



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Sınırdaki kişilik bozukluğunda serum ürik asit seviyeleri ve dürtüsellikle ilişkisi

Serum uric acid levels in borderline personality disorder and its relationship with impulsivity

Aslı Kazgan Kılıçaslan¹, Sevler Yıldız², Osman Kurt³, Sevda Korkmaz⁴

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Yozgat, Turkey

²Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Erzincan, Turkey

³Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Adıyaman, Turkey

⁴Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Elazığ, Turkey

Cukurova Medical Journal 2021;46(4):1624-1631

Abstract

Purpose: The aim of this study is to investigate the serum uric acid levels in patients diagnosed with borderline personality disorder (BPD) who do not use drugs and explore their possible relationship with impulsivity.

Materials and Methods: Sixty-nine patients diagnosed with BPD and 54 healthy controls were enrolled in this study. All participants were administered a sociodemographic data form and the Barratt Impulsivity Scale Short Form (BIS-11). Subsequently, fasting venous blood samples were collected from all participants and serum uric acid levels were studied.

Results: It was found that serum uric acid levels, BDI-11 subdimension and total scores, and the BDI total score were significantly higher in patients diagnosed with BPD than in the control group. A significant positive correlation was seen between serum uric acid levels and the BDI-11 scale score.

Conclusion: This study report higher serum uric acid levels in patients diagnosed with borderline personality disorder who do not use drugs compared to the control group. The results of this study may provide an example that impulsivity in patients diagnosed with borderline personality disorder has a biological basis. Future longitudinal and experimental studies of uric acid levels in BPD patients will allow us an alternative way to diagnose and treat impulsivity in these patients.

Keywords: Borderline personality disorder, impulsivity, uric acid

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı ilaç kullanımı olmayan sınırdaki kişilik bozukluğu (SKB) tanılı hastalardaki serum ürik asit seviyelerini incelemek ve bunun dürtüsellikle olabilecek olası ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya SKB tanılı 69 hasta ve 54 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu, Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BDÖ-11) uygulanmıştır. Ardından tüm katılımcılardan açlık venöz kan örnekleri alınarak serum ürik asit düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: SKB tanılı hastalarda serum ürik asit seviyeleri, BDÖ-11 alt boyut ve toplam puanları ve BDÖ toplam puanı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Serum ürik asit seviyeleri ile BDÖ-11 ölçek puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmada, ilaç kullanımı olmayan sınırdaki kişilik bozukluğu tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek serum ürik asit seviyelerini bildirilmiştir. Çalışmanın bulguları SKB tanılı hastalardaki dürtüsellik biyolojik temellere dayandırılması açısından örnek oluşturabilir. SKB hastalarında ürik asit seviyeleri ile ilgili ileride yapılacak olan uzunlamasına ve deneysel çalışmalar bizlere bu hastalardaki dürtüsellik tanı ve tedavisi açısından alternatif bir yol gösterecektir.

Anahtar kelimeler: Dürtüsellik, ürik asit, sınırdaki kişilik bozukluğu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aslı Kazgan Kılıçaslan, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Yozgat, Turkey E-mail: dr.kazgan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 24.09.2021 Kabul tarihi/Accepted: 03.11.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 22.11.2021

GİRİŞ

Sınırdaki kişilik bozukluğu (SKB), işlev kaybına neden olan, duygulanımda ve davranışlarda düzensizlikle seyreden, açık bir biçimde dürtüsellik eşlik ettiği bir psikiyatrik bozukluktur¹. Links ve arkadaşları¹. 7 yıllık izlem çalışmalarında, dürtüsellik SKB'de ömür boyu sabit kaldığını ve bu hastalığın psikopatolojisinde belirleyici bir faktör olduğunu bulmuşlardır. Bu önemli belirleyici faktör için fizyolojik kökünde bir biyobelirteçe ihtiyaç duyulmaktadır. Dürtüsellik için aranan biyolojik temeller açısından ürik asit potansiyel arz etmektedir².

