



Ürik Asit Düzeyleri İki Uçlu Bozukluk ve Şizofrenide Sağlıklı Bireylerden Farklı mıdır?: Erkek Cinsiyette Klinik İyileşme ve Dönem Şiddeti ile İlişkisi

Are Uric Acid Levels Different from Healthy Subjects in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia?: Relationship Between Clinical Improvement and Episode Severity in Male Patients

Bülent Kadri GÜLTEKİN, Sermin KESEBİR, Sevgi Gül KABAK, Ferzan Fikret ERGÜN, Elif TATLIDİL YAYLACI

Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Giriş: Pürinerjik sistem işleyişindeki bozulma hem iki uçlu bozukluk (İUB), hem şizofreni tanılı olgularda gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı İUB ve şizofreni tanılı erkek olgularda manik dönem ve psikotik alevlenme sırasındaki ürik asit düzeylerinin, sağlıklı erkeklerden farklılaşp farklılaşmadığının araştırılmasıdır. İkinci olarak her iki tanı grubunda ürik asit düzeylerinin dönem şiddeti ile, ürik asit düzeylerindeki azalmanın klinik iyileşme ile ilişki gösterip göstermediğinin incelenmesidir.

Yöntem: Bu amaçla 55 İUB, 59 şizofreni tanılı olgu manik dönem ve psikotik alevlenme döneminin başında, 1., 2. ve 3. haftada YMDÖ ve PANSS ile değerlendirilmiş, plazma ürik asit düzeyleri ölçülmüştür. Kontrol grubu diğer iki gruba yaş ortalaması benzer, önceki tanı ve tedavi öyküsü olmayan ve şimdiki psikiyatrik yakınması bulunmayan 60 sağlıklı erkektir. Plazma ürik asit düzeyleri 3000 devirli santrifüjde 15 dakika çevrilerek, -80 °C, mg/dl cinsinden kaydedilmiştir.

Bulgular: Hem İUB hem şizofreni tanılı erkek olgularda manik dönem ve psikotik alevlenme sırasındaki ürik asit düzeyleri sağlıklı erkeklerden yüksek bulundu ($f=6.122$, $p=0.027$). İUB tanılı erkeklerde yinelenen ölçümler arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesi ile) başlangıç ile 1. hafta ürik asit düzeyleri arasında saptandı ($p<0.001$). Her dört ölçüm için YMDÖ ve PANSS puanları ile ürik asit düzeyleri arasında bir korelasyon gösterilemedi.

Sonuç: İUB ve şizofreni tanılı erkek olgularda manik dönem ve psikotik alevlenme sırasındaki ürik asit düzeyleri birbiri ile benzer olup, sağlıklı erkeklerden yüksektir. Her iki grupta ürik asit düzeyleri ile dönem şiddeti arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Ancak İUB tanılı olgularda ürik asit düzeylerinde başlangıç ve birinci hafta arasındaki azalma, klinik iyileşme ile ilişkili görünmektedir. (Nöropsikiyatri Arşivi 2014; 51: 229-232)

Anahtar kelimeler: İki uçlu bozukluk, şizofreni, ürik asit

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Introduction: Purinergic system dysfunction has been shown both in patients with bipolar disorder (BD) and those with schizophrenia. The aim of this study was to evaluate whether uric acid levels in male BD patients with manic episode and schizophrenia patients with psychotic relapse differ from healthy male subjects. Secondly to assess whether uric acid levels in both patient groups correlate with episode severity and if a decrease in uric acid levels correlate with clinical improvement.

Method: A total of 55 BD patients with manic episode and 59 schizophrenic patients with psychotic relapse were evaluated at baseline and at weeks 1, 2, 3 using the Young Mania Rating Scale (YMRS) and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and their plasma uric acid levels were measured. 60 age-matched healthy males without history of any previous or current psychiatric diagnosis and treatment constituted the control group. In order to determine plasma uric acid levels, blood samples were centrifuged at 3000 x g for 15 minutes, stored at -80 °C and measured in milligrams per deciliter.

Results: Uric acid levels in both patient groups with manic episode and psychotic relapse were found higher than in healthy controls ($f=6.122$, $p=0.027$). The difference between repeated measurements of uric acid levels in BD patient group was found to be between baseline and first week measurements (after Bonferroni correction) ($p<0.001$). No correlation was found between YMRS and PANSS scores and uric acid levels at 4 assessment times.

