

# ŞİZOFRENİ VE GLUTENSİZ DİYET

Melis BOZOĞLU<sup>1</sup> 

## SCHIZOPHRENIA AND GLUTEN-FREE DIET

### ÖZET

Gluten bazı hastalıkların etiyolojisindeki rolü nedeniyle sağlık profesyonelleri için önemli bir araştırma konusudur. Glutenin vücuttaki inflamatuvar etkisi gluten ile birçok hastalığın arasındaki ilişkinin incelenmesine neden olmuştur. Gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasında mevcut olan ilişki sebebiyle, bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu durumlarda nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkabilme olasılığı son yıllarda gündeme gelmiştir. Patofizyolojisinde glutenin rolü olduğu düşünülen birçok nöropsikiyatrik hastalık bulunmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu, epilepsi, iki uçlu bozukluk ve şizofreni bunlardan bazılarıdır. Bunların arasında şizofreni ve gluten ilişkisi 1960'lı yıllardan beri araştırılmaktadır. 2.Dünya Savaşı sırasında buğday tüketiminin azalması ile orantılı şekilde, şizofreni tanısı alan insanların sayısındaki azalma bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Kesin tedavisi olmayan şizofreni hastalığı için alternatif tedavi arayışları bu konuda yapılan araştırmaları yoğunlaştırmıştır. Bu arayış sonunda şizofreni hastalarında glutensiz diyet denenmiştir. Şizofreni hastalarında glutensiz diyet uygulaması konusunda yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, ortak bir kanıya varılmıştır. Bir kişide şizofreni gelişmesinin risk faktörü eğer gluten maruziyetiyse, glutensiz diyet şizofreninin bazı alt gruplarının ilaçsız tedavisinde yeni bir umut olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, Gluten, Glutensiz diyet, İmmünoloji.

<sup>1</sup>Istanbul Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik (İngilizce) Bölümü

## ABSTRACT

Gluten is an important research topic for health professionals because of its role in the etiology of some diseases. The inflammatory effect of gluten in the body has led to the examination of the relationship between gluten and many diseases. Due to the relationship between the gastrointestinal system and the central nervous system, the possibility of neuropsychiatric diseases in cases of impaired intestinal permeability has come to the fore. There are many neuropsychiatric diseases that are thought to have a place in the pathophysiology of gluten. Autism spectrum disorder, epilepsy, bipolar and related disorders and schizophrenia are some of them. The relationship between schizophrenia and gluten has been investigated since the 1960s. The decrease in the number of people diagnosed with schizophrenia, in proportion to the decrease in wheat consumption during World War II, attracted the attention of scientists. The search for alternative treatments for schizophrenia, which has no definitive cure, has intensified research on this subject. At the end of this search, gluten-free diet was tried in patients with schizophrenia. Although there are conflicting results in studies on gluten-free diet practice in schizophrenia patients, a consensus has been reached. If gluten exposure is a risk factor for a person to develop schizophrenia, the gluten-free diet may offer new hope for the non-drug treatment of some subgroups of schizophrenia.

**Keywords:** Schizophrenia, Gluten, Gluten-Free Diet, Immunology.

## GİRİŞ

Gluten son yıllarda bazı hastalıkların etiyolojisindeki rolü nedeniyle başta beslenme uzmanları ve diğer sağlık profesyonelleri için önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Buğday, arpa ve çavdar gibi tahıl tanelerinin prolin depolama proteinleri için kullanılan ortak bir terim olan gluten, gündelik hayatımızda soframızdan eksik olmayan ekmek gibi birçok tahıl ürününün özünü oluşturduğu için toplumun her kesimini etkileyen bir konu olmaya devam etmektedir (1). Glutenin beslenme bilimindeki güncelliğini koruması, gluten ile birçok hastalık arasındaki ilişkinin incelenmesine neden olmuştur. Bu hastalıklardan başlıcaları dünyada en sık görülme oranlarına sahip olan Çölyak Hastalığı (%1), Çölyak dışı gluten duyarlılığı (%0,63-6) ve buğday alerjisidir (%0,1- 0,6)(2,3). Gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü ve karmaşık ilişki glutenin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü de gündeme getirmiştir(4). Glutenin patofizyolojisinde yeri olduğu düşünülen otizm spektrum bozukluğu, epilepsi, anksiyete, depresyon, psikoz (şizofreni) ve iki uçlu bozukluk gibi birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalık bulunmaktadır (5). Bu hastalıklar arasında varsanılar, delüzyonlar, düzensiz konuşma ve düzensiz davranış semptomlarıyla kendini gösteren bir beyin fonksiyon bozukluğu olan şizofreni ile gluten ilişkisi en geniş kapsamda çalışılmış nöropsikiyatrik hastalık-gluten ilişkisi olmuştur (1, 6).