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür ve artan ürik asit düzeyleri azalmış adenosinerjik iletiyi gösterebilir³. Adenosin A1 reseptörlerinin aktivasyonu proinflatuar sitokinlerin üretimini baskılar. Hem bu nedenle hem de serbest radikalleri yakalama özelliğinden dolayı ürik asitin antioksidan özelliği ile nöroprotektif etkileri kanıtlanmıştır³. Bu nöroprotektif özelliği nedeniyle Parkinson hastalığı gibi nörodejenaratif hastalıkların gelişme riskinin azalmasıyla bağlantılı bulunmuştur⁴. Aynı fonksiyon ile ürik asitin bölgesel beyin fonksiyonlarına etki ederek nörobiyolojik yollarda; özellikle dürtüsellik ve duygulanım kontrolü üzerine rol aldığı saptanmıştır^{5,6}. Ürik asitin fonksiyonu multisistemik ve çok yönlüdür.

Ürik asit psikiyatri alanının da ilgisini çekmiş ve son yıllarda yapılan hem hayvan hem insan araştırmalarında yüksek plazma ürik asit düzeyleri yüksek dürtüsellik seviyeleri ve davranışsal disinhibisyonla bağlantılı bulunmuştur⁷. Plazma ürik asit seviyeleri, yüksek dürtüsellik gösteren dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) ve kumar bağımlılarında incelenmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir^{8,9}. Yüksek düzeyde ödül beklentisiyle para için kumar oynayan kişilerin plazma ürik asit seviyelerinde artış gözlenen bu deneysel çalışmada, aynı kişilerin dama oyunu oynarken plazma ürik asit konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır⁸. Yüksek ürik asit konsantrasyonları heyecan arayışı ile ilişkili bulunmuştur⁵. Ek olarak ürik asitin strese verilen yanıt cevabı, duygu modülatörü üzerine etkileriyle, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi geniş bir psikiyatrik hastalıklar yelpazesinde çalışılmıştır¹⁰⁻¹³.

Tüm bunlardan yola çıkarak bu çalışmada agresyonun ve dürtüsellik ön planda olduğu SKB tanılı hastaların serum ürik asit seviyelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması amaçlanmıştır. Ek olarak

dürtüsellik seviyeleri ile serum ürik asit seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Yaptığımız literatür taramasında bildiğimiz kadarıyla SKB'de serum ürik asit düzeyinin araştırıldığı çalışmalar bulunmamaktadır. Modern tıpta hastalık tanı-takip-tedavilerinde biyobelirteçler ilgi görmektedirken serum ürik asit gibi kolay tespit edilebilen, yaygın ve ucuz bir protein, hem SKB'nin hem de SKB'deki dürtüsellik değerlendirilmesinde yardımcı ve ışık tutucu bir araç olabilir. Yaptığımız bu çalışmanın bu şekilde literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için Fırat Üniversitesi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul'undan 18.02.2021 tarihli 2021/03-35 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Etik onay alındıktan sonra çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde 22.02.2021- 02.09.2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde yürütülmüştür. Çalışma vaka kontrol şeklinde planlanmıştır.

Örneklem

Çalışmada yapılan güç analizinde araştırmanın örneklem sayısı için %95 güven aralığında %95 güçle en az 46 hasta ve 46 kontrol grubu olmak üzere toplamda en az 92 kişiyle çalışılması gerektiği hesaplanmıştır.

Hasta grubunda, çalışmaya Fırat Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5) tanı ölçütlerine göre psikiyatrist tarafından sınırdaki kişilik bozukluğu tanısı konulan 69 kişi randomize şekilde dahil edilmiştir.

Kontrol grubunda, hasta grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi sosyodemografik verilerle eşleşebilen, psikiyatrik ve diğer sistemik hastalık öyküsü bulunmayan, hastane personeli ve hasta yakınlarından oluşan 54 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak oluşturulmuştur.

Hastaların çalışmaya dahil edilme alınma kriterleri; 18-65 yaş arasında olma, başka bir kişilik bozukluğuna sahip olmama, depresif bozukluk ve anksiyete ve ilişkili bozukluklar haricinde psikiyatrik hastalığı olmama, hali hazırda herhangi bir psikiyatrik tedavi görmeme, psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek herhangi bir önemli bedensel patolojisi

veya nörolojik hastalığa sahip olmama (serebral palsi, demans, mental retardasyon, serebrovasküler hastalıklar, beyin hasarına bağlı mental bozukluklar), son 6 ay içerisinde alkol ve madde kullanım bozukluğu öyküsü olmama, serum ürik asit düzeyini etkileyecek ek hastalıklara (böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, obezite, psöriazis, gut, kalp yetmezliği, diyabet, anemi) sahip olmama, onam formunu imzalamış olma.

