

Şizofrenide Yüksek Risk Gruplarını Belirleyebilir miyiz? Bir Hipotez

Can We Determine High Risk Groups in Schizophrenia? A Hypothesis

Bülent Demirbek, Osman Özdemir

ÖZET

Nörogelişimsel varsayım şizofreninin beynin gelişimi sırasında oluşmaya başlayan bir bozukluk olduğunu ileri sürer. Şizofreniye neden olan hatalı gelişime ilişkin etiyolojik faktörler tam olarak bilinmemekle beraber kanıtlar genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonlarının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda geç kış ya da bahar aylarında doğanlarda daha fazla şizofreni hastalığı olduğu bildirilmiştir. Merkezi sinir sistemine etkisi olan virüslerin özellikle ikinci trimesterde geçirildiklerinde şizofreni etiyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Klinisyenler olarak biz psikotik hastalarımızda epidemiy zamanlarında bile viral kökenli enfeksiyon hastalıklarına yakalanmadıklarını gözlemledik. Perinatal dönemde geçirilen bu viral enfeksiyonların bir yandan kişiyi bağışık hale getirirken diğer yandan da şizofreniye yatkın hale getirdiği hipotezini savunmaktayız. Eğer genel olarak viral patojenlere karşı gelişen antikorları şizofreni hastalarında ele alıp değerlendirebilirsek, belki de hastalığın habercisi olan bir biyolojik belirteç bulabilir ve bunu geniş örneklem gruplarında kullanabiliriz.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, viral enfeksiyonlar, biyolojik belirteç

ABSTRACT

Neurodevelopmental hypothesis suggested that schizophrenia is a disorder of early brain development, in which the brain structural abnormalities are present. The causes of the abnormal processes remains unclear however, Genetics vulnerability, obstetric complications and viral infections have been shown to play a role in this disorder. Several studies have shown a greater incidence of winter or spring births in patients. Prenatal and perinatal infections, especially in the second trimester of pregnancy, have been considered a plausible risk factor for schizophrenia. Maternal exposure to influenza, herpes

viruses, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and rarely rubella virus infections confers an increased risk of schizophrenia to the developing offspring. As clinicians, we observed that our patients with psychotic disorder were not exposed to the viral infections even during epidemic. We hypothesized that perinatal viral infections have been associated with lifelong immunity to this infectious diseases which on the other hand cause an increased risk of developing schizophrenia. If we could determine antibodies against these viruses among patients with schizophrenia, perhaps we will be able to identify accurate markers heralding psychotic illness as well as can use these markers in a large population-based sample.

Keywords: Schizophrenia, viral infections, biological marker

Su ana kadar şizofreni etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Halen birçok organik ve psikososyal etyolojik faktörden bahsedilmektedir. Şizofreni birçok klinik tipi temsil ettiği için tek bir etyolojik faktörü sorumlu tutmak pek akılcı görünmemektedir. Bugün için hastalığın birçok etyolojik faktörün varlığı ve bunların etkileşimi sonucu ortaya çıktığı kabul görmektedir. Bu yazıda şizofreni etyolojisine yönelik olarak ortaya koyduğumuz bir hipotezimizi sunmak istiyoruz.

Hipotez

Klinisyenler olarak biz psikotik hastalarımızda epidemik zamanlarında bile viral kökenli enfeksiyon hastalıklarına yakalanmadıklarını gözlemledik. Hastalarımızın enfeksiyöz bir ajana, perinatal dönemde yakalandığını, viral patojenlere karşı ömür boyu sürecek bağışıklık kazandırmış olabileceğini düşünmekteyiz. Perinatal dönemde enfeksiyon ajanına maruziyet ömür boyu bağışıklık kazanılmasına sebep olurken, beyin gelişimini bozarak, birincil beyin hasarı, nörogenezde aksama, nöronal migrasyonda bozulma, hücrel farklılaşmada yetersizlik, sinaptik budanmada bozulmaya da neden olmaktadır.

Bu nedenle; nörogelişimsel bozukluk belirtileri gösteren ve epidemiler sırasında viral enfeksiyon ajanlarına karşı bağışıklığı olan, yani epidemiler sırasında (aşılansız) herkes hastalanırken hastalanmayan kişilerin, viral hastalıklara yakalanmıyor olmaları halinin şizofreni hastalığına duyar olabileceklerinin bir göstergesi olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü perinatal dönemde enfeksiyon ajanları ile karşılaşmış ve yaşam boyu sürecek bağışıklık kazanmışlardır.

