

Nöropsikiyatrik Hastalıklarda Mikroorganizmaların Rolü Var mı?

Do Microorganisms Have a Role in Neuropsychiatric Diseases?

Pelin YÜKSEL¹, Bekir KOCAZEYBEK¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Psikiyatrik hastalıkların gelişmesinde çevresel faktörlerin önemi bilinmektedir. Buna göre, bazı nöropsikiyatrik hastalıkların infeksiyöz sebeplerinin de araştırılması oldukça ilginç ve önemlidir. Bu tespitin temelini; öncelikle moleküler patogeneze dayanmayan, daha çok klinik olarak bilimsel gözlem, prospektif ya da retrospektif seroepidemiolojik çalışmalar, kohort temelli araştırmalar oluşturmaktadır ve özellikle şizofreni gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda infeksiyöz ajanların beyne penetrasyonu sonucu olabileceği şeklinde kanaatlere varılmıştır. Nöropsikiyatrik hastalıklarla infeksiyon ilişkisi irdelendiğinde özellikle üç nöropsikiyatrik hastalığın etyopatogeneziyle ilgili çeşitli çalışmaların yapıldığı görülmüştür. Bunlardan şizofreni ile infeksiyon ilişkisine yönelik çalışmalar her ne kadar en fazla *Toxoplasma gondii* ile yapılmış olsa da diğer etkenlerden Borna hastalık virüsü, herpes simpleks virüs tip 1, herpes simpleks virüs tip 2, kızamık virüsü, influenza başta olmak üzere diğer solunum yolu virüsleri, koronavirüsler, insan endojen retrovirüsü, Batı Nil virüsü ve sitomegalovirüsün şizofreni etyopatogenezinde rolleri olabileceğine ilişkin düşünceler ortaya atılmıştır. Virüsler ve diğer infeksiyon etkenlerinin şizofreni gibi bipolar bozukluğa da neden olabileceği bildirilmiş, özellikle *T. gondii* ve Herpesviridae aile üyelerinden herpes simpleks virüs tip 1 ve sitomegalovirüs üzerine odaklanılmıştır. Majör depresyon infeksiyon ilişkisine dönük ise insan endojen retrovirüs ilişkisi olabileceğine ilişkin literatür az da olsa görmektedir. Sonuç olarak; şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıkların infeksiyonla ilişkisi irdelendiğinde özellikle prospektif geniş serili olarak yapılacak uzun dönemli çalışmaların bu hastalıkların nedenlerinin ortaya konmasına yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Bipolar hastalık, Majör depresyon, İnfeksiyon ajanları

SUMMARY

Do Microorganisms Have a Role in Neuropsychiatric Diseases?

Pelin YÜKSEL¹, Bekir KOCAZEYBEK¹

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Cerrahpaşa Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

The importance of environmental factors in the development of psychiatric diseases are well known. Accordingly, it is important to investigate the role of infections in neuropsychiatric disorders. The infectious hypothesis, which is particularly strong for schizophrenia, is based more on scientific clinical observations and retrospective cohort seroepidemiological studies rather than specific pathological findings at the molecular level. Research in this field has focused on identifying an infectious etiopathology for three neuropsychiatric di-

seases. In schizophrenia a strong association has been found between *Toxoplasma gondii* infection and disease. However, additional infectious agents like Borna disease virus, herpes simplex virus types 1 and 2, measles, influenza, other respiratory viruses, Coronaviruses, human endogenous retrovirus, West Nile viruses, cytomegalovirus, are also proposed to play a role in the etiopathogenesis in this disease. A similar association between bipolar disorder and viruses/other infectious agents has been reported. This work has mainly concentrated on *T. gondii* and the members of the Herpesviridae family, herpes simplex virus type 1 and cytomegalovirus. A few reports in the literature have also found a relationship between major depression and human endogenous retroviruses. In conclusion, when investigating the relationship between neuropsychiatric diseases (e.g. schizophrenia, bipolar disorder, major depression) and infection, we suggest that a series of prospective long-term studies with large cohorts are necessary to unravel the etiology of these disorders.

Key Words: Schizophrenia, Bipolar disorder, Major depression, Infectious agents

Nöropsikiyatri, beyin lezyonları ya da fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı semptomlara sahip hastaların değerlendirildiği psikiyatrinin alt dalı olarak tanımlanır. Depresyondan bağımlılığa, otizmden şizofreniye, baş ağrısından Alzheimer'a, basit korkudan paniğe, uykusuzluktan stres bozukluğuna, öğrenme güçlüğünden hiperaktiviteye, sinir krizinden epilepsiye, basit uyumadan kas hastalığına, gerilim tipi baş ağrısından migrene kadar çeşitli hastalıklarla ilgilenir. Nöropsikiyatristler beyin yapı ve fonksiyonlarını değerlendiren geniş laboratuvar çalışmalarının sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda hastalık tanısına gider. Bu sadece DSM-IV-TR veya ICD kriterlerine göre hastalık tanısı koymak için değil, aynı zamanda altta yatan patolojik mekanizmaları da aydınlatmak içindir^[1,2].

