# Bipolar Bozuklukta İnterlökin-18 ve İnterlökin-6 Sitokin Seviyelerinin Bilişsel İşlevler ile İlişkisi

BASKIDA

Filiz CİVİL ARSLAN[1], Ahmet TİRYAKİ[2], Evrim ÖZKORUMAK KARAGÜZEL[3], Gizem ARAL[4], Oğuz SARIOĞLU[5], İmran İNCE[6], Sertaç ÇANKAYA[7], Ahmet ALVER[8]

**ÖZET**

**Amaç:** Bağışıklık işlevlerinde bozulmanın, bipolar bozuklukta (BB) bilişsel yıkımın oluşmasında anahtar rol oynadığı öne sürülmesine rağmen bilişsel alanlar üzerine inflamasyonun etkisi çok az araştırılmıştır. Amacımız ötimik bipolar hastalarda ve sağlıklı kontrollerde IL-18 ve IL-6 seviyeleri ve bu sitokin seviyeleriyle bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya 36 BB tip I hasta ve yaş, cinsiyet, eğitim açısından eşleştirilmiş 38 sağlıklı kontrol alınmıştır. Tüm katılımcılara nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Serum IL-6 ve IL-18 seviyesi ELİSA kit kullanılarak ölçülmüştür.

**Bulgular:** Bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında IL-6 ve IL-18 serum seviyelerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. IL-18 seviyesi, BB grubunda tamamlanan kategori sayısı ile pozitif yönlü bağıntı, perseveratif tepki sayısı ve perseveratif hata sayısı ile negatif yönlü bağıntı göstermektedir. BB grubunda, IL-18 seviyesiyle anlık bellek, gecikmiş hatırlama, öğrenme puanları ile pozitif yönlü bağıntı, Stroop interferans puanı ile negatif yönlü bağıntı vardır. BB hastalarında IL-6 seviyesi ile nöropsikolojik test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir.

**Sonuç:** Bu çalışma bipolar hastalarda IL-18 seviyesi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. IL-18'in BB'de olası bozucu veya koruyucu rolü açıklığa kavuşmamıştır. Çalışmamızda IL-18 seviyesi ile nöropsikolojik test puanları arasında pozitif yönlü bağıntı bulunması fizyolojik duruma en yakın olan ötimik dönemde IL-18'in nöron hasarı yapan etkisinden çok nöron koruyucu rolünün ön planda olduğunu gösterebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk; Bilişsel işlevler; İnterlökin 18; İnterlökin 6

**SUMMARY**

**The Relationship of Interleukin-18 and Interleukin-6 Levels with Cognitive Functions in Bipolar Disorder**

**Objective:** Impairment in immune functions is proposed as a key factor in the cognitive decline in bipolar disorder (BD) however there is scarcity of research on the impact of inflammation on cognitive functions. Our aim is to compare IL-18 and IL-6 levels in BD patients and controls and to study the relationship between IL-18 and IL-6 levels and cognitive impairment

**Method:** Thirty-six euthymic BD-I patients and 38 age, sex and educational level matched healthy controls were enrolled in the study. All participants were evaluated with neurocognitive tests. The plasma IL-6 and IL-18 levels of both groups were measured with ELISA kits.

**Results:** There was no statistically significant difference between IL-6 and IL-18 levels of patient and healthy control groups. In the patient group, IL-18 level was positively correlated with completed categories score wheras there was a negative correlation with perseverative response and perseverative errors. Moreover IL-18 level was positively correlated with immediate recall, delayed recall and learning scores while there was a negative correlation with stroop interference scores. No correlation was found between IL-6 level and neuropsychological test scores in the patient group.

**Conclusion:** This is the first study that investigates the relation of IL-18 with cognitive functions. Possible detrimental or protective effects of IL-18 in BD is not yet clear, however the positive association of IL-18 level and neuropsychological test scores might indicate a neuroprotective role of IL-18 in the euthymic period of BD which is the closest state to physiological condition.

**Keywords:** Bipolar disorder; Cognitive functions; Interleukin 18; Interleukin 6

**Geliş Tarihi:** 25.01.2016 - **Kabul Tarihi:** 26.07.2016

[1]Yrd. Doç., [2]Doç., [3]Doç., [4]Asis., [5]Psik., Psikiyatri Bl., KTÜ Tıp Fak., [6]Asis., [8]Prof., Biyokimya Bl., KTÜ Tıp Fak., [7]Asis., Halk Sağlığı Bl., KTÜ Tıp Fak., Trabzon.

Dr. Filiz Civil Arslan, e-posta: *filiz_civil@yahoo.com*

doi: 10.5080/u17086

## GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) yaygın görülen, belirgin mortalite ve morbiditiye yol açan bir ruhsal hastalıktır. Son 20 yılda bilişsel bozulma BB'nin çekirdek özelliği olarak tanımlanmış olup kişisel, sosyal alanlarda ve iş alanında işlevsellik kaybının önemli bir belirleyicisi olarak gösterilmiştir (Rosenblat ve ark. 2015). Bilişsel işlevlerde bozulma sadece duygudurum nöbeti sırasında değil ötimik dönemde de devam etmektedir (Bora ve ark. 2008, Demirel ve ark. 2012, Bourne ve ark. 2013, Civil Arslan ve ark. 2014). Birçok çalışmada BB'de sözel bellek, dikkat, yönetici işlevleri içeren bilişsel alanlarda yıkım olduğu gösterilmesine rağmen bu yıkımı izah etmeye yarayan nörobiyolojik etmenler henüz açıklanamamıştır (Rosenblat ve ark. 2015). Bağışıklık işlevlerinde bozulmanın, BB'de bilişsel yıkımın oluşmasında anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür (Barbosa ve ark. 2014a, Bauer ve ark. 2014). Son yıllarda birçok çalışmada, inflamasyonun bipolar bozukluğun patofizyolojisinde önemli bir etmen olduğu gösterilmiştir (Mc Namara ve Lotrich 2012, Rosenblat ve ark. 2014).