Conclusion: Uric acid levels in male BD and schizophrenia patients with manic episode and psychotic relapse were similar with each other, and higher than in healthy males. No correlation was found between uric acid levels and episode severity in both groups. However, for patients with BD, a decrease in uric acid levels between baseline and first week seems to be correlated with clinical improvement. (Archives of Neuropsychiatry 2014; 51: 229-232)

Key words: Bipolar disorder, schizophrenia, uric acid

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Dr. Bülent Kadri Gültekin, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
Gsm: +90 532 620 80 90 E-posta: gultekinb@yahoo.com **Geliş tarihi/Received:** 07.09.2012 **Kabul tarihi/Accepted:** 04.12.2012
© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

Giriş

Ürik asit pürin katabolizmasının son ürünü olup, ksantin dehidrogenaz tarafından üretilmektedir. Ürik asitin artmış düzeyleri hızlanmış pürinerjik dönüşüm ve azalmış adenozerjik ileti anlamına gelmektedir (1). Adenozerjik reseptörler merkezi sinir sisteminde (MSS) nörotransmitter salınımını inhibe ederek hücrel uyarılabilirliği sınırlandırmaktadır.

Pürinerjik sistemin duyudurum, motor aktivite, bilişsel işlev, uyku ve davranışın düzenlenmesinde rolü vardır (2). Pürinerjik sistem işlev bozukluğu ile karakterli Lesh-Nyhan sendromu, ürik asitin aşırı üretildiği disinhibisyon durumlarına örnek gösterilebilir. Herhangi bir psikiyatrik tanı bulundurmamayan bireylerde artmış ürik asit düzeyleri, yüksek dürtüsellik, hipertimik ve irritabl mizaç özellikleri ile birtelikel göstermektedir (3).

Giderek artan sayıda kanıt pürinerjik sistem işlev bozukluğunun hem İUB hem de şizofreni patofizyolojisi ve tedavisinde rolü olduğunu göstermektedir (4,5). Ancak hem süregen İUB hem ilk epizot mani olgularında gösterilen artmış ürik asit düzeylerine karşılık, hem süregen hem yeni tanı almış şizofreni olgularında ürik asit düzeyleri sağlıklı bireylerden düşük bulunmuştur (6,7,8,9,10,11). Klinik uygulamamızda, psikotik alevlenme ile gelen şizofreni tanılı olgularda saptadığımız artmış ürik asit düzeyleri, bu bulgularla uyuşmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı İUB ve şizofreni tanılı erkek olgularda manik dönem ve psikotik alevlenme sırasındaki ürik asit düzeylerinin sağlıklı erkeklerden farklılaşıp farklılaşmadığının araştırılmasıdır. İkinci olarak her iki tanı grubunda ürik asit düzeylerinin dönem şiddeti ve klinik iyileşme ile ilişki gösterip göstermediğinin incelenmesidir.

Yöntem

Örnekleme

Bu amaçla acil servisten yataklı servimize kabul edilen ve yakınları tarafından bilgilendirilmiş onam formu imzalanan, DSM-IV'e göre İUB, manik dönem tanılı, psikotik bulgulu 55 olgu ve şizofreni tanılı 59 olgu ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Gut, kronik inflamatuvar hastalık ya da hiperürisemiyle ilişkili diğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmediler. Kontrol grubu diğer iki gruba yaş ortalaması benzer, önceki tanı ve tedavi öyküsü olmayan ve şimdiki psikiyatrik yakınması bulunmayan 60 sağlıklı erkektir. Araştırmada rutin hasta takiplerinde kullanılan haftalık ölçek ve laboratuvar verileri kullanıldı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır.

Ölçekler

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-I)

Olgularda birinci eksen psikiyatrik bozuklukları DSM-IV'e göre araştırmak üzere First ve ark. (12) tarafından hazırlanan formun, dilimizdeki geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve ark. (13) tarafından yapılmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Olgularda tedavi öncesi manik belirtilerin şiddetinin ve iyilik döneminde iyilik halinin gösterilmesi için kullanılmıştır. Görüşmeci tarafından doldurulan bu ölçek Young ve ark. (14) tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve ark. (15) tarafından yapılmıştır.

Pozitif ve Negatif Belirti Değerlendirme Ölçeği (PANSS)

Kay ve ark. tarafından geliştirilen 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (16). Otuz psikiyatrik parametreden yedisi pozitif belirtiler alt ölçeğine, yedisi negatif belirtiler alt ölçeğine ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları (17) tarafından yapılmıştır. PANSS Türkçe versiyonu için iç tutarlılık 0,71-0,75 arasında, sınıf içi korelasyon katsayısı 0,96 ve yapı geçerliliğinde pozitif ve negatif alt ölçeklerin korelasyon katsayısı -0,41 olarak hesaplanmıştır.

