

## رابطه بین عفونت‌های توکسوپلازما گوندیی و اسکیزوفرنیا

دکتر مهرزاد سرائی صحنه‌سرائی<sup>۱</sup>، دکتر فرهاد شاملو<sup>۲</sup>، دکتر حسن جهانی هاشمی<sup>۳</sup>، فرهاد خباز<sup>۴</sup>، صفرعلی علیزاده<sup>۵</sup>

### Relation Between Toxoplasma Gondii Infections and Schizophrenia

Mehrzaad Saraei-Sahnesaraei\*, Farhad Shamloo<sup>a</sup>, Hassan Jahani Hashemi<sup>b</sup>,  
Farhad Khabbaz<sup>c</sup>, Safar-ali Alizadeh<sup>c</sup>

#### Abstract

**Objectives:** With reference to the hypothesis of association between central nervous system infections and schizophrenia, in this study the relationship between Toxoplasma gondii infections and schizophrenia was studied. **Method:** In this case-control study, the serums of 104 inpatient schizophrenic patients admitted to 22 Bahman Hospital in Qazvin, Iran and 114 matched control subjects were examined. IgG and IgM specific antibodies to Toxoplasma gondii were detected using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Data were analyzed using  $\chi^2$  test, t-test and Fisher exact test. **Results:** 55.3% of the cases and 50.9% of the controls were seropositive for IgG specific antibodies to Toxoplasma gondii; and the differences were not statistically significant. The proportion of seropositive subjects was significantly lower in the first-episode patients (33.3%) than those in the next episodes (59.8%) ( $P < 0.05$ ). Moreover, 14.6% of the cases and 20% of the controls were seropositive for IgM specific antibodies to Toxoplasma gondii. However, the differences were not statistically significant. **Conclusion:** An epidemiological association between Toxoplasma gondii infections and schizophrenia was not observed.

**Key words:** Toxoplasma gondii; toxoplasmosis; schizophrenia; ELISA

[Received: 2 December 2007; Accepted: 23 June 2008]

#### چکیده

**هدف:** با توجه به فرضیه رابطه میان عفونت‌های مزمن دستگاه عصبی مرکزی و اختلال‌های روان‌پریشی، در این پژوهش رابطه مبتلا به توکسوپلازما گوندیی و اسکیزوفرنیا بررسی شد. **روش:** در این بررسی مورد-شاهدی، سرم‌های ۱۰۴ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا بستری در بیمارستان ۲۲ بهمن قزوین و ۱۱۴ فرد گواه مراجعه‌کننده به آزمایشگاه هم‌متنا شده از نظر آنتی‌بادی‌های IgG و IgM برای توکسوپلازما، آزمایش شدند. برای سنجش آنتی‌بادی‌ها، آزمون ELISA به کار برده شد. داده‌ها با آزمون  $\chi^2$ ، آزمون دقیق فیشر و آزمون تحلیل شدند. **یافته‌ها:** ۵۵/۳٪ از مبتلایان به اسکیزوفرنیا و ۵۰/۹٪ از افراد گواه دارای آنتی‌بادی IgG علیه توکسوپلازما بودند که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نبود. نسبت افراد IgG توکسوپلازما مثبت در بیمارانی که در نخستین دوره بیماری بودند (۳۳/۳٪) از آنهایی که در دوره‌های بعدی بیماری بودند (۵۹/۸٪) به‌طور معنی‌دار کمتر بود ( $p < ۰/۰۵$ ). همچنین، ۱۴/۶٪ از بیمارانی مبتلا به اسکیزوفرنیا و ۲۰٪ از افراد گواه دارای آنتی‌بادی IgM علیه توکسوپلازما بودند که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** بین آلودگی به توکسوپلازما و بروز اسکیزوفرنیا رابطه همه‌گیرشناسی دیده نشد.

**کلیدواژه:** توکسوپلازما گوندیی؛ توکسوپلاسموز؛ اسکیزوفرنیا؛ الایزا

[دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۹/۱۱؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۴/۳]

<sup>۱</sup> دکترای انگل‌شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین. قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشکده پزشکی شهید بابایی، بخش انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی. دورنگار: ۰۲۸۱-۳۳۲۴۹۷۱ (نویسنده مسئول). E-mail: msaraei@qums.ac.ir. <sup>۲</sup> متخصص روانپزشکی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین؛ <sup>۳</sup> دکترای آمار حیاتی،

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین؛ <sup>۴</sup> دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مرکز توسعه و تحقیقات علوم پایه دانشکده پزشکی قزوین.

