

## Toxoplasma gondii, Ruh Sağlığı ve Şizofreni

### [Toxoplasma gondii, Mental Health and Schizophrenia]

#### ÖZET

Ruhsal sağlığın korunması ve geliştirilmesi Halk Sağlığı'nın önemli uğraş alanlarından birisidir. Özellikle, *Toxoplasma gondii*, Türkiye'de yaygın görülen paraziter-protozoal bir zoonoz olup, veteriner halk sağlığını yakından ilgilendirmektedir. Son yıllarda *T. gondii*'nin davranış değişikliklerine yol açabildiği, şizofrenide etyolojik bir faktör olarak rol oynayabileceği, intihar gibi durumlarda neden olabileceği yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemenin amacı, *T. gondii* epidemiyolojisi, ruhsal sağlığa etkileri (davranış değişiklikleri, intihar, vb.) ve şizofreni gelişimi ile ilgili çalışmaların sonuçları hakkında bilgi vermek ve halk sağlığının korunması için bazı öneriler sunmaktır.

#### SUMMARY

Protecting and promoting of mental health is one of the major application areas of public health. In particular, *Toxoplasma gondii*, which is a protozoal zoonosis common in Turkey, it is closely related to veterinary public health. In recent years, *T. gondii* can induce behavioral changes, may play a role in schizophrenia as an etiologic factor. Results of the recently performed studies shows that *T. gondii* may be a potential factor for some neuropathological changes in brain and suicide attemptation. The purpose of this review is to present the data on recent epidemiology of *T. gondii*, mental health effects (changes in behavior, suicide, etc.), the relationship between *T. gondii* and schizophrenia and offer some recommendations for protecting of public health.

Sibel Cevizci<sup>1</sup>,  
Ülken Tunga Babaoğlu<sup>2</sup>,  
Demet Güleç Öyekçin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.,

<sup>2</sup>Ahi Evran Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootekni AD., Kırşehir;

<sup>3</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD., Çanakkale

#### Anahtar Kelimeler:

*T. Gondii*, Şizofreni, Zoonoz, Ruh Sağlığı

#### Key Words:

*T. Gondii*, Schizophrenia, Zoonosis, Mental Health

#### Sorumlu yazar/

Corresponding author:  
Sibel Cevizci

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD. Terzioğlu Yerleşkesi, 17100-Çanakkale, Türkiye  
cevizci.sibel@gmail.com

Gönderme Tarihi/Date of Submission: 20.05.2012 . Kabul Tarihi/Date of Acceptance: 22.08.2012 DOI: 10.5455/pmb1-1337514352

#### GİRİŞ

Çeşitli enfeksiyon etkenleri ile yaşamın erken dönemlerinde karşılaşan bireylerde ileri yaşlarda şizofreni gelişebilmektedir. Özellikle influenza, polio, kızamık, Varicella-zoster, kızamıkçık ve *Herpes simplex* Tip 2 virusları çocukluk çağında merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen viral enfeksiyonlardan sorumludur. Son yıllarda ise bu etkenlerin yanı sıra, bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*'nin yetişkin bireylerde şizofreni veya diğer psikiyatrik hastalıklardan sorumlu olabileceği tartışılmaktadır (1-3). Şizofreni hastalarında CMV, *T. gondii*, HSV Tip 1, Tip 2 ve Tip 6, EBV, *Varisella zoster* gibi farklı enfeksiyon etkenlerinin rol oynadığı ileri sürülmektedir (4,5). Bu mikroorganizmaların (HSV, EBV, CMV ve HHV-6) başlıca ortak özellikleri organizmaya girerek latent döneme

geçmeleri ve uzun süre kalabilmeleridir. Bu etkenler arasında son yıllarda en sık araştırılan ve serum antikor düzeyleri yüksek düzeyde saptanan mikroorganizma *T. gondii*'dir. Özellikle ilk atak şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda serumda yüksek düzeyde *T. gondii* IgG antikorlarının varlığı gösterilmiştir (4, 6-8).

Şizofreni şiddetli, nöropsikiyatrik bir rahatsızlık olup etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Türkiye'de şizofreni epidemiyolojisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Binbay ve arkadaşlarına göre, risk faktörlerinin farklı disiplinleri içeren çalışmalarla araştırılması, bu faktörlerin biyolojik yönlerinin de sorgulanmasına yardımcı olabilir (9). Binbay ve arkadaşları, Hollanda, Almanya, Danimarka ve İsviçre'de yaşayan Türkiye kökenli

göçmenlerin dâhil edildiği araştırmaları incelemişlerdir. 1990-2010 yılları arasında yayımlanan bu makalelerin sistematik olarak değerlendirilmesi sonucunda Türkiye kökenli göçmenlerde, affektif olan ve olmayan tüm psikotik bozuklukların sıklığının yüz binde 38,5-44,9 ve şizofrenik bozukluklar sıklığının yüz binde 12,4-63,8 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların yaygınlığının binde 1,1-6,2 olduğu gözlenmiştir (10). Türkiye kökenli göçmenlerde araştırmaların yapıldığı ülkelerdeki yerlilere göre şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların daha yüksek olmasının nedenlerini sorgulamak için Türkiye'deki akrabaların ya da köken aldıkları yerleşim birimlerinde yaşayanlarla karşılaştırmaların yapılmasının yararlı olabileceği bildirilmiştir (10).