Şizofreni ile gluten arasındaki ilişki aslında 1960'lı yıllara dayanmaktadır. 2.Dünya Savaşı sırasında buğday tüketiminin azalması ile orantılı şekilde, diğer değişkenlerden bağımsız olarak, şizofreni tanısı koyulan insanların sayısındaki azalma bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Bu azalma çalışmacıların aklına glutenin şizofreni gelişiminde bir rolü olabilir mi sorusunu getirmiştir (7). Günümüzde ise şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek pozitif anti-gliadin serolojisine sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu iki bağlantı sonucunda bilim insanları şizofreninin

glutene karşı geliştirilmiş bir immün yanıt olması fikrinden şüphelenmişlerdir (8). Günümüze kadar şizofreni ile gluten arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunu glutene karşı immünolojik yanıtın araştırıldığı ve şizofreni hastalarında bir tedavi yöntemi olarak glutensiz diyetin denendiği çalışmalar oluşturmuştur. Fakat mevcut sonuçlar çelişkilidir ve daha kapsamlı araştırmalara gerek vardır.

## AMAÇ

Özellikle 2014'ten bu yana popüler diyetlerden biri haline gelen glutensiz diyetin hangi gruplar üzerine yararlı etkileri olacağı konusu halen tartışılmaya, gluten ve şizofreni arasındaki ilişkinin bilinmesi glutensiz diyetin şizofreni tedavisinde ilaç dışı yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmesi açısından oldukça değerlidir. Bu makalede glutensiz diyetin şizofreni hastalığının semptom yönetiminde kullanımının incelenmesi amaçlanmıştır.

## Glutene Karşı İnflamatuar Yanıt

Gluten prolin içeriğinden ötürü insanlarda bulunan proteolitik (proteinleri sindirebilen) enzimlere ve diğer sindirim enzimlerine direnç göstermektedir. Bu direnç sonucunda gluten tam sindirilemediğinden ince bağırsak hücrelerinde uzun zincirli 33mer gliadin peptidleri şeklinde kalır. Bu peptitler, epitel bariyer fonksiyonunun azalması nedeniyle aktif taşıma ile transepitel yoldan veya pasif taşıma ile hücreler arası akış yardımıyla lamina propria denilen ince bağırsaktaki ince fibröz bağ dokuya ulaşır. Lamina propria'da immünojenik (bağışıklık cevabına sebep olan) gluten peptitleri gluten kalıntılarının glutamik asite deamine olmasını sağlayan doku transglutaminazı tarafından modifiye edilir (1). Bu değişim sonucunda gluten peptidlerinin insan lökosit antijeni olarak dilimize geçmiş olan (HLA)-DQ2 ya da HLA-DQ8'e olan bağlanma eğilimleri artar.

