

Toxoplasma gondii ve Epilepsi

Toxoplasma gondii and Epilepsy

Erol Ayaz¹, Şule Aydın Türkoğlu², Hayriye Orallar³

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi TIP Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği, Bolu, Türkiye

ÖZ

Toxoplasma gondii tüm hayati organları tutabilen, akut dönemde kan, beyin-omurilik sıvısı, meni, gözyaşı, tükürük, idrar gibi tüm vücut sıvılarında bulunabilen, transplasental bulaş ile fetal yıkımlara, düşüklere yol açabilen, son konağı kedigiller, arakonağı insanın dahil tüm memeliler olan zoonoz bir parazittir. İnsanlara enfeksiyon kist içeren etlerin az pişmiş veya çiğ olarak tüketilmesiyle, kedi dışkısı ile atılan ookistlerin su ve gıdalarla alınmasıyla, anneden fetusa transplasental yolla, enfekte organ transplantasyonu, kan nakli, laboratuvar kazaları ve kaprofaj omurgasızların mekanik vektörlüğü ile bulaşır. İnsanlar tarafından alınan parazitin ookist içindeki sporozoitler ve takzoit formları vücuda yayılarak konak hücreleri içerisinde girip çoğalmaktadır. İmmün sistemin baskılanması ile bradizoit şekline dönüşmekte ve doku kistleri oluşmaktadır. İnsanlarda doku kistlerinin beyinde ensefalopati tablosu oluşturduğu, epileptik nöbetler, şizofreni, anksiyete, depresyon gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Parazitin doku kistlerinin yerleştiği hücrelerdeki değişikliklere bağlı olarak sitokin aktivasyonu şekillendiği bildirilmektedir. Hücresel mekanizmalardaki bu değişikliklere bağlı olarak hem nörotransmitter (GABA, Glutamat, Serotonin, Dopamin) madde, hem BOS daki iyon (Ca, K, Cl, Mg) miktarlarında değişiklik yapabileceği, bunun sonucunda da epileptik nöbetlere sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kistin beyinde yerleştiği bölgeye bağlı olarak davranış değişikliğine sebep olmaktadır. Bu derlemede *T.gondii* ile epilepsi arasındaki ilişki hakkında literatür bilgisi verilecek ve epileptiform aktiviteye sebep olan ve beyne yerleşen parazitlerin önemi vurgulanacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Toxoplasma gondii*, epilepsi, nöropsikolojik hastalıklar

Geliş Tarihi: 27.01.2016

Kabul Tarihi: 14.03.2016

ABSTRACT

Toxoplasma gondii is a zoonotic parasite can be seen in all the vital organ; in the acute phase, it can be found in the blood, cerebrospinal fluid, semen, tears, saliva, urine, and in almost all body fluids. Transplasental infection can lead to fetal damage and miscarriage. Its last hosts are felines and intermediate hosts are all mammals, including humans. People infected by the ingestion of meat containing cysts in undercooked or raw, are thrown oocysts with cat felines By taking in water and food, from mother to fetus transplacental way, the infected organ transplantation, blood transfusion, laboratory accidents and kaprofaj transmitted by mechanical vectors of the invertebrates. Suppression of the immune system is being transformed to the shape and texture of the cysts with bradizoite. The parasite settles in the cells of the tissue cysts and causes change in the cellular mechanisms, such as cytokinin task. Depending on changes and type of neurotransmitter (GABA, glutamate, serotonin, dopamine) levels in CSF in ions (Ca, K, Cl, Mg), it is believed that there is a change in their concentration. In this review, literature about the relationship between *T. gondii* and epilepsy and epileptiform activity the importance of parasites, which settle in the brain, will be highlighted.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, epilepsy, neuropsychological disorders

Received: 27.01.2016

Accepted: 14.03.2016

GİRİŞ

Toxoplasma gondii intrasellüler yerleşim gösteren zoonotik bir parazittir ve yaklaşık olarak dünya nüfusunun 1/3'ünün bu parazit ile enfekte olduğu bildirilmektedir (1). Apikompleks grubundan bir parazit olan *T.gondii*, bu grupta yer alan diğer patojenlerden *Plasmodium*, *Eimeria*, *Neospora*,

Babesia, *Theileria* ve *Cryptosporidium* ile biyolojik olarak benzerlik göstermektedir (2-4). Sıtma etkeni *Plasmodium* ve *T. gondii* enfeksiyonlarında immunopatolojik cevaplar benzerdir (5). Toplumların kültürel yapılarına ve özellikle yeme alışkanlıklarına bağlı olarak da bu parazitin görülme sıklığı değişmektedir (6). Bu parazitin arakonak kemirgenlerde %20

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Hayriye Orallar E.mail: hayriyesoyturk1@gmail.com

DOI: 10.5152/tpd.2016.4708

©Telif hakkı 2016 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2016 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolog.org

-60 (7), evcil ve yabani kedilerde %45,6 (8) ve insanlarda ise %22-84 (9) yayılış gösterdiği bildirilmiştir.

