

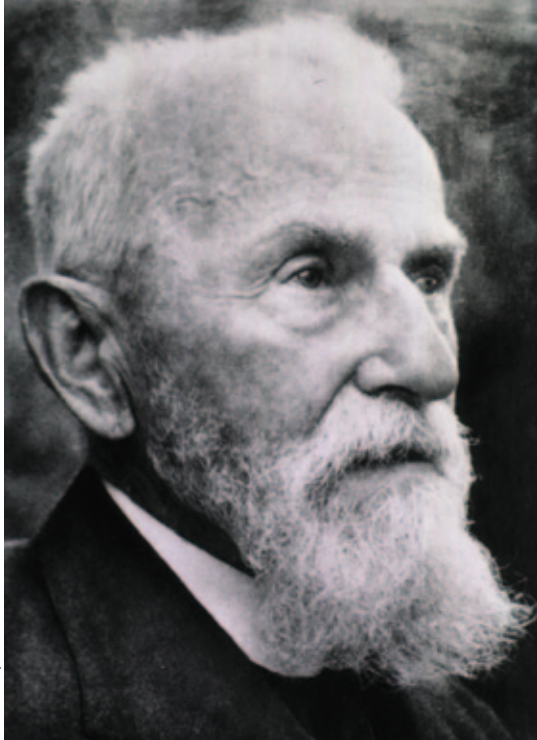
# Şizofrenide Moleküler Mekanizmalar

**Ortaçağ Avrupa'sında, şizofreni hastalarının kafa kemiklerinde rahipler eşliğinde delikler açılıyordu, böylece içlerine girdiği düşünülen kötü ruhların ve şeytanların dışarıya çıkacağı düşünülüyordu. Günümüzde ise şizofreninin bir hastalık olduğu kabul ediliyor, tıpkı şeker hastalığı, astım, epilepsi gibi. Beynin bazı bölgelerinde sinir hücreleri arasında iletişimin bozulduğu şizofrenide her geçen gün daha etkin tedavi yöntemleri geliştiriliyor.**

Şizofreni çoğunlukla genç yaşta başlayan, insanın kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendi iç dünyasında yaşadığı, düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozukluklarla kendini gösteren bir hastalıktır.

Tarihsel kayıtlar incelendiğinde 1800'lü yıllara kadar şizofreniyle ilgili verilerin çok az olduğu görülüyor. Bunun olası nedenlerinden biri o zamana kadar hastalığın tanımının yapılmamış olması. Ancak kontrolsüz hareketleri ve anormal davranışları olan hastalarla ilgi çok sayıda tarihsel kayıt bulunuyor. Eski Mısır ve Sanskrit yazıtlarında ve Hipokrat okulunda şizofreniye benzer bulguları olan hastalardan bahsedilmekte. Avrupada modern bilimin gelişmesine paralel olarak özellikle 17. yüzyıldan itibaren şizofreni hastalığıyla ilgili bazı ça-

Paul Eugen Bleuler



lışmaların yapıldığı biliniyor. 1853 yılında Benedict Morel hastalığı, genç erişkinleri etkileyen erken bunama olarak tanımladı. 1893 yılında Alman hekim Emil Kraepelin hastalığın bilinen tüm tiplerini "erken bunama" (*demantia praecox*) tanısı altında topladı.

Şizofreni terimi ilk kez İsviçreli psikiyatrist Paul Eugen Bleuler (1857-1939) tarafından önerildi. Bleuler, Kraepelin'in aksine hastalığın erken yaşlarda başlamasının gerekli olmadığı gibi bunamayla da sonuçlanmayabileceğini iddia etti. Hastaların ruhsal yaşamlarındaki "bölünmeye" önem veren Bleuler, şizofreni sözcüğünü özellikle bu noktayı vurgulamak için önermişti. Yunancada bölünmüş anlamına gelen "şizo" ile akıl anlamına gelen "frenos" sözcüklerinin bileşiminden oluşuyordu şizofreni. Ancak burada kastedilen hastanın iki kişilikli olması değil iki farklı gerçekliğe inanmasıydı.