Hipotezin Geliştirilmesi

Şizofreninin etiopatogenezi üzerine değişik hipotezler ileri sürülmüş ise de günümüzde çok sayıda etkenin biraraya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır.[1] Genel olarak kabul gören varsayıma göre; gelişimin erken dönemlerinde genetik ya da çevresel etkenlerle beyin gelişimi bozulmakta, bu bozukluk kişi için yatkınlık yaratmakta, yaşamın sonraki dönemlerinde kişinin stresli bir çevresel etkiyle karşılaşması üzerine şizofreni belirtileri gelişmektedir.[2,3]

Gerek doğum öncesi gerekse doğum sonrası beyin nörogelişimsel sürecindeki anormallik ve defektlerin, belli bir sessiz dönem geçtikten sonra, ergenlik ya da genç erişkinlik yaşlarında dopamine aşırı duyarlılık gelişmesi ya da prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu artırması gibi patolojik nöronal olayları harekete geçirerek şizofrenik bir sendromun ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmektedir.[4,5] Son dönemlerde pek çok araştırmacı tarafından, şizofreninin bir nörogelişimsel defekt olduğu düşüncesi ileri sürülmeye başlanmıştır.[6,7] Nörogelişimsel varsayım şizofreninin beyin gelişimi sırasında oluşmaya başlayan bir bozukluk olduğunu ileri sürmektedir.[8] Bu konuda özellikle frontal, parietal, temporal ve limbik korteks arasında anormal bağlantılara yol açan anormal beyin gelişimi üzerinde durulmaktadır.[4,9]

Klinik, epidemiyolojik, nöropatolojik, görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgiler, şizofreninin olasılıkla bir nörogelişimsel bozukluk olduğu üzerine gelişen hipotezi desteklemektedir.[10] Şizofreni tipik olarak ergenlik döneminde başlar, erkeklerde ise daha erken dönemlerde de başlayabilir.[11] Şizofrenik hastaların çoğu asosyallik, nörolojik belirtiler, minör fiziksel anormallikler, azalmış bilişsel ve nöromotor işlevler gibi premorbid nörogelişimsel anormallikler gösterebilirler.[12-14] Şizofrenik hastalarda gözlenen yapısal anormalliklerin pek çoğu hastalığın başlangıcında ortaya çıkar ve hatta hastalıktan önce bile olabilir.[4]

Şizofrenide nörogelişimsel anormalliğin ne zaman başladığı sorusu halen araştırılmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak bazı nörogelişimsel modeller ileri sürülmüştür.[15,16] Erken nörogelişimsel modellerde, erken yaşlarda varolan lezyonların yaşamın daha ileri dönemlerinde ortaya çıkan normal nörogelişimsel olaylarla etkileşime girdiği ileri sürülür.[15] Geç nörogelişimsel model olarak isimlendirilen alternatif bir modelde ise şizofreninin, postnatal gelişimi boyunca ortaya çıkan serebral kortekste normal matürasyon

sürecindeki bir sapmadan kaynaklandığını varsayar. Yaşamın ilk yıllarında aşırı sinaptik üretimi takiben bilişsel gelişim için gerekli beyin bölgelerindeki nöronların sinaptik eliminasyonu (budanma) takip eder. Bu süreçte anormal olarak çok fazla, çok az ya da yanlış sinapslar elimine edilmektedir. sinaptik budanmadaki bir anormallik sonucu şizofreni ortaya çıkmaktadır .[15,16]

Şizofreniye neden olan kortikal hatalı gelişime ilişkin etiyolojik faktörler tam olarak bilinmemekle beraber kanıtlar genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonlarının önemli bir rol oynadığını göstermektedir.[17-19] Bazı çalışmalarda geç kış ya da bahar aylarında doğanlarda daha fazla şizofreni hastalığı olduğu bildirilmiştir.[10,20] Merkezi sinir sistemine etkisi olan virüslerin özellikle ikinci trimesterde geçirildiklerinde şizofreni etiyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu konuda influenxa, herpes simplex (HSV), varisella-zoster virus, epstein barr virus (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve nadiren rubella gibi enfeksiyonların etkilerinden söz edilmektedir.[21-23] Göçmen gruplarda yapılan çalışmalarda virüsler ve iklim gibi çevresel faktörlerin kişinin bünyesel faktörleriyle -özellikle immün sistemiyle- etkileşerek etyolojide rol oynadıklarını düşündürmektedir.[24] Bu çalışmalar ve şizofreni prevalansının bazı coğrafi bölgelerde daha sık olması araştırmacıları çevresel faktörlere ve enfeksiyöz etyolojiye yönlendirmiştir.