Son konak kedigiller olan bu parazitin ara konağı insan, kuş, sığır gibi omurgalı hayvanlardır. İnsan ve diğer bütün memelilerde hücre içi paraziti olarak yaşar. Eşeyli üremesini kedigillerin ince bağırsak epitel dokusunda gerçekleştirir. Kedinin dışkı ile dışarı atılan ookistler, insanlar ve diğer memeliler tarafından su ve gıdalarla tesadüfi olarak alınır ve enfeksiyon şekillenir. Kedi dışkısı ile dışarı atılan ookist içerisinde spozoitler gelişir ve memeli enfeksiyonları daha çok bu formda oluşur (10). İnsanlara bulaşma yollarından bir tanesi iyi pişmemiş et ürünleri içindeki kist formlarıdır. Parazitin biyolojisinde takizoit, bradizoit (doku kistinde) ve sporozoit (ookist içinde) olarak adlandırılan üç enfektif safha bilinmektedir (9, 11, 12). *Toxoplasma gondii* sporozoit formda vücuda girdikten sonra takizoit forma dönüşür ve enfekte olan hücre 48-72 saat içinde lisis olur. Plasenta yolu ile takizoitler hücre içinde özellikle beyin, göz, kas, karaciğer gibi organlar olmak üzere vücudun her yerine yerleşir ve akut dönem *toxoplasmosis* şekillenir. Organlara yerleşerek bradizoit evresine geçen formlar 2-3 günlük bir periyodun arkasından kist oluşturarak latent döneme geçer. Herhangi bir belirti vermeden uzun süre vücutta taşınabilir. Latent dönemde çok uzun yıllarda bu formda kalır. Bu dönemde sadece moleküler düzeyde bulgular mevcuttur. Ancak immün sistemin baskılanmasına sebep olan AİDS, immünsüpresif tedavi gibi durumlarda bu kistler aktif hale geçerek içinde bulunan bradizoitleri ortama bırakır ve takizoit forma dönüşür. Arakonakların herhangi bir hücrelerinde hızla çoğalma yeteneğine sahip olan takizoit (9, 13), konak hücrelerinde 5-9 saatte bir tekrarlanan endodiyozeni ile aseksüel olarak çoğalır. Takizoit daha önce enfekte olmamış konaklarda enfeksiyonun başlangıcında organizmanın herhangi bir hücrelerini enfekte edebilir ve doku hasarı verir (9). Parazite karşı bağışıklık şekillendiğinde çeşitli dokularda doku kistleri oluşur. Hücre içi yerleşim gösteren bu kistler 10-200 mikron arasında değişen büyüklükte olup bradizoit adı verilen formlar ile doludur (11). Akut dönemde hücre enfekte olduğunda ilk önce makrofaj aktivasyonu olur. Daha sonra kemokinlerin, sitokinlerin (interlökin-12 (IL-12), tumor nekrosis faktör alfa (TNF α), Interferon alfa (IFN α) ve parazit antijenlerinin miktarı artar (14). Beyindeki *T. gondii* enfeksiyonunda katekolaminlerin miktarı sitokinlerin miktarındaki artmaya bağlı olarak artmaktadır. Parazitin aracılık ettiği konak hücrede transkripsiyonel değişiklikler meydana gelerek biyokimyasal aktivitelerde adaptasyonlar gerçekleşmektedir (14). Bu mekanizmanın konaktan mı yoksa parazitten dolayı mı gerçekleştiği henüz bilinmemektedir. Fakat *T. gondii*'nin DNA hasarlanmasına sebep olduğu gösterilmiştir (15). Parazitin kan beyin bariyerinden hangi mekanizma ile geçtiği tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber özellikle; serebral korteks, amigdala, hipokampus ve basal ganglion bölgelerine yerleştiği bildirilmektedir (16). Nash et al. (17) 1998 yılında *T. gondii* ile enfekte olan hücrenin apoptosise karşı dirençli olduğunu göstermişlerdir. Apoptosisin inhibisyonu enfeksiyonun kronik safhaya geçtiğini göstermektedir (18). Akut *toxoplasmosis* çok iyi bilinmesine rağmen, latent *toxoplasmosis* hakkında fazla veri bulunmamaktadır. Beyin ve kas gibi vücudun herhangi bir yerine yerleşen parazit bu bölgelerde uzun süre hastalık belirtisi olmadan yaşamaktadır (19). Beyinde kalsiyum ve kanallarının nöbet oluşumunda etkili oldukları kanıtlanmıştır. Ca⁺²'un geçirgenliği

nöronların ateşleme eşik değerini değiştirdiği bildirilmektedir (20). *Toxoplasma gondii* enfeksiyonunda hücre içi Ca⁺² iyonu miktarının değiştiği bildirilmiştir. Kesin olmamakla birlikte, epileptik nöbetlerin bu yolla şekillendiği bildirilmektedir (21). Epilepsi günümüzde tedavisi oldukça güç olan en önemli nörolojik hastalıklardan biridir. Dünyada 50 milyon, Türkiye'de ise 700 bin epilepsi hastası olduğu bildirilmiştir. Epilepsinin etyolojisinde travma ve ensefalite neden olan enfeksiyon hastalıklarının neden olduğu da bilinmektedir. Bir kısım epilepsi hastasında *T. gondii* gibi parazitlerin doku kistlerinin beyin değişik kısımlarında tespit edilmiştir (22). Epilepsi tedavisinde temel nokta semptomatik epilepsilerde epileptik fokusun ortadan kaldırılması, nöbetleri provoke eden nedenin uzaklaştırılması şeklinde olmaktadır. Antiepileptik tedavide nöbetlerin kontrol altına alması amaçlanmaktadır. Semptomatik epilepsiler dışındaki epilepsi türlerinde ise etyolojik neden tespit edilemediği için nöbetlerin önlenmesi harici kesin bir tedavi henüz bulunamamıştır. Epilepsinin tedavisinde etyolojinin bilinmesi önemli bir rol oynamaktadır.

Bu derlemede *T. gondii* enfeksiyonu ile epilepsi başta olmak üzere nörolojik ve nöropsikolojik davranış değişikliği arasındaki bağlantıdan bahsedilecektir.

***Toxoplasma gondii* enfeksiyonunun davranış üzerine etkisi**

Parazitler konakları üzerinde hem hücresel hem de davranışsal değişikliğe sebep olurlar. Bir çok parazitin böcek, balık, crustacea gibi ara konak canlılar üzerinde davranış değişikliğine sebep olduğu ile ilgili çok sayıda literatür olmasına rağmen, memelilerdeki davranış değişikliği ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır (23, 24). *Toxoplasma gondii* ile enfekte olan kemirgenlerin avcısından korkmadığı gösterilmiş olmasına rağmen (25-27) bu davranış değişikliğinin sebebi ve mekanizması ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bu davranış değişikliklerinin nörotransmitter değişimi ile alakalı olabileceği görüşü ileri sürülmüş; fakat detaylı bilgi verilmemiştir (28). *Toxocara canis* ve *Toxoplasma gondii* ile yapılan çalışmalarda bu parazitlerin son konak, ara konak ve paratenik konaklarda taşınmasını kolaylaştıran davranış değişikliğine sebep olduğu gösterilmiştir (29). Bazı parazitler kan beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemine yerleşir (30). Mide asitine dirençli olan *T. gondii* ookistleri sindirim sistemindeki tüm hücreleri enfekte ederek zamanla parçalamakta vücudun tüm hücrelerinin yanında kan beyin bariyerini aşarak astrositlere ve nöronlara yerleşerek uzun süre beyinde yaşamlarını sürdürür (31). Bu parazitler ile kemirgenlerde anksiyete ve lokomotor aktivite üzerine etkiler yaptığı kemirgenlerde hafızayı etkilediği tespit edilmiştir (30). Doğal şartlarda konaklar tek bir parazit değil, birçok paraziti birlikte taşımakta ve konağa aktarmaktadır. Bu nedenle doğal yolla enfeksiyon gerçekleştiğinde davranış bozukluğunun sebebinin hangi parazitten olduğunu belirlemek oldukça zordur. Deneysel şartlarda ise tek bir parazit enfeksiyonu oluşturmak ve bu enfeksiyonu değerlendirmek, mekanizması hakkında bilgi edinmek mümkündür (32, 27, 33). Yapılan çalışmalarda (32, 27) *T. canis* larvalarının kemirgen beyininde en fazla telensefelon ve serebellumda olduğu, *T. gondii* kistlerinin ise beyin birçok yerine dağıldığı; amigdala bölgesini yoğunlukla seçtiği ve öğrenme, anksiyete ve istemli hareketlerin kontrolünü etkilediği tespit edilmiştir. *Toxoplasma gondii* konak davranışlarını beyinde kistin tercih ettiği yere bağlı olarak değiştirmektedir (34). Çeşitli ça-

