

Toksoplazma ve Şizofreni

Nuran KARABULUT

Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

Şizofreni dünya çapında yaygın, etiyojisi bilinmeyen nöropsikiyatrik ciddi bir bozukluktur. Enfeksiyon etkenleri ile şizofreni arasındaki olası ilişki, güncel çalışmalarda geniş ölçüde tartışılmıştır. Araştırmalarda *Toxoplasma gondii* üzerine odaklanılmış ve şizofreni gelişmesinde *T. gondii* enfeksiyonunun etiyojistik faktör olabileceği hipotezini destekleyen birçok çalışma yayınlanmıştır. Şizofreni hastalarında yüksek *T. gondii* antikor prevalansı olduğu bildirilmiş ve nöropatolojik çalışmalarda *T. gondii*'nin nöronlar, glial hücreler ve özellikle astrositler üzerine in-vitro selektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Toksoplazmanın şizofrenide olduğu gibi dopamin, norepinefrin ve diğer norotransmitter seviyelerini etkileyebildiği gösterilmiş ve in-vitro yapılan çalışmalarda, şizofrenide etkili olduğu bilinen antipsikotik ilaçların aynı zamanda *T. gondii*'yi inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu derlemede, *T. gondii* ve merkezi sinir sistemi arasındaki ilişki, şizofreniklerde *T. gondii* antikor prevalansı ve antipsikotik ilaçların antiprotozoal etkileri ile ilgili veriler gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: *Toxoplasma gondii*, şizofreni, antipsikotik ilaçlar

SUMMARY

Toxoplasma and Schizophrenia

Schizophrenia which is a global serious neuropsychiatric disorder of unknown etiology. The possible association between infectious agents and schizophrenia has been widely discussed in recent studies. Most of these studies have been focused on *T. gondii* and many of them supported the hypothesis that *T. gondii* infection might be an etiological factor for the development of schizophrenia. A large number of current studies have reported that a wide spectrum of patients with schizophrenia developed antibodies to *T. gondii*. Neuropathological studies have shown that *T. gondii* have an in vitro selective effect on neurons, glial cells and particularly on astrocytes. It has been shown that toxoplasmas may affect levels of dopamine, norepinephrine, and other neurotransmitters as in the individuals with schizophrenia. It has also been reported that antipsychotic drugs known to be effective in schizophrenia, also inhibit *T. gondii*. In this review, data about the relationship between *T. gondii* and the central nervous system, prevalence of antibodies to *T. gondii* in schizophrenics and antiprotozoal effects of antipsychotic drugs will be analyzed in the light of recent literature.

Key words: *Toxoplasma gondii*, schizophrenia, antipsychotic drugs

GİRİŞ

Şizofreni dünya çapında yaygın, tam olarak etiyojisi bilinmeyen nöropsikiyatrik ciddi bir bozukluktur. Hastalık delüzyon, halüsinasyon, düşünce ve iletişimde bozukluk, sosyal aktivitelerden uzaklaşma ile karakterizedir⁽¹⁾. Şizofrenide genetik faktörlerin rolü iyi tanımlanmış olmakla beraber, epidemiyolojik ve nöropatolojik çalışmalarda kış ve bahar mevsimleri, perinatal ve postnatal enfeksiyonlar veya şehir ortamında doğma şizofreni gelişimi için risk faktörü olarak tespit edilmiştir⁽²⁾. Çok sayıda yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile şizofreni olgularının etiyo-

patogeneğinde mikroorganizmaların olası rolü olabildiğinin gösterilmesi ilgi uyandırmıştır.

Yapılan çalışmalarda birçok mikroorganizma şizofreni için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Enfeksiyon etkenlerine yaşamın erken döneminde maruz kalma, şizofreni gelişimi için önemlidir. Şizofreni ile ilişkilendirilen mikroorganizmaların ortak özellikleri merkezi sinir sistemine yerleşme yeteneğine sahip olmalarıdır⁽³⁾. Çeşitli araştırma grupları, şizofreni ile enfeksiyon etkenlerini ilişkilendirdikleri çalışmalarında, çoğunlukla hücre içi bir protozoon olan *Toxoplasma gondii* üzerine odaklanmıştır.

