

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 67

Bipolar Bozukluk Manik Dönemde İdrarda Likit Kromatografi-Kütle Spektrometre Tabanlı Metabolik Profilleme

Ultra-High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry-based Metabolic Profiling in Urine for Bipolar Disorder with Manic Episode

 Talha AĞAÇ^{1,2},  Metin DEMİREL³,  Fatmanur KÖKTAŞOĞLU³,  Halime DULUN AĞAÇ³,  Şahabettin SELEK³
 Mustafa SOLMAZ¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bipolar bozukluk, yineleyen mani ve depresyon ataklarıyla seyreden karmaşık bir psikiyatrik hastalıktır. Yaygın olmasına rağmen, altta yatan patofizyolojisi hâlâ tam olarak anlaşılabilen değildir ve tanı için nesnel biyobelirteçler bulunmamaktadır. Metabolomik, belirli duygudurum dönemleriyle ilişkili biyolojik değişiklikleri araştırmak için umut verici bir yaklaşımdır. Bu çalışma, manik fazdaki bipolar bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki idrar metabolomundaki farklılıkları araştırmayı amaçlamıştır.

Yöntem: İdrar örnekleri, 22 manik bipolar bozukluk hastasından ve 31 sağlıklı kontrolden toplanmıştır. Örnekler Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler MZmine ve TidyMass kullanılarak işlenmiştir. Ardından MetaboAnalyst 5.0'da istatistiksel ve çok değişkenli analizlere tabi tutulmuştur. Önemli Kat Değişimi gösteren metabolitler daha sonra Alıcı İşletim Karakteristiği analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: İki fosfatidilkolin türevi olan 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-fosfatidilkolin ve 1-stearoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-fosfokolin düzeyleri manik grupta önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Alıcı İşletim Karakteristiği analizi, bu metabolitlerin ayrı ayrı değerlendirildiğinde sınırlı ayırt edici performansa sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç: Bulgular, bipolar bozukluğun manik evresinin idrar lipidiyle ilişkili metabolitlerdeki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Tanımlanan metabolitler tek tek bakıldığında tanı değeri açısından sınırlı olsa da bipolar bozuklukla ilişkili evreye özgü metabolik değişiklikleri yansıtmaya potansiyeline sahiptir. Bu öncü sonuçlar, farklı duygudurum dönemlerini içeren daha geniş çaplı uzunlamasına çalışmalarla daha ayrıntılı araştırılmayı gerektirmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, biyobelirteç, idrar analizi, kütle spektrometresi, metabolomik.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder is a complex psychiatric condition marked by recurrent episodes of mania and depression. Despite its prevalence, the underlying pathophysiology remains poorly understood, and there is still a lack of objective biomarkers for diagnosis. Metabolomics is a promising approach for exploring biological alterations associated with specific mood states. This study aimed to investigate differences in the urinary metabolome between patients with bipolar disorder in the manic phase and healthy controls.

Methods: Urine samples were collected from 22 manic bipolar disorder patients and 31 healthy controls. Samples were analyzed using Ultra-High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry. The data were processed using MZmine and TidyMass, and then subjected to statistical and multivariate analyses in MetaboAnalyst 5.0. Metabolites showing significant fold changes were then evaluated using a receiver operating characteristic analysis.

Results: The levels of two phosphatidylcholine derivatives, 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine and 1-stearoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, were significantly higher in the manic group ($p<0.05$). Receiver Operating Characteristic analysis revealed that these metabolites had limited discriminatory performance when evaluated individually.

Conclusion: The findings suggest that the manic phase of bipolar disorder is associated with alterations in urinary lipid-related metabolites. While the identified metabolites exhibited modest diagnostic value individually, they could potentially reflect phase-specific metabolic changes relevant to bipolar disorder. These exploratory results warrant further investigation in larger longitudinal studies that include different mood states.

Keywords: Biomarker, bipolar disorder, mass spectrometry, metabolomics, urine analysis.

Cite this article as: Ağaç T, Demirel M, Köktaşoğlu F, Dulun Ağaç H, Selek Ş, Solmaz M. Ultra-High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry-based Metabolic Profiling in Urine for Bipolar Disorder with Manic Episode. Arch Neuropsychiatry 2026;63:426-430. doi: 10.29399/npa.29271

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BD), Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5) tarafından tanımlandığı üzere, enerji, duygudurum ve işlevsellikte aşırı dalgalanmalarla karakterize edilen bir psikiyatrik

bozukluktur (1). Şu anda tanı, yalnızca klinik değerlendirmeye dayalı olarak konulmaktadır. Belirtileri hafif veya müphem olan vakalarda, kesin tanı koymak için genellikle uzun süreli gözlem ve takip gerekir. Bu kesitsel