Bipolar bozuklukta duygudurum belirtileri ile inflamasyon arasındaki etkileşimi anlamak için farklı patofizyolojik mekanizmalar araştırılmıştır (Guloksuz ve ark. 2010, Barbosa ve ark. 2014b). Fakat BB'de bilişsel alanlar üzerine inflamasyonun etkisi çok daha az araştırılmış bir konudur (Bauer ve ark. 2014). Bir çalışma dışında (Barbosa ve ark. 2012), BB hastalarında proinflamatuar sitokin seviyelerinde yükselme ile beraber bellek, yönetici işlevler, dikkat, dil ve görsel uzaysal bellek gibi bilişsel işlevlerde bozulma arasında bağıntı olduğu gösterilmiştir (Lotrich ve ark. 2014, Rolstad ve ark. 2015, Hoseth ve ark. 2016).

İnterlökin-18 (IL-18), deneysel ve klinik çalışmalarda merkezi sinir sisteminin anahtar sitokini olarak gösterilmiştir. IL-18, reseptörüne bağlanarak Th1 ve Th2 T hücre cevabının oluşmasına, doğal öldürücü hücrenin öldürücü etkinliklerinin tetiklenmesine ve apoptozis sürecinin devam ettirilmesine yol açar (Nakanishi ve ark. 2001, Dinarello ve Fantuzzi 2003, Chandrasekar ve ark. 2004). IL-18, hipotalamus, hipokampus ve serebral korteksi içeren beynin çeşitli bölgelerinde var olan IL-18 reseptörüne etki ederek sinyal iletimini uyarır. IL-18 ve özgül reseptörü, nöroinflamatuar ve nörodejeneratif sürece katılarak santral sinir sisteminde bağışıklık cevabının önemli bir modülatörü olarak görev alır (Zhang ve ark. 2013). IL-18 seviyesi, ruhsal bozukluklarda çok az çalışmada araştırılmıştır. IL-18 seviyesinin şizofreni, majör depresyon ve BB mani/hipomani dönemindeki hastalarda sağlıklı kontrole göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Munkholm ve ark. 2015). IL-18 seviyesi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki şizofreni ve Alzheimer hastalarında araştırılmış olup BB'de IL-18 ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

İnterlökin-6 (IL-6), inflamatuar tablonun çözülmesi ve infektif ajanlara karşı bağışıklık yanıtının oluşması için inflamasyon sahasında T hücreler, makrofajlar ve mikroglial hücreler tarafından üretilen bir sitokindir (Hamdani ve ark. 2015). Ayrıca, IL-6 beyinde reaktif oksijen türlerinin üretimini uyararak bilişsel bozulmaya yol açmaktadır. Sağlıklı erişkinlerde, plazma IL-6 seviyesi ile semantik akıcılık, dikkat, çalışma belleği, yönetici işlevler arasında negatif yönlü bağıntı olduğu bildirilmiştir (Gimeno ve ark. 2008, Marsland ve ark. 2006). Sağlıklı yaşlılarda ise çalışma belleği, yönetici işlevler, dikkat, anlık sözel bellek, uzun süreli bellek ve psikomotor hız işlevlerindeki bozulma ile IL-6 seviyesi arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (Jordanova ve ark. 2007, Simpson ve ark. 2013, Mooijaart ve ark. 2013, Heringa ve ark. 2014). Serum IL-6 seviyesinin BB'de özellikle mani döneminde yükseldiği gösterilmiştir (Munkholm ve ark. 2013).

Bu çalışmanın amacı ötimik BB hastalarında IL-18 ve IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olup olmadığını belirlemek ve BB'de IL-18 ve IL-6 düzeyleri ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## YÖNTEM

### Örneklem

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine ayaktan başvuran ve tedavisi devam etmekte olan DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) (First ve ark. 1995, Çorapçıoğlu ve ark. 1999) uygulanarak DSM-IV'e göre BB tip I tanısı alan 36 ötimik hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya en az 6 ay süreyle ötimik durumda olan BB tanılı hastalar alınmıştır. Ötimi ölçütleri Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) puanı <7, Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı <5 (HAM-D: Hamilton 1967, Akdemir ve ark. 2001, YMDÖ: Young ve ark. 1978, Karadag ve ark. 2002) olarak belirlenmiştir. 18-60 yaş arasındaki kişiler çalışmaya alınmıştır. Herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik ek hastalığı olanlar, fiziksel hastalığı olanlar (otoimmün veya enfeksiyon hastalıkları, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar v.s.), antiinflamatuar ve/veya antibiyotik kullananlar, gebeler, testleri anlayacak düzeyde eğitimi olmayanlar, çalışmayı kabul etmeyenler, son 6 ay içinde devam eden alkol ve/veya madde kötüye kullanımının olanlar, bilinç kaybına neden olan kafa travması öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunu, hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim bakımından eşleştirilmiş hastane personeli ve yakınlarının yer aldığı 38 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur. Kontrol grubuna dahil edilen kişilerde hasta grubunda sıralanan dışlama ölçütlerine ek olarak birinci derece yakınlarında ruhsal bozukluk öyküsü olmaması koşulu aranmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya, KTÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik

**TABLO 1.** Hastaların ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.

| | Hasta | Kontrol | p |
|---|---|---|---|
| Yaş[1] | 38±11.80 | 37.94±12.01 | 0.984 |
| Cinsiyet[2] | | | |
| Kadın | 22(61.1) | 20(52.6) | 0.616 |
| Erkek | 14(38.9) | 18(47.4) | |
| Eğitim (yıl)[1] | 10.88±3.63 | 10.26±4.25 | 0.500 |
| Sigara kullanımı[2] | 12(33.3) | 10(26.3) | 0.685 |
| Beden Kitle İndeksi[1] | 27.75±6.84 | 24.60±3.41 | 0.014* |
| Hastalık başlangıcı yaşı[1] | 25.30±8.04 | | |
| Remisyon süresi (ay)[1] | 27.88±20.42 | | |
| Mani nöbeti sayısı[1] | 2.83±2.03 | | |
| Depresyon nöbeti sayısı[1] | 2.77±1.94 | | |
| Lityum tedavisi[2] | 27(75) | | |
| Antikonvülzan tedavi[2] | 17(47.2) | | |
| Antipsikotik tedavi[2] | 31(86.1) | | |
| HAM-D[1] | 2.36±2.05 | 0.21±0.81 | 0.000* |
| YMDÖ[1] | 0.33±0.89 | 0.00±0.00 | 0.018* |

HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği , *p<0.05
Veriler, [1]Ortalama ±Standart Sapma veya [2]n (%) olarak sunuldu.

**TABLO 2.** Hasta ve Kontrol Grubunun IL-6, IL-18 Serum Düzeylerinin ve Nöropsikolojik Test Puanlarının Karşılaştırılması.

| | Hasta (Ort±SS) | Kontrol (Ort±SS) | p |
|---|---|---|---|
| IL-6(pg/ml) | 22.19±11.68 | 18.17±8.19 | 0.089 |
| IL-18(ng/ml) | 46.43±34.91 | 56.33±45.25 | 0.863 |
| WKET | | | |
| Tamamlanan kategori sayısı | 2.16±1.55 | 2.47±1.62 | 0.410 |
| Perseveratif tepki sayısı | 16.05±14.22 | 14.92±11.42 | 0.706 |
| Perseveratif hata sayısı | 13.69±10.83 | 12.71±8.57 | 0.665 |
| R-İSÖT | | | |
| R-İSÖT 1 (anlık bellek) | 5.58±1.84 | 6.39±1.99 | 0.074 |
| R-İSÖT 7(gecikmeli hatırlama) | 8.38±3.07 | 9.68±2.69 | 0.057 |
| R-İSÖT 1-5(öğrenme) | 16.30±4.39 | 19±3.78 | 0.006* |
| R-İSÖT tanıma | 11.8±3.15 | 13.39±2.37 | 0.007* |
| Stroop | | | |
| Stroop interferans | 21.30±11.03 | 15.05±10.24 | 0.014* |

WKET: Wisconsin kart eşleme testi, R-İSÖT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Ort± SS: Ortalama±Standart Sapma.
*p<0.05.

Kurul Başkanlığının 2014/127 numaralı onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

## Nöropsikolojik Değerlendirme

*Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):* Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş, 1981 ve 1993 yıllarında Heaton ve arkadaşları tarafından değişiklikler yapılarak testin el kitabı hazırlanmıştır (Heaton ve ark. 1993). WKET, kavramsallaştırma, dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yönetici işlevler, soyut düşünme ve irdeleme gibi bilişsel süreçleri ölçer ve daha çok frontal lob (dorsolateral prefrontal korteks) ile ilişkilidir. Türkçe uyarlama çalışması yapılmıştır (Karakaş ve ark. 1996). Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılmıştır. Çalışmamızda tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı puanları kullanılmıştır.

*Stroop Test TBAG:* Stroop TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu), orijinal Stroop Testi (Stroop 1935) ile Victoria Formunun (Spreen ve Strauss 1998) birleşiminden oluşturulmuştur. Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendirir. Türk toplumu için Stroop Testi TBAG Formu standardizasyon çalışmaları yapılmıştır (Karakaş 2004). Bu çalışmada interferans puanı kullanılmıştır.

*Rey İşitsel Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (R-İSÖT):* Kelime listelerinden oluşan R-İSÖT'nin orijinal formu, Rey (1964) tarafından geliştirilmiştir. Bu test sözel bellek ve öğrenmeyi değerlendirir. Türkçe standardizasyon çalışması yapılmıştır (Açıkgöz 1995). Bu çalışmada öğrenme (R-İSÖT 1 – 5), tanıma, anlık bellek (R-İSÖT 1) ve gecikmiş hatırlama (R-İSÖT 7) puanları değerlendirildi.

## Biyokimyasal Analiz

Deneklerden nöropsikolojik testlerin uygulandığı gün, sabah 8.00-10.00 arasında aç karnına alınan serum örnekleri 3000rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar ependorflara alikotlanıp çalışmanın yapılacağı zamana kadar -80°C .

