

Şizofrenili Hastalarda Herpes Simpleks ve Sitomegalovirus Antikor Düzeyleri : Kontrollü Bir Çalışma

Dr. Ramazan Özcankaya, Dr. Nihal Mumcu, Dr. H. Okan İstanbullu¹

ÖZET:

SİZOFRENİLİ HASTALARDA HERPES SIMPLEX VE SİTOMEGALOVİRUS ANTİKOR DÜZEYLERİ: KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Amaç: Bu çalışmada şizofrenili hastalarda herpes simpleks ve sitomegalovirus antikor seviyelerini belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya psikiyatri polikliniğine ard arda başvuran, DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılayan 39 hasta dahil edildi. Kontrol grubu, psikiyatrik ve tıbbi yönden sağlıklı 30 bireyden oluşturuldu. Bunlar, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile uyumlu idi.

Hasta ve kontrol grubunun herpes simpleks tip 1 (HSV-1), herpes simpleks tip 2 (HSV-2) ve sitomegalovirus (CMV)'ye karşı gelişen serum IgG antikorları ELISA yöntemi ile bakıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında serum immunglobulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Bulgular: İki grup hem doğum mevsimi dağılımı ve hem de anne sütü ile beslenme süreleri açısından da karşılaştırıldı. Doğum mevsimi dağılımı yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anne sütü ile beslenme süreleri açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tartışma: Bu çalışmanın sonuçları, şizofrenide, herpes simpleks ve sitomegaloviruslarla ilgili viral etyolojiyi desteklemediği gibi aynı zamanda dolaylı bir viral etyoloji hipotezi olan belli doğum mevsimi ve şizofreniye özel bir anne sütüyle beslenme durunu da desteklemediğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: şizofreni, herpes virüs, immunglobulin G

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:201-204

SUMMARY:

HERPES SIMPLEX AND CYTOMEGALOVIRUS ANTIBODY LEVELS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS: A CONTROLLED STUDY

Objective: In this study, examination of herpes simplex and cytomegalovirus antibody levels in patients with a diagnosis of schizophrenia was aimed.

Method: Thirty-nine consecutive patients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia, examined by our psychiatry clinic were studied. Control subjects consisted of thirty medically and mentally healthy persons. They were matched by age and sex to patients.

Serum immunoglobulin G antibody levels to herpes simplex type 1, herpes simplex type 2 and cytomegalovirus were examined by using ELISA in both patients and controls. No significant differences were statistically demonstrated between the immunoglobulin levels of patients and controls.

Results: Both the seasonal distribution of births of two groups and the duration of their breast-feeding were compared. No significant differences were statistically demonstrated between the seasonal distribution of births of schizophrenic and control groups. In addition, there were no statistically significant differences between the duration of their breast-feeding in both groups.

Conclusions: As well as the study results don't support both herpes simplex and cytomegalovirus etiology in schizophrenia, they also don't support the seasonal distribution of births and breast-feeding special to schizophrenia as a hypothesis of an indirect viral etiology.

Key words: schizophrenia, herpes virus, immunoglobulin G

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:201-204

GİRİŞ

Şizofreninin etyolojisinde virüs enfeksiyonları ve diğer mikrobiyal ajanların rol oynadığını düşündürebilecek bulgular vardır (1). Virüslerin rolü hakkındaki kanıtlarımız çeşitli kaynaklardan gelmektedir. Pek çok çalışmada gösterildiği gibi; doğum mevsimi majör belirleyicidir (2,3). Genel olarak bulaşıcı viral enfeksiyonların yaygın olduğu kış ve bahar aylarında doğmuş kişilerde şizofreni daha yüksek oranda görülmektedir (4).

Şizofreni gelişen hastalarda kontrol populas-

yonuna göre, viral ajanlara karşı oluşan antikor düzeylerinde aşırı artışın gösterilmesi; virüslerin oynadıkları rolün epidemiyolojik kanıtlarını desteklemektedir. Saptanan antikorlar Herpes virüsleri, Ensefalitis virüsleri, Pesti virüsleri, Borna virüs ve diğer infeksiyöz ajanlara karşıdır (5).