Yazışma Adresi: Talha Ağaç, Merkez Mahallesi Dr. Sadık Ahmet Caddesi No:5 Bağcılar, İstanbul, Türkiye • **E-posta:** talha.agac@sbu.edu.tr

Geliş Tarihi: 31.10.2025, **Kabul Tarihi:** 02.03.2026, **Yayın Tarihi:** 15.06.2026

© Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatrisivi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- Likit kromatografi-kütle spektrometre analizi manik atağı ayırt edebilir.
- İdrar metabolomic profili, manide potansiyel biyobelirteç sunabilir.
- Fosfatidilkolin türevleri, manik dönem biyobelirteci aday olabilir.

tanı yaklaşımı, uygun tedavinin başlamasını geciktirebilir ve prognozu kötüleştirebilir. Klinik değerlendirmenin öznel doğası ve objektif tanı biyobelirteçlerinin olmaması nedeniyle, BD sıklıkla yanlış tanı konur ve başka bir psikiyatrik hastalık olarak tedavi edilir (2). Yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip, özellikle hastalığı erken aşamalarında tespit edebilen güvenilir biyobelirteçlerin olmaması, klinik psikiyatride büyük bir zorluk oluşturmaktadır (3,4). Bu nedenle, kesitsel bir sürece gerek kalmadan, ilk görünümüne dayalı tanıyı desteklemek için somut belirteçlere ihtiyaç vardır. BD'nin etiolojisi net olarak anlaşılmamıştır. Bu nedenlerle, tanıya yardımcı olmak için somut, objektif verilere ihtiyaç vardır.

Metabolomik çalışmalar, metabolizmayı ve metabolik dinamikleri bütünsel bir bakış açısıyla inceler ve tek bir biyobelirteç yerine yüzlerce metaboliti birlikte inceler (5). Hastalık patolojisinin metabolizmanın yalnızca bir yönünü etkilediği sonucuna varmak genellikle zordur. Metabolomik çalışmalar, patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamış BD gibi nöropsikiyatrik durumları araştırmak için son derece uygundur. Bunun nedeni, çeşitli yolların etkileşimini bir bütün olarak ele almaya imkân vermesidir (6-8).

Kütle spektroskopisi, maddeleri kütle-yük oranlarına göre ayıran ve miktarlarını belirleyen bir analitik kimya tekniğidir (9). Binlerce molekülün yüksek hassasiyet ve özgüllükle tanımlanmasını ve miktarlarının belirlenmesini sağlar (10). Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi, uçucu ve termal olarak kararsız maddelerle etkinliği, türevlendirme (derivatizasyon) gibi uzun numune hazırlama adımlarının ortadan kaldırılması, analiz edilebilen daha geniş bir bileşik yelpazesi ve yüksek hassasiyeti sayesinde metabolomik çalışmalarda en popüler yöntemlerden biridir (11).

Psikiyatrik bozuklukların objektif biyobelirteçlerini tanımlamak için umut verici bir araç olarak metabolomiklere olan ilgi artmasına rağmen, BD'nin metabolomik izleri hakkındaki mevcut literatür sınırlıdır (12). Mevcut çalışmalar, küçük örneklem boyutları, önemli metodolojik heterojenlik ve bağımsız doğrulama kohortlarının eksikliği ile karakterizedir. Bu faktörler, bulguların tekrarlanabilirliğini ve klinik uygulanabilirliğini engellemektedir (4). Ayrıca, biyolojik matrisler, analitik platformlar ve veri işleme stratejilerindeki farklılıklar, çalışmalar arasında tutarsız metabolik profillerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (13). Duygudurum dönemleri ve komorbid durumlardaki değişiklikler de dâhil olmak üzere BD'ye özgü klinik heterojenlik, bozukluğa özgü metabolik belirteçlerin tanımlanmasını daha da karmaşık hale getirmektedir. Ek olarak, diğer psikiyatrik durumlarla örtüşen metabolik yollar, önerilen biyobelirteçlerin özgüllüğünü zora sokmaktadır (12). Sonuç olarak, BD'de metabolik değişikliklere dair ön kanıtlar bulunmakla birlikte, mevcut araştırmalar metabolomiklerin güvenilir bir tanı aracı olarak kullanılmasını desteklemek için yetersizdir. Bu durum, iyi tasarlanmış, standartlaştırılmış çalışmaların yapılmasına duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

