

Şizofreni Etiyolojisinde Mikrobiyotanın Rolü

The Role of Microbiota in the Etiology of Schizophrenia

Şükrü Kartalıcı

Öz

Son yıllarda diğer bozukluklarda olduğu gibi şizofreni etiyolojisinde de mikrobiyotanın rolü araştırılmaktadır. Beyin ve bağırsak mikrobiyotası arasında çift yönlü iletişimin olduğu gittikçe artan bir şekilde kabul edilmektedir. Gastrointestinal sistemdeki yapısal hasarlar, enfektif patojenlere ve gıda antijenlerine karşı artmış bağışıklık tepkileri şizofrenide olası mikrobiyotik değişiklikleri gösteren kanıtlardır. Mikrobiyotadaki değişikliklerin şizofreni hastalarındaki metabolik anormalliklere katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Bu yazıda, mikrobiyota ve şizofreni bağlantısını inceleyen güncel araştırmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Mikrobiyota, bağırsak-beyin eksenini, şizofreni.

Abstract

In recent years, the role of microbiota in the etiology of schizophrenia has been a focus of investigation. It is now increasingly recognized that bidirectional communication exists between brain and gut microbiota. Evidence that indicate possible microbiota alteration in schizophrenia includes structural damage to the gastrointestinal tract, a heightened immune response to infectious pathogens and food antigens. It is proposed that an altered microbiome may contribute to abnormalities in metabolic function in schizophrenia. The aim of this article is to review recent literature on connection of the microbiota and schizophrenia.

Key words: Microbiota, gut-brain axis, schizophrenia.

PSİKİYATRİDE biyolojik araştırmaların başladığı 19. yüzyılın sonlarından beri demans prekoks (erken bunama) gibi psikotik tabloların etyolojik olarak mikrobiyal etkenlerle ilişkili olabileceğini ileri sürülmüştür (Noll 2004). Bazı mikrobik hastalıklar sırasında ya da hemen sonrasında şizofreni benzeri belirtilerin ortaya çıkması bu konudaki en eski gözlemlerdendir. Önceden bir psikoz tablosu olarak kabul edilen paralişi jeneralin nedeni olarak bir spiroket olan *Treponema pallidum*'un keşfedilmesi de bu konudaki ilk kanıt olarak kabul edilmiştir (Yolken ve Torrey 2008). Bugüne kadar virüsler dâhil birçok mikroorganizma, şizofreniyle etyolojik olarak ilişkili olabilecekleri düşünülerek araştırılmıştır.

Ancak son yıllarda mikroorganizmaların insanlarda sadece hastalık etkeni olarak bulunmadığı, gıdaların sindirimini, vitaminlerin oluşumu, kısa zincirli yağ asitlerinin üretilmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, hastalık oluşturan bakteri ve mantarlarla karşı savaş gibi onun hayatta kalmasını sağlayan birçok yararlı etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Vücudumuzdaki bu yararlı etkileri de göz önüne alınarak, ağız, bağırsak,

vajina, deri gibi farklı bölgelerde simbiyotik veya patojen olarak yaşayan mikroorganizmalar topluluğunu tanımlamak için "mikrobiyota" terimi kullanılmaktadır. Bu mikroorganizmalar sistemi, hayati öneme sahip, çok hassas bir süper organ olarak da tanımlanmaktadır (Possemiers ve ark. 2011, Moos ve ark. 2016). İnsan vücudunda yaklaşık 1014 (100 trilyon), yani kendi hücre sayısının 10 katından daha fazla sayıda konakçı mikroorganizmanın yaşadığı tahmin edilmektedir. Bu mikrofloradaki bakteriler Firmikutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria ve Fusobacteria olmak üzere baskın olarak beş ayrı bakteri şubesine aittir (Cryan ve Dinan 2012, Caminero ve ark. 2014). Bununla birlikte insan bağırsak mikrobiyotası 1000'den fazla tür ve 7000'den fazla alttür içermektedir (Evensel ve Ceylan 2015, Lozupone ve ark. 2012).

Mikrobiyotanın beyinle etkileşimine ait verilerin de ortaya çıkmasıyla birlikte stres tepkisi, anksiyete, depresyon ve şizofreni gibi patolojik durumlarda mikrobiyotanın rolü araştırılmaya başlanmıştır. Bu araştırmaların odak noktasını bağırsak mikrobiyotasının bileşimini belirleme, immünolojik araştırmalar ve probiyotik müdahaleler oluşturmaktadır (Nemani ve ark. 2015). Bugüne kadar öne sürülen geleneksel teorilerle şizofreni patofizyolojisini tam olarak ortaya koymak mümkün olmamıştır. Mikrobiyota araştırmaları bu konuda farklı bir bakış açısı sunmakta ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek açısından umut vadetmektedir. Bu yazının amacı mikrobiyotanın şizofreni ile ilişkisini araştıran çalışmalarını gözden geçirerek şizofreni gelişimi konusunda alternatif bir bakış açısı sunmaktır.

Mikroorganizmaların Şizofreni Gelişimindeki Rolü

Şizofreni ve Patojen Mikroorganizma İlişkisi

Epidemiyolojik çalışmalarda mevsimsellik ve kentleşmenin şizofreni riskini artırdığı epçmişte birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu risk etkenlerini açıklama çabalarının odak noktasını mikrobiyal etkenler oluşturmaktadır. Şizofreni hastalarının intrauterin dönemde mikrobiyal enfeksiyonlara daha fazla maruz kaldıkları da bilinmektedir. Bu gözlemler bugüne kadar tam olarak ortaya konamasa da şizofreniyle mikrobiyal etkenler arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür (Yolken ve Torrey 2008)

Biyolojik psikiyatrinin gelişim dönemlerinde Treponema pallidum'un keşfiyle birlikte, bir mikroorganizmanın, 10-20 yıl sonra bile beyni etkileyerek, psikotik bir tabloya (paralizi jeneral) yol açabileceği net bir şekilde gösterilmiştir (Yolken ve Torrey 2008). Bu gözlemlere dayanarak mikroorganizmaların beyni doğrudan değil vücudun bağırsak ve cinsel organlar gibi diğer bölgelerine yerleşerek toksinleri yoluyla etkiliyor olabilecekleri ileri sürülmüştür (Noll 2004). Viral pandemileri takiben psikotik tabloların görülmesiyle birlikte şizofreninin post viral ensefalit tablosu olabileceği düşünülmüştür (Menninger 1922, Morozov 1954, Torrey ve Peterson 1973). Bugüne kadar Treponema pallidum (sifiliz hastalığı etkeni), Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı etkeni) gibi spiroketler, Herpes simpleks virüs (HSV-1 ve HSV-2), Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs (CMV), İnfluenza, Measles, Rubella, Mumps, Polio gibi virüsler, Coxackie B4 gibi enterovirüsler, Eastern equine encephalitis virüs gibi arbovirüsler, Human immunodeficiency virüs (HIV) gibi retrovirüsler ve Toksoplazma gondi gibi protozoalar şizofreniyle etyolojik olarak ilişkili olabileceği düşünülerek araştırılmış başlıca mikrobiyal etkenlerdir (Yolken ve Torrey 2008). Bu konuda en fazla araştırılmış mikroorganizmaların başında Toksoplazma gondi gelmektedir. Tam olarak tuarlı sonuçlar olmasa

