

## Bipolar Afektif Bozukluk ve Şizofreni Hastalarında *Toxoplasma gondii* Varlığının ve İlişkisinin Serolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması

### Serological and Molecular Investigation of the Presence and Association of *Toxoplasma gondii* in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenic Patients

Nihal DOĞAN<sup>1</sup>, İrem AKDAŞ<sup>1</sup>, Altan EŞSİZOĞLU<sup>2</sup>, Gülcan GÜLEÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

#### ÖZET

**Giriş:** *Toxoplasma gondii* gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık üçte birini etkileyen hücre içi bir parazittir. İnfekte insanların beyinde ve kas dokusunda hayat boyu varlığını sürdürdüğü bilinmektedir. *T. gondii*'nin varlığı ve nörotropizm ilişkisi; oryantasyon bozukluğu, anksiyete, depresyon, şizofreni ve diğer psikozlarda %60'lara varan oranlarda gösterilmiştir. Şizofreni ve bipolar afektif bozukluk (BAB) dünya çapında yaygın, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, nöropsikiyatrik hastalıklardır; bazı enfeksiyon ajanlarıyla da ilişkilendirilebilmektedir. Son yıllarda, *T. gondii*'nin klinik olarak belirsiz olsa bile, parazitin trofozoidlerinin beyinde glia hücrelerine olan özel afinitesinden dolayı nörotrofik bir ajan olabileceği ileri sürülmektedir.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışma bir yıllık süreçte Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 87 BAB, 63 şizofreni tanısı almış hasta ile psikiyatrik hastalık geçmişi bulunmayan ve daha önce antipsikotik, antidepressan ilaç kullanmamış sağlıklı 50 gönüllüden alınan kan örnekleri, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ELISA yöntemleri kullanılarak *T. gondii* varlığı açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca hasta grubuna 29, kontrol grubuna 21 sorudan oluşan, sosyal değişkenler ve *T. gondii* bulaş yollarıyla temaslarını içeren anket soruları ile parazit-mental bozukluk ve sosyal değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Bulgular:** Yüz elli hasta ve 50 kontrol grubuna ait serum örneklerinin tamamı ELISA ve PCR yöntemleriyle test edilmiş, testlerden herhangi biriyle *T. gondii* varlığı saptananlar pozitif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 200 serum örneğinin 61 (%30.5)'inde *T. gondii* seropozitifliği saptanmıştır. Örneklerin 53 (%26.5)'ünde yalnızca ELISA ile anti-*Toxoplasma* (anti-toxo) IgG antikorları, 8 (%4)'ünde PCR ile pozitiflik tanımlanmıştır. Her iki grupta da anti-toxo IgM antikorlarına rastlanmamıştır. PCR pozitifliği yalnızca hasta grubunda saptanmıştır. Bipolar afektif bozukluk tanısı almış hastaların 29 (%33.3)'unda, şizofrenik hastaların 18 (%28.5)'inde ve kontrol grubunun 14 (%28)'ünde *T. gondii* varlığı tanımlanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında *T. gondii* görülme sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare, Fisher kesin ki-kare kullanılmış,  $p < 0.05$  değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte özellikle BAB olanlarda ve şizofren hastalarında toksoplazmanın sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Bu parazit ile nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki potansiyel ilişkinin saptanması için geniş çaplı kohort araştırmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** *Toxoplasma gondii*; Bipolar afektif bozukluk; Şizofreni

## SUMMARY

**Serological and Molecular Investigation of the Presence and Association of *Toxoplasma gondii* in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenic Patients**Nihal DOĞAN<sup>1</sup>, İrem AKDAŞ<sup>1</sup>, Altan EŞSİZÖĞLÜ<sup>2</sup>, Gülcan GÜLEÇ<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Osmangazi, Eskisehir, Turkey<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Osmangazi, Eskisehir, Turkey

**Introduction:** *Toxoplasma gondii* is an intracellular parasite that affects about one third of the population in developed countries. It is known that in the brain and muscle tissues of infected people, this parasite maintains its stagnant phase lifelong. *T. gondii* relation, in terms of neurotropism is shown up to 60% in anxiety, depression, even schizophrenic psychoses. Schizophrenia and bipolar affective disorder (BAD) are neuropsychiatric disorders seen worldwide and their etiologies are not fully understood. Recently, it is suggested that although it is clinically indefinite, it may be a neurotropic agent, such as the trophozoites of the parasite, that have a special affinity to the glia cells of the brain.