Uygulama

Tanımlar DSM IV'e göre (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, 4. baskı) SCID-I (Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme) kullanılarak erkek psikiyatri servisinde çalışan psikiyatristler tarafından kondu. Olgular servise kabul edildikleri sırada (manik dönem ve psikotik alevlenme döneminin başında) ve tedavi başlanmasının 1., 2. ve 3. haftalarında İUB hastaları YMDÖ, şizofreni hastaları ise PANSS ile değerlendirildi, plazma ürik asit düzeyleri ölçüldü. Plazma ürik asit düzeyleri 3000 devirli santrifüjde 15 dakika çevrilerek, -80 °C'de, mg/dl cinsinden kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri bilgisayar ortamında ve SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Aynı olgularda tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında yinelenen ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA), fark saptanması durumunda bonferroni düzeltmeli t testi yapıldı. Bağlıntı analizinde Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Tüm testler iki uçlu olup tüm analizler için p<0,05, Bonferroni düzeltmesi uygulanan Tablo 2 ve 3'deki testlerde ise p<0,012 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. İki uçlu bozukluk, şizofreni tanılı olgular ve sağlıklı bireylerde yaş, hastalık süresi ve tedavi başlangıcındaki ürik asit düzeyleri

	İUB (s=55)	Şizofreni (s=59)	Kontrol (s= 60)	Analiz	
				f/t	p
Yaş (ort±ss)	37,9±11,9	40,3±11,5	34,2±10,3	0,880	0,650*
Hastalık süresi (yıl), (ort±ss)	12,5±6,3	14,1±8,7	-	0,248	0,805**
Ürik asit düzeyi (ort±ss)	6,06±1,48	5,55±1,89	4,4±0,9	6,122	0,027*

*Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), **Student t testi

Bulgular

Hem İUB hem şizofreni tanılı erkek olgularda manik dönem ve psikotik alevlenme sırasındaki ürik asit düzeyleri sağlıklı erkeklerden yüksek bulundu ($f=6,122$, $p=0,027$), (Tablo 1). İUB ve şizofreni tanılı olgularda başlangıç ürik asit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,108$).

Başlangıç ve sonraki haftalardaki ürik asit düzeyleri arasındaki fark yinelenen ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA) ile değerlendirildi. İUB tanılı olgularda ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,015$), (Tablo 2). Daha sonra yapılan bonferroni düzeltmeli t testi sonucunda farkın başlangıç ile 1. hafta sonrasındaki ürik asit ölçümleri arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı ($p<0,001$). Ürik asit düzeyleri arasında 1. haftadan sonra da azalma görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,542$). YMDÖ puanlarındaki azalma ise 3. hafta sonrasındaki ölçümde anlamlılığını kaybetmiştir ($p=0,578$). Şizofreni tanılı olgularda başlangıç ve sonraki haftalarda ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. PANNS puanlarındaki azalma ise 1. hafta sonrasındaki ölçümde anlamlı bulundu ($p<0,001$), (Tablo 3).

Her dört ölçüm için YMDÖ ve PANNS puanları ile ürik asit düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı. İUB'de tedaviyle birlikte görülen haftalık YMDÖ seviyesindeki azalma ile ürik asit seviyesindeki azalma arasında da bir korelasyon gösterilemedi ($p>0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda İUB tanılı olgularda ürik asit düzeyleri yazınla uyumlu olarak sağlıklı bireylerden yüksek bulundu (6,7). İUB tanılı olgularda manik dönem tedavisinin başlangıcı ile birinci haftanın sonunda ölçülen ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı. Benzer bir fark YMDÖ puanlarında başlangıç, birinci ve ikinci hafta arasında izlenmiştir. Mani dönemindeki hastalarda başlangıçta ölçülen ile birinci hafta sonunda ölçülen ürik asit düzeyindeki azalma ile YMDÖ puanlarındaki azalma arasında bir ilişki mevcuttur. Bu durum ürik asitin manik döneme özgü durumsal bir belirteç

olabileceğinin ve klinik anlamlılığının altını çizmektedir. Machado-Vieira ve ark.'nın çalışmasında da benzer bir ilişki ortaya konmuştur (6). Diğer taraftan İUB tanılı olgularda ürik asit düzeyi ile YMDÖ puanları arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Bu bulgumuz İUB tanılı olgularda manik dönemde artmış olan ürik asit düzeyinin dönem şiddeti ile bağıntılı olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Nitekim Giacomo-Salvatore ve ark.'nın psikotrop ilaç kullanımı ve kronisite gibi karıştırıcı etkenlerin etkisini ortadan kaldırmak için ilk atak mani olgularını inceledikleri çalışmalarında da ürik asit düzeyleri manik dönem şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (7).

