

T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUKLAR İLE  
ENFEKSİYON HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Mahdi MARZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA  
PROGRAMI**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Fatih KÖKSAL**

Bu çalışma TDK-2014-2612 nolu proje olarak Çukurova Üniversitesi  
Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

**ADANA-2016**


## KABUL ONAY

**Tıbbi Mikrobiyoloji** Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan  
“**Şizofreni ve Bipolar Bozukluklar ile Enfeksiyon Hastalıklar Arasındaki İlişkinin**  
**Araştırılması**”  
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


**Tarihi: 17 / 05 / 2016**

### TEZ SINAV JÜRİSİ

  
Prof. Dr. Fatih Köksal  
Çukurova Üniversitesi  
**Başkan**

  
Prof. Dr. Figen Yarkın  
Çukurova Üniversitesi  
**Üye**

  
Prof. Dr. Mehmet Sami Serin  
Mersin Üniversitesi  
**Üye**

  
Prof. Dr. Nizami Duran  
Mustafa Kemal Üniversitesi  
**Üye**

  
Doç. Dr. Behice Kurtaran  
Çukurova Üniversitesi  
**Üye**

Dr.  
Üniversitesi  
**Üye**

Dr.  
Üniversitesi  
**Üye**

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve  
edilmiştir.

sayılı kararı ile kabul

Prof. Dr. Behice DURGUN  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI**  
**ETİK BEYANI**

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 17/05./2016

İMZA

Mahdi Marzi

Kayıtlı olunan Program : Doktora  
Tezin Konusu : **Şizofreni ve Bipolar Bozukluklar ile Enfeksiyon Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Araştırılması**

Tezin Türü : Yüksek Lisans :  Doktora:

Danışmanın Adı-Soyadı : Prof.Dr.Fatih Köksal  
Danışmanın İletişim Bilgileri  
Telefon :  
E-Posta : [fkoksal@cu.edu.tr](mailto:fkoksal@cu.edu.tr)

Öğrencinin İletişim Bilgileri  
Telefon :  
E-Posta : [marzimehdi@gmail.com](mailto:marzimehdi@gmail.com)  
Adresi :

*\*Bu belgenin Lisansüstü eğitim tezleri savunmaya alınmadan önce öğrenci tarafından doldurulup imzalanarak Enstitü Müdürlüğüne teslim edilmesi gerekmektedir.*

## TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca bilimsel desteklerini esirgemeyen, her zaman hoşgörölü davranan, her konuda rahatlıkla ulaşıp danıştığım Tez Danışmanım Sayın Prof Dr. Fatih KÖKSAL'a eğitimimin her döneminde bilgi ve yakınlıklarını esirgemeyen Sayın hocalarım Prof Dr Fügen Yarkın, Prof Dr Akgün Yaman, Prof Dr Macit İlkit ve Yar. Doç. Dr. Toğrul Nağıyev ile Arş.Gör. Melda Meral, Emel Yarar, Fırat Karalı ve bütün çalışma arkadaşlarıma, özellikle tez yazım aşaması ile sınırlı kalmayıp bütün problemlerimizin çözümünde yardımını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Suna Gökmen'e ayrıca yardım ve desteklerinden dolayı Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Psikiyatri bölüm başkanı Prof. Dr. Lut Tamam ve asistanı Dr. Mehmet Emin Demirkol'a, Enstitü sekreterimiz Ferhat Dikel ve öğrenci işleri sorumlusu Kader Ordu başta olmak üzere tüm Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına, değerli katkılarından dolayı ve hayatım boyunca desteklerini gördüğüm, her zaman yanımda hissettiğim annem Khavar Sherzavani ve babam Fakhraddin Marzi'ye ve kardeşlerim Mahsa Marzi ve Sahar Marzi'ye, her zaman yanımda olan, kahrımı çeken, iyi günü ve kötü günü paylaştığım sevgili eşim Shabnam Assadollahian'a teşekkürü borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>KABUL ONAY</b>	ii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iv
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	vi
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b>	vii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b>	viii
<b>ÖZET</b>	x
<b>ABSTRACT</b>	xi
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Şizofreni ve Bipolar Bozukluklar	3
2.1.1. Etyoloji/Patofizyolojik Özellikler	4
2.1.1.1. Genetik Özellikler ve Mutasyonlar	4
2.1.1.2. İmmun Sistem Bozuklukları	5
2.1.1.2.1. Enfeksiyon Hastalıkları	7
2.1.1.2.1.1. <i>Toksoplazmosis</i>	11
2.1.1.2.1.2. <i>Treponema pallidum</i> ,	13
2.1.1.2.1.3. <i>Chlamydia</i>	15
2.1.1.2.1.4. <i>CMV</i>	17
2.1.1.2.1.5. <i>HSV</i>	19
2.1.1.2.1.6. <i>Bornavirus</i>	20
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	22
3.1. Örneklerin Toplanması ve İşlenmesi	22
3.2. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Yönteminin uygulanması	22
3.2.1. <i>C. pneumonia</i> ve <i>C. trachomatis</i> için IgG ELISA Protokolü	23
3.2.2. Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex Virus 1 (HSV1), Herpes simplex Virus 2 (HSV2), <i>Toxoplasma gondii</i> ve <i>Treponema pallidum</i> için IgG ELISA Protokolü	24
3.2.3. <i>Bornavirus</i> için Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit	25

<b>4. BULGULAR</b>	27
<b>5. TARTIŞMA</b>	31
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	42
<b>KAYNAKLAR</b>	44
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	56



## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Çizelge 4.1.</b> Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı	27
<b>Çizelge 4.2.</b> Hasta ve kontrol gruplarındaki seropozitiflik oranları	28



## GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Grafik 4.1.</b> Hasta ve kontrol gruplarındaki T gondii seropozitiflik oranları	28
<b>Grafik 4.2.</b> Hasta ve kontrol gruplarındaki C.pneumoniae seropozitiflik oranları	29
<b>Grafik 4.3.</b> Hasta ve kontrol gruplarındaki C trachomatis seropozitiflik oranları.	30
<b>Grafik 4.4.</b> C. trachomatis seroprevalansının cinsiyet gruplarına dağılımı.	30





## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BAP:	Bilimsel Araştırma Projesi
BHV:	Borna Hastalığı Virüsü
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BB:	Bipolar Bozukluk
BDNF:	Brain Derived Neurotrophic Factor
CTNNA3:	Catenin Alpha-3
CDC:	Central Disease Control and Prevention
CMV:	Cytomegalo Virus
COMT:	Catechol-O-Methyltransferase
DSM V:	Diagnostik And Statical Manual of Mental Disorders Fourth Edition
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA:	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA:	Enzyme Linked Immunoassay
GABA:	Gamma Aminobutirikasit
GİS:	Gastrointestinal sistemi
GWA:	Genome-wide Association study
HLA:	Human Leukocyte Antigen
HPV:	Human Papillomavirus
HSV:	Herpes Simplex Virus
HERV-W:	Human Endogen Retrovirus-W
HIV-1:	Human immunodeficiency virus 1
Ig G:	Immunoglobulin G
IL:	Interlukin

IFN- $\gamma$ :	İnterferon-Gamma
LCMV:	İenfositik koriyomenenjit virüsü
MHC :	Major Histocompatibility Complex
mRNA:	Messenger RNA
MS:	Milattan Sonra
MSS:	Merkezi Sinir Sistem
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartate Receptor
NT-3:	Neürotrophin-3
PVA:	parvaalbumin
RPR:	Rapid Plasma Reagin
SSS:	Santral Sinir Sistemi
sIL-2R:	Soluble Interlukin -2 Receptor
TPPA:	Treponema Pallidum Particle Agglutination Test
TMB:	Tetramethylbenzidine/hydrogen peroxide
TGF- $\beta$ :	Transforming Growth Factor-Beta
TNF- $\alpha$ :	Tumor Necrosis Factor-Alfa
VDRL:	Venereal Disease Research Laboratory
YY:	Yüz Yıl

## ÖZET

### Şizofreni ve Bipolar Bozukluklar ile Enfeksiyon Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Şizofreni, erken yaşta başlayıp devam eden yani kronik gidişli, kesin sebebi tam olarak bilinmeyen, negatif ve pozitif semptomlarla karakterize önemli bir mental hastalıktır. Bipolar Bozukluk, (BP) ise tekrarlayıcı manik ve depresif epizotlarla ötimi adı verilen iyilik dönemleriyle karakterize yaşamı etkileyen önemli zihinsel hastalıklardan biridir. Bu hastalıkların bütün dünyada ortalama prevalansının %1, insidans hızının ise 10-54/100.000 olduğu bildirilmektedir. Bu hastalıkların oluşmasında intrauterin dönemde özellikle 2. Trimester de geçirilen bazı konjenital ve postpartum enfeksiyonların da rolünün olabileceği epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına dayanarak iddia edilmiştir.

Bu çalışmada, mevcut literatür bilgileri ışığında ELISA yöntemi kullanılarak psikişik bozukluklar ile ilişkilendirilen; *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia pneumonia*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex Virus 1* (HSV1), *Herpes simplex Virus 2* (HSV2), ve *Treponema pallidum* enfeksiyonlarını seroprevalansı araştırıldı. Ayrıca periferik kan örnekleride muhtemel Bornavirus enfeksiyonu tanısı için Endogenous Bornavirus Like Nucleoprotein 1 varlığını göstermek amacı ile sandiviç EIA yöntemi kullanılarak sorgulandı. Elde edilen seroprevalans ve EBLN1 insidans sonuçları Şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı almış ve psikiyatri kliniklerinde takip edilmekte olan hastalarla, sağlıklı bireylerin kan ve serum örneklerinden elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak, muhtemel bir ilişkinin tespiti amaçlanmıştır.

Bu amaçla; psikiyatri kliniklerinde yatırılarak takip edilmekte olan 96'sı kadın 162'si de erkek olmak üzere toplam 258 hasta ile kan merkezlerine kan bağıışı amacıyla gelen sağlıklı asemptomatik 50'si kadın 100'ü de erkek olmak üzere toplam 150 donöre ait serum örnekleri serolojik tanı yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda hasta ve kontrol grupları arasında CMV, HSV-I, HSV-II ve T.pallidum seropozitiflik oranlarında (T.gondii, T.pallidum, C.pneumonia, C.trachomatis, Bornavirus, CMV, HSV I, HSV II) anlamlı bir fark tespit edilememiştir. T. gondii ve C. pneumoniae seroprevalansının hasta gruplarında (% 93,02 ve % 68,99) kontrol gruplarına ait seropozitiflik oranından (% 63,33 ve % 50 ) istatistiki yönden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. C trachomatis hasta ve kontrol grubu kadınlarda hasta ve kontrol grubu erkeklere oranla istatistikki yönden anlamlı fark göstermesine rağmen hasta ve kontrol gruplarının genelinde bir fark tespit edilememiştir/Borna Virusa ait BVLN-1 sadece hasta grubundaki 4 (%2,46) erkeğin kan örneklerinde tespit edilmiştir.

T. gondii ve C. pneumoniae seroprevalansına dayanan sonuçlarımız bu iki mikroorganizmanın şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda kontrollere göre daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir/seroprevalansa dahil edilen test serumlarının tamamında geçirilmiş/mevcut *Bornavirus*, *Chlamydia pneumonia*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV1, HSV2, *Toxoplasma gondii* ve *Treponema pallidum* enfeksiyonlarının tespiti için ELISA yöntemi kullanıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Şizofreni, Bipolar bozukluk, ELISA, Enfeksiyöz etkenler.

## ABSTRACT

### Investigation of Relationship between Schizophrenia and Bipolar Disorders with Infections Agents

Schizophrenia is a chronic disease which starts at an early age and continue forever. Despite being an important mental illness which is characterized by positive and negative symptoms, its exact cause is still unknown. Bipolar disorder (BP) is one of the major mental disease which is characterized by recurrent manic and depressive episodes with periods of wellness called euthymia. The average prevalence and incidence rates of these diseases are reported as 1% and 10-54/100.000 respectively. According to the results of epidemiological studies, it has been claimed that some congenital and postpartum infections in the intrauterine period, especially in 2nd Trimester, may play a role for the occurrence of these diseases.

In this study, it was investigated the possible relationship of *Toxoplasma gondii*, Bornavirus, *Chlamydia pneumonia*, *Chlamydia trachomatis*, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus 1 (HSV1), herpes simplex virus 2 (HSV2), and *Treponema pallidum* seroprevalance which are associated with psychic disorders. Furthermore Sandwich EIA method was used for detection of the presence of Bornavirus infection in peripheral blood samples to diagnose Endogenous Bornavirus. To identify a possible relationship, the comparison was done between seroprevalance and EBLN1 incidence results obtained from patients who were diagnosed as schizophrenia and bipolar ones treated in psychiatry clinic and the results obtained from blood and serum samples of healthy individuals.

For this purpose; serum samples collected from 258 patients consisting of 96 female and 162 male observed in psychiatry clinics and from healthy asymptomatic 150 donors including 100 male and 50 female who came to the blood centers to donate blood, were evaluated by using serological diagnostic methods.

As a result of the study, a significant difference was not detected among seropositivity rates of CMV, HSV-I, HSV-II and *T. Pallidum* (*T. gondii*, *T. palliduum*, *C. pneumoni* to *C. trachomatis*, Bornavirus, CMV, HSV I, HSV II ) in the patients and control groups. In statistical aspects, seroprevalance of *T. gondii* and *Chlamydia pneumoniae* in patients (93.02% and 68.99%) were found to be significantly higher than the seropositivity rate of the control groups (63.33% and 50%). Despite *C. trachomatis* showed a statistically significant difference between patients and control group of women compared to patients and control group of men, but significant difference were not detected in whole investigated population. BVLN-1 belonged to Borne Virus were detected only in the blood samples of 4 men (2.46%) in the patient group.

Based on study results, *T. gondii* and *C. pneumoniae* carry higher risk in patients with schizophrenia and bipolar disorders compared to control ones. ELISA method was used in all of the test sera included seroprevalance for the detection of passed/current Bornavirus, *Chlamydia pneumonia*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV1, HSV2, *Toxoplasma gondii* and *Treponema pallidum* infections.

**Keywords:** Schizophrenia, bipolar disorder, ELISA, Infectious factors.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni, tipik olarak 16-30 yaşları arasındaki genç yetişkinlerde, semptomları heterojenik olup farklı oranlarda hayat kalitesini etkileyen, bazı duyu halüsinasyonları, sanrılar, baskılanmış duygu, düzensiz düşünce kalıpları ve dikkat eksikliği, davranış bozuklukları ve sosyal çekilme ile karakterize bir beyin hastalığıdır. Klinik seyir sıklıkla tekrarlayan ataklar ile karakterizedir. Ükelere göre değişmekle birlikte, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen, çoğu zaman remisyon ve alevlenmelerle ömür boyu sürebilen kronik bir hastalıktır<sup>1</sup>.

Ortak klinik, epidemiyolojik ve genetik risk faktörlerine sahip olan bu iki mental bozukluğun etyolojisi ve patofizyolojisi hakkında zaman içerisinde farklı görüşler ileri sürülmüştür. Klinik ve epidemiyolojik verilere dayatılarak ileri sürülen ilk ve en baskın görüş ailesel yatkınlık ve genetik özelliklerin belirleyici olduğu şeklindedir<sup>2-15</sup>.

Moleküler bazlı çalışmalar ile de iki hasta grubunda HLA ve MHC gen allelerinin ortak olduğu MS'li hastalar ile de farklı gen polimorfizmlerine rağmen genetik pleiotropy olduğu gösterilmiştir<sup>16</sup>.

Ancak olguların tamamı için ikna edici kesin genotipik veriler elde edilememiş, ailenin nüfus, sosyoekonomik ve kültürel yapısının, gebelik periyodundaki mevsim özellikleri ve gebelikde annedeki beslenme hatalarının, preeklamsi, gebelik döneminde annenin kullandığı SSS'ne etkili kemoteropatikler ve/veya narkotik maddelerin, güç doğum ve hipoksi gibi intrauterine stres faktörlerinin, perinatal dönemde geçirilen enfeksiyonların, şizofreni riskini artıran faktörler arasında yer aldığını ileri sürülmüştür. Özellikle de gerek immun sistem gerekse beyin dokusu matürasyonunun henüz tamamlanmadığı II.trimester ve III.trimester ile erken yenidoğan dönemdeki enfeksiyonlar ve immun sistem cevabının belirleyici olabileceği düşünülmüştür<sup>16,17</sup>.

Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının tanı yöntemlerinde sağlanan gelişmeler ile daha az miktarlardaki yeni ve saklanmış serum örneklerinde daha duyarlı sonuçların alınabilmesi enfeksiyon hastalıklar, genetik polimorfizme bağlı olarak bozulmuş immun cevap ile mental hastalıklar arasındaki ilişki üzerinde yapılan çalışmaların artışına yol açmıştır. Bu bağlamda intrauterin veya konjenital enfeksiyonların yanı sıra doğum sonrası gelişen bazı kronik ve persistant enfeksiyonlara bağlı olarak da ortaya çıkan ve

moleküler yöntemler yardımı ile periferik kandaki immun hücrelerin genetik profillerindeki değişiklikler ile karakterize edilebilen immun sistem fonksiyon bozukluklarının psikotik hastalıklar ile ilişkili olabileceği hipotezi araştırmacıların büyük çoğunluğu tarafından kabul görmüştür<sup>17-23</sup>.

Nitekim gebelik döneminde immun sistem aktivasyonu gerçekleştirilen hayvan modelli çalışmalarında, her zaman aynı davranış bozukluğu ile karakterize edilemese bile, şizofreni oluşturulabilmiş, annede gelişen immun cevaba ait mediatörlerin plasental yolla fetusa geçerek beyin matürasyonunda reterdasyona sebep olabileceği ihtimali hipotez edilmiştir<sup>24</sup>.

Diğer taraftan genç yaşta uyuşturucu kullanımının erken dönem şizofreni gelişimi ile ilişkisi ilk defa tanı almış geniş vaka grupları ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu tür hastalarda prognozun diğer sebeplere dayalı etyolojiye sahip olduğu düşünölen hastalara göre daha ağır olduğu, düşünce ve eylem ilişkisinin tamamen dağıldığı, iř yapabilme yeteneklerinin ortadan kalktığı ve daha sık yatış endikasyonu aldıkları tespit edilmiştir. Bazı araştırmacılar da, uzun süreli kullanılan uyuşturucunun immun sistem fonksiyonlarını bozmak sureti ile de mental hastalıkların etyolojisine katkı sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>25</sup>.

Özetle psikotik hastalıkların zemininde; enfeksiyon hastalıkların yarattığı uzun süreli stres ile genetik ve çevresel faktörlerin sinerjik etkileşimi bulunur.

Bu çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluklar ile bir çok araştırmada bu hastalıkların etyolojisinde immun tetikleyici olarak sorumlu oldukları düşünölen önemli enfeksiyon hastalıklar arasındaki ilişki sorgulanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Şizofreni, çoğunlukla genç yaşta başlayan, düşünme yetisinde ve davranışlarda önemli sorunların görüldüğü, insanın kişiler arası ilişkilerden ve gerçek hayattan uzaklaşarak kendi kurgu dünyasında yaşadığı psikiyatrik bir hastalıktır. Hastalık 1800’lü yıllara kadar tanımlanmamış olup klinik özellikleri, etyopatolojisi ve hasta yönetimi ile ilişkili çalışmalar 19. yy’ın sonlarına doğru hız kazanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 1983 yılında yaptığı “Mental Hastalıklarda Viral Hipotezin Araştırılması” başlıklı sempozyumundan sonra Batı Avrupa’da ve Amerika Birleşik Devletleri’nde araştırmacılar şizofreni-infeksiyon ilişkisine yoğun ilgi göstermeye başlamışlardır<sup>26,27</sup>.

### 2.1. Şizofreni ve Bipolar Bozukluklar

Yunanca’da ayırık veya bölünmüş anlamına gelen “şizo” ve akıl anlamına gelen “frenos” kelimelerinin birleşmesiyle oluşan şizofreni terimi ilk kez, İsviçreli psikiyatrist Paul Eugen Bleuler (1857-1939) tarafından hastaların “ruhsal yaşamlarındaki bölünme”yi vurgulamak için kullanılmıştır. Günümüzde şizofreni tek bir hastalık türü için değil; bir psikotik bozukluklar kümesi tanımı için kullanılmaktadır<sup>28</sup>.

Yunanca’da öfke ve gazap anlamına gelen ve ilk defa M.S 150’de Kapadokyalı Aretaeus tarafından kullanılan mani ve depresyon tablosu ile ilişkilendirilen Bipolar bozukluk (BB) ların tanımında yani antik Yunan ve Roma dönemlerine kadar uzanmaktadır<sup>29,30</sup>.

Daha sonra Emil Kraepelin 1899’da affektif bozuklukları “manik depresif delilik” adı altında toplamıştır. Ancak Jules Angst, Carlo Perris ve George Winokur 1960’lı yıllarda yaptıkları yayınlarda bu hastalıkları tekrar Bipolar bozukluklar olarak isimlendirmişler. Bu kişiler unipolar ve bipolar bozuklukların ayrımını klinik, ailevi yatkınlık ve prognoz açısından değerlendirdikleri affektif bozuklukları unipolar ve bipolar bozukluklar olarak tıp literatürüne yerleştirmişlerdir<sup>31</sup>.