Fransız psikiyatrist Jean-Étienne Dominique Esquirol tarafından 1838 yılında yazılan bir kitapta resmedilen akıl hastası. Hasta hasır yatak üzerinde oturuyor, omuz kemeri ve ayaklarına takılan zincirle duvara bağlanmış.

20. yüzyılın başlarına kadar ruhsal bozuklukların sınıflandırıldığı sistematik bir değerlendirme yoktu. Şizofreni, tek bir hastalıktan ziyade, bir bozukluklar kümesi olduğundan tanısında ciddi sorunlar yaşıyordu. Günümüzde şizofreninin tanısı Amerikan Psikiyatri Derneği'nin ve Dünya Sağlık Örgütü'nün kılavuzlarında belirtilen kriterlere göre konuluyor.





Abdurrahman Coşkun, 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında biyokimya ve klinik biyokimya uzmanı, 2003 yılında yardımcı doçent ve 2009'da doçent oldu. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanmış 32 makalesi var. Özel olarak laboratuvarında kalite kontrol, standardizasyon ve protein biyokimyası konularında araştırmalar yapıyor. Halen Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları'nda klinik biyokimya uzmanı ve Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışıyor.

Şizofreni sadece hastaları değil, onların aileleri ve toplumu da derinden etkiliyor. Hastalığın görülme oranı ne yazık ki % 1 civarında. Bu değer ilk bakışta önemsiz gibi görülebilir. Ancak dünya genelinde 60 milyon ve Türkiye'de de 350.000 ile 600.000 arasında şizofreni hastası bulunuyor. Önceki yıllara göre şizofreni hastaları daha iyi tedavi edilebiliyor. Hastalığın kronik olması yıllarca süren tedavi ve doktor kontrolünü de beraberinde getiriyor. Ancak tedavideki tüm olumlu gelişmelere rağmen hastaların önemli bir kısmında hastalık ne yazık ki tamamen ortadan kalkmıyor. Şizofreni toplumda % 1 oranında görülmesine rağmen, topluma maliyet açısından 7. sıradaki hastalıktır.

Her ne kadar nedeni tam olarak anlaşılmamış olsa da 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren şizofreninin de epilepsi gibi bir beyin hastalığı olduğu giderek kabul edilmeye başlandı. Bu gerçeğin yavaş da olsa kabullenilmesi hastalığa yaklaşımı da değiştirdi, ayrıca günümüzde tam olmasa da etkin tedavi yapılabilir. Şizofreni dahil, tüm hastalıkların oluşumunda moleküler mekanizmalar rol oynuyor. Moleküler mekanizmaların rol olmadığı hiçbir hastalığın olmadığı artık biliniyor. Şimdiye kadar bunun aksini iddia eden hiçbir bilimsel bulguya rastlanmamış. Hastalığa neden olan moleküler mekanizmalar ortaya çıkarılmadığı sürece etkili ve kalıcı bir tedavi mümkün değil. Tedavinin etkin bir şekilde yapılabilmesi için öncelikle hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan biyokimyasal mekanizmaların detaylı bir şekilde aydınlatılması gerekiyor. Aksi takdirde etkin ve kalıcı tedavi kolay olmayacak. Günümüzde bazı kanserler, AIDS, bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tam tedavi edilememesinde bu hastalıkların moleküler mekanizmalarının yeterince anlaşılmamış olması önemli rol oynuyor.

Peki, şizofreni hastalığı neden ortaya çıkıyor? Beyindeki hangi moleküler mekanizmalar şizofreniye neden oluyor? Veya beyindeki hangi biyokimyasal değişiklikler şizofreniyi tetikliyor? Neden hastaların tümü tam tedavi edilemiyor? Şizofrenide çalışmalar iki temel neden üzerinde yoğunlaşıyor? Kalıtımın rolü ve beyindeki biyokimyasal değişimler. Bu iki faktör farklı görüşler olmayıp aksine birbirlerini tamamlıyor.