Değiştirilmiş gluten peptitlerinin, HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 molekülleri ile birleştiği an immünolojik olaylar tetiklenir. HLA II tip moleküllere bağlanma eğiliminin artması TG2 ile etkileşen sindirim enzimlerine dirençli 33mer peptidleri duyarlı bireylerdeki bağırsak kaynaklı insan T hücreleri için de tetikleyicidir (9). Toksik içerikteki gliadin, bağırsak epitelinde yıkıma sebep olarak interlökin-15 salgılanmasını arttırmaktadır. Artmış interlökin-15 salgılanması ise epiteller arasındaki lenfositleri aktiveleştirir. Yukarıda bahsedildiği gibi, artmış geçirgenlik veya enfeksiyonlar sonucu lamina propria'da gliadin antijen sunan hücrelerin üstündeki HLA II tipi moleküllerle etkileşime girer (10). Bundan sonra gliadin T hücre reseptörü aracılığı ile CD4 T hücrelerine sunulur. Daha sonra sitokinler salınır ve doku hasarı meydana gelir. Villüs atrofi ve kript hiperplazisi de bu şekilde meydana gelmektedir (11). Bunların yanında, gliadin ve doku transglutaminazı arasında çapraz protein bağlantısıyla oluşan kompleks yapı bu infalamatuar yanıtın daha da artmasına sebep olan otoantikor cevabı yaratır (12).

## Gluten ve Şizofreni İlişkisi

Gluten ve şizofreni arasındaki ilişkinin incelenmesi 1960'lı yıllara dayanmaktadır (4). Geri dönüşümsüz hasarlar bırakan ve hayati tehlike yaratan bir hastalık olan şizofreninin altında yatan etiyolojik faktörlerin anlaşılabilmiştir (13). Araştırmacılar şizofreniyi önlemek adına etiyolojik faktörleri anlamaya çalışırken, kesin bir sonuç bulamamışlar fakat genetik ve immünolojik faktörleri öncelikli olarak belirlemişlerdir (4). İmmünolojik faktörlerin bu kadar öne çıkması sonucu oklar vücudumuzdaki en büyük immün sistem olarak adlandırılan gastrointestinal sisteme yöneltilmiştir. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki hakkında yapılan araştırmalar sonucunda çölyak hastalığı ve artmış gluten duyarlılığı patolojilerinin şizofreni hastalarında beklenenden daha yaygın olduğu göze çarpmıştır (14).

Bu araştırma sonuçlarıyla beraber glutenin yol açtığı immün tepkilerin sadece ince bağırsaklarla sınırlı kalmadığı aynı zamanda ince bağırsaklar dışında ve spesifik olmayan birçok çeşitli belirtiyi kendini gösterdiği anlaşılmıştır (15). 1960 yılında Dohan'ın 2.Dünya Savaşı süresince hastanelerde yatan şizofreni tanılı hastaların sayısındaki azalmayı, azalmış tahıl tüketimine bağladığı çalışma sonucunda gluten ve şizofreni arasındaki ilişki daha ayrıntılı ele alınmaya başlanmıştır (7).

## Ortak İmmünolojik Yolaklar

Şizofreni ve inflamasyon arasındaki ilişki yıllardır birçok araştırma ile desteklenerek kanıtlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar şizofreni hastalarının birçoğunda otoimmün hastalıklara sık rastlandığını iddia etmektedirler. Buna rağmen şizofreni gelişimi için öne sürülen inflamasyon hipotezi şizofreninin bütün bileşenlerini açıklamada yetersiz kalmıştır. Bunun nedeni bütün şizofreni tanılı hastaların immünolojik bir tepki olan inflamasyon sürecini yaşamamasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamasyonun şizofreni tanılı hastaların bir kısmında önemli bir rol oynadığı ve bu grubun inflamasyon sürecini kontrol edecek tedavilerden yararlanabileceğini öne sürmektedir (16).

Bu doğrultuda, inflamasyon sürecinin hangi şizofreni hastalarında önemli olduğunun anlaşılması gerekmektedir. Bunun için yapılan çalışmalarda, şizofreni tanısı koyulmuş bireylerin üçte birinde sağlıklı kontrol grubuna göre üç kat fazla anti-gliadin antikorlarına (AGA IgG) rastlanmıştır. AGA IgG antikorları vücudun glutene karşı verdiği immün yanıt sonucu oluşan antikorlardır. Buna ek olarak şizofrenide artmış AGA IgG antikorlarının periferik sitokinlere (interlökin-1β ve tümör nekrozitan faktör alfa) bağlı olan kronik inflamatuvar süreçle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (17). Araştırmalar bunun sebebinin şizofreni hastalarındaki kan-beyin bariyerinde sızıntı olmasına bağlanmaktadır. Severance ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, şizofrenik hastaların kan ve beyin omurilik sıvılarında AGA IgA antikor seviyeleri yüksek bulunmuş fakat sağlıklı kontrol grubunda buna rastlanmamıştır.