Uygulama

Çalışmanın amacı ve işlevi detaylı anlatıldıktan sonra hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Onam sonrasında tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu ve Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BDÖ-11) psikiyatri uzmanı tarafından uygulanmıştır. Anket doldurma işlemi ortalama 30 dakikada tamamlanmıştır. Ölçeklerin uygulaması ve değerlendirilmesi aynı psikiyatri uzmanı tarafından yapılmıştır. Ölçekler doldurulduktan sonra, ilgili psikiyatri uzmanı tarafından aynı gün içerisinde bilgisayar ile elektronik ortama aktarılarak kayıtlar düzenli tutulmuş ve böylece olası hatalar ve eksik veriler minimize edilmiştir. Çalışma sürecinde 89 hastaya ulaşılmış ancak devamlı psikotrop ilaç kullanımı olan 14 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Ölçeklerin tamamını doldurmak istemeyen 6 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmadaki tüm katılımcılardan aynı gün içerisinde jel içeren düz biyokimya tüpünde antekübital venden bir kez 5 cc venöz açlık kan örneği alınıp serum ürik asit düzeyleri istenilmiştir. Bu işlem için serum numuneleri, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında 4000 g'de 10 dk santrifüj edilerek ileri analizler için -80 C'de dondurulup saklanma prosedürüne göre çalışılır. Ürik asit, otoanalizör cihazı (Advia 2400 Chemistry Analyzer, Siemens Healthcare, Almanya) ve uygun kitler kullanılarak kolorimetrik yöntemle belirlenmiştir. Buna göre ürik asit referans aralığı 3,4-7 mg/dl 'dir¹⁴.

Kullanılan ölçekler

Sosyodemografik veri formu

Çalışmanın amaçları doğrultusunda araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Yaş, medeni durum, eğitim durumu, yaşanılan yer, çalışma durumu ve ekonomik durum gibi demografik veriler ile intihar girişimi, self mutilasyon, ailede psikiyatrik hastalık varlığı, ek organik hastalık ve eski psikiyatrik tedavi öyküleri,

sigara ve alkol-madde kullanımı olup olmadığı gibi klinik değerlendirme sorularını içeren bir formdur.

DSM-5 Kişilik Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5-PD)

DSM-5'teki 10 adet kişilik bozukluğunun kategorik değerlendirilmesine yönelik yapılandırılmış görüşme formu, SCID-5 Kişilik Bozukluğu sürümüdür. Ayrıca boyutsal değerlendirme için de puanlama sistemi içermektedir¹⁵. Kategorik yaklaşımda tanı eşiği karşılanmıyorsa, boyutsal yaklaşım açısından değerlendirilir. Boyutsal yaklaşım için maddeler puanlanır (0: yok, 1: eşik altı, 2: eşik) ve işaretlenen puanlar toplanır. Böylelikle eşik altı ölçütler dahil kişilik bozukluklarının "var" ve "yok" dışında daha kapsamlı olarak değerlendirmesi sağlanır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Bayad ve arkadaşları¹⁶ tarafından yapılmıştır. Klinik görüşme psikiyatrist tarafından yapılmıştır.

Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BDÖ-11)

Patton ve Barratt tarafından dürtüsellik ölçmek için geliştirilmiştir¹⁷. 30 maddeden oluşan, 1-4 arasında puanlanan, planlama, dikkat ve motor şeklinde 3 alt boyutu olan öz bildirim ölçeğidir. Her alt boyuttan alınan yüksek puan ilgili özelliğin yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçeğin kesme puanı yoktur. Toplam puanın yüksekliği kişinin dürtüsellik düzeyinin yüksekliğini göstermektedir¹⁷. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Güleç ve arkadaşları¹⁸ tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Cronbach α değerleri planlama alt ölçeği için .80, motor alt ölçeği için .70 ve dikkat alt ölçeği için ise .64 olarak belirlenmiştir¹⁸. Bu çalışmada Cronbach α değerleri planlama alt ölçeği için .77, motor alt ölçeği için .69, dikkat alt ölçeği için ise .62 bulunmuştur.

İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise normal dağılım gösterenlerde ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) ve normal dağılım göstermeyenlerde ise medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım

gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testinden, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 69 SKB tanıli hasta ve 54 kontrol grubu olmak üzere toplam 123 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grup ile kontrol grubunun arasında cinsiyet

açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,289$). Hasta grubunun yaş ortalaması $32,7 \pm 8,4$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $33,6 \pm 6,1$ olarak bulunmuş olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,505$). Hasta grubunda bekar olanların oranı (%34,8) kontrol grubunda bekar olanların oranından (%18,5) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,045$). Hasta grubunun ortaokul ve altı olma oranı (%53,6) kontrol grubunda ortaokul ve altında olma oranından (%14,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta grupta çalışanların oranı (%27,5) kontrol grubunda çalışanların oranından (%57,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 1. Sınırdaki kişilik bozukluğu ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri

		SKB (n=69)	Kontrol (n=54)	Toplam (n=123)	p*
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	63 (91,3)	46 (85,2)	109 (88,6)	0,289
	Erkek	6 (8,7)	8 (14,8)	14 (11,4)	
Yaş, Ort±SS		32,7±8,4	33,6±6,1	33,1±7,5	0,505
Medeni durum	Bekar	24 (34,8)	10 (18,5)	34 (27,6)	0,045
	Evli	45 (65,2)	44 (81,5)	89 (72,4)	
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	37 (53,6)	8 (14,8)	45 (36,6)	<0,001
	Lise ve üstü	32 (46,4)	46 (85,2)	78 (63,4)	
Yerleşim yeri	Köy/Kasaba	10 (14,5)	12 (22,2)	22 (17,9)	0,267
	Şehir	59 (85,5)	42 (77,8)	101 (82,1)	
Ekonomik durum	Düşük (<3.000)	23 (33,3)	15 (27,8)	38 (30,9)	0,508
	Orta (>3.000)	46 (66,7)	39 (72,2)	85 (69,1)	
Meslek	Çalışıyor	19 (27,5)	31 (57,4)	50 (40,7)	0,001
	Çalışmıyor	50 (72,5)	23 (42,6)	73 (59,3)	
Ek psikiyatrik hastalık (depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, distimik bozukluk, uyum bozukluğu, özgül fobi, somatizasyon bozukluğu)	Evet	30 (43,5)	0 (0,0)	30 (24,4)	<0,001
	Hayır	39 (56,5)	54 (100,0)	93 (75,6)	
Daha önce psikiyatrik hastalık öyküsü	Evet	38 (55,1)	4 (7,4)	42 (34,1)	<0,001
	Hayır	31 (44,9)	50 (92,6)	81 (65,9)	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Evet	41 (59,4)	4 (7,4)	45 (36,6)	<0,001
	Hayır	28 (40,6)	50 (92,6)	78 (63,4)	
Self mutilasyon	Evet	41 (59,4)	0 (0,0)	41 (33,3)	<0,001
	Hayır	28 (40,6)	54 (100,0)	82 (66,7)	
İntihar öyküsü	Evet	47 (68,1)	3 (5,6)	50 (40,7)	<0,001
	Hayır	22 (31,9)	51 (94,4)	73 (59,3)	
Sigara kullanımı	Evet	25 (36,2)	3 (5,6)	28 (22,8)	<0,001
	Hayır	44 (63,8)	51 (94,4)	95 (77,2)	
Alkol kullanımı	Evet	11 (15,9)	0 (0,0)	11 (15,9)	<0,001
	Hayır	58 (84)	54 (100,0)	112 (91)	
Madde kullanımı (esrar,metamfetamin)	Evet	6 (8,6)	0 (0,0)	6 (8,6)	
	Hayır	63 (91,3)	54 (100,0)	117 (95,1)	

*Kikare analizi, **Student t testi kullanılmıştır. Ort: ortalama, SS: standart sapma SKB: sınırdaki kişilik bozukluğu