Hastalarda kalıtımın rolünü gösteren çok sayıda bulgu var. Hastalık toplumda % 1 civarında görülürken, hastaların akrabaları arasında 10 kat daha sık görülüyor. Biyolojik anne ve babası şizofreni hastası olan ve evlatlık verilen çocuklarda şizofreni oranı belirgin olarak yüksek. Tersini de söz konusu. Çocukluğunda evlatlık verilmiş şizofreni hastalarının bi-

yolojik anne babalarında da şizofreni oranı genel topluma göre çok yüksek. Kendisini evlatlık alan anne veya babası şizofreni hastası olan, ancak biyolojik anne babasında bu hastalık olmayan çocuklarda şizofreni normal topluma göre daha sık değil. Tüm bunların dışında şizofreni hastası bireylerin öz kardeşlerinde şizofreni görülme oranı % 10-15 iken tek yurta ikizlerinde bu oran % 80-90 civarında. Hastalığın görülmesinde kalıtımın rolü kesinleşmiş olmakla birlikte kalıtım dışı etkenlerin de önemli rol oynadığı unutulmamalı. Hastalığın geni konusunda çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaya devam ediyor. Ancak Mendelyen bir geçişin olmadığı ve tek bir genin sorumlu tutulamayacağı anlaşılıyor. O zaman çok sayıda genin sorumlu olduğu daha karmaşık bir hastalıkla karşı karşıyayız.

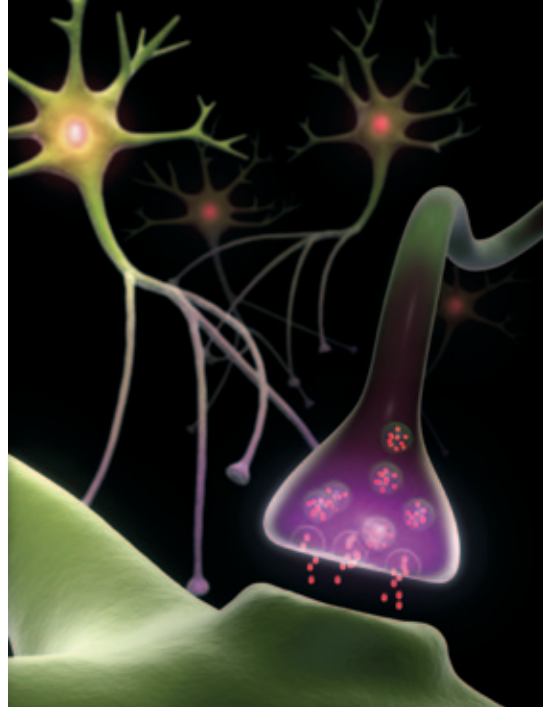
Şizofreninin biyokimyasal mekanizmasının aydınlatılması için 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren çok sayıda çalışma yapıldı. 1952 yılında Vietnam'da görevli bir Fransız cerrah, ameliyat olmayı bekleyen askerlerden klorpromazin isimli sakinleştirici ilacı kullananlarda hezeyan ve halüsinasyonların yok olduğunu fark etti. Klorpromazinin kullanılmasıyla şizofreni tedavisinde adeta çığır açıldı. Hastaneler boşalmaya başladı ve izleyen 20 yılda Amerika'da yarım milyona yakın ve Avrupa'da da 100.000'den fazla hasta taburcu edildi. Klorpromazin sağladığı tedavi yanında hastalığın nedeniyle ilgili araştırmalarda da bir dönüm noktası oldu. Şizofreniye neden olan bozuklukların başka yerde değil beyinde aranması gerektiğini ortaya koydu. Eski kuramlar yerini nörobiyolojik çalışmalara bırakmaya başladı.