**Materials and Methods:** This study consisted of 87 bipolar affective disorder and 63 schizophrenia patients who applied to Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Psychiatry Clinic in a one-year period, and 50 healthy volunteers that had no psychiatric disorders or antipsychotic and antidepressant drug usage history. Blood samples were evaluated for *T. gondii* presence by real time polymerase chain reaction (PCR) and ELISA. In addition, the relationship between parasitic-mental disorder and social variables was assessed by questionnaires consisting of 29 questions in the patient group and 21 questions in the control group, which included social variables and *T. gondii* transmission routes and contacts.

**Results:** All serum samples of 150 patients and 50 controls were tested by ELISA and PCR methods, and those identified with *T. gondii* presence by any of the tests were evaluated as positive. Seropositivity of *T. gondii* was detected in 61 (30.5%) of 200 serum samples. In 53 (26.5%) of the samples, only anti-toxo IgG antibodies were detected by ELISA and in 8 (4%), positivity was defined by PCR. Anti Toxo IgM antibodies were negative in both groups. PCR positivity was determined only in the patient group. *T. gondii* presence was defined in 29 (33.3%) of the BAD patients, 18 (28.5%) of the schizophrenic patients and 14 (28%) of the controls. There was no significant difference between patient and control groups. In the evaluation of the study data, Pearson chi-square and Fisher exact chi-square were used and  $p < 0.05$  value was accepted as statistically significant.

**Conclusion:** In this study, though it was not statistically significant, there was a higher frequency of *Toxoplasma* particularly in the patients with BAD and schizophrenia patients than in the healthy persons. Large cohort studies are required to determine the relationship between this parasite and the neuropsychiatric disorders.

**Key Words:** *Toxoplasma gondii*; Bipolar affective disorder; Schizophrenia

**GİRİŞ**

*Toxoplasma gondii* dünya nüfusunun %30-60'ını etkileyen, çoğu zaman kronik seyirli bir parazittir. Parazitin nörotropizm göstermesi nedeniyle, sağlıklı görünümlü bireylerde bile sinir sistemini etkileyerek, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklara yol açmasıyla ilgili yıllardır süregelen çok sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>[1-6]</sup>. Toksoplazmoza karşı özgül antikorların sağlıklı kişilerde yıllar boyu yüksek titrelere pozitif kalabilmesi, yöntemlerin yanlış pozitif ve negatif sonuç verme olasılıkları riskli durumlarda tanıda birden fazla yöntemin kullanılmasını zorunlu kılmıştır. Polimeraz zincir reak-

siyonu (PCR) yöntemi, doğrudan parazit DNA'sını saptamaya yönelik olması ve parazit yükünün ölçülebilirliği nedeniyle de hastalığın evresi ve seyri hakkında bilgi verebilmesi avantajlarına sahiptir<sup>[7]</sup>.

*T. gondii*'nin şizofreni ve bipolar afektif bozukluk (BAB) da dahil olmak üzere, bazı önemli psikiyatrik hastalıkların kökeni ve ilerlemesindeki muhtemel rolü, bu protozoon paraziti insan davranışları üzerindeki etkisini incelemek için önemli bir model haline getirmiştir. Şizofreni ve BAB dünya üzerindeki tüm ülkelerde nüfusun yaklaşık %0.5-1'ini etkileyerek sağlık ve sosyoekonomik problemlere neden olmaktadır<sup>[8,12]</sup>.

Yaşamın erken dönemlerinde infeksiyon etkenlerine maruz kalma, zihinsel bozuklukların gelişimi için önemlidir. Diğer bir önemli faktör de; mikroorganizmanın santral sinir sistemine yerleşebilme gücüdür. *T. gondii*'nin psikiyatrik bozukluklarla olan ilişkisi, 1950'li yıllardan beri, şizofreni hastalarında araştırılmış ve çoğunda toksoplazmoz yaygınlığının alışılmadık derecede yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>[13-18]</sup>. Türkiye'de şizofrenik hastalarda yapılan çalışmalarda da bu olguların, kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek seropozitifliği sahip olduğu gösterilmiştir<sup>[19,20]</sup>.

Bu çalışmada; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında, şizofreni ve BAB tanısıyla takip edilen hastalarla, herhangi bir psikiyatrik geçmişi bulunmayan ve antipsikotik ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllüler arasında *T. gondii* varlığının moleküler ve serolojik testlerle gösterilmesi ve çeşitli sosyal değişkenlerle olası risk faktörlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