Önceleri mikrobiyoloji dışında pek değerlendirilmeyen mikroorganizmalar; 1980'li yıllara kadar dispeptik ülserde tedavi antisit iken 1981 yılında Marshall ve Warren tarafından peptik ülser-bakteri ilişkisinin ortaya atılıp, 1982 yılında *Helicobacter pylori*'nin ilk kez izolasyonu sonrası bakteri-gastrit ilişkisinin ortaya konması ve 1991 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre birinci derece kanserojen olarak kabul görmesi gibi örnekler sonucunda, 1990'lı yıllardan sonra çeşitli tıbbi bozukluklarda değerlendirilmeye başlanmıştır^[3]. Psikiyatrik açıdan bakıldığında; streptokok enfeksiyonlarıyla duyarlı çocuklarda obsesif-kompulsif bozukluk ve tik ilişkisi, *Borellia* enfeksiyonları ile irritabilite, duygudurum dalgalanmaları ve bilişsel problemlerin ilişkisi hakkında artan deliller bulunmaktadır^[4]. Bu probleme yönelik verilebilen bazı örnekler; nörosifilize bağlı psikoz gelişimi, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) olan hastalarda demans gelişimi, *Dicrocoelium dentriticum* isimli helmintin yumurtalarından gelişen larvaları yiyen ve beyinde kist oluşan karıncaların kendi kolonilerine dönmeyerek, rutin davranışlarını değiştirmesi gibi davranış değişikliğinin enfeksiyöz ajanların beyne penetrasyonu sonucu olabileceği sonucuna varılmasını sağlamıştır^[5,6].

Bununla birlikte özellikle şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde enfeksiyon etkenleriyle bağlantıyı açıklamak için enfeksiyonlara karşı konağın genetik duyarlılığı ve nörodavranış şekilleri arasındaki ilişkinin rolünü çözmede uygun hayvan modelleri (özellikle fare, maymun ve sıçan) çalışmaları, virüslerden Borna disease virüsü (BDV), sitomegalovirüsü (CMV), herpes simpleks virüsü (HSV), lenfositik koryomenenjit virüsü (LCMV), influenza üzerine deneysel hayvan çalışmaları yapılmıştır. Kronik persistan geçici viral enfeksiyonlarla indüklenen farklı proinflatuvar sitokinlerin (özellikle IL-1), beyin hipokampusunda gamma aminobütirik asit (GABA), parvaalbumin (PVA) nöronların azalması, Reelin kaybı, PPI defektleri gibi nörotransmisyon gelişim bozukluklarıyla birlikte özellikle nörotransmitter (dopamin, GABA, glutamat) düzeylerinin ve reseptör değişikliklerinin olduğu bildirilmiştir. Bu patogenez sürecinin özellikle influenza ile yenidoğan fare, BDV ve CMV ile yenidoğan sıçanlarla yapılan çalışmalarda saptandığı ve bu çalışmalarda intrauterin ya da postnatal viral ajanlara maruz kalmayla birlikte indüklenen sitokinlerin erken dönemde nörogelişimsel süreci bozduğu ve bunun ileri yaş davranış bozukluğu ile kendini gösteren hastalığa zemin hazırladığı ileri sürülmektedir^[7-10].

Nöropsikiyatri-enfeksiyon ilişkisine dönük literatür taraması yapıldığında özellikle üç nöropsikiyatrik hastalığın etyopatogeneziyle ilgili çalışmaların yapıldığı ve ilişkinin olabileceği görülmüştür. Bu üç nöropsikiyatrik hastalığın enfeksiyon ilişkisini gözden geçirmenin yararı olacağını düşünmekteyiz.

ŞİZOFRENİ-İNFEKSİYON İLİŞKİSİ

Şizofreni terimi ilk kez, İsviçreli psikiyatrist Paul Eugen Bleuler (1857-1939) tarafından hastaların ruhsal yaşamlarındaki bölünmeyi vurgulamak için kullanılmıştır. Şizofreni, Yunanca ayrık veya bölünmüş anlamına gelen "şizo" ve akıl anlamına gelen "frenos" kelimelelerinin birleşmesiyle meydana gelmektedir. 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. 1800'li yıllara kadar şizofreniyle ilgili çok az veri vardı. Bunun sebebi hastalığın bu zamanlara kadar henüz tanımının yapılmamış olmasıydı. Günümüzde şizofreni tek bir hastalık türü olarak görülmemekte; bir bozukluklar kümesi olarak kabul edilmektedir.

