

ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUKLAR İLE ENFEKSİYON HASTALIKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Investigation of Relationship between Schizophrenia and Bipolar Disorders with Infections Agents

Adnan ATILGAN¹, Cansu ÖNLEN³, Mehdi MARZI², Fatih KÖKSAL²

¹Adana Dr. Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

ÖZET

Amaç: Şizofreni ve Bipolar Bozukluk (BP) oluşmasında intrauterin dönemde özellikle 2.trimesterde geçirilen bazı konjenital ve postpartum enfeksiyonların rolünün olabileceği epidemiyolojik çalışma sonuçlarına dayanarak iddia edilmiştir. Çalışmamızın amacı şizofreni ve BP tanısı almış hastalar ile sağlıklı asemptomatik donöre ait serum örneklerinin; psikişik bozukluklar ile ilişkilendirilen; Toxoplasma gondii (T.gondii), Chlamydia pneumonia (C.pneumoniae), Chlamydia trachomatis (C.trachomatis), Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex Virus 1-2 (HSV1-HSV2), Treponema pallidum (T.pallidum) ve Bornavirus enfeksiyonları açısından serolojik tanı yöntemleri ile değerlendirilmesi ve muhtemel ilişkinin tespiti.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, kan ve serum örneklerinde ELISA yöntemi kullanılarak konjenital ve postpartum enfeksiyonların seroprevalansı araştırıldı. Ayrıca periferik kan örnekleri sandviç EIA yöntemi kullanılarak Endogenous Bornavirus Like Nucleoprotein-1 (EBLN1) varlığı açısından sorgulandı.

Bulgular: Psikiyatri kliniklerinde takip edilmekte olan 96'si kadın 162'si de erkek toplam 258 hasta ile kan merkezlerine kan bağıışı amacıyla gelen sağlıklı asemptomatik 50'si kadın 100'ü de erkek toplam 150 donöre ait serum örneği kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında CMV, HSV1, HSV2 ve T.pallidum seropozitiflik oranlarında anlamlı bir fark tespit edilemedi. T.gondii ve C.pneumoniae seroprevalansının hasta gruplarında (%93,02-%68,99) kontrol gruplarına ait seropozitiflik oranından (%63,33-%50) istatistikî yönden anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. C.trachomatis hasta ve kontrol grubu kadınlarda hasta ve kontrol grubu erkeklere oranla istatistikî yönden anlamlı fark göstermesine rağmen; hasta ve kontrol gruplarının genelinde bir fark tespit edilemedi. Borna virüse ait BVLN-1 sadece hasta grubundaki 4 (%2.46) erkekte bulundu.

Sonuç: T.gondii ve C.pneumoniae seroprevalansına dayanan sonuçlarımız bu iki mikroorganizmanın şizofreni ve BP olan hastalarda kontrollere göre daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, bipolar, ELISA, enfeksiyöz etkenler

ABSTRACT

Aim: Considering the results of epidemiological studies, claimed that some congenital and postpartum infections in the intrauterine period, especially in 2nd Trimester, may play a role for the occurrence of Schizophrenia and Bipolar Disorder (BD). Aim of our study; serum samples of schizophreni-BD patients and healthy asymptomatic donors, Toxoplasma gondii (T.gondii), Chlamydia pneumonia (C.pneumoniae), Chlamydia trachomatis (C.trachomatis), Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex Virus(HSV1-HSV2), Treponema pallidum (T.pallidum) and Barnavirus which associated with psychic disorders evaluated using serological diagnostic methods and investigated the possible relationship of infections.

Material and Methods: In this study, ELISA method was used for seroprevalence of congenital and postpartum infections. Also, Sandwich EIA method was used for Endogenous Bornavirus Like Nucleoprotein1 (EBLN1) in peripheral blood samples.