**TABLO 3.** Hasta ve Kontrol Grubunun IL-6, IL-18 Serum Düzeylerinin BKİ ve HAM-D Puanlarına Göre Düzeltilmiş Analizleri.

| | IL-6 | | | IL-18 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Hasta Ort±S.H | Kontrol Ort±S.H | p | Hasta Ort±S.H | Kontrol Ort±S.H | p |
| BKİ | 21.8±1.7 | 18.6±1.7 | 0.191 | 46.6±6.9 | 48.6±6.9 | 0.522 |
| HAM-D | 21.3±1.8 | 18.9±1.8 | 0.416 | 52.1±7.4 | 51.0±7.2 | 0.926 |

HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği; BKİ: Beden Kitle İndeksi; Ort±S.H: Ortalama±Standart Hata.

**TABLO 4.** Hasta ve Kontrol Grubunun IL-6, IL-18 Serum Seviyelerinin Klinik Özellikler ve Nöropsikolojik Test Puanları ile İlişkisi.

| | IL-6 | | IL-18 | |
|---|---|---|---|---|
| | Hasta | Kontrol | Hasta | Kontrol |
| Hastalık başlangıç yaşı | -0.004 | | -0.256 | |
| Hastalık süresi (yıl) | -0.098 | | -0.296 | |
| Duygudurum nöbeti sayısı | -0.200 | | -0.123 | |
| YMDÖ | -0.034 | | 0.200 | |
| HAM-D | 0.160 | 0.023 | -0.061 | -0.216 |
| Beden Kitle İndeksi | 0.112 | 0.213 | 0.162 | 0.232 |
| WKET | | | | |
| Tamamlanan kategori sayısı | 0.036 | 0.110 | 0.288* | 0.201 |
| Perseveratif tepki sayısı | 0.015 | - 0.075 | -0.264* | -0.336* |
| Perseveratif hata sayısı | 0.016 | - 0.084 | -0.279** | -0.309 |
| R-İSÖT | | | | |
| R-İSÖT 1 (anlık bellek) | 0.144 | 0.039 | 0.307** | 0.140 |
| R-İSÖT 7 (gecikmeli hatırlama) | 0.076 | -0.112 | 0.321** | 0.263 |
| R-İSÖT 1-5 (öğrenme) | 0.079 | -0.002 | 0.297* | 0.252 |
| R-İSÖT tanıma | 0.073 | 0.029 | 0.149 | -0.034 |
| Stroop | | | | |
| Stroop interferans | | 0.218 | -0.235* | -0.208 |

HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği. WKET: Wisconsin kart eşleme testi, R-İSÖT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi.
* p<0.05, ** p<0.01

dondurucuda saklandı. IL-6 ve IL-18 seviyeleri ticari ELİSA kitleri kullanılarak (DIA Source IL-6-EASIA-CE KAP1261; SunRed Human IL-18) ELISA Kit) ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-T Test, sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bağıntı analizlerinde; normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson testi, en az bir normal dağılma uymayan değişken bulunduğunda ise Spearman testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelenmiştir.

**TABLO 5.** Bipolar Bozukluk Hastalarının ve Kontrol Grubunun BKİ'ye Göre IL-6, IL-18 Serum Seviyelerinin Nöropsikolojik Test Puanları ile İlişkisi.

| | IL-6 | | | | IL-18 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | BKİ <25 | | BKİ ≥25 | | BKİ <25 | | BKİ ≥25 | |
| | H | K | H | K | H | K | H | K |
| WKET | | | | | | | | |
| Tamamlanan kategori sayısı | 0.053 | 0.236 | 0.074 | 0.118 | 0.504* | 0.455* | -0.141 | -0.120 |
| Perseveratif tepki sayısı | 0.047 | -0.227 | 0.040 | -0.214 | -0.294 | -0.538** | -0.232 | -0.192 |
| Perseveratif hata sayısı | 0.053 | -0.224 | 0.065 | -0.232 | -0.330 | -0.521* | -0.240 | 0.221 |
| R-İSÖT | | | | | | | | |
| R-İSÖT 1 (anlık bellek) | 0.535* | -0.028 | 0.284 | -0.028 | 0.155 | 0.357 | 0.356 | -0.119 |
| R-İSÖT 7(gecikmeli hatırlama) | 0.267 | -0.057 | 0.080 | -0.057 | 0.162 | 0.115 | 0.285 | 0.174 |
| R-İSÖT 1-5(öğrenme) | 0.290 | 0.274 | 0.206 | -0.071 | 0.317 | 0.332 | 0.345 | 0.178 |
| R-İSÖT tanıma | 0.269 | -0.096 | 0.150 | -0.096 | 0.386 | -0.209 | 0.345 | 0.058 |
| Stroop | | | | | | | | |
| Stroop interferans | -0.479 | 0.301 | 0.079 | 0.301 | -0.356 | 0.055 | -0.129 | -0.228 |

WKET: Wisconsin kart eşleme testi, R-İSÖT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, BKİ: Beden Kitle İndeksi, H: Hasta grubu, K: Kontrol grubu
* p<0.05, ** p<0.01

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Sosyodemografik ve klinik veriler

BB hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve eğitim açısından fark yoktur (Tablo 1). Sigara kullanımı açısından gruplar arasında fark gösterilmemiştir. Hasta grubunun beden kitle indeksi (BKİ) daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. HAM-D ve YMDÖ'nün ortalama değerleri her iki grupta standart kesme puanının altında olmasına rağmen mani ve depresyon puanları kontrollere göre BB olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastaların %75'inin lityum, %47.2'sinin valproik asit, %86.1'inin antipsikotik ilaç tedavisi aldığı görülmüştür.