Şizofreniye neden olan mekanizmaların aydınlatılması için yapılan çalışmalar, uzun yıllar boyunca hastalara verilen ilaçların etkilerinden elde edilen bulguların yorumlanmasına dayanıyordu. Örneğin tedavide kullanılan klorpromazin, dopamin isimli maddenin beyindeki etkinliğini azalttığından, şizofreninin beyindeki dopamin fazlalığından kaynaklandığı iddia ediliyordu. Günümüzde, tam olmazsa da, hayvanlarda deneysel olarak şizofreni oluşturulabiliyor. Hayvanlarda düşünce içeriğini incelemek mümkün olmasa da şizofrenide görülen bazı davranış bozuklukları onlarda da yaratılabiliyor. Bu başarı özellikle moleküler çalışmalar için olağanüstü olanaklar sunuyor. Artık beyin içinde olup biteni anlamak daha kolay. Buna ilaveten beyindeki moleküler hareketliliği veya metabolik etkinliği gösteren nükleer manyetik rezonans ve pozitron emisyon tomografisi gibi teknikler, şizofreni dahil çok sayıda nörolojik ve psikiyatrik hastalığın incelenmesinde önemli kolaylıklar sağlıyor.

Kısaca PET olarak bilinen pozitron emisyon tomografisinin çalışma prensibi oldukça ilginç. Adı üstünde, pozitronları kullanıyor. Pozitron yani karşı-elektron, başka bir ifadeyle karşı-madde. PET küçük bir siklotron (parçacık hızlandırıcı) kullanarak protonu nötrona dönüştürüyor ve bu arada bir pozitron salımı gerçekleşiyor. Salınan pozitronlar elektronlarla çarpışınca ikisi de yok olup gama ışınlarına dönüşüyor ve bu gama ışınları bir dedektörle tespit edilerek görüntüye dönüştürülebilir. PET kullanılarak farklı koşullarda beyindeki metabolik etkinlikler tespit edilebilir.

Tüm diğer organlar gibi beyin normal çalışması içindeki biyokimyasal tepkimelerin sorunsuz gerçekleşmesine bağlı. Şizofreni hastalarında bazı biyokimyasal mekanizmaların bozukluğu bilim insanlarını bu alanda yoğun çalışmaya yönlendiriyor. Bunlardan en önemlisi beyindeki hücreler arası iletişim sistemi. Beyinde milyarlarca sinir hücresi bulunuyor ve bu hücreler birbirleriyle bağlantılı. Hücrelerin normal işlevlerini yürütebilmesi için birbirleriyle haberleşmesi gerekiyor. Ancak beyinde kablosuz iletişim yok, bunun yerine kablolu iletişime benzer iletişim çok etkin. Hücreler birbirlerine bazı özel maddeleri göndererek iletişim kurabiliyorlar. Bu amaçla kullanılan maddelere nörotransmitter diyoruz. Kablosuz iletişimde farklı frekanslar kullanılarak iletişim zenginliği sağlanabiliyor. Beyin gibi milyarlarca hücrenin bulunduğu bir organda tek bir maddeyle iletişimin sağlanamayacağı açık. Bu amaçla çok sayıda farklı nörotransmitter kullanılıyor. Sinir iletişiminde rol alan 150'den fazla biyokimyasal madde olduğu biliniyor. Bunlar amino asitlerin bir araya gelerek oluşturdukları peptidler (nöropeptidler) gibi, büyük moleküller olabildikleri gibi sadece amino asitler veya onlara benzeyen daha küçük moleküller de olabilirler. İşte şizofreni hastalarının beyinlerinde iletişimi sağlayan bazı maddelerde önemli sorunlar olduğu düşünülüyor. Bilim insanları her geçen gün bu konuda yeni bulgulara ulaşıyor. Konunun daha iyi anlaşılması için iki komşu sinir hücresi arasında iletişimin nasıl gerçekleştiğini yani beyindeki iletişimi kısaca özetlemekte yarar var. Sinir hücreleri arasında sinaps (Yunanca "synapsis" yani birlik) adı verilen özel yapılar var. Bunlar iki hücre arasında bulunan ve iletişimin gerçekleştiği özel anatomik yapılar. Sinapslar komşu iki hücrenin birbirine yaklaşan özel bölgeleriyle bu bölgeler arasındaki küçük boşluktan oluşur. Sinapslar veri aktarma işlevine sahip. Ancak bu yapılar basit bir veri aktarma merkezi değil, tersine verinin kontrollü ve hücrenin ihtiyacına göre işlendiği merkezler. İletişim için bir sinir hücresinden diğere