Şizofreninin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. İnsan genomunu çözmek şizofreni etyolojisini anlamaya yol açacaktır. Uzun yıllar boyunca kabul edilen, şizofreninin nedeninin büyük olasılıkla genetik olduğudur. Tek yumurta ikizlerinin birinde şizofreni görülmesi durumunda diğerinde şizofreni ortaya çıkma olasılığı %50, anne babanın ikisinin birden şizofren olması durumunda çocuklarda şizofreni görülme olasılığı %40, anne veya babanın şizofren olması durumunda çocuklarda görülme olasılığı %8, kardeşlerden birinin şizofren olması durumunda diğer çocukta hastalığın görülme olasılığı %12'dir. Genetik geçişten sorumlu tutulan bazı genler vardır ancak bu konu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Şizofreni etyopatogenezinde en çok üzerinde durulan kromozomlar 1, 5, 6, 8, 10, 13, 18, 22 no'lu kromozomlar olup, D3 ve 5 HT 2A reseptörlerini kodlayan en az iki gen allelinin yatkınlık sağladığı ileri sürülmüştür. Genomda çalışan bilim insanları yaptıkları çalışmalarda genetik riskin anlamlı olduğu ile ilgili veriler elde ederken, genetik olmayan risk faktörlerinin de etkili olabildiğini söylemeleri son 10 yılda yeni bir ilgiye yol açmıştır^[11,12].

Hiç kuşkusuz şizofreni gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda mikroorganizma-konak ilişkisinde konak genleri, bireysel immün yanıtın ve enfeksiyona duyarlılık ve direncin belirlenmesinde rol oynasa da, beyin bölgesinde (mikroglia, astrosit ve nöronlarda) patofizyolojiye dönük parazit ve konak determinantlarının hangi spesifik kombinasyonlarının bu süreçte etkili olduğu net değildir. Konakta toksoplazmoza yönelik gelişen immün yanıtın genetik determinantları olan çeşitli reseptörler (Toll-like), transkripsiyon faktörleri, proinflamatuar sitokinler (IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α), antiinflamatuar sitokinler (IL-10, TGF- β), kompleman komponentleri, B ve T lenfosit antijenlerinde genetik mutasyonlar ve polimorfizmlerin hayvan ve insan modellerinde moleküler biyolojik tekniklerle gösterilmesiyle birlikte saptanan yeni genetik lokusların sayılarının artması ve bu yapıların enfeksiyon ajanlarıyla etkileşime girerek nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisini oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır. Ancak burada çözülmesi gereken problem infek-

siyon etkeninin nasıl genetik duyarlılık zemininde kişinin davranış ve kişilik yapısını değiştirebildiği, yön verebildiğidir^[13].

Şizofreninin etyopatogenezinin mikroorganizmalarla ilişkilendirilmesine dönük arayışlar, klinik ve epidemiyolojik gözleme dayalı verilerin değerlendirilme çabaları XIX. yüzyılın sonuna kadar gitmektedir. Hatta 1896 yılında "The Scientific American" dergisi, şizofreninin olası enfeksiyöz etyolojisi için "Delilik Mikroplara mı Bağlı?" başlıklı ilginç bir yazı yayınlamıştır. Bu yıllarda özellikle Emil Krapelin tarafından bakterilerin vücutta oluşturdukları oto intoksikasyonla şizofreniye neden olabilecekleri iddia edilmiş, daha sonra sifilizin tanımlanmasıyla şizofreni bakteriyel ilişkisine yeni bir boyut katılmıştır^[14]. Daha sonraki yıllarda dikkatler virüslere, özellikle influenzaya yönelmiştir. 1918-1919 influenza pandemisinde bazı olguların demansi prekoksinin (erken bunama-şizofreni) bulgularını gösterdiğinin bildirildiği 1930'lu yıllarda Freud teorisiyle birlikte enfeksiyon-şizofreni ilişkisiyle ilgili hipotez gözden düşmüştür^[15,16]. 1983 yılında DSÖ'nün yaptığı "Mental Hastalıklarda Viral Hipotezin Araştırılması" başlıklı sempozyumla birlikte şizofreni-enfeksiyon ilişkisine Batı Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun ilgi olmuştur. O zamandan günümüze kadar ilişki bulunan virüsler, HSV-1/2, CMV, Epstein-Barr virüsü (EBV), poliovirüs, kabakulak, koksaki B4, HIV veya insan endojen retrovirüsler (HERV), Batı Nil virüsü (WNV), influenza ve BDV'dir^[17,18]. Bazı araştırmacılar artık şizofreni hastalığına virüslerin neden olduğuna inanmaktadırlar. Virüslerin bir dizi özellikleri bunun mümkün olduğunu düşündürmektedir.