da birçok çalışmada Toksoplazma enfeksiyonunun şizofreni ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Yolken ve Torrey 2008). Grubumuzun yaptığı son bir çalışmada ise Toksoplazma gondinin etyolojide doğrudan yer almaktan çok şizofreni hastalığının kronisitesi ve kötü prognozuyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Celik ve ark 2015). Son bir meta-analizde, Toksoplazma gondi gondienfeksiyonunun serolojik kanıtıyla ilişkili şizofreni riski göreceli olasılık oranının (odds ratio) 2.73 olduğu bildirilmiştir (Torrey ve ark 2007). Bu oran orta derecede bir göreceli olasılık oranı olsa da şizofreni riskiyle ilişkili birçok genin meta-analizinde bulunan oranlardan çok daha yüksektir.

Şizofreniyle ilişkisi yoğun şekilde araştırılmış bir diğer mikrobiyal ajan da CMV'dir. Bu enfeksiyon konjenital olgularda ve immunitesi baskılanmış kişilerde semptomatik olurken yetişkin normal bireylerde genelde ağır belirti oluşturmadan geçirilir. Nadiren ensefalit tablosuna yol açtığı gösterilmiş, şizofreni benzeri belirtilerle giden vakalar bildirilmiştir (Torrey 1986). Şizofrenili bireylerde CMV antikorlarının araştırıldığı bir çalışmada defisit şizofreni hastalarının non-defisit şizofrenilere göre anlamlı derecede daha fazla CMV antikoruna sahip olduklarını göstermiştir (Dickerson ve ark 2006). Şizofren hastaların 10 yıl takip edildiği bir çalışmada ise sözel öğrenme ve bellek kusurlarındaki kayıplar ile CMV antikorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Hoff ve ark. 2004). Şizofreni hastalarında kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde CMV serolojisi yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (Yolken ve Torrey 1995, Torrey ve ark. 2006). Ancak son bir çalışmada tedavi edilmemiş şizofren hastalarının hem serum hem de BOS'ta CMV IgG düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada tedavi alma durumunun antikor düzeylerini azaltıyor olabileceği de gösterilmiştir, hatta antipsikotiklerin viral replikasyonu baskılayabileceği bildirilmiştir (Leweke ve ark. 2004).

Mikrobiyal ajanların epidemiyolojik olarak dünya çapında yaygın olması ve davranış değişikliklerine yol açabilmeleri şizofrenide mikrobiyal etkenlerin rolü desteklemektedir. Yaşamın erken dönemlerinde bireylere bulaşma yeteneğine sahip olduklarından şizofreninin nörogelişimsel teorileriyle tutarlıdır. Şizofreni belirtilerinin başlangıcı olan erken erişkinlik döneminde yeniden etkinleşiyor olmaları da mümkündür. Ancak bu ajanlarla şizofreni arasında nedensel bir ilişki kurmak bazı nedenlerden dolayı zordur. Başta bugüne kadar yapılan birçok araştırmaya rağmen tek bir mikroorganizmanın şizofreniyle doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymak mümkün olmamıştır. İkincisi bu mikrobiyal ajanların bazıları yerel enfeksiyona yol açmaktadır ve şizofreni gibi dünya üzerinde yaygın bir hastalığa yol açıyor olmaları zordur. Son olarak birçok enfeksiyon antimikrobiyal ajanlarla ortadan kaldırılmakta ve daha nadir görülmekteyken şizofreni sıklığında bir azalma olmamaktadır (Yolken ve Torrey 2008). Şizofreniyle ilişkili gibi görülen bu enfektif ajanların şizofreni hastalarındaki kötü yaşam koşullarından kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Sonuç olarak şizofreninin tek bir mikrobiyal etkenle ilişkili olabileceği geleneksel fikri artık çok fazla kabul görmemektedir.

Şizofreni Mikrobiyota Araştırmaları

İnsana vücudu çok çeşitli mikroorganizma barındıran bir rezervuardır ve bu mikrofloranın beyin ve davranışlar üzerindeki etkileri son yıllarda ortaya konmaya başlanmıştır. Mikrobiyotanın vücuttaki yeni bir süper organ gibi davranabileceği ve bu mikrobiyota genetik metaryalinin insan genomundan onlarca kat daha fazla olduğu düşünülürse, şizofreniyle ilişkide tek bir mikro-organizmadan ziyade hastaların vücudunda yaşayan

bütün mikrofloranın değerlendirilmesi daha akla uygundur. Otizm ve multiple skleroz gibi hastalıklarda mikrobiyotanın rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Finegold ve ark. 2010, Adams ve ark. 2011, Berer ve ark. 2011). Otizimli çocuklarda Bifidobacter türlerinin düşük düzeylerde Lactobacillus türlerinin ise yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (Finegold ve ark. 2010, Adams ve ark. 2011). Multiple skleroz hastalarındaki immün aktivasyonda bağırsak mikrobiyotasının rolü olduğu bildirilmiş ve mikrop içermeyen farelerle yapılan deneysel multiple skleroz modellerinde inflamasyon ve klinik patolojinin azaldığı gösterilmiştir (Berer ve ark. 2011).

Nöropsikiyatrik hastalıklarda mikrobiyota kompozisyonlarında değişiklikler bilirse de şizofreni gibi hastalıklarda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Şizofreni hastalarında bu tür bir araştırma yapmanın zorluğu burada en önemli nedendir. Numune toplamayı kolaylaştırmak için orofaringeal mikrobiyomun araştırıldığı bir çalışmada metagenomik sekanslama yöntemiyle şizofreni ve kontroller arasındaki flora dağılımındaki farklılıklar araştırılmıştır. Bu çalışmada şizofreni hastaları kontrollere göre mikrobiyal tür sayısı bakımından daha az çeşitliliğe sahip olduğu ve baskın olan türlerin kontrollerden oldukça farklı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre 18 metabolik yolun zenginleştiği ve 14 metabolik yolda ise aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (Castro-Nallar ve ark. 2015).