Alptekin ve arkadaşlarının çalışmasına göre şizofreni yaygınlığı erkeklerde, kırsal kesimde yaşayanlarda, üniversite öğrencilerinde, mahkûmlar da ve evsizler arasında daha yüksektir. Ayrıca hastane başvurularında da şizofreni oranının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Türkiye'de özellikle şizofreni etyolojisi ile ilgili çalışmalarda toksoplazma gibi zoonoz bir etkenin kırsal bölgelerde veya tarım ve hayvancılığın yoğun olduğu bölgelerde hastane başvurularına göre yapılacak epidemiyolojik çalışmalarla sorgulanması yararlı olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre nörotropik bir parazit olan *T. gondii* şizofreni gelişiminde rol oynayarak, davranış değişikliklerine, intihar girişimine ve beyin dokusunda nöropatolojik dejenerasyonlara yol açabilmektedir (12-17). Dünya nüfusunun üçte birinde bulunan *T. gondii*'nin birçok Avrupa ülkesinde intihar hızında artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (18). Bazı davranış bozukluklarının gelişiminde *T. gondii*'nin rolü olduğu aşikârdır. Ancak, patofizyolojik mekanizmalar, nöroimmunomodülasyon, nörotransmisyon ve bazı durumlarda gen-çevre etkileşiminin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (19). Türkiye'de şizofreni hastalarında *T. gondii* antikorlarını inceleyen çalışmalara göre IgG seropozitifliği %40 ile %66 arasında değişmektedir (20-22). Türkiye'de her bölgenin coğrafik ve sosyokültürel yapısı farklılık gösterdiği için *T. gondii* ile bulaşı etkileyen faktörler de çeşitlilik göstermektedir.

Bu yazıda *T. gondii* epidemiyolojisi hakkında bilgi verilmesi, son yıllarda yapılan ve *T. gondii*'nin şizofreni ile ilişkisini farklı açılardan sorgulayan çalışma sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

### **Toxoplasma gondii Epidemiyolojisi**

*T. gondii* dünya popülasyonunun üçte birini etkileyen protozoal bir parazittir ve gelişmekte olan ülkelerde yaygındır (23, 24). Başlangıç dönemindeki akut enfeksiyonu takiben, parazit latent döneme geçer. Yeme alışkanlığı ve kedilerle temasa bağlı olarak toplumun %80'i enfekte olabilir. *T. gondii* ile latent enfeksiyon insanlarda en yaygın görülen enfeksiyon olmasına karşılık, genellikle konjenital bulaşma hariç asemptomatiktir. Latent enfeksiyonların rodentlerde davranış değişikliğine neden olabildiği bildirilmiştir (24).

Zorunlu hücre içi bir protozoon olan *T. gondii*, insanları ve diğer sıcakkanlı canlıları enfekte eden, dünyada yaygın görülen bir parazittir. İnsanlara bulaş, kedilerin dışkılarıyla çevreye saçılan ookistlerin sindirilmesi veya enfekte hayvanların et ve et ürünlerinin yenilmesiyle olmaktadır. Bağışıklık sistemi sağlıklı olan bireylerde *T. gondii* enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak, AIDS gibi hastalıklara bağlı olarak bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde parazit hızla yayılarak, şiddetli hastalık tablosuna ve ensefalite neden olur. Edirne'de şehir merkezinde yaşayan 15-49 yaş arası kadınlarda yapılan bir çalışmada doğurganlık çağındaki yaklaşık her 3 kadından 2'sinin toksoplazmoz riski altında oldukları tespit edilmiştir (25). Konjenital toksoplazmoz riskinin önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması önemlidir. Ayrıca immun sistemi baskılanmış hastalarda da toksoplazmoz taramasının önemi belirtilmektedir (26, 27). Hamilelik sırasında kazanılan primer enfeksiyonlar ise fetusta zihinsel gelişim bozukluğuna, nöbet gelişimine, körlüğe ve ölüme neden olabilmektedir. Farklı ülkelerde *T. gondii* seroprevalansını araştıran çalışmalara göre *T. gondii* prevalansı küresel olarak yüksektir (28). *T. gondii*, Güney Amerika, Fransa, Türkiye ve Brezilya'da yaygın olup, özellikle kötü sosyoekonomik koşullarda yaşayan bireylerde hastalığın prevalansı yüksektir (29). Avrupa'da birçok ülkede *T. gondii* pozitifliği %54, ABD'de ise 12-49 yaş arası bireylerde %15,8'dir. Sağlık Bakanlığının zoonoz hastalıklarla ilişkili rehberine ve son yıllarda yapılan çalışmalara göre Türkiye'de toksoplazma seropozitiflik oranının %30-60 olduğu ve ortalama %40 düzeyinde seyrettiği belirtilmiştir (25,30). Grup C bildirim zorunlu hastalıklar listesinde yer alan toksoplazmoz, çocukların kontamine toprakla oynamaya başladığı ilk yıllarda serolojik olarak saptanmaya başlanmakta ve adolesan çağda %50-75'e kadar çıkmaktadır. Toplumdaki toksoplazma seroprevalansı, bölgelere, yüksek riskli gruplara göre değişkenlik göstermekte,

yaş arttıkça, sosyoekonomik koşullar düştükçe seroprevalansta artış saptanmaktadır (30). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *T. gondii* enfeksiyonu ile kanser gibi hastalıklar arasındaki ilişki de incelenmeye başlanmıştır (28,31-33).

Toksoplazmoz prevalansı, beslenme alışkanlığı, yaş, kırsal ya da kentsel yaşam gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Kore’de 1.265 hastadan elde edilen serum örneklerinde IgG antikor titresi ölçülmüş, Lateks aglutinasyon testi ile %6,6, ELISA ile %6,7 oranlarında seropozitiflik olduğu tespit edilmiştir. En yüksek seroprevalans 40-49 yaş arası grupta yer alan bireylerde gözlenmiştir. Klinik bilim dallarından elde edilen kayıtlara göre *T. gondii*’nin psikiyatri, oftalmoloji, acil tıp ve göğüs cerrahisi bölümlerinde tedavi gören hastalar arasında yüksek olduğu bildirilmiştir (28).