- Virüsler bazı beyin bölgelerine saldırır ve diğer bölgeleri zarar vermeden terk eder.
- Virüsler hücreyi öldürmeden bir beyin hücresi içinde belirli süreçleri değiştirebilir.
- Virüslerin bir kısmı bulaştırıcı olsa da bir kısmı hastalığa neden olmadan önce uzun yıllar latent halde kalabilir.
- Virüsler bazen şizofreni olan kişilerde minör fiziksel anormalliklere neden olurken, bazen doğum komplikasyonlarına neden olabilir.
- Virüsler nörotransmitterleri etkileyebilir^[19].

Şizofreni ile *T. gondii* İlişkisi

Şizofreni ile enfeksiyon ilişkisinin araştırıldığı deneysel hayvan modelleri çalışmaları en fazla *T. gondii* ile fare ve sıçanlarla yapılan çalışmalardır. Deneysel olarak toksoplazmoz olan fare ve sıçanlarda hafıza ve

öğrenme yetilerinin bozulduğu ve bazı ciddi davranış bozukluklarının meydana geldiği görülmüştür. Bunun *Toxoplasma* takizoidlerinin mikroglia, astrosid ve nöronlara penetrasyonunu takiben oluşturduğu bradizoid (doku kisti) formunun direkt etkisiyle ya da kronik enfeksiyonun reaktivasyonu (doku kistlerinin parçalanmasıyla oluşan takizoilerin proliferasyonu) olduğu ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımını sağlayan sinyal transdüksiyon yolunu etkilediği görülmüştür. Bu etkiyi oluşturan molekülün, konakta normal şekilde bu etkileşmeyi yapan tirozin-hidroksilaz ve memeli D2 reseptörüne benzer ve *T. gondii* tarafından sentezlenen protein fosfataz 2C olduğu ve tüm bu sürecin *T. gondii* ile konak genomlarının kontrol altında olduğu ileri sürülmektedir. *T. gondii* hamile kadınları infekte ettiğinde, sağırılık, retina hasarı, nöbet hali ve mental retardasyonu içeren bir konjenital sendroma neden olabilir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde, ciddi santral sinir sistemi (SSS) bulguları oluşturabilir^[7,20,21].

Yirmi üç çalışmanın meta-analizinin yapıldığı 2007 tarihli bir yayında şizofrenilerde *T. gondii* antikor prevalansı OR 2.73 [%95 GA (güven aralığı) 2.10-3.60] olarak bildirilmiştir. O zamandan beri 15 ek çalışma daha yayınlanmıştır. Yine Torrey ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir meta-analizde; tüm bu çalışmalar-daki *T. gondii* antikor prevalansları ve diğer risk faktörleri irdelenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre; 15 çalışmanın meta-analizinde önceki sonuçlarla birlikte kombine 38 çalışma için OR 2.73 (%95 GA 2.21-3.38) olarak bildirilmiştir^[22-28]. Bu meta-analizde yer alan ve bizim yaptığımız çalışmada da şizofreni grubunda *T. gondii* antikor pozitifliği %61, kontrol grubunda %45 olarak bulunmuştur^[22].

Şizofreni ile BDV İlişkisi

Şizofreni-infeksiyon ilişkisine yönelik seroepidemiolojik amaçlı olgu-kontrol çalışmalarına immün-histokimyasal boyama yöntemleriyle antijen tayini ve son yıllarda enfeksiyöz etkenlerin tanısında büyük aşama kaydeden moleküler yöntemler de dahil edilmiştir. Özellikle şizofrenli olguların periferik kan mononükleer hücrelerinde, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda ve postmortem beyin örneklerinde nükleik asit (DNA ya da RNA) saptanmasına yönelik PCR, RT-PCR vb. yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. 2008 yılında Brezilya'dan Nunes ve arkadaşlarının, BDV-şizofreni ilişkisinde beyin biyopsisi, BOS ve periferik kan mononükleer hücrelerinde RT-PCR yöntemiyle BDV-RNA araştırdıkları çalışmada, 27 şizofrenli olgunun %44.4'ünün periferik kan mono-

nükleer hücrelerinde BDV-RNA tespit edildiği bildirilmiştir^[29]. Bizim 2008 yılında şizofrenlerle yaptığımız, seroepidemiolojik ve moleküler yöntemlere dayalı çalışmamızda BDV-IgG pozitifliği hasta grubunda %31.88, kontrol grubunda %12.98 olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$)^[30].