BD'de mevcut metabolomik araştırmaların, özellikle idrar biyobelirteçleri ile ilgili olarak sınırlı ve heterojen doğası nedeniyle, bu çalışma bir ön araştırma olarak tasarlanmıştır. Birincil amaçlar, BD olan hastaların

sağlıklı kontrollere kıyasla farklı idrar metabolomik profilleri sergileyip sergilemediklerini incelemek ve tanımlanan metabolik değişiklikler arasındaki potansiyel ilişkileri araştırmaktır. BD'li bireylerin, daha önce BD ile ilişkili olduğu bilinen metabolik yollarındaki değişiklikleri yansıtan, kontrollere kıyasla idrar metabolit düzeylerinde farklılıklar göstereceği ve bu metabolomik varyasyonların BD'nin klinik özellikleriyle öncü ilişkiler göstereceği hipotezi öne sürüldü. Kesitsel tasarım ve makul örneklem büyüklüğü nedeniyle, bulguların daha ileri araştırmalar için hipotez üretmesi amaçlandı.

YÖNTEM

Numune Alımı ve Hazırlanması

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yatarak tedavi gören BD manik dönem tanısı konulan 18-65 yaş arası hastalar çalışmaya ardışık olarak dâhil edildi. DSM-5 tanı kriterlerine göre BD Tip I klinik tanısı konuldu. Yaş, sigara kullanımı ve BD tedavisi için kullanılan mevcut ilaçlar gibi hasta özellikleri kaydedildi. Tanı değerlendirmesinin ardından, Duygudurum epizotlarını değerlendirmek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulandı.

HDDÖ, depresif semptomların şiddetini ve değişikliklerini değerlendirmek için kullanılır. Kesme puanları şu şekildedir: 0-7 normal, 8-13 hafif depresyon, 14-18 orta derecede depresyon, 19-22 şiddetli depresyon ve 23 veya üzeri çok şiddetli depresyon (14).

YMDÖ, manik semptomların şiddetini ve değişikliklerini ölçer, ancak tanısız değildir. YMDÖ'nün Türkçe versiyonu için resmi bir kesme puanı bildirilmediğinden ve literatürde genellikle 7 kesme puanı kullanıldığından, bu eşik değeri çalışmamızda da benimsenmiştir (15,16).

Sağlıklı kontrol grubu için katılımcıların yaşları ve sigara içme durumları kaydedildi. Ek olarak, Semptom Kontrol Listesi-90-R'nin (SCL-90-R) Türkçe versiyonu uygulandı ve Global Şiddet Endeksi veya 10 alt ölçekten herhangi birinde ≥ 1 puan alan bireyler çalışmadan çıkarıldı (17). Böylece, sağlıklı kontrol grubu arasında potansiyel subklinik psikiyatrik semptomların ortadan kaldırılmasını sağlandı.

Dâhil Etme ve Numune İşleme Prosedürleri

Çalışmaya hem hastalar hem de sağlıklı kontrol grubu için sirkadiyen değişkenliği en aza indirmek için 8-10 saatlik açlık döneminde, ilk sabah idrarını veren; herhangi bir kronik veya bulaşıcı hastalıkları olmayan, alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olmayan ve son altı ay içinde alkol veya madde kullanmamış katılımcılar dâhil edilmiştir. Son bir ay içinde BD tedavisi dışındaki nedenlerle herhangi bir ilaç almış, kronik rahatsızlıkları (örn. nörodejeneratif, endokrin, metabolik) olan, obez, hamile, doğum sonrası dönemde, katatonik veya zihinsel engelli olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Hızlı döngülü BD kriterlerini (yılda ≥ 4 epizot) karşılayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Sekiz hasta, hastanede yatış sırasında tespit edilen tıbbi durumlar nedeniyle, beş hasta ise idrar örneklerinin kontaminasyonu nedeniyle uygun örneklerin alınması mümkün olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubundan dört katılımcı, kontaminasyon ve uygun örneklerin alınamaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

İdrar örnekleri steril idrar tüplerinde toplandı ve 3000 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüjlendi. Süpernatant, Eppendorf veya kriyotüplere aktarıldı ve analiz edilene kadar -80°C 'de saklandı; maksimum saklama süresi beş aydı.

Kütle spektrometresi analizleri, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (İLMER) gerçekleştirilmiştir. İdrardaki metabolit değişiklikleri, kalitatif ve yarı kantitatif analizlerle Ultra

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi kullanılarak tanımlanmıştır. İdrar metabolit konsantrasyonları hidrasyon durumuna göre değişiklik gösterebilse de, değerler kreatinine oranlanarak metabolit konsantrasyonu standartlaştırılmıştır (18).

İdrar Numuneleri için MS Analizi

İdrar, diğer vücut sıvılarına göre daha kolay erişilebilir ve daha az karmaşık bir matris olduğu için hastalık çalışmaları için ideal bir biyoortamdır (19). Toplanması kolay olduğu için, hastalığı ve tedaviye verilen yanıtı izlemek için seri numune alımı yapılabilir. Sonuç olarak, idrar son yıllarda metabolomik çalışmalarda giderek daha popüler bir numune türü haline gelmiştir (20,21).