## Ortak Genetik Bulgular

Dohan, yaptığı araştırmalarda gluteni şizofreni patogenezi için hızlandırıcı bir çevresel faktör olarak tanımlamıştır. Bu araştırmasında şizofreni ve çölyak hastalığının benzer genleri paylaştığını öne sürmüştür (7). Dohan'dan sonra Wei ve Hemmings ince bağırsaktaki geçirgenliğin artmasının iki hastalık için de ilk adım olduğundan bahsetmişlerdir. Bundan yola çıkarak ince bağırsaktaki bariyer geçirgenliğinin genlerin ve çevresel faktörlerin birleşmesi ile ortaya çıktığını belirtmişlerdir (19).

**HLA Molekülü:** Gluten doku transglütaminaz enzimi için çok uygun bir substrattır. Glutene duyarlı bireylerde, doku transglütaminazı gluten peptidlerini deamine ederek HLA allelerine daha kolay bağlanmasını sağlar. Böylelikle glutene karşı immün bir cevap oluşur (20). HLA moleküllerinden olan HLA-DQ-2 ve HLA-DQ-8 ve alelleri ise çölyak hastalığı için olan genetik riskin %40'ını oluşturmaktadır (20). Bu genlerin şizofreni hastalarında da bulunduğu dair birbiriyle çelişen araştırmalar bulunmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda, HLA-DQB1 molekülü şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede fazla bulunmuştur (21). Buna karşılık olarak, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), HLA-DQ-2 geni tarafından kodlanan DQA1\*0501 ve DQB1\*0201 alelleri ile şizofreni arasında negatif ilişki olduğunu öne sürmüştür (22).

**Myosin IxB (Myo9B):** Çölyak hastalığı ve şizofreni arasındaki benzer genlerden biri de Miyozin IxB genidir. Bu gen 19.kromozomda bulunmaktadır ve bağırsağın geçirgenliğinin arttığı çölyak hastalığı ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir. MYO9B aleli taşıması açısından riskli olan homozigot bireylerde çölyak hastalığı oluşma riskinin 2,3 kat arttığı bulunmuştur. Çalışmalarda MYO9B genine sahip olma olasılığının şizofrenik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir.

Eğer şizofreni, gluten duyarlılığı ve Miyozin IxB geni arasında nedensel bir ilişki varsa bu genin şizofreni hastalarının %28'inin patogeneziinde rol oynadığı söylenebilir (23). Bunun aksine, Law ve arkadaşları şizofreni ve MYO9B geni arasında hiçbir ilişkinin olmadığını vurgulamıştır (24).

## Bağırsak Beyin Eksenini

Homeostaz denilen fizyolojik dengeyi sağlamada önemli bir rolü olan bağırsak-beyin eksenini (gut-brain axis) son yıllarda psikiyatri alanında popülerleşmiştir. Bu sistemdeki herhangi bir fonksiyon bozukluğu psikiyatrik olan ve olmayan birçok hastalığa sebep olabilmektedir. Mikrobiyom ve mikrobiyota kavramları insan vücudunda yaşayan bütün mikroorganizmaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Vücudumuzda bulunan mikroorganizmalardan 10 üzeri 4 tanesi bağırsağımızda bulunmaktadır ve bu diğer vücut bölgelerinde bulunan mikroorganizma sayısından yaklaşık on kat fazladır (25). Mikrobiyota olarak adlandırılan bu mikroorganizmalar metabolizma ve immün sistemin sağlanmasında ve bağırsak hareketliliğinde çok önemlidirler. Bu özellikleri nedeniyle insan vücudunu patojenlere karşı korumak, besinlerin sindirimini kolaylaştırmak ve ilaçların etkililiğini arttırmak gibi birçok etkisi vardır (26). Mikroorganizmaların büyük bir kısmına ev sahipliği yapan bağırsak içsel biyolojik çevre ve dışsal patojenleri birbirinden ayıran bir savunma duvarıdır. İnflamasyonlar, enfeksiyonlar ve stres bu duvarın bütünlüğünü bozan çevresel faktörlerdir. Gluten ve şizofreni ilişkisi bu çevresel faktörler bağlamında da incelenmiştir (25).

