



Antipsikotik İlaç Kullanan Şizofreni Hastalarında Kemik Mineral Yoğunluğu

Özlem Altındağ¹, Abdurrahman Altındağ², Osman Vırt², Haluk A. Savaş², Mustafa Yılmaz³, Öznur Bozgeyik², Ali Aydeniz¹, Savaş Gürsoy¹

ÖZET:

Antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğu

Amaç: Bu çalışmada şizofreni tanısıyla antipsikotik ilaç kullanmakta olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya şizofreni tanısı almış olan ve en az bir yıldan beri antipsikotik ilaç kullanan premenapozal dönemde 30 kadın ve premenapozal dönemde 40 sağlıklı gönüllü (kadın) dahil edildi. Şizofreni tanısı DSM IV tanı ölçütlerine göre konuldu. Hastalık şiddeti Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) ile belirlendi. Hasta ve kontrollerin demografik bilgileri kaydedildikten sonra rutin kan testleri ile alkalen fosfat, parathormon ve prolaktin düzeyleri belirlendi. Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri (DEXA) ile lomber spine ve femur boyunu olarak belirlenen iki bölgeden kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Yaş, boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, sigara kullanımı bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Prolaktin düzeyi hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hasta grubunda lomber ve femur kemik mineral yoğunlukları ve total t skorları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşüktü ($p < 0.001$).

Sonuçlar: Şizofreni erken yaşlarda tanı konulan, sürekli ilaç tedavisi gerektiren bir hastalıktır ve kullanılan antipsikotik ilaçlar osteoporozu neden olabilmektedir. Osteoporozun şiddetli ağrı, vertebral deformite, kırık gibi önemli sonuçları düşünülürse şizofreni hastaları osteoporoz yönünden değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Kemik mineral yoğunluğu, şizofreni, antipsikotik tedavi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:402-406

ABSTRACT:

Bone mineral density in schizophrenia patients on antipsychotics

Objective: We aimed to study the bone mineral density in schizophrenia patients, who have been treated with antipsychotic medications.

Method: The study population consisted of 30 schizophrenic female patients who have been taking antipsychotic drugs at least for one year or longer and 40 healthy individuals. The patients were diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV criteria. Psychopathological status and severity of disease in each patient were evaluated with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression (CGI) scales. All subjects completed a questionnaire for demographical characteristics and underwent routine laboratory tests to determine alkaline phosphatase, parathormon, and prolactin levels. Bone mineral density was measured using Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) at two different regions, lumbal spine and femoral neck.

Results: There were no significant differences between patients and controls in respect to age, height, weight, and smoking habits ($p > 0.05$). Prolactin levels were significantly higher in patients than in controls ($p < 0.001$). Bone mineral densities were lower in both regions in patients group than in controls ($p < 0.001$).

Conclusion: Schizophrenia usually occurs in young adults and requires constant medication treatment throughout life and antipsychotic drugs may contribute to reduction in bone mineral density. It is known that osteoporosis can cause significant complications such as severe pain, vertebral deformities, fractures, or even death. The patients with schizophrenia should be assessed for osteoporosis and fracture risks, and should be treated if needed.

Key words: Bone mineral density, schizophrenia, antipsychotics medication.

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:402-406

¹Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
²Psikiyatri AD, ³Nükleer Tıp AD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Özlem Altındağ, Gaziantep Üniversitesi
Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon AD, Gaziantep-Turkey

Telefon / Phone: +90-342-360-6060/76280

Faks / Fax: +90-342-360-3928

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ozaltindag@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
11 Eylül 2009 / September 11, 2009

Bağıntı beyanı:

Ö.A., A.A., O.V., H.A.S., M.Y., Ö.B., A.A., S.G.:
yok.

Declaration of interest:

Ö.A., A.A., O.V., H.A.S., M.Y., Ö.B., A.A., S.G.:
none.

GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemiğin mikro-mikromarisinde bozulma ve kırık riskinde artış ile karakterize sistemik bir hastalıktır (1). Kemik doku canlı bir dokudur ve turnover adı verilen yıkım ve yeniden yapım dengesi vardır. Bu denge herhangi bir nedenle yıkım lehine döndüğünde osteoporoz süreci başlamış olur. Osteoporoz birincil ve ikincil olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilir.

Yaşlanma ve menapoz sonrası gelişen osteoporoz birincil, farklı etiyolojik faktörlere bağlı gelişen osteoporoz ikincil osteoporoz olarak bilinir (2). İkincil osteoporoz, fiziksel aktivitede azalma, sistemik metabolik hastalıklar ve başta glukokortikoidler olmak üzere çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olabilir (3).

Bazı psikiyatrik hastalıkların ikincil osteoporozu yol açabileceği uzun zamandır bilinen ve üzerinde çalışılan bir konudur. Psikiyatrik hastalıkların beslenme bozuklu-

ğu, hareketsizlik, sigara ve alkol tüketiminde artış gibi yaşam alışkanlıklarında değişikliğe neden olarak kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açabileceği de ileri sürülmüştür. Bununla birlikte major depresif bozukluğun yüksek kortizol düzeyi, şizofreninin yüksek homosistein düzeyi, ayrıca nöroendokrin değişikliklere neden olan antipsikotik ilaç kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalmaya ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4,5).

Bazı antipsikotik ilaçlar kullanılmaya başlandıktan sonra 1 hafta içerisinde başta prolaktin düzeyinde yükselme olmak üzere bazı endokrin değişikliklere yol açar. Hiperprolaktinemi östrojen seviyesinde düşmeye ve menstruasyon düzensizlikleri ve dolayısıyla kemik mineral kaybına yol açmaktadır. Helbreich ve ark. (6) 21 major depresif bozukluk, 33 şizofreni, 7 şizoafektif bozukluk, 2 mani ve 5 uyum bozukluğu tanısı almış olan 35'i erkek, 33'ü kadın toplam 68 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında; erkek hastaların %72'sinde osteopeni, %28'inde osteoporoz ve kadın hastaların %38'inde osteopeni, %6'sında osteoporoz düzeyinde kemik yoğunluğu kaybı olduğunu tespit etmişler ve psikiyatri hastalarının osteoporoz ve kırık riski altında olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamız antipsikotik ilaç kullanmakta olan şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğunun araştırılması amacıyla planlandı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine Temmuz-Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran ve şizofreni tanısıyla antipsikotik ilaç kullanmakta olan 30 kadın hasta ve 40 sağlıklı kadın dahil edildi. Hastalar hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, günlük sigara tüketimi açısından sorgulandı. Boy ve vücut ağırlıkları kaydedilerek beden kitle indeksleri hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların tamamı, son 6 aydan beri tedavi ve takipleri polikliniğimizde yapılmakta olan hastalardı.

Antipsikotikler dışında kemik mineral metabolizmasını etkileyebilecek ilaçlar kullanmakta olan, sistemik metabolik hastalık öyküsü olan, farklı nedenlerle 1 haftadan fazla hareketsiz durumda olan, glukokortikoid türevi ilaç kullanmakta ya da daha önce kullanmış olan, postmenopozal dönemde olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu, psikiyatri polikliniğe başvuran hastaların yakınlarından oluşturuldu ve menopoz dönemine girmemiş, herhangi bir sistemik veya psikiyatrik hastalık ta-

nısı almamış olmalarına ve ilaç kullanım öyküsü olmamasına dikkat edildi.

Hasta ve yakınlarına çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra yazılı onay alındı. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı alındı.

Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların tamamı DSM IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış ve hastalık süreleri en az 1 yıl olan hastalardı. Hastalarla görüşme sırasında sosyo-demografik veri formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) (7) Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) (8) uygulandı.