Dunn ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmaya dayalı olarak modifiye bir yöntem uygulanmıştır. Çalışmamızda, metabolitleri kalitatif ve yarı kantitatif olarak belirlemek için Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi/yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (UHPLC) metodu kullanılmıştır. Analizler, elektrosprey iyonizasyon (ESI) kaynağı ile UHPLC'ye bağlı bir Thermo Q Exactive Orbitrap yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi kullanılarak gerçekleştirildi. Ayırıştırma, su (0,1% formik asit) / asetonitril (0,1% formik asit) gradyanı kullanılarak ters faz C18 kolonu üzerinde sabit akışta gerçekleştirildi. Veriler, özellik anotasyonu için veriye bağlı MS/MS ile tam tarama UHPLC-MS kullanılarak m/z 50-750 üzerinde hem ESI+ hem de ESI- modlarında elde edildi. Tipik kaynak parametreleri şunlardı: kılıf gazı (sheath gas) 45, yardımcı gaz (auxiliary gas) 10, püskürtme voltajı ~3,8 kV, kapiller sıcaklığı 320°C ve S-lens RF 50. Her idrar numunesinden 5 µL alınarak bir Kalite Kontrol (QC) havuzu oluşturuldu. Cihazın kararlılığını ve veri kalitesini izlemek için her 10 test numunesinden sonra QC numuneleri sisteme enjekte edildi. Blank ve QC numune enjeksiyonları işlem boyunca verildi. İdrar numunelerinden elde edilen ham veriler, istatistiksel analizden önce QC numuneleriyle birlikte ön işleme tabi tutuldu.

İstatistiksel Analiz

Tek değişkenli istatistiksel analiz IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak gerçekleştirildi. Nicel rezonans sinyallerinin dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart

sapma kullanıldı. Grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi ve istatistiksel anlamlılık p <0,05 olarak belirlendi.

Tepe noktası tespiti, dekonvolüsyon, hizalama ve boşluk doldurma işlemleri TidyMass R paketi kullanılarak gerçekleştirildi. Öznitelikler, kesin kütle toleransı, izotopik patern, retansiyon zamanı ve MS/MS benzerliği kullanılarak herkese açık spektral ve tam-kütle kütüphanelerine (HMDB, MassBank, MoNA) göre anote edildi. TidyMass'ta işlenen veri matrisleri log dönüşümü ve normalizasyona tabi tutuldu. Kat değişimi analizi, Mz Eşleşme Skoru 0,99'dan büyük ve Toplam Puanı 0,80'den büyük molekülleri içermiştir. Anlamli özellikler kat değişimi ve p değerleri ile özetlenmiştir. Kat değişim analizinde önemli farklılıklar gösteren metabolitler, Alıcı Çalışma Karakteristiği (ROC) eğrisi kullanılarak daha ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra, çalışma grupları arasında ayırım yapma yeteneklerini değerlendirmek için eğri altındaki alan (AUC) hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda, 22 manik ataktaki hasta ve eşleşmiş 31 sağlıklı kontrol grubunda idrar analizleri gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların yaşları, sigara içme durumları ve SCL-90-R puanları ile diğer sosyodemografik ve klinik veriler Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.

Manik grupta (n=22), %68,2'si ile en sık kullanılan ilaç ketiapindi. Bunu biperiden (%50), haloperidol (%36,4), valproat (%36,4) ve risperidon (%18,2) izliyordu. Lityum, paliperidon ve olanzapin hastaların %13,6'sı tarafından kullanılmaktaydı. Bazı hastalar (%13,6) değerlendirme sırasında ilaç almıyordu veya daha önce ilaç tedavisi görmemişti. Daha az sıklıkla kullanılan ilaçlar arasında propranolol, züklopentiksol, sertralin, aripiprazol ve klorpromazin (her biri %9,1) yer almıştır. Trifluperazin, amisulprid ve klozapin daha küçük bir hasta grubuna reçete edilmiştir (her biri %4,5).

Kontrol grubu ve manik hasta grubundan alınan idrar örnekleri karşılaştırılmış ve biyobelirteçlerde tespit edilen farklılıklar Tablo 3'te sunulmuştur. Kat değişim analizi, 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine (p=0,048) ve 1-stearoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (p=0,048) düzeylerinin manik grupta önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik verileri

	Çalışma katılımcıları (n=53)		U Skoru	p değeri
	Mani grubu (n=22)	Kontrol grubu (n=31)		
	Ortalama ± SS.	Ortalama ± SS.		
Yaş	34,31±10,97	29,83±8,25	247,5	0,091
Sigara (paket-yıl)	8,97±15,07	3,54±6,71	302,5	0,431
YMDÖ	26,14±9,32			
HDDÖ	1,27±1,20			

Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi; U skoru gösterildi; HDDÖ: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği; SS: standart sapma; YMDÖ: Young mani değerlendirme ölçeği.