### Çalışma Grubu

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (27/01/2012; PR-12-01-02) onayı ile, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde, DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni ve BAB ölçütlerini karşılayan hastalarla, herhangi bir psikiyatrik geçmişi bulunmayan ve antipsikotik ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı keşitsel bir araştırma olarak yapıldı. İki yüz kişilik çalışma grubuna öncelikle çalışmanın amacı, tanımı ve ayrıntıları konusunda bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı reddetme veya herhangi bir noktada sonlandırma hakkına sahip oldukları bildirildi. Bilgilendirme sonrasında aydınlatma ve onam formunu imzalayanlar değerlendirmeye alındı. Çalışmaya katılan 18-65 yaş arası kişilere, DSM-IV'e göre yapılandırılmış "Structured Clinical Interview (SCID-I)" görüşme formu ve sosyodemografik veri formu klinisyen tarafından uygulandı. Ayrıca, yaşamlarının herhangi bir döneminde kedi besleme, toprak teması, çiğ et tüketimi olup-olmadığı da sorgulandı. Uygulamaların Türkçe uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları yapıldı<sup>[21]</sup>. Dışlama kriterleri; 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak, primer nörolojik bozukluk veya mental retardasyonun olması, hastalığın akut alevlenme döneminde olması, kafa

travması ya da organik beyin sendromuna sahip olmak olarak belirlendi.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için Pearson ki-kare, Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel testler SPSS for Windows, sürüm 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında gerçekleştirildi. Tanıda kullandığımız yöntemlerin duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değerlerinin belirlenmesinde Medcal 11.03 (MedCal Inc. Software, Mariakerke, Belgium) paket programı kullanıldı.

Onam ve görüşme formlarını dolduran hasta ve kontrol grubundan kan örnekleri alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Serumları ayrılan örnekler ELISA ve PCR yöntemleriyle çalışılncaya kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### ELISA Testi

Hastaların serumunda *T. gondii*'ye karşı oluşan antikorların (IgG ve IgM) saptanması, CMIA teknolojisiyle iki adımlı immünolojik, kantitatif değerlendirme yapan ELISA kiti ile ARCHITECT (Abbott Inc., IL, ABD) cihazında yapıldı. Kit prosedürlerine göre çalışılan test sonuçları, optik okumalar sonrası kalibrasyon eğrisinden elde edilen verilere göre değerlendirildi.

### Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Örneklerden nükleik asit izolasyonu, QIAGEN DNA mini-kit ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı. *T. gondii* DNA'sının çoğaltılması için Primer Design™ *T. gondii* kiti kullanıldı. Bu test ile *T. gondii* DNA'sının B1 geninde 1722 ve 1848. nükleotidleri arasında bulunan 126 bazlık DNA parçasının primer ve hibridizasyon problemleri kullanıldı.

### BULGULAR

Tanıda kullanılan *T. gondii* ELISA IgG/IgM ve PCR yöntemlerinden en az biri ile *T. gondii* varlığı saptanan örnekler pozitif olarak kabul edilmiştir. Buna göre, hasta ve kontrol grubunun oluşturduğu toplam 200 serum örneğinin 61 (%31.5)'inde *T. gondii* pozitifliği saptandı. Bunların 53 (%86.6)'ünde ELISA IgG testi, 4 (%6.7)'ünde PCR testi ve dördünde hem ELISA hem PCR testi pozitif olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

*T. gondii* pozitifliği; hasta grubunda 150 serum örneğinin 47 (%31.3)'sinde, kontrol grubunda

**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda ELISA ve PCR testleri ile *Toxoplasma gondii* pozitifliği**

| Grup             | Hasta |      | Kontrol |     | Toplam | İstatistiksel analiz $\chi^2/p$ |
|------------------|-------|------|---------|-----|--------|---------------------------------|
|                  | Sayı  | %    | Sayı    | %   |        |                                 |
| <i>T. gondii</i> |       |      |         |     |        |                                 |
| Pozitif          | 47    | 31.3 | 14      | 28  | 61     | 0.658                           |
| Negatif          | 103   | 68.7 | 36      | 72  | 139    |                                 |
| Toplam           | 150   | 100  | 50      | 100 | 200    |                                 |