\* Corresponding author: PhD. in Parasitology, Assistant Prof. of Qazvin University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Shahid Babaie Faculty of Medicine, Shahid Bahonar Boulevard, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran, IR. Fax: +98281-3324971. E-mail: msaraei@qums.ac.ir; <sup>a</sup> Psychiatrist, Assistant Prof. of Qazvin University of Medical Sciences; <sup>b</sup> PhD. in Bio-statistics, Associate Prof. of Qazvin University of Medical Science; <sup>c</sup> Postgraduate Student in Microbiology, Qazvin University of Medical Science.

مقدمه

اسکیزوفرنیا یک اختلال روان‌پریشی<sup>۱</sup> با سبب‌شناسی ناشناخته است که با ناهنجاری‌هایی در تفکر، خلق و رفتار مشخص می‌گردد. میزان شیوع آن در جمعیت عمومی ۱/۵٪-۱٪ است (سادوک<sup>۲</sup> و سادوک، ۲۰۰۵). ژنتیک، زمینه‌ساز اصلی ابتلا به این بیماری است. عوامل عفونی در سبب‌شناسی اسکیزوفرنیا مطرح هستند و بیشتر بررسی‌ها بر عوامل شناخته‌شده‌ای متمرکز شده‌اند که امکان انتقال مادرزادی آنها وجود داشته است (بولکن<sup>۳</sup> و توری<sup>۴</sup>، ۲۰۰۶). یکی از این عوامل توکسوپلازما گوندیی<sup>۵</sup> است. این تک‌یاخته انتشار جهانی دارد و ۸۰-۲۰ درصد افراد در بیشتر مناطق به آن آلوده هستند (وبستر<sup>۶</sup>، لمبرتون<sup>۷</sup>، دونلی<sup>۸</sup> و توری<sup>۹</sup>، ۲۰۰۶). انسان به‌طور معمول با خوردن گوشت خام یا نیم‌پز دارای کیست‌های نسجی<sup>۱۰</sup> و یا خوردن آب، غذا و سبزیجات دارای اووسیست‌های<sup>۱۱</sup> دفع‌شده با مدفوع گربه، آلوده می‌شود. عفونت مادرزادی با انتقال از جفت تاکی‌زویت‌های<sup>۱۲</sup> توکسوپلازما رخ می‌دهد. اشکال بدخیم توکسوپلازموز شامل موارد مادرزادی و اختلال ایمنی است (مونتايا<sup>۱۳</sup> و رمینگتون<sup>۱۴</sup>، ۲۰۰۵).

فرضیه ارتباط توکسوپلازما با اسکیزوفرنیا در گذشته دورتر مورد توجه بود، اما در سال‌های اخیر بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است. این فرضیه از آن‌جا سرچشمه گرفت که اسکیزوفرنیا یک بیماری روان‌پریشی با سیر مزمن است و توکسوپلازما نیز انگلی است که به‌صورت عفونت مزمن (نهفته) در بافت‌های گوناگون به‌ویژه مغز باقی می‌ماند. بنابراین چنین فرض شد که ممکن است این تک‌یاخته در بروز برخی موارد اسکیزوفرنیا نقش داشته باشد. توکسوپلازما سبب تغییرات رفتاری در موش‌ها شده (بردوی<sup>۱۵</sup>، وبستر و مک‌دونالد<sup>۱۶</sup>، ۲۰۰۰) و افزایش دوپامین در مغز موش‌های با عفونت مزمن را در پی دارد (استیس<sup>۱۷</sup>، ۱۹۸۵). دوپامین پیام‌رسان عصبی اصلی در گیر در پاتوژنز اسکیزوفرنیا است. هم‌چنین، آلودگی به توکسوپلازما سبب افزایش بیان اندول آمین، ۲ و ۳- دی اکسی‌ناز<sup>۱۸</sup> و کینورین<sup>۱۹</sup> در مغز موش‌ها شده (سیلوا<sup>۲۰</sup> و همکاران، ۲۰۰۲) و باعث تغییر چشم‌گیر در میزان اکسید نیتریک<sup>۲۱</sup> در میکروگلیا<sup>۲۲</sup> و سایر یاخته‌های دستگاه عصبی مرکزی می‌شود (روزنفلد<sup>۲۳</sup>، مارتینز<sup>۲۴</sup> و فیگوریدو<sup>۲۵</sup>، ۲۰۰۳). چنین تغییراتی در مغز افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا نیز نشان داده شده است. در کشت یاخته‌های عصبی، یاخته‌های گلیال<sup>۲۶</sup> به‌ویژه آستروسیت‌ها<sup>۲۷</sup> به

توکسوپلازما آلوده می‌شوند (هالونن<sup>۲۸</sup>، لیمن<sup>۲۹</sup> و چپو<sup>۳۰</sup>، ۱۹۹۶). در بررسی پس از مرگ بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا نیز کاهش شمار آستروسیت‌ها گزارش شده است (دویل<sup>۳۱</sup> و دیکن<sup>۳۲</sup>، ۲۰۰۲). چند داروی به‌کار برده‌شده برای درمان بیماری‌های روان‌پریشی از جمله هالوپریدول<sup>۳۳</sup> می‌توانند افزایش تاکی‌زویت‌های توکسوپلازما را در کشت یاخته‌های فیروپلاست انسانی مهار کنند (جونز-براندو<sup>۳۴</sup>، توری و یولکن<sup>۳۵</sup>، ۲۰۰۳). این داروها به‌مانند داروهای ضد توکسوپلازما در پیش‌گیری از تغییرات رفتاری در موش‌های رت<sup>۳۵</sup> مؤثر می‌باشند (وبستر و همکاران، ۲۰۰۶).