Sosyodemografik veri formu

Hastaların sosyodemografik özellikleri ile hastalığın tipi, süresi, aldığı tedaviler ve süreleri gibi bilgileri içeren sorulardan oluşturuldu.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofreninin pozitif ve negatif bulgularını değerlendirmede en sık kullanılan ölçeklerden biridir. 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesini içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Türkçe'ye Kostakoğlu ve ark. (9) tarafından uyarlanmıştır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalığın Şiddeti (KGI-Ş)

"Hastalığın şiddeti", "iyileşme" ve "yan etkilerin şiddeti" olmak üzere 3 maddeden oluşan bu ölçeğin çalışmada sadece ilk maddesi kullanılmıştır. "Hastalığın şiddeti" maddesi genel klinik deneyime göre "1" hasta değil, "7" en ileri derecede hasta olarak ara kademeleri de kullanılarak değerlendirilmiştir.

Biyokimyasal Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubu serumlarında parathormon, alkanen fosfotaz ve prolaktin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlendirmesi

KMY ölçümünde tüm dünyada standart kabul gören ölçüm yöntemi Dual enerji X-ray absorptiometridir (DEXA). Osteoporozun sistemik bir hastalık olması tüm iskelet sistemini etkilemesi nedeniyle vücudun farklı bölgelelerinden ölçüm yapılması hastanın değerlendirilmesinde daha doğru verilerin elde edilmesini sağlar. Osteoporoz tanısı lomber spinal ve proksimal femurdan ölçülen KMY değerlerine göre konulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü kılavuzuna göre osteopeni KMY da genç yetişkinlerin ortalamasına göre 1-2.5 standart sapma arasında azalma olması (T skoru < -1 ve > -2.5), osteoporoz KMY'da genç yetişkin ortalamasına göre 2.5 standart sapmadan daha fazla azalma olması olarak tanımlanmaktadır (T skoru < -2.5) (10). Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğu DEXA (Hologic QDR 4500) ile lomber ve femur olmak üzere 2 bölgeden ölçüldü. Her iki bölgede total t skorları ve birim hacme düşen kemik yoğunluğu gram cinsinden kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için SPSS 13.0 kullanıldı. Uygun hesaplamalar için Pearson korelasyon yöntemi, ki-kare ve t-testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 42.8 ± 5.3 (aralık 23-52) ve 36.9 ± 8.4 (aralık 32-51) olarak belirlendi. Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 9.7 ± 5.3 ve tedavi süresi 9.2 ± 5.4 yıldır. Hasta ve kontrol grubunda lomber total t skorları sı-

Tablo 1: Şizofreni hastaları ve kontrol grubunda demografik özellikler

	Hasta n= 30	Kontrol n= 40	p
Yaş	42.8 ± 5.3	36.9 ± 8.4	> 0.05
BKİ	29.4 ± 2.3	30.4 ± 2.9	> 0.05
Hastalık süresi	9.7 ± 5.3		
Tedavi süresi	9.2 ± 5.4		
Sigara (paket/gün)	0.6 ± 0.5	0.7 ± 0.6	> 0.05
PANSS	60.2 ± 23.6		
KGI-Ş	3.7 ± 0.8		

BKİ: Beden kitle indeksi, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, KGI-Ş: Klinik Global İzlenim Ölçeği-hastalığın şiddeti

Tablo 2: Şizofreni hastaları ve kontrollerde klinik bulgular

	Hasta n= 30	Kontrol n= 40	p
Lomber t skoru	-0.6	0.9	< 0.001
Femur t skoru	-0.8	1.3	< 0.001
Lomber KMY (gr/cm ²)	0.59	1.04	< 0.001
Femur KMY (gr/cm ²)	0.47	1.07	< 0.001
Prolaktin	42.7 ng/ml	22.4 ng/ml	< 0.001
Parathormon	34.2 ± 2.8	33.8 ± 3.4	> 0.05
ALP	139.8 ± 27.0	144.6 ± 19.1	> 0.05