Şizofreni ile HSV İlişkisi

HSV-1 temporal kortekste çoğalma ve limbik sisteme zarar verebilme eğilimindedir. HSV-1'e maruz kalan hasta grubunda HSV-1 serum antikorlarının varlığı serebral gri cevher anormalliklerine neden olup şizofren yetişkinlerde bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Schretlen ve arkadaşlarının 2010 yılında şizofrenlerle yaptıkları bir çalışmada, klinik anamnez, nörobilişsel test, anatomik beyin manyetik rezonans görüntüleme ve HSV-1 ve HSV-2 için spesifik serum IgG antikorları bakılmıştır. Hastaların %62.5'inde HSV-1 pozitifliği saptanmıştır. Seropozitif hastalarda nöropsikolojik durumlardan olan psikomotor hız, yürüme ve açık sözel bellek seronegatif hastalardan anlamlı derecede daha kötü saptanmıştır^[31].

Mortensen ve arkadaşlarının 2010 yılında Bir Danimarka Ulusal Doğum Grubunda yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında şizofreni için bir risk faktörü olarak anne HSV-2 antikorları bakılmış, anne HSV-2 IgG düzeylerindeki yükselme şizofreni riski [şizofreni grubunda %25, kontrol grubunda %17 (%95 GA 1.17-2.07, $p = 0.002$ "incidence rate ratio (IRR)" 1.56)] ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki psikiyatrik hastalık, doğum yeri, anne-baba yaşı, gebelik haftası ya da ebeveynlerin göçmen statüsü, anne veya kardeş öyküsüne bağlı bulunmamıştır. Ancak, babanın psikiyatrik öyküsünün olmamasının [(%24, %8) (%95 GA 1.06-1.92, $p = 0.02$ IRR 1.43)] HSV-2 ile enfeksiyon riskini biraz azaltabildiği sonucuna varılmıştır. Bunun da diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara kısmen bağlı olabileceği varsayımında bulunulmuştur^[32].

Şizofreni ile Kızamık Virüsü İlişkisi

Kızamık virüsü, SSS içinde kalıcı enfeksiyonlara neden olabilecek yaygın nörotrofik bir virüstür. Dickerson ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında; kızamık IgG antikorları ölçülmüş, klinik ve demografik değişkenlerle korele edilmiştir. Şizofrenilerde kızamık antikor düzeyinin (%63) kontrol grubu (%37) kızamık antikor düzeyine göre ($p < 0.001$) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Şizofrenilerde, kızamık antikor düzeyleri, yaş, ırk ve antipsikotik ilaç tedavisiyle ilişkili bulunmuştur. Çalışma so-

nucunda; şizofren grubunda kızamık antikor düzeylerinin yüksekliğinin nedenleri kesin olarak bilinmemekle birlikte prospektif araştırmalar yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.^[33]

Şizofreni ile İnfluenza ve Koronavirüs İlişkisi

Prenatal influenzaya maruz kalınmasının şizofreni riskini artırdığının çalışmalarda vurgulanması diğer solunum yolu virüslerinin şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde etkisini sorgulama ihtiyacı doğurmuştur. İnsan koronavirüsleri nezleden şiddetli akut solunum yolu sendromuna kadar ciddi solunum yolu infeksiyonlarına neden olur. İnfluenza gibi, koronavirüsler de nörotroftiktir. Koronavirüsler ve ciddi ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkiyi test etmek için Severance ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında; 4 tane insan koronavirüs suşuna (229E, HKU1, NL63 ve OC43) karşı yeni geliştirilmiş bir testle IgG düzeyleri ölçülmüştür. Antikor düzeyleri kantitatif olarak ifade edilmiştir. Hasta IgG HKU1 ve NL63 suşlarında çok anlamlı fark bulunmuşken (NL63 $p= 0.00001$, HKU1 $p= 0.002$), bütün koronavirüsler içinde HKU1 için gruplar arası en büyük fark gözlemlenmiştir (%93'e karşı %77, $p< 0.001$). Nöropsikiyatri hastalarında, NL63 özellikle şizofreniyle ilişkili bulunmuştur (OR 3.10, %95 GA 1.27-7.58, $p< 0.013$). HKU1 ve NL63 koronavirüs, nöropsikiyatrik hastalıklara eşlik eden risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Gelecekteki çalışmalarda koronavirüs infeksiyonları ve psikotik belirtileri olan şizofrenilerle ve diğer bozuklukların gelişme zamanlaması arasındaki bağlantıları araştırma gerekliliği sonucuna varılmıştır.^[34]