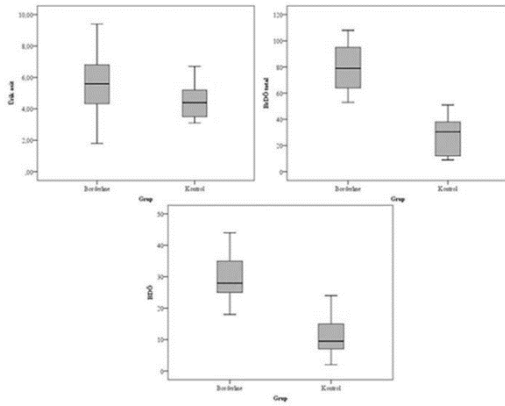
Hasta grubunda %43,5'inde ek psikiyatrik hastalık (depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, distimik bozukluk, uyum bozukluğu, özgül fobi ve somatizasyon bozukluğu) bulunmakta iken kontrol grubunda bulunmamaktadır ($p<0,001$). Hasta grupta bulunanların daha önce psikiyatrik

hastalık öyküsü olma oranı (%55,1) kontrol grubunda bulunanların oranından (%7,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hasta grupta bulunanların ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olma oranı (%59,4) kontrol grubunda bulunanların oranından (%7,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

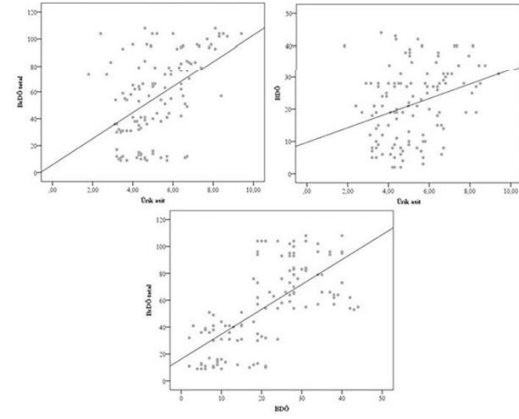
Tablo 2. Sınırdaki kişilik bozukluğu olanların ve kontrol grubunun ölçek puanlarına göre karşılaştırılması

	SKB	Kontrol	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Serum Ürik Asit mg/dl	5,7±1,7	4,5±1,0	<0,001**
BDÖ-11 motor	29 (23-36)	12 (11-15)	<0,001
BDÖ-11 dikkatsizlik	22 (18-26)	12 (10-14)	<0,001
BDÖ-11 plansızlık	29 (21-35)	15,5 (13-38)	0,036
BDÖ-11 toplam	79 (64-95)	30,5 (12-38)	<0,001

*Mann Whitney U testi, **Student t testi kullanılmıştır. IQR: İnterquartile range; BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu, SKB: sınırdaki kişilik bozukluğu, mg: miligram, dl: desilitre



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun serum ürik asit ve ölçek puanlarının karşılaştırılması



Şekil 2. Ölçek puanlarının serum ürik asit ile korelasyonu

Tablo 3. Ölçek puanlarının korelasyonu

		Serum Ürik Asit	BDÖ-11 motor	BDÖ-11 dikkatsizlik	BDÖ-11 plansızlık	BDÖ toplam
BDÖ-11 motor	r	,529				
	p	<0,001				
BDÖ-11 dikkatsizlik	r	,454	,846			
	p	<0,001	<0,001			
BDÖ-11 plansızlık	r	,226	,260	,507		
	p	,012	,004	<0,001		
BDÖ-11 toplam	r	,478	,955	,844	,169	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	,061	

Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapılmıştır; BDÖ-11: Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu

SKB tanılı hastaların %59,4'ünde self mutilasyon görülmüşken kontrol grubunda görülmemiştir ($p<0,001$). SKB tanılı hastalarda intihar girişimi oranı (%68,1) ve sigara kullanma oranı (%36,2) kontrol grubunun intihar girişimi oranından (%5,6) ve sigara kullanma oranından (%5,6) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hastaların %24,6'sı alkol/madde kullanmış iken kontrol grubunda kullanan bulunmamaktadır ($p<0,001$) (Tablo 1).

Hastaların serum ürik asit seviyeleri, BDÖ-11 alt boyutları ve toplam puanı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 1). SKB tanılı hastaların serum ürik asit seviyeleri ile BDÖ-11 ölçek puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 3, Şekil 2)