Ürik asitin artmış düzeyleri hızlanmış pürinerjik dönüşüm ve azalmış adenzinerjik ileti anlamına gelmektedir (1). Adenzinerjik reseptörler merkezi sinir sisteminde (MSS) nörotransmitter salınımını inhibe ederek hücrel uyarılabilirliği sınırlandırmaktadır. Ürik asit özellikle A1 reseptörlerinin düzenleyicisi olup, antikindling etkiden sorumludur. Adenzinerjik ileti ile manik belirtiler arasındaki temel ilişkinin bu olduğu düşünülmektedir (18). Nitekim lityumun ürik asit düzeylerini azaltıcı etkisi vardır (19). Diğer taraftan karbamazepinle benzer bir etki görülürken, sodyum valproatın ürik asit düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (20). Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada Machado-Vieira ve ark. (6) ksantin dehidrogenaz inhibitörü olan allopürinolün lityuma eklenerek kullanımının akut mani tedavisinde oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir.

Şizofreni'de pürinerjik sistem işlev bozukluğu ile ilgili yazın, hem süregen hastalığı olan hem de ilk epizot olgularda ürik asit düzeylerinin sağlıklı bireylerden düşük olduğu yönündedir (8,9,10,11). Bizim çalışmamızda psikotik alevlenme ile gelen şizofreni tanılı olgularda ürik asit düzeyleri, manik dönemdeki İUB tanılı olgularla benzer, sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuz ve yazınla olan tutarsızlık cinsiyetle ilgili olabilir. Nitekim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ürik asit düzeyleri sadece erkek cinsiyetten oluşan bir popülasyonda incelenmiştir. Erkeklerde ürik asit düzeyleri kadınlarda olduğundan daha yüksek bulunmaktadır (21). İkinci olarak bizim şizofreni tanılı olgularımız, hastalığın akut psikotik alevlenme evresinde olup, şiddetli pozitif psikotik bulguları olan, başlangıç PANSS puanları yüzün üzerinde

Tablo 2. İki uçlu bozukluk tanılı olgularda tedavi sürecinde haftalık ürik asit düzeyleri ve YMDÖ puanları

	Başlangıç (ort±ss)	1. hafta (ort±ss)	2. hafta (ort±ss)	3. hafta (ort±ss)	Analiz	
					f	p
Ürik asit	6,06±1,48	5,41±1,44	5,28±1,33	5,17±1,15	4,429	0,015*
YMDÖ	26,25±8,71	18,23±7,92	10,52±6,00	8,34±3,17	30,05	0,017*

*Yinelenen ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA)

Tablo 3. Şizofreni tanılı olgularda tedavi sürecinde haftalık ürik asit düzeyleri ve PANSS Puanları

	Başlangıç (ort±ss)	1. hafta (ort±ss)	2. hafta (ort±ss)	3. hafta (ort±ss)	Analiz	
					f	p
Ürik asit	5,55±1,89	4,93±1,23	5,03±1,03	4,88±1,07	2,093	0,152*
PANSS	109,84±30,5	88,84±29,2	75,03±26,3	66,42±16,1	23,56	0,026*

*Yinelenen ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA)

olan olgulardır. Çalışmamızda yazının aksine artmış olarak saptadığımız ürik asit düzeyleri, tanımlandığı şekliyle, şizofreni tanılı bir kısım olguya özgü olabilir.

