarak, diğer parametreler n (%) olarak hesap edilmiştir. p<0,05.

Tablo 2. Katılımcıların nicel değişkenlerinin dağılımı

	Opiyat Kullanım Bozukluğu grubu (N=101)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=100)		
	Ort±SD	Ort±SD	F	P
Hemoglobin	14,78±1,29	13,99±1,82	14,125	0,000
Hematokrit	44,02±3,70	42,05±4,78	8,383	0,004
Beyaz küre	8,37±2,59	8,40±2,44	0,026	0,873
Lenfosit	2,53±0,68	2,20±0,80	0,882	0,349
Eritrosit	5,00±0,39	4,99±0,50	7,348	0,007
PDW	14,18±2,26	13,40±2,39	0,238	0,626
RDW-SD	43,90±4,26	40,93±2,79	24,399	0,000
MPV	9,76±1,09	9,32±1,27	1,391	0,240
	SO	SO	MWU	P
Nötrofil	95,18	105,92	4462,50	0,189
Monosit	96,15	104,93	4560,50	0,283
Eozinofil	117,79	82,86	3253,00	0,000
Bazofil	124,71	75,80	2554,00	0,000
Platelet	88,91	112,33	3828,50	0,004
RDW-CV	91,82	109,35	4123,00	0,032
NLO	90,06	111,15	3945,00	0,010
MLO	88,45	112,79	3782,50	0,003
PLO	80,57	120,83	2987,00	0,000

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; MWU: Mann Whitney U testi ;

*p<0,05;

Hesaplamalarda tablonun üstünde (hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre, lenfosit, eritrosit, PDW, RDW-SD ve MPV değerleri için) ANOVA kullanılırken, alt kısımda (nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil, platelet, RDW-CV, NLO, MLO ve PLO değerleri için) Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, lenfosit, eritrosit, platelet dağılım genişliği (PDW), RDW-standart sapma olarak değeri (RDW-SD) ve MPV değerleri normal dağılıma uyduğu için ANOVA testi ile incelenmiştir. Beyaz küre, lenfosit, PDW ve MPV değerleri gruplar arasında farklılık vermemiştir ($p>0,05$). Hemoglobin, hematokrit, eritrosit ve RDW-SD değerleri hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olarak hesap edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 2).

Nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil, platelet, RDW-standart sapma üzerinden yüzde hesabı olarak değeri (RDW-CV), NLO, MLO ve PLO; normal dağılıma uymayan değişkenlerdir. Bu parametreler Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. Nötrofil ve monosit değerleri sayısal veri olarak hastalarda düşük olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır ($p>0,05$). Eozinofil ve bazofil değerleri hasta grubunda sağlıklı kontrollerden yüksek hesap edilmiştir ($p<0,05$). Platelet, RDW-CV, NLO, MLO ve PLO değerleri ise hasta grubunda kontroller ile karşılaştırıldığında düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

Opiyat kullanım bozukluğu tanılı hastalarda periferik inflamasyon parametrelerini incelediğimiz çalışmamızda; platelet değeri, NLO, MLO ve PLO sağlıklı kontrollerden düşük olarak saptanmıştır. Literatürde AMKB tanılı hastalarda inflamatuvar belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalarda sonuçlar çelişkili olmuştur (15-17). Alkol kullanımının direk ya da dolaylı olarak kan hücrelerinin yapısı ve fonksiyonlarını etkilediği, ek olarak alkolün kan hücrelerinin oluşumunu bozduğunu bildiren bir çalışma yapılmıştır (21). Kronik alkol kullanımı olan hastaların nötrofil yapı ve fonksiyonlarının bozulduğu, bu şekilde de enfeksiyon hastalıklarına açık hale geldikleri gösterilmiştir (21,22). Kokain kullanım bozukluğu olan 50-65 yaş arası hastalarda NLO değerinin yükseldiği literatürde bir çalışma ile gösterilmiştir. Aynı çalışmada kokain kullanımına bağlı nötrofil fagositoz kapasitesinin değiştiği bildirilmiştir (15). Opiyat kullanım bozukluğu tanılı hastalarda periferik inflamasyon belirteçlerinin incelendiği farklı zamanlarda yürütülen iki ayrı çalışmada; hasta grubunda NLO kontrollerden yüksek olarak hesap edilmiştir (19,23). OpKB hastalarında yapılan başka bir çalışmada; NLO kontrollerden farklı bulunmamıştır (24). Bizim sonuçlarımızda ise; nötrofil ve lenfosit değerleri kontrollerden istatistiksel olarak farklı olmasa da NLO kontrollerden düşüktü.