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, ilaç kullanımı olmayan SKB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek serum ürik asit seviyelerini bildiren ilk çalışmadır. Çalışmamızın en önemli bulgusu; SKB hastalarının serum ürik asit seviyelerinin, BDÖ-11 toplam puanlarının ve tüm alt boyut puanlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmasıdır. Aynı zamanda hastaların serum ürik asit seviyeleri arttıkça dürtüsellik seviyelerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Plazma ve/veya serum ürik asit seviyeleri ile dürtüsellik arasındaki pozitif korelasyon başka çalışmalarda da gösterilmiştir^{7,9}. Bu açıdan bulgularımız literatürü desteklemektedir. Klinik olmayan popülasyonlarda, yüksek ürik asit seviyelerine sahip bireylerin dürtüsel², hiperaktif⁹ ve disinhibe olma olasılığı daha yüksektir⁶. Herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan kişilerde dahi, yüksek plazma ürik asit seviyelerinin, yüksek dürtüsellik, hipertimik ve iritabl mizaçla ilişkili olduğundan bahsedilmiştir²⁰. Örneğin, düşük ürik asit seviyeleri bireylerde içe dönüklük eğilimi ile ilişkiliyken, daha yüksek ürik asit seviyeleri dürtüsellik ve heyecan arayışı ile ilişkili bulunmuştur^{2,6}.

Psikiyatrik tanılar içerisinde Bipolar Bozukluğun manik döneminde dürtüsel davranışlar sergileyen hastaların ilk manik ataklarında ürik asit plazma seviyeleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu hastalardan tekrarlı manik atak geçirenlerin plazma ürik asitleri artış göstermiştir⁷. Plazma ürik asit seviyelerinin azalması ise manik epizod şiddetindeki iyileşme ile ilişkilidir²¹. Yine yüksek dürtüsellığe sahip olan DEHB tanılı hastaların plazma ürik asit seviyelerinde, metilfenidat tedavisiyle 24 hafta süreyle plaseboya göre daha fazla

düşüş görülmüştür⁹. İnsan ve fare modeli uzunlamasına bir çalışmada hem fare hem insan modellerinde dürtüsellik yüksek ürik asit seviyesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmadaki insan modellerinde ise 3 ve 5 yıl aralıkla yüksek ürik asit seviyeleri ölçülmüştür. Ayrıca ürikaz eksikliğine sahip farelerle vahşi tip fareler karşılaştırılmış, ürikaz eksikliği olan yüksek ürik asite sahip farelerin vahşi tip farelerden daha fazla dürtüsellikle ilgili davranış sergiledikleri görülmüştür. Çalışma sonuçlarında araştırmacılar iki farklı genetik yapıdaki örneklemelerden elde ettikleri tutarlı sonuçlarla, ürik asitin dürtüsellüğün bir biyobelirteci olabileceğinden bahsetmişlerdir². Bizim çalışmamızın vaka kontrol deseninden dolayı SKB için ürik asitin ancak bir durum belirteci olabileceğini destekleyebilir. Bu çalışmalar temelinde pürinerjik sistem- duygudurum-disinhibisyon ilişkisine dayandırılmıştır. Artmış plazma ürik asit seviyeleri, artmış pürinerjik dönüşümü ve azalmış adenosinerjik aktiviteye işaret eder²². İnhibitör özellikteki adenosinerjik iletimdeki herhangi bir disfonksiyon manik benzeri semptomları, dürtüsel ve disinhibe davranışları ortaya çıkartabilir²³. Metabolik yolğun temelindeki mekanizma ile LeschNyhan sendromu buna diğer bir örnektir²⁴.

SKB etiolojisi biyolojik ve sosyal faktörlerin birleşimine dayanmaktadır. Biyolojik boyutta SKB'de prefrontal korteks ile amigdala arası işlevin bozulması gibi nörobiyolojik bulgular mevcuttur²⁵. Prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus gibi beyin bölgeleri, stres tepkiselliği, dürtüsellik ve duyguyu düzenlemesinin temelini oluşturur. Ürik asit bu beyin bölgelerinin işlevini değiştirerek duygulanımı ve dürtüsellliği etkileyebilir. Daha önceki çalışmalar fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile stres durumunda plazma ve serum dışında beyin bölgelerinde de (hipokampus) ürik asit konsantrasyonlarının değiştiğini göstermiş ve ürik asitin strese karşı hipokampal yanıtı modüle ettiğini kanıtlanmıştır²⁶.