Çalışmamızda şizofreni tanılı olgularda ürik asit düzeyleri başlangıçta ve tedaviyi izleyen haftalarda birbirinden farklı bulunmamıştır. Başlangıç ve birinci hafta arasında ürik asit düzeylerinde bir azalma gözlenmekte ise de aradaki fark anlamlılık düzeyinde değildir. Diğer taraftan PANSS puanlarında başlangıç ve birinci hafta arasında anlamlı bir düşme saptanmıştır. Bu bulgular psikotik alevlenme ile gelen şizofreni tanılı olgularda ürik asit düzeylerinin klinik iyileşme ile ilişkili olmadığı şeklinde yorumlanmalıdır. Buna ek olarak bu olgularda PANNS puanları ile ürik asit düzeyleri arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Bu bulgumuzla uyumlu olarak Yao ve ark.'nın (22) son çalışmasında, dört hafta süreyle herhangi bir antipsikotik ilaç kullanımının ardından ürik asit düzeylerinin ilk epizot şizofreni olgularında normale döndüğü, ancak süregelen hastalığı olan olgularda bunun olmadığı bildirilmiştir (11). Bir diğer çalışmada şizofreni tanılı olgularda ürikasit düzeylerindeki düşüklüğün ilaç kullanımından bağımsız olduğu haloperidol kullanmakta olan hastalarda gösterilmiştir (9). Bu durum haloperidolün antioksidan enzimler üzerine bir etkisinin olmayışı ile açıklanmıştır (8). Oysa zuklopentuksolün hipöüremik etkisi 1992'de Bloch ve ark. tarafından gösterilmiştir (23).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz ve yazının da desteklediği bulgulara göre, İUB tanılı erkek olgularda manik dönemde artmış ürik asit düzeyleri, dönem şiddetinden bağımsız ancak klinik iyileşme ile ilişkili görünmektedir. Süregelen hastalığı olan şizofreni tanılı erkek olgularda psikotik alevlenme sırasında artmış olduğu gösterilen ürik asit düzeyleri ise psikotik alevlenmenin şiddetinden ve iyileşmeden bağımsız, klinik anlamlılığa ulaşmayan bir bulgu gibi durmaktadır.

Kaynaklar

1. Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:575–590.
2. Jinnah HA. Lesch–Nyhan disease: from mechanism to model and back again. *Dis Model Mech* 2009; 2:116–121.
3. Lorenzi TM, Borba DL, Dutra G, Lara DR. Association of serum uric acid levels with emotional and affective temperaments. *J Affect Disord* 2009; 121:161–164.
4. Zarate CA Jr, Manji HK. Bipolar disorder: candidate drug targets. *Mt Sinai J Med* 2008; 75:226–247.
5. McQuillan A, Bass NJ, Choudry K, Puri V, Kosmin M, Lawrence J, Curtis D, Gurling HM. Case-control studies show that a non-conservative aminoacid change from a glutamine to arginine in the P2RX7 purinergic receptor protein is associated with both bipolar- and unipolar-affective disorders. *Mol Psychiatry* 2009; 14:614–620.
6. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, Cunha A, Souza DO, Zarate CA Jr, Kapczinski F. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1237–1245.
7. Salvatore G, Viale CI, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, Souza DO, Zarate CA Jr, Machado-Vieira R. Increased uric acid levels in drug-naïve subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:819–821.
8. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 80:29–39.
9. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 97:137–151.
10. Reddy RD, Keshavan MS, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62:205–212.
11. Yao JK, Dougherty GG Jr, Reddy RD, Keshavan MS, Montrose DM, Matson WR, Rozen S, Krishnan RR, McEvoy J, Kaddurah-Daouk R. Altered interactions of tryptophan metabolites in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010; 15:938–953.
12. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV). Washington: American Psychiatric Press; 1997.
13. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe'ye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:233–236.
14. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429–435.
15. Karadag F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye' de geçerlik ve güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13:107–114.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261–275.
17. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14:23–32.
18. Machado-Vieira R, Lara DR, Souza DO, Kapczinski F. Purinergic dysfunction in mania: an integrative model. *Med Hypotheses* 2002; 58:297–304.
19. Anumonye A, Reading HW, Knight F, Ashcroft GW. Uric-acid metabolism in manic-depressive illness and during lithium therapy. *Lancet* 1968; 1:1290–1293.
20. Ring HA, Heller AJ, Marshall WJ, Johnson AL, Reynolds EH. Plasma uric acid levels in patients receiving anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1991; 8:241–244.
21. Brooks SC, Linn JJ, Disney N. Serotonin, folic acid, and uric acid metabolism in the diagnosis of neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1978; 13:671–684.
22. Yao JK, Dougherty GG Jr, Reddy RD, Keshavan MS, Montrose DM, Matson WR, McEvoy J, Kaddurah-Daouk R. Homeostatic imbalance of purine catabolism in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *PLoS One* 2010; 5:e9508.
23. Bloch M, Gur E, Shalev AY. Hypouricemic effect of zuclopentixol: a potential Marker of drug compliance? *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 109:377–378.