Şizofreni ile HERV İlişkisi

Kontrol gruplarıyla ve ilk atak şizofreni hastalarının BOS ve plazmalarıyla yapılan çalışmalarda, HERV-W ailesiyle ilişki bildirilmiştir. Yao ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmanın sonucunda mononükleer hücrelerde HERV-W gag (OR 2.1, $p< 0.01$) düzeylerinde yükseklik gözlenmiştir. Böylece, şizofreni gibi hastalıkların kompleks yapısını anlamak amacıyla yapılan çalışmalarda, transkriptomun (transkripsiyon sonucu oluşan transkript birikimi) protein kodlayan kuvvetli kısımlarının ayrıntılı olarak ele alınmasının gerekliliği bildirilmiştir.^[35]

Şizofreni ile WNV İlişkisi

Şizofreni etyopatogenezinde WNV infeksiyonunun rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Ülkemizde,

2011 yılında bizim de içinde bulunduğumuz, şizofreni hastalığı ile IgG ve WNV varlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan çalışmada, 200 kontrol ve 200 şizofreni hastası olgu-kontrol temelli incelenmiştir. İki grupta da WNV RNA'sı tespit edilememiştir. WNV'ye karşı antikorlar ELISA ile araştırıldığında altı şizofrenik hasta ve beş kontrolde pozitiflik tespit edilmiştir. WNV için seropozitiflik açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.887$, $p= 0.148$). Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen verilere göre WNV ile şizofreni arasında ilişki gösterilememiştir.^[36]

Şizofreni ile CMV İlişkisi

Yıllarca vücutta latent olarak kalabilen ve nörotrofik olan CMV ile şizofreni arasında da bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Bu etkenle ilgili 2004 yılında Leweke ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; Serum ve BOS'da CMV- IgG araştırılmış ve şizofreni etyopatogenezinde CMV'nin rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmada bakılan serum CMV IgG düzeyleri 36 şizofren hastada %63, 73 kontrol hastada %37 olarak bulunmuştur.^[21]

BİPOLAR HASTALIK-İNFEKSİYON İLİŞKİSİ

Bütün duygudurum bozukluklarına yatkınlığın genetik olarak iletiildiği düşünülse de genetik bağlantı en yüksek olarak bipolar bozuklukta görülmektedir. Genetik olarak ebeveynlerden iletiildiği gerçeğinin mekanizması henüz çözülmüş değildir. Anne babadan birisi bipolar ise, çocukta bir duygudurum bozukluğu ortaya çıkma ihtimali %25 olup, ikisi de bipolar ise bu risk %50-75'e yükselmektedir.

Virüsler ve diğer infeksiyon etkenlerinin şizofreni gibi bipolar bozukluğa da neden olabileceği hipotezi XIX. yüzyıldan beri bilinirken, son zamanlarda çalışmaların artmasıyla bu konuya ilgi yeniden canlanmıştır. Bu ilişki; kış-bahar doğumu, mevsimsellik, bölgesel farklılıklar, kentsel doğum, kalabalık aile ve risk faktörü olarak prenatal influenzaya maruz kalma dahil olmak üzere birçok klinik, genetik ve epidemiyolojik yönleriyle açıklanabilir. Ayrıca lenfositler, proteinler, otoantikörler ve sitokinlerin anormallikleri gibi immünolojik değişiklikler de gözlenmiştir. Ancak, bipolar bozukluğu olan bireylerde hastalığın viral infeksiyonlarla ilişkisini irdeleyen çalışmaların çoğunda bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda kan veya BOS'da antikorlar incelenmiş, göreceli az sayıdaki araştırmada ise viral antijenler, genomları, hücre kültürü üzerinde sitopatik etkisi ve hayvan deneyleri kullanılarak araştırma yapılmıştır.

Bipolar bozukluk için yapılan son etyolojik çalışmalar protozoonlardan *Toxoplasma gondii* ve *Herpesviridae* aile virüsleri üzerine odaklanmıştır. Bu etkenlerden biri olan HSV-1 ile Dickerson ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada, HSV-1'in bipolar bozukluğu olan bireylerde, bilişsel bozulmayla ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. Kontrol grubunda HSV-1 pozitifliği %77.5 iken, bipolar grupta bu oran %90.3 (%95 GA 86.6-94.0, p= 0.0002) olarak bulunmuştur^[37].