Günümüzdeki evrensel kabullere göre şizofreni ve bipolar bozukluklar etiyolojisi halen tam olarak bilinmeyen multifaktöriyel ciddi karakterize nöropsikiyatrik hastalıklardır<sup>32</sup>.

Klinik olarak; bipolar bozukluklarda hastalarda tekrarlayan depresyon ve mani atakları ile karakterize edilirken, şizofrenide bu tarz zıt kutuplar söz konusu değildir. Bununla beraber şizofreninin asosyallik, isteksizlik, düşünme güçlüğü gibi bazı negatif semptomları, bipolar bozukluğun depresyon semptomlarıyla oldukça benzerdir. Ayrıca şizofreninin sanrı, varsanı gibi bazı pozitif semptomları da bipolar bozuklukda ki manik semptomlar ile benzeşmektedir. Özetle her iki bozukluk da DSM-V ölçütlerine göre benzer özellikler gösterir. Mesela; her iki hastalık da ömür boyu devam eder. Kadın ve erkeklerde görülme sıklıkları eşittir ve bu hastalıklarda intihar riski oldukça yüksektir<sup>33</sup>.

### **2.1.1. Etyoloji/Patofizyolojik Özellikler**

Şizofrenik ve bipolar bozukluklarda bir çok faktörün asli veya tetikleyici faktör olarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bu görüşlerden en çok ilgi göreni epidemiyolojik ve biyolojik verilere dayandırılmış genetik yatkınlıktır<sup>34</sup>.

#### **2.1.1.1. Genetik Özellikler ve Mutasyonlar**

Şizofreni ve bipolar bozukluklar ile genetik ilişkiye ait ilk şüphe epidemiyolojik bazlı çalışmalara dayandırılmıştır. Bu piskotik hastalıkların genel toplumda ortalama %1 olan prevalansın ailesinde, özellikle I. dereceden yakınlarında tanı almış şizofreni olanlarda %7-10'a kadar çıkması, yakın akrabalarında benzer bozukluk görülenlerde de hastalığa yakalanma riskinin normal popülasyondan daha yüksek olması genetik alt yapıyı destekleyen güçlü epidemiyolojik dayanak olarak gösterilmiştir. Bu görüş; tek yumurta ikizlerinden birisinde şizofrenik bozukluk görülmesi halinde diğerinde de şizofreni şansının % 30-65'lara çıkması, ebeveynlerinin ikisinde şizofren olan çocuklarda şizofreni görülme ihtimalinin % 40, anne veya babadan birisinin şizofren olması durumunda çocuklarda şizofreni görülme ihtimalinin % 8, kardeşlerden birinin şizofren olması durumunda diğer çocukta hastalığın görülme ihtimalinin de %12'lere çıkması ile desteklenmiştir.

Moleküler bazlı genetik tanı testlerindeki gelişmelere rağmen tek bir genin bir popülasyon için belirleyici etkiye sahip olduğu gösterilememiştir. Şizofreni ve bipolar bozukluklar içinde bazı genler ilişkilendirilmeye çalışılmış, ancak bunlardan hiç birisi tek başına bütün gruplarda fonksiyonel bulunmamıştır<sup>2,5-7</sup>.



Buna karşılık şizofreni ile ilişkilendirilen genlerin çoğu, metylenetetrahydrofolate reductase gibi, diğer psikiatrik hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur<sup>35</sup>.

Bu bağlamda genom büyüklük ilişkisi (GWA) temelli yöntemlerinde kullanıldığı DNA ve mRNA düzeyli dizi analizi bazlı bu çalışmalarda birden çok genin şizofren gelişimine katkı sağlayabileceğini özellikle beyin kimyası ile ilgili genler ve bu genlerdeki genotipik ve fenotipik mutasyonların rolünün önemli olabileceğini göstermiştir. Bu genlerden birçoğu, beyin dokusunda indüklenmiş hasar ile ilişkili genler immunolojik ve nörobiyolojik proseslerde düzenleyici olan genlerdir. Mesela son 10 yılda şizofrenik hastalarda yapılan çalışmalarda MHC ve HLA antijenini kodlayan genler ile doğal immun cevabın düzenlenmesi, apoptoz, hücre migrasyonu, adezyon akut inflammatuvar cevap ve doku hasarına cevap gibi önemli immunolojik olayların düzenlendiği genlerde sağlıklı bireylere göre farklılıklar olduğu gösterilmiştir<sup>36-40</sup>.

GWA bazlı çalışmalarda 6. kromozomda kodlu MHC bölgesinin hasta grubunda normal bireylerden farklı olduğu gösterilmiş, ancak bu farklılıkların etyolojiye ne ölçüde katkı sağladığı belirtilmemiştir. Bir başka çalışmada da şizofreni patofizyolojisi ile 1, 5, 6, 8, 10, 13, 18, 22 no'lu kromozomlar ile D3 ve 5 HT 2A reseptörlerini kodlayan en az iki gende allellik farklar olduğu gösterilmiştir. mRNA dizi analizi çalışmaları ile GWA yönteminin combine edildiği sınırlı sayıda örnek kullanılarak yapılan çalışmalarda da şizofreni ile ilişkili olabilecek immun sistemi düzenleyen, HSPA5, LYN, HLA-DRB1, HLA-DRA, SELL ve NRGN gibi en az 21 gendeki fenotipik varyasyonların önemli olduğu gösterilmiş ve bu iki yöntemin birlikte kullanıldığı geniş vaka grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir<sup>32,36</sup>.

### **2.1.1.2. İmmun Sistem Bozuklukları**

Şizofreni ve mental bozuklukların etyolojisi ile ilişkili bir önemli görüde bu hastalıkların, özellikle peripherel kandaki immun hücrelerin polimorfizmi ile de tespit edilebilen, immun disfonksiyon ile birlikteliğidir. Şizofrenik ve bipolar bozukluğu olan bireylerde, immun cevapta rol oynayan hücrelerinin genetik polimorfizmine bağlı olarak aynı antijeni uyarana karşı verilen cevap, özellikle pro-inflamatuvar sitokin sekresyonları miktar ve türleri, yaratılan kemo-oksidatif stress ve hücre sinyal

yolaklarının özellikleri, bunların etkisi ile nörogenez ve sinaptogenez gibi sinir sistemi gelişiminin engellenmesi, kronik inflamasyona cevap olarak CD8+ hücrelerin aktivasyonu ve otoimmün hasarın bu hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkisi çalışmaların ilgi odağı olmuştur<sup>8-10</sup>.

CD4/CD8 oranında ve CD56 yüzdesindeki artış ve CD3 yüzdesindeki azalma gibi periferik kan mononükleer hücre polimorfizminin kriter olarak kullanıldığı 16 merkezli bir meta analiz çalışmasında elde edilen bulgular bu kriterler ile şizofreni ve mental hastalıklar arasında bir ilişki kurabilmek veya daha geniş anlamda lehde veya aleyhde bir fikir üretebilmek için yeterli bulunamamış ve daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir<sup>41</sup>.

Bir başka meta-analiz çalışması sonucunda ise artmış IL-1, IL-6, ve transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) sekresyonlarının şizofrenik hastalarda sadece akut alevlenmelerde yükseldiği, buna karşılık IL-12, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ve soluble IL-2 receptor (sIL-2R) sekresyonunun akut alevlenme ve tedavi takibi döneminde de yüksek kaldığı tespit edilmiştir. İmmün disfonksiyonun sadece antijenik uyarana karşı verilen cevabın modifikasyonundan değil aynı zamanda nörobiyolojik ve nöroanatomik bozukluklardan da sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Diğer taraftan hastalığın erken başlangıç döneminde mononükleer hücreler ile glia hücrelerinin belirleyici rollerinin olduğu hipotez edilmiştir. Bu bağlamda beyin dokusu içerisinde immün cevapta rol oynayan glia hücrelerinin organogenez döneminde erken dönem beyin doku matürasyonunda rol oynadıkları, ancak antijen ve proinflamatuvar sitokinler ile aşırı uyarım sonucu beyin matürasyonuna katkı sağlayamadıkları iddia edilmiştir<sup>42,43</sup>.

Sistemik derlemeler ve meta-analiz sonuçları şizofrenik hastalarda, nöroprotektan olup aynı zamanda sitokin sekresyonu ve inflamasyon ile ilişkili kynurenine yolağı metabolite seviyelerinde normal bireylere göre farklılıklar olduğunu göstermiştir<sup>44</sup>.

Yine bir başka çalışmada şizofreni tanısı almış hasta gruplarında NMDA glutamate reseptörü veya asetil kolin reseptörü gibi nörotransmitter reseptörlere karşı artmış oranda otoantikorların varlığı gösterilmiştir. Bu bulgu hem kronik enfeksiyon veya inflamasyona bağlı olarak tetiklenebilecek oto-antikorların hemde immün sistem-nörotransmitter ilişkisinin şizofreni etyopatolojisindeki muhtemel ilişkisi için önemli bir

delil olarak gösterilmiştir. Diğer taraftan şizofrenik hastaların anne ve babasında görülen bazı otoimmün hastalıkların çocuklarda şizofreni görülme riskini artırdığını da tersine azalttığını da ileri süren çalışmalar mevcuttur. Mesela romatoid artrit üzerinden yapılan tartışmalarda bazı araştırmalar hasta ve ebeveynlerinde romatoid artritin kontrol grupları ile ebeveynlerine göre daha yüksek insidans da seyrettiğini ileri sürerken, bazı araştırma raporlarında şizofreninin romatoid artrit için bir koruyucu faktör olabileceğini bildirilmiştir. Ancak bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi mental hastalıklarda da epidemiyolojik sonuçlara dayalı çıkarımlardan ziyade çevresel faktörler ama daha önemlisi konağın immun cevabında belirleyici olan hücrelerin tetikleyicileri ve genetik özelliklerinin analizlerini yapılmasının daha doğru olacağı ileri sürülmüştür<sup>45-47</sup>.

Merkezi Sinir Sistemi immun donanımı ile ilgili yapılan son çalışmalarda, sistemin klasik lenf direnç sistemine sahip olmamasına karşılık dural sinüslerin tabanında lenfatik endotelin yapı ve fonksiyon özelliklerini taşıyan, BOS içerisine sıvı ve immune hücre üreten ve nakleden lenf keselerinin varlığı gösterilmiştir. MSS içerisindeki derin servikal lenf nodları ile bağlantılı olan bu lenfatik dolaşımın ortaya çıkartılması, nöroimmunolojik olaylar ve immun sistem fonksiyon bozuklukları ile nöroinflamasyon ve nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili mevcut görüşlerin yeniden sorgulanmasına sebep olması beklenmektedir<sup>48</sup>.

Bütün bu bilgi ve gelişmelerin ışığında tartışılması gereken önemli bir konuda şüphesiz ki immun sistemin yıkıcı etkisinin tetiklenmesinde enfeksiyonların muhtemel rolünün ne olduğudur.

#### **2.1.1.2.1. Enfeksiyon hastalıklar**

Şizofreni ve bipolar bozuklukların enfeksiyon hastalıklar ile ilişkili olabileceği ihtimali 19. yy sonları ile 20.yy'nın başlarında sorgulanmaya başlamıştır. Fransız nörolog Jean E. Esquirol (1845) mental hastalıkların epidemik olduğunu söyleyerek, deliliğin bireylerin çoğunda ani başlangıçlı gibi görünmesine karşılık aslında yıllar içerisinde geliştiğini iddia etti. Enfeksiyon hastalıkların psikotik hastalıklar ile ilişkisine ait ilk varsayımlar 1874 yılında the American Journal of Insanity dergisinde uzun makale şeklinde yayınlanan “deliliğin nedeni mikrop mu?” başlıklı bir yazı ile bilim dünyası ile paylaşılmıştır. Ünlü psikiyatrist Karl Menninger (1922) şizofreni'nin viral ensefalitlerin bir yan ürünü olduğu tezini ortaya atmıştır. Araştırmacı ek olarak 19. yy

sonlarına doğru evlerde kedi beslemenin artmasına paralel olarak şizofreni ve bipolar hastalıkların artış trendine girdiğini belirtmiştir. Bu hipotezin ispatı için 1930'lu yıllarda şizofrenik hastalarda tanımlanan ve hastalığın etyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı virüsler ile Koch postulate gerçekleştirilmek üzere, bu hastaların BOS örnekleri tavşanların beynine inoküle edilmiştir. Ancak bu çalışmalardan ikna edici sonuçlar elde edilememiştir. Aynı yıllarda Toxoplasma gondii gibi intrauterin olarak bulaşan ve konjenital malformasyonlara yol açabilen enfeksiyonlar üzerinde yoğunlaşma başlamıştır. Organogenesis döneminde geçirilen intrauterin enfeksiyonların fetusun beyin dokusunda inflamasyona bağlı olarak yaratacağı potansiyel hasarın şizofreni gelişiminde rol oynayabileceği iddiası hala tartışılmaktadır. Diğer taraftanda postnatal dönemde maruz kalınan bakteriyel ajanların sebep olduğu menenjit ve ensefalit ile mental hastalıklar arasındaki potansiyel ilişkide bazı öterler tarafından ileri sürülmüştür<sup>13,49</sup>.

Nitekim prenatal veya postnatal dönemde geçirilen ve SSS'ni tutan bazı enfeksiyonlar esnasında hastada delirium da dahil olmak üzere diğer primer psikiyatrik hastalıkların klinik belirtilerini taklit eden semptomların görülmesi bu hipotez için dayanak olarak gösterilmiştir. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi uygun klinik material alınamaması sebebi ile ilişki sıklıkla klinik gözlemlere ve seroepidemiyolojik verilere dayandırılmıştır. Günümüzde mikrobiyoloji ve immunoloji alanındaki hızlı teknolojik gelişmeler ile sadece tanıya yönelik yüksek duyarlılık sağlanmamış, bunun yanı sıra mikroorganizmaların sebebi tam olarak bilinmeyen bazı gastroduodenal hastalıklar, karsinomalar ve diabet gibi ekzotik hastalıklar ile muhtemel ilişkileri ve patogenezi hakkında değerli bilgiler elde edilmiştir<sup>50</sup>.

Hipotezlerin esası enfeksiyöz ajanlar nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklarda rolü olan mikroorganizmaların ya enfekte olmuş makrofajlar içinde transitoz aracılığı ile kan-BOS bariyerini geçerek veya periferel sinirlerden sinirler arası yol ile beyine ulaşabilecekleri varsayımına dayandırılmıştır<sup>14</sup>.

Bu bağlamda psikotik hastalıklar ile mikroorganizmalar arasındaki eski hipotezlerde yeniden sorgulanmaya başlanmıştır. Mesela son yıllarda uzun süreden beri şüphe ile bakılan mikroorganizmalara yenileri eklenmiş, streptokok enfeksiyonlarının duyarlı çocuklarda obsesif-kompulsif bozukluk ve tik ile, Borellia enfeksiyonlarının

irritabilite, duygu durum algalanmaları ve bilişsel problemler ile ilişkisi hakkında artan sayıda çalışma yapılmış ve deliller elde edilmiştir<sup>51</sup>.

Viral etyoloji ile ilişkili yeni bulgu ve çalışmalardan viruslar anlatılırken bahsedilecektir. Enfeksiyon hastalıkların prognozunda mikroorganizmaya ait virülans faktörleri kadar özellikle doğal ve/veya kazanılmış immün cevabın oluşmasında etkili olan konağa ait faktörler ve çevre faktörleri belirleyicidir. Ig ve kemokin sekresyonunda rol oynayan, antijenle indüklenmiş konak savunma hücreleri ve antijen sunan hücrelerin bazı genlerindeki mutasyonel polimorfizmin immün cevabın şiddetini ve gücünü etkilediği, humoral cevabın yetersiz olduğu hallerde de IF- $\gamma$  ekspresyonu sonucu hücrel immün cevabın tetiklendiği bilinmektedir. Uyarılmış hücrel immün cevap da zaman zaman lokal hücrelerde hücre içi sinyal yollarını modifiye eder ve bu modifikasyonlar bazan hücre morfolojisindeki değişiklikler ile sınırlı kalırken bazende hücrelerde neoplastik transformasyonlara kadar uzanabilir. İrreversible doku hasarı ile sonlanabilen bu süreç de konağın immün profiline bağlı olarak oto-immün cevabın tetiklenmesi sonucu lokal hücrelerin yıkımına sekonder olarak dokuda metaplazik değişimler ve tip 1 diabet, çölyak hastalığı ve lupus gibi otoimmün hastalıklar görülebilir. Son çalışmalarda sinaptik plastisite ve hafıza fonksiyonlarının kontrolünde önemli olan NMDA (N-methyl-D-aspartate receptor) gibi nöronların hücre yüzey reseptörlerine karşı ortaya çıkan otoantikorların psikoza kadar giden bir dizi patofizyolojik olayı tetiklediği, kan ve BOS örneklerinde bu antikora sahip hastaların büyük çoğunun şizofrenik oldukları gösterilmiştir<sup>52-54</sup>.

Enfeksiyon ve otoantikor cevabının psikotik hastalıklar ile ilişkisini ispata yönelik önemli bir epidemiyolojik raporda Danimarka'dan yayınlanmıştır. Bu makalede 1945-1995 yılları arasında davranış bozukluğu sebebi ile izlenen 92.000 hastadan 36.000'inde şiddetli enfeksiyon ve otoimmün hastalık olduğu bildirilmiştir. Yine aynı makalede şiddetli enfeksiyon sebebi ile hastanede yatırılarak tedavi edilen 3 milyondan fazla hastadan % 62'sinde davranış bozukluğu şekillendiği, bir otoimmün hastalık bulunması halinde riskin % 45 arttığı belirtilmiştir<sup>55</sup>.

H.pylori ile üst GİS karsinomaları, hepatosellüler kanserler ile hepatit viruslar, genital kondiloma ve karsinomalar ile C. Trachomatis ve HPV arasındaki ilişkide mikrobiyal virülans faktörleri ve antijenler kadar, konak immün cevabının

regülasyonunda rol oynayan genlerdeki polimorfizmin de prognozda belirleyici olduğu bilinmektedir.

Başta şizofreni ve bipolar bozukluklar olmak üzere bazı nöropsikiyatrik mental hastalıkların etyolojisinde de konak immun sisteminin bazı enfeksiyon etkenlerine karşı verdiği cevapda da gli hücreleri başta olmak üzere immun cevapta rol oynayan bütün hücrelerdeki gen polimorfizmin etkili olabileceği düşünülmüştür. SSS enfeksiyonlarında koruyucu rolü olan immun cevabın yetersiz veya aşırı sekrete edilen sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi hücrede biyolojik saati bozan kimyasal toksik mediatörler aracılığı ile mikroglia, astrosit ve nöronlar gibi beyin hücrelerinde ve dokuda patofizyolojiye yol açması beklenen bir sonuçtur. Nitekim ilk çalışmalarda mental hastalığı olanlarda beyin paransiminde ventriküler genişleme, gri ve beyaz madde azalması ve genelde beyin küçülmesi ve hafızada gerileme gibi ciddi patolojik değişikliklerin olduğu bildirilmiştir<sup>56,57</sup>.

Özellikle doku matürasyonunun gerçekleştiği intrauterin dönemde yani II. trimester de enfeksiyon etkenine cevap olarak üretilecek IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerden oluşan güçlü inflamatuvar cevabın ve beyin reaktif antikor cevabının, mental hastalıklar ile ilişkili olduğu hayvan modelli çalışmalar ile de gösterilen, dopamine, serotonin, glutamate,  $\gamma$ -aminobutyric asit, ve acetylcholine gibi nörotransmitter ve neroendokrin sistem fonksiyonlarını etkileyecek; hücrelerde anoksiye, hücreler arası entegrasyonu bozulmasına, hücre yüzey membranlarını bozarak hücre içi iyon değişimine, hücrelerde morfolojik değişimlerin görülmesine ve nihayet en iyi ihtimalle lokal hücrelerin apopitozuna sebep olabilecektir. Morfolojik yapısal özelliklerini kaybeden hücrelerde fizyolojik fonksiyonlar ve hormon sekresyon düzeylerinde normal hücrelere göre farklılıklar görülürken hücre içi ve hücre dışı sinyal iletim sisteminde bozukluklar ortaya çıkabilir.

Enfeksiyon hastalıkların beyin dokusunda yarattıkları immun kökenli hasarın yanı sıra besinlerin tüketilmesi, proteazlar ile konak enzimlerinin değradasyonu ve sekrete edilen toksik metabolitler ile beyin metabolizmasının bozulması gibi indirekt hasarda mental hastalıkların etyolojisi ve prognozu ile ilişkilendirilebilir. Ancak bu hipotezlere karşı NMDA reseptör antagonistleri ile ilişkilendirilen fonksiyon bozuklukları ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçları dışında patofizyolojik olayları tam olarak açıklayacak bulgular elde edilememiştir.