در بررسی‌های همه‌گیرشناسی از الگوهای گوناگونی برای تعیین ارتباط میان توکسوپلازما و اسکیزوفرنیا بهره گرفته شده است. در بیشتر بررسی‌ها شیوع توکسوپلازما در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و گروه گواه مقایسه شده است (لویک<sup>۳۶</sup> و همکاران، ۲۰۰۴؛ یولکن و همکاران، ۲۰۰۱؛ ستین‌کایا<sup>۳۷</sup>، یازار<sup>۳۸</sup>، جکیکی<sup>۳۹</sup> و ناملی<sup>۴۰</sup>، ۲۰۰۷؛ ال-سهن<sup>۴۱</sup>، شاتات<sup>۴۲</sup> و گیتانی<sup>۴۳</sup>، ۲۰۰۵؛ آلواردو-اسکوئیول<sup>۴۴</sup> و همکاران، ۲۰۰۶؛ وانگ<sup>۴۵</sup> و همکاران، ۲۰۰۶؛ باخمن<sup>۴۶</sup>، شرودر<sup>۴۷</sup>، بوتمر<sup>۴۸</sup>، توری و بولکن، ۲۰۰۵؛ آمینجر<sup>۴۹</sup> و همکاران، ۲۰۰۶؛ گو<sup>۵۰</sup> و همکاران، ۲۰۰۱؛ آپاریشیو گاردیو<sup>۵۱</sup> و پانیاگوآ ردونو<sup>۵۲</sup>، ۱۹۶۸؛ کوئینگ<sup>۵۳</sup>، کسینونیان<sup>۵۴</sup> و لی<sup>۵۵</sup>، ۱۹۹۹). در بررسی‌های دیگری چنین فرض شده که در عفونت‌های دوران بارداری،

- |                                |                       |
|--------------------------------|-----------------------|
| 1- psychotic                   | 2- Sadock             |
| 3- Yolken                      | 4- Torrey             |
| 5- Toxoplasma gondii           | 6- Webster            |
| 7- Lambertson                  | 8- Donnelly           |
| 9- Torrey                      | 10- tissue cysts      |
| 11- oocysts                    | 12- tachyzoites       |
| 13- Montoya                    | 14- Remington         |
| 15- Berdoy                     | 16- Stibbs            |
| 17- Macdonald                  |                       |
| 18- indoleamin 2,3-dioxygenase |                       |
| 19- kynurenine                 | 20- Silva             |
| 21- nitric oxide               | 22- microglia         |
| 23- Rozenfeld                  | 24- Martinez          |
| 25- Figueiredo                 | 26- glial cells       |
| 27- astrocytes                 | 28- Halonen           |
| 29- Lyman                      | 30- Chiu              |
| 31- Doyle                      | 32- Deakin            |
| 33- haloperidol                | 34- Jones-Brando      |
| 35- rat                        | 36- Leweke            |
| 37- Cetinkaya                  | 38- Yazar             |
| 39- Gecici                     | 40- Namli             |
| 41- El-Sahn                    | 42- Shatat            |
| 43- Ghitany                    | 44- Alvarado-esquivel |
| 45- Wang                       | 46- Bachmann          |
| 47- Sheroeder                  | 48- Bottmer           |
| 49- Amninger                   | 50- Gu                |
| 51- Aparicio Garrido           | 52- Paniagua Redondo  |
| 53- Qiuying                    | 54- Xiaonian          |
| 55- Li                         |                       |

از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و افراد گواه سرم تهیه شد. همه این افراد برای آزمایش‌هایی غیر از سربولوژی توکسوپلاسموز خون‌گیری شده بودند. سرم‌ها تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