iletilecek madde yani nörotransmitter önce sentezlenir ve daha sonra küçük kesecikler içinde depolanarak sinaps bölgesine gönderilir. Nörotransmitterlerin içinde bulunduğu keseciklere vezikül diyoruz. Veziküller istedikleri zaman içlerindeki maddeleri dışarı atamazlar. Ancak buldukları bölgeye bir uyarı geldiği zaman vezikül sinaps bölgesindeki hücre zarıyla birleşerek adeta onunla kaynaşır ve içindeki maddeleri sinaptik aralık dediğimiz iki hücre arasındaki özel boşluğa bırakır.



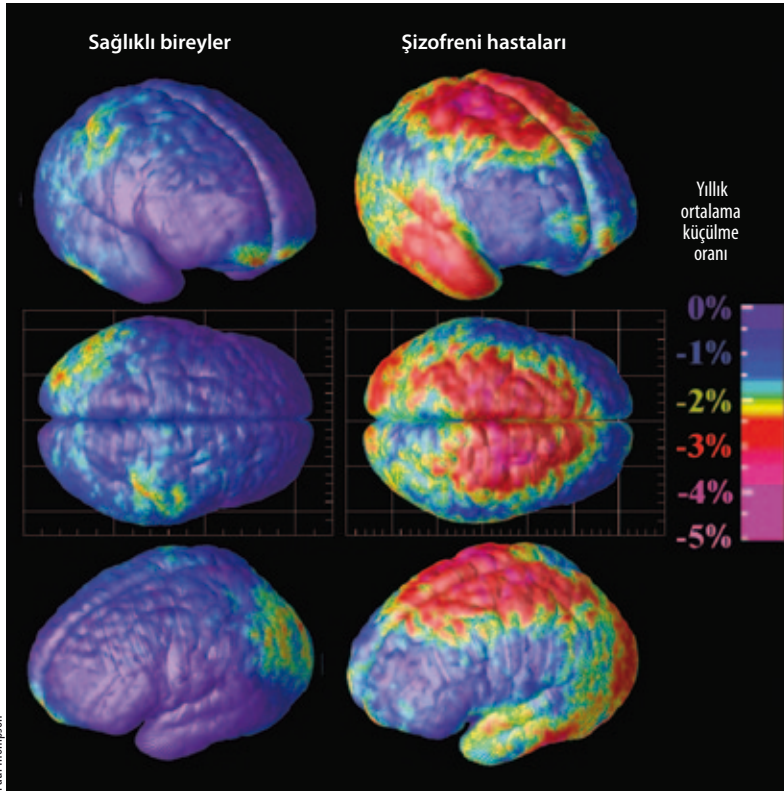
Sinaps. Sinir hücreleri arasında iletişimin gerçekleştiği özel bölge. Birinci hücrede vezikül içinde bulunan nörotransmitterler sinaptik aralığa boşaltılınca ikinci hücredeki almaçlarına bağlanarak iletişimi sağlar.