lişmalarda, kistin daha çok olfaktor bulbus, amigdala, nukleus accumbens, serebral korteks, serebellum, medulla oblongata, basal gangliyon ve hippokampal bölgeye yerleştiği tespit edilmiştir (34). Parazit spesifik davranışsal değişikliklere sebep olabilmektedir (34). Kronik olarak enfekte farelerde öğrenme ve kısa dönem hafıza bozuklukları oluşturduğu, uzaysal öğrenme ve hafıza kapasitesine zarar verdiği; bu etkinin akut dönemde de oluşabileceği gösterilmiştir (35). Farelerde *T. gondii* Prugniald suşuyla oluşturulan enfeksiyonun üreme siteminde toksisiteye sebep olarak F1 jenerasyonunda öğrenme ve hafıza kapasitesini etkilediği bildirilmiştir (35). *Toxocara. canis* ile enfekte olmuş kemirgenlerde agresyonun, dolayısıyla da anksiyetenin azaldığı; bunun sonucunda da açık alanda avlanma durumunu arttırdığı bilinmektedir (36). Bu durumun av-avcı ilişkisi ile bazı parazitlerin ara konak ve son konak zincirini tamamlamasında önemli rol oynamaktadır (36). Kemirgen modellerinde av-avcı ilişkisi, avcıdan korkmama ve anksiyete ile ilişkisi nörofizyolojik ve davranışsal olarak açıklanmıştır. Bazı parazitlerin ve patojenlerin yaşam döngülerini tamamlayabilmeleri avlanmaya bağlıdır. Hormonların ve nörotransmitter maddelerin seviyelerindeki değişimine bağlı olarak nöronların aracılık ettiği davranışsal değişiklik meydana gelebilir. Daha sonra konak hücrelerindeki değişikliğe bağlı olarak genel hastalık durumu başlar (37).

Toxoplasma gondii enfeksiyonun ara konak kemirgenlerde davranış değişikliklerine sebep olmakta, insanlarda ise şizofreni, depresyon ve kişilik bozukluklarında risk faktörü olarak kabul edilmektedir. *Toxoplasma gondii* genomu iki adet aromatik amino asit ekspirasyonunun gerçekleştiği bölgeler bulundurur. Bu amino asitler L-DOPA enziminin sentezini sağlar ve bu şekilde dopamin ve serotonin biyosentezini etkiler. Dopaminerjik hücrelerde parazit K⁺ iyonu seviyesini arttırarak, dopaminin 3 kat daha fazla salınmasına sebep olur. *Toxoplasma gondii* kisti bulunan beyin dokusunda da dopamin seviyesi yüksek bulunmuştur (38, 39). Parazit amigdala bölgesine yerleştiğinde dopamin seviyesi ve konsantrasyonu artar. Bu bölge korku merkezidir ve insanlarda post travmatik stres hastalarında hiperaktivite gözlenir. Amigdala, hipokampus ve frontal korteks korku ve anksiyetenin kontrolünde çok önemlidir (40). Memeleli merkezi sinir sisteminde anksiyetenin mekanizmasında görev alan Gama aminobütirik asit (GABA), Serotonin (5-HT), Glutamat, Dopamin gibi birçok sayıda nöromodülatör bulunur. Bu nörotransmitterlerden GABA beyindeki inhibitör nörotransmitter maddedir ve diğer nörotransmitterlerle etkileşir. 5HT üreten hücrelerin hücre gövdeleri yoğunlukla orta beyinin raphe nukleus bölgesinde bulunur (41). 5HT'nin anksiyetede rolü kompleksdir. Korkunun oluşumunda etkili olan mekanizmaları modüle ederken, korkunun başlamasını inhibe eder (42). *Toxoplasma gondii* paraziti indirek olarak konaktaki immün cevap yoluyla anksiyete benzeri davranışlara sebep olur. Sitokinlerin üretilmesi latent *T. gondii* enfeksiyonunda kist üretimini destekler (43). Sitokinler mikroglia, astrosit ve nöronlar tarafından üretilir. Interferon- γ (IFN- γ) en önemli sitokinlerden biridir ve beyinde kist oluşumuna öncülük eder (43) Sitokinler kemirgen inflamasyon sürecinde dopamin gibi birçok nöromodülatörün seviyesini etkiler (32). Ayrıca, *T. gondii* enfeksiyonu triptofan metabolizması ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenindeki etki sebebiyle davranış değişikliğine sebep olduğu düşünülebilir (44). *Toxoplasma gondii* enfeksiyonunun farelerde hareket, yavrularını yetiştirme, kazı yapma, bakım ve hareketsizlik gibi davranış-

larda değişikliklere sebep olduğu bu davranışlardan bazılarını arttırırken, bazılarını azalttığı (yavru bakma ve kazı yapma) bildirilmiştir. Bu davranış değişikliklerinin ise parazitin miktarına bağlı olabileceği ve anksiyete ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür (45, 46). Bu parazitin doku kistlerinin ara konak fare ve sıçanlarda motor aktivite üzerine etki ederek anormal davranışlara sebep olduğu, bu davranış değişikliğinin sebebi anlaşılacakla birlikte (7, 46-49) bu davranış değişikliklerinin temelinde beyin farklı bölgelerindeki monoamin sistem üzerindeki etkisinden dolayı olabileceği, bu etkinin dişi ve erkek kemirgenlerde farklı olduğu kaydedilmiştir (50, 51). Konjenital toksoplazmosisin insanlarda mental fonksiyonları etkilediği; hidrosefalus, intrakranial kalsifikasyona (52, 53) telektual fonksiyonda azalmaya sebep olduğu ve bunların %9'unda mental retardasyon gözlemlendiği kaydedilmiştir (53) *T. gondii* enfeksiyonu kadınları ve erkekleri farklı etkilemektedir. Erkeklerdeki super egoyu, şüpheliği ve kıskançlığı arttırırken, kadınlarda ise sıcak kanlı ve dışa dönük, çabuk güvenen ve daha toleranslı olmalarına sebep olduğu düşünülmektedir (54). Ayrıca erkeklerde testosteron seviyesini arttırırken, kadınlarda azaltmaktadır (55). Latent toksoplazmosis erkek ve kadınlarda farklı immunomodulator etki göstermektedir (56). Kan grubu Rh pozitif insanlarda latent toksoplazma enfeksiyonuna karşı koruyucu etkiye sahip olduğu ve enfeksiyonun reaksiyon zamanını (32) ve kişisel değişikliği etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir (56). Kadınlardaki şizofreniye sebep olma oranı erkeklerdekinden daha yüksektir (57, 58). Latent toksoplazmosis obsesiv kompulsiv bozukluk (OKB), Parkinson hastalığı (59), Alzheimer hastalığı (60), otizm (61) ve intihar girişimi (35, 62, 63) gibi nörolojik hastalıklara sebep olduğu ayrıca bipolar bozukluğa sahip hastalarda kullanılan ilaçların in vitro ortamda *T. gondii*'nin çoğalmasını azalttığı düşünülmektedir (64).