Alındığı tarih: 24.06.2013

Kabul tarihi: 20.09.2013

Yazışma adresi: Nuran Karabulut, Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 23200 Elazığ

e-posta: arslan_nuran@hotmail.com

Toksoplazma insan sağlığı üzerinde ciddi etkilere yol açan, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde popülasyonun yaklaşık %30-60'ını etkileyen yaygın bir parazittir⁽⁴⁾. Son konak kedigillerdeki seksüel replikasyon, dış ortamda bulunan ookistler ve ara konak olarak insanların da dahil olduğu sıcak kanlı memelilerde görülen aseksüel replikasyon, *T.gondii*'nin üç enfektif yaşam döngüsüdür. Enfeksiyon etkeni, insanlara en sık doku kisti içeren pişmemiş ya da az pişmiş etleri tüketmek ya da enfekte kedi dışkılarındaki ookistler ile kontamine su ve besinleri almak ile bulaşır. Konjenital toksoplazmoza neden olan maternofetal geçiş, kan transfüzyonu, solid organ veya hematopoetik hücre transplantasyonu ve laboratuvar kazaları ile de enfeksiyon gelişebilir⁽⁵⁾.

Bu zorunlu hücre içi parazitin insanlarda iki formu bulunmaktadır. Aktif olarak çoğalabilen trofozoit veya takizoit formu genellikle erken evrede, enfeksiyonun akut fazında görünür. Bradizoitler veya doku kistleri ise çoğunlukla kaslarda ve beyinde bulunmaktadır⁽⁶⁾. Parazitin yüksek nörotropik etkisi nedeniyle kronik süreçte vücutta en fazla etkilenen doku beyindir⁽⁷⁾. İmmün sistemi sağlam kişilerde enfeksiyon genellikle asemptomatik seyrederken bazen enfekte kişilerde servikal lenfadenopati veya oküler sorunlar gelişebilir⁽⁸⁾. Hamile kadınlarda ilk trimesterde enfeksiyon gelişmesi durumunda, parazit plasenta yoluyla fetusu enfekte ederek düşük ve ölü doğum gibi ciddi sorunlara yol açabilir. Konjenital toksoplazmozda yenidoğanda hidrosefali veya mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, sağırılık, konvülsiyon, korioretinit ve mental retardasyon gibi ciddi semptomlar görülebilmektedir⁽²⁾. İmmün yetmezlik durumlarında toksoplazma, reaktivasyon riski taşıması bakımından önemli olmakta ve bu hastalardaki ensefalit, toksoplazmozun en önemli belirtisi olabilmektedir⁽⁹⁾.

Bu derlemede *T. gondii* ve merkezi sinir sistemi

arasındaki ilişki, şizofrenilerde *T. gondii* antikor prevalansı ve antipsikotik ilaçların antiprotozoal etkileri tartışılacaktır.

TOXOPLASMA GONDII VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

T. gondii serebral hemisferler, bazal gangliyonlar, serebellum ve beyin sapı başta olmak üzere merkezi sinir sistemi üzerine güçlü bir tropizm gösterir. Nöropatolojik çalışmalarda, *T. gondii*'nin nöronlar, glial hücreler ve özellikle astrositler üzerine in-vitro selektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda, şizofrenili hastaların beyinlerinde glial anormalliklerin mevcut olduğu ve özellikle astrositlerin sayısında azalma tespit edilmiştir⁽⁶⁾. Toksoplazmoz, özellikle immün yetmezlikli hastalarda akut nekrotizan ensefalit ve glial nodüllerin oluşumu ile ciddi nöropatolojik sorunlara yol açmaktadır⁽¹⁰⁾.