Yine oral florada bakteriyofajların araştırıldığı başka bir çalışmada şizofreni hastalarında 79 farklı bakteriyofajdan biri olan Lactobacillus phage phi adh'in şizofreni hastalarında anlamlı derecede daha yoğun şekilde bulunduğu gösterilmiştir. Bu bakteriyofaj miktarının hastalarda diyabet gibi immunolojik bozukluklarla da ilişkili olduğu bulunmuştur (Yolken ve ark. 2015). Sosyal davranışların araştırıldığı bir hayvan çalışmasında mikrop içermeyen farelerin daha şizoid ve otistik davranışlar sergilediği gösterilmiştir (Desbonnet ve ark. 2014). Şizofreni hastalarında mikrobiyota değişimlerinin olduğu az çalışmada gösterilmiş olsa da önemli bulgular ortaya koymuştur. Ancak mikrobiyal değişimlerin tam olarak ortaya konması ve bu değişimlerin biyolojik sonuçlarının belirlenmesi için henüz çalışmalar çok erken bir aşamada olduğu görülmektedir.

Şizofrenide Yiyecek Antijenlerine Karşı Anormal Yanıtta Mikrobiyotanın Rolü

Bağırsak mikrobiyotasının doğuştan ve kazanılmış immün işlevler üzerinde kritik rol oynadığı bilinmektedir (Round ve ark. 2010, Evrensel ve Ceylan 2015). Mikrobiyal bileşenlerin şizofrenide sık görülen gıda allerjileriyle de ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Şizofrenide anti-süt kazein (Severance ve ark. 2010, Niebuhr ve ark. 2011,) ve anti-buğday glutene (Singh ve Kay 1976, Dickerson ve ark. 2010, Cascella ve ark. 2011) karşı artmış immün yanıtı üzerine uzun bir literatür vardır. Bu gıdalara duyarlılığın bağırsaklarda enflamatuar bir süreçle birlikte olduğu vurgulanmıştır (Severance ve ark. 2016). Buradan yola çıkarak gastro interstinal sistem (GIS) inflamasyonu ve bunun yol açtığı bağırsak geçirgenliğindeki değişikliklerin şizofrenide sık görülen gıda allerjileri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Dolayısı ile bağırsak enflamasyonunun şizofreninin etyopatogenezi ve semptomatolojisinde yeralabileceği vurgulanmıştır (Severance ve ark. 2012a). Toksoplazma gondiye karşı antikorların yiyeceklerle karşı oluşan antikorlarla korele olması bu ilişkiyi önemli derecede desteklemektedir (Severance ve ark. 2012b). Dolayısı ile şizofreni hastalarındaki yiyecek antijenlerine karşı anormal immün yanıtta

en önemli etkenin bağırsak mikroflorası olduğu ileri sürülmüştür (Karakula-Juchnowicz ve ark. 2016)

Şizofrenideki Bağırsak Patolojilerinde Mikrobiyotanın Rolü

Yaygın inflamatuvar değişikliklerin ve GIS patolojilerinin psikiyatrik bozukluklara eşlik ettiği uzun süredir bilinmektedir (Buscaino 1953, Alander ve ark 2005). Şizofreni hastalarının bir kısmında da düşük dereceli inflamatuvar bir durumun varlığı çalışmalarla gösterilmiştir (Severance ve ark. 2015). Şizofreniyle ilişkili GIS enflamasyonunun en eski belgelerinden biri, şizofrenili 82 katılımcının %50'sinde gastrit,%88 enterit ve %92 kolit bulunduğunu bulduğu postmortem bir çalışmadır (Buscaino 1953). İrritable bağırsak rahatsızlığı olan kişilerde de şizofreni sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Gupta ve ark. 1997). Bağırsaklardaki bu enflamasyon çölyak hastalığı gibi tek bir patoloji değil, gluteni de içeren yaygın bir inflamasyon gibi görünmektedir. Şizofreni hastalarında Crohn ve ülseratif kolit gibi diğer inflamatuvar bağırsak hastalıklarının da daha sık görülmesi bunu desteklemektedir (Gupta ve ark. 1997, Makikyro ve ark. 1998).

Bu iltihaplanmanın bağırsak mikrobiyomunun disbiyozisiyle ilgili süreçlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Disbiyozis terimi mikrobiyota bileşimi ve fonksiyonlarının konakçı için normalde oluşan yararlı etkilerden ziyade zararlı etki göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Bu disbiyoz, bağırsak mikroplarının GIS boyunca inflamatuvar duruma yol açarak sistemik dolaşıma mikrobiyal translokasyon süreci başlatması anlamına gelmektedir. Sonuçta bu süreç bağırsak lümeninde bulunan mikrobiyal ürünler ve yiyecek antijenlerinin sistemik dolaşıma geçişini ve alerjik reaksiyon başlatmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Dickerson ve ark. 2016). Toksoplazma gondi antikor ölçümleri ve Çölyak hastalığı arasındaki anlamlı ilişki bu teoriyi desteklemektedir. Ancak burada patolojiyi başlatanın Toksoplazma gondi enfeksiyonu mu yoksa Çölyak hastalığı mı olduğunu belirlemek mümkün değildir (Lidar ve ark. 2009, Nejad ve ark. 2011).

Son çalışmalar şizofreni hastalarında bağırsak enflamasyonu ile birlikte gastrointestinal bariyerin yapısal hasarının mevcut olduğunu göstermektedir. Bağırsak iltihabı ve bakteriyel translokasyon için bir belirteç olarak kullanılan *Saccharomyces cerevisiae* karşı antikorların ölçümünün yapıldığı bir çalışmada, yeni başlangıçlı ve kronik şizofreni hastalarında yüksek antikor düzeyleri bulunduğu gösterilmiştir (Severance ve ark. 2012a). Dahası, antipsikotik almayan şizofreni hastalarının antikor düzeyleri, ilaç kullananlardakine göre anlamlı derecede yüksekti ki bu da, bu ilişkinin yalnızca antipsikotik ilaçların etkisine bağlanamayacağını düşündürüyordu. Benzer bir araştırmada şizofreni ve belirli bir dereceye kadar bipolar hastalarda bakteriyel translokasyon belirteçlerinde bozukluklar olduğu gösterilmiştir (Severance ve ark. 2013)

Mikrobiyotanın Şizofreni Gelişimine Katkısı

Mikrobiyal teorinin ortaya atıldığı ilk yıllarda enfeksiyonun beyni doğrudan ya da toksinleri yoluyla etkileyebilecekleri ileri sürülmüştü (Noll 2004). Son gelişmelerle mikroorganizmaların vücutta sadece patojen olarak yer almadığı, birçok mikroorganizmanın vücutta bazı yararlı etkiler de yapmak üzere ortaklı bir yaşam sürdürdüğü anlaşılmıştır. Bu çerçevede mikroorganizmaların en fazla bulunduğu bağırsak ile beyin arasında iki yönlü etkileşimlerin olduğu ve karşılıklı olarak birbirlerini etkileyebildikleri vurgulanmıştır. Bağırsak-beyin eksenini nöropsikiyatrinin de temel ilgi alanlarından biri olmaya başlamıştır. Bu bulgunun bir sonucu olarak insanlarda davranışsal değişiklikler

ya da hastalıkların oluşumunda mikrobiyotanın olası rolü farklı bir pencereden tekrar araştırılmaya başlanmıştır (Cryan ve Dinan 2012).