### Biyokimyasal veriler

BB hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında IL-6 ve IL-18 serum seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir (Tablo 2). BKİ ve HAM-D karıştırıcı faktör olarak alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılık devam etmektedir (Tablo 3). BB tanılı hastalarda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, duygudurum nöbeti sayısı, HAM-D, YMDÖ, BKİ ile IL-6 ve IL-18 arasında anlamlı bir bağıntı yoktur (Tablo 4).

### Nöropsikolojik Test

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun nöropsikolojik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. IL-18 seviyesi, BB grubunda WKET tamamlanan kategori sayısı ile pozitif yönlü bağıntı gösterirken, perseveratif tepki sayısı ve perseveratif hata sayısı ile negatif yönlü bağıntı göstermiştir (r=0.288, p=0.05; r=-0.264, p=0.05; r= -0.279, p= 0.01). Ayrıca IL-18 seviyesi BB grubunda R-İSÖT anlık bellek, gecikmiş hatırlama, öğrenme puanları ile pozitif yönlü bağıntı göstermiştir (r=0.307, p=0.01; r=0.321, p=0.01; r=0.297, p=0.05). IL-18 seviyesi BB grubunda Stroop interferans puanı açısından negatif yönlü bağıntı göstermektedir (r=-0.235). Kontrol grubunda sadece IL-18 seviyesi ile WKET perseveratif tepki sayısı arasında negatif yönlü bağıntı gösterilmiştir (r=-0.336, p=0.039) (Tablo 4).

BB hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda IL-6 seviyesi ile nöropsikolojik test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı gösterilememiştir.

Beden kitle indeksi 25'ten küçük olan BB hastalarında IL-6 seviyesi ile R-İSÖT anlık bellek arasında ve IL-18 seviyesi ile WKET tamamlanan kategori sayısı arasında pozitif yönlü bağıntı gösterilmiştir (r=535, p=0.033; r=504, p=0.047) (Tablo 5).

Beden kitle indeksi 25'ten büyük olan BB hastalarında IL-6 ve IL-18 seviyeleri ile nöropsikolojik test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı gösterilememiştir.

Beden kitle indeksi 25'ten küçük olan kontrol grubunda IL-18 seviyesi ile WKET tamamlanan kategori sayısı (r=455, p=0.033) ile pozitif yönlü bağıntı, WKET perseveratif tepki (r=0.538, p=0.010) ve perseveratif hata sayısı (r=0.521, p=0.013) arasında negatif yönlü bağıntı gösterilmiştir. IL-6 seviyesi ile nöropsikolojik test puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı gösterilememiştir (Tablo 5).

Beden kitle indeksi 25'ten büyük olan kontrol grubunda ise IL-6 ve IL-18 seviyeleri ile nöropsikolojik test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı gösterilememiştir.

Hasta grubunda BKİ 25'ten büyük olan bireyler ile 25'ten küçük olanlar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel farklılık yoktur. Bu iki alt grup karşılaştırıldığında WKET perseveratif tepki sayısı (p=0.049) ve perseveratif hata sayısı (p=0.040) BKİ 25'ten büyük olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kontrol grubunda BKİ≥25 olan bireyler ile BKİ<25 olanlar arasında cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel farklılık yokken, BKİ≥25 olan bireylerin yaşı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Kontrol grubunda BKİ≥25 olan bireyler BKİ<25 olanlarla karşılaştırıldığında WKET perseveratif tepki sayısı (p=0.021) ve perseveratif hata sayısı (p=0.008) BKİ≥25 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, R-İSÖT gecikmeli hatırlama puanı (p=0.019) ve öğrenme puanı (p=0.003) BKİ≥25 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre IL-18 ve IL-6 seviyelerinde ötimik bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. IL-18 seviyesi BB hastalarında WKET'de tamamlanan kategori sayısı ile pozitif yönlü bağıntı gösterirken, perseveratif tepki ve perseveratif hata sayısı ile negatif yönlü bağıntı göstermiştir. Ayrıca IL-18 seviyesi BB grubunda anlık bellek, gecikmiş hatırlama ve öğrenme puanları ile pozitif yönlü bağıntı göstermiştir. IL-18 seviyesi BB grubunda Stroop interferans puanı ile negatif yönlü bağıntı göstermiştir. BB grubunda, IL-6 seviyesi ile bilişsel işlevler arasında herhangi bir bağıntı bulunmamıştır. Kontrol grubunda IL-18 seviyesi ile WKET perseveratif tepki sayısı arasında negatif yönlü bağıntı varken, IL-6 seviyesi ile bilişsel işlevler arasında herhangi bir bağıntı bulunmamıştır.

Çalışmamızda IL-18 seviyesinde ötimik BB hastalarında kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Literatürde proinflamatuar sitokin olan IL-18

seviyesi ile BB ilişkisini araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır (Munkholm ve ark. 2015). Bu çalışmada, hızlı döngülü BB hastalarında mani/hipomani döneminde IL-18 ve IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu, bulgularımıza benzer şekilde ötimik dönemde ise anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (Munkholm ve ark. 2015).

Çalışmamız, IL-6 seviyesinde ötimik BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre farklılık olmadığını göstermiştir. Literatürde, BB'de IL-6 seviyelerini araştıran daha çok sayıda çalışma vardır. Munkholm ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı meta-analize göre literatürdeki çalışmalarda ötimik BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre IL-6 seviyelerinde anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (Munkholm ve ark.2013a, Munkholm ve ark. 2013b).