## Zonulin ve Kan-Beyin Bariyeri

Zonulin, şizofreni hastalığı için kanıtlanmış bir akut faz proteini olan haptoglobulin-2'nin öncü maddesidir. Sindirime dayanıklı gluten peptitlerinin, intestinal epitel hücrelerden zonulin salgılanmasını uyarak bağırsak hücrelerinin geçirgenliğinin artmasına neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu kanıtlara göre Zonulinin bağırsak geçirgenliğini etkilediği ve ince bağırsaktaki sıkı bağlantıları bozduğu öne sürülmektedir.

Bir araştırmaya göre, zonulinin bu özelliği ince bağırsak dışındaki epitel dokular için de geçerlidir. Fasano'ya göre zonulin ince bağırsak üzerindeki bu etkisini, beyni kanda dolaşan toksinlere karşı koruyan kan beyin bariyeri üzerinde de göstermektedir (27). Bu iddiaya göre, gluten peptitlerinin zonulin salgılanmasını uarması, kan beyin bariyeri geçirgenliğini arttıracığından şizofreni gelişimini tetiklemektedir (28).

### **Toxoplasma Gondii**

Toxoplasma gondii (T.gondii), toxoplazma hastalığına neden olan zorunlu hücre içi parazittir. Seksüel döngü denilen evresini kedilerde konakçı olarak geçiren T.gondii, bu evreyi tamamladıktan sonra kedinin dışkıyla beraber dışarı atılmaktadır. Aseksüel siklus denilen ikinci evreyi ise insan da dâhil olmak üzere memeli vücudunda geçiren T.gondii, memelilerde santral sinir sistemi dâhil birçok organa yayılım göstermektedir (29).

Şizofreni hastalarında ince bağırsak inflamasyonu ve bakteriyel translokasyon ilişkisini inceleyen araştırmalar, şizofreni hastalarının gastrointestinal sistemlerinde yapısal hasar olduğu sonucuna varmışlardır (30). Araştırmalara göre, bu hasar sonucu en sık görülen bakteriyel translokasyon T.gondii'ye aittir. Şizofreni hastalığının başlangıç evresinde hastalarda artmış olarak görülen T.gondii aynı zamanda şizofreni belirtilerinde artışa neden olmaktadır (31).

T.gondii ve gluten peptitleri arasındaki ilişki ise T.gondii parazitinin ince bağırsak hücrelerinden gıda antijenlerinin emilimini arttırması ile ortaya çıkmıştır. Farelerle yapılan bir araştırmada, T.gondii parazitiyle enfekte edilen farelerde, edilmeyenlere göre anti gluten antikoları önemli derecede yüksek bulunmuştur. Yine bu araştırmanın devamında, T.gondii seropozitif olan farelerin yavruları, enfekte olmamış farelerin yavrularına göre anlamlı şekilde daha yüksek anti gluten IgG antikolarına sahip olmuştur. Bu araştırma sonuçlarına göre, T.gondii enfeksiyonu ile artmış anti gluten antikoları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (32).