از روش ELISA<sup>۹</sup> برای سنجش آنتی‌بادی‌های IgG و IgM اختصاصی علیه توکسوپلازما در سرم افراد بهره گرفته شد. سرم‌ها با به‌کارگیری کیت‌های تجاری "Trinity Biotech, USA" آزمایش شدند. نتایج آزمون‌ها به کمک دستگاه "Microplate Reader, Anthos 2020" خوانده شد و برحسب IU/ml<sup>۱۱</sup> گزارش گردید. مقادیر پایین تر از IU/ml ۱۷/۴ منفی، بیشتر یا مساوی IU/ml ۲۱/۹ مثبت و مقادیر بین این دو، حد مرزی<sup>۱۱</sup> در نظر گرفته شدند. مقادیر حد مرزی در آنالیز آماری لحاظ نشدند. آزمون‌ها در آزمایشگاه مرکز تحقیقات علوم پایه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی قزوین انجام شدند. از آنجا که هیچ‌یک از بیماران گروه گواه برای انجام بررسی، حاضر به خون‌گیری نشدند، در همه موارد از سرم‌های باقی‌مانده آنها برای انجام سایر آزمایش‌ها استفاده گردید. از اطلاع‌رسانی به افراد بیمار و گواه در زمینه انجام آزمون توکسوپلاسموز پرهیز شد، زیرا آگاهی از آلودگی به توکسوپلازما سبب تشویش خاطر می‌شود (بیشتر عفونت‌های توکسوپلازما مزمن بوده و تا کنون علائم و عوارض مشخصی به این مرحله عفونت نسبت داده نشده است و به دلیل بی‌تأثیر بودن داروهای موجود بر کیست‌های نسجی، اقدام درمانی هم ندارد). ولی به پزشک معالج نتایج آزمایش‌ها اطلاع داده شد.

برای تحلیل داده‌ها آزمون خی‌دو، آزمون دقیق فیشر و آزمون t به کار برده شد.

## یافته‌ها

شصت و شش نفر از بیماران (۶۳/۵٪) مرد و ۳۸ نفر (۳۶/۵٪) زن بودند. ۲۷ نفر (۲۶٪) زنان خانه‌دار و ۳۹ نفر (۳۷/۵٪) کارگر و کشاورز بودند. ۷۰ نفر (۶۷/۳٪) ساکن شهر و ۳۴ نفر (۳۲/۷٪) ساکن روستا بودند. میزان تحصیلات

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1- Brown  | 2- herpes simplex virus-type 2 |
| 3- Buka   | 4- Mortensen                   |
| 5-odds ratio  | 6- Bortko                      |
| 7- Lun  |                                |
| 8- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th. ed.) Text Revision |                                |
| 9- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay  |                                |
| 10- international unit  | 11- borderline                 |

آنتی‌بادی‌های علیه عوامل عفونی از راه جفت به رویان منتقل می‌شوند و این آنتی‌بادی‌ها مسئول بروز اسکیزوفرنیا در سال‌های پس از تولد می‌باشند. برای اثبات این ادعا سرم‌های ذخیره‌شده مادران در سه ماهه سوم بارداری آزمایش شدند و نشان داده شد که آنتی‌بادی‌های مادری علیه ویروس آنفلوانزا A (براون<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۴)، ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۲ (HSV-2)<sup>۲</sup> (بوکا<sup>۳</sup> و همکاران، ۲۰۰۱) و تک‌یاخته توکسوپلازما گوندی (براون و همکاران، ۲۰۰۵) با بروز اسکیزوفرنیا در فرزندان آنها ارتباط دارد. در الگویی دیگر، خون‌های ذخیره‌شده دوران نوزادی افرادی بررسی شد که در آغاز بلوغ اختلال‌های روان‌پریشی شدیدی نشان دادند. فراوانی نوزادانی که بعدها به اسکیزوفرنیا مبتلا شدند از نظر آنتی‌بادی‌های IgG علیه توکسوپلازما به‌طور معنی‌دار از افراد کنترل بیشتر بوده، ولی از نظر آنتی‌بادی‌های IgM علیه این انگل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه دیده نشد (مورتنسن<sup>۴</sup> و همکاران، ۲۰۰۷).

در فراتحلیل ۴۲ بررسی انجام‌شده در زمینه ارتباط توکسوپلازما با اسکیزوفرنیا نسبت بخت‌ها<sup>۵</sup> طی پنج دهه در ۱۷ کشور دنیا در مجموع ۲/۷۳ (۲/۱۰-۳/۶۰) CI بود (توری، بارتکو<sup>۶</sup>، لون<sup>۷</sup> و یولکن، ۲۰۰۷). در برخی از این بررسی‌ها گروه گواه همتانشده به کار برده شده و یا شمار افراد گواه از بیماران کمتر بوده است (یولکن و همکاران، ۲۰۰۱؛ ستین‌کایا و همکاران، ۲۰۰۷؛ وانگ و همکاران، ۲۰۰۶؛ توری و یولکن، ۲۰۰۳). با توجه به اهمیت رعایت این دو مورد در پژوهش‌های مورد-شاهدی، بررسی حاضر انجام شد. به این معنی که افراد گروه گواه از نظر سن، جنس، شغل، سطح تحصیل و محل سکونت (شهر/روستا) با بیماران هم‌تا شدند و شمار آنها از بیماران بیشتر بود.