T. gondii'nin merkezi sinir sistemi üzerine bir diğer etkisi, nörotransmitter yolağında yaptığı değişikliklerdir. Bu zorunlu hücre içi parazit, dopamin, norepinefrin ve diğer nörotransmitter sentezini etkilemektedir^(11,12). Şizofreni hastalarında da özellikle dopamin, glutamat ve gamma-aminobutirik asid (GABA) gibi nörotransmitterler anormal düzeyde seyrederek⁽¹⁰⁾. Bir çalışmada, toksoplazma enfeksiyonu ile dopamin artışıının arkasındaki mekanizmanın tam olarak bilinmemesine rağmen, interlökin-2 gibi sitokinlerin artışına bağlı inflamatuvar yanıt olarak dopaminin salınabildiği vurgulanmıştır⁽¹³⁾.

İnsan fibroblast hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, dopaminin *T. gondii* takizoitlerinin çoğalmasını indüklediği tespit edilmiştir. Hücre kültürüne, belirlenmiş konsantrasyonda eklenen dopaminin, kontrol grubuna göre takizoit sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış oluşturduğu ve dopamin antagonistlerinin insan fibroblastlarında dopamin ile stimüle olmuş takizoit oluşumunu değiştirmedikçe gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

Toksoplazma enfeksiyonu sırasında astrositler aktive olarak beyinde kinurenik asit üretimini arttırmaktadır. Beyinde artmış kinurenik asit seviyesi glutamin ve nikotin nörotransmitter reseptörlerini inhibe etmekte ve bunun da şizofrenideki kognitif semptomlara neden olduğuna inanılmaktadır⁽¹⁵⁾. Yapılan bir çalışmada *T. gondii*'nin katekolamin metabolizmasında anormalliklere neden olduğu ve bunun enfekte kemirgenlerde gözlenen psikolojik ve motor değişikliklerin nedeni olabileceği vurgulanmıştır⁽¹⁰⁾.

Nörotransmitter seviyesindeki değişikliklerin, davranış değişikliklerine neden olabileceği birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Kişilik özelliklerindeki değişimlerin beyindeki bazı nörotransmitter konsantrasyonu ile korelasyonu ortaya çıkarılmıştır⁽¹⁶⁾. Hayvan modellerinde *T. gondii* ile enfeksiyonun, davranış farklılıklarına ve şizofreni patogenezinde rol alan nörotransmitter seviyelerinde değişikliğe yol açabildiği gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Wang ve ark.⁽¹³⁾ fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, toksoplazma enfeksiyonlu grup ile şizofreni grubunun öğrenme ve bellek yeteneklerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuş olduğunu tespit etmiştir. Yazarlar konjenital ve kazanılmış toksoplazmozun karşılaştırdıklarında, konjenital toksoplazmozun şizofreni etiolojisinde daha önemli rol oynayabileceğini düşünmektedirler. Latent toksoplazmozlu 875 askeri personel üzerinde yapı-

lan psikomotor çalışmasında, pozitif olguların anlamlı olarak daha düşük psikomotor performans gösterdikleri tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾.

Parazitin etkilediği bir diğer yol, triptofan metabolik yoludur. Triptofan esansiyel bir aminoasit olup serotonin ve melatonin gibi nörokimyasal medyatörlerin öncülüdür. *T. gondii*'nin takizoid evresinde replikasyonun sağlanması için bu aminoaside gereksinim duyulur⁽⁵⁾. Son çalışmalarda *T. gondii* genomunda, beyinde dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazı kodlayan iki gen mevcut olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, toksoplazmanın dopamin ve serotonin üzerine etkisi ile konak davranışında değişiklik yapabileceğini desteklemektedir⁽¹⁰⁾.