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, ALP: Alkalen fosfat

rasıyla -0.6 ve 0.9; total femur t skorları -0.8 ve 1.3 olarak hesaplandı. Kemik mineral yoğunluğu değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla lomber bölgede 0.59 g/cm^2 ve 1.04 g/cm^2 femurda 0.47 g/cm^2 ve 1.07 g/cm^2 idi. Hasta grubunda lomber ve femur total t skorları ile lomber ve femur kemik mineral yoğunlukları kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p < 0.001$). Hasta ve kontrol grubunda serum prolaktin düzeyleri sırasıyla 42.7 ng/ml ve 22.4 ng/ml idi. ALP düzeyi 139.8 ± 27.0 ve 144.6 ± 19.1 , PTH düzeyleri ise $34.2 \pm 2.8 \text{ ng/ml}$ ve $33.8 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$ olarak bulundu. Hasta grubunda ortalama PANSS ve KGI-Ş skorları sırasıyla 60.2 ± 23.6 ve 3.7 ± 0.8 idi. Hastalarımızın 10'u olanzapin, 2'si klozapin, 8'i risperidon, 5'i ketiyapin, 4'ü sertindol ve 1'i zuklopentiksol kullanıyordu. Hastalar kullandıkları ilaçlara göre risperidon ve diğerleri olarak iki gruba ayrılarak femur ve lomber KMY açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.8$, $p = 0.5$, sırasıyla). Femur ve lomber KMY değerleri ortalaması risperidon kullanan grupta sırasıyla $0.40 \pm 0.3 \text{ g/cm}^2$ ve $0.48 \pm \text{ g/cm}^2$; diğer ilaçları kullanan hastalarda ise sırasıyla $0.47 \pm 0.4 \text{ g/cm}^2$ ve $0.59 \pm 0.4 \text{ g/cm}^2$ olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Osteoporoz tüm dünyanın en yaygın metabolik kemik hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen osteopeni, kemik mineral yoğunluğunda genç yetişkin nüfusa göre 1-2.5 arasında; osteoporoz ise 2.5 standart sapmadan daha fazla azalma olması olarak tanımlanır (1).

Osteoporoz sıklıkla menapoz sonrası kadınlarda ortaya çıkar. Bununla birlikte başta ilaç kullanımı olmak üzere gastrointestinal sistem hastalıkları, endokrin sistem bozuklukları, sistemik inflamatuvar hastalıklara da eşlik edebilir. Glukokortikoidler başta olmak üzere metotreksat,

siklosporin A, heparin, diüretikler, antikonvülzanlar ve antipsikotikler gibi birçok ilaç osteoporoz nedeni olabilir. Antipsikotikler hipotalamo-hipofizer aksta düzensizliğe bağlı hiperprolaktinemi yaparak osteoporozu neden olmaktadır (11).

Klasik antipsikotik ilaçlar kadınlarda %60, erkeklerde %40 oranında hiperprolaktinemiye yol açmaktadır (3). Tipik antipsikotiklerle ve risperidon ile ortaya çıkan bu yan etki klozapin, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon ile minimal düzeyde görülür. Olanzapinle risperidonun karşılaştırıldığı bir çalışmada 28 haftalık tedavi sonunda risperidon kullanan hastaların %98'inde prolaktin düzeyinde normalin 5 katı artış olurken, olanzapin kullanan hastalarda prolaktin düzeyinde anlamlı artış saptanmamıştır (12). Ayrıca klasik antipsikotikler ve risperidon tedavisinde gelişen hiperprolaktinemide, 10 mg olanzapin tedavisine geçişten 1-3 hafta sonra anlamlı düşme gözlenmiştir (13).

Biz çalışmamızda antipsikotik ilaç kullanmakta olan hastalarda KMY değerleri ve t skorlarını araştırdık. Antipsikotik ilaçlara bağlı prolaktin yüksekliği, tedavinin 2. haftasından itibaren görülmeye başlar (14). Hastalarımızda tedaviye başlamadan önce ve sonra prolaktin düzeylerini değerlendiremediğimizden ve farklı zamanlarda farklı antipsikotik ilaçlar ve hastalığın bazı dönemlerinde çoklu ilaç tedavileri almış olduklarından osteoporozun hastalığın komplikasyonu mu yoksa kullanılan ilaçların yan etkisi mi olduğunu söylemek mümkün değildir. Bununla birlikte hastalarımızın 1/5'inde lomber t skorunun; 1/2 sinde femur t skorunun osteopeni sınırının altında olması bu yaş grubunda beklenmeyecek kadar yüksek bir orandır ve şizofreniye ya da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabileceğini akla getirmektedir.