Bu çalışma BB hastalarında IL-18 seviyesi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Bazı çalışmalarda BB'de yükselen seviyelerde proinflamatuar sitokinlerin daha kötü bilişsel işlevle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dickerson ve ark. 2013, Doganavsargil-Baysal ve ark. 2013, Lotrich ve ark. 2014, Hamdani ve ark. 2015, Hope ve ark. 2015). TNF-α, IL-1, IL-6 serum seviyelerinin BB hastalarında bilişsel işlevlerle negatif ilişki gösterdiği bulunmuştur (Rosenblat ve ark. 2015). Bu çalışmada IL-18, araştırılan üç bilişsel alan ile de ilişkili bulunmuştur. BB hastalarında yönetici işlevi değerlendiren WKET'te IL-18 seviyesi ile tamamlanan kategori sayısı değerleri arasında pozitif yönlü bağıntı varken perseveratif tepki ve perseveratif hatada negatif yönlü bağıntı bulunmuştur. IL-18 seviyesi ile sözel öğrenme ve belleği değerlendiren R-İSÖT'te anlık bellek, gecikmeli hatırlama ve öğrenme puanları arasında pozitif yönlü bağıntı, dikkati değerlendiren Stroop interferans puanı arasında ise negatif yönlü bağıntı bulunmuştur. Bahsedildiği üzere WKET, R-İSÖT testlerinin alt puanları ve Stroop interferans puanı ile IL-18 seviyesi arasında tespit edilen bağıntıların tutarlılığı, BB hastalarında IL-18 seviyesi ile bilişsel işlevlerin yönetici işlev, dikkat, sözel öğrenme ve bellek alanları arasında pozitif ilişkiyi işaret eden önemli bir bulgudur. Ayrıca sağlıklı kontrol grubunda WKET'te perseveratif tepki sayısı ile IL-18 seviyesi arasında negatif yönlü bağıntı bulunmuştur. Bu bulguda IL-18 seviyesi ile bilişsel işlevler arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir. Fakat bu bulgular literatürde BB'de TNF-α, IL-1, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerle bilişsel işlevler arasında negatif ilişki olduğunu bildiren çalışmalarla uyumlu değildir (Rosenblat ve ark. 2015).

IL-18 seviyesi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışma yakın zamanda şizofreni hastalarında yapılmıştır. Bu çalışmada bulgularımıza benzer şekilde Zhang ve arkadaşları (2013) IL-18 seviyesinin bilişsel alanlardan görsel-uzamsal/yapısal alanla pozitif ilişkili olduğunu göstermişler ve şizofrenide IL-18'in toksik etkisinden çok koruyucu etkisine bağlı olarak bu sonucun ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

IL-18'in, merkezi sinir sisteminin otoimmün mekanizmalar, iskemi, travma ve enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili inflamatuar süreçlerde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir (Losy ve Niezgoda 2001, Canella 2004). IL-18'in santral sinir sistemindeki hastalıklarda nöroinflamasyondaki rolünün yanında nöroprotektif etkilere de sahip olduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark. 2013). IL-18'in nöroprotektif etkisi, viral merkezi sinir sistemi enfeksiyonu modellerinde beyin parenkiminde IFN-γ salınımını uyarıp mikroglia işlevlerini etkinleştirmesi ve bu sayede nöronlardan virüslerin temizlenmesini sağlaması ile açıklanmıştır (Mori ve ark. 2001). IL-18'in, beyin hasarı durumunda inflamasyonu artırarak nöral işlevi bozan bir etkisi olabileceği gibi viral enfeksiyon modellerinde gösterildiği üzere nöroprotektif etkisi de olabileceği görülmektedir (Felderhoff ve ark. 2005).

Fizyolojik şartlar altında mikroglia, nöroplastisitede ve sinapsların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Gosselin ve Rivest 2007). Aktive olan mikroglia, kullanılmayan sinapsları yok edip daha çok kullanılan sinapsların ve bağlantıların kapsama gücünü artırarak beyindeki yolakların işlevsel bağlantılarını artırır (Harry ve Kraft 2012). Bazı hastalık durumlarında ise bozulmuş mikroglia aşırı tepkili yanıtlar verir ve oksidatif hasarın artmasına, nöron ölümüne ve uygunsuz sinaps yıkımına yol açabilir (Stertz ve ark. 2013). Bu etkinin sonucunda sinir hücresindeki işlev bozukluğu bilişsel, afektif ve davranışsal işlevlerde bozulma ile sonuçlanır (Ekdahl 2012, Harry ve Kraft 2012, Frick ve ark. 2013). Çalışmaların büyük çoğunluğunda, BB mani döneminde interlökin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ötimik dönemde farklılık gösterilmemiştir. Çalışmamızda IL-18 seviyesi ile nöropsikolojik test puanları arasında bulunan pozitif ilişkiye açıklama olarak BB'de fizyolojik duruma en yakın olan ötimi döneminde IL-18'in nöron hasarı yapan etkisinden çok nöron koruyucu etkisinin ön planda olma ihtimali öne sürülebilir.