T. gondii, immün sistemin güçlü bir uyarıcısı olup, direkt olarak beyinde immün sistem medyatörlerinin üretimine de neden olabilmektedir. Sitokinler, mikroglia hücreleri; astrositler, CD4⁺ ve CD8⁺ hücreler ise T hücreleri tarafından salgırlar. Sitokin ilişkili nöroinflamasyonun neden olduğu nöronal dejenerasyon, kronik nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Takizoitler, bradizoitlere göre konak hücrelerinde daha yoğun sitokin ilişkili inflamatuvar yanıtı neden olur. Kist rüptürü ardından beyinde takizoitlerin çoğalması, şizofreni ve diğer mental hastalıkların başlangıcı ile ilişkili olabildiği öne sürülmektedir^(5,7).

Tablo 1. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda *Toxoplasma gondii* antikor seroprevalans çalışmaları

Yıl	Yazarlar	Ülke	Serolojik Test	Şizofreni grubu seropozitiflik oranı	Kontrol grubu seropozitiflik oranı	OR
2001	Yolken ve ark. ⁽¹⁹⁾	Almanya	ELISA	16/38 (%42)	3/27 (%11)	5.45
2005	El-Sahn ve ark. ⁽²⁰⁾	Mısır	ELISA	60/75 (%80)	45/85 (%52.9)	3.47
2006	Wang ve ark. ⁽¹³⁾	Çin	ELISA	82/600 (%14)	15/400 (%4)	4.01
2007	Çetinkaya ve ark. ⁽⁶⁾	Türkiye	ELISA	66/100 (%66)	11/50 (%22)	6.62
2008	Tamer ve ark. ⁽¹⁷⁾	Türkiye	ELISA	16/40 (%40)	5/37 (%13.5)	3.98
2009	Doğruman-Al ve ark. ⁽²¹⁾	Türkiye	ELISA	42/88 (%47.7)	18/88 (%20.4)	3.26
2010	Tanyüksel ve ark. ⁽²²⁾	Türkiye	ELISA ve SFD test	32/73 (%43.8) ve 25/73 (%34.2)	13/40 (%32.5) ve 15/40 (%37.5)	
2010	Yüksel ve ark. ⁽²³⁾	Türkiye	ELISA ve SFD test	182/300 (%60.7)	68/150 (%45.3)	1.85
2010	Hamidnejat ve ark. ⁽¹⁾	İran	ELISA	56/98 (%57.1)	14/48 (%29.2)	3.16
2010	Daryani ve ark. ⁽²⁴⁾	İran	ELISA	58/80 (%72.5)	61/99 (%61.6)	1.63
2011	A-Esquivel ve ark. ⁽²⁵⁾	Meksika	ELISA	10/50 (%20)	8/150 (%5.3)	4.35
2012	Park ve ark. ⁽²⁶⁾	Kore	ELISA	21/96 (%21.9)	4/50 (%8)	3.22

SFD test: Sabin-Feldman boya testi

ŞİZOFRENİLERDE *TOXOPLASMA GONDII* ANTİKOR PREVALANSI

Şizofreni ile ilgili yapılan genetik çalışmaların yetersizliği sonucu araştırmacıların ilgisi enfeksiyöz risk faktörleri üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışmada enfeksiyon etkenleri ile şizofreni arasındaki ilişki incelenmiş ve şizofreni etiolojisindeki yeri tartışılmıştır. Hücre içi bir protozoon olan *T. gondii* ile psikoz arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmalar 1953-1957 yılları arasında yapılmıştır⁽¹⁸⁾. Son yıllarda, şizofreni ile *T. gondii* arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran farklı ülkelerden çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (Tablo 1).