Bu güne kadar psikotik bozukluklar ile çok sayıda enfeksiyon hastalığı ilişkilendirilmiş ancak bunlardan bazıları önemli bulunarak üzerlerinde çalışmaya değer bulunmuştur. Bu hastalıklar aşağıda özetlenmiştir.

#### **2.1.1.2.1.1. Toksoplazmosis**

Mecburi hücre içi bir protozoon olan *T. gondii*, insanlar da dahil çok sayıdaki sıcakkanlı hayvan türünde enfeksiyon oluşturabilen ve dünyada yaygın olarak görülen bir parazittir. İnsanlara bulaş, kedilerin dışkılarıyla çevreye saçılan ookistlerin sindirilmesi veya enfekte hayvanların et ve et ürünlerinin tüketilmesi ile olmaktadır<sup>58</sup>.

Çok sayıdaki çalışmada evde kedi besleyenlerde şizofreni başta olmak üzere mental hastalıkların evinde kedisi olmayanlara göre istatistiki yönden anlamlı olacak şekilde sık olduğu ve gelişmiş ülkelerde bu hastalıkların prevalansının evlere kedi alınması ile birlikte arttığı tespit edilmiştir. Toksoplazmosis ile psikotik hastalıklar arasındaki ilişki epidemiyolojik, patofizyolojik ve tedaviye cevap verileri baz alınarak kurulmaya çalışılmıştır. Toplumların beslenme alışkanlığı, düşük sosyoekonomik yapı ve kedilerle temasa bağlı olarak Toksoplazmosis prevalansı % 90' lara kadar çıkabilir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde toksoplazma prevalansı % 40 (30-60) kadardır. Dünya genelinde 1953 yılından beri şizofrenik hastalarda *T.gondii* IgG ve IgM antikorlarının araştırıldığı 19 çalışmadan 18'inde hasta gruplarında kontrol gruplarına göre en az iki kat daha yüksek prevalans oranları tespit edilmiştir<sup>59-71</sup>.

Seroepidemiolojik bazlı çalışmalardan birisinde ilk atak şizofrenik hastalarda benzer özelliklere sahip kontrol grupları ile kıyaslandığında sırası ile % 42 ve % 11 olmak üzere neredeyse 4 kat lık bir prevalans farkı gösterilmiştir<sup>72-80</sup>.

Robert Yolken ve E Fuller Torrey 250 aileyi retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında şizofrenik çocukların ebeveynlerindeki toksoplazma pozitiflik prevalansının kontrol grubuna göre 4.5 kat yüksek olduğunu göstermişlerdir. Toksoplazmosis ile şizofreni arasındaki ilişkiyi ispata yönelik çok sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmakta olup bu çalışmaların ortak sonucu; Toksoplazmosis'in şizofreni için genel risk oranı 1.24 dür<sup>72-74</sup>.

Seroepidemiolojik bazlı 42 çalışmanın meta-analiz sonuçlarının esas alındığı bir başka makalede gebelik döneminde annenin Toksoplazmosis geçirmiş olması ve toksoplazmaya karşı seropozitifliğinin şizofreni için 2.73 oranında artmış risk taşıdığı

ileri sürülmüş, şizofrenik hastalarda % 20'lere varan yüksek oranlarda toksoplazma ilişkili prematüre ölümleri bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında yapılan yaş, ırk, cinsiyet ve mortaliteyi etkileyebilecek diğer demografik faktörlerin kontrol edildiği bir çalışmada seropozitif bireylerde ölüm riski, seronegatif şizofreni hastalarına göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur<sup>82,84-86</sup>.

T. gondii trofozoitlerinin beyinde glia hücrelerine olan özel afinitesinden dolayı nörotrofik özellik gösterdiği ve dolayısı ile beyin dokusunda nöronal dejenerasyonlara yol açarak nöropsikiyatrik hastalıklara yol açabileceği düşünülmüştür<sup>87</sup>.

Ancak toxoplasmosis ile mental bozukluklar arasındaki ilişkinin patofizyolojik özellikler net olarak izah edilememiş, enfeksiyonların klinik özellikleri ve T gondii'ye verilen immun cevap ile muhtemel ilişki izah edilmeye çalışılmıştır. Bilindiği gibi insanlarda akut enfeksiyon şeklinde başlayan ancak kronik persisten enfeksiyona dönüşebilen toxoplasmosis klinik olarak; kişilik bozukluğu, delirium ve halüsinasyonlar ile seyreder. T.gondii enfeksiyonları esnasında beyin dokusunda neurotransmitter'lerin fonksiyon bozukluğuna uğradıkları ve dopamine seviyesinde artış olduğu dikkat çekmiştir<sup>88-92</sup>.

Beyin dokusundaki bu patofizyolojik değişimler uzun süreli kronik inflamasyona bağlı olarak sekrete edilen yüksek miktarlardaki sitokin baskısı ve bağlı olarak şekillenecek sitotoksosite ile ilişkilidir. Toxoplasmosis'in prognozu neyin ve nasıl etkilediği soruları açıklık kazanmamıştır. Konağın ve parazitin şizofreni etyolojisinde rol oynayan ve kalıtsal olarak aktarılabilen bazı özel genlere sahip oldukları düşünülmüştür<sup>93</sup>.

Ancak; şizofrenik bireylerde beyin dokusunda toksoplazma etkeninin ve ilişkili genlerin özelliklerinin gösterilmesi canlı insandan beyin dokusu örneklerinin alınmasının mümkün olamaması, yani doku örneklerinin sadece postmortem alınabilmesi, sebebi ile yeteri kadar çalışılamamıştır. Diğer yandan çok sık olmamakla birlikte immun sistemi güçlü olan bireylerde T.gondii' nin beyin dokusunda asemptomatik kolonizasyon gösterebilmesi, toksoplazma enfeksiyonu geçiren hastaların tamamında psikotik bozukluklarda dahil bu hastalıkta beklenen muhtemel komplikasyonların tamamının görülmesinin bir ön şart olmaması ve hatta konjenital bulaşma hariç enfeksiyonların sıklıkla asemptomatik seyirli oluşu protozoon beyin dokusunda



gösterilebilse bile mevcut klinik ile korelasyonunun sağlanmasının mümkün olamayacağı söylenmiştir<sup>2,84,85</sup>.

Konakta *T.gondii*'ye karşı gelişen immün cevapta rol oynayan transkripsiyon faktörleri, IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler, IL-10, TGF- $\beta$  gibi antiinflamatuvar sitokinler ve kompleman komponentlerindeki polimorfizmin yol açtığı farklı şiddetteki sitotoksik stresin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Diğer taraftan antipsikotik ajanların antiprotozoal aktivite gösterdiği, bir phenothiazine boya olan metilen mavisinin *Plasmodium vivax*'ı öldürdüğünü ispatlayan Guttman P. ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir<sup>99</sup>.

Halperidol ve Valproic asit gibi bazı antipsikotikler ve mood-stabilizörlerin tedavi amaçlı olarak bu preparatları kullanan hastaların BOS ve kan konsantrasyonunun altındaki konsantrasyonlarda bile *T.gondii*'yi inhibe ettiği, yani şizofreni ve bipolar hasta tedavisinde kullanılan bu ilaçların hastada *T.gondii* çoğalmasını engellediği gösterilmiştir<sup>100,101</sup>.

Sonuç olarak her toksoplazmosisli hastada şizofreni de dahil psikotik bozuklukların görülmemesini, yani hastalığın prognozunu, enfeksiyon zamanı, hastalığa sebep olan *T. gondii* suşunun özellikleri ve enfekte bireylerin genetik özelliklerinin belirlediği kanaatine varılmıştır<sup>1,84,85</sup>.

#### **2.1.1.2.1.2. *Treponema pallidum***

Sifilizin etkeni olan *Treponema pallidum*, spiral şeklinde anaerobik bir mikroorganizmadır. *Treponema pallidum*, giemsa boyasıyla soluk pembe renkte boyandığından "pallidum" adını almıştır<sup>102</sup>.

Sifiliz, semptomatik periyodların, bazen çok uzun süren asemptomatik fazlarla (latent sifiliz) bölüdüğü dönemlerle karakterize bir hastalıktır. Erken primer, sekonder, latent ve tersiyer sifiliz olarak dört bölüme ayrılabilir. Tersiyer sifilizin üç temel klinik tablosu ise; benign sifiliz, kardiyovasküler sifiliz ve nörosifilizdir<sup>103</sup>.

Primer sifilizden genellikle 10-20 yıl sonra tedavi edilmemiş hastaların %4-9'unda görülen III. dönem sifilizin bilinen en önemli klinik tablosu Nörosifilizdir. Nörosifiliz klinik olarak; BOS'ta protein ve lökosit miktarının artması ya da BOS-VDRL testinin reaktifliği ile tanımlanan ancak her hangi bir psikiyatrik veya nörolojik

semptomların görülmediği asemptomatik sifiliz, hidrosefali, baziler ve vertex tutulumu ile karakterize akut menenjit veya spinal pachymeningitis tablosunun görüldüğü menenjal sifiliz, cerebral ve/veya spinal tutulumlu meningomyelitis veya akut transverse meningitis tablosunun görüldüğü, meningovasküler sifiliz, general paresis, tabes dorsalis ve optic atrophy'nin şekillendiği paraneoplastik sifiliz ve cerebral ve /veya spinal compression semptomlarının hakim olduğu gummatöz sifiliz olmak üzere 4 forma ayrılır<sup>103-105</sup>.

Asemptomatik nörosifiliz tanısı için serumda >1/32 titreler de rapid plasma reagin (RPR) test pozitifliğinin tedavi uygulanması ve hastalığın evresinden bağımsız olarak, önemli bir kriter olduğu bildirilmiştir<sup>106</sup>.

Ancak serolojik tanıda özellikle asemptomatik hastalarda VDRL ve RPR gibi reagen bazlı testlerin negatif olabileceği bu sebeple de mutlaka Treponema Pallidum Particle Agglutination Test (TPPA), gibi treponemal antikor testlerin kullanılması tavsiye edilmiştir<sup>107</sup>.

Diğer taraftan primer sifilizli hastaların da %10-20 sinde MSS tutulumu ile ilişkili BOS'da protein ve lökosit sayısında artış gibi asemptomatik nörosifiliz gelişimi için prediktif değer taşıyan laboratuvar bulguları tespit edilebilir. Bu hastalarda nörosifilizin meningovasküler sifiliz formunda görülen bulantı, kusma, ense sertliği ve baş ağrısı gibi semptomlar da görülebilir. Bu bulgular nörosifiliz için erken prediktif bulgular olarak değerlendirilir. Nörosifiliz de organik biyolojik bozuklukların yanı sıra hastaların %17-86'sında nöropsikiyatrik semptomlar gelişir. Nörosifiliz de hastalarda kavrama performansı düşer, hafıza kaybı, anlamsız konuşma, çiğneme ve yutma güçlüğü ile belirgin, dudak ve dil kaslarının tutulduğu psödobulbar felç, manik depresyon ve psikoz bulguları görülür. Bu hastalarda halisünasyonlar ve psikomotor retardasyon, melankoli ve intihar düşünceleri ile karakterize depressive bulgular gelişebilir<sup>108-87</sup>.

Çok sık olmamakla beraber ileri psikolojik bozukluklar olarak tanımlanabilecek epileptik nöbetler, otizm, parazi, ve Huntington hastalığı klinik tabloya eşlik edebilir<sup>111,112</sup>.

Hasta tedavi edilmezse, kronik ilerleyici demans, periferik nöropati, ataksi, otonomik disfonksiyon, dilsizlik ve kasılma nöbetleri ile 4-5 yıl içerisinde ölümle sonlanır<sup>113-115</sup>.

### 2.1.1.2.1.3. *Chlamydia*

Chlamydeceae ailesi içerisinde yer alan, *C. trachomatis* ve *C. pneumoniae* türleri primer insan patojenleri olup, monositleri enfekte ederek enfekte hücrelerin içerisinde uzun süre canlılıklarını ve biyolojik aktivitelerini koruyabilirler<sup>116-119</sup>.

Son yıllarda yapılan sınırlı sayıda çalışmada zorunlu hücre içi patojenleri olan bu mikroorganizmalarında şizofreni etiyopatogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Özellikle akciğerlerde alveoller içerisinde monositleri enfekte eden *Chlamydia pneumoniae* ve *Chlamydia psittaci*'nin beyinde microglia hücrelerini hedef alıp, sitokin ve reaktif oksijen radikalleri sekresyonunu provoke ederek yol açtıkları dejeneratif bozukluklar ile şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklardan sorumlu oldukları ileri sürülmüştür<sup>120,121</sup>.

PCR bazlı çalışmalarda şizofrenik hastalarda kontrol gruplarına göre artmış prevalansda *C. psittaci*, *C. Pneumoniae* ve *C. Trachomatis* hedef DNA'sı tespit edilmiştir<sup>122</sup>.

*C. trachomatis* biyolojik özellikleri sebebi ile siliasız tek katlı silindirik hücreler ile kaplı mukozaya sahip olan genitooküler sistem enfeksiyonları ile ilişkilidir. Şizofrenik hastalarda *C. trachomatis* IgG pozitifliğinin kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek prevalansda olduğu ve seropozitifliğin şizofreni için orta derece de risk (OR=2.8) anlamına geldiği ifade edilmiştir<sup>123</sup>.

Almanya'da şizofrenik hastalarda IgG pozitiflik oranının %40 olduğu buna karşılık eş zamanlı olarak şizofrenik olmayan gruplarda bu oranın %6 da kaldığı belirtilerek IgG pozitifliğinin artmış prevalansı yani şizofreni için yüksek riski gösterdiği bildirilmiştir<sup>124</sup>.

Yine Almanya'da yapılan hasta ve kontrol gruplarında cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, mycoplasma, chlamydia ve toksoplazma'ya karşı serum antikor titrelerinin araştırıldığı bir çalışmada sadece klamidyal antikor prevalansının şizofreni için risk lehine değerlendirilebileceği sonucuna ulaşılmıştır<sup>126</sup>.

Solunum yolu enfeksiyonları dışında mononükleer hücrelerde scavenger reseptörlerinden bağımsız olarak lipid alımını provoke eden *C. pneumoniae*'nin kardiovasküler sistemde iskemi ve ateroskleroz ile sonlanan aterosklerotik plaklarını başlatan köpük hücre oluşumundan sorumlu olduğu, benzer tablonun serebrovasküler sistemde de olduğu, bu aterosklerotik tablonun menenjit, ensefalit, Alzheimer hastalığı ve

multiplesclerosis gibi nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra şizofreni, bipolar bozukluklar ve otizm gibi mental hastalıklar ile de ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Bu tür hastaların antibiyotik tedavisine cevap verdikleri ve psikotik semptomlarının remisyona girdiği ileri sürülmüştür<sup>127-101</sup>.

Ayrıca postmortem biyopsi çalışmalarında şizofrenik hastaların beyin frontal kortekslerinde kontrol gruplarına göre en az 4 kat yüksek Chlamydothyla DNA varlığı tespit edilmiştir<sup>132</sup>.

Chlamydothyla türünün diğer üyesi C psittacii ise; pneumonia, endocarditis, abort ve menejit, kraniyal sinir felçleri, işitme kaybı, ensefalit, konfüzyon, nöbetler ve diğer fokal nörolojik semptomların ortaya çıktığı nörolojik hastalıklara sebep olabilir. Klamydyal enfeksiyon sonrası bazı hasta gruplarında şizofreni başta olmak üzere diğer nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışı ile immünolojik cevabın gücü arasında bir ilişki hipotez edilmiş ve klamydyal enfeksiyonlar ile ilişkilendirilen psikotik hastalarda en belirgin ortak genetik özelliğin HLA sistem genlerindeki polimorfizm olduğu, özellikle HLA-A10 genotip taşıyıcısı şizofrenlerin chlamydothyla enfeksiyonu için yüksek risk (OR = 3.07) taşıdıkları tespit edilmiştir<sup>131</sup>.

Buna karşılık daha geniş hasta grupları ile Çin'de yapılan bir çalışmada HLA-A'nın şizofren ve diğer psikotiklerde dahil kontrol gruplarının aralarında bir fark olmadığı gösterilerek HLA-A'nın bir risk faktörü olarak kabul edilemeyeceği bildirilmiştir<sup>133</sup>.

Chlamydothyla türlerinin BOS da IL-2 reseptör seviyesini artırdığı, şizofrenik hastalarda da BOS'da IL-2 reseptör seviyesinin kontrol gruplarına göre yüksek oran ve prevalansda olduğu bildirilmiştir<sup>134,135</sup>.

Diğer taraftan C.pneumoniae enfeksiyonları tarafından indüklenmiş mikroglia hücreleri ile Th1 ve Th2 hücrelerinin, sekrete ettikleri ve MSS'de nöronlar peripher dokuda da nöron dışı hücreler tarafından da sekrete edilen, büyüme faktörleri ailesinden proteinler olan, nöronların büyüme, çoğalma ve gelişimi ile yaşamasında sorumlu olan, snaptik plastisiteyi kontrol eden, akson ve dentrit dallanmasını düzenleyen norötrofinleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeylerde sekrete ettikleri hasta ve kontrol gruplarından alınan BOS örnekleri ölçümlerinde gösterilmiştir<sup>136-139</sup>.

Özellikle Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ve Neürotrofin-3 (NT-3) gibi nörotransmitterlerin görevyaptıkları sinir yollarının sağlıklı kalmasına yardım

eden bu nötrofinlerin eksikliğinin nörodejeneratif hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Bu nötrofinler sinaptik aktiviteyi ve nörotransmitter sentezini düzenleyen monoaminerjik ve kolinerjik sistemin noromodulatörleri olup dopamine, gamma-aminobutyric acid (GABA) ve serotonerjik reseptörlerinde yapısal düzenleyicileridir<sup>136-144</sup>.

#### 2.1.1.2.1.4. CMV

İnfluenza sonrası hastalarda psikoz ve şizofreni benzeri tabloların görüldüğü ilk olarak 1918'deki büyük pandemic sonrası bildirilmiştir. Yaşanan tecrübelerden sonra Hendrick I. (1928) aslında viral ensefalit ile şizofreni'nin farklı hastalıklar olduğunu ancak bazen benzer semptomlar gösterebildiklerini söylemiştir. Daha sonra yapılan şizofreni etyolojisinin ve enfeksiyonların rolünün tespitine yönelik çalışmalarda *T.gondii* ve *C. trachomatis* gibi ajanların yanı sıra retroviruslar, herpes viruslar ve CMV gibi bazı viruslarında etyoloji ile ilişkili ola-bileceği gösterilmiştir<sup>145</sup>.

Cytomegalovirüs (CMV) herpesviridae ailesi üyesi, büyük zarflı bir DNA virüsüdür. Enfekte tükürük, idrar, rahim ağızı ve vajinal salgılar, sperm, anne sütü yada kan gibi sekresiyonlar ile direkt temas yoluyla bulaşır<sup>146</sup>.

CMV'ye karşı maruziyetin risk faktörleri arasında emzirme, kalabalıklık, bebekler ve küçük çocuklar ile temasdaki artış, kötü hijyen, çok eşlilik sayılabilir<sup>146,147</sup>.

Virus nörotrofiktir ve beyinde şizofreni ile ilişkilendirilen bölgelerden birisi olan limbic sisteme affinite gösterir. Ancak primer CMV enfeksiyonları sıklıkla asemptomatiktir ve immun sistemi sağlam olan kişilerde, özellikle sitokin kontrolünde, ömür boyu süren, immun sistemin her hangi bir sebeple baskılanması sonucu yeniden alevlenen latent enfeksiyonlar görülebilir. Yetişkinlerdeki primer enfeksiyonlar veya akut alevlenmelerde gaipten sesler duyma, sanrılar, düşünce tutarsızlıkları gibi şizofreni ile karıştırılabilen ancak post mortem biyopsi örnekleri ile tanı alan CMV'ye bağlı nörodejeneratif histopatolojik bulgularla tanı alan ensefalite tablosuna sebep olabilirler<sup>148</sup>.

Gebelerdeki primer enfeksiyonlarda beyin tutulumların görüldüğü konjenital malformasyonlar ile sonlanabilir<sup>149</sup>.

Hayvan modellenli çalışmalarda şizofrenili hastalarda sıkça rapor edilen sensimotor yetmezliğine yol açtığı gösterilmiştir<sup>150</sup>.

Yine şizofreni ile prenatal dönemde maruz kalınan Borna disease virüs (BDV), sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs (HSV), lenfositik koriyomenenjit virüsü (LCMV), influenza, rubella, gibi virusların muhtemel ilişkisine ait delillerin araştırıldığı hayvan modeli bir çalışmada, enfeksiyon süresince cevap olarak sekrete edilen başta IL-1 olmak üzere farklı proinflamatuvar ve inflamatuvar beyinde hipokampüsde gamma aminobutirikasit (GABA), parvaalbumin (PVA) ve nöronların azalmasına, Reelin kaybına, nörotransmisyon gelişim bozukluklarına ve özellikle dopamin, GABA ve glutamat gibi nörotransmitter düzeylerinin azalmasına ve reseptör değişikliklerine yol açtığı bildirilmiştir. Bu değişimlerin influenza ile yenidoğan farelerde, BDV ve CMV ile de yenidoğan sıçanlarda yapılan çalışma-larda tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular pre ve postnatal dönemde geçirilen akut veya kronik latent viral enfeksiyonların erken dönemde nörogelişimsel süreci bozduğu ve bunun ileri yaş davranış bozukluğu ile kendini gösteren hastalığa zemin hazırladığı şeklinde yorumlanmıştır<sup>151-156</sup>.