Öte yandan IL-18'in hipotalamusta sinyal iletiminde rol aldığı, hipokampus nöronlarında sinaptik glutamat salınımını ve postsinaptik AMPA reseptör dışavurumunu artırdığı gösterilmiştir (Dinarello ve Fantuzzi 2003, Prinz ve Hanisch 1999, Kanno ve ark. 2004). Son yıllarda, sitokinlerin 'ikili rolü' kavramı, inflamatuar mediatörlerin, düzenlenme şekillerine ve hasarlı beyinde reseptör dışavurum alanlarına bağlı olarak hem nöron hasarı yapan hem de nöron koruyucu işlevleri olabileceğini gösteren çalışmaların sonucunda ortaya çıkmıştır. IL-18'in BB'de olası bozucu veya koruyucu rolü açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, çalışmamızda IL-18 seviyesi ile nöropsikolojik test puanları arasında negatiften çok pozitif yönlü bir bağıntı bulunması IL-18'in olası nöron koruyucu etkisiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda ötimik BB hastalarında IL-6 seviyesi ile nörobilişsel test puanları arasında bağıntı bulunmamıştır. Ötimik BB hasta grubunda bu ilişkiyi araştıran başka bir çalışma

yoktur. IL-6'nın bilişsel işlevleri etkilediğine dair kanıtlar sunan çalışmaların çoğunluğu yaşlı hasta topluluklarında yapılmıştır. Bu çalışmalarda plazma IL-6 seviyesi ile çalışma belleği (Simpson ve ark. 2013), yönetici işlevler (Mooijaart ve ark. 2013), dikkat (Heringa ve ark. 2014) ve psikomotor hız (Jordanova ve ark. 2007) gibi bilişsel alanlardaki bozulma arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir.

Bipolar hastalarda obezitenin bilişsel işlev üzerinde bozucu bir etkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Yim ve ark. 2013, Depp ve ark. 2014). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında BKİ'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini değerlendirmek için hasta ve sağlıklı kontrol grupları BKİ ≥25 ve BKİ<25 olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının BKİ≥25 olan alt gruplarında özellikle yürütücü işlevlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozulduğu görülmüştür. Hasta ve sağlıklı kontrollerde BKİ<25'in altında olan gruplarda IL-6 ve IL-18 düzeyi ile bilişsel işlev puanları arasında gösterilen pozitif ilişkilerin BKİ≥25 olan gruplarda bulunmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç normal kilolu bireylerde IL-6 ve IL-18 düzeyleri ile bilişsel işlev performansı arasındaki pozitif ilişkinin kilolu veya obez olan kişilerde bozulduğu şeklinde yorumlanabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri nöropsikolojik test yapılan hastaların ilaç tedavisi altında olmalarıdır. İlaçların bilişsel işlevler ve proinflamatuar parametreler üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için ilaç kullanmayan ötimik hastalar araştırılmalıdır. Fakat bu tür hastalar çok nadir olduğu için böyle bir çalışma oldukça zordur. Diğer bir kısıtlılık olarak örneklem grubunun küçük olması sayılabilir. Bu çalışmada yaşam tarzı, genetik özellikler gibi faktörler kontrollü değildi. BKİ hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen BKİ ile nöropsikolojik test puanları arasında herhangi bir bağıntı bulunmamıştır. Öte yandan çalışmaya dahil edilme kriterlerinin katı olması, ötimik bipolar hasta ve sağlıklı kontrol grubunun SCID-I ile değerlendirilmesi, tıbbi hastalık öyküsünün dikkatlice taranarak dışlanması çalışmanın güçlü yanlarıdır.

BB'de depresyon, mani ve ötimi dönemlerinde bilişsel işlevlerde bozulma görülmektedir. Bilişsel bozulmada ve BB patofizyolojisinde inflamasyonun önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada BB'de sadece ötimik dönemde IL-6 ve IL-18 düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Daha büyük örneklem grubuyla yapılacak boylamsal çalışmalar, BB'de IL-6 ve IL-18'in bilişsel işlevlerle olan ilişkisi hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Ayrıca inflamasyonun daha şiddetli düzeyde olduğu ve proinflamatuar sitokinlerin daha yüksek seviyelerde bulunduğu bildirilen mani ve depresyon dönemlerinde de intelökinlerle bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR


Açıkgöz DG (1995) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testler faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R ve ark. (2014) Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. Neural Plast 2014:360-481.

Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC ve ark. (2014) The immunology of bipolar disorder. Neuroimmunomodulation 21:117–122.

Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB ve ark. (2012) Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. J Affect Disord 137:151–155.

Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B ve ark. (2014) Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. J Psychiatr Res 56:18–27.

Bourne C1, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V ve ark. (2013) Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 128:149-62.

Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2008) Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Doğası ve Önemi. Turk Psikiyatri Derg 19:81-93.

Cannella B, Raine CS (2004) Multiple sclerosis: cytokine receptors on oligodendrocytes predict innate regulation. Ann Neurol 55:46–57.

Chandrasekar B, Vemula K, Surabhi RM ve ark. (2004) Activation of intrinsic and extrinsic proapoptotic signaling pathways in interleukin-18-mediated human cardiac endothelial cell death. J Biol Chem 279:20221–20233.

Civil Arslan F, Tiryaki A, Ozkorumak E (2014) A comparison of euthymic bipolar patients with unaffected first-degree relatives and healthy controls in terms of neuropsychological functions. Int J Psychiatry Clin Pract 18:208-14.

Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM IV Eksen 1 bozuklukları (SCID-1) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

Demirel A, Demirel ÖF, Kadak MT ve ark. (2012) Ötimik bipolar hastalarda nörobilişsel defisitler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 4:381-395.

Depp CA Strassnig M, Mausbach BT ve ark. (2014) Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia. Bipolar Disord 16:422-31.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A ve ark. (2013) Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. J Affect Disord 150:456–459.