Son yıllardaki serolojik olarak yapılan çalışmalar *T. gondii* ve şizofreni arasında bir bağlantı olduğunu (59, 65) bu parazit ile enfekte kişide mental hastalık ve kısmi olarak da şizofreni riskinin arttığı (66) enfeksiyonun duygu durum bozukluğu (depression, bipolar disease), intihar girişimi (67) ve OKB gibi hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (68).

Toxoplasma gondii ve Epilepsi

Epilepsi çok çeşitli semptomatoloji ve multifaktoriyel nedenlerle ortaya çıkan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Fizyolojik çalışmalar göstermiştir ki nöbetler beyindeki nöronların anormal ve senkron hiperaktivitesi sonucu oluşmaktadır (69). Epilepsi dünya genelinde popülasyonun %1 ini etkileyen bir hastalıktır (70, 71). Nörolojik hastalıklar arasında çocukluk çağında en sık, yetişkinde ikinci sıklıkla görülmektedir. Etyolojik nedene göre epilepsi idyopatik, kriptojenik, semptomatik ve provake edilmiş olarak 4 grupta incelenmektedir. Travma, enfeksiyon, yer kaplayan lezyonlar gibi nöroanatomik ve nöropatolojik sebebin etyolojik neden olarak tespit edilebildiği epilepsi türlerine semptomatik epilepsi denilmektedir. Epilepsi hastalarının %20'si ise kriptogenik epilepsilidir (72). Etyolojik nedenin tespit edilemediği; fakat etyolojide semptomatik bir nedenin olması mutlak düşünülen epilepsi türlerine kriptojenik epilepsi, etyolojide nöroanatomik ve nöropatolojik herhangi bir anormalliğin tespit edilmediği muhtemel genetik olduğu düşünülen tipe ise idyopatik epilepsi adı verilmektedir. Provake edilmiş epilepsi ise nöroanatomik ve nöropatolojik bir neden olmadan sistemik veya

uyarılmış bir nedenle ortaya çıkan epilepsi türüne verilen isimdir (73). İdyopatik epilepsinin altta yatan nedenin tespit edilemeyen anatomik anormallikler veya sinaptik, membran, nörotransmitter veya bağlantı değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (74). International League Against Epilepsy (ILAE) 2010 yılındaki raporunda epilepsi sınıflandırmanın genetik, struktural / metabolik ve sebebi bilinmeyen olarak değiştirilmesini önermiştir (75). Epilepsinin etyolojik kategorizasyonu ile nöbet tipleri karşılaştırıldığında görülmektedir ki, bazı semptomatik epilepsiler generalize olurken, bazı idyopatik epilepsiler fokal özellik göstermektedir (76). Epileptik aktivite özellikle kortikal ve hipokampal nöronların tekrarlayan senkron hiperaktivitesi ile oluşmaktadır. Epileptiform deşarjlar ekstraselüler magnezyum (Mg) azalması, ekstraselüler potasyum (K) konsantrasyonunun artması, sodyum (Na) pompasının inhibisyonu ya da GABA (A) reseptörlerinin antagonize olması ile oluşmaktadır (77). Epilepsi tedavisinde temel nokta semptomatik epilepsilerde epileptik fokusun ortadan kaldırılması, nöbetleri provoke eden nedenin uzaklaştırılması şeklinde olmaktadır. Antiepileptik tedavi ile nöbetleri kontrol altına alma amaçlanmaktadır. Semptomatik epilepsiler dışındaki epilepsi türlerinde ise etyolojik neden tespit edilemediği için nöbetlerin önlenmesi harici kesin bir tedavi henüz bulunamamıştır. Epileptik nöbet oluşumunda genel görüş, beyindeki nöronal inhibisyonun azalma ya da eksitator uyarımın artması ile oluşmaktadır. Beyinde primer inhibitör nörotransmitter olan GABA, SSS (santral sinir sistemi)'inde ana eksitator nörotransmitter olan glutamik asit, integral membran proteinlerinden oluşan voltaj kapılı Na kanalları, voltaj kapılı Ca²⁺ kanalları, voltaj bağımlı K⁺ kanalları çeşitli fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinden sorumludurlar. Antiepileptik tedavinin temelini ise iyon kanalları, GABA reseptörlerini etkileyerek nöronlardaki bu aşırı aktivasyonu ortadan kaldırarak nöbetleri durdurmaya yöneliktir (70). Epilepsi etyolojisinde bazı enfeksiyonlar suçlanmaktadır. İdyopatik ve kriptojenik epilepsilerin etyolojisinde bazı parazitlerin sorumlu olduğu bilinmektedir. Nörocysticercosis, toksoplazmosis, nöroborreliosis, JCV gibi prion hastalıkları, Herpes simpleks (HSV) gibi bazı viral enfeksiyonlar, epileptik nöbete neden olmaktadır (17). Özellikle insan beynine yerleşebilen parazitik enfeksiyonlardan *Taenia solium*'un larvası olan *Cysticercus cellulosus* (Nörocysticercosis) ve falcifarum sıtmasının epileptik nöbete neden olduğu kanıtlanmıştır (17). *Toxoplasma gondii* beyinde oluşturduğu doku kistlerinin ensefalopati oluşturarak epileptik nöbetlere sebep olduğu tespit edilmiştir (75, 76). Bunun yanında *Toxocariasis*'in de bu tip nöbetlere sebep olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada 11 yaşındaki bir kız çocuğunda epileptik nöbetler görülmüş ve MRI incelemeleri sonucunda ise *toxocariasis*'e ait kistler olduğu belirlenmiştir. Bu kistlerin uzaklaştırılması ile epileptik nöbetlerin ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Ayrıca yaş ortalaması yedi olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada beyindeki kist sayısının da nöbetler üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir (77). Kriptojenik epilepsili 132 hastada serolojik olarak yaptıkları bir çalışmada *Toxocara canis*'i % 60 ve *T.gondii*'yi ise %48 oranında tespit etmişlerdir. Epidemiyolojik veriler helmit enfeksiyonları ve epilepsi arasındaki bağlantının çok fazla araştırılmadığını göstermektedir (78).