Ancak şizofrenik hastalarda CMV'nin ilişkisinin post mortem biyopsi örneklerinde araştırıldığı DNA hibridizasyon bazlı az sayıdaki çalışmada virusa ait spesifik dizilerin temporal kortekste beyin hücrelerine entegrasyonunu gösteren, yani CMV ile şizofreniyi direkt ilişkilendirecek, delillere rastlanmamıştır<sup>157-163</sup>.

Danimarka'da gen bankasından elde edilen yeni doğan kan örneklerinde yapılan GWA bazlı çalışmalarda 54'ü güçlü ilişkili olmak üzere şizofreni ile ilişkili olan 26.863 tek nokta mutasyonu tespit edilmiştir. Testisler, kalp ve son olarak beyin tarafından üretilen ve hücreler arasında adezyonu sağlayan, ancak şizofreni ile ilişkisi gösterilmemiş "catenin alpha-3"ün kodlandığı CTNNA3'deki tek nokta mutasyonlarının maternal CMV enfeksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>164</sup>.

CMV-Şizofreni ilişkisi büyük ölçüde sero-epidemiolojik verilere dayandırılmıştır. Serum ve BOS örnekleri ile yapılan birkaç serolojik bazlı çalışmada CMV antikorları ile şizofreni ve bipolar bozukluk (BB) arasındaki ilişkinin varlığı rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda şizofreni ve bipolar hastaların serebrospinal sıvısında yüksek seviyede CMV antikorları gözlenmiştir<sup>165</sup>.

Seroepidemiolojik bulguların yumuşak karnı yetişkinlerde özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda % 80 gelişmiş ülkelerde ise en az % 60 oluşudur. Yani retrospektif serolojik bulgular bilgi özelliği taşımamaktadır<sup>146,147</sup>.

### 2.1.1.2.1.5. HSV

Lineer çift sarmallı DNA içerir. HSV genellikle fibroblast ve epitelial hücrelerin litik enfeksiyonuna sebep olur. Nöronlarda ise latent enfeksiyona yol açar. HSV'nin her iki tipine ait reseptörler benzer hücrelerde bulunur ama farklı yapılara bağlanırlar. Virusun çoğalması hücre tipine özgü konak reseptörleri aracılığı ile hedef hücreye bağlanmasıyla başlar. Bağlandıktan sonra virus zarfı hücre zarfı ile birleşir ve kapsid hücre içine salınır. Genomun transkripsiyonu ve replikasyonu nükleusta olur ve çok erken, erken, geç olmak üzere üç fazdan oluşur. Viral proteinlerin sentezi sitoplazmada olur.

HSV-1 ve HSV-2' ye bağlı enfeksiyonlar primer ve tekrarlayan enfeksiyonlar şeklindedir. HSV'nin primer enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. En önemli özelliği insanda latent duruma geçme eğilimi ve düzensiz aralıklarla aktive olmasıdır<sup>166,167</sup>.

Toxoplasma gibi, HSV1 ve HSV2' de insanlarda enfeksiyona çok sık neden olur. HSV1 enfekte kişilerle seksüel veya nonseksüel temas ile yayılırken, HSV2 cinsel temas yoluyla yayılır. Bu virüslerin ikisi de ensefalit nedenidir ve son derece nörotropik oldukları bilinmektedir. Ancak, geleneksel olarak bu virüsleri taşıyan asemptomatik hastaların çoğunda nispeten iyi huylu olarak kabul edilmiştir. Son veriler, bunun doğru olmayabileceği kanaatindedir<sup>168,169</sup>.

Şizofreni yada bipolar bozukluğu olan ve olmayan kişileri karşılaştıran çalışmalar; şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda HSV-1 enfeksiyonunun bilişsel işlev bozukluğunu belirgin bir biçimde arttığı gösterilmiştir<sup>170-172</sup>.

Bu durum şizofreni veya bipolar bozukluğu olmayan kişilerde herpes ailesinin diğer üyeleri ile ve aynı zamanda HSV-1 ile enfekte olan bireylerde oluşmamıştır. Dickerson ve arkadaşlarının yaptığı bir takip çalışmasında, COMT geni üzerinde bir polimorfizmin (COMT Val 158 Met polimorfizm) bilinç bozukluğunu attırdığını gösterdiler. Bu bozukluğu HSV enfeksiyonu ile gen arasındaki bir sinerjik etki ile izah ettiler. Şizofreni ve bipolar bozukluk birden fazla faktörün bütünleşmesiyle gelişim gösterdiğinden bu tür etkileşimler ilerideki çalışmalar için bir model olabilir<sup>173</sup>.

#### 2.1.1.2.1.6. *Bornavirus*

Borna hastalığı ilk olarak Abildgaard tarafından 1785 yılında atların nörolojik bir hastalığı olarak bildirilmiştir. 1785 yılından yaklaşık yüzyıl sonra 1894 ve 1896 yılları arasında Almanya'nın Saxony bölgesinde bulunan Borna şehrinde, atlarda büyük bir epidemi meydana gelmiş, adını da bu salgından sonra Borna şehrinde almış ve nonpürülan poliansefalomiyelit olarak tarif edilmiştir. Hastalık etkeninin Borna hastalığı virüsü (BHV) olduğu ve atlarda meningoensefalit oluşturduğu ilk kez Ludwig ve ark. tarafından bildirilmiştir<sup>174-177</sup>.

Nükleik asit yapısı olarak, negatif polariteli RNA virüsü özelliği gösteren, zarflı, segmentsiz, tek sarmallı, 8.9 Kb genomik büyüklüğe sahip, nonsitolitik, nonsegmente ve nörotropik bir virüs olan Borna Hastalığı Virüsü (BHV), bazı omurgalı hayvanlarda immün sistem aracılı, replikasyon ve transkripsiyon süreçleri nükleusta meydana gelmektedir<sup>178,179</sup>.

BHV Santral Sinir Sistemi (SSS) enfeksiyonu yapmakta, konak ve virüs faktörlerine bağlı olarak farklı klinik semptomlar görülebilmektedir. Hayvanlarda SSS enfeksiyonları kalıcı olabilmekte ve buna bağlı olarak beyin hücre fonksiyonları da değişebilmekte, nöron gelişimi ve davranış bozuklukları meydana gelmektedir. Enfekte hayvanlarda davranış bozukluğunun insanların davranış bozukluğuna, özellikle bipolar bozukluk ve şizofreniye benzemesi nedeniyle, 1980'lerde BHV ile insanların davranış bozukluğu arasındaki ilişkiyi belirlemek için yoğun klinik ve epidemiyolojik çalışmalar başlatıldı<sup>180</sup>.

BHV beynin davranış, hafıza ve duygu düzenlemesinde önemli bir rol oynayan ve ruhsal bozuklukların gelişmesinde hayati bir rolünün olduğu düşünülen limbik sinir sistemindeki nöronlara karşı yüksek afiniteyi gösterir<sup>181</sup>.

BHV nörotropizminde fosforilasyon olayları da önemli bir rol oynayabilmektedir. Limbik sistemde bol bulunan fosfoproteinler, protein kinazlar tarafından fosforile edilirler. Bu nedenle, virüsün SSS' ine yayılmasında da limbik sistemin rolü olduğu düşünülmektedir. Fosfo-protein ve nükleoprotein sinir sisteminin nörotransmitter sisteminde müdahale ederek virüs patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır<sup>182-185</sup>.

Buna benzer şekilde, yine birçok çalışmada viral menenjitin şizofreni olma riskine potansiyel bir katkısının olduğu düşünülmüştür<sup>185</sup>.



Başka bir literatür araştırmasında ise, şizofreni ve kalıcı piskoz ile yakın ilişkili olarak özellikle yetişkin popülasyonlarda CMV, *Herpes simplex virüs-1* (HSV-1), *Borna hastalığı virüsü* (BHV), *Human Endogen Retrovirus-W* (HERV-W), *Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1), *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, ve Chlamydiaceae üyelerinden *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* ve *Chlamydia psittaci* ajanları tanımlanmıştır<sup>186-193</sup>.

Böylesi çalışmalar sık sık tartışmaları da beraberinde getirmekle birlikte enfeksiyon ajanların antikorları bir seri demografik parametrelere (örneğin, yaş, cinsiyet, ırk, sosyo-ekonomik statü ve coğrafi konumu) maruz kalmaktadır. Semptomların başlamasından hemen sonra sadece bu periyotta belirlenen antikor titreleri ve hastanede yatış süresindeki periyot ve/veya sokakta kalma bu enfeksiyon ajanlarıyla karşılaşma oranını arttırabilir ve birçok tedavi uygulamalarından kaynaklanan konak immün cevap değişebilir.

Bu çalışmada, şizofreni ile geçirilmiş enfeksiyonlar arasındaki muhtemel etyolojik ilişkiye delil oluşturmak üzere; şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı almış ve psikiyatri kliniklerinde takip edilmekte olan hastalarla, sağlıklı bireylerden alınan serum örneklerinde; *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex Virus 1* (HSV1), *Herpes simplex Virus 2* (HSV2), *T. gondii* ve *T. pallidum* gibi daha önceki çalışmalarda mental hastalıklar ile ilişkilendirilmiş enfeksiyon ajanlarına karşı IgG türü antikor cevabı ELISA yöntemi ve Bornavirus enfeksiyonu tanısı için Endogenous Bornavirus Like Nucleoprotein 1 (EBLN1) varlığını sandiviç ELISA yöntemi ile araştırılarak karşılaştırılmıştır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Örneklerin Toplanması ve İşlenmesi

Enfeksiyon hastalıkları ile şizofreni ve bipolar bozukluklar arasındaki muhtemel ilişkiyi sorgulamak amacı ile planlanan bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Psikiyatri polikliniklerinde ve Adana Ruh Sağlığı Hastanesi'nde 2014 Ocak-2014 Haziran tarihleri arasında şizofreni ve bipolar bozukluğu tanısı almış yatan veya ayakta tedavi görmekte olan 96 kadın, 162 erkek toplam 258 hastadan Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içermeyen kan tüplerine alınan kan örneklerinde *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *C. Pneumonia*, *C. trachomatis*, *Bornavirus*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex Virus 1* (HSV1), *Herpes simplex Virus 2* (HSV2)'ye karşı antikor cevabı araştırılmıştır. Retrospektif analiz amaçlı bu çalışmada kontrol grubu olarak da aynı tarihler arasında kan bağışında bulunan 150 sağlıklı kontrol bireyden alınan kan örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Oda ısısında laboratuvara taşınan kan örnekleri 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırılmış, ayrıştırılan serum örnekleride, serum örneklerini sürekli dondur çözdürden kurtarıp çalışmanın sağlıklı ve hızlı ilerlemesi için her bir çalışmada gerekli olduğu kadar volümlere ayrılarak, 1,5'lük ependorf tüplerine paylaştırılmış ve ELISA yöntemi ile çalışılana kadar -20 °C'de saklanmıştır.

#### 3.2. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Yönteminin uygulanması

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait serum örnekleri; *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *C. Pneumonia*, *C. trachomatis*, *Bornavirus*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex Virus 1* (HSV1), *Herpes simplex Virus 2* (HSV2) antikorlarının tespiti amacı ile ticari kitlerin kullanıldığı ELISA yöntemiyle araştırıldı. Bu amaçla;

1. Chlamydia pneumonia ve Chlamydia trachomatis için NOVA TEC IMMUNDIAGNOSTICA IgG-ELISA (C. pneumonia için Lot: CHLPG-101-5 ve C. trachomatis için Lot: CHLG-115),

2. Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex Virus 1 (HSV1), Herpes simplex Virus- 2 (HSV2), Toxoplasma gondii ve Treponema pallidum için DIA PRO (Diagnostic Bioprobes) IgG-ELISA(Lot: CMV 0814, T. Pallidum 0214, HSV1 0414/GI, HSV2 0914, T. gondii 0914/O),
3. Bornavirus için ise Cloud-Clone Corp. Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Endogenous Bornavirus Like Nucleoprotein 1 (EBLN1) (Lot: L150306206), kitleri kullanılmıştır.

Çalışma ve değerlendirme esnasında üretici firmanın yönergelerine uygun hareket edilmiş ve sonuçlar yine kullanım klavuzu dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Burada farklı protokol özellikleri taşıyan ELISA kitlerinin uygulama protokollerinden bahsedilecektir.

Serum örnekleri ve kit içerikleri bütün çalışmalarda çalışmaya başlanmadan 30 dakika önce soğutucudan çıkartılarak oda ısısına gelmeleri için bekletildi.

### **3.2.1. *C. pneumonia* ve *C. trachomatis* için IgG ELISA Protokolü**

Her iki mikroorganizmaya ile geçirilmiş enfeksiyonlara delil teşkil etmek üzere hasta ve kontrol grubu serum örnekleri aşağıdaki şekilde değerlendirildi:

- 1- Çalışmanın yapılacağı antijen kaplı mikrotitrasyon plakları (Lot: *C. pneumoniae* için:MG0510-101-5, *C. trachomatis* için:MG0070-115) işaretlendi ve kit protokolüne göre 1:101 oranında dilüent buffer (*C. Pneumoniae* ve *C. trachomatis* için Lot: DG399) içerisinde dilüe edilen serum örnekleri ile pozitif ve negatif kontroller üretici firmanın direktifleri (substrat için A1 kuyucuğu boş bırakılarak B1 kuyucuğu negatif kontrol (*C. trachomatis* Lot: NG0070-115, *C. Pneumoniae* Lot: NG0510-101-5), C1 ve D1 kuyucukları cut-off kontrol (*C. trachomatis* Lot: CG0070-115, *C. Pneumoniae* Lot: CG0510-101-5) ve E1 kuyucuğu da pozitif kontrol (*C. trachomatis* Lot: PG0070-115, *C. Pneumoniae* Lot: PG0510-101-5) için ayrıldı) doğrultusunda işaretli kuyucuklara F1 kuyucuğundan başlanarak 100'er µl eklendi.
- 2- Üzeri folyo ile kapatılan plaklar  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat boyunca banyosunda inkübe edildi.

- 3- İnkübasyon süresi sonunda otomatik yıkama cihazına yerleştirilen örnekler üretici firmanın önerileri doğrultusunda her kuyucuk 300µl yıkama solüsyonuyla (her iki kit için Lot: W-822) yıkama işlemi 3 kere olacak şekilde gerçekleştirildi.
- 4- Üretici firmanın belirttiği kuyucuklara peroksida konjuge tavşan anti human-IgG konjugate (her iki kit için ortak olan - Lot: W-822) 100µl olacak şekilde eklendi.
- 5- Plaklar üzerleri folyo ile kaplandıktan sonra oda sıcaklığında 30 dakika karanlık bir ortamda inkübe edildi.
- 6- Süre sonunda otomatik yıkama cihazına yerleştirilen örnekler üretici firmanın önerileri doğrultusunda her kuyucuk 300µl yıkama solüsyonuyla yıkama işlemi 3 kere olacak şekilde gerçekleştirildi.
- 7- Bu işlem sonrasında her kuyucuğa 100µl tetramethylbenzidine/hydrogen peroxide (TMB) substrat (her iki suş için Lot: T-040) eklendi.
- 8- Mikrotitrasyon plakları 15 dakika oda sıcaklığında karanlık bir ortamda inkübe edildi.
- 9- Kuyucukların tümüne stoping solüsyonu olarak 100µl sülfürik asid (Lot: S-754) eklendi ve spektrofotometrede(Biotek-ELX) absorbans değerleri 450-620nm dalga boyunda 30 dakika içerisinde ölçüldü. Sonuçlar kit protokolüne göre değerlendirildi.

### **3.2.2. Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex Virus 1 (HSV1), Herpes simplex Virus 2 (HSV2), Toxoplasma gondii ve Treponema pallidum için IgG ELISA Protokolü**

Bu başlık altında toplanan mikroorganizmalara karşı hasta serumlarındaki IgG türü antikor cevaplarının tespiti için kullanılan kitler aynı firma tarafından ticari olarak temin edilmiş olup her bir kitin çalışma protokolü antijen kaplı mikrotitrasyon plakları hariç tamamen aynıdır. Bu sebeple burada örnek olarak T. gondii ELISA IgG kiti çalışma protokolü ve prosedürü anlatılmıştır.

- 1- Tüm serum örnekleri ve kontrol serumlar dilüent buffer (Lot: 0814) ile 1+100 µl oranında (1:101) dilüe edildi.
- 2- Kit protokolüne göre 1:101 oranında dilüent buffer (T. gondii için Lot: 0814) içerisinde dilüye edilen serum örnekleri, pozitif ve negatif kontroller üretici

firmanın direktifleri doğrultusunda; substrat için A1 ve B1 kuyucuğu boş bırakılarak C1 ve D1 kuyucuklarına kalibratör 1, (CAL1-T. gondii için Lot: 0914/O) E1 ve F1 kuyucuklarına kalibratör 2, (CAL2-T. gondii için Lot: 0914/O) G1 ve H1 kuyucuklarına kalibratör 3, (CAL3-T. gondii için Lot: 0914/O) A2 ve B2 kuyucuklarına kalibratör 4, (CAL4-T. gondii için Lot: 0914/O) C2 ve D2 kuyucuklarına kalibratör 5, (CAL5-T. gondii için Lot: 0914/O) E2 ve F2 kuyucuklarına kalibratör 6, (CAL6-T. gondii için Lot: 0914/O) G2 ve H2 kuyucuklarına pozitif kontrol (T. gondii için Lot: 0914/O) ilave edildikten sonra çalışmaya dahil edilen dilüe serum örnekleride 100'er µl alınarak A3 kuyucuğundan itibaren kalan kuyulara eklendi. teklendi.

- 3- Mikrotitrasyon plaklarının (Lot: 0914/O) üzeri folyo ile kaplanarak su banyosunda 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
- 4- İnkübasyon süresi sonunda Mikrotitrasyon plakları otomatik yıkama cihazına yerleştirilerek üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanan Yıkama solüsyonu (Lot: 0814) ile direktifler doğrultusunda 5 kere yıkandı.
- 5- Örneklerin bulunduğu her bir kuyucuğa 100 µl peroksidaz konjuge tavşan anti-human IgG (Lot: 0914/O) eklendi.
- 6- Mikrotitrasyon plakları 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
- 7- 4.adım tekrarlandı.
- 8- Yıkama işlemi sonrasında substrat olarak tüm kuyucuklara 100 µl TMB solüsyonu (Lot: 0814) eklendi.
- 9- Daha sonra mikrotitrasyon plakları oda sıcaklığında 20 dakika karanlık bir ortamda inkübe edildi.
- 10- Mikrotitrasyon plakları kuyucuklarının tamamına stoping solüsyonu olarak 100µl sülfürik asid (Lot: S-754) eklendi ve spektrofotometrede(Biotek-ELX) absorbans değerleri 450-620nm dalga boyunda 30 dakika içerisinde ölçüldü. Sonuçlar kit protokolüne göre değerlendirildi.

### **3.2.3. Bornavirus için Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit**

1. Tüm serum örnekleri ve kontrol serumlar PBS içerisinde 1+100 µl oranında (1:101) dilüe edildi

2. Kit protokolüne uygun olarak dilüent buffer içerisinde (Lot :PS2120512123) standart solüsyonları hazırlandı. hazırlanan pozitif ve negatif kontroller için ilk 8 kuyucuk ayrıldı ve örneklerde aynı sırayı koruyarak 100 µl olacak şekilde eklendi.
3. Daha sonra mikrotitrasyon plaklarının üzeri folyo ile kapatılıp 37 °C’de 2 saat inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrasında mikrotitrasyon plaklarının içindeki karışım yıkanmadan dikkatli bir şekilde aspire edilerek boşaltıldı.
5. Daha sonra mikrotitrasyon plaklarının bütün kuyucuklarına 100µl Detection Reagent A (LOT:PA4021417629) solüsyonu eklendi.
6. Mikrotitrasyon plakları su banyosunda 37 °C’de 1 saat inkübe edildi.
7. Otomatik yıkama cihazına yerleştirilen mikrotitrasyon plaklarının kuyucuklarına üretici firmanın direktifleri doğrultusunda 350µl yıkama solüsyonu eklendi ve 2 dakika beklendikten sonra yıkama solüsyonu aspire edildi. Bu işlem 3 kere olacak şekilde gerçekleştirildi.
8. Mikrotitrasyon plaklarının kuyucuklarına 100µl Detection Reagent B(LOT: PB3221412388) solüsyonu eklendi.
9. Mikrotitrasyon plakları 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi.
10. Otomatik yıkama cihazına yerleştirilen mikrotitrasyon plaklarının kuyucuklarına üretici firmanın direktifleri doğrultusunda 350 µl yıkama solüsyonu eklendi. Bu adımda yapılan yıkama işlemi 5 defa tekrarlandı.
11. Daha sonra mikrotitrasyon plaklarının tüm kuyucuklara 90 µl TMB substrat (LOT: PT2030510031) eklendi. Plaklar 37 °C’de 15-25 dakika inkübe edildi.
12. İnkübasyon akabinde mikrotitrasyon plaklarının her kuyucuğuna 50 µl stoping solüsyonu olarak sülfürik asit (LOT:PO6110516768) eklendi.
13. Mikrotitrasyon plakları otomatik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyundaki filtre de okutuldu. Sonuçlar Kit protokolüne göre değerlendirildi.