50 serum örneğinin 14 (%28)'ünde saptanmıştır. Hasta grubunda; 39 serumda ELISA testi ile IgG antikorlarının varlığı, dört örnekte ELISA IgG ve PCR pozitifliği, dört örnekte de yalnızca PCR pozitifliği saptanmıştır. Kontrol grubunda PCR pozitifliği saptanmamıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyleri, sosyoekonomik durum, çığ ya da az pişmiş et tüketimi, ilaç, sigara ya da madde kullanımı ve *T. gondii* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p < 0.05$ ). Hasta grubunda, alkol ve madde kullanımı ve *T. gondii* pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tanımlanırken (45/25), çığ ya da az pişmiş et tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tanımlanamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Örneklerin ELISA yöntemiyle incelenmesinde, hasta grubunda 43 (%28.7) olguda, kontrol grubunda ise 14 (%28) olguda *T. gondii* IgG pozitifliği saptanmıştır. *Toxoplasma*-IgM ELISA pozitifliğine hem hasta hem de kontrol grubunda rastlanmamıştır. Hasta ve kontrol grubu ile *T. gondii* pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (%28.7/%28) ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Seksen yedi BAB hastasının 29 (%33.3)'ünde, 63 şizofreni hastasının 18 (%28.6)'inde testlerden en az birisiyle *T. gondii* varlığı saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda *T. gondii* varlığı arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda PCR ile parazit DNA'sı saptanan sekiz pozitif olgunun 5 (%62.5)'i BAB, 3 (%37.5)'ü şizofrenik hasta örnekleri olmuştur. Bu olguların %75'inde toprak teması, %50'sinde kedi teması, %25'inde çığ et tüketimi tanımlanmıştır. Hasta grubu yaş aralığı 18-65 yıl arasında değişmekte olup (ortalama 39.4 yıl) yaş grupları

**Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda *Toxoplasma* IgG ELISA pozitifliği**

| ELISA IgG | Hasta grubu |      | Kontrol grubu |     |
|-----------|-------------|------|---------------|-----|
|           | Sayı        | %    | Sayı          | %   |
| Pozitif   | 43          | 28.7 | 14            | 28  |
| Negatif   | 107         | 71.3 | 36            | 72  |
| Toplam    | 150         | 100  | 50            | 100 |

ile toksoplazmoz varlığı arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubunun yaş ortalaması 41.74 yıl olarak belirlenmiş olup, infeksiyon görülmesiyle yaş grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Hasta grubunda *T. gondii* pozitifliği saptanan 47 olgunun 30 (%63.8)'u 30 yaş üstü kişiler olup seroprevalansın yaşla artmış olduğunun göstergesidir. Pozitif olguların 18 (%38.3)'i kadın, 29 (%61.7)'ü erkeklerden oluşmaktadır. Kontrol grubunda 14 olguda *T. gondii* varlığı tanımlanmış olup; kadın/erkek oranı %71.4/28.6'dır.

Hasta grubunda; kedilerle ve toprakla temas öyküsü ile *T. gondii* varlığı arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur (27/20) ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunda kedi, toprak teması ve *T. gondii* varlığı arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Alkol, sigara ve madde tüketimi ilişkileri arasında istatistiksel farklılık anlamlı bulunurken, çığ et teması ve tüketimindeki istatistiksel farklılık anlamlı bulunmamıştır.

Hasta grubundan 150 kişinin en az bir yıl süredir düzenli ilaç tedavisi aldığı belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Zorunlu bir hücre içi paraziti olan *T. gondii*'nin, santral sinir sistemine karşı güçlü tropizm gösterdiği bilinmektedir. Toplumların beslenme alışkanlığı ve kedilerle olan temaslarına bağlı olarak *T. gondii* prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. İn vivo ve in vitro nöropatolojik çalışmalarda parazitin nöronlar, nörotransmitter yolağı, glial hücreler ve astrositler üzerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir<sup>[16,17]</sup>. *T. gondii* ile infekte şizofreni hastalarında; dopamin, glutamat ve gama aminobutirik asit (GABA) seviyelerinde anormallikler tanımlanmıştır. Parazitin dopamin ve serotonin üzerinde olan etkisinin davranış bozukluklarına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca, astrositlerin de aktive olmasıyla birlikte beyinde kinüreik asit seviyesi artmaktadır. Bu artışın şizofrenideki kognitif semptomları ortaya çıkardığı ileri sürülmektedir<sup>[14]</sup>. Kişilik özelliklerindeki değişikliklerin nörotransmitter konsantrasyonu ile ilişkisi hayvan modellerinde gösterilmiştir. Özellikle konjenital toksoplazmoz olanlarda bu durumun daha belirgin olduğu da savunulmaktadır<sup>[22-27]</sup>. Bazı araştırmalarda; *T. gondii* prevalansının düşük olduğu yerlerde, şizofreni yaygınlığının da azlığından bahsedilmekte olup tersi durumlar da söz konusudur. Örneğin; Fransa, Brezilya, Etiyopya gibi ülkelerde *T. gondii* prevalansının oldukça yüksek olmasına karşın şizofreni yaygınlığında böyle bir yükseklik söz konusu değildir<sup>[25-27]</sup>. Toksoplazmoz ve nöropsikiyatrik bozuklukların araştırıldığı 1953-2012 yılları arasında yapılan 38 çalışmanın meta-analizinde, güven aralığı OR değeri 2.73 olarak belirtilmiş olup bu çalışmalarda *T. gondii* ile infekte kişilerde şizofrenik bulguların daha yoğun olduğu bildirilmiştir<sup>[27]</sup>.