### **Toxoplasma gondii ve Şizofreni ilişkisi**

Şizofreni hakkında yapılan evvelki çalışmaların çoğu bakteri veya virus kaynaklı enfeksiyon etkenlerine ilişkindir. Ancak, *T. gondii* bir protozondur. *T. gondii* bazı şizofreni vakalarında potansiyel bir kaynak olarak gündeme gelmektedir. Hastalığın etyolojisinde rol oynayan faktörler, enfeksiyon zamanı, hastalığa neden olan *T. gondii* suşu, enfekte bireylerin genetik özellikleridir (31,32). *T. gondii*’nin şizofreni etyolojisinde rolü olduğu ve kalıtsal olarak aktarılabilen bazı özel genlere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu hipotezin geçerliliğini sınırlayan bazı faktörler mevcuttur. Bunlardan birincisi, şizofren bireylerde beyin dokusunda toksoplazma etkeninin gösterilmesindeki zorluktur. İmmun sistemi güçlü olan bireylerde de *T. gondii* beyin dokusunda az da olsa bulunabilmektedir. İkinci faktör ise, *T. gondii* ile enfekte çoğu bireyde şizofreni hastalığının gelişmemesidir (31,32).

Şizofreni ABD’de ve Avrupa’da yetişkin bireylerin %1’ini etkileyebilmektedir. Şizofreni hastalarında anti-toxoplazma IgG ve IgM antikor varlığını araştıran *T. gondii* ve şizofreni arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,20,34). Şizofreni hastalarında *T. gondii*’ye maruziyet riskinin arttığı gösterilmiştir, ancak maruziyet ilişkisi kanıtlanmamıştır. Genetik faktörlerle birlikte çevresel maruziyetler de bu hastalık riskini artırabilmektedir (35). Şizofreni hastalarında yapılan ve yaş, ırk, cinsiyet ve mortaliteyi etkileyebilecek diğer demografik faktörlerin kontrol edildiği bir çalışmada serolojik olarak etken pozitif bireylerde ölüm riski, etken

negatif şizofreni hastalarına göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur (35).

Meksika’da Psikiyatri Hastanesi’ne başvuran ve şizofreni tanısı alan hastalarda *T. gondii* IgG antikor düzeyi ve seroprevalansı kontrol grubuna göre 4 kat daha yüksek bulunmuştur (OR=4,44; %95GA: 1,49-13,37; p=0.003). *T. gondii* IgG düzeyi kontrol grubuna göre hastalarda 150 IU/ml’den daha yüksek saptanmıştır (%10 vs %2, p=0.02). *T. gondii* seropozitifliği kedi dışkısı temizleme öyküsü olan hastalarda ve basit şizofrenili hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (36). Prospektif kohort tipteki bir çalışmada *T. gondii* ile enfekte annelerde IgG antikor düzeylerine bakılarak şizofreni ve ilişkili bir hastalık gelişme riski incelenmiştir. Çalışma sonunda *T. gondii* IgG antikor düzeyi ile şizofreni spektrum bozuklukları arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. IgG antikor düzeyi yüksek olan annelerde rölatif risk, IgG antikor düzeyi düşük olan annelere göre 1,73 (%95 GA 1,12–2,62) bulunmuştur. Şizofreni açısından rölatif risk 1,68 (%95 GA 0,77–3,46) olarak saptanmıştır. Anneler IgG düzeylerine göre sınıflandırıldığında sadece en yüksek IgG düzeyine sahip olanlarda şizofreni spektrum bozuklukları gelişme riski anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (37). *T. gondii* spesifik IgG antikor düzeyi yüksek olan kadınlarda şizofreni spektrum bozuklukları gelişme riski de artmaktadır. Şizofreni veya şizoefektif bozukluk tanısı almış hastalarda yapılan bir çalışmada *Herpes simplex virüs tip 1* ve 2 (HSV1, HSV2) cytomegalovirus (CMV) ve *T. gondii* etkenlerine maruziyetin şizofrenide bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda CMV ve HSV1’in şizofrenide bozulmuş bilişsel fonksiyonlar ile ilişkili olduğu, buna karşılık *T. gondii* ve HSV2 maruziyetinin ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (38).

Şizofreni etyolojisinde enfeksiyon etkenlerinin rol oynadığı bildirilse de bu bilginin kesinliği halen belirsizliğini korumaktadır. Çünkü, şizofreni hastaları hospitalize edilme biçimleri veya sağlıklı olmayan yaşama davranışlarını gösterme eğilimleri nedeniyle yüksek düzeyde enfeksiyon riski altındadırlar. Wang ve arkadaşları Herpes virüslerine ve *T. gondii*’ye karşı gelişen serum antikor düzeyi ile psikozun subklinik belirtileri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Her iki enfeksiyon etkeni ile psikoz belirtileri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, buna karşılık Epstein-Barr Virus (EBV) seropozitif bireylerde psikozun pozitif dimensionun daha yüksek skorda olduğunu tespit etmişlerdir (39). Yolken ve

arkadaşları 2011 yılında yayımladıkları çalışmalarında 1308 hastada nörotropik enfeksiyon etkenleri [*Herpes simplex virus* tip 1 (HSV-1), *Herpes simplex virus* tip 2 (HSV-2), *Cytomegalovirus* (CMV) ve *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*)] ile bilişsel fonksiyon arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucunda HSV-1 IgG antikorları ile nörobilişsel performans puanı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, buna karşılık HSV-2, CMV ve *T. gondii* yönünden bir farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca HSV-1 maruziyeti ile sözel bellek, uyanıklık-tetikte olma hali ve bilgi işleme hızı puanları arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre şizofreni ilişkili bilişsel bozuklukların tedavisinde HSV-1'in rolünün daha iyi anlaşılması yararlı olabilir (5).