Bütün ELISA çalışmaları tamamlandıktan sonra üretici direktifleri sonucunda yapılan değerlendirme ile elde edilen hasta ve kontrol grubu serum örneklerine ait sonuçlar istatistiki yönden anlamlı olup olmadıklarını tespit için SPSS yöntemi ile analiz edildi.

## 4. BULGULAR

Psikiyatri kliniklerinde yatırılarak takip edilmekte olan toplam 258 hasta ile kan merkezlerine kan bağıışı amacıyla gelen sağlıklı asemptomatik 150 kan donörüne ait serum örneklerinin, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *C. Pneumonia*, *C. trachomatis*, *Bornavirus*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex Virus 1* (HSV1), *Herpes simplex Virus 2* (HSV2)'ye karşı IgG türü seropozitiflik oranlarının ELISA yöntemiyle değerlendirildiği çalışmada; hasta ve kontrol grubunda yer alan olguların cinsiyet gruplarına dağılımlarında değişkenliği en aza indirebilmek amacı ile oran benzerliğine dikkat edilmiştir (Çizelge 4.1.).

**Çizelge 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.

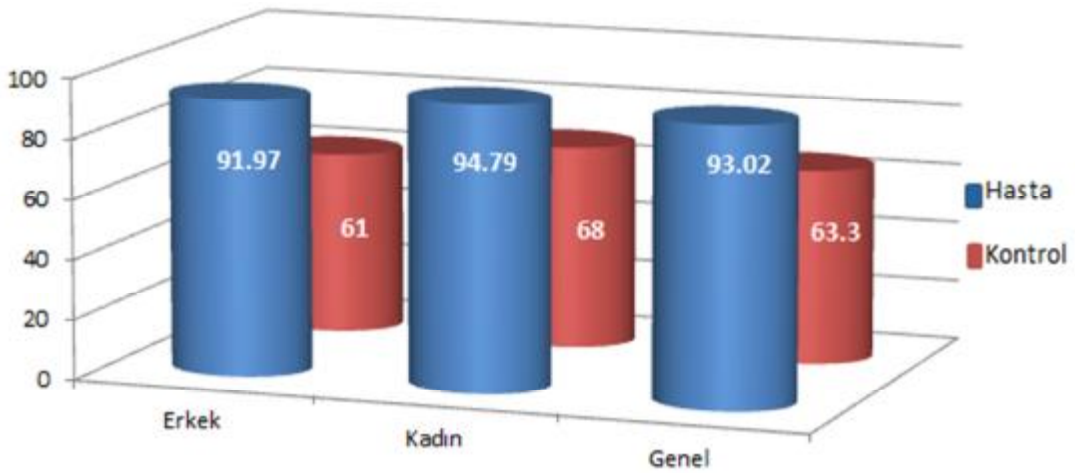
Yerel kolejlere kayıt, 2005Grup	Erkek Sayı %	Kadın Sayı %	Toplam Sayı %
Hasta	162 62.79	96 37.21	258 100
Kontrol	100 66.6	50 33.3	150 100
Toplam	262 64.21	146 35.78	408 100

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarına ait serum örnekleri içerisinde en yüksek oranda seropozitiflik 210'u (%80,15) erkek, 125'i (%85,61) kadınlara ait olmak üzere toplam 335 örnek ile *T. gondii*'ye karşı elde edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu örneklerin hiç birisinde *T. pallidum*'a karşı seropozitiflik tespit edilememişken en düşük oranda seropozitiflik *Bornavirus*'da 4 (%2.46) ile hasta grubundaki erkek serum örneklerinde tespit edilmiştir. Bu oran genel erkek popülasyonu için (%.1.52, çalışmaya dahil edilen bütün örnekler içinde % 0.98 olarak tespit edilmiştir.(Tablo-2) Böylece hasta ve kontrol gruplarında kadın ve erkeklerde dahil olmak üzere istatistiki yönden en anlamlı sonucun şizofreni ve bipolar tanısı almış erkeklerdeki Borna Virus seropozitifliği olduğu görülmüştür. Buna karşılık CMV, HSV-I, HSV-II ve *T. pallidum*' için tespit edilen seropozitifliklerin hasta ve kontrol grupları içerisinde anlamlı farklılık da göstermedikleri tespit edilmiştir(Çizelge 4.2)

**Çizelge 4.2.** Hasta ve kontrol gruplarındaki seropozitiflik oranları

Gruplar	Hasta				Kontrol				Toplam	
	Erkek		Kadın		Erkek		Kadın			
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
T.gondii	149	91,97	91	94,79	61	61	34	68	335	82,1
T.pallidum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C.pneumonia	122	75.30	56	58.33	54	54	21	42	253	62.01
C.trachomatis	37	22.83	52	54,16	24	24	28	56	141	34.55
Bornavirus	4	2.46	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4	0.98
CMV	109	67.28	61	63.54	63	63	29	58	262	64.21
HSV I	98	60.49	64	66.66	59	59	34	68	255	62.50
HSV II	103	63.58	44	45,83	63	63	22	44	232	56.86

T gondii seropozitifliğinin hasta grubunda kadın erkek dağılımının anlamlı bir fark göstermemesine karşılık hasta ve kontrol grubu örneklerin seropozitiflikleri kıyaslandığında genelde ve cinsiyet bağlamında istatistiki yönden hastalık lehine önem arz ettiği tespit edilmiştir. Yani gerek erkek hastalaradaki pozitiflik oranları (%91.97)

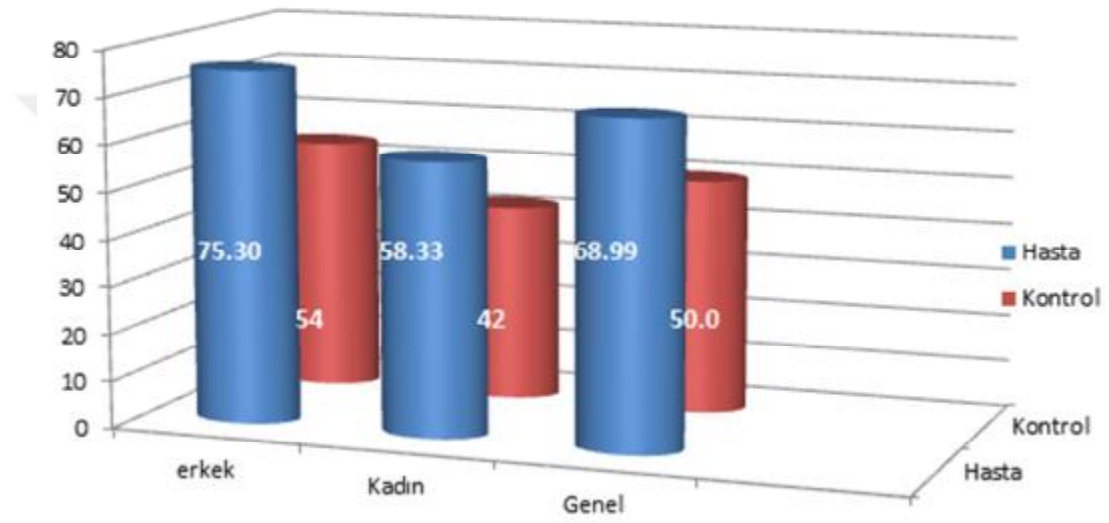


**Grafik 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarındaki T. gondii seropozitiflik oranları



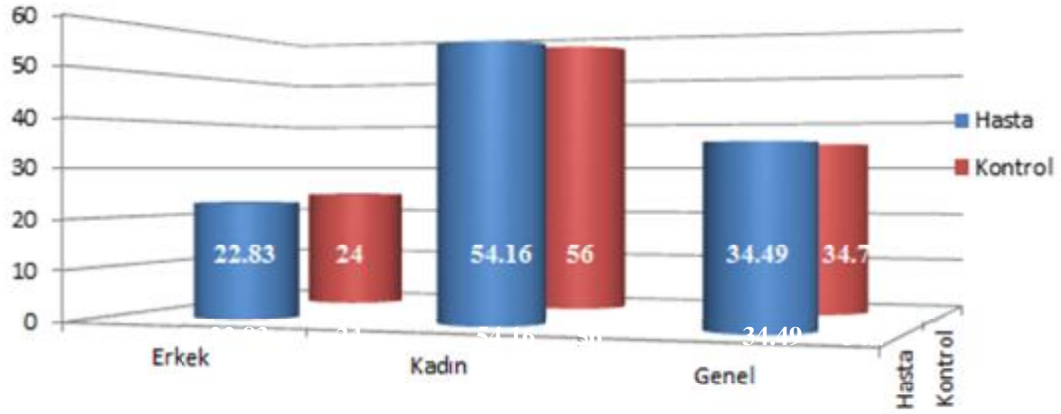
Gerek kadın hastalardaki pozitiflik oranları (% 94.79), gerekse genel gruplardaki pozitiflik oranları (% 93.02) kontrol gruplarından istatistiki yönden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırası ile  $p<0.05$ ,  $p<0.05$  ve  $p<0.05$ ). (Grafik 4.1.)

*C.pneumoniae* IgG antikor cevabında da genelde hasta grubunda ( % 68.99, kontrol:% 50.00,  $p<0.05$ ) ve hasta grubu içerisinde de erkeklerin lehine ( E.% 75.30, K. %58.33  $p<0.05$ ) istatistiki yönden anlamlılık ihtiva eder oranda seropozitiflik olduğu görülmüştür.(Grafik 4.2.)



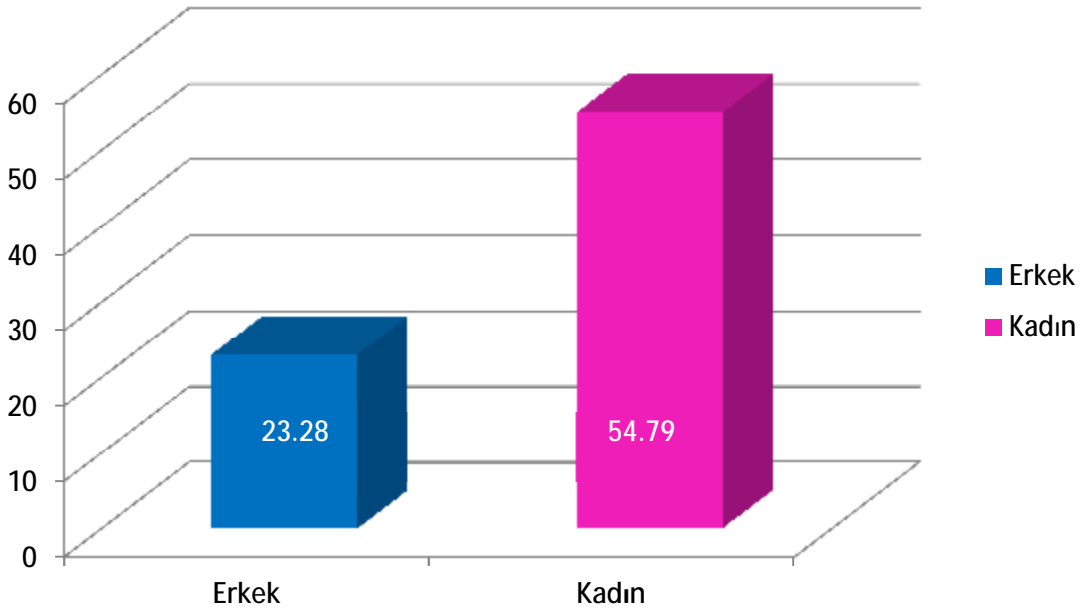
**Grafik 4.2.** Hasta ve kontrol gruplarındaki *C. pneumoniae* seropozitiflik oranları

*C. trachomatis* seropozitifliği de hasta ve kontrol grubu erkeklerde benzer bulunmuşken, sırası ile % 22.83 ve % 24, hasta ve kontrol grubu kadınlarda da erkeklerden daha yüksek ancak birbirlerine yakın, % 54.16 ve % 56 olarak bulunmuştur. (Grafik 4.3.).



**Grafik 4.3.** Hasta ve kontrol gruplarındaki C. trachomatis seropozitiflik oranları

Ancak hasta ve kontrol grubunda yer alan erkeklerdeki seropozitiflik oranının yine bu gruplarda yer alan kadınlardaki seropozitiflik oranından istatistiki yönden anlamlı ( $p < 0.05$ ) şekilde düşük olduğu görülmüştür (Grafik 4.4.).



**Grafik 4.4.** C. trachomatis seroprevalansının cinsiyet gruplarına dağılım

## 5. TARTIŞMA

Şizofreni kronik seyirli, halüsinasyon ve hezeyanlar, kontrol ve iradesizlik kaybı, ve manik depresyonlarla karakterize psikotik bir sendromdur<sup>1</sup>.

Etyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çok sayıdaki epidemiyolojik, immünolojik ve gen ekspresyonu bazlı çalışmaların sonuçları şizofreni ile bağışıklık sistemin fonksiyon bozukluklarının ilişkisine işaret etmektedir. İmmunsistem fonksiyon bozuklukları; immunsistemin belirleyicisi olan hücrelerin antijen ile uyarılması sonucunda proinflamatuvar ve post inflamatuvar sitokinleri gibi mediatör sekresyonlarının tür ve miktarındaki değişiklikler ile bu hücrelerin, glia hücreleri gibi, doku matürasyonu gibi diğer fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirememeleri sonucunda ortaya çıkar<sup>34</sup>.

Nitekim şizofrenik hastalara ait beyin görüntüleme ve post mortem biyopsi çalışmalarında nöroimmunolojik inflamasyonun arttığı gösterilmiştir. Nöroinflamasyon ise nöron gelişimi, nöronal metabolizma, nöroendokrin sistem, sinyal iletim yollarının entegrasyonu ve psikotik sendromlar ile ilişkili bir dizi bozuklukta beraberinde getirecektir. T lenfositler, monositler, PMNL gibi immun cevap ile ilişkili hücrelerdeki bu bozukluklar genetik polimorfizmlere bağlı olabileceği gibi uyarana bağlı da olabilir. Bu bağlamda ailesel yatkınlık, intrauterin dönemde gebelik şartlarının uygun olmaması ve özellikle kan BOS bariyerini geçerek beyin dokusunu da tutabilen, kronik persistans oluşturabilen intrauterin veya post partum dönemde kazanılan enfeksiyonlar genotipik veya fenotipik polimorfizmi ve bağlı olarak fonksiyon bozukluğunu tetikleyebilir. Şizofrenive Bipolar bozukluğu ile enfeksiyon hastalıklar arasındaki muhtemel ilişkiye ait ilk hipotezler epidemiyolojik verilere dayandırılmış, ilişkilendirilen bazı enfeksiyonlar gibi şizofreninin de ani başlangıçlı olmayıp zaman içerisinde ortaya çıkan bir progresyona sahip olması hipotezi desteklemiş viral meningoensefalitler ile psikotik mental hastalıkların klinik benzerliği hipotezi teori haline dönüştürmüştür. Daha sonra başta ensefalit virusları, CMV, HSV tip I ve tip II, T.gondii ve T pallidum psikotik hastalıklar ile ilişkilendirilirken laboratuvar tanı tekniklerindeki ilerlemeler sonucu daha geniş vaka gruplarında çalışılma imkanı bulunan C. tarchomatis, C. pneumoniae, brusella ve nihayet Borna Virus gibi yeni veya yeniden önem kazanan patojenlerin şizofreni ile ilişkileri sorgulanmaya başlanmıştır.

T. gondii, insanları ve diğer sıcakkanlı canlıları enfekte eden, dünyada yaygın görülen bir parazittir. İnsanların tesadüfi konak olduğu protozoon sıklıkla, kedilerin dışkılarıyla çevreye saçılan ookistlerin sindirilmesi veya enfekte hayvanların et ve et ürünlerinin yenilmesiyle insanları enfekte etmektedir. Bu sebeple beslenme alışkanlığı ve kedilerle temasa bağlı olarak geniş kitleler enfekte olabilir<sup>58</sup>.

Avrupa ülkelerinde %50 civarında olan prevalans ülkemizde de farklı çalışmalarda %30-60 arasında bildirilmiştir. Konjenital geçişli olan bu protozoon fetüs da beyin dokusuna yerleşmekte ve inflamatuvar cevaba yol açabilmektedir. Bu özelliği sebebi ile de şizofreni başta olmak üzere mental hastalıklar ile ilk ilişkilendirilen mikroorganizmalardan birisi olmuştur. Hayvan deneyli çalışmalar ile patofizyolojik deliller aranırken sıklıkla ilişki seroepidemiolojik bazlı çalışmalara dayatılmıştır. Ancak Ström J, (1951) iki laboratuvar çalışanında deri testi ile doğrulanmış toksoplazmosis olduğunu, enfeksiyonun başlangıcından üç ay sonra, hastalarda birisinde konsantrasyon güçlüğü, birden fazla kişinin konuşmasını takip edememe, bedenine yabancılaşma gibi psikiyatrik belirtiler geliştiğini, diğerinde ise belirgin bir şekilde hezeyan ve halüsinasyonları olduğunu, odada hayali karakterler ile mantıksız bir şekilde konuştuğunu gözlemlediklerini bildirmiştir<sup>60</sup>.

Bu yayından 15 sene sonra Kramer. W ve arkadaşları (1940- 1964) 24 yıllık bir periyod da topladıkları, serolojik olarak tanı almış 114 semptomatik toksoplazmosis vakasının % 21'inde psikiyatrik bozuklukların çok yoğun olduğunu belirterek tartışmaya klinik patolojik veriler ile katılmışlardır<sup>62</sup>.

Aynı yıl Ladee GA. ve arkadaşları, Hollanda'dan yaptıkları yayında, çocukluk ya da erken yetişkinlik dönemlerinde kazanılan ve kronikleşen toksoplazmosis tanılı hastalardaki şizofrenik semptomların sıklığına dikkat çekmişler ve nevrastenik prodromal evreyi şüpheli paranoya ya da paranoid sanrının takip ettiğini bildirmişlerdir<sup>63</sup>.

Flegr J ve arkadaşları da, T. gondii ile enfekte ve enfekte olmayan iki grubun uyarana reaksiyon zamanlarını standart bir bilgisayar testi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; T.gondii ile enfekte kişilerin düşük performans gösterdiklerini ve konsantrasyonlarını daha çabuk kaybettiklerini tespit etmişlerdir<sup>86</sup>.

Freytag HW. (1979) Almaya'da, 20 yaşında, duyma sanrılar ve katatonik semptomlar ile hastaneye yatırılan hastanın Toxoplasma ensefati geçirmekte olduğunu serolojik testler ile göstermişlerdir<sup>83</sup>.

Selton JP ve arkadaşları da Avrupa'da konjenital T.gondii antikorunu taşıdığı bilinen bir grubu 30 yıl kontrollü psikolojik takiple bir kohort çalışması yapmışlardır. Bu çalışmada çalışmaya katılmayı kabul eden sekiz hastadan, birisinde majör depresyon, birisinde cinsel bozukluk ve birisinde de intihar ile sonuçlanan psikoz gözlemlenmişlerdir<sup>92</sup>.

Şizofreni ya da bipolar bozukluğu olan 63 kadının serum örneklerini kontrol olarak psikiyatrik açıdan sağlıklı 123 kadına ait serum örnekleri ile T.gondii IgG antikor pozitifliği yönünden kıyaslayan Brown AS ve arkadaşları, hasta grubunda görülen Toxoplasma-IgG antikor titrelerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin bir şekilde yüksek olduğunu rapor etmişlerdir<sup>75</sup>.

Toxoplasma- IgM pozitifliği tespit edilen 95 gebe kadın ve bebeklerinin 12 ay izlendiği Sharif M ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gebeliğin normal seyretmediği kadınlardan doğan zeka geriliği görüldüğü bildirilmiştir<sup>76,76</sup>.

Groer MW ve arkadaşlarında, depresif ve anksiyete tanısı almış 414 hamile kadından 44'ünde ELISA yöntemi ile yüksek titrelerde T.gondii-IgG antikor cevabı tespit ettiklerini bildirmişlerdir<sup>78</sup>.

Amminger GP ve arkadaşları ise davranış bozuklukları gösteren ve erken şizofreni semptomlarına sahip olup şizofreni açısından aşırı yüksek risk gösteren 105 genç de T.gondii antikor düzeylerini araştırmışlardır. Çalışmacılar seropozitif olan 18 vakanın anlamlı bir şekilde daha şiddetli psikotik belirtiler gösterdiklerini ve genel olarak psikiyatrik semptomların şiddeti ile antikor titreleri arasında pozitif korelasyon gördüklerini bildirmişlerdir<sup>79</sup>.