Çalışmamız ile benzer olan araştırmaların çoğunluğunda hastalarda IgG antikorları saptanmış, ancak IgM antikorlarının negatif bulunduğu belirtilmiştir<sup>[13]</sup>. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda *Toxoplasma* IgM antikorları hasta ve kontrol grubunda saptanmamıştır. Toksoplazmoz; toplumlarda yeme alışkanlıklarına bağlı olarak oldukça değişken olabilen bir infeksiyon ajanıdır. Ülkemizde de bu oran bazı yerlerde %70'lere ulaşabilmektedir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin bir bölge hastanesi olması özelliği nedeniyle Eskişehir ve çevresini kapsayan

2006-2009 yılları arasında, Tıp Fakültesinde farklı bölümlerden toksoplazmoz ön tanısıyla gönderilen örneklerin %23.2'sinde IgG ve %1.4'ünde IgM pozitifliği; ilimizdeki diğer Doğum ve Çocuk Hastanesinde hamile kadın ve bebek serum örneklerinde ise %19.2 oranında IgG ve %1.1 oranında IgM pozitifliği saptanmıştır<sup>[28]</sup>. Tedla ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada ise *T. gondii* infeksiyonunun seroprevalansı bipolar bozukluğu olan kişilerde kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada bakılan CMV IgG düzeyi de kontrollere göre bipolar bozukluğu olan bireylerde anlamlı derecede yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bu bulgular parazitin etkinliğinin sekonder infeksiyonlarla birlikte olunca daha da artabileceğini düşündürmektedir<sup>[9]</sup>.

Çalışmamızda BAB ve şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında *Toxoplasma* IgG varlığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Son yıllarda çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar ve *T. gondii* ilişkisinin incelendiği pek çok çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur<sup>[29-33]</sup>. Çalışmalar arasındaki farklılıkların, genetik ve çevresel farklılıklarının yanı sıra hastaların kullandıkları antipsikotik ilaçların antikor seviyelerini etkilemesinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca seçilen kontrol grubu gönüllülerinin sosyodemografik özelliklerinin hasta grubuyla benzerlik göstermesinin de önemli rol oynadığından bahsedilmektedir. Toksoplazma-şizofreni ilişkisinde genetik faktörleri ekarte etmeksizin, aile öyküsü olmayan gruplarla yapılan çalışmada da kontrol grubu ile farklılık saptanmamıştır. Farklılığın parazitin nöropatolojik suşlarından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir<sup>[30]</sup>. Sonuçlardaki farklılıkların; patojenin coğrafi dağılımı, kullanılan serolojik testler, parazitin DNA yükü, seçilen kontrol grubunun özellikleri, parazitin farklı virülanstaki suşları, antipsikotik ilaç kullanımı ve hastalığın dönemi gibi pek çok faktöre göre değişebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, moleküler yöntemle pozitif olarak saptanan sekiz olgunun beşinin BAB, üçünün şizofreni tanılı hastalar olması, bu olguların akut infeksiyon ya da latent toksoplazmoz aktivasyonu olabileceği gibi, daha virülan bir suşa bağlı infeksiyon olabileceğini de düşündürmektedir. Antipsikotik ilaçlar, konağın immünite durumu, vücut tepkisi, çevresel faktörler gibi faktörlerin de bu ko-