### ***Toxoplasma gondii*'nin Beyinde Etkileri**

*T. gondii* seropozitifliği yüksek olan psikiyatri hastalarında ve kontrol gruplarında riskli davranışların (çiğ et tüketimi, enfekte kedilerle temas, hijyen koşullarına dikkat etmeme, vb.) daha fazla olması enfeksiyon riskini artırmaktadır (40). *T. gondii* organizmaya girdiğinde bağırsak ve plasenta epitelyumundan geçerek dolaşımda bulunan makrofajlara ve dendritik hücrelere yerleşir. Bu hücreleri kullanarak beyin gibi hedef organ ve dokulara ulaşır. İn vitro çalışmalarda fare beyininde, *T. gondii*'nin mikroglia, astrosit ve nöronlarda invaze olduğu ve bu hücreler içinde parazitin kist forma dönüştüğü gösterilmiştir. İnsan kökenli nöron ve astrositlerin kullanıldığı bir diğer in vitro çalışmada da bu hücreler içinde parazitin kistik formu gösterilmiştir (41).

Brown ve arkadaşlarının 63, Mortensen ve arkadaşlarının 71 şizofreni hastası ile yaptıkları vaka çalışmalarında doğumdan sonraki birkaç gün içinde bebeklerden alınan kan-maternal serum örnekleri kullanılmıştır (1,2). Her iki çalışmada da Toksoplazma IgG ve IgM antikor titreleri ölçülmüştür. Brown'un çalışmasında alınan serum örnekleri maternal orijinli iken, Mortensen'in çalışmasında serum örnekleri, birkaç günlük yenidoğandan alınmıştır. Bu örneklerde, IgG plasentayı geçtiği için maternal orijinli kabul edilmiştir. Maternal IgG'nin çocuklarda bir aylık yarılanma ömrü vardır, enfekte yenidoğanda ise sadece 3 aylık iken *T. gondii*'ye spesifik IgG'ler sentezlenmeye başlar. Her iki çalışmada da, IgG varlığı annenin hamileliği süresince enfekte olduğunu göstermez, sadece örnekler alınmadan önceki herhangi bir zaman diliminde enfekte olmuş

olabileceğini gösterir. Danimarka çalışmasında ise artmış IgM titresi çocuğun enfekte olduğunu göstermiştir (1). Maternal Toksoplazma IgG düzeyleri ile şizofreni arasındaki ilişkiye göre yüksek IgG antikor titresine sahip kadınlar latent enfeksiyon geçirebilmektedir.

Dolaşımda bulunan anti-*T. gondii* IgG'ler, bazı paraneoplastik MSS bulgularının oluşmasına benzer bir patolojik mekanizmaya neden olabilmektedir. Bu psikiyatrik semptomlar, tümöre özgü antikorların düzeyi ile ilişkilidir. Tümör, normal şartlarda sadece beyinde eksprese edilen proteinleri sentezler. Bu proteinler, immünolojik olarak beyin dokusu dışında üretildiği zaman immün sistem tarafından yabancı bir madde olarak tanımlanır (42). Otoantikorlar bilinci, duygudurumu, davranışı ve tutumu etkileyebilmekte, kısmen N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanarak sistemik lupus eritematozusta olduğu gibi MSS patolojik değişikliklerinde rol oynayabilmektedir (43-45). Buna benzer muhtemel bir mekanizma da anti-*T. gondii* IgG antikorları ile şizofreni gelişiminde düşünülebilir.

Tedla ve arkadaşları, şizofrenili, bipolar bozukluklu ve sağlıklı bireylerde yaptıkları bir seroprevalans çalışmada toplam 495 serum örneğinde *T. gondii*, CMV, HSV-1 ve HSV-2 IgG düzeylerini değerlendirmişlerdir. *T. gondii* seroprevalansı kontrol grubuna kıyasla, şizofrenili bireylerde 4,7 kat, bipolar bozukluklu bireylerde ise 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada CMV IgG antikor düzeyi de kontrol grubuna göre şizofrenili ve bipolar bozukluklu bireylerde anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Çalışmada ayrıca 25 yaşın altında olanlarda CMV IgG antikor düzeyi kontrol grubundakilere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda araştırmacılar, *T. gondii* ve CMV'nin bazı şizofreni ve bipolar bozukluklu vakalardan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak, psikozu yeni başlamış olan bireylerde de serum ve beyin omurilik sıvısı örneklerinde bu enfeksiyon etkenlerine karşı gelişen antikorları inceleyen çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (46).

### ***T. gondii*'nin şizofreni oluşumundaki nedensel mekanizmaları konusunda farklı hipotezler mevcuttur:**

Yüksek IgG antikor titresine sahip kadınlarda latent enfeksiyonlar gelişebilmektedir. *T. gondii* gibi şizofreni için risk faktörü olan enfeksiyon etkenlerinin muhtemel bir mekanizması da immün sistemin erken yanıt oluşturmasıdır. Bu durum, bazı

hastalarda MSS'de NMDA'ya antagonistik özellik gösteren kunarik asidin birikimine yol açarak, davranış bozukluklarına ve psikotik semptomlara neden olabilmektedir (47). Maternal IgG varlığı, çocuğun doğum sonrası *T. gondii*'ye maruz kalma olasılığını artıran belirli bir yaşam tarzını da göstermektedir. Serolojik olarak pozitif kadınlar, *T. gondii* ile yemek pişirme sırasında gıda kaynaklı enfekte olmuş olabilirler veya çocukları enfeksiyonu taşıyan son konak olan kedilerle temasta bulunmuş olabilir.