Results: Serum samples from 258 patients consisting of 96 female-162 male observed in psychiatry clinics and from healthy asymptomatic 150 donors including 100 male-50 female who came to the blood centers to donate blood. A significant difference wasn't detected among seropositivity rates of CMV, HSV1-HSV2 and T.pallidum for patients and control groups. In statistical aspects, seroprevalence of T.gondii and C.pneumoniae in patients (93.02%-68.99%) were found significantly higher than the seropositivity rate of the control groups (63.33%-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 weren't detected in whole investigated population. BVLN1 that belong Bornavirus was detected 4 men (2.46%) in the patient group.

Conclusion: Based on study results, T.gondii and C.pneumoniae carry higher risk in patients with schizophrenia and BD compared to control ones.

Keywords: Schizophrenia, bipolar, ELISA, infectious factors

Gönderme tarihi / Received: 06.01.2017

Kabul tarihi / Accepted: 11.07.2017

İletişim / Correspondence: Cansu ÖNLEN, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Hatay

Tel.:+90 (326) 214 08 21

E-posta / E-mail:cansuonlen@gmail.com

GİRİŞ

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 (1).

Ortak klinik, epidemiyolojik ve genetik risk faktörlerine sahip olan bipolar ve şizofreni 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 (2, 3).

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 (4, 5).

Ancak olguların tamamı için ikna edici kesin genotipik veriler elde edilememiş, ailenin nüfus, sosyoekonomik ve kültürel yapısının, gebelik periyodundaki mevsim özellikleri ve gebelikte annedeki beslenme hatalarının, preeklamsi, gebelik döneminde annenin kullandığı Santral Sinir Sistemi (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 (4, 6).

Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının tanı yöntemlerinde sağlanan gelişmeler ile daha az miktarlardaki yeni ve saklanmış serum örneklerinde daha duyarlı sonuçların alınabilmesi, 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 (5, 7).

Nitekim gebelik döneminde immun sistem aktivasyonu gerçekleştirilen hayvan modeli çalışmalarda, her zaman aynı davranış bozukluğu ile karakterize edilemese bile, şizofreni oluşturulabilmiş, annede gelişen immün cevaba ait mediatörlerin plasental yolla fetusa geçerek beyin matürasyonunda reterdasyona sebep olabileceği ihtimali hipotez edilmiştir (7, 8).

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 düşünülen hastalara göre daha ağır olduğu, düşünce ve eylem ilişkisinin tamamen dağıldığı, iş 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. 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 (8).

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 birçok araştırmada bu hastalıkların etyolojisinde immün tetikleyici olarak sorumlu oldukları düşünülen önemli enfeksiyon hastalıklar arasındaki ilişki sorgulanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mental hastalıklar ile ilişkilendirilmiş enfeksiyon ajanlarına karşı IgG türü antikor cevabı ELISA yöntemi ve Bornavirus enfeksiyonu tanısı için EBLN1 varlığını sandivich ELISA yöntemi ile araştırılarak karşılaştırılmıştır.

Örneklerin Toplanması ve İşlenmesi

Enfeksiyon hastalıkları ile şizofreni ve bipolar bozukluklar arasındaki muhtemel ilişkiyi sorgulamak amacı ile planlanan bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Etik Kurulundan (E.32-06.06.2014) gerekli izin alınarak; Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Psikiyatri polikliniklerinde ve Adana Ruh Sağlığı Hastanesi'nde 2014 Haziran-2014 Aralık tarihleri arasında şizofreni ve bipolar bozukluğu tanısı almış yatan veya ayakta tedavi görmekte olan 96 kadın, 162 erkek toplam 258 hastadan Ethylenediaminetetraaceticacid (EDTA) içermeyen kan tüplerine alınan kan örneklerinde T.gondii, T.pallidum, C.pneumonia, C.trachomatis, Bornavirus, CMV, HSV1, 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 çözden kurtarıp çalışmanın sağlıklı ve hızlı ilerlemesi için her bir çalışmada gerekli olduğu kadar volümlere ayrılarak, 1,5'luk ependorf tüplerine paylaştırılmış ve ELISA yöntemi ile çalışılana kadar -20 °C'de saklanmıştır.