O'Keane ve ark. (4) şizofreni hastalarında hiperprolaktinemi ve hipogonadizme bağlı kemik yoğunluğunda azalma tespit etmişlerdir. Disoma ve ark. (15) antipsikotiklere bağlı prolaktin yüksekliği ve osteoporozu olan hastaların prolaktin düzeyleri normal sınırlara geldiğinde kemik yoğunluğunda da artış olduğunu saptamışlardır. Araştırma sonuçları prolaktin yüksekliği ve osteoporozun daha çok tipik antipsikotikler ve risperidon kullanımıyla ortaya çıktığını işaret etmektedir (16).

Risperidonun güçlü bir şekilde (ortalama 45-80 µg/L), haloperidolün orta derecede prolaktini arttırdığı (ortalama 17µg/L), ve olanzapinin ılımlı ve geçici prolaktin artışı yaptığı (ortalama 1-4 µg/L) tespit edilmiştir (11). Tipik antipsikotikler ile risperidonun prolaktin seviyesini arttır-

dığı; aripiprazol, klozapin, ketiapin, olanzapin ve ziprasidonun prolaktin seviyesinde önemli bir artış yapmadıkları kabul edilmektedir. Bizim sonuçlarımız, risperidon kullanan hastalarla diğer antipsikotikleri kullanan hastalar arasında KMY değerleri açısından anlamlı fark bulunmadığını gösteriyordu. Hiperprolaktinemi hipotalamohipofizer aksın en sık görülen bozukluğu olup klasik antipsikotiklerle oldukça sık görülen bir yan etkidir. Risperidon atipik antipsikotiklerden olmakla birlikte prolaktin düzeyini önemli ölçüde etkilemektedir (17). Çalışmamızda, prolaktin yüksekliğinin bir sonucu olarak kabul edilen düşük kemik yoğunluğunun, risperidon ya da diğer ilaçları kullanan hastalar arasında benzer olduğu görüldü. Buna göre KMY üzerine olan yan etkileri bakımından antipsikotikler arasında anlamlı fark olmadığı düşünülebilir. Bununla birlikte hastalarımızın ortalama hastalık süresinin uzun olduğu ve hastalığın farklı dönemlerinde farklı ilaçlar kullanmış olabilecekleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı prolaktin yüksekliğine uzun ve sürekli tedavilerde zaman içerisinde tolerans gelişeceği bildirilmişse de kesinlik kazanmamıştır ve prolaktin yüksekliğinin uzun yıllar devam edebileceği de bilinmektedir (17).

Marken ve ark.(18) antipsikotiklerle tedavi edilen erkek ve kadınlarda tedavinin 5. yılında prolaktin düzeylerinin tekrar normal seviyeye geldiğini ileri sürmüştür. Bizim hastalarımızda ortalama tedavi süresi 9.2±5.4 yıl olmasına karşın prolaktin yüksekliği halen devam ediyordu.

Menopoz sonrası osteoporoz patogeneğinde östrojen eksikliğinin neden olduğu bozukluklar sadece kalsiyum dengesi ile ilgili olan faktörlerle sınırlı değildir. Osteoblastik seri hücrelerde de yüksek afiniteli östrojen reseptörleri gösterilmiştir. Östrojen eksikliğinde kemik dokuda osteoklast işlevlerini baskılayan insülin growth faktor I (IGF-I) ve Transforming growth faktör , (TGF-,) yoğunluklarında azalma olduğu saptanmıştır. Osteoporoz patogeneğinde sitokinlerin rolü de vardır, kemik yıkımını arttıran interlökin (İL-1 İL-6) düzeyleri osteoporozlu hastalarda yüksek bulunmuştur (19). Şizofreni patogeneğinde rolü olduğu ileri sürülen sitokin düzeyi değişiklikleri ve bazı immünolojik mekanizmalar kemik yoğunluğundaki değişikliğin kullanılan ilaçların yanı sıra hastalığın bir komplikasyonu olabileceğini de düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında özellikle İL-2 İL-6 ve İL-8 düzeyinin yüksek olduğu, tedavi sonrası normal düzeylere geldiği bildirilmiştir (20,21).