nuda rol oynayabileceği unutulmamalıdır. Konuyla ilgili araştırmalar yıllardır süregelse de, şizofreni, BAB, majör depresyon gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıkların infeksiyon etkenleriyle ilişkilerinin incelenmesinde, özellikle prospektif, geniş katımlı, uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneğin; hiç ilaç kullanmamış bir grup üzerinde yapılacak çalışma, birlikteliğin özgüllüğünü göstermek için oldukça önemlidir. Ayrıca, nöropsikiyatrik hastaların farklı evrelerinde tedavi edilen ve edilmeyen geniş gruplar üzerinde olgu kontrol çalışmaları da faydalı olabilir<sup>[10,36]</sup>. İran'da rehabilitasyon merkezinde yapılan bir çalışmada, farklı nöropsikiyatrik hastalar ve sağlıklı kontrollerde yaşla birlikte *T. gondii* antikörlerinin arttığı, ancak zihinsel engelliler ve sağlıklı kontrol arasında farklılığın anlamlı olmadığı saptanmıştır<sup>[30]</sup>. Çalışmamızda, hasta grubunda saptanan 47 pozitif olgunun otuzunun yaşlarının 30 ve üstü olmasının da seroprevalansın yaşla birlikte arttığının önemli bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, hasta grubunda *T. gondii* pozitifliği saptanan 47 olgunun 18 (%38.3)'inin kadın, 29 (%61.7)'unun da erkek olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu ise 27 (%54) kadın ve 23 (%46) erkekten oluşmaktadır. Kontrol grubunda *T. gondii* pozitifliği saptanan 14 olgunun kadın/erkek oranı %71.4/%28.6 olarak saptanmış olmakla birlikte cinsiyet dağılımı ile *T. gondii* pozitifliği arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının sosyoekonomik düzeyleri ile *T. gondii* pozitifliği arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır. Ancak etkenin orta gelir düzeyine sahip hasta ve kontrollerde daha çok görüldüğü saptanmıştır ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol grubuna uygulanan bilgi formlarında, *T. gondii*'nin insana bulaş yolları olan kedilerle temas, toprakla temas ve çiğ ya da az pişmiş etle ilişkileri de sorgulanmıştır. Hasta grubunda *T. gondii* pozitifliği saptanan 47 olgunun 27 (%47.4)'sinin kedilerle temasının bulunduğu gözlenmiştir. Kedilerle temas ile *T. gondii* pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubunda ise *T. gondii* pozitifliği saptanan 14 olgudan 7 (%50)'sinin kedilerle temasının bulunduğu saptanmıştır. Şizofreni etyopatogenezinde latent toksoplazmozun rolü ve risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada kedi teması olanların %85'inde *T. gondii* IgG antikörleri sap-

tanmış ve kedi ile teması olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki tanımlanmıştır (OR= 2.221)<sup>[26]</sup>. Çalışmalarda okur-yazar olmak ve ileri yaş grubu da çok değişkenli lojistik regresyonda bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Buradaki sonuçlar çalışmamızda olduğu gibi çok değişkenli regresyon analizlerinin karmaşık modellerinin yorumlanmasında toksoplazmozun şizofreni ve BAB ilişkisi/riski üzerinde doğrudan etkinliğinin olmadığı, ancak önemli bir göstergesi olduğu olarak yorumlanmıştır<sup>[27]</sup>. Hasta grubunun toprak teması ile *T. gondii* varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Pozitif olguların (47/33) %70'inin toprakla teması mevcuttur. Ancak kontrol grubunda fark anlamsız bulunmuştur. Araştırmalarda, infekte kedilerin infeksiyon süresi boyunca her gün toprağa ortalama 20 milyon *T. gondii* ookisti bıraktığı ve her ookistin uygun iklim şartlarında bir yıl ya da daha uzun süre canlılığını koruyabildiği ve metrekareye 9-35 ookist düşebileceği belirtilmiştir<sup>[34]</sup>.

Antipsikotikler, dopamin reseptörleri ve nörotansmitterler üzerine etkili ilaçlar olup aynı zamanda antiparaziter ve antiviral etkinlikleri de bulunmaktadır. İn vitro çalışmalarda bu tür ilaçların *T. gondii*'nin membran aktivitesini bozduğu gösterilmiştir. Şizofrenik hastalarda bir yıllık sürede *T. gondii* antikör seviyeleri ölçülmüş ve ilaç tedavisi alanlarda antikör seviyelerinde değişme olmadığı gözlenmiştir<sup>[35]</sup>. Hasta grubumuzu oluşturan 150 kişinin en az bir yıldır düzenli ilaç tedavisi aldığı belirlenmiştir. Bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda mikroorganizma-konak ilişkisinde konak genleri bireysel immün yanıtın ve infeksiyona duyarlılık ve direncin belirlenmesinde rol oynasa da beyin bölgesinde (mikroglia, astrosit ve nöronlarda) parazit ve konak determinantlarının hangi spesifik kombinasyonlarının bu süreçte etkili olduğu net değildir. Kronik şizofreni formlarına sahip bireylerin kontrol grubuna göre *T. gondii*'ye karşı artmış antikör düzeylerine ilişkin daha çok kanıt gerekmektedir. Bazı olgu-kontrol çalışmalarında tanımlanan farklılıkların hastalığın başlangıcında en belirgin olabileceği vurgulanmakta; ancak kanıt için daha çok hayvan ve insan modelli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır<sup>[6,8,13-16]</sup>.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre; *T. gondii* seropozitifliği ile şizofreni ve BAB ilişkisin-