Bazı çalışma verilerinde, şizofrenik hastalarda artmış Herpes virüs antikorlarının bulunması ile dikkatler bu sınıf virüsler üzerine çekilmiştir (6,7). Bu çift sarmallı DNA virüsleri, santral sinir sistemini (SSS) infekte ettikten sonra, yıllarca konak hücrede latent kalabilirler ve periyodik olarak yeniden aktif

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD Isparta

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Ramazan Özcankaya, SDÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri AD Isparta

hale gelebilirler (8). Psikotik bozuklukların geçici iyilik dönemleri ile birçok alevlenmelerle gidişi, Herpes enfeksiyonlarını hatırlatmaktadır. Buna ilaveten enfeksiyöz mononükleozda (EMN) olduğu gibi Herpes ensefalitleri için tanımlanmış belirtiler şizofreni belirtilerinden ayırt edilemeyecek kadar benzerdir. Ancak bu çalışmalar çok eskidir (9). Bazı araştırmalarda, EMN vakalarında ilk enfeksiyondan aylar sonra depresyon ve bazen kişilik değişimlerini içeren psikiyatrik belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (10). Persistan Ebstein- Barr Virüsü (EBV) enfeksiyonu, süresi birkaç aydan bir yıla uzayabilen; karakteristik belirtileri ; letarji, dislogia, başağrısı ve artralji olan ve depresyonla giden bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu durum yüksek, kronik serum antikorlarının (EBV-capsid protein=EBV-VCA ve EBV early antigen=EBV-EA) varlığı ile ortaya konabilir. Buna zıt olarak, akut mononükleozun genel seyri sırasında ilk olarak EBV-VCA' ya karşı IgM ve EBV-EA'ya karşı IgG üretilir. Fakat pik yapıp, hemen düşmeleri nedeni ile enfeksiyon iyileştikten sonra saptanamazlar. EBV-VCA IgG daha yavaş pik yapar, sonra düşer. Ancak tüm hayat boyu pozitif kalır (11).

Sadece bazı olgu örneklerinde olsa bile, persistan EBV enfeksiyonu (yüksek Anti EBV-VCA ve (+) Anti-EA ile kanıtlanmış) şizofreni belirtilerinin alevlenmesine yol açabilir. Psikotik hastaların serum ve BOS'larında herpes sınıflı virüs antikorlarında yükselme bildirilmiştir (8). Ayrıca; şizofrenlerde sağlıklı kontrollere göre HSV-1 serum antikor düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (12). Libikova (13); BOS örneklerinde nötralizasyon testi ile HSV-1 antikorlarının %42.3 olguda arttığını; ancak, kompleman fiksasyon testi ile anlamsız fark olduğunu bildirdi .

Bu çalışmada takip ve tedavisi yürütülen 39 şizofreni olgusunda, sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1), ve herpes simpleks virüs tip 2 (HSV-2) DNA virüslerine karşı oluşan antikorlar araştırılarak viral faktörün bu hastalığın etyolojisindeki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca virüslerin etkin olduğu kış aylarındaki doğum oranları ve anne sütü ile beslenme süresi kontrollerle karşılaştırılarak, dolaylı olarak şizofrenide viral etyoloji araştırılmaya çalışılmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma, Psikiyatri Anabilim Dalında Ocak

1999-Nisan 1999 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya psikiyatri polikliniğine ard arda başvuran DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Psikiyatrik öykü ve anamnez; (Structured Clinical) Interview for DSM-III-R yapılandırılmış klinik görüşme: (SCID) kılavuzunun Türkçe versiyonu; SCID-OP (Yatmayan Hastalar için) ile gerçekleştirildi (14) .

Hasta ve yakınları ile kontrol deneklerinden araştırmayı onaylamayanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların organik bir hastalık, gebelik ve ayrı bir psikiyatrik hastalığın bulunması olması dışlama kriteri olarak tanımlandı.

Kontroller; herhangi bir organik ve psikiyatrik hastalığı olmayan Tıp Fakültesi personelinden seçildi.

Çalışmayı onaylayan bireylerin önkol veninden 10 ml kan alındı, serum 10 dakika santrifüj edilerek ile ayrıldı. Serumlar eksi 70°C'de saklandı ve daha sonra değerlendirildi.

Kontrol ve hasta gruplarının serumlarında HSV-1, HSV-2 ve CMV antijenlerine karşı oluşan IgG antikorları; herpes 1 IgG, Alfabiotech, Pomezia (Roma- ITALIA), herpes 2 IgG, Alfabiotech, Pomezia (Roma- ITALIA) ve CMV IgG, Alfabiotech, Pomezia (Roma- ITALIA) kitleri kullanılarak; ELISA tekniği ile ölçüldü.