Şizofreninin enfeksiyöz bir etyolojik zemini bulunduğu uzunca bir süredir savunulmuştur.[25,26] Bu görüş özellikle influenza ve von Economo ensefalitlerinin pandemilerinden sonra görülen psikoz benzeri tabloların artışıyla beraber daha fazla taraftar toplamıştır.[27,28] Gerek merkezi sinir sistemini tutan enfeksiyonlarda psikotik belirtilerin izlenebilmesi, gerekse şizofreni hastalarının annelerinde hamilelik döneminde izlenen enfeksiyonların sıklığı, şizofreni etiyolojisinde viral enfeksiyonlar başta olmak üzere intrauterin enfeksiyonların rolünü gündeme getirmiştir.

Hipotezi Destekleyen Bulgular

Şizofrenide doğum mevsiminin etkilerini araştıran pek çok çalışmada şizofrenin daha çok kış sonu ve bahar başında doğanlar arasında görülmesinin nedeni olarak mevsimsel özellikler taşıyan bazı viral enfeksiyonların, belki de doğum öncesi beyin gelişimi üzerinde etkili olarak ileride şizofreniye yatkınlık oluşturabileceği üzerinde durulmuştur.[20,29]

Bu konuda virüslerin rolü hakkındaki kanıtlarımız çeşitli kaynaklardan gelmektedir.

1. Hastaların çoğu kışın sonu veya baharın başında doğmuştur. Bu durum anne karnında oldukları ve viral hastalıkların zirve yaptığı sonbahar ve kış aylarına rastlar.[20]
2. İntrauterin hayatta iken viral epidemilerin yaşanması ile sonradan şizofreni gelişmesi esnasında ilişki vardır.[30]
3. Şizofreni yaygınlığı koşulların viral patojenlerin daha uygun bir zemin yaratan kalabalık şehirlerde daha fazladır.[31]
4. Seroepidemiolojik çalışmalar şizofreni hastaları veya annelerinde bazı virüs enfeksiyonlarının daha fazla olduğunu göstermiştir.[32]

Nöronların ve sinir sisteminin diğer yapılarının oluşumu, intrauterin dönemde, gelişmenin ikinci aşaması olan sinaps oluşumu ise yaşamın ilk yıllarında gerçekleşir. Çevresel uyarılar bu sinapsların bir kısmını korur ve geliştirirken kullanılmayan sinapslar yok olur.[33] Görülüyor ki insan davranışını belirleyen nöron ağlarının temel yapısı, genetik ve gelişimsel etkenlerle, erken gelişme döneminde çevresel etkenler tarafından belirlenmektedir. Gebeliğin özellikle ikinci trimesteri gibi erken dönemlerinde geçirilen viral enfeksiyonun plasentayı ve gelişmemiş kan beyin bariyerini geçen maternal antikoları indükleyebileceği ve antikoların fetal dokularla reaksiyona girerek hücre adhezyon molekülleri seviyesinde nöronların diğer nöronlarla bağlantıyı sağlamak üzere göç etmelerini etkileyerek işlevsel nöronal ağ oluşumunu engelleyebileceği düşünülmektedir.[34,35]

Virütik enfeksiyonlar erken gelişimsel dönemde merkezi sinir sisteminde enflamatuvar ve immunolojik süreçlerden kaynaklanan hasarlar oluşturabilirler.[8] Başlangıçta oluşan bir lezyonun ilerleyen süreçlerde beynin maturasyonunu etkileyerek daha ileri yaşlarda hastalığın çıkmasına olanak sağladığı ileri sürülmektedir.[5,36]