Mikrobiyotanın insan davranışlarını nasıl etkilediği ya da psikopatolojideki olası rolünün biyolojik mekanizmaları tam olarak ortaya konulmamasına rağmen, nörotransmitter ve nöromodülatör düzeylerini değiştirerek, bağışıklık sisteminin aktive ederek ya da genetik etkileşimlerinin bir sonucu olarak beyni ve nöronal işleyişi değiştiriyor olabilecekleri düşünülmektedir (Diaz Heijtz ve ark. 2011).

Mikrobiyotanın Beyin ve Nörotransmitterler Üzerine Etkisi

Patojen mikroorganizmaların vücutta yerleştiği bölgedeki etkileri yanında salgıladığı toksinlerle de beyni etkilediği bilinmektedir. Şizofreni etyolojisinde en fazla araştırılan etkenlerden biri olan Toksoplazma gondinin nörotrofik olduğu ve hem nöronları hem de glia hücrelerini enfekte ettiği bildirilmiştir (Estran ve ark. 2006). Bu etkenin ayrıca sinyal iletim yollarını etkileyebileceği de bilinmektedir. Protein kodlama hatalarına yol açarak, tirozin hidroksilaz ve dopamin sentez yollarını etkileyebileceği bildirilmiştir (Carruthers ve Suzuki 2007). Viral etkenlerden CMV'nin limbik sistemi tuttuğu ve dopaminerjik fonksiyonları etkileyerek prepulse inhibisyon gibi etkilere yolaçabileceği bildirilmiştir (Rothschild ve ark. 1999). Bu etkiyi doğrudan ya da sitokin üretimine bağlı dolaylı yollardan yaptığı düşünülmüştür.

Patojen olmayan ancak insan florasında yer alan birçok mikroorganizmanın da normalde beyinde birçok biyolojik süreci etkilediği gösterilmiştir. Bu etkileşimin başlıca nöral ve hormonal yollarla gerçekleştiği bildirilmektedir (Nemani ve ark. 2015). Bağırsak mikrobiyotasının birçok nörotransmitter sistemi üzerinde derin bir düzenleyici etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca beyinde nörotrofin, protein ve sinaptofizin gibi yapıları etkileyerek beyin gelişimini de önemli derecede etkiledikleri bildirilmiştir (Diaz Heijtz ve ark. 2011, Douglas-Escobar ve ark. 2013, Evrensel ve Ceylan 2015).

Stres yanıtlarına aracılık eden hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenin (HPA) birçok psikiyatrik bozuklukta ortak bir yol olduğu bilinmektedir. Mikrobiyotanın HPA ekseninin aktivasyonunu düzenlemede önemli etkilerinin olduğunu gösterilmiştir. Örneğin mikrop içermeyen fareler strese maruz bırakıldığında dolaşımında daha fazla adrenokortikotropik hormon ve kortikosteron düzeylerini sergilemişlerdir (Sudo ve ark. 2004, Neufeld ve ark. 2011). Aynı zamanda bu farelerin daha fazla kaygı davranışlarına sahip oldukları da gösterilmiştir. Mikrop içermeyen farelerin hipokampusundaki glukokortikoid reseptörünün ekspresyonunun daha düşük, hipotalamusta CRF reseptör ekspresyonunsa daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Reseptör ekspresyonundaki bu downregülasyon, bu hayvanlardaki stres sonrasında yüksek seviyedeki kortikosteroide bağlanabilir ve mikropsuz durumlarda HPA eksenindeki hiperaktiviteyi kuvvetle desteklemektedir (Crumevolle-Arias ve ark. 2014). Mikrobiyotanın HPA ekseninin aktivasyonunu düzenlediği hipotezi probiyotiklerle müdahale sonrası mikrobiyotadaki değişimle birlikte kortikosteron üretiminin azalmasıyla da desteklenmiştir. *Lactobacillus salivarius* ve *Lactobacillus farciminis*'in stres kaynaklı kortikosteron salınımını azalttığı gösterilmiştir (Ait-Belgnaoui ve ark. 2014). Mikropsuz farelere probiyotikler (*Bifidobacterium infantis*) verildiğinde ya da normal farelerin dışkıyla kolonize edildiğinde davranışlarının normale döndüğü de gösterilmiştir (Sudo ve ark. 2004). Mikroorganizmalar nörotransmitter ya da nöromodülatör üretimi yoluyla da beyni ve davranışları etkileyebilir. İnsan beynindeki ana inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobütirik asitin laktobasiller

tarafından da üretildiği bilinmektedir. Serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi diğer nörotransmitterler düzeylerinin de mikroorganizmalar tarafından etkilenebileceği bildirilmiştir (Lyte 2013). Bir çalışmada mikrop içermeyen farelerin artmış motor aktivite ve azalmış anksiyete benzeri davranışlar gösterdiği bulunmuş ve bu farelerin striatumunda noradrenalin, dopamin, and serotonin dönüşümünün arttığı gösterilmiştir (Diaz Heijtz ve ark. 2011). Bu nörotransmitterlerin konakçıda önemli davranışsal etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Lyte 2013).

Özellikle serotonerjik sistemin düzenlenmesi ve geliştirilmesinde bağırsak mikrobiyotasının önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Clarke ve ark. 2013, Yano ve ark. 2015). Bağırsaktan periferel dolaşıma emilen triptofanın hem periferel dolaşım hem de merkezi sistemdeki serotonin ve glutamat sistemlerini düzenlediği bildirilmiştir (Barry ve ark. 2009). Bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin, periferik ve merkezi serotonin iletiminde derin değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin, mikrop içermeyen farelerin normal farelere kıyasla daha düşük serotonin düzeylerinin olduğu ve bu farelerin mikrobiyotası yeniden yapılandırıldıktan sonra bu seviyelerin düzeldiği gösterilmiştir. Bu azalmanın mikrop içermeyen farelerin bağırsağında serotonin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilazın azalmış gen ifadesinin bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür (Yano ve ark. 2015). Azaltılmış triptofan hidroksilaz ifadesi, mikropsuz farelerin dolaşımdaki yüksek triptofan düzeylerinin nedenini de açıklamaktadır. Mikrobiyotadaki değişimler beyindeki serotonerjik tonusu da etkileyebilmektedir. Mikropsuz büyümeyi takiben hipokampusda normal seviyelerdeki serotonin ve ana metaboliti 5-hidroksiindolasetik asitin normal seviyelerinin üzerinde arttığı da gösterilmiştir (Clarke ve ark. 2013)