Testlerde önerilen şekilde cut-off değerleri hesaplandı ve %10 alt ve üst cut- off değerleri de negatif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için kullanılan testler chi-square testi, unpaired-t testi ve ANOVA (One-way Analysis of Variance) ve Pearson korelasyon testidir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 39 şizofreni hastasının 23' ü erkek, 16' sı kadın olup; bu hastaların yaşları 16 ile 59 arasında değişmektedir. Yaş ortalamaları 34.05±10.58 (erkekler 32.70±7.77, kadınlar 36.00±13.73) olarak saptanmıştır. Kontrol olgusu olarak seçilen 30 kişinin 18'i erkek, 12'si kadın olup; bunların yaşları 17 ile 63 arasında değişmektedir. Yaş ortalamaları 34.13±13.09 (erkekler 33.00±13.46, kadınlar ise 35.83±12.91) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaşları ve cinsiyet dağılımı arasındaki fark anlamsız bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve Kontrollerin Sosyodemografik Özellikleri

| | Hastalar (n=39) | Kontroller (n=30) | t | p |
|---------------------|-----------------|-------------------|-------|-------|
| Yaş | 34.05±10.58 | 34.13±13.10 | 0.02 | 0.97* |
| Cinsiyet(E/K) | 23/16 | 18/12 | 0.007 | 0.93* |
| Doğum Ayı | | | | |
| Kış ve İlkbahar (%) | 35.9 | 36.6 | 0.001 | 0.97* |
| ASBS** (ay) | 18.18±7.17 | 16.13±5.16 | 1.32 | 0.19* |

* Anlamlı Değil

** Anne Sütü ile Beslenme Süresi

Şizofreni tanısı almış hastaların doğumları kış ve ilkbahar aylarında (Şubat, Mart, Nisan, Mayıs) daha fazla olduğu gözönüne alınarak olgularımız değerlendirildiğinde; bu aylarda doğanların oranı hasta grubunda %35.9 (13 kişi), kontrol grubunda ise %36.6 (11 kişi) olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasındaki istatistiksel fark anlamsız (p:0.97, t:0.001) olarak bulunmuştur. Hasta grubunun anne sütü ile beslenme süresi 3-36 ay, ortalaması 18.18±7.17 idi. Kontrol grubunun anne sütü ile beslenme süresi 6-24 ay; ortalaması 16.13±5.16 idi. Her iki grup arasındaki istatistiksel fark anlamsız (p: 0.19, t: 1.3) bulundu (Tablo 1).

HSV-1 IgG düzeyleri ortalaması; hasta grubunda 1.91± 0.62, kontrol grubunda 1.94±0.62 olarak tespit edilmiş olup; her iki grup arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. HSV-2 IgG düzeyleri ortalaması; hasta grubunda 1.18±0.33, kontrol grubunda 1.14±0.42 olarak tespit edilmiş olup; her iki grup arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. CMV IgG düzeyleri ortalaması; hasta grubunda 2.67± 0.81, kontrol grubunda 2.68±0.78 olarak tespit edilmiş olup; her iki grup arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. Hasta ve kontrol olgularının HSV-1 IgG , HSV-2 IgG ve CMV IgG düzeylerinin karşılaştırma sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

trollerle şizofrenler arasında fark bulunamamıştır. Malesu (15) kış - bahar aylarında doğanlarda şizofreni insidansını 8-10 kat yüksek bulmuşlardır . İki çalışmanın sonuçları arasındaki çelişkinin bir çok yorumu olabilir. Olası yorumlardan biri, dünyanın her bölgesindeki kış- bahar aylarının viral enfeksiyonlar yönünden benzer risklere sahip olmadığı şeklindedir. Zira, viral enfeksiyonlara yakalanma çok faktörlü bir durumdur.

Anne sütü ile beslenme süresi ve şizofreni gelişmesi arasındaki ilişkiyi inceleyen McCreddie (16), şizofrenik hastaların şizofrenik olmayanlara göre; daha kısa süre anne sütü aldıklarını ve bunun şizofreni için nörogelişimsel bir risk faktörü olduğunu öne sürmüştür. Fakat anne sütü ile beslenme olgusu bir çok biyolojik ve psikolojik faktör ile ilintilidir. Anne sütü, enfeksiyonları önlediği gibi; aynı zamanda çocuğun psikolojik gereksinimlerini de karşılar. Bu bileşenlerin kontrolünün olanaksızlığı, böyle çalışmalarda sonuçların yorumunu zorlaştırır. Bizim yaptığımız çalışmada, anne sütü ile beslenme süreleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark tesbit edilmemiştir.