İmmün sistemi baskılanmış insanlarda *T.gondii*'nin en önemli patojen etkisi Toxoplazmik Ensefalit'tir (TE). Bu hastalık durumunda

koruyucu sitokinler aktif hale geçer. Hastalığın kronik süreci boyunca üretilen (Interferon gama) IFN- γ immün cevapta en önemli role sahiptir. Bu sitokin mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunu sağlar ve TNF alfa ile birlikte konak immün cevabında önemli role sahiptir. Aynı zamanda bu esnada GM-CSF, IL-1 β IL-6, IL-4, IL-10 gibi sitokinler de rol oynar. Bu sitokinlerin etkisi *T. gondii*'nin genotiplerine spesifik olabilir (79, 80). IFN- γ toksoplazmik ensefalit de karşı hücrenin aracılık ettiği immünitede önemli role sahiptir. T ve B lenfositler de bu enfeksiyon hastalığında konak immün cevabında birlikte rol oynarlar (80). Latent *T.gondii* enfeksiyonu ile kriptojenik epilepsi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmış, bu çalışmaların bazılarında anlamlı ilişki tespit edilmişken (81), bazılarında anlamlı ilişki bulunamamıştır (82). Yine 2007 yılında revize edilen bir metaanalizde Türkiye, İsrail ve İngiltere'de yapılmış üç olgu-kontrol çalışmasından bahsedilmiş ve bu üç çalışmada da kriptojenik epilepsili hastalar ile normal sağlıklı kontrol grubu *T. gondii* seropozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildiği görülmüştür (83). Aynı meta-analizde, farklı bölgelerde yapılan prevalans çalışmalarında *T. gondii* seropozitifliği ile kriptojenik epilepsi sıklığı arasında korelasyonun olduğu gösterilmiştir (83). Toxoplasma enfeksiyonunun nasıl epileptik odak oluşturduğu konusunda farklı görüşler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda konakta oluşturulan doku kistlerinden bazılarının rüptüre olarak inflamasyon ve skar dokusu oluşturarak epileptik odak oluşturduğu ileri sürülmektedir. Bir diğer öne sürülen görüşte ise *T. gondii* konak hücre içine girdiğinde özellikle mikroglialarda Ca²⁺ pompasını inhibe edip hücre lisisi yaparak nöbetlere neden olduğu ileri sürülmektedir (84). Nöropatofizyolojik çalışmalarda *T. gondii* enfeksiyonunun mikroglial nodul formasyonu ile epileptik nöbete neden olabileceği gösterilmiştir (85). Toxoplasma gondii' ye bağlı epileptik deşarj membran defektine bağlı olarak K geçirgenliği, Ca kanalları ve GABA inhibitör sistem anormalliğine bağlı olarak gelişebilmektedir (83). Parazit hücre içine girdiğinde konak hücrede Ca miktarını arttırarak hücrenin parçalanmasını hızlandırmakta, bu da mikroglia oluşumuna sebep olmaktadır. Epileptik deşarjların sebebinin membran dinlenme potansiyelinin bozulması, potasyum iletiminin, kalsiyum kanallarının, GABA inhibitör sisteminin bozulmasına bağlı olarak şekillendiği bildirilmektedir (86). Beyin omurilik sıvısındaki nörotransmitter ve elektrolit değişimi beyindeki hücresel temellerin araştırılmasında önemli role sahiptir. Epilepside ve diğer nörolojik hastalıklardaki BOS'daki değişiklik elektrofizyolojik yanıtları da etkileyecektir. Özellikle tanı konulamayan epileptik nöbetlerin ayırımında görüntüleme yöntemlerinin yanında BOS bulgularını enfeksiyöz etkenin ortaya konulmasında faydalı bilgiler vermektedir. Bazı enfeksiyöz markerleri BOS bileşenlerini değiştirmekte ve klinikte kullanılmaktadır (87).

Paraneoplastik ve nonpraneoplastik etkenlerin neden olduğu limbik ensefalit ve diffüz ensefalit tablolarında otoimmün mekanizmalar suçlanmakta ve klinikte epileptik nöbetler fokal veya jeneralize olarak görülmektedir. Paraneoplastik ensefalopati tablosunda sitotoksik T hücre aracılı immün antikolar limbik sistem ve serebral kortekste epileptik nöbete hatta epileptik statusa neden olduğu bildirilmektedir (88).

Nöropsikiyatrik bulgular ve epileptik nöbet kliniği ile presente olan Otoimmün ensefalit tablosunda ise anti GAD, anti NMDAR, AMPAR, mGluR5, LGI1 oluşan otoantikolar sitotoksik T hücre

aracılı immün antikorlar aracılığı ile ensefalopati tablosu oluşturmaktadır (89). *T. gondii* seropozitif hastalar agresyon bakımından değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür (90). İnsanlarda ve hayvanlarda akut formda *T. gondii* çok çeşitli hücre tiplerini enfekte eder. Patojenler dentritik hücrelere (DH) yerleşerek enfekte konakta bu yollu kullanarak yayılır. İnsanda ve farede miyeloid DH fonksiyonel GABA reseptörlerine sahiptir ve GABA biyosentezi ve sekresyonu yaparlar. *Toxoplasma gondii* enfeksiyonundan sonra (genotip I, II, III) in vitro ortamda DH tepki olarak GABA sekresyonunu artırır. Enfekte DH ye GABA uygulanması bozulan fonksiyonları invitro ortamda onarır. Toxoplasmosis'in fare modelinde GABA'erjik inhibisyon parazitin dağılımını ve parazitin hedef organa gitmesini azaltır. GABA'erjik sinyalleri DH'nin taşıma özelliğini modüle eder. Parazit konakta yayılmak için bu yolu kullanır. GABA beyindeki inhibitor nörotansmitter maddedir ve hücre içi patojenler de bu yolu kullanır (91). GABA (A) reseptör antikorlarının ensefalitis ve nöbetle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı ensafalit ve nöbetler idiyopatiktir ve bu tabloda antijenler önemlidir. Örneğin GABA (B) reseptörünün B1 bölgesinin antijeni BOS'da mass spektrofotometri ile belirlenmiş ve nöbet ve hafıza bozuklukları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (90, 91).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; transplasental bulaş ile fetal yıkımlara, düşüklere yol açabilen *T. gondii*'nin, immün sistemi baskılanmış insanlarda parazitin beyinde oluşturduğu doku kistlerinin ensefalopati tablosu oluşturduğu, epileptik nöbetlere sebep olduğu ve şizofreni, anksiyete, depresyon gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmektedir.