Madem ki şizofreni doğum öncesi ikinci ve üçüncü üç aylarda bir takım değişikliklerden kaynaklanıyor, neden klinik belirtiler ancak doğum sonrası ikinci onyılıda kendini göstermeye başlıyor? Bu soruyu yanıtlamaya yönelik spekülasyonlar, hastalığın klinik olarak başlamasına neden olan ek bir patolojinin ortaya çıkması ya da tetikleyici psikostresör bir etkenin varlığı üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu düşünceye göre şizofrenide, erken beyin gelişimindeki defektle bozulmuş nöral sistemler, postnatal beyin gelişimi tamamlanincaya dek (ki bu durum geç ergen ve hatta erken erişkinlik dönemlerine kadar devam eder), hem hatalı işlev belirti vermez hem de diğer sistemler bu hatalı işlevi telafi ederler.[5]

Şizofreni hastalığının etyolojisinde genetik etkenlerin önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, daha fazla genlerle

taşınan enfeksiyöz ajanlara yönelmiştir. Enfeksiyöz ajanların genler üzerinde vertikal geçiş yapabildiği ve birçok enfeksiyöz hastalıklara genetik yatkınlık olabildiği bilinmektedir.[37] Aynı zamanda laboratuvar hayvanlarında enfeksiyöz ajanların, beyin dopamin döngüsünü (turnover) bozabildiği bilinmektedir.[38] Dolayısıyla şizofreninin genetik ve enfeksiyon hipotezleri uyumsuzluk göstermemektedir.

Virüsler nörotropizmleri nedeni ile en çok ilgili enfeksiyöz ajanlar olarak görülür. Çünkü beyin dokusunda yıllarca latent kalabilirler, relaps ve remisyon gösterebilir, beyin hücrelerinde enzimatik olayları bozabilirler.[39] Bazı çalışmalar hamileliğin ikinci üç ayı sırasında influenza ile karşılaşılmasından sonra şizofreni sıklığında artış olduğunu göstermiştir.[40,41] Daha sonra yapılan çalışmalarda şizofrenik hastalarda artmış Herpes virüs antikorlarının bulunması ile dikkatler bu sınıf virüsler üzerine çekilmiştir.[42,43] Bu çift sarmallı DNA virüsleri, merkezi sinir sistemini infekte ettikten sonra, yıllarca konak hücrede latent kalabilirler ve periyodik olarak yeniden aktif hale gelebilirler.[43] Psikotik bozuklukların geçici iyilik dönemleri ile birçok alevlenmelerle gidişi, Herpes enfeksiyonlarını hatırlatmaktadır. Buna ilaveten enfeksiyöz mononükleozda olduğu gibi Herpes ensefalitleri için tanımlanmış belirtiler şizofreni belirtilerinden ayırt edilemeyecek kadar benzer olabilmektedir.[44]

Hipotezimiz perinatal dönemde geçirilen bu viral enfeksiyonların bir yandan kişiyi bağışık hale getirirken diğer yandan da şizofreniye yatkın hale getirdiği savunmaktadır. Latent virüs immünsupresyona neden olan bir stresör tarafından reaktif olabilir ve konakta özgül olmayan bir immün cevabı başlatabilir.[45] Buna görüşe göre psikotik epizod stres sonrası gelişen immünsupresyonun neden olduğu viral aktivasyonla başlıyor. Dopamin sistemi üzerinden ve fokal nöral eksitasyon ile psikotik belirtileri ortaya çıkartıyor.[46]

Her ne kadar bugüne kadar aktif viral replikasyona veya viral serolojiye yönelik yapılan tetkikler kalıcı ve kesin sonuçlar vermesede şizofrenlerde sağlıklı kontrollere göre serum antikor düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.[14] Psikotik hastaların serum ve BOS'larında bazı herpes sınıfı virüs antikorlarında yükselme bildirilmiştir.[43] Ayrıca sadece olgu örneklerinde olsa bile, persistan EBV enfeksiyonu ile (yüksek Anti EBV-VCA ile kanıtlanmış) şizofreni belirtilerinin alevlendiği gösterilmiştir.[44]

Şizofreni gelişen hastalarda kontrol popülasyonuna göre, viral ajanlara karşı oluşan antikor düzeylerinde aşırı artışın gösterilmesi; virüslerin oynadıkları rolün epidemiyolojik kanıtlarını desteklemektedir.[47,48]

Hipotezimize göre viral enfeksiyona cevap olarak gelişen bu antikorlar önceden tespit edilerek yüksek risk altındaki grup saptanabilir, gerekirse koruyucu tedavi başlanabilir ve erken müdahale imkânı sağlanarak hastalığın daha iyi prognoz göstermesi sağlanabilir.