### **Şizofreni Hastalarında Glutensiz Diyet Araştırmaları**

1960 yılında Dohan tarafından ilk kez denenmiş olan bu uygulama "tahıllar şizofreni patogenezi için bir faktör olabilir" dayanağı ile uygulanmıştır. Dohan'ın 2.Dünya Savaşı'nda tahıl tüketiminin azalması ile şizofreni tanısı alma sıklığında azalma görmesi sonucu, diğer bütün çevresel faktörleri dışladıktan sonra, glutenin şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşünerek şizofreni hastalarının diyetlerinden gluteni çıkardığı araştırmalar sürdürmüştür. Dohan ilk araştırmasında 5 ülkeden (Finlandiya, Norveç, İsveç, Kanada ve Amerika) aldığı bilgileri kullanmıştır. Bu araştırma sonuçları, tahıl tanelerinin şizofreni belirtilerinin artmasında rolü olduğunu ileri sürülmüştür (7). Dohan daha sonra tahıl tüketiminin aslında az ve nadir görüldüğü ülkelerde (Papua Yeni Gine, Solomon Adaları ve Mikronezya Adaları) şizofreni görülme sıklığının az olduğunu ve diyetlerindeki "batılılaşma" ile şizofreni tanısı alma sıklığının Avrupa ülkelerine yaklaştığını öne sürdüğü araştırmalarıyla bu konuyu incelemeye devam etmiştir (33).

Bu bulguların ardından yapılan birkaç vaka raporu glutensiz diyeti şizofreni hastalarının üstünde denemiş ve dramatik biçimde psikotik belirtilerde iyileşme olduğunu raporlamışlardır. Örneğin, Kraft ve Westman'ın 2009 yılında yayınladığı vaka raporunda, 70 yaşındaki şizofreni hastası bir kadının diyeti düşük karbonhidratlı olarak düzenlenerek gluten miktarı azaltılmıştır. Bu girişimden bir hafta sonra hastanın varsanılarında azalma rapor edilmiştir. 12 ay süreyle uygulandıktan sonra bu süre zarfında ve sonrasında şizofrenik belirtilerde bir nöks görülmemiştir (34).

Potkin'in 8 şizofrenik hasta ile gerçekleştirdiği çift-kör bir çalışmada hastalara 13 hafta boyunca gluten ve süt ürünleri içermeyen bir diyet verilmiştir. İlk 5 haftada her hasta 30 gram gluten veya plasebo etkisine maruz bırakılmışlardır. Çalışmanın sonucunda BPRS (Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği) skorları açısından gluten alan grup ve plasebo alan grup arasında bir farka rastlanmamıştır.



Dahası, glutensiz beslenen grupta da bu skorlar arasında bir farklılık görülmemiştir (35). Şizofreni hastalarında glutensiz diyetin bir yarar sağladığını gösteren bir başka araştırma da Storm ve arkadaşları tarafından 26 şizofreni tanılı hastayı glutensiz ve yüksek glutenli beslenen 2 grup olarak ayırdığı çalışmadır. 10 gün süren araştırma sonucunda grupların psikiyatrik test sonuçlarında hiçbir fark görülmemiştir (36).

Çalışmalardaki çelişkili sonuçları doğuran birçok faktör mevcuttur. Dohan'ın yaptığı gluten-şizofreni ilişkisini doğrulayan çalışmalarının çift kör olmadığı ve bu nedenle araştırma yönteminden kaynaklanan hatalı sonuçların olabileceği tartışılmaktadır. Diğer yandan negatif sonuç veren diğer araştırmalar da araştırma yöntemindeki yetersizlikler açısından eleştirilmektedir. En önemli faktörler hasta sayısı, glutensiz diyetin uygulanma süresi ve hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri açısından bir standardizasyon olmamasıdır. Örneğin rastgele seçilen şizofreni hastalarının önceden çölyak hastalığı taşıması ve tedavi almamış olması glutensiz diyetten diğer gruba göre farklı etkilenmelerine neden olmuştur. Aynı zamanda bu araştırmaların kronik şizofreni hastaları üzerinde yapılmış olması da çelişkili sonuçlara zemin hazırlamaktadır. Çünkü kronik şizofreni hastalarında bilgisayarlı tomografi görüntülerine göre %66 geri dönüşümsüz beyin hasarı bulunmaktadır. Bu beyin hasarı hastaların psikiyatrik testlerde karşılaştırılabilmesini engellemektedir (37).