Yapılan birçok çalışmada konak vücuduna giren takizoitlerin akut safhada vücudun tüm organlarına yayılabileceği fakat en fazla beyin, göz ve kalp kasını tercih ettiği bilinmektedir. Parazitin alınması ile aktif hale geçen immün sistem, buna bağlı olarak nörotansmitter maddelerin salınımındaki ve hücre içi Ca^{+2} unda yaptığı değişikliklerle hücrenin elektriksel aktivitesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bunların sonucunda da hem konağın bilişsel ve psikolojik durumunda değişiklikler şekillenebilir ve hem de hücrelerde deşarjlar oluşabilir. Bu deşarjların senkronize olması ile de epileptik nöbetler görülebilir.

Klinikte karşılaşılan ve etiyolojisi aydınlatılmamış epileptik nöbet, kişilik ve davranış değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik hastalıkların ayırıcı tanısında *T. gondii* enfeksiyonu açısından da değerlendirilmesi önemli olacaktır. Bu konuda farkındalığın artırılması gerekmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.A.; Tasarım - E.A., Ş.A.T., H.O.; Denetleme - E.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.O.; Analiz ve/veya Yorum - E.A., Ş.A.T., H.O.; Literatür Taraması - H.O.; Yazıyı Yazan - H.O.; Eleştirel İnceleme - E.A., Ş.A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.A.; Design - E.A., Ş.A.T., H.O.; Supervision - E.A.; Data Collection and/or Processing - H.O.; Analysis and/or Interpretation - E.A., Ş.A.T., H.O.; Literature

Review - H.O.; Writing - H.O.; Critical Review - E.A., Ş.A.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Dubey JP, Jones JL. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. International Journal for Parasitology 2008; 38: 1257-78. [CrossRef]
2. Kim K. Role of proteases in host cell invasion by Toxoplasma gondii and other Apicomplexa. Acta Tropica 2004; 91: 69-81. [CrossRef]
3. Pal DK, Carpio A, Sander J. Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 137-43. [CrossRef]
4. Patel S, Pedraza-Díaz S, McLaughlin J. The identification of Cryptosporidium species and Cryptosporidium parvum directly from whole faeces by analysis of a multiplex PCR of the 18S rRNA gene and by PCR/RFLP of the Cryptosporidium outer wall protein (COWP) gene. International Journal for Parasitology 1999; 29: 1241-7. [CrossRef]
5. Butler NS, Harris TH, Blader J. Regulation of immunopathogenesis during Plasmodium and Toxoplasma infections: more parallels than distinctions? Trends in Parasitology 2013; 29: 593-602. [CrossRef]
6. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363: 1965-76. [CrossRef]
7. Jackson M H, Hutchison WM, Siim CJ. Toxoplasmosis in a wild rodent population of central Scotland and a possible explanation of the mode of transmission. J Zool 1986; 209: 549-57. [CrossRef]
8. Frenkel JK, Hassanein KM, Hassanein RS, Brown E, Thulliez P, Quinteron R. Transmission of Toxoplasma gondii in Panama-City, Panama. Am J Trop Med Hyg 1995; 53: 458-68.
9. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. N. Engl. J. Med. 1974; 290: 1110-1116. [CrossRef]
10. Gotteland C, Gilot-Fromont E, Aubert D, Poulle M, Dupuis E, Dardé ML, et al. Spatial distribution of Toxoplasma gondii oocysts in soil in a rural area: Influence of cats and land use. Veterinary Parasitology 2014; 205: 629-37. [CrossRef]
11. Weiss LM, Kim K. Toxoplasma Gondii. Toxoplasma Gondii. Elsevier, 2007.
12. Khan A, Dubey JP, Su C, Ajioka JW, Rosenthal BM, Sibley LD. Genetic analyses of atypical Toxoplasma gondii strains reveal a fourth clonal lineage in North America. International Journal for Parasitology 2011; 41: 645-55. [CrossRef]
13. Rorman E, Zamir CS, Rilks I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis- prenatal aspects of Toxoplasma gondii infection. Reproductive Toxicology 2006; 21: 458-72. [CrossRef]
14. Sinai AP, Payne TM, Carmon JC, Hardi L, Watson SJ, Molestra RE. Mechanisms underlying the manipulation of host apoptotic pathways by Toxoplasma gondii. Int J Parasitol 2004; 34: 381-91. [CrossRef]
15. Li J, Yuan J, Cheng KC, Inglese J, Su XZ. Chemical genomics for studying parasite gene function and interaction. Trends in Parasitology 2013; 29: 603-11. [CrossRef]
16. Feustel SM, Meissner M, Liesenfeld O. Toxoplasma gondii and the blood brain barrier. Virulence 2012; 3: 182-92. [CrossRef]
17. Nash TE. Parasitic Diseases that Cause Seizures. Epilepsy Currents 2014; 14: 29-34. [CrossRef]