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Yönteminin uygulanması

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait serum örnekleri; T.gondii, T.pallidum, C.pneumonia, C.trachomatis, Bornavirus, CMV, HSV1, HSV2 antikorlarının tespiti amacı ile ticari kitlerin kullanıldığı ELISA yöntemiyle araştırıldı.

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 tespiti için SPSS yöntemi ile analiz edildi.

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, T. pallidum, C.Pneumonia, C.trachomatis, Bornavirus, CMV, HSV1, 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 (Tablo.1)

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

Yerel kolejlere kayıt, 2005 Grup	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	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

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarındaki seropozitiflik oranları

Gruplar	Hasta				Kontrol				Toplam	
	Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		S	%
	S	%	S	%	S	%	S	%		
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

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 Bornavirus 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 (Tablo.2). 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

ihativa eder oranda seropozitiflik olduğu görülmüştür (Şekil 1).

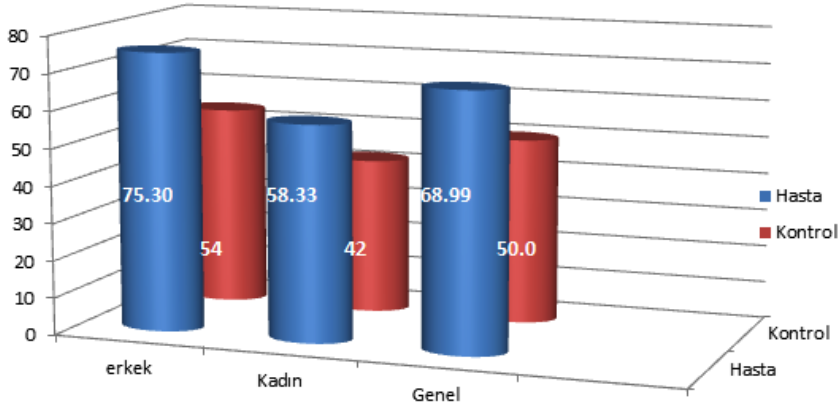
C. trachomatis seropozitifliği de hasta ve kontrol grubu erkeklerde benzer bulunmuşken, (sırası ile % 22.83 ve %24) hasta ve kontrol grubu kadınlarda da erkeklerden daha yüksek olmakla beraber birbirlerine yakın (sırası ile % 54.16 ve % 56) olarak bulunmuştur. (Şekil 2).

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 (Şekil 3.).

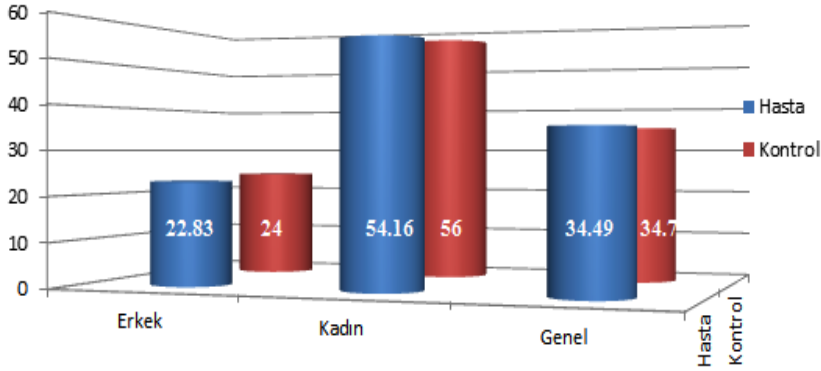
TARTIŞMA

Şizofreni kronik seyirli, halüsinasyon ve hezeyanlar, kontrol ve iradesizlik kaybı ve manik depresyonlarla karakterize psikotik bir sendromdur (9). Etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan

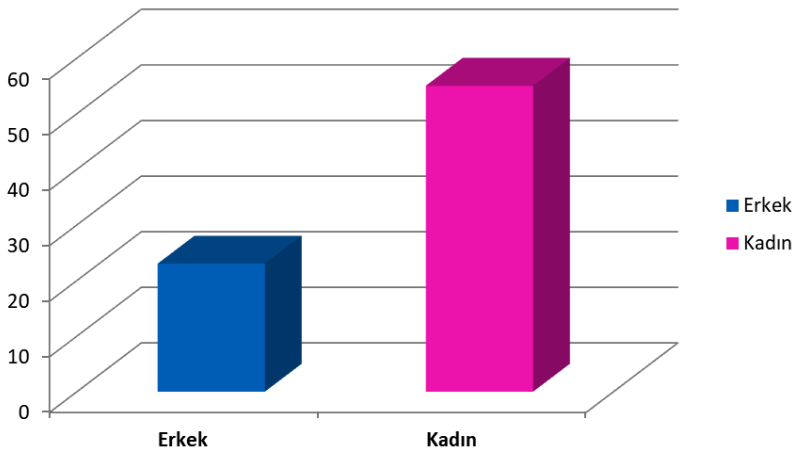
Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarındaki *C. pneumoniae* seropozitiflik oranları



Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarındaki *C. trachomatis* seropozitiflik oranları



Şekil 3. *C. trachomatis* seroprevalansının cinsiyet gruplarına dağılımı



çok sayıdaki epidemiyolojik, immünolojik ve gen ekspresyonu bazlı çalışmaların sonuçları şizofreni ile bağışıklık sistemin fonksiyon bozukluklarının ilişkisine işaret etmektedir. İmmun sistem fonksiyon bozuklukları; immun sistemin 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 (10).

Şizofreni ve bipolar bozukluk ile enfeksiyon hastalıkları 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 virüsleri, 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.trachomatis, C.pneumoniae, Brusella ve nihayet Bornavirus gibi yeni veya yeniden önem kazanan patojenlerin şizofreni ile ilişkileri sorgulanmaya başlanmıştır (11, 12, 13).

Bizde çalışmamızda şizofreni ve mental hastalıklar ile ilişkilendirilen diğer patojenlere karşı seroprevalansı değerlendirdik. Çalışmamızın sonunda HSV-I, HSV-II ve CMV seroprevalansında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiki yönden anlamlı bir fark görülmedi (Tablo-2). 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 Bornavirus'da çalışmamızda yer almıştır. Şizofrenik ve depresyon, bipolar bozukluk, obsessif kompulsif hastalık gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukları olan hastalar ve kontrol grupları ile yapılan çalışmalarda Bornavirus seropozitiflik oranı hasta gruplarında %2-44 oranlarında tespit edilmişken bu oran sağlıklı asemptomatiklerde %1'i geçmemiştir (14, 15, 16). 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 eden 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 (17). Buna karşılık ülkemizde nörosifilizle ilişkili sadece bir olgu bildirimi bulunmaktadır (18). 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 (19). C.trachomatis siliyasız 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. Bu patolojik

sonuç kardiovasküler sistemde olduğu kadar serebrovasküler sistemde de görülmektedir. Bu bilgiler hasta gruplarındaki seroepidemiolojik veriler kadar post mortem alınan biyopsi materyallerinde moleküler bazlı çalışmalar ile de gösterilmiştir (20).

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; erkeler 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-2). Bu sonuçlar genelde hasta kontrol arasındaki daha özelden de hasta grubunda erkek kadın arasındaki fark istatistiki 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 hayat tarzından kaynaklanan bir risk olarak düşündük. Diğer taraftan hasta erkekler gibi kadınlarda ve genelde hasta grubundaki istatistiki yönden anlamlı olan seropozitiflik oranımızı şizofreni etyolojisi lehine değerlendirilmesi gereken bir sonuç olarak düşündük.