Bir başka maternal enfeksiyon etkeni olan sitomegalovirus da (CMV) beyin dokusunda değişikliklere yol açabilmektedir. Uterusun CMV ile enfekte olması NMDA reseptörü sentezinin azalmasına neden olur (48). Bu reseptör, beynin normal gelişimi ve hipokampus gelişimi için oldukça önemlidir (49). *T. gondii* enfekte erişkin bir fare modelinde akut enfeksiyonda homovanilik asit düzeyini %40, kronik enfeksiyonda ise dopamin düzeyini %14 artırarak nörokimyasal değişikliklere neden olabilmektedir (1,50). Benzer bir mekanizma, maternal kazanılan *T. gondii* etkeninin yeniden aktive olmasıyla da gelişebilir. *T. gondii*'ye karşı oluşan maternal antikolar, benzer mekanizmalarla yayılarak diğer enfeksiyon etkenleri ile maruziyet riskini de artırabilir.

Bununla birlikte parazitlerin genellikle kendi yaşamsal ihtiyaçları doğrultusunda konakta nörokimyasal mekanizmalarını değiştirerek, patolojik ve immünolojik reaksiyonlara yol açtığı ve davranış fonksiyonlarını etkileyebildiği bilinmektedir (51). Deneysel çalışmalar, *T. gondii* ile enfekte farelerin psikomotor fonksiyonlarının bozulduğunu göstermiştir (52). Parazit ara konak olan bir kemirgenden son konağı olan kediye geçmek ve yaşam siklusunu tamamlamak için kemirgen davranışını değiştirebilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada trafik kazası yaşayan sürücüler arasında *T. gondii* antikoları insidansı da yüksek bulunmuştur. 185 sürücü arasında *T. gondii* IgG antikor düzeyi %24,3, IgM antikoları %3,2, benzer yaştaki kontrol grubunda ise IgG antikor düzeyi %6,5, IgM antikor düzeyi ise %0,5 bulunmuştur (53).

*T. gondii* genomunun dopamin ve/veya serotonin biyosentezini direkt olarak etkileyebilen iki aromatik aminoasit hidroksilaz içerdiği bilinmektedir (54). *T. gondii* rodentlerde dopamin düzeyini artırmaktadır. Dopamin alımını seçici olarak inhibe ederek, diferansiyel olarak enfekte olan ve olmayan rodentlerin davranışını değiştirebilmektedir (55). Toksoplazma veya CMV ile enfekte bireylerde

gözlenen düşük düzeydeki yenilik arayışının ventral orta beyinde yüksek dopamin düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (24,56,57). *T. gondii*'nin dopamin düzeyini nasıl artırdığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinlerin artışına bağlı olarak dopamin enflamasyon sırasında salınmaktadır (58,59). Beyinde mezolimbik ve mezokortikal bölgelerde oluşan dopamin dengesizliği, şizofreni gelişiminde rol oynayabilir (24,60).

Flegr'a göre, testesteron düzeyindeki farklılık *T. gondii* ile enfekte olan bireylerde gözlenen davranış değişikliklerinden sorumlu olabilir. *T. gondii* ile enfekte bireylerin testesteron seviyeleri daha yüksek düzeydedir. Steroid hormonlarının yüksek olması zayıf hücrel bağışıklık ile ilişkilidir. Testesteron seviyesi yüksek olan bireylerde, toksoplazma enfeksiyonu riski daha yüksek olup, bu durum bağışıklık sisteminin de zayıflamasına neden olabilir. Davranış değişiklikleri, testesteronda organizmanın çoğalması sonucu oluşan yan etkilere bağlıdır ve konağın hücrel bağışıklığını zayıflatmaktadır. Böylece organizmanın konakta yaşama şansı da artmaktadır (24). Davranış değişikliklerinin nörofizyolojik mekanizmaları ve etkileri ise halen tartışılmaktadır. Webster'e göre, *T. gondii*'nin rodent davranışlarını nasıl değiştirdiği bilinmemektedir. Ancak potansiyel rolü olabilecek mekanizmalar histopatolojik, immünolojik ve/veya nöromodülatör değişikliklerdir (61). Patolojik değişiklikler, tek başına düşünülmesi de vakaların çoğunda gözlenmekte ve beynin kist içeren bölümlerinde multifoküler lezyonlar ve histopatolojik değişiklikler tanımlanmaktadır. Bu değişiklikler, perivasküler yapılar da yangıya bağlı granülomatöz değişimler, nekrotik dokuların yaygınlığı, bunları izleyen veziküler oklüzyonlar ve sklerozdur (61). Potansiyel immünolojik mekanizma da önemlidir. Çünkü dirençli fare modellerinde (latent toksoplazmoz), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-10 (IL-10) sitokinleri artmış mRNA düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Beyinde oluşan bu lokal immün yanıt, sitokin düzeylerini değiştirebilen ve böylece nöromodülatör düzeyleri etkileyen *T. gondii*'nin inaktif durumda iken hareketsiz kalmasını sağlamaktadır (57,61,62). Nöromodülasyon, *T. gondii*'nin kısmen de olsa konak davranışını nasıl değiştirdiğini gösteren ideal bir mekanizmadır. Uyarıcı bir model olarak kedi-fare oyununun kullanıldığı, anksiyetenin nörolojisini inceleyen çalışmalarda amigdalada anksiyojenik NMDA reseptörlerinin ve/veya serotonin antagonistleri salınımının bloke olması, farenin kediye korkusuzca

yaklaşmasına neden olmaktadır (63,64). Aynı olay, *T. gondii* ile enfekte farelerde de gözlenmektedir. *T. gondii* ile enfekte olan ve olmayan fareler arasında homovanilik asit, norepinefrin ve özellikle dopamin düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (65). Hücre kültüründe yapılan deneysel çalışmalarda şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan bazı antipsikotik ilaçların *T. gondii* replikasyonunu inhibe edebileceği gösterilmiştir (65-67). Goodwin ve arkadaşlarının çalışmasında haloperidolün ve klozapinin etkinliği ölçülemezken, flufenazin, trifluperazin ve tioridazin *T. gondii* RH suşunun taşıyıcıları üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir (66). Buna karşılık, Jones-Brando ve arkadaşlarının çalışmasında *T. gondii* gelişimini in-vitro ortamda en iyi inhibe eden ajanların haloperidol ve valproik asit olduğu saptanmıştır (67). Dopamin D2 antagonisti olan haloperidol, güçlü terapötik etkisini kombine kullanımlarda dopamin düzeylerini direkt veya dolaylı olarak azaltarak, *T. gondii* replikasyonunu inhibe etmesi ve enfekte bireylerin davranışlarını normalleştirilmesiyle göstermektedir.