Şizofreni patofizyolojisi ve tedavisiyle ilişkili ana nörotransmitter olan dopamin seviyeleri de kısmen mikrobiyota tarafından etkilenmektedir. Gelişimsel olarak herhangi bir mikrop barındırmayan farelerin dopamin dönüşümünde artış olduğu gösterilmiştir (Diaz Heijtz ve ark. 2011). Dahası farelerin bağırsak lümenindeki dopamin de dâhil olmak üzere serbest katekolaminlerin üretiminde bağırsak mikrobiyotasının kritik bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Asano ve ark. 2012).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), beyin plastisitesi, bellek ve nöronal sağlık için esastır. Araştırmalar BDNF ekspresyonunun bağırsak mikrobiyotasının etkisi altında olduğunu ileri sürmektedir. Kronik antibiyotik kullanımının farelerde bağırsak mikroorganizmalarında bir tükenmeye yol açarak hipokampal BDNF mRNA ekspresyonunu azalttığı ve bilişsel işlevleri bozduğu gösterilmiştir (Desbonnet ve ark. 2015). Benzer şekilde, mikrop içermeyen erkek fareler, normal yetişen farelere kıyasla azaltılmış hipokampal BDNF ifadesi sergilemişlerdir (Clarke ve ark. 2013). Prebiyotik eklenmesiyle bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ise beyindeki BDNF mRNA'sının ekspresyonunu ve nörotrofin düzeylerini arttırdığını göstermiştir (Savignac ve ark. 2013). Mikroptan arındırılmış farelerin korteks ve hipokampusunda beyinden türetilen BDNF ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör fonksiyonlarının azaldığını göstermiştir (Sudo ve ark. 2004). BDNF ve NMDA'nın beyin plastisitesi ve şizofreni patofizyolojisinde önemli oldukları bilinmektedir.

Bağırsaktaki mikrobik aktivite çeşitli kısa zincirli yağ asitlerini (SCFA'lar) sentezleyerek nöroaktif özellikleri gösterirler. SCFA'lar, kısmen sindirilebilir ve sindirilemez polisakaritlerin fermantasyonu yoluyla bağırsaktaki mikrobiyom tarafından üretilir. Bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen en belirgin SCFA'lar asetik asit, propiyonik

asit ve bütirik asittir. Bu SCFA'lar, sinyal molekülleri olarak görev yapar ve glukoz metabolizması, bağırsak geçirgenliği gibi bir dizi fizyolojik fonksiyonu etkileyebilir. SCFA'lar ayrıca kan beyin bariyerini geçerek sinir iletimini ve davranışları modüle edebilirler (Sherwin ve ark. 2016). Butiratın histon deasetilaz enzimini inhibe ederek BDNF artışına yol açabileceği gösterilmiştir. Kronik bütirat tedavisinin böylesi bir etkiyle sıçanlarda antidepresan etki yarattığı gösterilmiştir (Wei ve ark. 2014). SCFA'lar birkaç önemli fizyolojik fonksiyonu düzenlemedeki olumlu etkilerine rağmen, bazı olumsuz davranışlara da yol açıyor olabilir. Hayvan modellerinde, propiyonik asitin aşırı seviyelerinde, otistik benzeri davranışların gelişebildiği gösterilmiştir (Foley ve ark. 2015, MacFabe 2015). İnsanlarda da G-proteini aracılığıyla beyni etkilediği bildirilmiş olup, otistik davranışlarla ilişkisinin olduğu ileri sürülmüştür (Adams ve ark. 2011).

Mikroorganizmalara Karşı Anormal İmmun Yanıtın Etkileri

Şizofreni ve otoimmünite arasında bir ilişki olduğu 50 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir (Severance ve ark. 2016). Şizofreni hastaları ve ailelerinin kontrollere kıyasla daha fazla otoimmün hastalıklara sahip olduğu ve yüksek düzeylerde otoantikörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (Eaton ve ark. 2006, Benros ve ark. 2012). Bu hastaların özellikle hipokampus, amigdala ve frontal korteks dâhil olmak üzere belirli beyin bölgelerinde beyin hücrelerine karşı otoantikörler bildirilmiştir (Strous ve Shoenfeld 2006).

Şizofreni hastalarında gözlenen bu artmış otoimmünitede mikrobiyotanın önemli bir rolü vardır. Şizofreni etyolojisinde mikrobiyal bir ajana doğrudan maruziyetin etkilerinden ziyade bu ajanlara immün yanıt psikopatolojide daha önemli olduğu ileri sürülmüştür. Toksoplazma gondi bu konudaki en iyi örneklerden biridir. Şizofreni hastalarında bu patojene karşı serolojik cevabın arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Torrey ve ark. 2007, 2012, Severance ve ark. 2012, Celik ve ark. 2015). Toksoplazma gondi intestinal patolojiye yol açabilse de oluşturduğu bağışıklık tepkisinin çok daha önemli bir etki yaptığı düşünülmektedir (Hornig 2013). Dolayısı ile psikiyatrik belirtilerin Toksoplazma gondi gibi enfeksiyöz ajanların doğrudan etkisinden ziyade bu ajanlara karşı oluşan antikörler ya da sitokinler tarafından olduğu ileri sürülmüştür (Ashdown ve ark. 2006).

Şizofreni hastalarında kontrol guplarına göre serum pro-enflamatuar sitokin düzeylerinde değişiklikler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Francesconi ve ark. 2011, Kunz ve ark. 2011, Pedrini ve ark. 2012, Song ve ark. 2013, Kartalci ve ark. 2016). Bağırsak mikrobiyotasının şizofreni hastalarında Th17 hücrelerinin aşırı üretimine yol açtığı, (Ding ve ark. 2014), böylece immün cevabı değiştirdiği ve bu şekilde hastalarda otoimmün cevabın gelişimine yol açtığı ileri sürülmüştür (McGeachy ve McSorley 2012). Şizofreni patogenezinde bu pro-enflamatuar sitokinlerin yol açtığı nöroenflamasyon en önemli etken olarak gösterilmektedir (Na ve ark. 2014, Ribeiro-Santos ve ark. 2014).

