

## Epstein-Barr virus and herpes simplex infection assessment in schizophrenia and bipolar patients compared to healthy subjects

Amir Asoode<sup>1</sup>, Jila Yavarian<sup>2</sup>, HamidReza Ahmadkhaniha<sup>3</sup>,  
 Mohammadreza Eshraghian<sup>4</sup>, Seyed Mehdi Marashi<sup>1</sup>, Kazem Ghaemi<sup>5</sup>

**Background and Aim:** Some viruses (including herpes viruses) due to neurotropic properties and latency are considered as a possible factor in many central nervous system disorders, including schizophrenia and bipolar disorder. The aim of the current study was to assess the level of IgG antibodies against Herpes Simplex virus (HSV) and Epstein-Barr virus (EBV) in these diseases.

**Materials and Methods:** In this case-control study, a total of 92 serum samples including those of 46 patients admitted to Iran Psychiatric Hospital and 46 samples of the healthy personnel of Tehran University of Medical Sciences, as a control group, were assessed. The level of IgG antibodies against HSV 1 & 2 and EBV were tested using ELISA kits and the presence or absence of EBV genome (active infection) was examined by Real-time PCR. Finally, the obtained. Data were analyzed by means of IBM SPSS( V:22) software using Chi square test and T- test.

**Results:** Prevalence of HSV 1 & 2 antibodies in patients with schizophrenia and bipolar disorder (case group.) and healthy individuals (control group.) were 80/4% and 82/6% ,respectively. The results showed no significant difference in HSV 1 & 2 antibody regarding P value (P=0.79). Prevalence of EBV antibodies in patients with schizophrenia and bipolar disorder and healthy controls were 100% and 89/1%, respectively. The results showed significant differences between the two groups in terms of anti-EBV antibody titers with P value of 0.02. Besides, in order to detect the genome of EBV virus, Real-time PCR was used on 87 samples with positive EBV antibodies in which no EBV genome was detected.

**Conclusion:** The findings showed a significant association between EBV infection with schizophrenia and bipolar disorder, but there was no significant association between herpes simplex viruses with the mentioned diseases.

**Key Words:** Schizophrenia, Bipolar Disorder, Herpes Viruses, IgG

*Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2016; 23(2): 149-157.*

*Received: October 18, 2015*

*Accepted: January 26, 2016*

<sup>1</sup> Department of Virology, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup> **Corresponding Author;** Department of Virology, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
 Email: yavarian@tums.ac.ir Tel: +98 2188962343

<sup>3</sup> Department of Psychiatry, Faculty of Medical, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>4</sup> Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>5</sup> Department of Neurology, Faculty of Medical, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

## ارزیابی شیوع عفونت ویروس‌های اپشتین بار و هرپس سیمپلکس در بیماران اسکیزوفرنی و دوقطبی در مقایسه با افراد سالم

امیر آسوده<sup>1</sup>، ژایلا یاوریان<sup>2</sup>، حمیدرضا احمد خانی‌ها<sup>3</sup>، محمدرضا اشراقیان<sup>4</sup>،  
سید مهدی مرعشی<sup>1</sup>، کاظم قائمی<sup>5</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** به دلیل خاصیت نوروتروپیک بودن و اختفا، بعضی ویروس‌ها به خصوص هرپس ویروس‌ها، به عنوان عوامل احتمالی در بسیاری از اختلالات سیستم عصبی مرکزی از جمله اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی در نظر گرفته می‌شوند. در این مطالعه، با سنجش سطح آنتی‌بادی IgG ویروس‌های هرپس سیمپلکس (HSV) و اپشتین بار (EBV)، به بررسی ارتباط ابتلا به این ویروس‌ها و بیماری‌های ذکر شده پرداخته شد.

**روش تحقیق:** در این مطالعه مورد-شاهدی، در کل 92 نمونه سرم شامل 46 مورد از بیماران ارجاعی به بیمارستان روان‌پزشکی ایران و 46 مورد از کارکنان سالم دانشگاه علوم پزشکی تهران به عنوان گروه شاهد، مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌ها از نظر سطح آنتی‌بادی IgG بر ضد HSV 1&2 و EBV، توسط کیت الایزا ارزیابی شدند و حضور و عدم حضور ژنوم EBV در آنها به روش Real-time PCR بررسی گردید.