de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış; ancak, kontrol grubunda yalnızca ELISA IgG pozitifliği saptanırken, hasta grubunda sekiz olguda PCR pozitifliği saptanmıştır. PCR pozitif olan hastalarda ise toprakla temas (%75) ve kedi ile temas (%50) olduğu saptanmıştır. PCR pozitif olguların 5 (%62.5)'i BAB tanısı almış olgulardır. Bu sonuç; çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklı olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç vermese de BAB ile *T. gondii* arasındaki ilişkinin kurulmasında parazitin DNA'sının direkt tespitine dayalı çalışmaların daha değerli sonuçlar vereceğini düşündürmektedir. Şizofreni ve BAB gibi nöropsikiyatrik ilişkinin araştırılmasında daha geniş hasta gruplarında direkt parazit DNA'sının gösterilmesine yönelik moleküler düzeyde çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca şizofreni ve BAB tanısı almış hastalarda en önemli bulaş yolunun kedi ve toprak ile temas olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer bir bulaş yolu olan çiğ ya da az pişmiş et tüketiminin bizim çalıştığımız hastalarda *T. gondii* bulaşında en düşük yol olduğu görülmüştür. Kedilerle ilişkisi olmayan kişilerde infeksiyonun varlığı kişisel hijyen, az pişmiş veya pişmemiş et tüketmelerine ve iyi yıkanmamış sebze ve meyvelerden infektif formları almalarına bağlanabilir.

Çalışmamızda *T. gondii* varlığı ve sigara-alkol ve madde bağımlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tanımlanmıştır. Aynı şekilde kırsal alanlarda yaşayanlarda *T. gondii* pozitifliği hasta grupta %70, kontrol grubunda %80 olarak tanımlanmıştır. Bu durum kişilerin çocukluk dönemlerinden itibaren toprak ve hayvanlarla temasının daha yüksek olması ve hastalığa yakalanma riskinin artması olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda, *T. gondii*'ye karşı oluşan antikorların psikiyatrik semptomların başlangıcı ile ilişkisini zaman olarak tanımlayamamış bulunmaktayız. Parazit ile nöropsikiyatrik semptomlarının başlangıcı arasındaki ilişkiyi daha iyi tanımlamaya yönelik ilave kohort çalışmaların desteğine ihtiyaç vardır. Gelecek çalışmalarda parazitin indüklediği varsayılan çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların mekanizmalarının çözümlenmesinin yanı sıra bunların etkinliğinden tanımlanmasına kadar ve çevresel faktörleri de kapsayan, geniş temelli, uzun dönemli ve korunmaya yönelik prospektif çalışmalar

olmalıdır. Ayrıca diğer infeksiyon ajanlarıyla etkileşimler de araştırılmalıdır.

Sonuç olarak; 60 yıldan beri süregelen *Toxoplasma* ve zihinsel bozukluk ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışmada, bir grup araştırmacı *T. gondii*'nin başta şizofreni, BAB ve alzheimer gibi zihinsel bozukluklara yol açabildiği konusunda görüş bildirirken son yıllarda yapılan birçok araştırmada ve bizim sonuçlarımızda, mental bozukluklar ile *T. gondii* arasında, sağlıklı kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık tanımlanamamıştır. Sonuçlardaki farklılıkların, patojenin coğrafik dağılımı, kullanılan serolojik testler, parazitin yükü, seçilen kontrol grubu, parazitin farklı virülanstaki suşu, antipsikotik ilaç kullanımı, hastalığın dönemi ve alt grupları gibi pek çok faktöre göre değişebildiği düşüncesindeyiz.

### TEŞEKKÜR

Bu araştırma "şizofreni, BAB, anksiyete tanısı almış hastalarda *Toxoplasma gondii* prevalansının serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması" isimli 20112A111 no'lu ESOGÜ BAP projesi olarak desteklenmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Minto A, Roberts F. The psychiatric complications of *Toxoplasmosis*. *Lancet* 1959;1:1180-2.
2. Kocher R, Kaeser HE, Wurmser P. Zur er-wachhensernr toxoplasrose des ZNS. *Praxis* 1969;427-37.
3. Delgado GG. *Toxoplasmosis enfermedades mentales*. *Revista Cubana de Medicina Tropica* 1979;31:127-33.
4. Qiyang L, Xiaonian L, Li L. The control studyof shizoprenia and affective disorder and toxoplasma infections. *Acta Academia Medicinae Hube* 1999;20:223-35.
5. Flegr J. Effects of toxoplasma on human behavior. *Schizophr Bull* 2007;33:757-60.
6. Fond G, Boyer L, Gaman A, Laouamri H, Attiba D, Richard JR, et al. Treatment with anti-toxoplasmic activity (TATA) for toxoplasma positive patients with bipolar disorders or schizoprenia: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res* 2015;63:58-64.
7. Buchbinder S, Blatz R, Rodloff AC. Comparison of real time PCR detection methods for B1 and P30 genes of *Toxoplasma gondii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:269-71.
8. Saha S, Barnett AG, Buka SL, McGrath JJ. Maternal age and paternal age are associated with distinct childhood behavioural outcomes in a general population birth cohort. *Schizophr Res* 2009;115(2-3):130-5.