Santral sinir sisteminde yer alan ve psikiyatrik hastalıkların gelişmesinde rolü olan serotonin isimli nörotransmitterin platelet agregasyonunda ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Böylelikle bazı psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde platelet aktivitesindeki düzensizliğin yeri olduğu bildirilmiştir (25). Kan platelet düzeyleri ve PLO; ucuz, kolay ölçülebilen, kronik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabilen parametrelerdir. Literatürde bu değerler AMKB tanılı hastalarda çok daha kısıtlı çalışmada yer bulmuştur (23,24,26-29). Literatürde esrar kullanım bozukluğu ve sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda yürütülen iki ayrı çalışmada; hastaların PLO ve platelet düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır (24, 26). Benzer şekilde yine OpKB tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada; hasta grubu ve kontrollerin PLO değerleri farklı olmasa da; platelet değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek hesap edilmiştir (19). Bizim sonuçlarımızda ise bu çalışmadan farklı olarak; platelet ve PLO değerleri kontrollerden düşük bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuçta, hastaların alındığı dönem ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri gibi parametrelerin etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu alanda daha fazla hasta sayısı ile hastalığın farklı dönemlerini de içine alacak şekilde çalışmalar yapılmasının sonuçların genelleyip, yorumlayabilmek açısından katkısı olacaktır. Literatürde bildirilen platelet fonksiyonları ve aktivitesi; MPV ve PDW ile değerlendirilmektedir (25). Sentetik kannabinoid kullanımı olan hastalar ile yürütülen bir çalışmada MPV değerleri sağlıklı kontrollerden yüksek hesap edilmiştir (26). Esrar ve sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise MPV değerleri kontrollerden yüksek bulunmuştur (30). OpKB hastaları ile yapılan başka bir çalışmada ise; MPV değerleri kontrollerden farklı bulunmamıştır (19). Bizim sonuçlarımızda benzer şekilde MPV ve PDW değerleri kontrollerden farklı saptanmamıştır.

Psikiyatri hastalarında; kronik düşük dereceli inflamasyonun göstergesi olarak kullanılan MLO değeri AMKB tanılı hastalarda daha az çalışmada yer bulmuştur (21,22,25,26). Esrar kullanım bozukluğu tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların MLO değeri sağlıklı kontrollerden yüksek saptanmıştır (21). Sentetik

kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda yürütülen bir çalışmada MLO incelenmemiş, fakat hastaların monosit değeri sağlıklılardan yüksek bulunmuştur (22). Opiyat kullanım bozukluğu tanılı hastalar ile yapılan iki ayrı çalışmanın birinde MLO sağlıklı kontrollerden yüksek iken (19); diğerinde ise düşük (21) olarak hesap edilmiştir (19,21). Bizim sonuçlarımızda MLO kontrollerden düşük saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar ve bizim elde ettiğimiz sonuçlar literatüre önemli katkılar sağlamakla birlikte, OpKB hastalarında inflamasyonun gösterilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gerek vardır.