Torrey ve ark.⁽²⁷⁾ 2006 yılında, şizofreni hastalarında *T. gondii* antikor prevalansının araştırıldığı 17 farklı ülkede 1953-2005 yılları arasında yayınlanmış 23 çalışmadan elde ettikleri veriler ile meta-analiz yapmıştır. Şizofreni hastası (3873 kişi) ve kontrol grubundan (7046 kişi) oluşan bu çalışmada, odds ratio (OR) değeri 2.73 (%95 CI: 2.10-3.60) ve $p < 0.001$ olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar toksoplazma enfeksiyonu ile şizofreni arasında anlamlı pozitif ilişkiyi ortaya çıkarmışlardır. Bu meta-analizde toksoplazmanın şizofreni ile ilişkili OR değeri, genler (OR=1.6-1.8) ve diğer çevresel faktörler (OR~2) ile ilişkili OR değerinden daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

2005 yılından günümüze kadar bu konudaki çalışmalar hız kesmemiş ve farklı ülkelerde yapılan çalışmalar literatüre geçmiştir. Torrey ve ark.⁽²⁸⁾ 2012 yılında, 2006 yılında yapmış oldukları meta-analizde yer alan çalışmaların haricinde 15 yeni çalışma ekleyerek yeniden bir meta-analiz yayınlamışlardır. Şizofreni hastalarında *T. gondii* antikor çalışmalarının yapıldığı bu 15 yeni çalışmadan elde ettikleri veriler sonucunda OR değeri 2.71 (%95 CI: 1.93-3.80) olarak tespit edilmiştir. Bu elde ettikleri verinin önceki meta-analiz sonuçları ile benzer olduğu vurgu-

lanmıştır. 2006 yılında yapılan meta-analizdeki 23 çalışma ile güncel meta-analizdeki 15 çalışmayı birleştirdiklerinde, toplam 38 çalışma için OR değerini 2.73 (%95 CI: 2.21-3.38) olarak bulmuşlardır. Bu bulguları ile *T. gondii* enfeksiyonunun şizofreni için risk faktörü olabildiği hipotezini desteklemişlerdir.

Mortesen ve ark.⁽²⁹⁾ enfeksiyon etkenlerine erken maruz kalma, ileride şizofren gelişimi ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Çalışmalarında Danimarka çocuklarının doğumlarından hemen sonra *T. gondii* IgG ve IgM antikorlarına bakılmıştır. Şizofreni gelişen 71 olgu ile 342 şizofreni benzeri veya duyu durum bozukluğu olan grubu ve 684 kontrol grubu incelenmiştir. Şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre *T. gondii* IgG antikor seviyesinde anlamlı artış tespit edilmesine karşın, şizofreni benzeri ve duyu durum bozukluğu olanlarda istatistiksel anlam bulunmamıştır. Araştırmacılar *T. gondii*'nin fetus üzerine direkt etkisi ve enfeksiyondan sonra annenin ürettiği antikorlar veya sitokinlerin etkileri üzerine odaklanarak prenatal enfeksiyonlar ve şizofreni arasındaki ilişkiyi tartışmışlardır.

ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN ANTİPROTOZOAL ETKİLERİ

Antipsikotikler genellikle dopamin reseptörleri ve diğer nörotransmitter sistemleri üzerine direkt etkisi ile etkinliğini gösteren, şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Antipsikotiklerin aynı zamanda antiviral ve antiparaziter aktivitesi olduğu bilinmektedir. 1891 yılının başlarında, fenotiazinin *Plasmodium vivax* üzerinde antiparaziter etkinliği tespit edilmiştir⁽³⁰⁾. Antipsikotiklerin *T. gondii* üzerinde inhibisyonunu bildiren ilk in vitro çalışmada, fenotiazin trifluperezin (Stelazine) kullanılmış ve bu ajanın parazit üzerinde membran aktif deterjan benzeri etkiye sahip olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