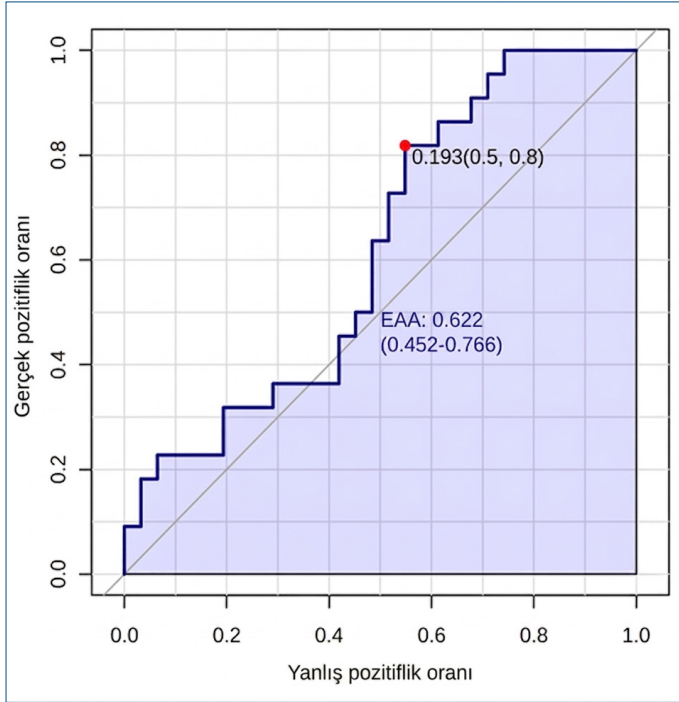
Tablo 2. Kontrol grubunun SCL-90-R sonuçları

Ölçekler	Kontrol grubu (n=31)		
	Ortalama ± SS.	Ortalama ± SS.	
Genel belirti düzeyi	0,30±0,25	Somatizasyon	0,23±0,29
Obsesif- Kompulsif	0,64±0,48	Kişilerarası Duyarlık	0,36±0,44
Depresyon	0,34±0,40	Kaygı	0,21±0,27
Düşmanlık	0,20±0,26	Fobik Kaygı	0,09±0,14
Paranoid Düşünce	0,41±0,41	Psikotizm	0,10±0,18
Ek ölçek	0,42±0,38		

SS: standart sapma.

Tablo 3. Kontrol grubu ile manik gruplar arasında idrar metabolitlerinin karşılaştırılması

Metabolit adı	Addukt	Mz eşleşme skoru	Toplam skor	Kat değişimi	p değeri
Palmitamide	(M+H)+	0,996646	0,883824	1,02	0,307
Oleamide	(M+H)+	0,999457	0,842868	1,08	0,698
1.2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine	(M+H)+	0,998371	0,812094	0,70	0,048
1-Stearoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	(M+H)+	0,998371	0,805729	0,70	0,048

**Şekil 1.** 1.2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine and 1-Stearoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine'in ROC analizi ve eğri altındaki alan sonucu.

Şekil 1, kat değişim analizinde 1.2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine ve 1-Stearoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine için ROC analizi ve eğri altındaki alanın sonuçlarını manik grup için göstermektedir. 1.2-dioleoyl-sn-glycero-3-fosfatidilkolin ve 1-Stearoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-fosfokolin için duyarlılık değeri 0,5, özgüllük değeri 0,8 ve AUC değeri 0.622 olarak bulunmuştur. Bu değerler, grupları ayırmak için düşük bir ayırt etme gücü olduğunu göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, BD'nin manik dönemindeki hastaları sağlıklı kontrol grubundan ayırt edebilen metabolik biyobelirteçler tanımlanmıştır. Bulgular, BD için öngörü potansiyeli olan iki metabolit ortaya çıkarmıştır. Bahsedilecek tartışma, BD'deki metabolik biyobelirteçler, bunların öngörülmesi yararı ve olası alta yatan metabolik yollar üzerinde odaklanmaktadır. Çalışmamız, BD'nin manik dönemi ile ilişkili idrar metabolomik değişikliklerine dair keşifsel kanıtlar sunmaktadır. Manik dönemler klinik olarak iyi tanımlanmış ve yüksek tanı güvenilirliği gösterdiğinden, mevcut sonuçlar erken tanı göstergeleri olarak değil, döneme özgü biyolojik özellikleri yansıtan unsurlar olarak yorumlanmalıdır. Bu bağlamda, belirlenen metabolik farklılıklar, bu durumun altında yatan dinamik metabolik süreçleri açıklığa kavuşturmayı amaçlayan, BD'nin farklı dönemlerine ilişkin gelecekteki uzunlamasına ve karşılaştırmalı çalışmalara bilgi sağlayabilir. Çalışmamızın, BD tanısının kesinliğini artırmaya değerli bir katkı sağlayacağını ve klinik uygulamaya için objektif, biyolojik temelli araçların geliştirilmesini destekleyeceğini öngörüyoruz.