Son olarak hemoglobin, hematokrit, eritrosit, eozinofil, bazofil, RDW-SD, beyaz küre, lenfosit, nötrofil, monosit, PDW, MPV ve RDW-CV değerleri üzerinde daha az çalışma yapılan ve elde edilen sonuçlar da çelişkili olan parametrelerdir. AKB hastaları ile yapılan iki ayrı çalışmada ortak olarak hemoglobin, platelet ve MPV değeri sağlıklı kontrollerden farksız iken, eritrosit değeri kontrollerden düşük tespit edilmiştir (21,34). Bu iki çalışmada birbirinden farklı olarak birinde beyaz küre değeri kontrollerden yüksek (34), diğerinde kontrollerden farksız olarak saptanmıştır (21). Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu tanılı hastalarda hemoglobin, hematokrit ve eritrosit değeri sağlıklı kontrollerden farksız bulunmuştur. Aynı çalışmada; beyaz küre, MPV, RDW-CV, monosit, nötrofil değeri ise kontrollerden yüksek saptanmıştır (31). Literatürde opiyatların doğal öldürücü hücreler (NK) gibi faaliyet göstererek lenfosit proliferasyonunu arttırdığı ve nitrik oksidi azalttığı bildirilmiştir (21, 35). Hatta eski tarihli yapılan bir çalışmada opiyatların monosit kemotaksisini deprese ettiği/bozduğu gösterilmiştir (36). Son yıllarda OpKB tanılı hastalara ile yapılan iki ayrı çalışmanın birinde; hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, monosit değerleri kontrollerden farklı bulunmamış iken (21); diğer çalışmada yüksek olarak hesaplanmıştır (19). Bizim sonuçlarımızda ise; hemoglobin hematokrit, eritrosit, eozinofil, bazofil ve RDW-SD değerleri hasta grubunda kontrollerden yüksek saptanmıştır. Beyaz küre, lenfosit, nötrofil, monosit, PDW ve MPV gruplar arasında farklı bulunmamıştır.

Çalışmamız bazı kısıtlılıklar göz önüne alınıp değerlendirilmelidir. Kısıtlılıklardan ilki; çalışmanın retrospektif nitelikte olması ve katılımcı sayısının görece yetersiz oluşudur. Hasta ve kontrol grubunun inflamatuvar sitokinleri, ferritin ve CRP gibi inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmemesi kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Ek olarak grupların beslenme ve egzersiz alışkanlıklarının sorgulanmaması da kısıtlılıklar arasındadır. Son olarak sigara kullanımı gruplar arasında benzer olsa da; bire bir alınan yıl, aldığı sayı, içilen sigara türü gibi alanlarda bir birine denk gruplar oluşturularak yapılacak çalışmalar ile daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir. Bu kısıtlılık alanları elde ettiğimiz sonuçların yorumlanmasını ve genellemesini sınırlamaktadır. Elde ettiğimiz bulguların önem kazanabilmesi için daha büyük örneklem gruplarında ve daha geniş çalışmalar yapılmasına gerek vardır.

Sonuç olarak opiyat kullanım bozukluğu hastalarının inflamatuvar parametrelerinin incelendiği çalışmamızda; elde ettiğimiz sonuçlar ışığında OpKB hastalığının kliniğinde bazı periferik inflamasyon parametrelerinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca inflamatuvar parametrelerindeki değişikliklere bağlı oluşabilecek komplikasyonlarda hem tedavi planı hem hastanın semptomlarının değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Tarabar AF, Nelson LS. The resurgence and abuse of heroin by children in the United States. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15(2): 210-215.
2. Bailey A, Yuferov V, Bendor J, et al. Immediate withdrawal from chronic "binge" cocaine administration increases mu-opioid receptor mRNA levels in rat frontal cortex. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 137(1-2): 258-262.
3. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths-United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(50-51): 1445-1452.
4. Webster LR. Risk factors for opioid-use disorder and overdose. *Anesth Analg* 2017; 125(5): 1741-1748.
5. Sharma B, Bruner A, Barnett G, Fishman M. Opioid use disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2016; 25(3): 473-487.
6. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the future national survey results on drug use, 1975-2010. Volume I, Secondary School Students. Institute For Social Research, The University of Michigan; Ann Arbor, Michigan, USA: 2011.

7. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005; 6(7): 521-532.
8. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1): 1-28.
9. Hawkins J, Catalano R, Miller J. Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: implications for substance abuse prevention. *Psychol Bull* 1992; 112(1): 64-105.
10. Meier A, Lambert-Harris C, McGovern M, et al. Co-occurring prescription opioid use problems and posttraumatic stress disorder symptom severity. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014; 40(4): 304-311.
11. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull* 2018; 44(5): 973-982.
12. Muneer A. Bipolar disorder: role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig* 2016; 13(1): 18-33.
13. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, et al. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(1): 254-270.
14. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(4): 217-221.
15. Soder HE, Berumen AM, Gomez KE, 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(1): 32-40.
16. Demir B, Kocamer-Sahin S, Ozsoy F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in methamphetamine use disorder. *Psychiatr Clin Psychopharmacol* 2021; 31(1): 34-39.
17. Omar YA, Randhawa T, Attar B, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with severe alcoholic hepatitis. *Cureus* 2019; 11(11): 6141-6151.
18. Salarian A, Kadkhodae M, Zahmatkesh M, et al. Opioid use disorder induces oxidative stress and inflammation: the attenuating effect of methadone maintenance treatment. *Iranian J Psychiatry* 2018; 13(1): 46-54.
19. Baykara S, Şirin Berk Ş, Kaya Ş, Ocak D. Evaluation of complete blood cell count parameters and lymphocyte-related ratios in patients with Opioid Use Disorder. *J Immunoassay Immunochem* 2022; 43(3): 259-270.
20. Fecho K, Maslonek KA, Dykstra LA, Lysle DT. Assessment of the involvement of central nervous system and peripheral opioid receptors in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276(2): 626-636.
21. Orum MH, Kara MZ. Platelet to lymphocyte ratio (PLR) in alcohol use disorder. *J Immunoassay Immunochem* 2020; 41(2): 184-194.
22. Nakanishi N, Yoshida H, Okamoto M, et al. Association of alcohol consumption with white blood cell count: A study of Japanese male office workers. *J Intern Med* 2003; 253(3): 367-374.
23. Cicek E, Demirel B, Cicek IE, et al. Increased neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in male heroin addicts: a prospective controlled study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018; 16(2): 190-196.
24. 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(2): 139-145.
25. 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(2): 174-178.
26. Guzel D, Yazici AB, Yazici E, Erol A. Alterations of the hematologic cells in synthetic cannabinoid users. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(6): 1-7.
27. Castaneira G, Rojas K, Galili Y, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura induced by synthetic cannabinoid. *J Addict Med* 2019; 13(3): 235-236.
28. Brantl SA, Khandoga AL, Siess W. Mechanism of platelet activation induced by endocannabinoids in blood and plasma. *Platelets* 2014; 5(3): 151-161.
29. De Angelis V, Koekman AC, Weeterings C, et al. Endocannabinoids control platelet activation and limit aggregate formation under flow. *PLoS One* 2014; 9(9): e108282..
30. Kulu M, Özsoy F, Demir B. Alkol ve madde kullanım bozukluğu tanılı hastalarda inflamasyon düzeyleri. *Çukurova Tıp Derg* 2021; 46(4): 1558-1565.
31. Marazziti D, Torrigiani S, Carbone MG, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in mood disorders. *Curr Med Chemistry* 2022; 29(36): 5758-5781..
32. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry* 2021; 30(1): 95-99.
33. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: a meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry* 2020; 21(5): 326-338.

34. 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(4): 206-213.
35. Fecho K, Nelson CJ, Lysle DT. Phenotypic and functional assessments of immune status in the rat spleen following acute heroin treatment. Immunopharmacology 2000; 46(3): 193-207.
36. Pérez-Castrillón JL, Pérez-Arellano JL, García-Palomo JD, et al. Opioids depress in vitro human monocyte chemotaxis. Immunopharmacol 1992; 23(1): 57-61.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar ICMJE'in bir yazarda bulunmasını önerdiği tüm ölçütleri karşılamışlardır

Etik Onay: Bu çalışma için ilgili Etik Kuruldan etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: All authors met criteria recommended by ICMJE for being an author

Ethical Approval: Ethical approval was obtained for this study from relevant Ethics Committee.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have declared that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support