## روش

آزمودنی‌های پژوهش ۱۰۴ نفر بودند که به تشخیص پزشکی متخصص اعصاب و روان بر پایه معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR<sup>۸</sup> (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۴) به اسکیزوفرنیا مبتلا و در بخش اعصاب و روان مرکز پزشکی جامعه‌نگر قزوین بستری شده بودند.

شمار آزمودنی‌های گروه گواه ۱۱۴ نفر بود که برای انجام آزمایش‌های پیش از ازدواج و آزمایش‌های بهداشت مشاغل به آزمایشگاه مرکز بهداشت شهید بلندیان قزوین مراجعه کرده بودند. اینها از نظر سن، جنس، میزان تحصیل، شغل و محل سکونت با گروه بیمار هم‌تا شدند.

جدول ۱- نتایج سنجش آنتی‌بادی‌های IgM و IgG علیه توکسوپلازما در بیماران اسکیزوفرنیا و گروه گواه با آزمون ELISA

جمع	IgM (+)	جمع	IgG (+)
*۹۷	۱۴ (%۱۴/۴)	*۱۰۳	۵۷ (%۵۵/۳)
*۱۱۰	۲۲ (%۲۰)	۱۱۴	۵۸ (%۵۰/۹)

\* نتیجه آزمون یک بیمار در حد مرزی بود و مورد محاسبه قرار نگرفت؛ \*\* نتیجه آزمون هفت بیمار و چهار فرد گواه در حد مرزی بود و مورد محاسبه قرار نگرفت.

نبود (جدول ۱). نتایج آزمون هفت بیمار و چهار فرد گواه در حد مرزی بود.

### بحث

در این بررسی شیوع توکسوپلازما در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و افراد گواه تفاوت معنی‌دار نداشت، حال آن‌که در بیشتر گزارش‌ها شیوع آن در مبتلایان به اسکیزوفرنیا به طور معنی‌داری بیشتر از افراد گواه بوده (لویک و همکاران، ۲۰۰۴؛ یولکن و همکاران، ۲۰۰۱؛ ستین‌کایا و همکاران، ۲۰۰۷؛ ال-سهن و همکاران، ۲۰۰۵؛ آلواردو-اسکوئیول و همکاران، ۲۰۰۶؛ وانگ و همکاران، ۲۰۰۶؛ آمینجر و همکاران، ۲۰۰۶؛ گو و همکاران، ۲۰۰۱) و در شمار کمی از آنها تفاوت معنی‌دار دیده نشده است (آپاریشویو گاردیو و پانیاگوا ردوندو، ۱۹۶۸؛ کوئینگ و همکاران، ۱۹۹۹). به نظر می‌رسد، این تفاوت‌ها تا اندازه‌ای به تفاوت شیوه‌گزینش گروه گواه در پژوهش‌های گوناگون مربوط به توکسوپلازما بوده است.

همتابودن افراد گواه با بیماران از نظر متغیرهای جمعیت‌شناختی به‌ویژه سن، وضعیت اجتماعی-اقتصادی و مکان جغرافیایی که در آن زندگی می‌کنند، بسیار مهم و تعیین‌کننده است. این مهم در بررسی حاضر و بیشتر بررسی‌های انجام‌شده در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. از سیزده بررسی مربوط به سال‌های پیش از ۱۹۸۰، در ده بررسی، جمعیت عادی، در یک بررسی، بیماران با اختلال‌های عصب‌شناختی، در یک بررسی، کارمندان بیمارستان و در یک بررسی زنان تحت عمل جراحی به‌عنوان گروه گواه در بررسی وارد شده‌اند. هم‌چنین در هشت بررسی، شیوع توکسوپلازما در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه گواه بوده است (توری و

۷۶ نفر (%۷۳) پایین‌تر از دبیرستان بود. فراوانی هذیان ۸۸ نفر (%۸۴/۶)، توهم ۷۹ نفر (%۷۶)، سخن‌گفتن نابسامان ۲۴ نفر (%۲۳/۱)، رفتار نابسامان ۶۳ نفر (%۶۰/۶)، اختلال عملکرد ۸۴ نفر (%۸۰/۸) و علایم منفی<sup>۱</sup> ۴۲ نفر (%۴۰/۴) بود. هیچ‌کدام در (%۱۷/۳) از بیماران در دوره نخست و ۸۳ نفر (%۷۹/۸) در دوره‌های بعدی بیماری بودند. برای سه بیمار دوره بیماری تعیین نشده بود. ۸۴ نفر (%۸۰/۸) آزمودنی‌ها پارانوئید، ۸ نفر (%۷/۷) کاتاتونیک، ۸ نفر (%۷/۷) آشفته و ۲ نفر (%۱/۹) باقیمانده<sup>۲</sup> بودند. برای دو بیمار، نوع بیماری اسکیزوفرنیا تعیین نشده بود. سن بیماران از ۱۶ سال تا ۷۳ سال بود. میانگین سنی آنها  $35/36 \pm 12/65$  سال بود.