Tedla ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada ise *T. gondii* enfeksiyonunun 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^[38].

MAJÖR DEPRESYON-İNFEKSİYON İLİŞKİSİ

Depresyon önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tahminlere göre dünya nüfusunun yaklaşık %13-20 kadarı hayatlarının herhangi bir döneminde bazı depresif bulgular göstermektedir ve nüfusun yaklaşık %5'inin majör depresyondan muzdarip olduğu varsayılır. Bilinen patolojik süreçler; iskemi, nekroz, apopitoz, enfeksiyon ve inflamasyondur. Majör depresyon sıklıkla iskemik kalp hastalığı ve azalmış kemik mineral yoğunluğuyla birlikte görülür. Ayrıca, majör depresyon olan kişilerin beyinlerinde nöronlar ve astroglial hücrelerinde anlamlı bir azalma vardır^[39].

Weis ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada HERV-W'nun kapsid (GAG) protein ekspresyonu, immünohistokimyasal ve Western-Blot yöntemleriyle, sağlıklı kontrol, şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyonu olan hastaların postmortem beyin dokularında incelenmiştir. Şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda olduğu gibi majör depresyonu olan bireylerin beyinlerinde de nöronlar ve astroglial hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur.

SONUÇ

Şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon başta olmak üzere nöropsikiyatrik hastalıkların enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkilerinin olabileceğine dair teoriler çok heyecan ve umut vericidir. Bu teorilerin ortaya konduğu araştırmalar, nöropsikiyatrik hastalıklarla enfeksiyon ilişkisinin ve dolayısıyla hastalık nedenlerinin ortaya konmasına yardımcı olabilecektir.

Nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi, enfeksiyon etkenleriyle konağın genetik duyarlılığı ve davranış nörolojisi arasındaki ilişkiye bağlıdır. Özellikle vi-

rüsler indükledikleri IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerle, beyin hipokampusunda GABA, PVA nöronlarının azalmasına neden olurken, nörotransmitterlerden dopamin düzeylerinin artmasına yol açtıkları bilinmektedir. Bu patogenezi sürecinin intrauterin ya da postnatal viral ajanlara maruz kalmayla birlikte indüklenen sitokinlerin erken dönemde nörogelişimsel süreci bozduğu ve bunun ileri yaş davranış bozukluğu ile kendini gösteren hastalığa zemin hazırladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar irdelendiğinde; şizofrenlerin etyopatogenezi *T. gondii* gibi paraziter etkenlerin ve BDV, HSV, kızamık virüsü, influenza, koronavirüs, HERV, WNV, CMV gibi viral etkenlerin rolleri olabileceği gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda, bipolar bozuklukta *T. gondii*, HSV ve CMV'nin, majör depresyonda ise HERV'nin rollerinin olabileceği bildirilmiştir.

Ayrıca, özellikle çocukların prospektif olarak takip edildiği, seri değerlendirmeler ve kan örneklerinin toplandığı uzun dönemli çalışmalar ile postmortem dokulardan enfeksiyon etkenini saptamaya yönelik olarak yapılan çalışmalar nöropsikiyatrik hastalıkların etyolojisini daha iyi anlamak için yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Halligan PW, David AS. Cognitive neuropsychiatry: towards a scientific psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 2001;2: 209.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth ed. Text revision (DSM-IVTR)*. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
3. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, et al. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett* 1984;25: 83-8.
4. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8. Baskı. Diğer enfeksiyöz hastalıkların nöropsikiyatrik yönü. (çeviri: Semai Bek). In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Çeviri editörleri: Aydın H, Bozkurt A*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:451-9.
5. 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.
6. Callahan GN. Madness. *Emerg Infect Dis* 2002;8:998-1002.
7. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, Möller HJ. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007;19:337-45.
8. Pearce BD. Modeling the role of infections in the etiology of mental illness. *Clin Neurosci Res* 2003;3:271-82.
9. Vern BC, Yasuhiro S. Effects of *Toxoplasma gondii* Infection on the Brain. *Schizophrenia Bull* 2007;3:745-51.
10. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influen-