**یافته‌ها:** میزان شیوع آنتی‌بادی HSV 1&2 در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی و گروه کنترل سالم به ترتیب 80/4% و 82/6% به دست آمد. بررسی نتایج، اختلاف معنی‌داری از نظر آنتی‌بادی ضد HSV 1&2 نشان نداد ( $P=0/79$ ). میزان شیوع آنتی‌بادی EBV در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی 100% و در افراد گروه کنترل سالم 89/1% به دست آمد. نتایج حاصل، نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در دو گروه از نظر تیتراژ آنتی‌بادی ضد EBV بود ( $P=0/02$ ). در خصوص شناسایی ژنوم EBV هیچ مورد از نمونه‌ها مثبت گزارش نشدند.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین سابقه ابتلا به EBV با بیماری اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی وجود دارد؛ اما این ارتباط در مورد سابقه ابتلا به HSV با ایجاد بیماری‌های ذکر شده وجود ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** اسکیزوفرنی، بیماری دوقطبی، هرپس ویروس‌ها، IgG

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1395؛ 23 (2): 149-157.

پذیرش: 1394/11/06

دریافت: 1394/07/26

<sup>1</sup> گروه ویروس‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

<sup>2</sup> نویسنده مسؤل؛ گروه ویروس‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

آدرس: تهران - خیابان انقلاب - خیابان قدس - خیابان پورسینا - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده بهداشت - گروه ویروس‌شناسی  
تلفن: 021-88962343، 021-66715164 پست الکترونیکی: yavarian@tums.ac.ir

<sup>3</sup> گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

<sup>4</sup> گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

<sup>5</sup> گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

## مقدمه

اسکیزوفرنی یک بیماری تخریب کننده ذهنی است که عملکردهای ذهنی و اجتماعی را مختل می کند. اسکیزوفرنی حدود 1% از جمعیت کل را درگیر می کند. شیوع آن در دو جنس مرد و زن یکسان می باشد؛ اما زمان شروع آن اغلب در زنان نسبت به مردان دیرتر گزارش شده است. طیف شدت و تظاهرات بالینی اسکیزوفرنی می تواند منعکس کننده اختلالات در نواحی مختلف مغز باشد (1).

اختلال دوقطبی نیز یک بیماری رایج، ناتوان کننده و عودکننده با شدت های مختلف می باشد. شروع آن اغلب در اواخر کودکی و اوایل جوانی بوده که نسبت به دیگر اختلالات ذهنی شیوع بالاتری دارد. علائم بیماری شامل دوره های روان شیدایی یا افسردگی می باشد (2).

مطالعات متعددی وجود دارد که نشان دهنده ارتباط بین برخی عفونت های ویروسی با برخی از بیماری های روانی است. Whitford و همکاران نشان داده اند که ایجاد اسکیزوفرنی در بعضی موارد ممکن است با عوامل عفونی در ارتباط باشد (3). عوامل عفونی کننده نوروتروپیک از مدت ها قبل در اسکیزوفرنی بررسی شده اند. ویروس های نوروتروپیک می توانند مرتبط با کاهش ماده خاکستری مغز در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی باشند. در معرض قرار گرفتن با عوامل عفونی رایج مانند: سیتومگالوویروس (CMV)، هرپس سیمپلکس ویروس (HSV)، اپشتین بار ویروس (EBV)، ویروس اوریون (Mumps)، Toxoplasma gondi (TOX) و آنفلوآنزا، باعث افزایش ضریب اسکیزوفرنی می شوند (4).

هرپس ویروس های انسانی با پتانسیل نوروتروپیک شامل: HSV1&2، CMV، EBV، ویروس واریسلا- زوستر (VZV) و هرپس ویروس انسانی 6 (HHV-6) می باشند. هرپس ویروس ها می توانند بعد از وارد کردن DNA ویروسی به ژنوم میزبان، باعث عفونت Latent گردند. DNA هرپس ویروس وارد شده، بعد از تحریک دوباره فعال گردیده و باعث

تولید ذرات ویروسی و عفونت سلول های دیگر می گردد. این فرآیند می تواند منجر به یک سیکل مادام العمری بازخداد عفونت گردد (5).