1.2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine (DOPC), hücre zarlarına entegre olan kolin içeren bir lipid molekülüdür (23). Kolin ve metabolitleri, hücre zarı sinyal iletiminde ve nöronal iletişimde önemli bir rol oynar (24). Çalışmamızda, hasta grubunda DOPC düzeylerinde artış olduğunu tespit ettik. Literatürle uyumlu olarak, önceki çalışmalar, duygudurum bozukluklarında beyinde kolin düzeylerinde artış olduğunu ve insomnia hastalarının idrarında sağlıklı kontrollere kıyasla DOPC düzeylerinde yükselme olduğunu bildirmiştir (25,26). Fosfatidilkolin takviyesinin BD'nin semptomlarını hafiflettiği bildirilmiştir (24). Ayrıca, lityumun fosfolipit baş gruplarına bağlandığı ve bu da potansiyel olarak membran yapısını ve işlevini modüle edebileceği gösterilmiştir; bu mekanizma, lityumun BD'de terapötik etkilerine katkıda bulunabilir (27). Bu bulguların olası bir diğer açıklaması, DOPC düzeyleri belirli biyolojik sınırlarda artarken, BD hastalarında idrarla atılan miktarın da artabileceğidir. BD'de DOPC'nin spesifik rolünü açıklığa kavuşturmak ve idrar biyomarkeri olarak potansiyelini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

1-Stearoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (SLPC), stearik asit ve linoleik asit olmak üzere iki farklı yağ asidi içeren fosfatidilkolinin bir türevidir. Fosfatidilkolinler, hücre zarlarının temel bileşenleridir ve sinaptik iletim, nörotransmitter salınımı ve çeşitli diğer nörolojik fonksiyonlarda kritik bir rol oynarlar (28). Çalışmamızda, hasta grubunda SLPC düzeylerinin arttığını tespit ettik. Literatürde de BD'de fosfatidilkolin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (28). Bu tür değişiklikler, BD'de sıklıkla bozulmaya uğrayan membran bütünlüğünü ve sinaptik işlevleri etkileyebilir. Dolayısıyla, SLPC düzeylerindeki değişiklikler, bu bozuklukla ilişkili lipid metabolizmasındaki bozuklukları yansıtır olabilir. Lipid metabolizması hastalık evrelerine göre değiştiğinden, evreye özgü metabolik değişiklikler çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırılamaz. Bununla birlikte, BD'de SLPC'nin spesifik rolünü aydınlatmak ve tanı veya hastalık izleme için bir biyomarker olarak potansiyelini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Eğri altındaki alan sonuçları, bu metabolitlerin gruplar arasında zayıf bir ayırt etme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Bu performans düzeyi istatistiksel olarak ayırt edilebilir olsa da, metabolitlerin tek başına tanı biyobelirteci olarak sınırlı klinik yararı olduğunu göstermektedir. Ancak, çift belirteç olarak değil, çoklu metabolit panelinin bir parçası olarak değerlendirildiğinde performansı daha iyi olabilir.

Manik hastaların çoğunun, duygudurum dengeleyiciler ve antipsikotikler dâhil olmak üzere psikotrop ilaçlar kullandığına dikkat edilmelidir. Bu ilaçların lipid metabolizmasını ve nörotransmitterlerle ilgili yolları etkilediği bilinmektedir (29). Önceki çalışmalar, lityum, valproat ve atipik antipsikotikler gibi ajanların fosfolipit döngüsünü, yağ asidi metabolizmasını ve mitokondriyal fonksiyonu etkileyebileceğini göstermiştir (30). Bu nedenle, gözlemlenen metabolomik değişiklikler hastalıkla ilişkili mekanizmaları ve farmakolojik etkileri birlikte yansıtır olabilir. Ancak, tedavi görmemiş manik hastaları çalışmaya dâhil etmenin zorluğu nedeniyle, klinik metabolomik araştırmalarda ilaçların etkilerini ortadan kaldırmak zordur. Bu nedenle, farmakolojik tedavinin metabolik yollar üzerindeki potansiyel etkisi göz önüne alındığında, bu bulgular nedensel değil, ilişkisel olarak yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda, ek kronik hastalıkları olmayan BD hastalarını inceleyerek farklı patolojilerin neden olduğu karışıklığı ortadan kaldırmayı amaçladık.