Vezikülün içindeki nörotransmitterleri sinaptik aralığa boşaltmasını bir geminin limana yanaşarak yükünü boşaltmasına benzetebiliriz. Gemi denizin ortasında iken yükünü boşaltamaz, bunun için önce limana yanaşması ve limandaki bir bölgeyle birleşmesi gerekir. Bu amaçla gemi ile liman arasında özel halatlar veya diğer bağlantı elemanları kullanılır. Böylece, geminin limana yükünü kontrollü bir şekilde boşaltması sağlanabilir. Benzer şekilde nörotransmitterleri taşıyan veziküllerin içindeki maddeleri sinaptik aralığa boşaltabilmesi için öncelikle sinaps bölgesindeki hücre zarıyla kaynaşması gerekir. Ancak zarların kaynaşması basit bir olay değil. Bunda çok sayıda protein ve farklı molekül rol alır. Yapılan çalışmalar "snare kompleksi" denilen ve çok sayıda proteinden oluşan bir yapının vezikül ile sinaps bölgesindeki zarların birleşiminde önemli rol aldığını göstermiş. Vezikül zarında bulunan snare proteini (sinaptobrevin) ile hücre zarındaki snare proteini (sintaksin) bağlanarak vezikülün sinaps bölgesin-

deki zarla birleşmesi sağlıyor. Snare kompleksi ve onunla ilgili proteinlerin sinir hücrelerinin gelişimi, uygun bölgeye hareketi ve sinaptik iletimde rol aldığı biliniyor.

Sinaptik aralığa boşaltılan nörotransmitterler bitişikteki sinir hücresi üzerinde kendine has özel yapılara bağlanır. Bu yapılara reseptör veya almaç diyoruz. Reseptörler adeta anten gibi, dışarıdan gelen uyarıyı hücre içine iletir. Reseptör uyarılınca bağlı bulunduğu hücrede özel değişikliklere neden olur. Böylece birinci hücreden gelen uyarı sinyali ikinci hücreye iletilmiş olur. Ancak sinaptik aralıkta bulunan nörotransmitterlerin hızla uzaklaştırılması gerekir. Çünkü nörotransmitterin burada uzun süre bulunması reseptörün sürekli uyarılması anlamına gelir ve bu da birinci hücreden uyarı gelmediği halde ikinci hücrenin sürekli cevap vermesini zorunlu kılar. Bunun önlenmesi için reseptöre bağlanıp ikinci hücreye cevabı aktaran nörotransmitterlerin ortamdaki uzaklaştırılması gerekir. Bu amaçla sinaptik aralıkta kurulmuş bir düzenek bulunur. Kısacası sinaptik aralık sadece bir boşluk değil adeta bir veri işleme merkezi gibi çalışır.

Şizofreni hastalarında (sağda), sağlıklı bireylere (solda) göre, beyin bazı bölgelerinin zamanla küçüldüğü görülüyor. Yıllık ortalama küçülme oranı sağdaki renkli skalada verilmiştir.



İletişimin tam olarak sağlanabilmesi için nörotransmitterlerin yeterli miktarda sentezlenmesi, hazır bulundurulması ve salıverilmesi gerekli olduğu gibi, sinaps bölgesinde de yapısal veya işlevsel bir bozukluğun olmaması gerekir. Beyinde hücreler arası ile-

tişimin şu veya bu şekilde bozulması başta şizofreni olmak üzere çok sayıda ruhsal veya nörolojik bozukluğu da beraberinde getirir. Yapılan genetik ve moleküler çalışmalarda çok sayıda şizofreni hastasında yukarıda bahsedilen Snare kompleksini oluşturan proteinlerin yapı ve işlevlerinde bozukluk olduğu tespit edilmiş. Dolayısıyla bu hastalarda nörotransmitterlerinin sinaptik aralığa boşaltılmasında sorunlar olduğu düşünülüyor. Tıpkı halat ve diğer bağlantı elemanlarında sorun olan bir geminin limana yanaşıp yükünü uygun şekilde boşaltamaması gibi.

Şizofreni hastalarının beyinlerindeki bazı bölgelerin sağlıklı insanlara göre daha küçük olduğu biliniyor. Yapılan mikroskopik çalışmalarda bu bölgelerde bazı hücre tiplerinde azalma olduğu ve hücreler arasındaki bağlantıların da bozuk olduğu tespit edilmiş. Kuşkusuz şizofreni hastalarında beyindeki tüm iletişim sisteminin bozulması söz konusu değil. Belli bölgeler ve özellikle dopamin, glutamat ve gama amino butirik asit (GABA) adı verilen nörotransmitterlerin beyindeki metabolizması, şizofreni konusunda çalışan bilim insanlarının ilgi odağıdır.