Benzer bir çalışmada şizofreni ve C.pneumoniae arasındaki ilişkiyi

seroepidemiolojik 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 (21).

Buna karşılık Park MH ve arkadaşları şizofrenik 96 hasta ile kontrol grubu 50 kişiye ait serum örneklerini ELISA yöntemi ile C.pneumoniae ve C.trachomatis seroprevalansı yönünden değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların % 66.7'sinde C.pneumoniae IgG seropozitifliği tespit ettiklerini buna karşılık kontrol gruplarında bu oranın %70 olduğunu bildirmişlerdir. Bu grup C.trachomatis IgG seroprevalansının hasta ve kontrol gruplarında sırası ile %38.6 ve %18 olduğunu belirterek C.pneumoniae ile seroepidemiolojik olarak kurulamayan şizofreni ilişkisinin C. trachomatis için istatistiki yönden anlamlı (p <0.05) olduğuna dikkat çekmişlerdir (22).

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 tutarsızdır. 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 yönden anlamlı olan şizofreni lehine yorumlanabilecek sonuçlarımız Kalaycı F'in sonuçları kadar mübalalı riski ve genelde düşük seroprevalansı göstermemektedir (21). 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 (22). 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.

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 E.T, Aker A.T, Şenocak M. Şizofreni'de eksiklik sendromu çizelgesi (ESÇ)'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 Clin Investig. 2005; 115: 1449-1457.
- 3 Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar duygu durumu bozuklukları. 1. Baskı Ankara görsel sanatlar matbaacılık. 2003; p33-51.
- 4 Drecke T. On the germ-theory of disease.

- Am. J. Insanit.1998; 30:443–468.
- 5 Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D. 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.
 - 6 Akiskal, H. S, Norma S. *Bipolar Disorder*, Chichester: John Wiley&Sons. 2002; 414-416.
 - 7 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.
 - 8 Xu J, Sun J, Chen J, Wang L, Li A, Helm M, et al. RNA-Seq analysis implicates dysregulation of the immune system in schizophrenia. *BMC Genomics*, 2012; 13(Suppl 8):S2.
 - 9 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.
 - 10 Eaton W.W, Byrne M, Ewald H, Mors O, Che C.Y, Agerbo E, et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am. J. Psychiatr.* 2006; 163, 521–528.
 - 11 Shoal G, Weizman A. the possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15:319-29.
 - 12 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.
 - 13 Bode L. Human bornavirus infection—towards a valid diagnostic system. *Apmis Suppl.* 2008; 116(s124): 21-39.
 - 14 Karakose AR, Yuksel P, Turan N, Ziver T, Saribas, S. Does borna disease virus (BDV) have a role in the etiopathogenesis of schizophrenia? *Afr J of Microbiol Res.* 2011; 5: 1062-1069.
 - 15 Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR. Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:466-472.
 - 16 Kahler AK, Djurovic S, Kulle B, Jonsson EG, Agartz I. 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.
 - 17 Roberts MC, Emsley RA, Jordaan GP. Screening for Syphilis and Neurosyphilis in acute psychiatric admissions. *South African Med J.* 1992; 82: 16-18.
 - 18 Tomruk NB, Karamustafaoglu N, Kükürt R, Alpay N. Norosifiliz bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 1998; 8: 235-240.
 - 19 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.
 - 20 Sundelöf B, Gnarp H, Gnarp J. “An unusual manifestation of *Chlamydia pneumoniae* infection: meningitis, hepatitis, iritis and atypical erythema nodosum. *Scand J Infect Dis.* 1993; 25: 259-261.
 - 21 Kalayci F. The role of *Chlamydia pneumoniae* in the etiopathogenesis of schizophrenia: relationship between schizophrenia and brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3). Master thesis. University of Istanbul, Medical Faculty, Department of Microbiology, 2014.
 - 22 Park MH, Kwon YJ, Jeong HY, Lee HY, Hwangbo Y. Association between intracellular infectious agents and schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2012; 10: 117-12.