Özellikle gelişim dönemlerinde artmış immün aktivite şizofreni benzeri psikotik bulgulara yol açabilmektedir. Bir çalışmada Toll-like receptor 3 ligandı polyI:C'nin anne karnındayken farelere enjekte edilerek güçlü bir immün cevap oluşturulması, bu farelerde yetişkinlikte şizofreni benzeri davranışların oluşmasına yol açmıştır (Ibi ve ark. 2011)

Hayvan modellerinde, bağırsak florasındaki değişikliklerin sistemik inflamasyon ve alerjik tepki düzeylerini değiştirebildiği gösterilmiştir (Bäckhed ve ark. 2007). Bağırsak mikrobiyotasının doğal ve adaptif immün yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oyna-

diği ileri sürülmüştür (Round ve ark. 2010, Olszak ve ark. 2012). Hijyen hipotezine göre yaşam koşullarındaki düzelme ve şehir yaşamıyla birlikte mikroorganizmalarla temasın azaldığı ve bunun sonucunda allerjik hastalıkların görülme sıklığının arttığı ileri sürülmüştür (Strachan 1989). Mikrobiyota içeriğindeki bu tür değişikliklerin sindirim sisteminde lenfosit göçü ve farklılaşmasını etkileyerek immun sistem fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmüştür (Artis 2008). Mikroorganizmalar çeşitli sitokinler ve kemokinlerin salınmasını uyarır. Bu inflamatuvar mediatörler bağırsak epitelinin bütünlüğünü bozarak sistemik dolaşıma sızabilirler ve bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarabilirler (Sherwin ve ark. 2016). Ayrıca bağırsak epitelindeki bu bozulmanın gıda antijenlerinin de dolaşıma daha kolay sızmasına izin vererek bu antijenlere karşı da bağışıklık tepkisi oluşmasına katkıda bulunuyor olabilir (Severance ve ark. 2012).

Mikrobiyal Genomun Şizofreni Gelişimindeki Rolü

Nasıl her bireyin ayrı bir genomu varsa, ayrı bir de mikrobiyotasının olduğu ve bu mikroorganizmalara ait çok fazla sayıda genomun bulunduğu farkedilmiştir. İşte bu mikroorganizma topluluğunu ve onların karakteristik genetik varyasyonlarını araştırmak için 2008'de Human Microbiome Project (İnsan Mikrobiyom Projesi) başlatılmış ve 2012 yılında ilk sonuçlar yayınlanmıştır. Bu mikroorganizmalar ve onlara ait toplam genetik metaryali tanımlamak için mikrobiyom terimi kullanılmaktadır. İnsanlarda mikrobiyoma ait genetik metaryalin insanın kendi genomundan yaklaşık 100 kat fazla gen içerdiği bildirilmiştir (Lozupone ve ark. 2012). Konakçısındaki fenotipik özelliklerin önemli bir parçasını mikrobiyomun oluşturduğu ileri sürülmüştür (Bosch ve McFall-Ngai 2011). Rook ve arkadaşları (2015) tarafından önerilen "eski dostlar" hipotezine göre homo sapiens, binlerce yıldır vücudundaki ortakçıl mikroorganizmalarla etkileşim halinde birlikte evrimleşmektedir. Özellikle bağırsakta yaşayan mikroorganizmaların ürettikleri metabolitler ve hatta genetik materyaller insan sistemik dolaşımına katılmakta, epigenetik mekanizmalarla inaktif genlerin aktive olmasına, böylelikle sağlıklığın sürmesine, bir takım hastalıkların oluşmasına ve evrimleşmeye neden olmaktadır (Rook 2010, Evrensel ve Ceylan 2015, Rook ve ark. 2015). Diyet değişiklikleri ve daha temiz bir çevrede büyümenin etkileri gelişmiş ve zenginleşmiş ülkelerde belirgin şekilde görülmektedir. Bu ülkelerde allerjik hastalıklar ve otizm insidansı artmaktadır (Hornig 2013, Evrensel ve Ceylan 2015).

Son yıllarda şizofreni genetiğinde mikrobiyomun olası rolü tartışılmaya başlanmıştır. Bu anlamda şizofreni sadece kalıtsal genetik bir hastalık değil mikrobiyomun da işe karıştığı, birden çok genomun etkileşiminden kaynaklanan kompleks bir hastalık olarak da düşünülebilir. Sonuç olarak enfekte bir kişide klinik belirtilerin gelişimine, hem insan hem de mikrobiyomun katkısının olabileceği ileri sürülmüştür (Yolken ve Torrey 2008)

Sekanslama teknolojisindeki ilerlemeler insanlarda ortakçıl yaşayan mikrobiyotanın çeşitliliğini daha ayrıntılı anlamamızı sağlamıştır. Daha önce kültüre dayalı mikrobiyolojik teknikler ve 16 S rRNA gen sekanslama teknikleri kullanılırken son zamanlarda kullanılan metagenomik teknikler sayesinde mikrobiyota bileşimi ve genetik materyali çok daha ayrıntılı bir şekilde incelenmeye başlanmıştır. Böylece mikrobiyal etkenlerin davranışlar üzerindeki etkileri de daha yoğun şekilde araştırılmaya başlanmıştır (Yolken ve ark. 2015). Vücudumuzdaki bütün mikrobiyotanın içerdiği gen sayısı ve çeşitliliği düşünüldüğünde konak-mikrop ilişkisinin ne kadar karmaşık olduğu daha iyi anlaşılabilir.

lır. Bebeğin anne karnında beyin gelişiminde mikrobiyal etkenlerin temel rol oynadığı ileri sürülmektedir (Dinan ve ark. 2014). Bağırsak mikrobiyomunun ürünleri olabilen bazı maddelerin santral sinir sistemini etkileyebildikleri bildirilmiştir. Bağırsaktan üretilen triptofanın etkileri bu konuda en iyi örnektir (Barry ve ark. 2009). Bütirat ve propionat gibi kısa zincirli yağ asitleri de bağırsak mikrobiyomunun bir ürünü olan kısa zincirli yağ asitleridir. Bu kısa zincirli yağ asitlerinin de beyinde etkili olduğu hatta otizm gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (Adams ve ark. 2011). Mikrobiyom serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitter ya da nöromodülatör üretimini de sağlayabilirler. Örneğin beyinde ana inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit laktobasiller tarafından üretilmektedir (Lyte 2013). Mikrop içermeyen farelerin dopamin dönüşümünde artış olduğu gösterilmiştir (Diaz Heijtze ve ark. 2011). Bağırsak lümenindeki katekolaminlerin üretiminde mikrobiyom kritik bir role sahiptir (Asano ve ark. 2012).

Sonuç

Elimizdeki bulgulardan, şizofreninin etyolojisini açıklamaya çalışan geleneksel görüşe alternatif olabilecek mikrobiyotaya ile ilgili çok sayıda epidemiyolojik, biyolojik ve deneysel çalışmanın olduğu anlaşılmaktadır. Bu konuda şu ana kadar yapılan çalışmalar mikrobiyotadaki değişimlerin beyin gelişimi, bağışıklık düzenleme ve metabolik fonksiyon anormalliklerine katkıda bulunarak şizofreni etyopatogenezinde rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Peptik ülser uzun yıllar stresle ilişkili ve genetik bir hastalık olarak düşünülmüş ve Helikobakter piloriyle ilişkisi çok geç farkedilmiştir. Şizofrenide de benzer bir nedenin bulunma olasılığı ileri sürülmektedir (Dinan ve ark. 2014). Şu ana kadar yapılan araştırmalar bu ilişkinin nörobiyolojik temellerini ortaya koymamaktadır.