İnsan fibroblast hücre kültüründe *T. gondii* parazitine karşı beş anti-şizofrenik ajanın etkinliğinin araştırıldığı 2011 yılında yapılmış bir çalışmada, haloperidol ve klozapinin *T. gondii* üzerinde ölçülebilir bir etkinliğe sahip olmadığı gösterilmiştir. Şizofreni tedavisinde kullanılan flufenazin, tioridazin, trifluoperazin gibi ajanların hücre kültüründe *T. gondii* proliferasyonunu inhibe etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir⁽³¹⁾. Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotikler ve diğer ilaçların toksoplazmaya karşı in vitro etkinliğini gösteren diğer bir çalışmayı 2003 yılında Jones-Brando ve ark.⁽³⁰⁾ yapmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında sekiz antipsikotik ve metabolitleri ile dört duyu durum düzenleyicisinin *T. gondii* üzerine etkinliklerini, toksoplazma tedavisinde kullanılan trimetoprimin etkinliği ile karşılaştırmışlardır. Haloperidolün trimetoprimden daha etkili olduğu, valproik asit ve sodyum valproatın ise trimetoprim ile eşit etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Klorpromazin, flufenazin, risperidon, klozapin, kuetiapin ve karbamazapinin etkinliğini trimetoprimden düşük bulmuşlardır. Lityumun ise *T. gondii* üzerinde inhibe edici etki göstermediği tespit edilmiştir. *T. gondii* ile ilişkili davranış değişikliklerine antipsikotiklerin etkisini hayvan modelinde araştıran bir çalışmada, haloperidol ve valproik asitin bu davranış değişikliklerini etkin bir şekilde azaltabildiğini göstermişlerdir⁽¹²⁾. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü yapılan klinik bir çalışmada ise, şizofreni hastalarında adjuvan tedavi olarak trimetoprim kullanılmış ve semptomların ciddiyeti pozitif ve negatif sendrom ölçek skoru ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, plasebo ile karşılaştırıldığında trimetoprim alan şizofreni hastalarının semptomlarında anlamlı bir düzelme tespit etmemişlerdir⁽³²⁾.

Sonuç olarak, 1953 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalar, toksoplazma enfeksiyonunun şizofreni gelişiminde anlamlı risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Merkezi

sinir sisteminin kronik bir hastalığı olan şizofreni için yüksek genetik duyarlılığı olan kişilerde muhtemel etiyolojik etken olarak *T. gondii* dikkate alınmalıdır. Ayrıca antipsikotikler üzerine yapılan çalışmalar, *T. gondii* üzerinde etkili olan azitromisin, trimetoprim sulfametaksazol ve primetamin sulfadiazin gibi antibiyotiklerin şizofreni tedavisinde yararlı olabilir olasılığını düşündürmektedir. Bu konuda daha çok çalışma yapılması, hem toksoplazma hem de şizofreni tedavisi için potansiyel yeni tedavi kombinasyonları ve tedavi modelleri geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Hamidinejat H, Ghorbanpoor M, Hosseini H, et al.** *Toxoplasma gondii* infection in first-episode and inpatient individuals with schizophrenia. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e978-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.018>
2. **Torrey E, Yolken R.** *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1375-80. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0911.030143>
3. **Nimgaonkar VL, Yolken RH.** Neurotropic infectious agents and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1135-6. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs125>
4. **Zhu S.** Psychosis may be associated with toxoplasmosis. *Med Hypotheses* 2009; 73:799-801. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.04.013>
5. **Fabiani S, Pinto B, Bruschi F.** Toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases: can serological studies establish a clear relationship? *Neurol Sci* 2013; 34:417-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-012-1197-4>
6. **Çetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namli MN.** Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with schizophrenia-preliminary findings in a Turkish sample. *Schizophr Bull* 2007; 33:789-91. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm021>
7. **Jung B, Pyo K, Shin K, et al.** *Toxoplasma gondii* infection in the brain inhibits neuronal degeneration and learning and memory impairments in a murine model of alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7:e33312. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033312>
8. **Hashism M, Al-Kaseer E, Al-Diwan J, Aziz N, Hassan M.** Changes in personality and mood profile of women with toxoplasmosis. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal* 2011; 10:249-52.
9. **Hill D, Dubey J.** *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:634-40. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x>
10. **Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E.** Toxoplasma and schizophrenia. *Parasite Immunol* 2009; 31:706-15.