## Dopamin

Dopamin etkinliğindeki artışın şizofreniye neden olabileceğini düşündüren çok sayıda bulgu var. Örneğin amfetamin ve kokain gibi, dopamin etkinliğini artıran maddeleri kullanan kişilerde şizofreni hastalarında görülen bazı belirtiler ortaya çıkıyor. Günümüzde nöroleptik olarak bilinen ve şizofreni tedavisinde kullanılan bir grup ilaç, dopaminin beyindeki etkinliğini azaltarak etkilerini gösteriyor. Dopamin, etkinliğini reseptörler aracılığıyla gösteriyor ve reseptörlerinin beş alt tipi bulunuyor. Organizmada aynı maddenin farklı reseptörleri olabiliyor. Böylece aynı maddenin farklı dokularda farklı etki oluşturması sağlanabiliyor. Reseptörlerin farklı olması dopaminin o bölgedeki etkinliğinin de farklı olmasına neden olabiliyor. Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle dopaminin D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederek etkilerini gösteriyor. Dopamin etkinliğini azaltan ilaçları kullanan şizofreni hastalarında ciddi iyileşme olmakla birlikte ilgisizlik, aldırmaçlık, toplumdaki çekilme gibi bazı belirtilerde anlamlı düzelme pek olmuyor. O zaman şizofrenide sadece dopaminin suçlanması doğru değil. Beyindeki nörotransmitterler karşılıklı etkileşim içinde olduğundan dopamindeki artışın neden veya sonuç olmasının aydınlatılması önem taşıyor. Dopaminle birlikte sorumlu tutulan diğer nörotransmitterler glutamat ve glutamattan sentezlenen gama amino butirik asittir.



## Glutamat ve Gama Amino Bütirik Asit

Glutamatın beyinde çok sayıda işlevi bulunuyor. Beyindeki uyarıcı etkinliğin yaklaşık % 75'inden glutamat sorumlu tutuluyor. Gen düzeyinde yapılan çalışmalar, şizofreni hastalarında glutamatın sinaptik iletimde rol alan proteinlerdeki eksiklik veya bozukluğu dikkat çekiyor. Distrobrevin bağlayıcı protein 1, Neuregulin 1, D-amino asit oksidaz gibi proteinler bunlardan bazılarıdır.

Glutamatın yapısında bulunan bir karboksil grubunun uzaklaştırılmasıyla sentezlenen gama amino bütirik asit, glutamatın aksine beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Gama amino bütirik asit etkinliğindeki azalma, dopamin ve noradrenalin kullanan sinir hücrelerinde etkinlik artışına neden oluyor. Ve bu durumda dopamin etkinliğindeki artışın şizofren hastalarda neden olmayıp sonuç olarak meydana geldiği düşünülebilir.

Bazı nörotransmitterler

Katekolaminler	Amino asitler	Monoaminler
Dopamin	Glutamat	Asetilkolin
Norepinefrin	GABA	Serotonin
Epinefrin	Glisin	

## Lipidler ve Şizofreni

Beyin ve sinir sistemi, içerdiği moleküller açısından diğer dokulardan farklı. Örneğin, yağ dokusundan sonra en çok yağ (lipit), beyin ve sinir sisteminde bulunuyor. Beyni etkileyen hastalıklarda lipitlerin incelenmesi, olup bitenleri moleküler düzeyde anlamamızı kolaylaştırıyor. Beyindeki lipitler yağ dokusunda olduğu gibi hücre içinde depolanmış değil. Daha çok hücreleri çevreleyen zar da bulunuyor. Hücre zarı çift tabakalı bir yapıya sahip olup lipid (yağlar) ve proteinlerden oluşuyor. Sinir hücrelerinde zardaki lipid miktarı proteine göre daha fazla. Özellikle siniri çevreleyen miyelin tabaka lipid yönünden çok zengin. Şizofreni hastalarında nörotransmitterlerin etkinliğindeki temel bozukluk yanında lipid metabolizmasında da bozukluklar tespit edilmiş. Yapılan genetik çalışmalar miyelin tabakanın oluşumunu sağlayan genlerde, bazı şizofreni hastalarında anomali tespit edilmiş. Tüm bunlar dışında şizofreni hastalarının hücre zarlarındaki lipid içeriğinde de değişiklikler tespit edilmiş. Yani sağlıklı insanların hücre zarlarındaki lipitlerin şizofreni hastalarında değiştiği yönünde bulgular var.