پنج‌هفت نفر (%۵۵/۳) از ۱۰۳ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا (یک نفر به دلیل مرزی بودن نتیجه آزمون، در محاسبه وارد نشد) و ۵۸ نفر (%۵۰/۹) از ۱۱۴ فرد گواه از نظر آنتی‌بادی‌های IgG علیه توکسوپلازما مثبت بودند، ولی تفاوت معنی‌دار نبود (جدول ۱).

نسبت افراد دارای آنتی‌بادی‌های IgG علیه توکسوپلازما در بیمارانی که در دوره‌های بعدی بیماری بودند (%۵۹/۸) از بیمارانی که در دوره نخست بودند (%۳۳/۳)، به‌طور معنی‌دار بیشتر بود ( $p < 0/05$ )؛ میانگین سنی بیماران در آنها به ترتیب  $37/69 \pm 12/38$  و  $25/4 \pm 6/22$  سال بود که تفاوت معنی‌دار بود ( $p < 0/01$ ). نسبت افراد دارای آنتی‌بادی‌های IgG علیه توکسوپلازما در بیماران آشفته و پارانوئید از افراد کاتاتونیک بیشتر بود ولی تفاوت معنی‌دار نبود. هم‌چنین، نسبت افراد دارای آنتی‌بادی‌های IgG اختصاصی علیه توکسوپلازما در بیماران ساکن روستا (%۵۷/۶) از بیماران ساکن شهر (%۵۴/۴) بیشتر بود ولی تفاوت معنی‌دار نبود.

از نظر آنتی‌بادی‌های IgM اختصاصی علیه توکسوپلازما، ۱۴ نفر (%۱۴/۶) از ۹۷ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا و ۲۲ نفر (%۲۰) از ۱۱۰ فرد کنترل، مثبت بودند، ولی تفاوت معنی‌دار

میزان شیوع اسکیزوفرنیا در جمعیت عادی نزدیک به ۱ تا ۱/۵ درصد است (سادوک و سادوک، ۲۰۰۵). بنابراین، با در نظر داشتن نقش قوی تر ژنتیک در سبب‌شناسی این بیماری و نقش احتمالی برخی از عوامل عفونی و محیطی در سبب‌شناسی آن، شاید یافته‌های بررسی‌های همه‌گیرشناسی در زمینه ارتباط توکسوپلازما با اسکیزوفرنیا گمراه‌کننده باشد.

با توجه به این که بسیاری از افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا از نظر آلودگی به توکسوپلازما منفی بوده و بسیاری از افراد آلوده به توکسوپلازما نیز علایمی از اسکیزوفرنیا نشان نمی‌دهند، فرضیه حساسیت ژنتیکی در این رابطه مطرح است (یولکن و توری، ۲۰۰۶).

شاید یکی دیگر از دلایل متفاوت بودن یافته‌های بررسی حاضر با سایر بررسی‌های انجام‌شده به ژنوتیپ<sup>۱</sup> توکسوپلازما گوندی مربوط باشد. این تک‌یاخته دارای ژنوتیپ‌هایی است که از نظر ویروالانس متفاوتند (دردی<sup>۲</sup>، ۲۰۰۴) و ممکن است انتشار جغرافیایی ژنوتیپ‌های توکسوپلازما گوندی متفاوت باشد.

با آن که در بررسی حاضر شیوع توکسوپلازما در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا افزایش معنی‌دار نسبت به گروه گواه نداشت، اما به معنی رد فرضیه ارتباط سببی بین توکسوپلازما و اسکیزوفرنیا نیست، بلکه گویای آن است که برای اثبات این نظریه به بررسی‌های بیشتر با بهره‌گیری از روش‌های مطمئن‌تر نیاز است.

در سایر بررسی‌ها تشخیص بالینی اسکیزوفرنیا در هر بیمار توسط تیمی از روانپزشکان انجام شده است، ولی در بررسی حاضر این امر میسر نبود که از محدودیت‌های این پژوهش به‌شمار می‌رود. پیشنهاد می‌شود، بررسی گسترده‌تر با آزمودنی‌های بیشتری در این زمینه انجام شود، و در آن گروهی از متخصصان انگل‌شناسی و روانپزشکی همکاری داشته باشند. هم‌چنین پیشنهاد می‌شود، در بررسی جداگانه‌ای میزان شیوع توکسوپلازما در دو منطقه کشور با بیشترین و کمترین میزان شیوع اسکیزوفرنیا بررسی و مقایسه شود.

### سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین در مرکز توسعه تحقیقات علوم پایه دانشکده پزشکی قزوین انجام شد. بدین وسیله از همه همکاران به‌ویژه خانم دکتر معصومه اصلانی‌مهر، رئیس مرکز تحقیقات علوم پایه، آقای دکتر غلامرضا درگاهی، رئیس آزمایشگاه

یولکن، ۲۰۰۳). در بررسی‌هایی که پس از سال ۱۹۹۸ انجام شده، بیشتر از گروه گواه همتا بهره گرفته شده است. در بررسی گو و همکاران (۲۰۰۱)، گروه گواه از نظر سن، جنس و محل تولد با بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا همتا شده بودند و توکسوپلازما در گروه مورد به‌طور معنی‌دار بیشتر بود. در بررسی‌های یالکن و همکاران (۲۰۰۱) و لویک و همکاران (۲۰۰۴)، گروه گواه از نظر سن، جنس و وضعیت اجتماعی-اقتصادی با بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا همتا بودند و توکسوپلازما در بیماران افزایش معنی‌دار داشت. در بیشتر گزارش‌های منتشر شده، توکسوپلازما در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا به‌طور معنی‌دار بیشتر از گروه شاهد بوده است.

با توجه به ماهیت بیماری‌های روانی، داوری در زمینه ارتباط همه‌گیرشناسی اسکیزوفرنیا با توکسوپلازما ملاحظاتی دارد که مهم‌ترین آن امکان آلودگی به توکسوپلازما پس از آغاز بیماری است. اسکیزوفرنیا یک بیماری با سیر مزمن است و پس از سپری شدن یک دوره زمانی به تشخیص قطعی می‌انجامد. ممکن است با آغاز بیماری عادت‌های بهداشتی بیمار تغییر نموده و فرد بیشتر در معرض ابتلا به عفونت‌ها از جمله توکسوپلازما قرار گیرد. در برخی پژوهش‌ها برای کاهش تأثیر این عامل، بیماران در دوره نخست بیماری بررسی شده‌اند (لویک و همکاران، ۲۰۰۴؛ یولکن و همکاران، ۲۰۰۱؛ گو و همکاران، ۲۰۰۱؛ باخمن و همکاران، ۲۰۰۵).

در بررسی حاضر نسبت افراد دارای آنتی بادی‌های IgG اختصاصی علیه توکسوپلازما، در بیمارانی که در دوره‌های بعدی بیماری بودند از بیمارانی که در نخستین دوره بیماری بودند به‌طور معنی‌دار بیشتر بود. این یافته می‌تواند دو علت احتمالی داشته باشد. نخست تفاوت سنی بیماران در دو گروه است، زیرا سن بر شیوع توکسوپلازما تأثیر دارد و با افزایش آن، میزان شیوع زیادتر می‌شود. میانگین سنی گروه اول به‌طور معنی‌دار از گروه دوم بیشتر بود. علت دیگر، طولانی‌تر بودن دوره بیماری در بیمارانی است که در دوره‌های بعدی بیماری هستند. شاید این بیماران بیشتر در معرض تماس با منابع آلوده‌کننده باشند.

به‌نظر می‌رسد، یکی دیگر از علت‌های احتمالی تفاوت یافته‌های بررسی‌های انجام‌شده در زمینه همه‌گیرشناسی توکسوپلازما با اسکیزوفرنیا تفاوت در میزان شیوع این دو در جامعه است. ۲۰ تا ۸۰ درصد افراد در بیشتر نقاط به توکسوپلازما آلوده هستند (ویستر و همکاران، ۲۰۰۶) ولی