EBV یکی از اعضای خانواده هرپس ویریده است که تقریباً همه جوامع دنیا را در دوران کودکی به صورت تحت کلینیکی آلوده کرده و می تواند به صورت پایدار در بدن باقی بماند. سلول های تولیدکننده آنتی بادی که سلول های با طول عمر زیاد هستند، بهترین مکان برای پایداری این ویروس می باشند (6). این عفونت ها باعث تولید مداوم آنتی بادی های کلاس IgG در پاسخ به پروتئین های ویروسی مشخصی می گردند که می توانند در خون افراد دچار عفونت، اندازه گیری شوند. عفونت های HSV در سیستم عصبی مرکزی می تواند منجر به بسیاری از پیامدهای نورولوژیکی گردد. این پیامدها شامل اختلال در عملکردهای حافظه و عملکردهای اجرایی می باشد که مشابه این اختلالات در بعضی از افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی وجود دارد (7).

با توجه به اهمیت بیماری های اسکیزوفرنی و دوقطبی و صدمات اجتماعی و اقتصادی ایجاد شده در جامعه و نیز با توجه به اهمیت بیماری های ذکر شده در سلامت و بهداشت عمومی و همین طور عدم وجود اطلاعات کافی در بحث شیوع HSV و EBV در این بیماران و علت یابی آن، لازم است مطالعاتی در این زمینه صورت گیرد. از آنجایی که تاکنون هیچ مطالعه ای در زمینه ارتباط این بیماری ها با عوامل عفونی در ایران انجام نشده است، در این مطالعه به بررسی سطح آنتی بادی ویروس های HSV و EBV و همچنین شناسایی EBV DNA در سرم بیماران اسکیزوفرنی و دوقطبی و مقایسه آن با گروه کنترل پرداخته شد.

## روش تحقیق

این یک پژوهش مورد-شاهدی است که بر روی بیماران بستری در بیمارستان روان پزشکی ایران و همچنین کارکنان دانشگاه علوم پزشکی تهران به عنوان گروه کنترل انجام شد.

برای بررسی بار EBV در جریان خون از روش Real time PCR و کیت تجاری Primer Design ساخت کشور انگلستان استفاده شد. لازم به توضیح است که دقت اندازه‌گیری و شناسایی کیت مورد استفاده 20copy number در میکرولیتر در CT: 31 و معیار مثبت‌بودن در این مطالعه تا CT:35 بود.

در نهایت تفسیر نتایج به کمک نرم‌افزار IBM SPSS (ویرایش 22) و با استفاده از دو آزمون Chi square test (برای داده‌های کیفی) و T-test (برای داده‌های کمی) انجام شد. این مطالعه از نظر ملاحظات اخلاقی، در کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد IR.TUMS.REC.1394.1110 مورد تأیید قرار گرفت.

### یافته‌ها

در این مطالعه، 92 نمونه سرم شامل 46 مورد از افراد گروه کنترل سالم و 46 مورد از افراد بیمار با تشخیص اسکیزوفرنی (37مورد) و دوقطبی (9مورد) مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک دو گروه مورد و شاهد در جدول 1 آورده شده است. به لحاظ سنی تمام افراد بیمار، سنی بالای 20 سال داشتند (بین 22 تا 63 سال). از نظر پراکندگی سنی، 67/3% (31 مورد) افراد در محدوده سنی زیر 40 سال و 32/7% (15 مورد) آنها بالای 40 سال بودند. میانگین سنی افراد گروه مورد 36/39 سال با انحراف معیار 9/923 و میانگین سنی افراد گروه شاهد 36/22 سال با انحراف معیار 10/02 بود.

نتایج مربوط به میانگین سطح آنتی‌بادی‌های اختصاصی سنجیده شده برای گروه‌های مورد و شاهد در جدول 2 آمده است. بر اساس این جدول، میانگین سطوح آنتی‌بادی در گروه مورد در هر دو ویروس، از میانگین سطح آنتی‌بادی در دو گروه شاهد بالاتر بود. سطح معنی‌داری در EBV برابر 0/19 و در HSV برابر 0/853 بود.