Arling TA ve arkadaşlarında ABD'de, T. gondii seropozitif 257 kişi ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada, vakaların 99'unun intihara teşebbüs ettiği, 119'u nunda tekrarlayan duygu bozukluğu semptomları gösterdiği, intihar girişiminde bulunan vakaların antikor titrelerinin daha yüksek olduğunu raporlanmıştır<sup>80</sup>.

Bu yayınlar klinik patolojik yönden Toksoplazmosis ile mental hastalıklar arasındaki muhtemel ilişki için önemli ipuçları olarak değerlendirilmiştir. Bu klinik,

yani semptomatolojik gözlemler yapılan çok sayıdaki seroepidemiolojik çalışmaya ait sonuçlar ile desteklenmiştir.

Torrey EF ve arkadaşlarının 1953-2007 yılları arasında yapılmış 42 seroepidemiolojik çalışmanın sonuçlarını değerlendirmişler ve şizofreni tanısı alanlarda *T.gondii* anti-IgG cevabının normal sağlıklılara göre üç kata yakın olduğu (OR 2,73) sonucuna ulaşmışlardır<sup>64</sup>.

Benzer bir sonuç da Mortensen PB ve arkadaşlarının Danimarka'da 18 yaşından önce şizofren gelişimi görülen 71 bireyden topladıkları serum örneklerini aynı yaş grubundaki sağlıklı asemptomatik kişilerden topladıkları serum örnekleri ile yaptıkları çalışmanın sonunda bildirmişler şizofrenik grup da *T. gondii* IgG antikor cevabı prevalansının kontrollere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir<sup>65</sup>.

Ülkemizde, Elazığ'da, Çetinkaya Z. ve arkadaşları şizofrenik 100 ve depresif bozukluk tanısı almış 50 psikiyatri hastası ile kontrol olarak sağlıklı asemptomatik 50 bireyin serum örneklerinde *Toxoplasma-IgG* antikor cevabını araştırmışlardır. Bu grup, şizofreni hastalarının 66 (% 66)'sı, depresif bozukluk tanılı hastaların 12 (% 24)'si, ile kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin 11 (% 22)'inde seropozitiflik tespit ettiklerini bildirmişler, ve şizofreni ile *T. gondii* enfeksiyonlarının birlikteliğine dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları *T. gondii* enfeksiyonlarının şizofreni için 3 kat artmış risk taşıdığı şeklinde de yorumlanabilir<sup>66</sup>.

Saraei-Sahnesaraei M. ve arkadaşları, İran'da Gazvin eyaletinde yaptıkları bir çalışmada, anti-Toksoplasma-IgG seropozitifliğini şizofrenik hastaların %55.3, psikolojik yönden sağlıklı kontrol grubunda yer alan bireylerin serum örneklerinin de %50.9 pozitif olduğunu tespit etmiştir<sup>67</sup>.

Yine İran'da Daryani A. ve arkadaşlarının, ELISA yöntemiyle yaptıkları bir seroprevalans çalışmasında; şizofreni hastalarının %72.5 (58/80)'inde *T. gondii* IgG/IgM türü antikor seropozitifliği tespit edilirken, psikolojik olarak sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubundaki bireylerin %61,6 (61/90)'inde seropozitiflik tespit edildiği bildirmiştir<sup>68</sup>.

Meksika'da Psikiyatri Hastanesi'ne başvuran ve şizofreni tanısı alan hastalarda *T. gondii* IgG antikor düzeyi ve seroprevalansını ELISA yöntemi kullanarak araştıran Alvarado-Esquivel C. ve arkadaşları hastalarda kontrol grubuna göre 4 kat daha yüksek

prevalans oranları ve yüksek titrelerde cevap bildirmişlerdir. (OR=4,44; %95GA: 1,49-13,37; p=0.003)<sup>69</sup>.

Çanakkale’de, şizofreni hastalarında Toxoplasma ve Borrelia seroprevalansı ve risk faktörlerini belirlemek için 30 şizofreni hastası ve 60 psikolojik yönden sağlıklı bireyin serum örneklerini değerlendiren Cevizci S.ve arkadaşları şizofrenik hasta grubunda T.gondii seroprevalansının %33.3, kontrol grubundaki T.gondii seroprevalansı ise %21.7 olduğunu bildirmişlerdir<sup>70</sup>.

Miman O. ve arkadaşlarıda, 42 obsessif kompulsif bozukluğu olan hastada ve 100 sağlıklı gönüllü bireyin serum örneklerinde ELISA yöntemi ile yaptıkları seroepidemiolojik çalışmada T.gondii antikorlarının hasta grubunda % 47.6 , kontrol grubuna ise % 19 olduğunu belirleyerek T.gondii enfeksiyonlarının şizofreni için 2.5 kat artmış risk taşıdığını bildirmişlerdir<sup>71</sup>.

Biz şizofreni ile enfeksiyon hastalıklar arasındaki muhtemel ilişkiyi sorgulamak amacı ile yaptığımız çalışmada T. gondii’yi ilk hedef olarak aldık. Bu seçim de toksoplazma’nın bilinen biyolojik özellikleri ve doku tropizmi kadar; Ström J, Kramer. W, Ladee GA, Flegr J, Freytag HW, Selton JP, Brown AS, Sharif M, Groer MW, Amminger GP ve Arlıg TA’nın klinik, semptomatolojik bulgular ile serolojik bulguları değerlendirerek T. gondii-Şizofreni arasındaki muhtemel ilişkiyi güçlendiren çalışmaları ve Torrey EF, Mortensen PB, Çetinkaya Z, Alvarado-Esquivel C, Saraei-Sahnesaraei M, Daryani A,Cevizci S ve Miman O’nun seroprevalans çalışmalarına dayalı toksoplazma antikor cevabı ile şizofreni arasında artmış riski gösteren ilişkisi açıklayan yayınları etkili oldu. Ancak çalışmamız etyolojinin patofizyolojisini tespiti yönelik klinik bazlı bir yapıdan çok seroepidemiolojik bazlı bir çalışma özelliğindedir.

Biz serum örneklerini T.gondii-IgG türü antikor seroprevalansı yönünden değerlendirdiğimiz şizofrenik hasta grubunda; erkeklerde % 91.97, kadınlarda da % 94.79 olmak üzere toplamda % 93.02’lik bir pozitiflik tespit edilirken kontrol grubunda yer alan sağlıklı asemptomatik bireyleri için bu oranlar sırası ile % 61, % 68 ve % 63.3 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular Çetinkaya Z, Saraei-Sahnesaraei M, Daryani A,Cevizci S ve Miman O’nun hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek prevalansda bildirdikleri T.gondii-IgG cevabı ile benzerlik göstermekte olup, aradaki fark, Alvarado-Esquivel C, Çetinkaya ve Miman O’nun çalışmalarında belirttikleri gibi sırası ile 4, 3 ve 2.5 katlık bir artmış riskden ziyade, Saraei-Sahnesaraei M ve Daryani A’nın

İran’da yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri gibi hasta grubu lehine yorumlanabilecek istatistiki yönden anlamlı bir farktır. Nitekim spss ve kikare testleri sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında genelde ve cinsiyet grupları arasında dağılımda da istatistiki yönden önem arz eden( $p<0.05$ ) sonuçlar elde ettik. Bizim sonuçlarımızda dikkat çeken bir özellik de hasta gibi kontrol gruplarında da diğer çalışmalara göre elde ettiğimiz yüksek seroprevalans oranlarımızdır. Bunu kullandığımız yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü ile izah mümkün değildir. Çünkü ELISA testleri Toksoplazma için daha önce verifiye edilmiş ve yeterli duyarlılık ve özgüllükte olduğu ispatlanmıştır<sup>94-98</sup>.

Bu oran bölgesel demografik yapı farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Ülkemizden yapılan iki çalışmada da Çetinkaya Z. ve arkadaşları Elazığ’dan hasta grubu için % 66, depresif bozukluk tanılı hastalar için % 24 ve kontrol grubu için verdikleri % 22’lik, Cevizci S.ve arkadaşlarının Çanakkale’den hasta grubu için %33.3, kontrol grubu için de verdikleri %21.7’lik ve MimanO ve arkadaşlarının A. Karahisar’dan hasta grubu için verdikleri % 47.6 ve kontrol grubu için verdikleri % 19’luk oranlardan oldukça yüksek olup, Saraei-Sahnesaraei M. ve arkadaşlarının, Gazvin’den bildirdikleri şizofrenik hastalar için %55.3, kontrol grubu için %50.9 luk oranları ile yine İran’dan Daryani A. ve arkadaşlarının, bu gruplar için verdikleri, sırası ile %72.5 ve %61,6’lık bulgularına yakındır. Toksoplazma enfeksiyonlarının prevalansı bölgenin sosyoekonomik ve kültürel yapısı ile ilişkilidir. En azından bölgemizde yıllardan beri sürdürülen çiğ köfte tüketme alışkanlığı ve evlerde kedi besleme seroprevalansdaki yüksekliği izah edebilir. Nitekim doğuya ve güney doğuya doğru gidildikçe yeme alışkanlıkları ve toprak bağlantılı hayat tarzı ve paralel olarak fekal oral yolla bulaşan patojenlerin insidansı, bu bağlamda T.gondii prevalansı, artmaktadır<sup>61</sup>.

Elazığ’ın sonuçlarının da batı illeri sonuçları ile kıyaslanınca çok düşük olmaması bu görüşü desteklemektedir. İran’da yapılan çalışmaların sonuçları ile bizim sonuçlarımızın daha yakın oluşu, tesadüf değildir. Toxoplasmosis ile şizofreni arasındaki ilişkiyi seroepidemiyojik veriler ile destekleyen benzer çalışmalara karşı az da olsa anlamlı bir ilişkinin sonuçlarının elde edilemediği çalışmalarda bildirilmiştir. Mesela Yolken RH ve arkadaşları mental hastalığı olan1308 hastanın serum örneklerini nörotropik enfeksiyon etkenleri olan HSV-1, HSV-2, CMV ve T. gondii seroprevalansı açısından değerlendirdikleri çalışmalarında HSV-1 IgG antikor cevabı prevalansı ile sözel bellek, uyanıklık, tetikte olma hali ve bilgi işleme hızı gibi nörobilişsel



performans puanı arasında lehde anlamlı bir ilişki olduğunu, buna karşılık HSV-2, CMV ve T. gondii yönünden bir farklılık tespit edilemediğini bildirmişlerdir<sup>169</sup>.

Bizimle benzer bulguların bildirildiği çalışmalar nasıl kesin bir ilişkiyi ispatlamaz ise YolkenRH ve arkadaşlarına benzer az sayıdaki sonuç da T. gondii ile mental hastalıkların etyolojileri arasında bir ilişki olmadığını ispat gücüne sahip değildir. Nitekim Yolken RH ile birebir benzer bir çalışma planlayan ve uygulayan Tedla Y ve arkadaşları, şizofrenili, bipolar bozukluğu olan ve sağlıklı asemptomatik bireylerden topladıkları toplam 495 serum örneği ile yaptıkları seroprevalans çalışmasında anti-T. gondii, CMV, HSV-1 ve HSV-2 IgG düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu grup T. gondii seroprevalansının, kontrol grubuna kıyasla, şizofrenili bireylerde 4,7 kat, bipolar bozukluklu bireylerde ise 3 kat daha yüksek olduğunu benzer sonuçların CMV IgG antikor prevalans oranları içinde geçerli olduğunu, ancak HSV-I ve HSV-II'de fark görülmediğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar periferik kan örneklerinden elde edilen seroprevalans sonuçlarının tatminkar olmadığına dikkat çekerek BOS örneklerinin de değerlendirildiği daha geniş vaka grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir<sup>172</sup>.

Bizde çalışmamızda şizofreni ve mental hastalıklar ile ilişkilendirilen diğer patojenlere karşı seroprevalansı da değerlendirdik. Bizim çalışmamızın sonunda HSV-I, HSV-II ve CMV seroprevalansında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiki yönden anlamlı bir fark görülmedi (Tablo-1).

Bu sonuçlarımızı lokal demografik bulgular olarak değerlendiriyoruz. Bu üç viral ajanın da bazı araştırmacılar tarafından gösterdikleri nörotropizm ve ensefalit oluşturma özellikleri dikkate alınarak mental hastalıklar ile ilişkili olabilecekleri ileri sürülmüş ve iddialar da seroprevalans çalışmaları ile desteklenmeye çalışılmıştır. Ancak her üç ajanında toplumda kolay bulunabilen ajanlar olmaları sebebi ile yüksek prevalansa sahip olmaları, lokal bulgular dışında da sıklıkla asemptomatik seyretmeleri, seroprevalans oranları ile bir hastalığın ilişkilendirilmesinin önündeki en önemli engeldir. Bizim çalışmamızda da toplumdaki prevalans sonuçlara yansımıştır. Bu sonuçlar muhtemel bir ilişkiye işaret etmemektedir.

Buna karşılık şizofreni ilişkisi 1980'li yılların ilk çeyreğinden itibaren konuşmaya başlanan ve özellikle Almanya ve ABD'de üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı Borna Virus'da çalışmamızda yer almıştır. Şizofrenik ve depresyon, bipolar

bozukluk, obsessif kompulsif hastalık gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukları olan hastalar ve kontrol grupları ile yapılan çalışmalarda Borna Virus seropozitiflik oranı hasta gruplarında % 2-44 oranlarında tespit edilmişken bu oran sağlıklı asemptomatiklerde %1'i geçmemiştir. Biz de ilginç olarak hasta grubunda sadece erkek hastalarda Borna seroprevalansını % 2.46 olarak tespit ettik. Buna karşılık kadın hasta ve kontrol grubu erkek ve kadınlarda serum örnekleri tamamen negatifti. Hayvanlarda da nörotropik özellik gösterip beyne yerleşen, insanlara da enfekte hayvana ait salya ve sekresyonlar ile bulaşan bu zoonotik virusun, meslek hastalığı şeklinde bir bulaş ile erkekleri daha çok etkilediği düşünülebilir. Ancak erkek hastalar için son derece anlamlı olan, hatta 2.46 kat artmış riski işaret eden bu bulgumuzun daha geniş vaka grupları ve Westernblotting gibi daha duyarlı tanı yöntemleri kullanılarak yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Biz ülkemizde, özellikle bölgemizde uzun süreden beri akut primer sifiliz tanısı almış hasta olmadığını biliyoruz. Ancak dağılan doğu bloku ülkelerden gelen ve paralı seks yapan kişilerdeki muhtemel enfeksiyonun ülke insanına bulaşma ihtimalini de göz ardı etmedik. Diğer taraftan III. Dönem sifilizin bir evresi olan ve semptomatolojik açıdan şizofreni taklit eder psikiyatrik bozukluklara yol açan nörosifilizin kronik persistens bir hastalık olduğunu bu sebeple ölçülebilir antikor cevabının seroprevalansın tespitinde anlamlı olabileceğini düşünerek hasta ve kontrol grubu serum örneklerimizi T. pallidum-IgG antikorları yönünden araştırdık. Ancak ne hasta grubunda ne de kontrol grubunda seropozitiflik tespit edemediğimiz için bu bulgumuzun tartışılmaya değer olmadığını, kısaca bölgemizde takip edilen hastalarda T. pallidum enfeksiyonlarının en azından bizim gruplarımız için hiçbir önem arz etmediğini söyleyebiliriz. Zaten literatürde de T. pallidum-şizofreni veya nörosifiliz olguları ve prevalansının bildirildiği çalışma yok denecek kadar azdır. Bu çalışmalardan birisinde Roberts MC ve arkadaşları psikiyatrik bozukluklar sebebi ile psikiyatri kliniğine başvuran takip ettikleri hastaların sadece %1.3'ünde serolojik testler ile nörosifiliz tanısı koyduklarını bildirmişlerdir<sup>109</sup>.

Buna karşılık ülkemizde nörosifilize ilişkili sadece bir olgu bildirimini bulunmaktadır<sup>110</sup>.

Bu bilgiler ışığında bizim hasta ve kontrol grubuna ait serum örneklerinin hiç birisinde T.pallidum antikor cevabı bulamadığımız çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu ve normaldir.

C. trachomatis ve özellikle C. psittaci ve C. pneumoniae ile ilişkili de son yıllarda bu mikroorganizmaların enfeksiyon yetenekleri ve kronik persistense sebep olmaları dikkate alınarak putatif sebeplere dayalı olarak şizofreni ve diğer mental hastalıklar ile ilişkisine ait iddialar artmıştır.<sup>158</sup>

C. trachomatis siliasız tek katlı hücreleri tutar. Bu sebeplede enfeksiyon alanı bu epitel ile döşenmiş, endoserviks, prepuberty döneminde vajen, üretra, alt solunum yolları ve konjunktiva gibi, mukoza ile sınırlıdır. Ancak C. psittaci ve C. pneumoniae mononükleer hücreleri de enfekte ederek bu hücreler içerisinde metabolik faaliyetlerini sürdürebilmekte ve çoğalmaktadır. Alveollerde enfekte ettikleri mononükleer hücreler içerisinde hematojen yolla uzak alanlara yayılabilmekte, damar lümeninde enfekte monositlerde lipit metabolizmasını bozarak foamcell oluşumun ve dolayısı ile ateroskleroz plaklarının oluşmasına, damar endotelinde de hücrelerden sekrete ettirdikleri IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  inflamatuvar gibi sitokinlerin vasovasküler yolu ile ulaştıkları lamina propria da provoke ettikleri growth faktörler yardımı ile de muscular mukoza da proliferasyon ve endotele doğru migrasyona sebep olarak obstruksiyona kadar ulaşan stenoza sebep olmaktadır. Bu patolojik sonuç kardiovasküler sistemde olduğu kadar serebrovasküler sistemde de görülmektedir. Bu bilgiler hastagruplarındaki seroepidemiolojik veriler kadar post mortem alınan biyopsi materyallerinde moleküler bazlı çalışmalar ile de gösterilmiştir<sup>102</sup>.

Literatürde verilen bilgilerin ışığında C. Pneumoniae'nın şizofreni ve mental hastalıklar ile beyin dokusunda yarattıkları immun cevaba bağlı nöronal hasarın ilişkilendirilmesi bölgemiz için sorgulanmaya değer bulmuştur. Buna karşılık daha çok tropikal bölgelerde primer olarak bazı kuş türlerini enfekte edip insana tesadüfi olarak bu kuş sekresyonları ile bulaşan C. psittaci bu özelliklerinden dolayı, en azından bölgemiz için, uzak ihtimal olarak düşünülmüştür. Bu sebeple de bu çalışmada hasta ve kontrol grubu serum örneklerinde C. pneumoniae-IgG seroprevalansı sorgulanmıştır. Biz hasta grubunda; erkekler de % 75.30 kadınlarda da % 58.33 olmak üzere genelde % 68.99 oranında seropozitiflik tespit ederken bu oranın kontrol gruplarında tespit ettiğimiz seropozitiflik oranlarımız sırası ile % 54, % 42 ve % 50 idi (Tablo-1 ve Tablo-4). Bu sonuçlar genelde hasta kontrol arasındaki daha özelden de hasta grubunda erkek kadın arasındaki fark istatistikî yönden anlamlı bulundu. Biz gerek hasta gerekse kontrol grubu erkeklerdeki seropozitiflik oranlarımızın yüksekliğini genel bir kabul

olduğu üzere dış ortamda ve kalabalık yerlerde daha uzun süre kalan erkeklerdeki solunum yolu ile bulaşan bütün patojenlerde olduğu gibi *C. pneumoniae* da da hayat tarzından kaynaklanan bir risk olarak dūřündük. Diđer taraftan hasta erkekler gibi kadınlarda ve genel de hasta grubundaki istatistiki yønden anlamlı olan seropozitiflik oranımızı şizofreni etyolojisi lehine değerlendirilmesi gereken bir sonuç olarak dūřündük. Benzer bir çalışmada şizofreni ve *C. pneumoniae* arasındaki ilişkiyi seroepidemiyojik olarak sorgulayan Kalaycı F. Çalışma sonunda serum örneklerini değerlendirdiği 50 şizofreni hastası ile 35 sağlıklı asemptomatik kişinin örneklerindeki *C. pneumoniae* seropozitiflik oranlarını sırası ile % 28 ve 2.85% olarak bildirmiştir. Bu grubun sonuçları *C. pneumoniae* enfeksiyonunun şizofreni için neredeyse 10 kat artmış riske işaret ettiğini göstermektedir<sup>121</sup>.