18. Yamada T, Tomita T, Weiss LM, Orlofsky A. Toxoplasma gondii inhibits granzyme B mediated apoptosis by the inhibition of granzyme B function in host cells. *Int J Parasitol* 2011; 41: 595-607. [\[CrossRef\]](#)
19. Schlüter D, Däubener W, Schares G, Groß U, Pleyer U, Lüder C. Animals are key to human toxoplasmosis. *International Journal of Medical Microbiology* 2014; 304: 917-29. [\[CrossRef\]](#)
20. Gylterud OS, Bogen IL, Walaas SI, Storm MJ, Bergersen LH. Ultrastructural quantification of glutamate receptors at excitatory synapses in hippocampus of synapsin I + II double knock-out mice. *Neuroscience* 2005; 136: 769-77. [\[CrossRef\]](#)
21. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives Gen Psychiatry* 2005; 62: 247-53. [\[CrossRef\]](#)
22. Evans A K, Strassmann PS, Lee IP, Sapolsky RM. Patterns of Toxoplasma gondii cyst distribution in the forebrain associate with individual variation in predator odor avoidance and anxiety-related behavior in male Long-Evans rats. *Brain Behavior and Immunity* 2014; 37: 122-33. [\[CrossRef\]](#)
23. Cook TB, Brenner LA, Cloninger CR, Langenberg P, Igbide A, Giegling I, et al. "Latent" infection with Toxoplasma gondii: Association with trait aggression and impulsivity in healthy adults. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 87-94. [\[CrossRef\]](#)
24. Hierl T, Reischl U, Lang P, Hebart H, Stark M, Kyme P, Autenrieth IB. Communication Preliminary evaluation of one conventional nested and two real-time PCR assays for the detection of Toxoplasma gondii in immunocompromised patients. *J Med Microbiol* 2004; 2: 629-32. [\[CrossRef\]](#)
25. Kaushik M, Lamberton PHL, Webster JP. The role of parasites and pathogens in influencing generalised anxiety and predation-related fear in the mammalian central nervous system. *Hormones and Behavior* 2012; 62: 191-201. [\[CrossRef\]](#)
26. Sun H, Xu B, Chen W, Xiao A, Turlova E, Alibraham A, et al. Neuronal K ATP channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Experimental Neurology* 2015; 263: 161-71. [\[CrossRef\]](#)
27. Vyas A, Kim S, Sapolsky R. M. The effects of toxoplasma infection on rodent behavior are dependent on dose of the stimulus. *Neuroscience* 2007; 148: 342-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Stibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in Toxoplasma gondii infected mice. *Ann Trop Med Parasitol* 1985; 79: 153-7.
29. Cox N, Toro B, Pacheco-Otalora LF, Garrido-Sanabria ER, Zarei MM. An endoplasmic reticulum trafficking signal regulates surface expression of β 4 subunit of a voltage- and Ca²⁺-activated K⁺ channel. *Brain Research* 2014; 1553: 12-23. [\[CrossRef\]](#)
30. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. Neuropsychiatric disease and Toxoplasma gondii infection. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 122-33. [\[CrossRef\]](#)
31. Carruthers VB, Suzuki Y. Effects of Toxoplasma gondii infection on the brain. *Schizophr Bull* 2007; 33: 745-51. [\[CrossRef\]](#)
32. Lindová J, Novotná M, Havlíček J, Jozífková E, Skallová A, Kolbová P, et al. Gender differences in behavioural changes induced by latent toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2006; 36: 1485-92. [\[CrossRef\]](#)
33. Webster JP. Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes Infect.* 2001; 3: 1037-45. [\[CrossRef\]](#)
34. McConkey GA, Martin HL, Bristow GC, Webster JP. Toxoplasma gondii infection and behaviour – location, location, location? *J Exp Biol* 2013; 206: 113-19. [\[CrossRef\]](#)
35. Wang T, Tang Z, Li J, Li X, Wang X, Zhao ZJ. A potential association between Toxoplasma gondii infection and schizophrenia in mouse models. *Exp Parasitol* 2013; 135: 497-502. [\[CrossRef\]](#)
36. Barber I, Dingemans NJ. Parasitism and the evolutionary ecology of animal personality. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365: 4077-88.
37. Asberg M. Neurotransmitters and suicidal behavior: the evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836: 158-81. [\[CrossRef\]](#)
38. Kannan G, Prandovszky E, Steinfeldt CB, Gressitt KL, Yang C, Yolken RH, et al. One minute ultraviolet exposure inhibits Toxoplasma gondii tachyzoite replication and cyst conversion without diminishing host humoral-mediated immune response. *Exp Parasitol* 2014; 145: 110-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite Toxoplasma gondii increases dopamine metabolism. *PLoS One* 2011; 6: e23866. [\[CrossRef\]](#)
40. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2007; 24: 495-517. [\[CrossRef\]](#)
41. Barker R, Cichetti F. *Neuroanatomy and Neuroscience at a Glance*. Wiley-Blackwell publishing 2008.
42. Graeff FG, Viana MB, Mora PO. Dual role of 5-HT in defense and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1997; 21: 791-99. [\[CrossRef\]](#)
43. Carruthers VB, Suzuki Y. Effects of Toxoplasma gondii infection on the brain. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33: 745-51. [\[CrossRef\]](#)
44. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. Neuropsychiatric disease and Toxoplasma gondii infection. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 122-33. [\[CrossRef\]](#)
45. Gonzalez LE, Rojnik B, Urrea F, Urdaneta H, Petrosino P, Colasante C, et al. Toxoplasma gondii infection lower anxiety as measured in the plus-maze and social interaction tests in rats A behavioral analysis. *Behav Brain Res* 2007; 177: 70-9. [\[CrossRef\]](#)
46. Hay J, Hutchinson WM, Aitken PE, Graham DI. The effect of congenital and adult-acquired toxoplasma infection on activity and responsiveness to novel stimulation in mice. *Annals of Tropical Medicine Parasitology* 1983; 77: 483-95.
47. Piekarski G, Zippelius HM, Witting PA. Auswirkungen einer latenten Toxoplasma-Infektion auf das Lernvermögen von weiblichen Laboratoriumsratten und mausen. *Z Parasitenkd* 1978; 57: 1-15. [\[CrossRef\]](#)
48. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with EDRG Toxoplasma gondii. *Proceedings of Biological Sciences* 2000; 267: 1591-4. [\[CrossRef\]](#)
49. Hay J, Aitken PP, Hair DM, Hutchinson WM, Graham DI. The effect of congenital toxoplasma infection on mouse activity and relative preference for exposed areas over a series of trials. *Ann Trop Med Parasitol* 1984; 78: 611-8.
50. Gatkowska J, Wiczorek M, Dziadek B, Dzitko K, Dlużowska H. Behavioral changes in mice caused by Toxoplasma gondii invasion of brain. *Parasitol Res* 2012; 111: 53-8. [\[CrossRef\]](#)
51. Worth AR, Lymbery A J, Thompson RC. Adaptive host manipulation by Toxoplasma gondii: fact or fiction? *Trends Parasitol* 2013; 29: 150-5. [\[CrossRef\]](#)
52. Flegr J. How and why Toxoplasma makes us crazy. *Trends Parasitol* 2013; 29: 156-63. [\[CrossRef\]](#)
53. Caiaffa WT, Chiari CA, Figueiredo AR, Orefice F, Antunes CM. Toxoplasmosis and mental retardation - report of a case-control study. *Mernorias do Instituto Oswaldo Cruz* 1993; 88: 253-61. [\[CrossRef\]](#)
54. Flegr J, Kodym P, Tolarová V. Correlation of duration of latent Toxoplasma gondii infection with personality changes in women. *Biological Psychology* 2000; 53: 57-68. [\[CrossRef\]](#)
55. Flegr J. Effects of Toxoplasma on Human Behavior. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33: 757-60. [\[CrossRef\]](#)
56. Flegr J, Lenochova P, Hodny Z, Vondrova M. Fatal attraction phenomenon in humans: cat odour attractiveness increased for toxoplasma-infected men while decreased for infected women. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2011; 5: e1389. [\[CrossRef\]](#)