گروه مورد شامل 46 نفر از بیمارانی بود که با تشخیص ابتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی در بیمارستان روان‌پزشکی ایران بستری شده بودند. انتخاب بیماران به روش نمونه‌گیری در دسترس بود و بیمارانی که در طی دوره مطالعه با تشخیص اسکیزوفرنی و یا اختلال دوقطبی در بیمارستان بستری شدند، مورد بررسی قرار گرفتند.

ابتدا از قیّم قانونی بیماران و همچنین افراد گروه کنترل، برای ورود به مطالعه رضایت آگاهانه کسب گردید. به‌منظور جمع‌آوری اطلاعات درخصوص متغیرهای دموگرافیک و اطلاعات مربوط به بیماری افراد، از پرسشنامه‌ای که توسط محققین طراحی شده بود، استفاده گردید.

حجم نمونه بر اساس مطالعه Rimon و همکاران (8) با احتمال 17% در گروه بیماران اسکیزوفرنی و احتمال 4% در گروه کنترل بر اساس فرمول مقایسه نسبت‌ها (فرمول 1) در 2 گروه، در هر گروه 46 نفر محاسبه شد. در این فرمول،  $Z(1-\alpha/2)=1.96$ ،  $Z(1-\beta)=0.84$ ،  $p_1=0.04$  و  $p_2=0.17$  در نظر گرفته شد. مقادیر  $P_1$  و  $P_2$  با استفاده از نرم‌افزار PASS انتخاب گردید. در نهایت حجم نمونه برابر با 46 نفر در هر گروه به‌دست آمد.

فرمول (1):

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

از کلیه بیماران و همچنین افراد گروه کنترل نمونه خون با حجم 5 سی‌سی به روش آسپتیک گرفته شد و سرم آن برای آزمایش‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت. اندازه‌گیری آنتی‌بادی IgG بر ضد ویروس‌های HSV و EBV به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های مربوطه (شرکت Vircell، ساخت اسپانیا) انجام شد. نتایج حاصل به‌صورت کمی گزارش گردید.

جدول 1- مشخصات دموگرافیک بیماران اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی (مورد) در مقایسه با گروه کنترل سالم (شاهد)

متغیر	گروه شاهد	گروه مورد	سطح معنی داری
وضعیت تأهل	مجرد	20 (38/5%)	32 (61/5%)
	متأهل	23 (65/7%)	12 (34/3%)
	مطلقه	0 (0/0%)	1 (100%)
	ذکر نشده	3 (75%)	1 (25%)
وضعیت تحصیل	دیپلم	5 (10/9%)	21 (45/7%)
	لیسانس	38 (82/6%)	10 (21/7%)
	تحصیلات تکمیلی	3 (6/5%)	15 (32/6%)
سیگاری بودن	سیگاری	3 (6/5%)	21 (45/7%)
	غیرسیگاری	43 (93/5%)	25 (54/3%)
بیماری زمینه ای	دارد	4 (8/7%)	5 (10/9%)
	ندارد	22 (89/1%)	41 (47/8%)
	ذکر نشده	20 (43/5%)	0 (0/0%)
جنسیت	زن	18 (39/1%)	15 (32/7%)
	مرد	28 (60/9%)	31 (67/3%)

جدول 2- مقایسه میانگین سطوح آنتی بادی بر ضد ویروس های هرپس سیمپلکس و اپشتین بار در دو گروه دارای اختلال دوقطبی و اسکیزوفرنی و گروه سالم

گروه	سطح IgG اختصاصی HSV				سطح IgG اختصاصی EBV			
	میانگین	حداکثر	حداقل	انحراف از معیار	میانگین	حداکثر	حداقل	انحراف از معیار
شاهد	21	29/3	1/1	8/9	23/93	33/3	0/7	9/15
مورد	21/4	31/3	1/2	10/1	27/62	34/1	13/9	4/89