9. Tedla Y, Shibre T, Ali O, et al. Serum antibodies to *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1 and 2 in individuals with schizophrenia and bipolar disorder in rural Ethiopia. *Ethiop Med J* 2011;49:211–20.
10. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Schweinfurth L, Savage C, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* and cognitive functioning in schizophrenia, bipolar disorder, and nonpsychiatric controls. *J Nerv Ment Dis* 2014;202(8):589-93.
11. Benros ME, Laursen TM, Dalton SO, Nordentoft M, Mortensen PB. The risk of schizophrenia and child psychiatric disorders in offspring of mothers with lung cancer and other types of cancer: a Danish nationwide register study. *PLoS One* 2013;8(11):e79031.
12. Dalman C, Allebeck P, Gunnell D, Harrison G, Kristensson K, Lewis G, et al. Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *Am J Psychiatry* 2008;165(1):59-65.
13. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007;33:729-36.
14. Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol* 2009;31(11):706-15.
15. Yolken RH, Torrey EF. Infectious agents and gene-environmental interactions in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Clin Neurosci Res* 2006;6:97-109.
16. Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular Psychiatry* 2008;13:470-9.
17. Nimgaonkar VL, Yolken RH. Neurotropic infectious agents and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38(6):1135-6.
18. Fabiani S, Pinto B, Bruschi F. Toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases: can serological studies establish a clear relationship? *Neurol Sci* 2013;34(4):417-25.
19. 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;33:789-91.
20. Dogruman AI, Aslan S, Yalcin S, Kustimur S, Turk S. A possible relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: a seroprevalence study. *Int J Psychiatry Clin Prac* 2009;13:82-7.
21. Çorapçioğlu A, Aydemir O, Yıldız M. DSM IV Eksen I Bozuklukları (SCID I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme- Klinik Versiyon. Ankara: Hekimler Birliği Yayınevi, 1999.
22. Miman O, Kusbeci OY, Aktepe OC. The probable relation between *Toxoplasma gondii* and Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2010;475:129-31.
23. Yuksel P, Alpaya N, Babur C, Bayar R, Saribas S, Karakose AR, 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(2):121-8.
24. Zhu S, Guo MF, Feng QC, Fan JM, Zhang LX. Epidemiological evidences from China assume that psychiatric-related diseases may be associated with *Toxoplasma gondii* infection. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28(2):115-120.
25. Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ. Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders overview of evidence and mechanisms. *Folia Parasitol (Praha)* 2010;57(2):105-13.
26. Guebre-Xabier M, Nurilign A, Gebre-Hiwot A, Sissay HA, Getachew E, Frommel D. Sero-epidemiological survey of *Toxoplasma gondii* infection in Ethiopia. *Ethiop Med* 1993;31:201-8.
27. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 2012;38:642-7.
28. Dogan N. XVI. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Kongre Kitabı. 1-7 Kasım 2009 Adana, 2009.
29. Daryani A, Sharif M, Hosseini SH, Karimi SA, Gholami S. Serological survey of *Toxoplasma gondii* in schizophrenia patients referred to Psychiatric Hospital, Sari City, Iran. *Trop Biomed* 2010;27:476-82.
30. Hinze-Selch D, Däubener W, Eggert L, Erdag S, Stoltenberg R, Wilms S. A controlled prospective study of *Toxoplasma gondii* infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence. *Schizophr Bull* 2007;33(3):782-8.
31. Saraei-Sahnesaraei M, Shamloo F, Hashemi HJ, Khabbaz F, Alizadeh S. Relation between *Toxoplasma gondii* infections and schizophrenia. *Iranian J Psychiatry Clin Psychol* 2009;15:3-9.
32. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, et al. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:4-8.
33. Sutterland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MW, Lutter R, van Gool T, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132(3):161-79.
34. Afonso E, Thulliez P, Gilot-Fromont E. Local meteorological conditions, dynamics of seroconversion to *Toxoplasma gondii* in cats [*Felis catus*] and oocyst burden in a rural environment. *Epidemiol Infect* 2010;138:1105-13.
35. Yuksel P, Kocazeybek B, Ozdemir A, Yolken RH, Torrey EF. Stability of *Toxoplasma gondii*: antibody levels in schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;189:221-2..

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Nihal DOĞAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Eskişehir-Türkiye

E-posta: nihaldogan42@gmail.com