Eleştirilen bir başka faktör ise bu çalışmalarda glutensiz diyetin şizofreni hastalarında serolojik testler üzerindeki etkisine bakılmamasıdır. Glutensiz diyet çölyak hastaları üzerinde 1 ay uygulandığında, anti-TTG'nin %58 oranında, anti-EMA'nın %74 oranında ve anti gliadin antikorlarının %53 düşme olduğu kanıtlanmıştır (37). Anti-TTG seviyelerindeki bu düşüş motor fonksiyon, dikkat ve sözel iletişimi değerlendiren bilişsel fonksiyon testinde pozitif yönde gelişme olması ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde çalışmalar eleştirilen yöntemsel sınırlılıkları gidererek ve immünolojik belirteçlere odaklanarak planlanmaktadır.

Örneğin Pozitif anti-TTG ve anti-EMA antikorlarına sahip olan şizofreni hastalarından oluşturulan iki grupta yapılan bir çalışmada, glutensiz diyet uygulamasının hastaların ekstrapiramidal sistem bulguları ve psikiyatrik bulguları üstünde iyileşme sağladığı görülmüştür (5). Çalışmaların sonuçlarına genel olarak bakıldığında; bazı çalışmalar glutenin şizofreni hastalarının diyetlerinden çıkarılmasının hastaların hastanede yatış süresini kısalttığını, hastaların akut dönemde kapalı servislerde yatış sürelerini ve hasta sayılarını azalttığını, çeşitli davranış alanlarında iyileşme sağladığını ve ekstra piramidal belirtilerde azalma sağladığını savunmaktadır (38). Araştırmaların çoğunda glutensiz diyetin etkisinin şizofreni hastalarında ilk 1. veya 2. haftada ortaya çıktığı ve eğer hasta grubu yarar göreceyse bunun 1 ay içinde olduğu gösterilmiştir. Glutensiz diyetin şizofreni hastalarının üzerinde bir etkisi olmadığını savunan araştırmalar ise, hastaların olumlu bir etki görmemesinin nedenini her şizofreni hastasında glutene karşı inflamatuvar bir cevabın olmamasına bağlamışlardır.

Dohan'dan sonra günümüze kadar uzanan şizofreni hastalarında glutensiz diyet uygulamaları çelişkili sonuçlar verse de araştırmacılar glutensiz diyetin şizofreni hastalarının belli gruplarında ilaçsız tedavi için bir umut olduğunu belirtmektedirler. Önceki yıllarda şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalara uygulanan bu diyet, çelişkili sonuçlar ortaya çıktıktan sonra anti gliadin IgG seropozitifliği taşıyan şizofreni hastalarında denenmeye başlanmıştır (4).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofreni ve gluten ilişkisi hakkında yapılan birçok çalışmaya rağmen altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. İlişkiyi kanıtlayabilecek genetik ve immünolojik bulgular, bağırsak – beyin eksenini bağlantısı, bazı enfeksiyon ajanları ve gluten eksorfinleri gibi hipotezler hakkında daha çok araştırılma yapılmasına ihtiyaç vardır. Gluten ile şizofreni arasında bir ilişki olması glutensiz diyetin şizofreni hastalarında denenmesine yol açmıştır.