جدول 3- مقایسه فراوانی نسبی موارد HSV و EBV در دو گروه مورد و شاهد

ویروس	گروه کنترل		گروه مورد		جمع کل	درجه آزادی	X2	سطح معنی داری
	تعداد	درصد	تعداد	درصد				
منفی HSV	8	8/7%	9	9/8%	92	1	0/072	0/79
مثبت HSV	38	41/3%	37	40/2%				
منفی EBV	5	5/4%	0	0%	92	1	5/29	0/02
مثبت EBV	41	44/6%	46	50%				

همچنین بر اساس نتایج مندرج در جدول 3، میزان شیوع آنتی بادی HSV در افراد گروه آنتی بادی HSV در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی 80/4% و میزان شیوع آنتی بادی HSV در افراد گروه کنترل سالم 82/6% به دست آمد. میزان شانس ابتلا

حرکت علمی قرار دارد، ولی با توجه به عوارض ناخوشایند فردی و بار اجتماعی گسترده این بیماری‌های روانی، امروزه این نوع مطالعات و بررسی جوانب مختلف و عوامل ایجادگر این بیماری‌ها، به‌سرعت در حال پیشرفت می‌باشند.

در سال 1922 Karl Menninger این نکته را بیان کرد که «شدت و حدت انسفالیت ایجادشده می‌تواند در ارتباط با ویروس باشد». آزمایش‌های اولیه بررسی نظریه ارتباط بیماری‌های ویروسی با بیماری‌های ذهنی شدید و جدی، در دهه 50 قرن بیستم آغاز گردید. حضور ویروس در مغز و CSF افراد اسکیزوفرنی مرده یا جنین مرده از مادر مبتلا به اسکیزوفرنی، طی مطالعات متعدد گزارش گردیده است. مطالعات شناسایی ژنوم ویروس در بافت مغزی فرد اسکیزوفرنی مرده، در سال 1979 آغاز گردید (9). Kudelova و همکاران در سال 1988، DNA هرپس ویروس‌ها را در بیوپسی مغز افراد مبتلا به اسکیزوفرنی، پس از مرگ آنها یافتند (10). Mesa و همکاران در سال 1988 ساختارهای درون سیتوپلاسمی پوشیده شده در کپسول شبیه به هرپس ویروس‌ها را در نمونه بافت مغزی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، پس از مرگ آنها و همچنین در بافت مغز جنین‌های سقط‌شده که مادران آنها دچار اسکیزوفرنی بودند، مشاهده کردند (11).

آزمایش‌های اولیه بررسی نظریه ارتباط بیماری‌های ویروسی با بیماری‌های ذهنی شدید و جدی، در دهه 50 قرن بیستم آغاز گردید. Yolken و همکاران در سال 1995 فرضیه ویروسی‌بودن را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و دو قطبی تأیید کردند (12).

با مطالعات بیشتر، عوامل خطر دخیل در اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی معرفی شدند که شامل: ژنتیک، سن شروع بیماری، جنسیت، فصل تولد، اختلافات منطقه‌ای، تولد در مناطق شهری، تراکم بالای خانواده، وضعیت اقتصادی-اجتماعی ضعیف، عوارض زمان تولد و دوران جنینی، مواجهه قبل از تولد با عفونت آنفلوانزا و سوء تغذیه هنگام بارداری، از

(Odds Ratio) به بیماری‌های اسکیزوفرنی و دو قطبی در افراد سرم مثبت از نظر آنتی‌بادی HSV، برابر 0/865 با دامنه اطمینان 95% به‌دست آمد.

از سوی دیگر میزان شانس ابتلا (Odds Ratio) به اسکیزوفرنی و دو قطبی در افراد سرم مثبت از نظر آنتی‌بادی EBV، برابر 2/122 به‌دست آمد.

جدول 3 میزان شیوع آنتی‌بادی EBV را در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی که بیانگر سرم مثبتی تمام نمونه‌های مورد می‌باشد، نشان می‌دهد. اما این میزان شیوع آنتی‌بادی EBV، در افراد گروه کنترل سالم 89/2% به‌دست آمد.

بررسی معنی‌داری اختلاف موارد مثبت و منفی از نظر آنتی‌بادی ضد EBV در بین دو گروه مورد و شاهد به کمک آزمون دقیق فیشر انجام گردید و با سطح معنی‌داری 0/02، ارتباط معنی‌دار بین ویروس مذکور و بیماری اسکیزوفرنی و اختلاف دو قطبی تأیید گردید.