Ürik asit oksidatif strese karşı nöroprotektif bir faktör olarak kabul edilir. Ürik asitin bu özelliğiyle diğer taraftan pürin metabolizması ile nöronal işlevleri etkiler görünmektedir. Bu bilgilerle ürik asitin beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri açıktır. Nörobiyolojik mekanizmalar tam anlamıyla net olmasa da bildiğimiz kadarıyla çalışmalar pek çok yön ve yoldan ürik asit seviyelerinin beyin fonksiyonlarını modüle ettiğini göstermektedir^{5,6,20}. Tedavi alanında buna en güzel örnek ürik asit üretimini azaltan antimanik etkili allopurinolün

sağladığı semptomatik iyileşmenin, serum ürik asit seviyelerindeki azalma ile tutarlı bulunmasıdır²⁷. Sınırdaki Kişilik Bozukluğu'ndaki hem duyu regülasyonunun hem de dürtü kontrolünün sağlanması amacıyla ihtiyaç duyulabilen duygudurum düzenleyici tedavilerden karbamazepin, fenitoin ve lityumun plazma ürik asit seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur²⁸.

Çalışmanın güçlü yönleri; tedavisiz hastaların dahil edilmesi psikotrop ilaçların ürik asit seviyeleri üzerindeki etkilerini ekarte etmeye yardımcı olabilir. Ayrıca, depresif bozukluk ve/veya anskiyete bozukluğu hariç diğer psikiyatrik hastalıkların dışlanması, diğer kişilik bozukluklarının dahil edilmemesi ve son 6 ayda madde ve alkol kullanımının olmaması hastalardaki potansiyel durumu daha iyi belirlememizi sağlamaya yardımcı olmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları; vaka kontrol desen nedeniyle nedensel ilişki kurulamaması, hastalığın şiddetinin değerlendirilmemiş olması ve hastaların diyet alışkanlıklarıyla vücut kitle indekslerinin (VKİ) sorgulanmamış olmasıdır. Çalışmada hastaların %36,2'si sigara içmektedir. Sigara ve VKİ hem dürtüsellikle ilişkili özellikler hem de serum ürik asit seviyelerini etkileyebilmektedir^{29,30}. Ayrıca hastaların dürtüsellik seviyesi öz bildirim ölçekleriyle belirlenmiştir halbuki dürtüsellüğün davranışsal olarak değerlendirilmesi daha etkili sonuçlar elde edilmesine olanak tanıyabilir.

Sonuç olarak, SKB hastalarının serum ürik asit ve dürtüsellik seviyeleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hastaların serum ürik asit seviyeleri arttıkça dürtüsellik seviyeleri anlamlı olarak artmaktadır. Bu bulgularla SKB'de yüksek serum ürik asit seviyelerinin biyobelirteçten ziyade bir durum olduğunu söyleyebiliriz. Diğer taraftan elde ettiğimiz veriler SKB'deki dürtüsellüğün biyolojik temellere dayandırılması açısından örnek oluşturabilir. İleride yapılacak olan uzunlamasına ve deneysel çalışmalar ürik asitin potansiyel bir tanı aracı olarak araştırılmasına daha fazla katkıda bulunacaktır ve bizlere SKB'de dürtüsellüğün hem tanısı hem tedavisi açısından alternatif bir yol gösterecektir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: K.K.A., Y.S.; Veri toplama: K.K.A., Y.S.; Veri analizi ve yorumlama: K.K.A., K.O.; Yazı taslağı: K.K.A., Y.S.; İçeriğin eleştirel incelenmesi: K.K.A., K.S.; Son onay ve sorumluluk: K.K.A., Y.S., K.O., K.S.; Teknik ve malzeme desteği: K.K.A., K.O. -; Süpervizyon: K.K.A., K.S., Y.S.; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 18.02.2021 tarih ve 2021/03-35 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışmada herhangi bir fon veya finansal destekten yararlanılmamıştır.

Yazarın Notu: yok

Author Contributions: Concept/Design: K.K.A., Y.S.; Data acquisition: K.K.A., Y.S.; Data analysis and interpretation: K.K.A., K.O.; Drafting manuscript: K.K.A., Y.S.; Critical revision of manuscript: K.K.A., K.S.; Final approval and accountability: K.K.A., Y.S., K.O., K.S.; Technical or material support: K.K.A., K.O. -; Supervision: K.K.A., K.S., Y.S.; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: For this study, ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Fırat University on Non-Interventional Research by its decision dated 18.02.2021 and numbered 2021/03-35.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: There are no persons deciphering the conflict of interest between the authors.

Financial Disclosure: No funds or financial support were used in this study.