## Şizofreni Türleri

**Paranoid tip:** Düşünce içeriğinde bozukluğun baskın olduğu şizofreni tipidir. Genellikle geç yaşta görülür. Büyüklük ve kötülük görme sanrıları (beni öldürecekler, beni takip ediyorlar), kuşkuçuluk en sık görülen düşünce bozukluklarıdır. Hasta rahatsızlığını kabul etmez, belirtilerini gizlemeye çalışır.

**Katatonik tip:** Hareket bozukluğunun baskın olduğu şizofreni tipidir. Hasta belli bir duruşta uzun süre kıpırdamadan kalır (donakalma) ve uyarılara cevap vermez. Bazen komada imiş gibi yatağında kıpırdamadan durur. Hasta her ne kadar dış çevreyle ilişkisini kesmiş gibi görünse de etrafında olup bitenlerin farkındadır.

**Hebefrenik (dağınık) tip:** Ha-

reket ve düşünce bozukluklarının baskın olduğu tiptir. Davranışlar çocuksu ve ilkelidir. Kişilikte dağılma ve yıkım hızlı olup hasta kendi iç dünyasında yaşar; dış dünyayla ilişkileri zayıftır.

**Ayrışmamış tip:** Hastada şizofreni bulguları bulunmakla birlikte bu bulgular hastalığı tiplendirecek derecede ayrıışmamıştır.

**Kalıntı (rezidüel) şizofreni:** Birkaç şizofrenik ataktan sonra hastada toplumdan çekilme, duygusal tepkilerde azalma, düşünce ve konuşmada fakirleşme gibi şizofreninin negatif bulgularının baskın olduğu kronik şizofreni tipidir.

**Şizofreni sonrası çökkünlük:** Şizofrenik ataktan sonra hasta belirgin çökkünlüğe girebilir.

Gerçek neden her ne olursa olsun bunun hastalığın başlangıcından hemen önce meydana geldiği ve olayın sinir sisteminin gelişimi sırasında şekillenmeye başladığı artık kabul ediliyor. Şizofrenide görülen nörogelişimsel bozukluk beyin düşünce, algı, bilişsel işlevler ve duygulanım gibi çok önemli işlevlerini olumsuz etkiliyor.

Sonuç olarak yapılan çalışmaları ortak bir paydada topladığımız zaman şizofrenide beyin bazı bölgelerinde glutamatın başlattığı şelalede önemli sorunlar olduğu düşünülüyor. Sinaptik bölgenin yapısı dikkate alındığında çok farklı nedenlerin olabileceği anlaşılıyor. Proteinlerde, lipid bileşiminde ve nörotransmitter iletimdeki sorunlar gibi. Moleküler mekanizmaların aydınlatılmasıyla şizofreni hastaları her geçen gün daha etkin tedavi yöntemlerine kavuşuyorlar. Onlar için mutlu yarınlar pek uzak değil.

### Kaynaklar

<http://www.sizofreni.web.tr/>  
Öztürk, M.O., Uluşahin, A. (ed), *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, (kendi yayımları), 2008.  
Kirov, G., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., "Finding schizophrenia genes", *The Journal of Clinical Investigation* 115, 2005.

Johnson, R.D., Oliver, P.L., Davies, K.E., "SNARE proteins and schizophrenia: linking synaptic and neurodevelopmental hypotheses", *Acta Biochimica et Polonica* 55, 2008.