Hipotezin Test Edilmesi

Hipotezin test edilebilmesi için geriye dönük ve ileriye dönük iki çalışmanın gerekli olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmalardan ilkinde; hastalık kayıtları düzenli tutulan ve süreç içerisinde şizofreni geliştirmiş kişilerin kayıtlarının geriye doğru incelenmesinde, viral patojenlere dirençli olduklarını, epidemiler döneminde bile hastalanmadıklarının saptanabileceğini düşünüyoruz. Nörogelişimsel bozukluk saptanan çocuklar, eğer viral epidemiler sırasında, viral hastalıklara yakalanmıyorlar ise; şizofreni hastalığına yakalanma yüksek riskini taşıyorlar demektir.

Diğer düşüncemiz; viral epidemiler sırasında şizofreni hastalar viral hastalıklara yakalanmıyor olsalar bile, viral patojenle temas etmekte, viral patojene karşı antikorlar geliştirmektedirler. Ancak viral hastalığı asemptomatik geçirmektedirler. Bu düşüncemiz de; epidemiler sırasında viral enfeksiyon hastalığına duçar olmayan şizofren hastaların kanlarında epidemiyeye sebep olan viral patojene karşı geliştirilmiş antikorların gösterilmesi ile ispatlanabilir. Bu yönde yapılacak ileriye dönük bir çalışma hipotezimizi destekleyecektir.

Sonuç

Yukarıda verilen bilgilerin ışığı altında düşünecek olursak; hamilelik döneminde, organogenezisin henüz tamamlanmadığı bir safhada; annenin geçirdiği virütik hastalıklar sonucu, hastalık etkeni virüsler plasenta bariyerini geçerek fetüs beyin dokusunda tahribat yapabilir. İkinci trimesterde kortikal nöronal migrasyonun geliştiği ve bu fazın aksamasiyla şizofreni predispozisyonunun ortaya çıktığı görüşü var. Viral proteinlerin endojen nöropeptidleri taklit edip, reseptörleri bloke ederek beyin işlevlerini aksattığı ve şizofreniyeye yol açtığı düşünülmüştür.

Anne karnında geçirilen viral enfeksiyonların yatkın kişilerde bağışıklığa neden olduğunu düşünüyoruz. Bu kişiler daha sonraki yaşamlarında viral etkenlere bağışıklık nedeniyle daha az hastalık geçiriyor, ya da bunlara karşı bağışık oluyorlar. Eğer genel olarak viral patojenlere karşı gelişen antikorları şizofreni hastalarında ele alıp değerlendirebilirsek, belki de hastalığın habercisi

olan bir biyolojik belirteci bulabilir ve bunu geniş örneklem gruplarında kullanabiliriz.

Kaynaklar

1. Baldi BF, Hoyer C, Novère N. Schizophrenic: forever young? *Genome Med* 2010; 2:32.
2. Hariri AG, Özer GU, Ceylan ME, Ceylan N, Yazan B, Önal O. Şizofreni etyolojisinde nörogelişimsel hipotez. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9:99-103.
3. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
4. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31 :672-696.
5. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009; 35:528-548.
6. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-669.
7. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 295:681-682.
8. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011; 198:173-175.
9. Lipska BK, Weinberger DR. A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotox Res*. 2002; 4:469-475.
10. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635-645.
11. Balım EÖ. Erken başlangıçlı şizofreni. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001; 4:60-70.
12. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lonnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia:evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003; 60: 239-258.
13. Barkus E, Stirling J, Hopkins R, Lewis S. The presence of neurological soft signs along the psychosis proneness continuum. *Schizophr Bull* 2006; 32:573-577.
14. Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Deicken RF, Justin D et al. Prenatal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166:683-690.
15. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* 1999; 33:513-521.
16. Keshavan MS, Hogarty GE. Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Dev Psychopathol* 1999;11:525-543.
17. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005; 10:434-449.
18. Lieberman AJ. *Textbook of Schizophrenia*. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2006.

19. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11:100-113.
20. Davies Q, Welham J, Chant D, Torrey EF, McQrath J. A systematic review and meta-analysis of northern hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003; 29:587-593.
21. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000; 157:438-443.
22. Hart DJ, Heath RG, Sautter FJ. Antiretroviral antibodies: implications for schizophrenia, schizophrenic disorders and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45:704-714.
23. Suvisaari JM, Haukka JK, Lonnqvist JK. Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings; evidence for the procreational habits hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158:519-525.
24. Harrison, G. Searching for causes of schizophrenia: The role of migrant studies. *Schizophr Bull* 1990; 16:663-671.
25. Goodall E. The exciting cause of certain states, at present classified under schizophrenia by psychiatrists, may be infection. *J Ment Sci* 1932; 78:746-755.
26. Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:131-145.
27. Selten JP, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, Morgan VA Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010; 36:219-228.
28. Brüne M, Schöbel A, Karau R, Faustmann PM, Dermietzel R, Juckel G et al. Neuroanatomical correlates of suicide in psychosis: the possible role of von Economo neurons. *PLoS One* 2011; 6:e20936.
29. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010; 167:261-280.
30. Manjunatha N. The current swine flu pandemic may provide some opportunity for future research of schizophrenia. *Indian J Med Res* 2010; 132:108-109.
31. Lewis, G, David A, Andreasson S, Allebeck P. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992; 340:137-140.
32. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:774-780.
33. Dora İ, Önal O, Ceylan ME, Kenar J, Kılınç E. Şizofreni ve doğum mevsimi ilişkisi. *Düşünen Adam* 2004; 17:5-20.
34. Pan W, Xiang S, Tu H, Kastin A. Cytokines interact with the bloodbrain barrier. In *Blood-Brain Barriers: From Ontogeny to Artificial Interfaces* (Eds R Derietzel, , M Nedergaard):247-264. Weinheim, Wiley-VCH, 2006.
35. Herz MI, Marder SR. Schizophrenia; *Comprehensive Treatment and Management*. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
36. Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 2009; 204:313-321.

37. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophr Res* 2008; 99:56-70.
38. Winterra C, Reutiman TJ, Folsom TD, Sohr R, Wolf RJ, Fatemi SH et al. Dopamine and serotonin levels following prenatal viral infection in mouse - implications for psychiatric disorders such as schizophrenia and autism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:712-716.
39. Sotelo J, Corona T. Multiple varicella zoster virus and relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2011; 2011:214763.
40. Boyd JH, Pulver AE, Stewart W. Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 1986; 12:173-185.
41. Short SJ, Lubach GR, Karasin AI, Olsen CW, Styner M, Rebecca C et al. Maternal influenza infection during pregnancy impacts postnatal brain development in the rhesus monkey. *Biol Psychiatry* 2010; 67:965-973.
42. Gotlieb- Stematsky T, Zonis J, Arlazorof A, Mozes T, Sigal M, Szekely AG. Antibodies to Epstein-Barr virus, herpes simpleks type 1, cytomegalovirus and measles virus in psychiatric patients. *Arch Virol* 1981; 67:333-339.
43. Torrey EF, Yolken RH, Winfrey CJ. Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients detected by enzyme immunoassay. *Science* 1982; 216:892-893.
44. Özçankaya R, Mumcu N, İstanbullu HO. Şizofrenili hastalarda herpes simpleks ve sitomegalovirus antikor düzeyleri : kontrollü bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10:201-204.
45. Gordon YJ, Aralulo-Cruz TP, Romanovski E, Ruziczka L, Balouris C, Oren J, et al. The development of an improved murine iontophoresis reactivation model for the study of H5V-1 Latency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986 ; 27:1230-1234.
46. Myles ME, Azcu AM, Nguyen NT, Reisch ER, Barker SA, Thompson HW et al. Bupropion (Zyban, Wellbutrin) inhibits nicotine-induced viral reactivation in herpes simplex virus type 1 latent rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311:640-644.
47. Solbrig MV, Koob GF, Fallon JH, Reid S, Lipkin WI. Prefrontal cortex dysfunction in Borna disease virus (BDV) infected rats. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 629-636.
48. Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev* 2005; 81:753-761.

Bülent Demirbek, Uzm.Dr., Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Adana; **Osman Özdemir**, Uzm.Dr., İpekyolu Devlet Hastanesi, Van

Yazışma Adresi/Correspondence: Bülent Demirbek, Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Adana, Turkey. E-mail: baccent2003@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol4/no3/

Çevrimiçi yayım / Published online 10 Haziran/June 10, 2012; doi:10.5455/cap.20120422