با انجام Real time PCR بر روی 87 نمونه مثبت از نظر حضور EBV IgG، میزان شیوع DNA EBV در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی و نیز در افراد گروه کنترل سالم، با توجه به عدم جداسازی ژنوم ویروسی، صفر گزارش گردید.

## بحث

بیماری‌های روحی و روانی، از همان ابتدای تاریخ حیات بشری با وی عجین بوده‌اند. قرن‌ها تلاش برای یافتن علت این ناهنجاری‌های روانی ادامه داشته و با توصیفات مختلف و گاهی خرافات همراه شده است.

در اواخر قرن بیستم، ارتباط این بیماری‌ها با شیوه زندگی و عوامل محیطی در معرض، بسیار مورد کنکاش قرار گرفت و طی دو دهه اخیر ویروس‌ها به‌عنوان یکی از برجسته‌ترین عوامل خطر مرتبط با بیماری‌های روانی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. هر چند دانش بشری در ابتدای این

کرده‌اند. Prasad و همکاران در سال 2012 با مطالعه بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، مشاهده کردند که عفونت با HSV-1، باعث ایجاد اختلالات ادراکی که در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی وجود دارد، می‌گردد. آنها همچنین بیان کردند که HSV-1 ممکن است عملکردهای عصبی را در طول دوره اختفا و فعال شدن مجدد، تحت تأثیر قرار دهد. همچنین در معرض قرارگیری با دیگر هرپس ویروس‌های انسانی، مانند: CMV و HSV-2 نیز ممکن است مرتبط با اختلالات ادراکی در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی باشد (19).

Schmutzhard و همکاران در سال 2001 مشاهده کردند که HSV-1 و HHV-6 می‌توانند باعث عفونت سیستم اعصاب مرکزی در افراد سالم که هیچ نقص ایمنی آشکاری ندارند، گردند (20). Dickerson و همکاران (2004) و Schretlen و همکاران (2010)، یک وابستگی مشابه بین HSV-1 و اختلالات ادراکی را در بیماران دوقطبی به اثبات رساندند (21، 22).

در مطالعه حاضر، بر اساس نتایج منفی تست ملکولی Real-time PCR، این نکته را می‌توان بیان کرد که در اکثر موارد، بیماران عفونت نهفته EBV را داشتند که در این مراحل، هیچ ژن تأخیری بیان نمی‌شود. Kimura و همکاران (2008) در مطالعه خود این موضوع را بیان کردند که DNA ویروس EBV، در سرم یا پلاسما افراد سالم به ندرت یافت می‌شود و میزان بار ویروسی در پلاسما هیچ ارتباطی با میزان بار ویروس در PBMC ندارد (23).

مشابه با مطالعه حاضر، Taller و همکاران به جستجو برای یافتن توالی اسیدنوکلئیک EBV در مغز بیماران اسکیزوفرنی با استفاده از Nested-PCR پرداختند. آنها در هیچ کدام از گروه‌ها، ژنوم EBV را شناسایی نکردند (24).

بر اساس نتایج میزان شانس ابتلا (Odds Ratio) به بیماری‌های اسکیزوفرنی و دوقطبی در افراد سرم مثبت از نظر آنتی‌بادی HSV، برابر 0/865 به دست آمد. از آنجایی که این فاکتور بیانگر اندازه تأثیر یک مداخله در بروز پیامد و نشانگر

جمله این عوامل خطر معرفی شدند (13، 14).

از بین عوامل ویروسی، خانواده هرپس‌ویروس‌ها به‌عنوان یکی از عوامل احتمالی مسبب این بیماری‌های روانی مطرح می‌باشند (15). مکانیسم پیشنهادی برای ایجاد اسکیزوفرنی، دقیق معلوم نیست؛ اما گفته می‌شود به‌دنبال چرخه پنهانی و ویژگی‌های عود عفونت هرپسی، آسیب به سلول و مستعدشدن به اسکیزوفرنی ایجاد می‌شود (16).