Bu çalışmanın dikkate alınması gereken birkaç sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, nispeten küçük örneklem büyüklüğü analizlerin istatistiksel gücünü sınırlamış olabilir. İkinci olarak, tek merkezli, kesitsel tasarım bulguların genelleştirilebilirliğini kısıtlamakta ve nedensel çıkarımları engellemektedir. Üçüncü olarak, ötimik veya depresif grubun bulunmaması metabolomik bulgularla karşılaştırma yapma yeteneğini sınırlamaktadır. Son olarak, duygudurum dengeleyiciler ve antipsikotiklerin lipid metabolizmasını etkilediği bilindiğinden, ilaç kullanımı önemli bir karıştırıcı faktördür. İlaç verileri bildirilmiş olsa da, analizlerde bunların spesifik metabolik etkilerini tam olarak kontrol etmek mümkün olmamıştır. Bulguları yorumlarken bu sınırlamalar dikkate alınmalı ve daha büyük, çok merkezli ve uzunlamasına tasarımı gelecekteki çalışmalar gereklidir.

Sonuç olarak, bu çalışma manik ataktaki bipolar bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında lipidlerle ilişkili idrar metabolitlerinde farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Bazı fosfatidilkolin türevlerinin yüksek seviyeleri, duygudurum dönemi ile ilişkili metabolik değişiklikleri göstermektedir. Ancak, çalışmanın keşifsel tasarımı, mütevazı örneklem büyüklüğü ve bireysel metabolitlerin sınırlı ayırt edici performansı göz önüne alındığında, bu bulgular dikkatle yorumlanmalıdır. Sonuçlar, kesin biyobelirteçler sağlamak yerine, gelecekteki araştırmalar için potansiyel metabolik yolları vurgulamaktadır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı, 05 Temmuz 2023 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E-46418926-050.99-257390 numaralı karar ile alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılar ve/veya vasileri veya birinci derece akrabaları bilgilendirilmiş onam formunu imzalamışlardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağısız.

Yazar Katkıları: Fikir- TA, MD, FK, MS; Tasarım- TA, MD, FK, HDA; Denetleme- MD, ŞS; Kaynaklar- TA, FK, HDA, ŞS, MS; Malzemeler- TA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- TA, MD, FK, HDA; Analiz ve/veya Yorum- TA, MD, FK, ŞS; Literatür Taraması- TA, HDA; Yazıyı Yazan- TA, MD, FK, HDA; Eleştirel İnceleme- ŞS, MS.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 2235573 numaralı proje ile desteklenmiştir. Yazarlar, TÜBİTAK'a destekleri için teşekkür ederler.

Veri Kullanılabilirliği Beyanı: Bu çalışmanın ham verileri, en geç 36 ay içinde TÜBİTAK'ın (çalışmanın fon sağlayıcısı) açık erişim sistemi APERTA'da açık olarak erişime sunulacaktır. APERTAya aşağıdaki bağlantıdan erişilebilir: <https://aperta.ulakbim.gov.tr/>

KAYNAKLAR

- Koroğlu, E. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
- García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in psychiatry: concept, definition, types and relevance to the clinical reality. *Front Psychiatry* 2020;11:432. [Crossref]
- Hashimoto K. Metabolomics of major depressive disorder and bipolar disorder: overview and future perspective. *Adv Clin Chem*. 2018;84:81-99. [Crossref]
- Ren Y, Chen ZZ, Sun XL, Duan HJ, Tian JS, Wang JY, et al. Metabolomic analysis to detect urinary molecular changes associated with bipolar depression. *Neurosci Lett*. 2021;742:135515. [Crossref]
- Tasic L, Larcerda ALT, Pontes JGM, da Costa TBBC, Nani JV, Martins LG, et al. Peripheral biomarkers allow differential diagnosis between schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2019;119:67-75. [Crossref]
- Liu ML, Zheng P, Liu Z, Xu Y, Mu J, Guo J, et al. GC-MS based metabolomics identification of possible novel biomarkers for schizophrenia in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Biosyst*. 2014;10:2398-2406. [Crossref]
- Pedriani M, Cao B, Nani JVS, Cerqueira RO, Mansur RB, Tasic L, et al.