- Cetinkaya, Z., Yazar, S., Gecici, O., & Namli, M. N. (2007). Anti-toxoplasma gondii antibodies in patients with schizophrenia: Preliminary findings in a Turkish sample. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 789-791.
- Darde, M. L. (2004). Genetic analysis of the diversity in *Toxoplasma gondii*. *Annual Ist Super Sanita*, 40, 57-63.
- Doyle, C., & Deakin, J. F. W. (2002). Fewer astrocytes in frontal cortex in schizophrenia, depression and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 53, 106.
- El-Sahn, A. A., Shatat, H. Z., & Ghitany, E. M. (2005). Seropositivity of toxoplasmosis in patients with schizophrenia. *Journal of Egyptian Public Health Association*, 80, 209-224.
- Gu, H., Yolken, R. H., Phillips, M., Yang, F., Bilder, R. M., & Gilmore, J. H. (2001). Evidence of *Toxoplasma gondii* infection in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 53.
- Halonen, S. K., Lyman, W. D., & Chiu, F. C. (1996). Growth and development of *Toxoplasma gondii* in human neurons and astrocytes. *Journal of Neuro-pathology and Experimental Neurology*, 55, 1150-1156.
- Jones-Brando, L., Torrey, E. F., & Yolken, R. (2003). Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophrenia Research*, 62, 237-244.
- Leweke, F. M., Gerth, C. W., Koethe, D., Klosterkötter, J., Ruslanova, I., Krivogorsky, B., Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2004). Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 254, 4-8.
- Montoya, J. C., & Remington, J. S. (2005). *Toxoplasma gondii*. In G. L. Mandell, J. E. Bennet, & R. Dolin (Eds.), *Mandle, Douglas and Bennett's principales and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingston.
- Mortensen, P. B., Nørgaard-Pedersen, B., Waltoft, B. L., Sørensen, T. L., Hougaard, D., Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2007). *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: Analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biological Psychiatry*, 61, 688-693.
- مرکز بهداشت شهید بلندیان قزوین و خانم هاجر صادقی کارشناس مرکز تحقیقات علوم پایه سپاسگزاری می‌شود.
- ### منابع
- American Psychiatric Association (2004). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th. ed., text revision). Washington, DC: APA.
- Alvarado-Esquivel, C., Alanis-Quiñones, O. P., Arreola-Valenzuela, M. A., Rodriguez-Briones, A., Piedra-Nevarez, L. J., Duran-Morales, E., Estrada-Martinez, S., Martinez-Garcia, S. A., & Liesenfeld, O. (2006). Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in psychiatric inpatients in a northern Mexican city. *BMC Infectious Diseases*, 19, 178.
- Amninger, G. P., McGorry, P. D., Berger, G. E., Wade, D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Harrigan, S. M., Francey, S. M., & Yolken, R. H. (2006). Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Biological Psychiatry*, 61, 1215-1217.
- Aparicio Garrido, J., & Paniagua Redondo, V. (1968). Toxoplasmosis y enfermedades mentales. *Archives de Neurobiología*, 31, 161-172.
- Bachmann, S., Schroeder, J., Bottmer, C., Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2005). Psychopathology in first-episode schizophrenia and antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Psychopathology*, 38, 87-90.
- Berdoy, M., Webster, J. P., & Macdonald, D. W. (2000). Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Biological Sciences*, 267, 1591-1594.
- Brown, A. S., Schaefer, C. A., Quesenberry, C. P., Liu, L., Babulas, V. P., & Susser, E. S. (2005). Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 162, 767-773.
- Brown, A. S., Begg, M. D., Gravenstein, S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Bresnahan, M., Babulas, V. P., & Susser, E. S. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61, 774-780.
- Buka, S. L., Tsuang, M. T., Torrey, E. F., Klebanoff, M. A., Bernstein, D., & Yolken, R. H. (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1032-1037.

- Qiuying, L., Xiaonian, L., & Li, L. (1999). The control study of schizophrenia and affective disorders and toxoplasma infections. *Acta Academiae Medicinae Hubei*, 20, 223-225.
- Rozenfeld, C., Martinez, R., & Figueiredo, R. T. (2003). Soluble factors released by toxoplasma gondii-infected astrocytes down-modulate nitric oxide production by gamma interferon-activated microglia and prevent neuronal degeneration. *Infection and Immunity*, 71, 2047-2057.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2005). *Kaplan & Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Silva, N. M., Rodrigues, C. V., Santoro, M. M., Reis, L. F., Alvarez-Leite, J. I., & Gazzinelli, R. T. (2002). Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase, tryptophan degradation, and kynurenine of formation during in vivo infection with toxoplasma gondii: Induction by endogenous gamma interferon and requirement of interferon regulatory factor 1. *Infection and Immunity*, 70, 859-868.
- Stibbs, H. H. (1985). Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in toxoplasma gondii infected mice. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 79, 153-157.
- Torrey, E. F., Bartko, J. J., Lun, Z. R., & Yolken, R. H. (2007). Antibodies to toxoplasma gondii in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 729-736.
- Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2003). Toxoplasma gondii and schizophrenia. *Emerging Infectious Diseases*, 9, 1375-1380.
- Wang, H. L., Wang, G. H., Li, Q. Y., Shu, C., Jiang, M. S., & Guo, Y. (2006). Prevalence of toxoplasma infection in first-episode schizophrenia and comparison between toxoplasma-seropositive and toxoplasma-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114, 40-48.
- Webster, J. P., Lamberton, P. H., Donnelly, C. A., & Torrey, E. F. (2006). Parasites as causative of human affective disorder? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on Toxoplasma gondii's ability to alter host behaviour. *Biological Sciences*, 273, 1023-1030.
- Yolken, R. H., Bachmann, S., Rouslanova, I., Lillehoj, E., Ford, G., Torrey, E. F., & Schroeder, J. (2001). Antibodies to toxoplasma gondii in individuals with first-episode schizophrenia. *Clinical Infectious Diseases*, 32, 842-844.
- Yolken, R. H., & Torrey, E. F. (2006). Infectious agents and gene-environmental interactions in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Clinical Neuroscience Research*, 6, 97-109.