برای قبول اینکه ویروس عامل بیماری است، لازم است حضور ویروس، Ag یا Ab ویروس شناسایی شود؛ از سوی دیگر حضور ویروس و شواهد آن در افراد، به‌تنهایی نمی‌تواند همیشه دلیل بر بیماری باشد؛ بنابراین برای نتیجه‌گیری بهتر و توصیف علمی‌تر، باید علاوه بر حضور این ویروس و شواهد آن در مغز و سرم افراد بیمار، این شواهد را در افراد سالم نیز به موازات بررسی کرد (17).

مطالعه انجام‌شده نیز به بررسی اختلاف سطح آنتی‌بادی سرمی بر ضد دو ویروس HSV و EBV در دو گروه مورد و شاهد پرداخت. از آنجایی که شناسایی DNA ویروس EBV، هم حساسیت و هم اختصاصیت زیادی نسبت به روش‌های سرولوژی در شناسایی بیماری فعال دارد- به بیان بهتر سطح DNA ویروس EBV سرم بهتر از تیتراژ VCA IgG مرحله بیماری را نشان می‌دهد- در مطالعه حاضر، از تکنیک Real-time-PCR نیز در کنار روش سرولوژی استفاده شد تا کیفیت نتایج خروجی، دارای حساسیت و اختصاصیت بالایی باشد.

در این مطالعه، میزان شیوع آنتی‌بادی HSV در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی با توجه به جدول 2، بیانگر این است که مثبت‌بودن آنتی‌بادی سرم برای HSV، عامل خطر برای بروز بیماری روانی نمی‌باشد.

نتایج مشابه مطالعه حاضر در مورد میزان مثبت‌بودن آنتی‌بادی سرم بر ضد HSV، قبلاً در مطالعه‌ای توسط Tedla و همکاران گزارش گردیده بود (18). البته چندین مطالعه، عکس نتایج حاصل از مطالعه حاضر را گزارش

همسو با بالا بودن IgG هرپس ویروس‌ها در جامعه می‌باشد که امری مورد انتظار است.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین سابقه ابتلا به EBV با بیماری اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی وجود دارد؛ اما این ارتباط در مورد سابقه ابتلا به ویروس HSV با ایجاد بیماری‌های ذکر شده مشاهده نشد.

در انتها این نکته را باید متذکر شد که هر چند مطالعه ما نتایج مثبت احتمالی را نشان نداد؛ اما چون از دیدگاه جدیدی بیماران را مورد بررسی و تحلیل قرار داد، پس می‌توان به جد گفت که نتایج حاصل از این مطالعه، به بدنه دانش ما در مورد بیماری اضافه کرده است.

نکته پایانی هر پایشی این است که فقط با تکیه بر یک روش و در بازه زمانی کوتاه، نمی‌شود علل بیماری‌های هتروژنی چون بیماری‌های روانی را شناخت. حضور همزمان اطلاعات حاصل از روش‌های سرولوژی، ملکولی، پاتولوژی و روانپزشکی-روانشناسی در کنار هم و تحلیل این حجم اطلاعات خام، می‌تواند کمک‌کننده اساسی و امیدبخش برای علت این‌گونه بیماری‌ها باشد.

قدرت ارتباط بین دو داده دوتایی می‌باشد، پس عدد حاصل بیانگر این است که سرم مثبت‌بودن برای HSV عامل خطر برای بروز بیماری روانی نمی‌باشد. در این مطالعه، میزان شانس ابتلا (Odds Ratio) به اسکیزوفرنی و دوقطبی در افراد سرم مثبت از نظر آنتی‌بادی EBV، برابر 2/122 به‌دست آمد. چون احتمال وقوع بالاتر از یک حاصل شد، پس نشانگر این موضوع بود که سرم مثبت‌بودن برای EBV، یک عامل خطر و افزایشنده احتمال رخداد بیماری روانی در افراد سرم مثبت می‌باشد.