Parazit ile ilişkili potansiyel faktörlerden biri, enfeksiyon kaynağı olup, özellikle ookist veya doku kisti formlarından hangisinin sindirim yoluyla alındığı önemlidir. Bu iki kaynağın da hastalığın prognozunu ve sonucunu nasıl etkilediği kesin olarak bilinmemektedir. Bir diğer faktör ise maruz kalınan *T. gondii* dozudur. Tekli ya da çoklu maruziyetler de enfeksiyonun gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Özellikle CMV gibi diğer nörotropik ajanlarla oluşan koenfeksiyonlarla *T. gondii* arasında potansiyel bir etkileşim, hastalığın prognozunda etkili olabilmektedir. Dünyada en yaygın olan *T. gondii* suşlarında tip I, II ve III (tüm suşların %94'ünde izole edilmiş) olmak üzere üç farklı genotip varlığı bildirilmiştir (61,68). Şizofreni gelişimi ve Toksoplazma arasındaki mekanizmaların incelenmesiyle birlikte *T. gondii* suşlarının genotip özellikleri, parazitlerin konak davranışı üzerinde türler ve bireyler arasında karşılaştırmalı etkisi de araştırılırsa önemli sonuçlar elde edilebilir.

Toksoplazma ve şizofreni arasında nedensel ilişkinin açıklanması, *T. gondii* enfeksiyonunu önleyici (aşı uygulamaları), baskılayıcı ilaçların üretilmesine, tedavi yöntemlerinin bu yönde değiştirilmesine ve böylece şizofreninin klinik semptomlarında iyileşme sağlanmasına yardımcı olabilir. Bir bakteri olan *H. pylori*'nin mide ülseri etkeni olduğunun gösterilmesi ile tedavi yöntemlerinin ve kullanılan ilaçların da değişmesi, *T. gondii* enfeksiyonuna benzer bir müdahaledir

(30,31). Klinik uygulamalarda şizofreni tedavisinde çeşitli yöntemler ve antitoksoplazma ilaçları kullanılmakta olup, tedavi desteği olabilecek diğer yöntemlerin de geliştirilmesi planlanmaktadır.

## **SONUÇ VE ÖNERİLER**

Literatür incelemesinde de görüldüğü gibi *T. gondii* ile şizofreni arasında bir nedensel ilişkinin olup olmadığı sorusu, toplum tabanlı bir tarama sonucunda *T. gondii* seropozitif olan bireylerin en az 5-10 yıl gibi bir süre izlenmesi ve bu süreçte psikiyatrik yönden değerlendirilmesi sonucu mümkün olabilecektir. Bu tip prospektif kohort çalışmalar personel ve maliyet yönünden kolaylıkla yapılamamaktadır.

Tarım ve hayvancılığın geçim kaynağı olduğu birçok bölgede özellikle hastane başvurularına ve şizofreni tanılarına göre *T. gondii* seroprevalans çalışmaları yapılabilir. Türkiye'de *T. gondii*'nin endemik olduğu bölgelerde araştırılması, sağlık personeli tarafından tanı ve teşhiste zoonoz bu etkenin göz ardı edilmemesi toplum sağlığının korunması için şarttır. Şizofreni hastaları ile psikiyatrik bir sağlık sorunu olmayan bireylerin *T. gondii* ile ilişkili risk faktörleri yönünden karşılaştırılması ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre *T. gondii* ile bulaşta rol oynadığı düşünülen risk faktörlerine maruziyetin araştırılması elbette önemli veriler sunabilir. Ancak, etken ile hastalık arasında nedensel bir ilişkinin varlığı, *T. gondii* seropozitif olan ve psikiyatrik bir sağlık sorunu olmayan bireylerin prospektif olarak takip edilmesi ile gösterilebilir.

Özellikle günümüzde izlenmesi kolay ve zorunlu olan gebelerin takibi sırasında *T. gondii* varlığının ve risk faktörlerinin araştırılması, bölge halk sağlığının korunması için son derece önemlidir. Aynı süreçte kedi ve köpeklerde de serolojik yöntemlerle *T. gondii* taramaları yapılmalıdır. Elde edilecek veriler, coğrafi bilgi sistemleri ile kayıt altına alınmalı, riskli bölgeler belirlenmeli, bu bölgelerde yaşayan risk altındaki bireyler (öncelikle hamile kadınlar, çocuklar, psikiyatrik sağlık sorunları olan bireyler) sürekli olarak izlenmeli ve sağlıklı yaşama biçimi davranışları, kişisel ve çevresel hijyen konularında eğitimler verilmelidir. *T.gondi* tanısının atlanmaması için sağlık personeline de bu konudaki farkındalık ve sorumluluk yapılacak hizmet içi eğitimlerle hatırlatılmalıdır.