Şizofreni hastalarında glutensiz diyet uygulamasının çelişkili sonuçları bulunmaktadır. Fakat son yıllarda yapılan araştırmalara göre, glutensiz diyet bazı özellikli şizofreni hastalarında terapötik etki gösterme potansiyeline sahiptir. Özellikle glutene karşı duyarlı olan (IgG antikoru geliştirmiş) yani inflamatuvar bir yanıt geliştiren ve çölyak hastası olduğu halde resmi bir tanısı olmayan şizofreni hastaları glutensiz diyetten yararlanabilmektedirler. Eğer gluten şizofreni gelişimi için bir risk faktörüysen, glutensiz diyet bilim dünyası için şizofreninin bazı alt gruplarının ilaçsız tedavisinde yeni bir umut olacaktır. Bu ilişkiyi açıklamak için yeni araştırmalar yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Lerner BA, Green PHR, Lebowitz B. Going Against the Grains: Gluten-Free Diets in Patients Without Celiac Disease-Worthwhile or Not? *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1740-1747.
- Venter C, Maslin K, Arshad SH, et al. Very low prevalence of IgE mediated wheat allergy and high levels of cross-sensitisation between grass and wheat in a UK birth cohort. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6:22.
- Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014; 12:85.
- Ergün C, Urhan M, Ayer A. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause? *Nutr Neurosci*. 2018;21(7):455-466.
- Jackson J, Eaton W, Cascella N, et al. A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr Res*. 2012;140(1-3):262-263.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*, (Çev. Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu). Ankara: HYB Yayıncılık.
- Dohan FC, Wheat "consumption" and hospital admissions for schizophrenia during World War II. A preliminary report. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1966; 18(1):7-10.
- Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, et al. Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;118(1-3):248-255.
- Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3. Published 2019 Jan 10.
- Barone MV, Zanzi D, Maglio M, et al. Gliadin-mediated proliferation and innate immune activation in celiac disease are due to alterations in vesicular trafficking. *PLoS One*. 2011;6(2): e17039.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-1743.
- Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull*. 2011;37(1):94-100.
- Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(7):871-881. doi:10.1016/s0006-3223(99)00153-5
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(1):52-58.
- Ruuskanen A, Kaukinen K, Collin P, et al. Gliadin antibodies in older population and neurological and psychiatric disorders. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(1):19-25.
- Kelly DL, Demyanovich HK, Rodriguez KM, et al. Randomized controlled trial of a gluten-free diet in patients with schizophrenia positive for antigliadin antibodies (AGA IgG): a pilot feasibility study. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(4):269-276.
- Jackson J, Eaton W, Cascella N, et al. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;159(2-3):539-542.
- Severance EG, Gressitt KL, Alaedini A, et al. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2015; 44:148-158.
- Wei J, Hemmings GP. Gene, gut and schizophrenia: the meeting point for the gene-environment interaction in developing schizophrenia. *Medical Hypotheses*. 2005;64(3):547-52.



20. Voisine J, Abadie V. Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease. *Front Immunol.* 2021; 12:674313.
21. Nimgaonkar VL, Rudert WA, Zhang XR, et al. Further evidence for an association between schizophrenia and the HLA DQB1 gene locus. *Schizophr Res.* 1995;18(1):43-49.
22. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009;460(7256):748-752.
23. Jungerius BJ, Bakker SC, Monsuur AJ, et al. Is MYO9B the missing link between schizophrenia and celiac disease?. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147(3):351-355.
24. Law MH, Bradford M, McNamara N, et al. No association observed between schizophrenia and non-HLA coeliac disease genes: integration with the initial MYO9B association with coeliac disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B(6):709-719.
25. Chen LL, Abbaspour A, Mkoma GF, et al. Gut Microbiota in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Psychosom Med.* 2021;83(7):679-692.
26. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, et al. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(12):1343-1354.
27. Fasano A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 915:214-222.
28. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res.* 2016;176(1):23-35.
29. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(11):1375-1380.
30. Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, et al. The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Front Psychiatry.* 2020; 11:156. Published 2020 Mar 12.
31. Prandota J. Possible Link Between *Toxoplasma Gondii* and the Anosmia Associated With Neurodegenerative Diseases. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®. 2014;29(3):205-214.
32. Severance EG, Kannan G, Gressitt KL, et al. Anti-gluten immune response following *Toxoplasma gondii* infection in mice. *PLoS One.* 2012;7(11):e50991.
33. Dohan FC, Harper EH, Clark MH, Rodrigue RB, Zigas V. Is schizophrenia rare if grain is rare?. *Biol Psychiatry.* 1984;19(3):385-399.
34. Kraft, B.D., Westman, E.C. Schizophrenia, gluten, and low-carbohydrate, ketogenic diets: a case report and review of the literature. *Nutr Metab (Lond)* 6, 10 (2009).
35. Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J, et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1981;138(9):1208-1211.
36. Storms LH, Clopton JM, Wright C. Effects of gluten on schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(3):323-327.
37. Midhagen G, Aberg AK, Olcén P, et al. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. *J Intern Med.* 2004;256(6):519-524.
38. Levinta A, Mukovozov I, Tsoutsoulas C. Use of a Gluten-Free Diet in Schizophrenia: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2018;9(6):824-832.