- <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01131.x>
11. **Flegr J.** Influence of latent toxoplasma infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the toxoplasma-human model in studying the manipulation hypothesis. *J Exp Biol* 2013; 216:127-33.
<http://dx.doi.org/10.1242/jeb.073635>
 12. **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-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proc Biol Sci* 2006; 273:1023-30.
<http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2005.3413>
 13. **Wang T, Tang ZH, Li JF, Li XN, Wang X, Zhao ZJ.** A potential association between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia in mouse models. *Exp Parasitol* 2013; 135:497-502.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2013.08.012>
 14. **Strobl JS, Goodwin DG, Rzigalinski BA, Lindsay DS.** Dopamine stimulates propagation of *Toxoplasma gondii* tachyzoites in human fibroblast and primary neonatal rat astrocyte cell cultures. *J Parasitol* 2012; 98:1296-9.
<http://dx.doi.org/10.1645/GE-2760.1>
 15. **Arias I, Sorlozano A, Villegas E, et al.** Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012; 136:128-36.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.026>
 16. **Zhu S, Du Y, Li Q, Dong Z.** High risk of psychosis may be associated with toxoplasmosis. *Life Science Journal* 2007; 4:38-41.
 17. **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; 25:703-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-008-0063-5>
 18. **Pedersen M, Stevens H, Pedersen C, Nørgaard-Pedersen B, Mortensen P.** Toxoplasma infection and later development of schizophrenia in mothers. *Am J Psychiatry* 2011; 168:814-21.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10091351>
 19. **Yolken RH, Bachmann S, Rouslanova I, et al.** Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin Infect Dis* 2001; 32:842-4.
<http://dx.doi.org/10.1086/319221>
 20. **El-Sahn AA, Shatat HZ, Ghitany EM.** Seropositivity of toxoplasmosis in patients with schizophrenia. *J Egypt Public Health Assoc* 2005; 80:509-24.
 21. **Dogruman-Al F, Aslan S, Yalcin S, Kustimur S, Turk S.** A possible relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: a seroprevalence study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009; 13:82-7.
<http://dx.doi.org/10.1080/13651500802624738>
 22. **Tanyüksel M, Uzun Ö, Araz E, Koru Ö, Babür C.** Possible role of toxoplasmosis in patients with first-episode schizophrenia. *Türk J Med Sci* 2010; 40:399-404.
 23. **Yüksel 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* 2010; 57:121-8.
<http://dx.doi.org/10.14411/fp.2010.015>
 24. **Daryani A, Sharif M, Hosseini S, Karimi S, Gholami S.** Serological survey of *Toxoplasma gondii* in schizophrenia patients referred to Psychiatric Hospital, Sari City, Iran. *Trop Biomed* 2010; 27:476-82.
 25. **Alvarado-Esquivela C, Urbina-Álvarez JD, Estrada-Martínez S, et al.** *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia: A case control study in a low toxoplasma seroprevalence Mexican population. *Parasitol Int* 2011; 60:151-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2010.12.003>
 26. **Park M, Kwon Y, Jeong H, et al.** Association between intracellular infectious agents and schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012; 10:117-23.
<http://dx.doi.org/10.9758/cpn.2012.10.2.117>
 27. **Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH.** Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007; 33:729-36.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbl050>
 28. **Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH.** *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: An update. *Schizophr Bull* 2012; 38:642-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs043>
 29. **Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sorensen TL, Hougaard D, Yolken RH.** Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33:741-4.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm009>
 30. **Jones-Brando L.** Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res* 2003; 62:237-44.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00357-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00357-2)
 31. **Goodwin DG, Strobl JS, Lindsay DS.** Evaluation of five antischizophrenic agents against *Toxoplasma gondii* in human cell cultures. *J Parasitol* 2011; 97:148-51.
<http://dx.doi.org/10.1645/GE-2536.1>
 32. **Shibre T, Alem A, Abdulahi A, et al.** Trimethoprim as adjunct treatment in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Schizophr Bull* 2010; 36:846-51.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbn191>