Osteoporoz 35 yaşına kadar oluşturulan pik kemik kütlelerinin sağlanamaması durumunda daha erken başlar ve daha hızlı ilerler. Psikotik bozuklukların erken yaşlarda ortaya çıktığı ve antipsikotiklerin erken yaşlardan itibaren kullanılmaya başlandığı düşünülürse pik kemik kitlesine ulaşamamasının da osteoporozu kolaylaştıracağı akla gelir.

Çalışmaya aldığımız hasta sayısının düşük olması, hastalarımızın daha önce kullandıkları ilaçlarla ilgili sağlıklı öykü alınamamış olması, prolaktin düzeyi ve KMY üzerine yan etkisi daha fazla olan ve olmayan ilaçları kullanan hastaların KMY değerleri açısından karşılaştırıldığında genelleme yapılabilmesi için hasta sayımızın yeterli olmaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak düşünülebilir.

Kaynaklar:

- Kim CJ, Oh KW, Rhee EJ, Kim KH, Jo SK, Jung CH, Won JC, Park CY, Lee WY, Park SW, et al. Relationship between body composition and bone mineral density in perimenopausal Korean women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:18-26
- Bischoff L, Derk CT. Premenopausal osteoporosis. *Minerva Med* 2008; 99:55-63
- Çetinarslan B. Sekonder Osteoporoz. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2004; 114-122
- O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:26-31
- Altındag O, Altındag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Deveci Z. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract* 2007; 61:416-20
- Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Hreshchshyn M, Kreeger J, Bakhai Y, Rosan R. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 1995; 57: 485
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-275
- Guy W. Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology. Revised. NIMH publication DHEW publ NO (Adm) 76-338. Bethesda MD: National Institute of Mental Health, 1976; 217-222
- Kostakoglu AE, Batur S, Tiryaki A. "Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirliği". *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14:23-32
- Allender E, Lindahl BIB and the MEDOS Study Group; The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS): Theoretical and practical issues of a major international project on hip fracture epidemiology. *Bone* 1993; 14:37-43
- Kwon JS, Jang JH, Kang DH, Yoo SY, Kim YK, Cho SJ; APLUS study group. Long-term efficacy and safety of aripiprazole in patients with schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: 26-week prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:73-81
- David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22:1085-1096
- Halbreich U, Rojanski N, Palter S, Hreshchshyn M, Kreeger J, Bakhai Y, Rosan R. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients with schizophrenia: mechanism and related adverse effect. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:53-67
- Kurt E, Emül HM, Oral HT. Yeni antipsikotikler ve haloperidolün prolaktin üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008; 9:44-48
- Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, Pivonello R, Panza N, Salvatore M, Lombardi G. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:807-813
- Temiz ST, Erol A. Antipsikotiklere Bağlı Hiperprolaktinemi ve Osteoporoz. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008; 18:62-68
- Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci Kuşak Antipsikotiklerin Endokrin Yan Etkileri: İstisna mı, Kural mı? *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:259-66
- Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992; 11:851-6
- Gür A, Denli A, Nas K, Cevik R, Karakoc M, Sarac AJ, Erdogan F. Possible pathogenetic role of new cytokines in postmenopausal osteoporosis and changes during calcitonin plus calcium therapy. *Rheumatol Int* 2002; 22:194-8
- Tot Ş. Osteoporozun psikiyatrik yönleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5:45-49
- Türkoğlu A, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Şizofreni hastalarında serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri antipsikotik tedaviyle değişimi Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17:55-61