با در نظر گرفتن شیوع کم بیماری اسکیزوفرنی و دوقطبی (5-1% در جوامع مختلف) و شیوع بالای بیماری ویروسی (حاد-مزم) و سرولوژی مثبت بالای آن در جامعه (Seroprevalance)، باید (و نیز تا حدودی بر اساس شواهد حاصل از این مطالعه) این نکته را گفت که ویروس، ارتباطی با ایجاد بیماری روانی ندارد و بالا بودن سطح آنتی‌بادی احتمالاً در اثر برخورد با ویروس در افراد بیمار روانی می‌باشد. با توجه به میزان بالای شیوع آنتی‌بادی سرمی بر ضد HSV و EBV در دو گروه و با توجه به عدم جداسازی ژنوم ویروس از کل نمونه‌ها، شاید نتوان به‌طور قطع مؤثر بودن این ویروس‌ها را در ایجاد بیماری روانی بیان کرد؛ چون نتایج

### منابع:

- 1- Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: A review. *Am Fam Physician*. 2007; 75(12): 1821-9.
- 2- Price AL, Marzani-Nissen GR. Bipolar disorders: a review. *Am Fam Physician*. 2012; 85(5): 483-93.
- 3- Whitford TJ, Wood SJ, Yung A, Cocchi L, Berger G, Shenton ME, et al. Structural abnormalities in the cuneus associated with Herpes Simplex Virus (type 1) infection in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophr Res*. 2012; 135(1-3): 175-80.
- 4- Shirts BH, Prasad KM, Pogue-Geile MF, Dickerson F, Yolken RH, Nimgaonkar VL. Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008; 106(2-3): 268-74.
- 5- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Ruslanova I, Yolken RH. Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(5): 466-72.
- 6- Crawford DH. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. *Philosophical Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001; 356(1408): 461-73.



- 7- Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. *J Neurol*. 2001; 248(6): 469-77.
- 8- Rim?n R, Ahokas A, Palo J. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to cytomegalovirus in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1986; 73(6): 642-4.
- 9- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(9): 1358-66.
- 10- Castillo SM, Aldab? R. Presence of Herpes Simplex Hominis type I virus in the regions of interest (ROIs) of the brain of schizophrenic patients. In: *Schizophrenia Bulletin*; 2007 (Vol. 33, No. 2, pp. 269-269). Great Clarendon ST, Oxford OX2 6DP, England: Oxford Univ Press.
- 11- Mesa CS, Sosa ES, Niebla OA, G?mez Barry H, Orgas MH, Gonz?lez PE. Inoculation of chicken embryos with the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Immuno-Electron Microscope Study*. *Rev HospnPsiqui?trico de la Habana*. 2005; 2(2). Available from: <http://www.revistahph.sld.cu/hph0205/hph020505.htm>
- 12- Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev*. 1995; 8(1): 131-45.
- 13- Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med*. 2013; 43(2): 239-57.
- 14- Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998; 12(3): 426-45.
- 15- Carter CJ. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycles of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Bull*. 2009; 35(6): 1163-82.
- 16- Whitford TJ, Wood SJ, Yung A, Cocchi L, Berger G, Shenton ME, et al. Structural abnormalities in the cuneus associated with Herpes Simplex Virus (type 1) infection in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophr Res*. 2012; 135(1-3): 175-80.
- 17- Niebuhr DW, Millikan AM, Yolken R, Li Y, Weber NS. Results from a hypothesis generating case-control study: herpes family viruses and schizophrenia among military personnel. *Schizophr Bull*. 2008; 34(6): 1182-8.
- 18- Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Serum antibodies to *Toxoplasma gondii* and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J*. 2011; 49(3): 211-20.
- 19- Prasad KM, Watson AM, Dickerson FB, Yolken RH, Nimgaonkar VL. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012: sbs046
- 20- Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. *J Neurol*. 2001; 248(6): 469-77.
- 21- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Krivogorsky B, et al. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(6): 588-93.
- 22- Schretlen DJ, Vannorsdall TD, Winicki JM, Mushtaq Y, Hikida T, Sawa A, et al. Neuroanatomic and cognitive abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010; 118(1-3): 224-31.
- 23- Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol*. 2008; 18(5): 305-19.
- 24- Taller AM, Asher DM, Pomeroy KL, Eldadah BA, Godec MS, Falkai PG, et al. Search for viral nucleic acid sequences in brain tissues of patients with schizophrenia using nested polymerase chain reaction. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53(1): 32-40.