Acknowledgement: n/a

KAYNAKLAR

1. Links PS, Heslegrave R, van Reekum R. Impulsivity: core aspect of borderline personality disorder. *J Pers Disord.* 1999;13:1-9.
2. Sutin AR, Cutler RG, Camandola S, Uda M, Feldman NH, Cucca F et al. Impulsivity is associated with uric acid: evidence from humans and mice. *Biol Psychiatry.* 2014;75:31-7.
3. Guerreiro S, Ponceau A, Toulorge D, Martin E, Alvarez-Fischer D, Hirsch EC et al. Protection of midbrain dopaminergic neurons by the end-product of purine metabolism uric acid: Potentiation by low-level depolarization. *J Neurochem.* 2009;109:4:1118-28.
4. Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2007;166: 561-7.
5. Albert U, De Cori D, Aguglia A, Barbaro F, Bogetto F, Maina G. Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness. *J Affect Disord.* 2015;173:170-5.
6. Lorenzi TM, Borba D, Dutra G, Lara DR. Association of serum uric acid levels with emotional and affective temperaments. *J Affect Disord.* 2010;121:161-4.
7. Salvadore G, Viale CL, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, Souza DO et al. Increased uric acid levels in drug-naïve subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:819-21.
8. Manowitz P, Amorosa LF, Goldstein HS, Carlton PL. Uric acid level increases in humans engaged in gambling: A preliminary report. *Biol Psychol.* 1993;36:223-9.
9. Rosier M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomised, placebocontrolled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259:120-9.

10. Ortiz R, Ulrich H, Zarate Jr CA, Machado-Vieira R. Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;57:117-31.
11. Bartoli F, Crocarno C, Mazza MG, Clerici M, Carra G. Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: a comparative meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2016;81:133-9.
12. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Snieder H, Penninx BW. Uric acid in major depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2018;225:684-90.
13. Mabrouk H, Houas I, Mechria H, Mechri A, Douki W, Gaha L et al. Oxidative stress markers in schizophrenic patients. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28:51-6.
14. Kang D-H, Ha S-K. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolytes & Blood Pressure*. 2014;12:1-6.
15. American Psychiatric Association. The Personality Inventory DSM-5 (PID-5) Self-Report Form (full version). Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
16. Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Topak Oz, Çetin Ş et al. DSM-5 kişilik bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-5-PD)'nin Türkçeye uyarlanması ve psikometrik özellikleri. *Türk Psikiyatri Derg*. 2019;30:50-56.
17. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol*. 1995;51:768-74.
18. Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Barratt dürtüsellik ölçeği-11 (BIS-11)'nin Türkçe uyarlanmasının psikometrik özellikleri. *Klin Psikofarmakol Bulteni*. 2008;18:251-8.
19. Johnson RJ, Gold MS, Johnson DR, Ishimoto T, Lanaspa MA, Zahniser NR et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption? *Postgrad Med*. 2011;123:39-49.
20. Kesebir S, Tatlıdil YE, Suner O, Gultekin BK. Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: the role of affective temperament. *J Affect Disord*. 2014;165:131-4.
21. Jahangard L, Soroush S, Haghghi M, Ghaleiha A, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:1210-21.
22. Machado-Vieira R, Lara DR, Souza DO, Kapczinski F. Therapeutic efficacy of allopurinol in mania associated with hyperuricemia. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:621-2.
23. Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:575-90.
24. Schretlen DJ, Ward J, Meyer SM, Yun J, Puig JG, Nyhan WL et al. Behavioral aspects of Lesch-Nyhan disease and its variants. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:673-7.
25. Kring AM, Johnson SL, Davison G, Neale J. Anormal Psikolojisi/Psikopatoloji. İstanbul: Nobel Akademik Yayıncılık, 2017.
26. Goodman MA, Wheelock MD, Harnett NG, Mrug S, Granger DA, Knigh DC. The hippocampal response to psychosocial stress varies with salivary uric acid level. *Neuroscience*. 2016;17:396-401.
27. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G et al. 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;69:1237-145.
28. Ring HA, Heller AJ, Marshall WJ, Johnson AL, Reynolds EH. Plasma uric acid levels in patients receiving anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res*. 1991;8:241-4.
29. Sutin AR, Ferrucci F, Zonderman AB, Terracciano A. Personality and obesity across the adult lifespan. *J Pers Soc Psychol*. 2011;101:559-79.
30. Mouhamed DH, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. *Environ Health Prev Med*. 2011;16:307-12.