- za in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-80.
11. Subramanian G, Mural R, Hoffman SL, Venter JC, Broder S. Microbial disease in humans: a genomic perspective. *Mol Diagn* 2001;6:243-52.
 12. Brown CR, Hunter CA, Estes RG, Beckmann E, Forman J, David C, et al. Definitive identification of a gene that confers resistance against *Toxoplasma* cyst burden and encephalitis. *Immunology* 1995;85:419-28.
 13. Blader IJ, Manger ID, Boothroyd JC. Microarray analysis reveals previously unknown changes in *Toxoplasma gondii*-infected human cells. *J Biol Chem* 2001;276:24223-31.
 14. Noll R. Historical review: auto-intoxication and focal infection theories of dementia praecox. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:66-72.
 15. Ireland WW. Review of: on insanity after acute and chronic infectious diseases. *J Mental Sci* 1904;50:772-3.
 16. Menninger KA. Reversible schizophrenia: a study of the implications of delirium schizophrenoides and other post-influenzal syndromes. *Am J Psychiatry* 1922;1:573-88.
 17. Yolken RH, Torrey EF. Infectious agents and gene-environmental interactions in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Clin Neurosci Res* 2006;6:97-109.
 18. Morozov VM. On the problem of the viral aetiology of schizophrenia. *J Neuropath Psychiatr Korsakov* 1954;54:732-4.
 19. Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular Psychiatry* 2008;13:470-9.
 20. Suzuki Y, Joh K, Kwon OC, Yang Q, Conley FK, Remington JS. MHC class I gene(s) in the D/L region but not the TNF- α gene determines development of toxoplasmic encephalitis in mice. *J Immunol* 1994;153:4649-54.
 21. 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.
 22. Yüksel P, Alpın N, Babur C, Bayar R, Saribas S, Karakose AR, et al. The role of latent toxoplasmosis in the etiopathogenesis of schizophrenia-the risk factor or an indication of a contact with cat? *Folia Parasitol* 2010;57:121-8.
 23. Tamer GS, Yalug I, Caliskan S, Yazar S, Aker A. The schizophrenia and *Toxoplasma gondii* connection: infectious, immune or both? *Adv Ther* 2008;25:703-9.
 24. Cetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namlı MN. Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with schizophrenia-preliminary findings in a Turkish sample. *Schizophr Bull* 2007;33:789-91.
 25. Dogruman AİF, Aslan S, Yalcın 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.
 26. Tanyüksel M, Uzun O, Araz E, Koru O, Babur C. Possibility of toxoplasmosis in patients with first-episode schizophrenia. *Turk J Med Sci* 2010;40:399-404.
 27. 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.
 28. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophrenia Bulletin* 2012;38:642-7.
 29. Nunes SO, Itano EN, Amarante MK, Reiche EM, Miranda HC, de Oliveria CE, et al. RNA from Borna disease virus in patients with schizophrenia schizoaffective disorders and their biological relatives. *J Clin Lab Anal* 2008;22:314-20.
 30. Karakose AR, Yüksel P, Turan N, Ziver T, Saribaş S, Alpın N, et al. Do Borna Disease Virus (BDV) have a role in the etiopathogenesis of schizophrenia? *African Journal of Microbiology Research* 2011;1062-9.
 31. Schretlen DJ, Vannorsdall TD, Winicki JM, Mushtaq Y, Hiki-da T, Sawa A, et al. Neuroanatomic and Cognitive Abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118:224-31.
 32. Mortensen PB, Pedersen CB, Hougaard DM, Nørgaard-Petersen B, Mors O, Borglum AD, et al. A Danish National Birth Cohort study of maternal HSV-2 antibodies as a risk factor for schizophrenia in their off spring. *Schizophr Res* 2010;122:257-63.
 33. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Copp C, Khushalani S, Yolken RH. Antibodies to measles in individuals with recent onset psychosis. *Schizophr Res* 2010;119:89-94.
 34. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, Bossis I, Stallings CR, Origoni AE, et al. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull* 2011;37:101-7.
 35. Yao Y, Schröder J, Nellåker C, Bottmer C, Bachmann S, Yolken RH, et al. Elevated levels of human endogenous retrovirus-W transcripts in blood cells from patients with first episode schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2008;7:103-12.
 36. Aslan M, Kocazeybek B, Turan N, Karakose AR, Altan E, Yüksel P, et al. Investigation of schizophrenic patients from Istanbul, Turkey for the presence of West Nile virus. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011:173-7.
 37. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Krivogorsky B, et al. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:588-93.
 38. 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;49:211-20.
 39. Weis S, Llenos IC, Sabuncıyan S, Dulay JR, Isler L, Yolken RH et al. Reduced expression of human endogenous retrovirus (HERV)-W GAG protein in the cingulate gyrus and hippocampus in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Neural Transm* 2007;114:645-55.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Bekir KOCAZEYBEK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

İstanbul-Türkiye

E-posta: bzeybek@istanbul.edu.tr