Advances and challenges in development of precision psychiatry through clinical metabolomics on mood and psychotic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:182-188. [Crossref]

- Ribeiro HC, Sen P, Dickens A, Santa Cruz EC, Orešič M, Sussulini A. Metabolomic and proteomic profiling in bipolar disorder patients revealed potential molecular signatures related to hemostasis. *Metabolomics*. 2022;18:65. [Crossref]
- Yılmaz H, Demirkol ME, Tamam L, Yılmaz SÖ, Yeşiloğlu C, Arat-Çelik H, et al. Increased oxidatively-induced DNA base damage and altered base excision repair in individuals with bipolar disorder and siblings of individuals with bipolar disorder. *Arch Neuropsychiatry*. 2024;61.
- Alexandrov T. Spatial metabolomics and imaging mass spectrometry in the age of artificial intelligence. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2020;3:61-87. [Crossref]
- Bird SS, Marur VR, Sniatynski MJ, Greenberg HK, Kristal BS. Serum lipidomics profiling using LC-MS and high-energy collisional dissociation fragmentation: focus on triglyceride detection and characterization. *Anal Chem*. 2011;83:6648-6657. [Crossref]
- Konjevod M, Sáiz J, Bordoy L, Strac DS, Taha AY, Lanceros-Méndez S, et al. Validated metabolomic biomarkers in psychiatric disorders: a narrative review. *Mol Med*. 2025;31:254. [Crossref]
- MacDonald K, Krishnan A, Cervenka E, Hu G, Guadagno E, Trakadis Y. Biomarkers for major depressive and bipolar disorders using metabolomics: a systematic review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2019;180:122-137. [Crossref]
- Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Derg*. 1996;4:251-259.
- Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten, E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2001;13:107-114.
- Léda-Rêgo G, Bezerra-Filho S, Miranda-Scippa A. Functioning in euthymic patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis using the Functioning Assessment Short Test. *Bipolar Disord*. 2020;22:569-581. [Crossref]
- Dağ İ. Belirti Tarama Listesi (Scl-90-R)'nin üniversite öğrencileri için güvenilirliği ve geçerliliği. *Türk Psikiyatri Derg* 1991;2:5-12.
- Quintero M, Stanisc D, Cruz G, Pontes JGM, Costa TBBC, Tasic L. Metabolomic Biomarkers in Mental Disorders: Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1118:271-293. [Crossref]
- Zhang A, Sun H, Wu X, Wang X. Urine metabolomics. *Clin Chim Acta*. 2012;414:65-69. [Crossref]
- Ramaker RC, Bowling KM, Lasseigne BN, Hagenauer MH, Hardigan AA, Davis NS, et al. Post-mortem molecular profiling of three psychiatric disorders. *Genome Med*. 2017;9:72. [Crossref]
- Smedler E, Salehi AM, Pelanis A, Andreaza A, Pålsson E, Sparding T, et al. Metabolomics analysis of cerebrospinal fluid suggests citric acid cycle aberrations in bipolar disorder. *Neurosci Appl*. 2022;1:100108. [Crossref]
- Dunn WB, Broadhurst D, Begley P, Zelena E, Francis-McIntyre S, Anderson N, et al. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nat Protoc*. 2011;6:1060-1083. [Crossref]
- Khaled W, Piraquive J, Leporq B, Wan JH, Lambert SA, Mignet N, et al. In vitro distinction between proinflammatory and antiinflammatory macrophages with gadolinium-liposomes and ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles at 3. 0T. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49:1166-1173. [Crossref]
- Matam Y, Ray BD, Petrache HI. Direct affinity of dopamine to lipid membranes investigated by Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy. *Neurosci Lett*. 2016;618:104-109. [Crossref]
- Zhang H, He W, Huang Y, Zeng Z, Yang X, Huang H, et al. Hippocampal metabolic alteration in rat exhibited susceptibility to prenatal stress. *J Affect Disord*. 2019;259:458-467. [Crossref]
- Zhou J, Wu X, Li Z, Zou Z, Dou S, Li G, et al. Alterations in gut microbiota are correlated with serum metabolites in patients with insomnia disorder. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:722662. [Crossref]
- Bunel L, Adrien V, Coleman J, Heo P, Pincet F. Lithium fine tunes lipid membranes through phospholipid binding. *Sci Rep*. 2025;15:13366. [Crossref]
- Costa AC, Riça LB, van de Bilt M, Zandonadi FS, Gattaz WF, Talib LL, et al. Application of lipidomics in psychiatry: plasma-based potential biomarkers in schizophrenia and bipolar disorder. *Metabolites*. 2023;13:600. [Crossref]
- Zorkina Y, Ushakova V, Ochneva A, Tsurina A, Abramova O, Savenkova V, et al. Lipids in psychiatric disorders: functional and potential diagnostic role as blood biomarkers. *Metabolites*. 2024;14:80. [Crossref]
- Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2018;36:j/hmbci.2018.36.issue-1/hmbci-2017-0065/hmbci-2017-0065.xml. [Crossref]