Farklı çalışmalarda HSV ve CMV'a karşı farklı sonuçların bulunması, yöntem farklılığının bir sonucudur (8,17).Çalışma sonuçlarımızın önceki

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Olgularının HSV-1 IgG , HSV-2 IgG ve CMV IgG Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | Hasta (n:39) | Kontrol (n:30) | t | p |
|------------------|--------------|----------------|------|-------|
| HSV-1 IgG (x±Sd) | 1.91 ± 0.62 | 1.94 ± 0.62 | 0.20 | 0.84* |
| HSV-2 IgG (x±Sd) | 1.18 ± 0.33 | 1.14 ± 0.42 | 0.46 | 0.65* |
| CMV IgG (x±Sd) | 2.67 ± 0.81 | 2.68 ± 0.78 | 0.03 | 0.97* |

* Anlamlı Değil

TARTIŞMA

Çalışmamızda ne doğum mevsimi, ne de anne sütüyle beslenme süreleri yönünden sağlıklı kon-

araştırmalarla çelişkinin esas nedeni bu olabilir. Çalışmamızda, sonuçlar arasında kaba bir uyum vardır. Kontrollerle şizofren hastalar arasında doğum mevsimi ve anne sütü ile beslenme süresi yönünden fark olmadığı gibi, söz konusu viruslara

karşı gelişen antikor düzeyleri yönünden de fark yoktur. Bunun gerçekten anlamlı bir uyum olup olmadığı, farklı anne sütü ile beslenme sürelerine sahip ve farklı mevsimlerde doğan şizofreni grupları oluşturulup, gruplar arasında antikor düzeylerini araştırmakla ortaya konabilir.

Herpes simpleks grubundaki virüslerin bizim toplumumuzdaki insidansı bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda, her üç virüse karşı gelişen antikorların pozitifliği, hasta ve kontrol grubunda %90'nın

üzerinde çıkmıştır. Bu nedenle, bölgemizde böyle bir etyolojik araştırma için, yalnızca serum antiviral antikor düzeylerinin ölçülmesinin yeterli olmadığı, daha ileri teknikler kullanılarak serum, BOS ve hatta dokulardaki olası virüsleri tanımlama etmenin gerektiği kanısındayız. Ayrıca böyle bir araştırma için denek sayısının daha büyük tutulması ve daha ileri tekniklerin kullanılmasıyla şizofrenide virüslerin etyolojik rolü hakkında daha ileri verilerin elde edileceğini sanıyoruz.

Kaynaklar:

1. Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8: 131-145.
2. O'Reilly RL, Singh SM. Retroviruses and schizophrenia revisited. *Am J Med Genet* 1996; 67: 19-24.
3. Kendell RE, Adams W. Unexplained fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *Br J Psychiatry.* 1991; 158: 758-63.
4. O'Callaghan E, Gibson T, Colohan HA, Walshe D, Buckley P, Larkin C, Waddington J. Season of birth in schizophrenia; evidence for confinement of an excess of winter births to patients without a family history of mental disorder. *Br J Psychiatry.* 1991; 158: 764-769.
5. Solbrig MV, Koob GF, Fallon JH, Reid S, Lipkin WI. Prefrontal cortex dysfunction in Borna disease virus (BDV) infected rats. *Biol Psychiatry.* 1996; 40,7: 629-36.
6. 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. *Archives of Virology.* 1981; 67: 333-339.
7. Torrey EF, Yolken RH, Winfrey CJ. Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients detected by enzyme immunoassay. *Science* 1982; 216: 892-893.
8. Torrey EF, Yolken RH, Winfrey CJ. Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients detected by enzyme immunoassay. *Science.* 1982; 216: 892-893.
9. Raymond RW, Williams RL. Infectious mononucleosis with psychosis. *New England Journal of Medicine.* 1948; 289: 542-544.
10. Cadie M, Nye FJ, Storey P. Anxiety and depression after infectious mononucleosis. *British Journal of Psychiatry.* 1976; 128: 559-564.
11. Dubois RE, Seeley JK, Brus I. Chronic mononucleosis syndrome. *Southern Medical Journal.* 1984; 77: 1376-1377.
12. Halonen PE, Rimon R, Arohonka K, Jantti V. Antibody levels to herpes simpleks type 1, measles and rubella viruses in psychiatric patients. *Br J Psychiatry.* 1974; 125: 461-465.
13. Libikova H. Schizophrenia and viruses: principles of aetiological studies. In research on the viral hypothesis of mental disorders. *Advances in Biological Psychiatry, Vol.12* (ed.P.V.Morozov), pp.20-51. S. Karger:Basle. 1983.
14. Sorias S. Structured Clinical Interview for DSM-III-R Türkçe çeviri ve uyarlaması. Ege Üniversitesi, Bornova, 1988.
15. Malesu RR, K.McKenzie R. Viral etiology and schizophrenic births in Barbados. *Schizophr Res.* 1996; 18: 100-101.
16. McCreadie RG. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. 16. Breast-feeding and schizophrenia: preliminary results and hypotheses. *Br J Psychiatry.* 1997; 170: 334-337.
17. Albright P, Torrey EF, Boone E, Hicks JT, Daniel N. Raised cytomegalovirus antibody levels in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Lancet.* 1980; II: 769-772.