57. Wang HL, Xiang YT, Li QY, Wang XP, Liu ZC, Hao SS, et al. The effect of artemether on psychotic symptoms and cognitive impairment in first-episode, antipsychotic drug-naïve persons with schizophrenia seropositive to *Toxoplasma gondii*. *J Psychiatr Res* 2014; 53: 119-24. [CrossRef]
58. Yolken RH, Dickerson FB, Torrey EF, . *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunology* 2009; 31: 706-15. [CrossRef]
59. Miman O, Mutlu EA, Ozcan O, Atambay M, Karlidag R, Unal S. Is there any role of *Toxoplasma gondii* in the etiology of obsessive-compulsive disorder? *Psychiatry Research* 2010; 177: 263-5. [CrossRef]
60. Kusbeci OY, Miman O, Yaman M, Aktepe OC, Yazar S. Could *Toxoplasma gondii* have any role in Alzheimer disease? *Alzheimer Disease Associated Disorders* 2011; 25: 1-3. [CrossRef]
61. Prandota J, Metabolic immune, epigenetic, endocrine and phenotypic abnormalities found in individuals with autism spectrum disorders, Down syndrome and Alzheimer disease may be caused by congenital and / or acquired chronic cerebral toxoplasmosis. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2011; 5: 14-59. [CrossRef]
62. Arling TA, Yolken RH, Lapidus M, Langenberg P, Dickerson FB, Zimmerman SA, et al. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. *The Journal Nervous and Mental Disease* 2009; 197: 905-8. [CrossRef]
63. Yagmur F, Yazar S, Temel HO, Cavusoglu M. May *Toxoplasma gondii* increase suicide attempt preliminary results in Turkish subjects? *Forensic Science International* 2010; 199: 15-17. [CrossRef]
64. Xiao J, Kannan G, Jones-Brando L, Brannock C, Krasnova IN, Cadet JL, et al. Sex-specific changes in gene expression and behavior induced by chronic *Toxoplasma* infection in mice. *Neuroscience* 2012; 206: 39-48. [CrossRef]
65. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bulletin* 2012; 38: 642-7. [CrossRef]
66. Markovitz AA, Simanek AM, Yolken RH, Galea S, Koenen KC, Chen S, et al. *Toxoplasma gondii* and anxiety disorders in a community-based sample. *Brain, Behavior and Immunity* 2015; 43: 192-7 [CrossRef]
67. Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ. Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorderse-overview of evidence and mechanisms. *Folia Parasitol (Praha)* 2010; 57: 105-13. [CrossRef]
68. Lason W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacological Reports* 2013; 65: 1734-40. [CrossRef]
69. Yuen AWC, Sander JW. Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2014; 33: 110-4. [CrossRef]
70. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner RG, Kakooza-Mwesige A, Ae-Ngibise K, et al. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol* 2013; 12: 253-63 [CrossRef]
71. Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of the International League against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Archives Neurology* 1992; 49: 801-8. [CrossRef]
72. Shorvon S. The evolution of epilepsy theory and practice at the National Hospital for the Relief and Cure of Epilepsy, Queen Square between 1860 and 1910. *Epilepsy & Behavior* 2014; 31: 228-42 [CrossRef]
73. Sun HS, Xu B, Chen W, Xiao A, Turlova E, Alibraham A, et al. Neuronal K ATP channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic – ischemic brain injury. *Experimental Neurology* 2015; 263: 161-71. [CrossRef]
74. Xi Z, Wang X, Luo J, Wang W, Xiao F, Chen D, et al. Fibronectin is a potential cerebrospinal fluid and serum epilepsy biomarker. *Epilepsy & Behavior* 2015; 48: 66-9. [CrossRef]
75. Bchli H, Minet JC, Gratzl O. Cerebral toxocariasis: a possible cause of epileptic seizure in children. *Childs Nervous System* 2004; 20: 468-72.
76. Ferreira LS, Li LM, Zanardi VA, Guerreiro MM. Number and viability of parasite influence seizure frequency in children with neurocysticercosis 2002; 60: 909-11.
77. Wagner A, Förster-Waldl E, Garner-Spitzer E, Schabussova I, Kundi M, Pollak A, et al. Immunoregulation by *Toxoplasma gondii* infection prevents allergic immune responses in mice. *International Journal for Parasitology* 2009; 39: 465-72. [CrossRef]
78. Suzuki Y. Genes, cells and cytokines in resistance against development of toxoplasmic encephalitis. *Immunobiology* 1999; 201: 255-71. [CrossRef]
79. Suzuki Y. Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii*. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 185: 58-65. [CrossRef]
80. Yazar S, Arman F, Yalçın S, Demirtas F, Yaman O, Sahin I. Investigation of probable relationship between *Toxoplasma gondii* and cryptogenic epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 107-9. [CrossRef]
81. Akyol A, Bicerol B, Ertug S, Ertabaklar H, Kiylioglu N. Epilepsy and seropositivity rates Tand *Toxoplasma gondii*. *Seizure* 2007; 16: 233-7. [CrossRef]
82. Sheldon R. How to Differentiate Syncope from Seizure. *Cardiac Electrophysiology Clinics* 2013; 5: 423-31 [CrossRef]
83. Yagmur F, Yazar S, Temel HO, Cavusoglu M. May *Toxoplasma gondii* increase suicide attempt preliminary results in Turkish subjects? *Forensic Science International*. 2010; 199: 15-7. [CrossRef]
84. Xiao J, Kannan G, Jones-Brando L, et al. Sex-specific changes in gene expression and behavior induced by chronic toxoplasma infection in mice. *Neuroscience* 2012; 206: 39-48. [CrossRef]
85. Dave J, Balfour AH, Perkin J. Evaluation of the VIDAS toxo competition assay for the detection of antibodies specific to *Toxoplasma gondii* in human sera. *Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease* 1994; 6: 40-5. [CrossRef]
86. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54: 46-9. [CrossRef]
87. Çelik Ü, Alhan E. Serebrospinal Sıvı Şant Enfeksiyonları ve Tedavisi. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 19-24.
88. Thomas F, Adamo S, Moore J. Parasitic manipulation: Where are we and where should we go? *Behavioural Processes* 2005; 68: 185-99. [CrossRef]
89. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am Journal Obstetrics Gynecol* 2010; 202: 5-14. [CrossRef]
90. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology* 2014; 13: 276-86. [CrossRef]
91. Fuks JM, Arrighi RB, Weidner JM, Kumar Mendu S, Jin Z, Wallin RP, et al. GABAergic signaling is linked to a hypermigratory phenotype in dendritic cells infected by *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathogens* 2012; 8: e1003051. [CrossRef]