Şizofreniyle ilişkisini tam olarak anlayabilmek için mikrobiyotanın fizyolojik süreçler ve biyolojik belirteçlerinin araştırıldığı özenle tasarlanmış, olgu-kontrollü ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Bu ilişkinin tam olarak aydınlatılması antiinflamatuvar tedaviler, prebiyotikler, diyet, sindirim enzimlerine müdahale ya da immün temelli tedaviler gibi terapötik müdahalelerin geliştirilmesini sağlayabilir. Nitekim şizofreniyle benzer özellikler taşıyan otizm hastalarında glutensiz ve kazeinsiz diyetin belirtiler üzerine olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Elder 2008, Marcason 2009). Şizofreniyle ilişkili mikrobiyal belirteçlerin bulunmasının ikinci bir yararı da, klinik araştırmalarda kullanılmak üzere fizyolojik temelli tanısal ölçütler geliştirilebilir. Sonuç olarak şizofrenide mikrobiyotaya ilişkisinin daha fazla incelenmesi, kanıtlar göz önüne alındığında, şizofreni nörobiyolojisinin aydınlatılması ve yeni bir terapötik hedef olması bakımından umut vermektedir.

Kaynaklar

- Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA (2011) Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*, 11:11-22.
- Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C (2014) Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil*, 26:510-520.
- Alander T, Svärdsudd K, Johansson SE, Agréus L (2005) Psychological illness is commonly associated with functional gastrointestinal disorders and is important to consider during patient consultation: a population-based study. *BMC Med*, 3:8.
- Artis D (2008) Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Immunology*, 8:411-420.
- Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K et al. (2012) Critical role of gut microbiota in the production of

- biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 303:G1288–G1295.
- Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, Boksa P, Luheshi GN (2006) The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 11:47–55.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A et al. (2007) The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101:15718–15723.
- Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG (2009) Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. *J Psychopharmacol*, 23:287–294.
- Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW (2012) Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 1262:56–66.
- Berer K, Mues M, Koutrosos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johnner C et al. (2011) Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 479:538–541.
- Bosch TCG, McFall-Ngai MJ (2011) Metaorganisms as the new frontier. *Zoology(Jena)*, 114:185–190.
- Buscaino VM (1953) Patologia extraneurale della schizofrenia: fegato, tubo digerente, sistema reticolo-endoteliale. *Acta Neurol*, 8:1–60.
- Caminero A, Herran A, Nistal E, Perez-Andres J, Vaquero L, Vivas S et al. (2014) Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS Microbiol Ecol*, 88:309–319.
- Carruthers VB, Suzuki Y (2007) Effects of *Toxoplasma gondii* infection on the brain. *Schizophr Bull*, 33:745–751.
- Casella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP et al. (2011) Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull*, 37:94–100.
- Castro-Nallar E, Bendall ML, Perez-Losada M, Sabuncyan S, Severance EG, Dickerson FB et al. (2015) Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *Peer J*, 3:e1140.
- Celik T, Kartalci S, Aytas O, Akarsu GA, Gozukara H, Unal S (2015) Association between latent toxoplasmosis and clinical course of schizophrenia - continuous course of the disease is characteristic for *Toxoplasma gondii*-infected patients. *Folia Parasitol (Praha)*, 62:pii: 2015.015.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F et al. (2013) The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*, 18:666–673.
- Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Dauge V et al. (2014) Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 42:207–217.
- Cryan JF, Dinan TG (2012) Minding altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 13:701–712.
- Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF (2014) Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry*, 19:146–148.
- Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispin F, Moloney RD et al. (2015) Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun*, 48:165–173.
- Diaz Heijtz C, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108:3047–3052.
- Dickerson F, Kirkpatrick B, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R (2006) Deficit schizophrenia: association with serum antibodies to cytomegalovirus. *Schizophr Bull*, 32:396–400.
- Dickerson F, Severance E, Yolken R. (2016) The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun*, 62:46–52.
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Leister F (2010) Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 68:100–104.
- Dinan TG, Borre YE, Cryan JF (2014) Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Mol Psychiatry*, 19:1252–1257.
- Ding M, Song X, Zhao J, Gao J, Li X, Yang G et al. (2014) Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 51:78–82.
- Dohan FC (1966) Cereals and schizophrenia data and hypothesis. *Acta Psychiatr Scand*, 42:125–152.
- Dohan FC, Harper EH, Clark MH, Rodrigue RB, Zigas V (1984) Is schizophrenia rare if grain is rare? *Biol Psychiatry*, 19:385–399.
- Douglas-Escobar M, Elliot E, Neu J (2013) Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr*, 167:374–379.
- Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Aqerbo E, Mortensen PB (2006) Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry*, 163:521–528.