Buna karşılık Park MH ve arkadaşları şizofrenik 96 hasta ile kontrol grubu 50 kişiye ait serum örneklerini enzyme -linked immunosorbent assay yöntemi ile *C. pneumoniae* ve *C. trachomatis* seroprevalansı yønden değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların % 66.7' sin de *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği tespit ettiklerini buna karşılık kontrol gruplarında bu oranın %70.0 olduğunu bildirmişlerdir. Bu grup *C. trachomatis* IgG seroprevalansının hasta ve kontrol gruplarında sırası ile %38.6 ve % 18 olduğunu belirterek *C. pneumoniae* ile seroepidemiyojik olarak kurulamayan şizofreni ilişkisinin *C. trachomatis* için istatistiki yønden anlamlı ( $p < 0.05$ ) olduğuna dikkat çekmişlerdir<sup>125</sup>.

Genel olarak Chlamydiaceae ailesi üyesi olan üç tür, *C. trachomatis*, *C. psittacii* ve *C. pneumoniae* ile şizofreni arasındaki muhtemel ilişkiye ait iddiaların yeni olması sebebi ile hem çalışmaların sayısı az hemde açık bir çıkarım için sonuçlar yetersiz ve tutarsızdı. Park MH ve arkadaşlarının genel olarak seroprevalans ile ilişkili verileri bizim verilerimize oldukça yakındır ve muhtemelen doğru olan da budur. Bizim hasta ve kontrol grupları arasında elde ettiğimiz istatistiki yønden anlamlı olan şizofreni lehine yorumlanabilecek sonuçlarımız Kalaycı F'in sonuçları kadar mübalalı riski ve genelde düşük seroprevalansı göstermemektedir. Tabii ki bu hasta grupları ve sayısı, örneklerin toplandığı mevsim, mevcut bir salgın ve kullanılan yöntem farklılıkları ile de izah edilemeyecek bir genel seroprevalans farkıdır. Benzer olan *C. pneumoniae*'nın şizofreni ve bipolar bozukluklar için risk oluşturduğu sonucumuzdur. Park MH ve arkadaşları çalışmalarında ilginç olarak *C. trachomatis*'in şizofrenik hastalarda

kontroller göre istatistiki yönden anlamlı şekilde yüksek seroprevalans oranına sahip olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubu içerisinde yer alan erkekler ile aynı şekilde kadınların seropozitiflik oranlarını cinsiyet bazında benzer bulduk Bu sonuçlar erkekler için sırası ile % 22.83 ve % 24, kadınlar içinde % 54.16 ve % 56 idi. Genel olarak hasta ve kontrol gruplarındaki kadın ve erkek hastalara ait seropozitiflik oranları arasındaki istatistiki yönden de önemli bulunan ( $p<005$ ) fark, sırası ile % 54.79 ve sırası ile %23.28 aslında şizofreni ile muhtemel bir *C. trachomatis* ilişkisinden çok hasta ve kontrol gruplarındaki kadın erkek dağılımındaki fark ile kadınlarda *C. trachomatis* enfeksiyonlarının asemptomatik persistesi ile izah edilebilir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Şizofreni ve bipolar bozukluklar ile bu hastalıkların etyopatolojisinde rol oynadığı düşünülen *T. gondii*, *T. pallidum*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, Borna Virus, CMV, HSAV-I ve HSV-II arasındaki muhtemel ilişkiye delil oluşturmak üzere tanı almış ve takip edilmekte olan hasta grupları ile asemptomatik her hangi bir klinik yakınması olmayan kan donörlerinden toplanan serum örneklerinin değerlendirildiği bu çalışmada;

- 1- *T.gondii*'nin hasta gruplarında % 93.02 'lik oran ile kontrol grubu serum örneklerinden elde edilen seroprevalans oranından, % 63.3, daha yüksek olduğu ve bu sebeple şizofreni ile ilişkisinin daha geniş vaka gruplarında serolojik testler dışındaki biyopsi, görüntüleme ve patolojik tanı yöntemleri ile değerlendirilmesinin kuvvetli ilişkiyi kesinleştirmek için gerekli olduğu,
- 2- Benzer şekilde *C pneumoniae* IgG seroprevalansının hasta gruplarında kontrol gruplarına göre, sırası ile % 68.99 ve % 50, daha yüksek bulunduğu, ancak bu mikroorganizma ile şizofreni ve bipolar hastalıklar arasındaki muhtemel ilişki için mikroorganizmanın biyolojik özelliklerinden ve enfeksiyonların doğasından kaynaklanan putatif bir ilişki olmasına rağmen seroprevalansa dayalı çalışmaların yetersiz ve sonuçlarının da tutarsız oluşu, biyopsi bazlı yeteri kadar çalışmada bulunmaması sebebi ile *C-pneumoniae*-mental hastalıklar arasındaki ilişkinin ispatına yönelik bir iddida bulunmanın çok doğru olmamakla birlikte mevcut şüphenin araştırılmaya değer olduğu,
- 3- Son yıllarda hayvan enfeksiyonlarının doğası dayanak alınarak insanlarda da beyin dokusunu tutarak ensefalit oluşturabileceği ve nöronal gelişim ve fonksiyonları bozarak mental hastalıklara sebep olabileceği düşünülen ancak az sayıda ki çalışmaya dayandırılan Borna Virus'a ait sadece hasta grubundaki 4 kan örneğinde reaktiflik tespit edilmesi, endojen burno virüs benzeri proteinin her hangi bir başka hastalık ile reaktif olup olmayacağı henüz tam netleşmemişken düşük orandaki seroprevalans sonuçlarının anlam çıkartmak için yeterli olamayacağı,

- 4- Uzun yıllardan beri ülkemizde görülmediğine inandığımız, son 10 yıldır marjinal gruplarda görüldüğü bildirilen ancak nörosifiliz tablosu ile 1998 de yayınlanmış bir vaka dışında her hangi bir kayda rastlanmamış olan T. pallidum'un hasta ve kontrol gruplarına ait örneklerde seronegatif bulunması ile desteklenmiş olduğu,
- 5- C. trachomatisin gerek hasta gerekse kontrol grubunda kadın hastalarda benzer oranlarda olup, aynı şekilde hasta ve kontrol gruplarında benzer oranlara sahip olan erkeklere ait serum örneklerinden anlamlı şekilde daha yüksek oranda seroprevalans göstermelerinin, C. trachomatis enfeksiyonlarının genel toplumda beklenen kadın/erkek oranlarındakine benzer olduğu ve şizofreni ve bipolar bozukluklar ile ilişkilendirilemeyeceği
- 6- CMV, HSV-I ve HSV-II seroprevalansının şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalar ile kontrol grubu hasta serum örneklerinde istatistiki yönden anlamlı olmayan farklılıklar gösterdiği bu sebeplede bizim değerlendirdiğimiz popülasyon için mental hastalıklar ile sadece seroprevalans sonuçlarına göre ilişkilendirilemeyeceği kanaatine ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, T gondii ve C pneumoniae ile şizofreni ve bipolar hastalıklar arasındaki muhtemel ilişki bizim çalışmamızda da gösterilmiş olup konu ile ilgili daha geniş vaka grupları ve biyopsi bazlı veya BOS örneklerinin de kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. **Çıtak S, Oral ET, Aker AT, Şenocak M.** Şizofreni’de eksiklik sendromu çizelgesi (ESC)’nin güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk psikiyatri dergisi* **2006;** 17(2):115-128.
2. **Bertram L, Tanzi RE.** The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J ClinInvestig,* **2005;** 115: 1449-1457.
3. **Griffin WS.** Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutrit,* **2006;** 83: 470S-74S.
4. **Keen D, Ward S.** Autistic Spectrum Disorder. *Autism,* **2004;** 8: 39-58.
5. **Bransfield RC.** Preventable cases of autism: relationship between chronic infectious diseases and neurological outcome. *Pediat Health,* **2009;** 3(2): 125-140.
6. **Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Sidwell RW.** The role of cerebellar genes in pathology of autism and schizophrenia. *Cerebellum,* **2008;** 99: 56-70.
7. **Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I.** The genetics of autism. *Pediatr,* **2004;** 113: 72-86.
8. **Muravchick S, Levy RJ.** Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiol,* **2006;** 105: 819-837.
9. **Ischiropoulos H, Beckman JS.** Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect or association? *J Clin Investig,* **2003;** 111: 163-169.
10. **Kern JK, Jones AM.** Evidence of toxicity, oxidative stress and neuronal insult in autism. *J Tox Environ Health B Crit Rev,* **2005;** 9: 485-499.
11. **Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, et al.** Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *Am J Epidemiol,* **2005;** 101: 916 - 925.
12. **James SJ, Cutler P, Melnyk S, et al.** Metabolic markers of increased oxidative stress and methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutrit,* **2004;** 80: 1611-1617.
13. **Deth R, Muratore C, Benzercriy J, Power-Charnitsky VA, Waly M.** How environmental and genetic factors combine to cause autism: a redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicol,* **2008;** 29: 190-201.
14. **Mattson MP.** Infectious agents and age-related neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev,* **2004;** 3: 105-120.
15. **Nicolson GL.** Chronic infections in neurodegenerative and neurobehavioral diseases. *Lab Med,* **2008;** 39(5): 291-299.
16. **OA Andreassen, HF Harbo, Y Wang, WK Thompson, AJ Schork, M Mattingsdall, V Zuber, F Bettella, S Ripke, JR Kelsoe, KS Kendler, MC O'Donovan, P Sklar.** The Psychiatric Genomics Consortium (PGC) Bipolar Disorder and Schizophrenia Work Groups, The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), LK McEvoy, RS Desikan, BA Lie, S Djurovic and AM Dale Genetic pleiotropy between multiple sclerosis and schizophrenia but not bipolar disorder: differential involvement of immune-related gene loci. *Molecular Psychiatry,* **2015;** 20, 207-214.
17. **Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry, CP Jr, Liu L, et al.** Maternalvexposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry,* **2005;** 162: 767-73.



18. **Yuksel P, Alpay N, Babur C, Bayar R, Saribas S, et al.** The role of latent toxoplasmosis in the aetiopathogenesis of schizophrenia--the risk factor or an indication of a contact with cat? *Folia Parasitol (Praha)*, **2010**; 57: 121-128.
19. **Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH.** Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*, **1997**; 28: 1-38.
20. **Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, et al.** Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, **1999**; 340: 603-68.
21. **Agerbo E, Torrey EF, Mortensen PB.** Household crowding in early adulthood and schizophrenia are unrelated in Denmark: a nested case-control study. *Schizophr Res*, **2001**; 47: 243-66.
22. **Cantor-Graae E, Selten JP.** Schizophrenia and migration: a metaanalysis and review. *Am J Psychiatry*, **2005**; 162: 12-24.
23. **Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, et al.** Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*, **1999**; 25: 413-23.
24. **Hsiao, E.Y., Patterson, P.H.** Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development. *Dev. Neurobiol*, **2012**; 72, 1317-1326.
25. **Kim Donoghue , GillianA.Doody , RobinM.Murrayc, PeterB.Jones , CraigMorgan , PaolaDazzan , JozellaHart , RodolfoMazzoncini f, JamesH.MacCabec.** Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data from the A&SOP study. *Psychiatry Research*, **2014**; 215 528-532.
26. **Yolken RH, Torrey EF.** Infectious agents and gene-environmental interactions in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Clin Neurosci Res*, **2006**; 6:97-109.
27. **Işık E.** depresyon ve bipolar bozukluklar duygu durumu bozuklukları. 1, *İstanbul: görsel sanatlar matbaacılık*, **2003**.
28. **Drecker T.** On the germ-theory of disease. *Am. J. Insanity*, 30:443-468 1874.
29. **Akiskal, H. S, Norma S.** Bipolar Disorder, Chichester: *John Wiley & Sons*, **2002**.
30. **Gökbulut, O.** Bipolar hastalıkta alkol- madde kullanımı ve anksiyete bozukluğu arasındaki ilişkinin saptanması. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, **2008**.
31. **Angst J, Sellaro, R.** Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, **2001**.
32. **Levinson DF.** Meta-analysis in psychiatric genetics. *Curr Psychiatry Rep*. **2005**;7: 143-51.
33. **Berretini W.** Evidence for Shared Susceptibility in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Am J Med Genet C*, **2003**; 123(1): 59-64.
34. **Torrey EF, Yolken RH.** Toxoplasma gondii and Schizophrenia. *Emerging Infectious Disease*, **2003**; 9(11): 1375-1380.
35. **Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T.** Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, **2007**; 165: 1-13.

36. **Junzhe Xu, Jingchun Sun, Jingchun Chen<sup>6</sup>, Lily Wang, Anna Li, Matthew Helm, Steven L Dubovsky.** RNA-Seq analysis implicates dysregulation of the immune system in schizophrenia. *BMC Genomics*, **2012**; 13(Suppl 8):S2.
37. **Kahler AK, Djurovic S, Kulle B, Jonsson EG, Agartz I, Hall H, et al.** Association analysis of schizophrenia on 18 genes involved in neuronal migration: MDGA1 as a new susceptibility gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, **2008**; 147B:1089-1100.
38. **Sullivan PF, Keefe RS, Lange LA, Lange EM, Stroup TS, Lieberman J, et al.** NCAM1 and neurocognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **2007**; 61:902-910.
39. **Chen X, Wang X, Hossain S, O'Neill FA, Walsh D, Pless L, et al.** Haplotypes spanning SPEC2, PDZ-G EF2 and ACSL6 genes are associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, **2006**; 15:3329-3342.
40. **Jia P, Wang L, Meltzer HY, Zhao Z.** Common variants conferring risk of schizophrenia: a pathway analysis of GWAS data. *Schizophr Res*, **2010**; 122:38-42.
41. **Brian J. Miller, M.D., M.P.H.,<sup>a</sup>, Bintou Gassama, B.S, <sup>b</sup> Dale Sebastian, M.B.B.S.,<sup>a</sup> Peter Buckley, M.D.,<sup>b</sup> and Andrew Mellor, Ph.D.<sup>c</sup>** Meta-Analysis of Lymphocytes in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry*, **2013**; 15; 73(10).
42. **Imamura, K., Hishikawa, N., Sawada, M., Nagatsu, T., Yoshida, M., Hashizume, Y.** Distribution of major histocompatibility complex class II-positive microglia and cytokine profile of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol*, **2003**; 106, 518–526.
43. **S. Missault <sup>a,1</sup> , K. Van den Eynde <sup>a,1</sup> , W. Vanden Berghe <sup>b</sup> , E. Franssen <sup>c</sup> , A. Weeren <sup>d</sup> , J.P. Timmermans <sup>e</sup> , S. Kumar-Singh <sup>f</sup> , S. Dedeurwaerdere <sup>a</sup>.** The risk for behavioural deficits is determined by the maternal immune response to prenatal immune challenge in a neurodevelopmental model Brain. *Behavior, and Immunity*, **2014**; 42 138–146.
44. **Purcell, S., Wray, N.R., Stone, J.L., Visscher, P.M., O'Donovan, M.C., Sullivan, P.F., Sklar.** Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature P*, **2009**; 460, 748–752.
45. **S. Stringer et al.** Schizophrenia. *Research 159*, **2014**; 347–352.
46. **Eaton, W.W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C.Y., Agerbo, E., Mortensen, P.B.** Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am. J. Psychiatry*, **2006**; 163, 521–528.
47. **Chen, S.J., Chao, Y.L., Chen, C.Y., Chang, C.M., Wu, E.C., Wu, C.S., Yeh, H.H., Chen, C.H., Tsai, H.J.** Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Am. J. Psychiatry Br. J. Psychiatry*, **2012**; 200, 374–380. 163, 521–528.
48. **Antoine Louveau, Igor Smirnov, Timothy J. Keyes, Jacob D. Eccles, Sherin J. Rouhani, J. David Peske, Noel C. Derecki, David Castle, James W. Mandell, Kevin S. Lee, Tajie H. Harris & Jonathan Kipnis.** Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels *Nature*, **2015**; 523, 337–341.16.
49. **Torrey E.F, Bartko J.J, Lun Z.R, Yolken R.H.** Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, **2006**; 33(3): 729–736.
50. **Goodall E.** The exciting cause of certain states of disease, at present classified under 'schizophrenia' by psychiatrists, may be infection. *J Ment Sci*, **1932**; 78:746-755.
51. **Aydın H, Bozkurt A.** Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8. Baskı. Diğer enfeksiyöz hastalıkların nöropsikiyatrik yönü. *Ankara: Güneş Kitabevi*, **2006**; 451-9.

52. **Liu XB, Murray KD, Jones EG** "Switching of NMDA receptor 2A and 2B subunits at thalamic and cortical synapses during early postnatal development". *J. Neurosci*, **2004**; 24 (40): 8885–95.
53. **Fudenberg HH, Whitten HD, Merler E, Farmati O.** Is schizophrenia an immunologic receptor disorder? *Medical Hypotheses*, **1983**; 12(1):85–93.
54. **Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al.** Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry*, **2012**; 12, article 37.
55. **Michael E. Benros, MD1; Berit L. Waltoft, MSc; Merete Nordentoft, DrMedSc; Søren D. Østergaard, MD; William W. Eaton, PhD; Jesper Krogh, MD; Preben B. Mortensen, DrMedSc.** Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*, **2013**; 70(8):812-820.
56. **Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MRC.** The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry*, **2005**; 10(5):434–449.
57. **Pantelis C, Yücel M, Bora E, et al.** Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: the search for a moving target. *Neuropsychology Review*, **2009**; 19(3):385–398.
58. **Garcia LS ve Bruckner DA.** Diagnostic Medical Parasitology. *Third Edition, American Society for Microbiology Press Washington*, **1997**; 6: 132-142.
59. **E. Fuller Torrey** **corresponding author\* and Robert H. Yolken.** Toxoplasma gondii and Schizophrenia. *Emerg Infect Dis*, **2003**; 9(11): 1375–1380.
60. **Ström J.** Toxoplasmosis due to laboratory infection in two adults. *Acta Med Scand*, **1951**; 139:244-252.
61. **Toksoplazmoz Paneli**, “ *Toksoplazmozun Epidemiyolojisi*”, **2002**.
62. **Kramer W.** Frontiers of Neurological Diagnosis In Acquired Toxoplasmosis. *Psychiatr Neurol Neurochir*, **1966**; 69: 43-64.
63. **Ladee GA, Scholten JM, Meyes FEP.** Diagnostic Problems in Psychiatry with Regard to Acquired Toxoplasmosis. *Psychiatr Neurol Neurochir*, **1966**; 69: 65-82.
64. **Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR.** Antibodies to Toxoplasma gondii in patients with Schizophrenia: A Meta- Analysis. *Schizophr Bull*, **2007**; 33: 729- 736.
65. **Mortensen PB, Norgaard- Petersen B, Waltoft BL, Sarensen TL, Hougaard D, Yolken RH.** Early Infection of Toxoplasma and the Later Development of Schizophrenia. *Shizophr Bull*, **2007**; 33(3): 741-744.
66. **Cetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namlı N.** Schizophrenia Bulletin Vol. 33 no:3 pp, **2007**; 789-791.
67. **Saraei-Sahnesaraei M, Shamloo F, Jahani Hashemi H, Khabbaz F, Alizadeh SA.** Relation between Toxoplasma gondii Infections and Schizophrenia. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*, **2009**; 15(1): 3-9.
68. **Daryani a, Sharif M, Hosseini S, Karimi S, Gholami S.** Serological Survey of Toxoplasma gondii in Schizophrenia Patients Reffered to Psychiatric Hospital, Sari City. *Iran Tropical Biomedicine*, **2010**; 27(3): 476-482.

69. **Alvarado-Esquivel C, Urbina-Álvarez JD, Estrada-Martínez S, Torres-Castorena A, Molotla-de-León G, Liesenfeld O, Dubey JP.** Toxoplasma gondii infection and schizophrenia: a case control study in a low Toxoplasma seroprevalence Mexican population. *Parasitol Int*, **2011**; 60(2): 151-155.
70. **Cevizci S, Çelik M, Akçalı A, Öyeçekin D, Şahin Ö, Bakar C.** Şizofreni Hastalarında Toxoplasma ve Borrelia Seroprevalansı ve Risk Faktörleri. *16. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi*. **2013**.
71. **Miman O, Kusbeci OY, Aktepe OC.** The Probable Relation Between Toxoplasma gondii and Parkinson's Disease. *Neurosci Lett*, **2010**; 475: 129-131.
72. **Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, et al.** Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **2004**; 254: 4–8.
73. **Cetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namli MN.** Anti- Toxoplasma gondii Antibodies in Patients With Schizophrenia—Preliminary Findings in a Turkish Sample. *Schizophr Bull*, **2007**; 33(3): 789–91.
74. **Yolken RH, Bachmann S, Rouslanova I, et al.** Antibodies to Toxoplasma gondii in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin Infect Dis*. **2001**; 32: 842–844.
75. **Brown AS.** Prenatal Infection As a Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophr Bull*, **2006**; 32(2): 200-2.
76. **Sharif M, Ziaei H, Daryani A and Ajami A.** Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences. *Sari, Iran*, **2006**; PC 48168-95475.
77. **Sharif M, Ziaei H, Daryani A, Ajami A.** Seroepidemiological study of toxoplasmosis in intellectual disability children in rehabilitation centers of northern Iran. *Research in Developmental Disabilities*, **2007**; Volume 28; Issue 6 pp539-586.
78. **Groer MW, Yolken RH, Beckstead JW.** Prenatal Depression and Anxiety in Toxoplasma gondii Positive Woman, *Am J Obstet Gynecol*, Volume 204, Issue 5, Pages 433. **2011**; E1-433.e7.
79. **Amminger GP, McGorry PD, Berger GE.** Antibodies to Infectious Agents in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis. *Biol Psychiatry*, **2007**; 61: 1215- 1217.
80. **Arling TA, Yolken RH, Lapidus M.** Toxoplasma gondii antibody titers and History of Suicide Attempts in Patients with Recurrent Mood Disorders. *J Nerv Ment Dis*, **2009**; 197: 905-908.
81. **Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, et al.** Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. *Am J Psychiatry*. **2008**; 165: 99-106.
82. **Dickerson F, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R.** Toxoplasma gondii in individuals with schizophrenia: Association with clinical and demographic factors and with mortality. *Schizophr Bull*, **2007**; 33(3): 737–740.
83. **Freytag HW, Haas H.** Psychiatric Aspects of Acquired Toxoplasmosis. *Nervenarzt*, **1979**; 50: 128-131.
84. **Torrey EF, Yolken RH.** Editors' Introduction: Schizophrenia and Toxoplasmosis. *Schizophr Bull*. 2007; 33(3): 727–728.
85. **Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH.** Antibodies to Toxoplasma gondii in Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, **2007**; 33(3): 729–736.
86. **Flegel J.** Effects of Toxoplasma on Human Behavior. *Schizophr Bull*, **2007**; 33(3): 757-60.