*T. gondii* gibi şizofreni etyolojisinde önemli bir risk faktörü olduğu düşünülen zoonozlarla mücadelede ve korunmada, veteriner temel sağlık hizmetlerinin kırsal ve kentsel alana yönelik olarak ayrı ayrı ele alınıp planlanması gerekmektedir. Kent merkezlerinde yaşayanların *T. gondii* ile enfekte olma riskini birinci sırada kedi besleme, kedi dışkısını temizleme, sokak kedileri ile temas gibi değişkenler artırırken; kırsal alanda yaşayan ve geçim kaynağı tarım ve hayvancılık olan bireylerde bu riskler, hayvansal ürünlerin kontaminasyonu, çiğ et ve et ürünlerinin tüketimi, genel hijyen koşullarının ve su hijyeninin yetersiz olması gibi faktörlerdir. Bu nedenle yapılacak sağlık eğitimlerinin bu hedef gruplardaki sosyodemografik ve çevresel özellikler dikkate alınarak planlanması daha etkili ve faydalı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sørensen TL, Hougaard D, Yolken RH. Early Infections of *Toxoplasma gondii* and the Later Development of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 741–744.
2. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 774–780.
3. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006; 32(2): 200-2.
4. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, et al. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 254: 4–8.
5. 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.
6. Wang HL, Wang GH, Li QY, Shu C, Jiang MS, Guo Y. Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 114(1): 40-48.
7. Bachmann S, Schröder J, Bottmer C, Torrey EF, Yolken RH. Psychopathology in first-episode schizophrenia and antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Psychopathology.* 2005; 38(2): 87-90.
8. Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, Yolken R, Li Y, Weber NS. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. *Am J Psychiatry.* 2008; 165(1): 99-106.
9. Binbay T, Ulaş H, Alptekin K. Şizofreni Epidemiyolojisine Türkiye'den Katkı Yapmak: Nasıl ve Neden? *Klinik Psikiyatri.* 2010; 13(Ek 1): 9-15.
10. Binbay T, Ulaş H, Alptekin K, Elbi H. Batı Avrupa Ülkelerinde Yaşayan Türkiye Kökenli Göçmenlerde Psikotik Bozukluklar: Sıklık, Yaygınlık ve Başvuru Oranları Üzerine Bir Derleme. *Türk Psikiyatri Derg.* 2012; 23(1): 53-2.
11. Alptekin K, Ulaş H, Akdede BB, et al. Prevalence and risk factors of psychotic symptoms: in the city of Izmir, Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2009; 44: 905-910.
12. Okusaga O, Langenberg P, Sleemi A, et al. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011; 133(1-3): 150-155.
13. Horacek J, Flegr J, Tintera J, et al. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: Voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry.* 2011 May 23. [Epub ahead of print]
14. Ahmad D, Mehdi S, Sayed HH, Sayed AK, Shirzad G. Serological survey of *Toxoplasma gondii* in schizophrenia patients referred to Psychiatric Hospital, Sari City, Iran. *Trop Biomed.* 2010; 27(3): 476-482.
15. Zhu S. Psychosis may be associated with toxoplasmosis. *Med Hypotheses* 2009; 73(5): 799-801.
16. da Silva RC, Langoni H. *Toxoplasma gondii*: host-parasite interaction and behavior manipulation. *Parasitol Res.* 2009; 105(4): 893-898.
17. Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol.* 2009; 31(11): 706-715.
18. Ling VJ, Lester D, Mortensen PB, Langenberg PW, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* seropositivity and suicide rates in women. *J Nerv Ment Dis.* 2011; 199(7): 440-444.
19. Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ. Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders--overview of evidence and mechanisms. *Folia Parasitol (Praha).* 2010; 57(2): 105-113.

## TAF Preventive Medicine Bulletin, 2013: 12(2)

20. Cetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namli MN. Anti-Toxoplasma gondii Antibodies in Patients With Schizophrenia—Preliminary Findings in a Turkish Sample. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 789–91.
21. Tamer GS, Dundar D, Yalug I, Caliskan S, Yazar S, Aker A. The schizophrenia and Toxoplasma gondii connection: infectious, immune or both? *Adv Ther.* 2008; 25(7): 703-709.
22. Yuksel P, Alpay N, Babur C, 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.
23. Gökçe C, Yazar S, Bayram F, Gündoğan K. Toxoplasma gondii Antibodies in Type 1 Diabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2008; 28: 619-22.
24. Flegr J. Effects of Toxoplasma on Human Behavior. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 757–60.
25. Tansel Ö, Ekuklu G, Kunduracılar H, Eker A, Yuluğkural Z, Yüksel P. Edirne’de doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazmoz seroepidemiolojisi ve teorik konjenital toksoplazmoz insidansının belirlenmesi: Toplum tabanlı bir çalışma. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009; 29(1): 84-90.
26. Can ÖS, Yalçın Ş, Memikoğlu O, Özgencil E, Oba Ş, Tulunay M, et al. A Trojan Horse in Intensive Care Unit: Toxoplasma gondii. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2012; 32(1): 120-3.
27. Kaptan F, Örmen B, Türker N, El S, Ural S, Vardar İ, et al. Retrospective Evaluation of 128 Cases Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2011; 31(3): 525-33.
28. Shin DW, Cha DY, Hua QJ, Cha GH, Lee YH. Seroprevalence of Toxoplasma gondii Infection and Characteristics of Seropositive Patients in General Hospitals in Daejeon, Korea. *Korean J Parasitol.* 2009; 47(2): 125-130.
29. Ajioka JW, Soldati D. Toxoplasma-Molecular and Cellular Biology. Norfolk, UK. Horizon Bioscience. 2007; 37-58.
30. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Zoonotik Hastalıklar Hizmet İçi Eğitim Modülü. Ankara, 2011. S.167. ISBN: 978-975-590-328-326.  
<http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Zoonotik%20Hastalıklar%20Katilimci%20Kitabi.pdf> [Erişim tarihi: 17.01.2012]
31. Torrey EF, Yolken RH. Editors’ Introduction: Schizophrenia and Toxoplasmosis. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 727–728.
32. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to Toxoplasma gondii in Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 729–736.
33. Yuan Z, Gao S, Liu Q, Xia X, Liu X, Liu B, Hu R. Toxoplasma gondii antibodies in cancer patients. *Cancer Lett.* 2007; 254: 71-4.
34. Yolken RH, Bachmann S, Rouslanova I, et al. Antibodies to Toxoplasma gondii in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 842–844.
35. Dickerson F, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. Toxoplasma gondii in individuals with schizophrenia: Association with clinical and demographic factors and with mortality. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 737–740.
36. Alvarado-Esquivel C, Urbina-Álvarez JD, Estrada-Martínez S, Torres-Castorena A, Molotla-de-León G, Liesenfeld O, Dubey JP. Toxoplasma gondii infection and schizophrenia: a case control study in a low Toxoplasma seroprevalence Mexican population. *Parasitol Int.* 2011; 60(2): 151-155.
37. Pedersen MG, Stevens H, Pedersen CB, Pedersen BN, Mortensen PB. Toxoplasma Infection and Later Development of Schizophrenia in Mothers. *Am J Psychiatry.* 2011; 168(8): 814-821.
38. Shirts BH, Prasad KM, Pogue-Geile MF, Dickerson F, Yolken RH, Nimgaonkar VL. Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 106(2-3): 268-274.
39. Wang H, Yolken RH, Hoekstra PJ, Burger H, Klein HC. Antibodies to infectious agents and the positive symptom dimension of subclinical psychosis: The TRAILS study. *Schizophr Res.* 2011; 129(1): 47-51.
40. Hinze-Selch D, Da’ubener W, Eggert L, Erdag Ş, Stoltenberg R, Wilms S. A Controlled Prospective Study of Toxoplasma gondii Infection in Individuals With Schizophrenia: Beyond Seroprevalence. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 782–788.
41. Vern B. Carruthers and Yasuhiro Suzuki. Effects of Toxoplasma gondii Infection on the Brain. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 745–751.



42. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol.* 2006; 33: 270–298.
43. Sakic B, Kirkham DL, Ballok DA, et al. Proliferating brain cells are a target of neurotoxic CSF in systemic autoimmune disease. *J Neuroimmunol.* 2005; 169: 68–85.
44. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2001; 7: 1189–1193.
45. Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 678–683.
46. Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Serum antibodies to *Toxoplasma gondii* and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J.* 2011; 49(3): 211–220.
47. Müller N, Schwarz MJ. Immunology in schizophrenic disorders. *Nervenarzt.* 2007; 78(3): 253–256.
48. Kosugi I, Kawasaki H, Tsuchida T, Tsutsui Y. Cytomegalovirus infection inhibits the expression of N-methyl-D-aspartate receptors in the developing mouse hippocampus and primary neuronal cultures. *Acta Neuropathol (Berl).* 2005; 109: 475–82.
49. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol.* 2004; 190(Suppl 1): 8–21.
50. Stibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol.* 1985; 79: 153–157.
51. Över L, Aksoy Ü. Parazitler canlıların davranışları üzerine etkili mi? *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2006; 20(2): 115–123.
52. Hrdá S, Votyčka J, Kodym P, Flegr J. Transient nature of *Toxoplasma gondii*-induced behavioral changes in mice. *J Parasitol.* 2000; 86: 657–63.
53. Yereli K, Balcioglu IC, Ozbilgin A. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accidents in Turkey? *Forensic Sci Int.* 2006; 163: 34–7.
54. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. Neuropsychiatric disease and *Toxoplasma gondii* infection. *Neuroimmunomodulation.* 2009; 16(2): 122–33.
55. Skalova A, Frynta D, Kodym P, Flegr J. The role of dopamine in *Toxoplasma*-induced behavioural alterations in mice: an ethological and ethopharmacological study. *Parasitology.* 2006; 133: 525–35.
56. Flegr J, Preiss M, Klose J, Havlicek J, Vitakova M, Kodym P. Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? *Biol Psychol.* 2003; 63: 253–268.
57. Novotna M, Hanusova J, Klose J, et al. Probable neuroimmunological link between *Toxoplasma* and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host. *BMC Infect Dis.* 2005; 5: 54.
58. Alonso R, Chaudieu I, Diorio J, Krishnamurthy A, Quirion R, Boksa P. Interleukin-2 modulates evoked release of [<sup>3</sup>H]dopamine in rat cultured mesencephalic cells. *J Neurochem.* 1993; 61: 1284–1290.
59. Petitto JM, McCarthy DB, Rinker CM, Huang Z, Getty T. Modulation of behavioral and neurochemical measures of forebrain dopamine function in mice by species-specific interleukin-2. *J Neuroimmunol.* 1997; 73: 183–90.
60. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science.* 2002; 296: 692–695.
61. Webster JP. The Effect of *Toxoplasma gondii* on Animal Behavior: Playing Cat and Mouse. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3): 752–756.
62. Arsenijevic D, Girardier L, Seydoux J, Chang HR, Dulloo AG. Altered energy balance and cytokine gene expression in a murine model of chronic infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Physiol.* 1997; 272: 908–917.
63. Adamec RE, Burton P, Shallow T, Budgell J. NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like behavior produced by the stress of predator exposure—implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Physiol Behav.* 1999; 65: 723–737.

**TAF Preventive Medicine Bulletin, 2013: 12(2)**

64. Blanchard RJ, Blanchard DC, Rodgers J, Weiss SM. The characterization and modelling of antipredator defensive behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 1990; 14: 463–472.
65. Webster JP, Lamberton PHL, Donnelly CA, Torrey EF. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-protozoan medication on *T. gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proc Biol Sci.* 2006; 273: 1023–30.
66. Goodwin DG, Strobl JS, Lindsay DS. Evaluation of five antischizophrenic agents against *Toxoplasma gondii* in human cell cultures. *J Parasitol.* 2011; 97(1): 148-151.
67. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res.* 2003; 62(3): 237-244.
68. Boothroyd JC, Grigg ME. Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease? *Curr Opin Microbiol.* 2002; 5: 438–442.