- Elder JH (2008) The gluten-free, casein-free diet in autism: an overview with clinical implications. *Nutr Clin Pract*, 23:583-588
- Estran C, Brenier-Pinchart MP, Pelletier L, Cesbron-Delauw MF, Pelloux H (2006) *Toxoplasma gondii* in human astrocytes in vitro: interleukin (IL)-12 and IL-10 do not influence cystogenesis. *J Parasitol*, 92:1108-1110.
- Evrensel A, Ceylan ME (2015) Bağırsak beyin eksenini: psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7:461-472.
- Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD et al. (2010) Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16:444-453.
- Foley KA, MacFabe DF, Kavaliers M, Ossenko KP (2015) Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to lipopolysaccharide, and prenatal and postnatal exposure to propionic acid, on acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*, 278:244-256.
- Francesconi LP, Cereser KM, Mascarenhas R, Stertz L, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P (2011) Increased annexin-V and decreased TNF-alpha serum levels in chronic-medicated patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 502:143-146.
- Gupta S, Masand PS, Kaplan D, Bhandary A, Hendricks S (1997) The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS). *Schizophr Res*, 23:265-268.
- Hoff AL, DeLisi LE, Yolken RH (2004) Relationship of viral infection to progressive MRI and neuropsychological change in a 10 year follow-up study of first episode schizophrenia (abstract). *Neuropsychopharmacology*, 29(Suppl 1):S164.
- Hornig M (2013) The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness *Curr Opin Rheumatol*, 25:488-795.
- Ibi D, Nagai T, Nabeshima T, Yamada K (2011) PolyI:C-induced neurodevelopmental animal model for schizophrenia. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 31:201-207.
- Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A, Dzikowska I, Juchnowicz D (2016) The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol*, 50:747-760.
- Kartalci S, Karabulut AB, Erbay LG, Acar C (2016) Effects of electroconvulsive therapy on some inflammatory factors in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT*, 32:174-179.
- Kunz M, Cereser KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira BS, Fernandes BS et al. (2011) Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr*, 33:268-274.
- Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B et al. (2004) Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 254:4-8.
- Lidar M, Langevitz P, Barzilai O, Ram M, Porat-Katz B, Bizzaro N (2009) Infectious serologies and autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1173:640-648.
- Lozupone C, Stombaugh J, Gordon J, Jansson J, Knight R (2012) Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489:220-230.
- Lyte M (2013) Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog*, 9:e1003726.
- MacFabe DF (2015) Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*, 26:28177.
- Makikyro T, Karvonen JT, Hakko H, Nieminen P, Joukamaa M, Isohanni M et al. (1998) Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28 year follow-up of the 1966 Northern Finland general population birth cohort. *Public Health*, 112:221-228.
- Marcason W (2009) What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? *J Am Diet Assoc*, 109:572.
- McGeachy MJ, McSorley SJ (2012) Microbial-induced Th17: superhero or supervillain? *J Immunol*, 187:3285-3291.
- Menninger KA (1922) Reversible schizophrenia: a study of the implications of delirium schizophrenoides and other post-influenzal syndromes. *Am J Psychiatry*, 78:573-588.
- Moos WH, Faller DV, Harpp DN, Kanada I, Pernokas J, Powers WR et al. (2016) Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling. *Biores Open Access*, 5:137-145.
- Morozov VM (1954) On the problem of the viral aetiology of schizophrenia. *J Neuropathol Psychiatrie Korsakov*, 54:732-734.
- Na KS, Jung HY, Kim YK (2014) The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48:277-286.
- Nejad MR, Rostami K, Cheraghipour K, Mojarad EN, Volta U, Al Dulaimi D (2011) Celiac disease increases the risk of *Toxoplasma gondii* infection in a large cohort of pregnant women. *Am J Gastroenterol*, 106:548-549.
- Nemani K, Hosseini Ghomi R, McCormick B, Fan X (2015) Schizophrenia and the gut-brain axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 56:155-160.

- Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster FA (2011) Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*, 23:255–264.
- Niebuhr DW, Li Y, Cowan DN, Weber NS, Fisher JA, Ford GM (2011) Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophr Res*, 128:51-55.
- Noll R (2004) Historical review: autointoxication and focal infection theories of dementia praecox. *World J Biol Psychiatry*, 5: 66–72.
- Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A et al. (2012) Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*, 336:489-493.
- Pedrinì M, Massuda R, Fries GR, Pasquali MB, Schnor CE, Moreira JCF et al. (2012) Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *J Psychiatr Res*, 46:819-824.
- Possemiers S, Bolca S, Verstraete W, Heyerick A (2011) The intestinal microbiome: a separate organ inside the body with the metabolic potential to influence the bioactivity of botanicals. *Fitoterapia*, 82:53–66.
- Ribeiro-Santos R, Lucio Teixeira A, Salgado JV (2014) Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: a systematic review. *Curr Neuropharmacol*, 12:273-280.
- Rook GAW (2010) 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol*, 160:70-79.
- Rook GAW, Lowry CA, Raison CL (2015) Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Brain Res*, 1617:47-62.
- Rothschild DM, O'Grady M, Wecker L (1999) Neonatal cytomegalovirus exposure decreases prepulse inhibition in adult rats: implications for schizophrenia. *J Neurosci Res*, 57: 429–434.
- Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK (2010) Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun*, 34:220-225.
- Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JP, Tzortzis G et al. (2013) Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int*, 63:756–764.
- Severance EG, Alaedini A, Yang S, Halling M, Gressitt KL, Stallings CR (2012) Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr Res*, 138:48-53.
- Severance EG, Dickerson FB, Halling M, Krivogorsky B, Haile L, Yang S (2010) Subunit and whole molecule specificity of the anti-bovine casein immune response in recent onset psychosis and schizophrenia. *Schizophr Res*, 118:240-247.
- Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, Origoni AE, Khushalani S, Leweke FM et al. (2013) Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr Res*, 148:130–137.
- Severance EG, Kannan G, Gressitt KL, Xiao J, Alaedini A, Pletnikov MV et al. (2012) Anti-gluten immune response following *Toxoplasma gondii* infection in mice. *PLoS One*, 7:e50991.
- Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH (2015) Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep*, 17:27.
- Severance EG, Yolken RH, Eaton WW (2016) Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res*, 176: 23–35.
- Sherwin E, Rea K, Dinan TG, Cryan JF (2016) A gut (microbiome) feeling about the brain. *Curr Opin Gastroenterol*, 32:96-102.
- Singh MM, Kay SR (1976) Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science*, 191:401-402.
- Song X, Fan X, Song X, Zhang J, Zhang W, Li X et al. (2013) Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight. *Schizophr Res*, 150:269-273.
- Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 299:1259–1260.
- Strous RD, Shoenfeld Y (2006) Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun*, 27:71-80.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 558:263–275.
- Torrey EF (1986) Functional psychoses and viral encephalitis. *Integr Psychiatry*, 4:224-236.
- Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH (2007) Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*, 33:729-736.
- Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH (2012) *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull*, 38:642-647.
- Torrey EF, Leweke MF, Schwarz MJ, Mueller N, Bachmann S, Schroeder J et al. (2006) Cytomegalovirus and schizophrenia. *CNS Drugs*, 20:879-885.

- Torrey EF, Peterson MR (1973) Slow and latent viruses in schizophrenia. *Lancet*, 302:22–24.
- Wei Y, Melas PA, Wegener G, Mathe AA, Lavebratt C (2014) Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in TET1 and in 5-hydroxymethylation levels in the BDNF gene. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18:pii: pyu032.
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri G, Ann P, Ma L et al. (2015) Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161:264-276.
- Yolken RH, Severance EG, Sabuncyan S, Gressitt KL, Chen O, Stallings C et al. (2015) Metagenomic sequencing indicates that the oropharyngeal phageome of individuals with schizophrenia differs from that of controls. *Schizophr Bull*, 41:1153-1161.
- Yolken RH, Torrey EF (1995) Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev*, 8:131–145.
- Yolken RH, Torrey EF (2008) Are some cases of psychosis caused by microbial agents? a review of the evidence. *Mol Psychiatry*, 13:470–479.

Şükrü Kartalçı, İnönü Üniversitesi, Malatya.

Yazışma Adresi/Correspondence: Şükrü Kartalçı, İnönü Üniv. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya, Turkey.

E-mail: sukru.kartalci@inonu.edu.tr

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir. · No conflict of interest is declared related to this article.

Geliş tarihi/Submission date: 26 Temmuz/July 26, 2017 · **Kabul Tarihi/Accepted:** 21 Ağustos/August 21, 2017