87. **Creuzet C, Robert F, Roisin MP, Van Tan H, Benes C, Dupouy-Camet J, Fagard R.** Neurons in PRimary Cultures Are Less Efficiently Infected By Toxoplasma gondii than glia cells. *Parasitology Research*, **1998**; 84: 25-30.
88. **Garcia LS, Bruckner DA.** Diagnostic Medical Parasitology. *Third Edition, American Society for Microbiology Press Washington*. **1997**; 6: 132-142.
89. **Gökçe C, Yazar S, Bayram F, Gündoğan K.** Toxoplasma gondii Antibodies in Type 1 Diabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, **2008**; 28:619-22.24.
90. **Shin DW, Cha DY, Hua QJ, Cha GH, Lee YH.** Seroprevalance of Toxoplasma gondii Infection and Characteristics of Seropositive Patients in General Hospitals in Daejeon, Korea. *Korean J Parasitol*, **2009**; 47(2): 125- 130.
91. **Ajioka JW, Soldanti D.** Toxoplasma- Molecular and Cellular Biology, Nolfork, UK. Horizon Bioscience. **2007**; 37-58.
92. **Selton JP, Kahn RS.** Schizophrenia After Prenatal Exposure to Toxoplasma gondii? *Clin Infect Dis*, **2002**; 35: 633-634.
93. **Blader JJ, Manger ID, Boothroyd JC.** Microarray analysis reveals previously unknown changes in Toxoplasma gondii infected human cells. *J Biol Chem*, **2001**; 276:24223-31.
94. **Eriş FN, Acar NS.** Toxoplasma Tanısında IFAT ve ELISA Karşılaştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, **1994**; 18(1): 26-32.
95. **Babür C, Kılıç S, Toptan ÖA, Esen B.** Refik Saydam Hıfzısıhhada Merkezi Başkanlığında 1995-2000 yılları Arasında Toxoplasmosis Ön Tanılı Hastalarda Toxo- EIA IgM, IgG ile Sabin Feldman Dye Test Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, **2002**; 26(2): 129-133.
96. **Yaman S, Ertabaklar H, Ertug S.** Parazitoloji Laboratuvarına Toxoplasmozis Araştırılması Amacıyla Başvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın. *Türkiye Parazitol Der.*, **2004**; 28(1): 1-4.
97. **Dogan N.** Tıbbi Parazitoloji, TC. Anadolu Üniversitesi Yayını No:2090 Açık öğretim fakültesi Yayını, No:1121; 5: 120-123.
98. **Handemir E, Çam Y, Şenlik B, Kamburgil K, Kırmızı E.** Askeri Köpeklerde Toxoplasmoz ve Anket Çalışması. *Türkiye Parazitol Derg*, **2001**; 25(1): 13-17.
99. **Guttman P, Ehrlich P.** Über die wirkung des Methylenglau bei Malaria. *Berl Klin Wochenschr*, **1891**; 39:953-956.
100. **Jones-Brando L1, Torrey EF, Yolken R.** Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of Toxoplasma gondii. *Schizophr Res*, **2003**; 1; 62 (3):237-44.
101. **Lorraine Jones-Brando, John D'Angelo, Gary H. Posner and Robert Yolken.** In Vitro Inhibition of Toxoplasma gondii by Four New Derivatives of Artemisinin Antimicrob. *Agents Chemother*, **2006**; vol. 50 no. 12 4206-4208.
102. **Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö.** Treponemalar, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. *Ankara: Güneş Kitabevi*, **1999**; 681-691.
103. **Lautenschlager S.** Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges*. **2006**; 4:1058-1075.
104. **LaFond RE, Lukehart SA.** Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*, **2006**; 1:29-49.

105. **French P, Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S & Fitzpatrick T.** (1999) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine- Volume II. Fifth Edition, Mc Graw-Hill. *New York, San Francisco Syphilis BMJ*, 2007; 334:143-147.
106. **Zanto SN.** Changing algorithms in syphilis laboratory diagnosis. *Clinical Microbiology*, **2010**; 32:59-64.
107. **Wöhrl S & Geusau A.** Clinical update: syphilis in adults. *Lancet*, 2007; 369: 1912-1914.
108. **Mahendran R.** Clozapine in the treatment of hypomania with neurosyphilis. *J Clin.Psychiatry*, **2001**; 62: 477-478.
109. **Roberts MC, Emsley RA, Jordaan GP.** Screening for Syphilis and Neurosyphilis in acute psychiatric admissions. *South African Med J*, **1992**; 82: 16-18.
110. **Tomruk NB, Karamustafabıoğlu N, Kükürt R, Alpay N** Norosifliz bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, **1998**; 8: 235-240.
111. **Gürses C, Kürtüncü M, Jirsch J, Yesilot N, Hanagasi H, Bebek N, Baykan B, Emre M, Gökyigit A & Andermann F.** Neurosyphilis presenting with status epilepticus. *Epileptic Disord*, **2007**; 9: 51-56.
112. **Sinha S, Harish T, Taly AB, Murthy P, Nagarathna S & Chandramuki A.** Symptomatic seizures in neurosyphilis: an experience from a university hospital in south India. *Seizure*, **2008**; 17: 711-716.
113. **Danielsen AG, Weismann K, Jorgensen BB, Heidenheim M & Fugleholm AM.** Incidence, clinical presentation, and treatment of neurosyphilis in Denmark, 1980- 1997. *Acta Derm Venereol*, **2004**; 84:459-462.
114. **Timmermans M & Carr J.** Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2004**; 75: 1727-1730.
115. **Mitsonis CH, Kararizou E, Dimopoulos N, Triantafyllou N, Kapaki E, Mitropoulos P, Sfagos K & Vassilopoulos D.** Incidence and clinical presentation of Neurosyphilis: aretrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci*, **2008**; 118: 1251-1257.
116. **Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, et al.** A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain. *TWAR J Infect Dis*, **1990**; 161: 618-625.
117. **Subtil A, Dautry-Varsat A.** Chlamydia: five years AG (after genome). *Curr Opin Microbiol*, **2004**; 7: 85-92.
118. **Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas et al.** Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheu Int*, **2011**; 31: 215-220.
119. **Sundelöf B, Gnarpe H, Gnarpe J.** "An unusual manifestation of Chlamydia pneumoniae infection: meningitis, hepatitis, iritis and atypical erythema nodosum. *Scand J Infect Dis*, **1993**; 25: 259-261.
120. **Kaur C, Dheen ST, Ling EA.** From blood to brain: amoeboid microglial cell, a nascent macrophage and its functions in developing brain. *Acta Pharmacol Sin*. **2007**; 28; 1087-1096.
121. **Kalayci F.** the role of Chlamydia pneumoniae in the etiopatogenesis of schizophrenia: relationship between schizophrenia and brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3). Unpublished Master Thesis. *University of Istanbul*, **2014**; Istanbul, Turkey.

122. **Fellerhoff B, Laumbacher B, Wank R.** High risk of schizophrenia and other mental disorders associated with chlamydial infections: hypothesis to combine drug treatment and adoptive immunotherapy. *Med Hypotheses*, **2005**; 65; 243-252.
123. **Mi-Hee Park, Young-Joon Kwon, Hee-Yeun Jeong, Hwa-Young Lee, Young Hwangbo, Hee-Jung Yoon, and Se-Hoon Shim.** Association between Intracellular Infectious Agents and Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, **2012**; 10(2): 117-123.
124. **Rudolf Wank, Barbara Laumbacher, and Barbara Fellerhoff** A new look at chronic Chlamydia infections and the role of the MHC/HLA in diseases of the CNS. *Future Neurology*, **2013**; Vol. 8, No. 1, Pages 55.
125. **Park MH, Kwon YJ, Jeong HY, Lee HY, Hwangbo Y, et al.** Association between intracellular infectious agents and schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, **2012**; 10: 117-123.
126. **Daniela Krause, Judith Matz, Elf Weidinger, Jenny Wagner, Agnes Wildenauer, Michael Obermeier, Michael Riedel & Norbert M Ü Ller.** The association of infectious agents and schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **2010**; 11: 739–74.
127. **Frykholm BO.** On the question of infectious aetiologies for multiple sclerosis, schizophrenia and the chronic fatigue syndrome and their treatment with antibiotics. *Med Hypotheses*, **2009**; 72; 736-739.
128. **Balin BJ, Appelt DM.** Role of infection in Alzheimer's disease. *J Am Osteopath Assoc*, **2001**; 101: 1-6.
129. **Sriram S, Yao S, Stratton CW, Mitchell WM, Calibresi P, et al.** Comparative study of the presence of Chlamydia pneumoniae in cerebrospinal fluid of patients with clinically definite and monosymptomatic multiple sclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol*, **2002**; 9: 1332-1337.
130. **Saikku P.** Epidemiology of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. *Am Heart J*, **1999**; 138: S500-503.
131. **Fellerhoff B, Laumbacher B, Mueller N, Gu S, Wank R.** Associations between Chlamydia infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. *Mol Psychiatry*, **2007**; 12: 264-272.
132. **Fellerhoff B, Wank R.** Increased prevalence of Chlamydia DNA in post-mortem brain frontal cortex from patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, **2011**; 129; 191-195.
133. **Yu-Lin Chaoa, Yu-Chih Shena, Ding-Lieh Liaod, Jen-Yeu Chene, Ying-Chieh Wangc, I-Ching Laic, Ying-Jay Liouf, Chia-Hsiang Chen.** Association study of HLA-A gene and schizophrenia in Han Chinese from Taiwan. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* Volume 32, Issue 8, 12 December **2008**; Pages 1834–1837.
134. **Yolken R. H., Torrey E. F.** Viruses, schizophrenia and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev*, **1995**; 8: 131–145.
135. **McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, et al.** Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry*, **1995**; 152: 1291- 1297.
136. **Ebadi M, Bashir RM, Heidrick ML, Hamada FM, Refaey HE, et al.** Neurotrophins and their receptors in nerve injury and repair. *Neurochem Int*, **1997**; 30: 347.
137. **Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR, Caviness V, Innocenti G, et al.** Neuroplasticity and schizophrenia. *Biol Psychiatry*.2004, 56: 540-3. Shoval G, Weizman A. the possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, **2005**; 15:319-29.

138. **Shoval G, Weizman A.** the possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, **2005**; 15:319-29.
139. **Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, et al.** Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J Autoimmun*, **2000**; 15: 331-345.
140. **Besser M, Wank R.** Cutting edge: clonally restricted production of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-polarized expression of their receptors. *J Immunol*, **1999**; 162: 6303-6306.
141. **Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB.** Brain microglia/macrophages express neurotrophin that selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci*, **1996**; 16: 2508-2521.
142. **Miwa T, Furukawa S, Nakajima K, Furukawa Y, Kohsaka S.** Lipopolysaccharide enhances synthesis of brain-derived neurotrophic factor in cultured rat microglia. *J Neurosci Res*, **1997**; 50: 1023-1029.
143. **Debattista J, Timms P, Allan J, Allan J.** Immunopathogenesis of Chlamydia trachomatis infections in women. *Fertil Steril*, **2003**; 79: 1273-1287.
144. **Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, et al.** Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, **2004**; 61: 774-80.
145. **E Fuller, Torrey, Markus F Leweke, Markus J Schwarz, Norbert Mueller, Silke Bachmann, et al.** Cytomegalovirus and Schizophrenia. *CNS Drugs*, **2006**; 20 (11): 879-885.
146. **Gaytant M A, Steegers E A, Semmekrot B A, Merkus H M, Galama J M.** Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv*, **2002**; 57, 245-256.
147. **Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ.** Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*, **2006**; 43, 1143-1151.
148. **Torrey EF.** Functional psychoses and viral encephalitis. *Integr. Psychiatry*, **1986**; 4: 224-36.
149. **Bristow B N, O'Keefe K A, Shafir S C, Sorvillo F J.** Congenital cytomegalovirus mortality in the United States, 1990-2006. *PLoS Negl Trop Dis* 5, **2011**; e1140.
150. **Rothschild DM, O'Grady M, Wecker L.** Neonatal cytomegalovirus exposure decreases prepulse inhibition in adult rats: implications for schizophrenia. *J Neurosci Res*, **1999**; 57. (4): 429-34.
151. **Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, Möller HJ.** The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, **2007**; 19:337-45.
152. **Pearce BD.** Modeling the role of infections in the etiology of mental illness. *Clin Neurosci Res*, **2003**; 3:271-82.
153. **Vern BC, Yasuhiro S.** Effects of Toxoplasma gondii Infection on the Brain. *Schizophrenia Bull*, **2007**; 3:745-51.
154. **Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al.** Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, **2004**; 61:774-80.
155. **Fujiyuki T, Takeuchi H, Ono M, Ohka S, Sasaki T, Nomoto A et al.** Novel insect picorna-like virus identified in the brains of aggressive worker honeybees. *J Virol*, **2004**; 78:1093-100.



156. Callahan GN. Madness. *Emerg Infect Dis*, **2002**; 8:998- 1002.
157. Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev*, **1995**; 8 (1): 131-45.
158. C, Torrey EF, Yolken RH. Herpesviruses and Toxoplasma gondii in orbital frontal cortex of psychiatric patients. *Schizophr Res*, **2003**; 60 (1): 65-9.
159. Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry*, **2008**; 13, 470-479.
160. Hoffmann C, Grossman R, Bokov I, Lipitz S, Biegon A. Effect of cytomegalovirus infection on temporal lobe development in utero: quantitative MRI studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, **2010**; 20, 848-854.
161. Perron H, Bernard C, Bertrand, JB, Lang AB, Popa I, Sanhadji K, Portoukalian J. Endogenous retroviral genes, Herpesviruses and gender in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*, **2009**. 286, 65-72.
162. Tsutsui, Y. Effects of cytomegalovirus infection on embryogenesis and brain development. *Congenit Anom (Kyoto)*, **2009**; 49, 47-55.
163. Tsutsui Y, Kosugi I, Kawasaki H. Neuropathogenesis in cytomegalovirus infection: indication of the mechanisms using mouse models. *Rev Med Virol*, **2005**; 15, 327-345.
164. AD Børglum, D Demontis, J Grove, J Pallesen, MV Hollegaard, CB Pedersen, A Hedemand, M Mattheisen, et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci . *Mol Psychiatry*, **2014**; 19(3): 325–333.
165. Albrecht P, Torrey EF, Boone E, Hicks JT, Daniel N. Raised cytomegalovirus-antibody level in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Lancet*, **1980**; 2, 769-772.
166. Roizman B, Whitley RJ. Herpes simplex viruses. *Fields Virology*, **1996**; pp: 2221-2342.
167. Jerome KR, Morrow RA. Herpes simplex viruses and Herpes B virus. In: Murray PR. ( ed ), *Manuel of Clinical Microbiology*, **2007**; 1523-1536.
168. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, et al. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry*, **2001**; 58:1032-1037.
169. Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, Yang S, Dickerson FB. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res*. **2011**; 128(1-3): 61-5.
170. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, et al. Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, **2003**; 60:466-472.
171. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, et al. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, **2004**; 55:588-593.
172. Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Serum antibodies to Toxoplasma gondii and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J*. **2011**; 49(3): 211-220.

173. **Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, et al.** The catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism and herpes simplex virus type 1 infection are risk factors for cognitive impairment in bipolar disorder: additive gene-environmental effects in a complex human psychiatric disorder. *Bipolar Disorders*, **2006**; 8:124-132.
174. **Staheli P, Sauder C, Hausmann J, Ehrensperger F, Schwemmler M.** Epidemiology of Borna disease virus. *J Gen Virol*, **2000**; 81: 2123-2135.
175. **Lieb K, Staheli P.** Borna disease virus-does it infect humans and cause psychiatric disorders? *J Clin Virol*, **2001**; 21: 119-127.
176. **Koprowski H, Lipkin WI.** Borna Disease. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, **1995**.
177. **Ludwig H, Kraft W, Gosztanyi G, Dahme E, Krey H.** Borna virus infection (Borna disease) in naturally and experimentally infected animals: its significance for research and practice. *Tierarztl Prax* **1985**; 13(4): 421-453.
178. **Briese T, Schneemann A, Lewis AJ, Park YS, Kim S, Ludwig H, Lipkin WI.** Genomic organization of Borna disease virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1994**; 91(10): 4362-4366.
179. **Cubitt B, Oldstone C, Valcarcel J, Carlos de la Torre J.** RNA splicing contributes to the generation of mature mRNAs of Borna disease virus, a non-segmented negative strand RNA virus. *Virus Res*, **1994**; 34(1): 69-79.
180. **Taieb O, Baleyte J, Mazet P, Fillet A.** Borna disease virus and psychiatry. *European Psychiatry*, **2001**; 16(1): 3-10.
181. **Bode L.** Human bornavirus infection—towards a valid diagnostic system. *Apmis Suppl*, **2008**; 116(s124): 21-39.
182. **Planz O, Rentzsch C, Batra A, Winkler T, Büttner M, et al.** Pathogenesis of Borna disease virus: granulocyte fractions of psychiatric patients harbor infectious virus in the absence of antiviral antibodies. *J Virol*, **1999**; 73(8): 6251-6256.
183. **Ikuta K, Ibrahim MS, Kobayashi T, Tomonaga K.** Borna disease virus and infection in humans. *Frontiers in bioscience. A Journal and Virtual Library*, **2002**; 7: d470-495.
184. **Saito N, Itouji A, Totani Y, Osawa I, Koide H, Fujisawa N, et al.** Cellular and intracellular localization of  $\epsilon$ -subspecies of protein kinase C in the rat brain; presynaptic localization of the  $\epsilon$ -subspecies. *Brain Res*, **1993**; 607(1): 241-248.
185. **De la Torre JC.** Molecular biology of borna disease virus: prototype of a new group of animal viruses. *J virol*, **1994**; 68(12): 7669-7675.
186. **Koponen H, Rantakallio P, Veijola J, Jones P, Jokelainen , et al.** Childhood central nervous system infections and risk for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **2004**; 254: 9-13.
187. **Kohler CG, Pickholtz J, Ballas C.** Neurosyphilis presenting as schizophrenialike psychosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, **2000**; 13: 297-302.
188. **Karakose AR, Yuksel P, Turan N, Ziver T, Saribas, S, et al.** Does borna disease virus (BDV) have a role in the etiopathogenesis of schizophrenia? *Afr J of Microbiol Res*, **2011**; 5: 1062-1069.
189. **Fellerhoff B, Laumbacher B, Mueller N, Gu S, Wank R.** Associations between Chlamydomphila infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. *Mol Psychiatry*, **2007**; 12: 264-272.

190. **Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, et al.** Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **2004**; 254: 4-8.
191. **Torrey EF.** Functional psychosis and viral encephalitis. *Integr Psychiatry*. **1986**; 4: 224-236.
192. **Karlsson H, Bachmann S, Schroder J, McArthur J, Torrey EF, et al.** Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2001**; 98: 4634-4699.
193. **Sewell DD.** Schizophrenia and HIV. *Schizophr Bull*. **1996**; 22: 465-473.) (**Fallon BA, Nields JA.** Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry*, **1994**; 151: 1571- 83.



## ÖZGEÇMİŞ

Şubat 1982'de İran'da doğdu. İlkokulu Müderris İlkokulu'nda 1993 yılında, ortaokulu Şehit Çamran'da ve 1999 yılında liseyi İmam Khomeyni Lisesin'de tamamladı.

Üniversite eğitimini (ön lisans olarak) 2002-2003 yılları arasında Tebriz Azad İslami Veteriner aldıktan sonra 2008-2010 yılları arasında Tebriz Üniversitesi Veteriner Fakültesin'de Lisans eğitimini tamamladı.

2010-2012 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimini bitirdi.

2012 güz döneminde Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Doktora eğitimine başladı.