Dinarello CA, Fantuzzi G. Interleukin-18 and host defense against infection (2003) J Infect Dis 187 (Suppl. 2):370–384.

Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy UM ve ark. (2013) Levels of TNF-alpha, soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. Hum Psychopharmacol 28:160–167.

Ekdahl CT (2012) Microglial activation-tuning and pruning adult neurogenesis. Front Pharmacol 3:41.

Felderhoff-Mueser U, Schmidt OI, Oberholzer A ve ark. (2005) IL-18: a key player in neuroinflammation and neurodegeneration? Trends Neurosci 28:487–493.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structed Clinical interview for DSM IV Axis Disorders (SCID-1) Clinical version. Washington D.C. and London: American Psychiatric Press.

Frick LR, Williams K, Pittenger C (2013) Microglial dysregulation in psychiatric disease. Clin Dev Immunol 2013:608654.

Gimeno D, Marmot MG, Singh-Manoux A (2008) Inflammatory markers and cognitive function in middle-aged adults: the Whitehall II study. Psychoneuroendocrinology 33:1322–1334.

Gosselin D, Rivest S (2007) Role of IL-1 and TNF in the brain: twenty years of progress on a Dr. Jekyll/Mr. Hyde duality of the innate immune system. Brain Behav Immun 21:281–289.

Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T ve ark. (2010) Cytokine levels in euthymic bipolar patients. J Affect Disord 126:458-62.

Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M ve ark. (2015) Cognitive deterioration among bipolar disorder patients infected by Toxoplasma gondii is correlated to interleukin 6 levels. J Affect Disord 1:161-6.

Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 6:278-96.

Harry GJ, Kraft AD (2012) Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. Neurotoxicology 33:191–206.

Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL ve ark. (1993) Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida: Psycological Assesment Resources.

Heringa SM, van den Berg E, Reijmer YD ve ark. (2014) Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older population - the Hoorn Study. Psychoneuroendocrinology 40:108–118.

Hope S, Hoseth E, Dieset I ve ark. (2015) nflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. Schizophr Res 165:188-94.

Hoseth EZ, Westlye LT, Hope S ve ark. (2016) Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. Acta Psychiatr Scand 133:53-62.

Jordanova V, Stewart R, Davies E ve ark. (2007) Markers of inflammation and cognitive decline in an AfricanCaribbean population. Int J Geriatr Psychiatry 22:966–973.

Kanno T, Nagata T, Yamamoto S ve ark. (2004) Interleukin-18 stimulates synaptically released glutamate and enhances postsynaptic AMPA receptor responses in the CA1 region of mouse hippocampal slices. Brain Res 1012:190–193.

Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA ve ark. (2001) Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. Turk Psikiyatri Derg 13:107-14.

Karakaş S (2004) Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. Türk Nöroloji Dergisi 8: 61-9. Karakaş S. BILNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara, Dizayn Ofset, 2004.

Karakaş S, Eski R, Başar E (1996) Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. İstanbul Ufuk Matbaası, s. 43-70.

Losy J, Niezgoda A (2001) IL-18 in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 104:171–173.

Lotrich FE, Butters MA, Aizenstein H ve ark. (2014) The relationship between interleukin-1 receptor antagonist and cognitive function in older adults with bipolar disorder. Int J Geriatr Psychiatry 29:635–644.

Marsland AL, Petersen KL, Sathanoori R ve ark. (2006) Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middleaged community volunteers. Psychosom Med 68:895–903.

Mcnay EC, Recknagel AK (2011) Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. Neurobiol Learn Mem 96:432–442.

Mooijaart SP, Sattar N, Trompet S ve ark. (2013) Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study. J Intern Med 274:77–85.

Mori I, Hossain MJ, Takeda K ve ark. (2001) Impaired microglial activation in the brain of IL-18-gene-disrupted mice after neurovirulent influenza a virus infection. Virology 28:163–170.

Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV ve ark. (2013a) Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 47:1119-33.

Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV (2013b) Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 144:16-27.

Munkholm K, Weikop P, Kessing LV ve ark. (2015) Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients. Brain Behav Immun 43:205-13.

Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H ve ark. (2001) Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. Annu Rev Immunol 19:423–474.

Prinz M, Hanisch UK (1999) Murine microglial cells produce and respond to interleukin-18. J Neurochem 72:2215–2218.

Rey A (1964) L'examen clinique en psychologie. Paris: Presse Universitaire de France.

Rolstad, S, Jakobsson J, Sellgren C ve ark. (2015) CSF neuroinflammatory biomarkers in bipolar disorder are associated with cognitive impairment. Eur Neuropsychopharmacol 25:1091-1098.

Rosenblat JD, Brietzke E, Mansur RB ve ark. (2015) Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and treatment implications. J Affect Disord 1:149-59.

Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB ve ark. (2014) Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 53:23–34.

Simpson EE, Hodkinson CF, Maylor EA ve ark. (2013) Intracellular cytokine production and cognition in healthy older adults. Psychoneuroendocrinology 38:2196–2208.

Spreen O, Strauss E (1998) A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, 2. Baskı. University Press, New York.

Stertz L, Magalhaes PV, Kapczinski F (2013) Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. Curr Opin Psychiatry 26:19–26.

Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reaction. J Exp Psychol 18:643-662.

Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH ve ark. (2013) The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. Eur Psychiatry 27:223-8.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE (1978) A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. Br J Psychiatry 133:429-35.

Zhang XY, Tang W, Xiu MH ve ark. (2013) Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naïve schizophrenia versus healthy controls. Brain Behav Immun 32:105-11.