

Genç-Erişkin Şizofreni Hastalarında Kemik Mineral Yoğunluğu Düzeyinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Emel Koçer¹, Selma Yazıcı²,
Fatih Canan³

¹Yrd. Doç. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, İstanbul - Türkiye
²Yrd. Doç. Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, FTR AD, Bolu - Türkiye
³Psikiyatrist, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Psikiyatri AD, Düzce - Türkiye

ÖZET

Genç-erişkin şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğu düzeyinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, genç-erişkin şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya, yaşları 22 ve 44 arasında değişen 14 şizofreni hastası ve kontrol grubu olarak, 31 sağlıklı birey dahil edildi. Her iki grubun kemik mineral yoğunluğu ölçümü Dual Energy X-ray Absorbiometri (DEXA) ile yapıldı. Hastalar, Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirildi. Hastaların tamamı, en az 2 yıldır şizofreni tanısı ile antipsikotik kullanmaktaydı. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve osteoporoz için risk faktörleri (antipsikotik kullanımı, güneş ışınlarına maruziyet, fiziksel aktivite, vs.) sorgulanarak kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında, hem lomber omurgada hem de proksimal femurun tüm bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu daha düşüktü. Bağıntı analizi sonucunda, şizofreni hastalarında, yalnızca femur bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili tek faktör olarak yaş bulundu. Kemik mineral yoğunluğu ile cinsiyetin, PANSS skorlarının, kullanılan antipsikotik türünün ve osteoporoz için risk faktörü olan diğer etkenlerin ilişkisi olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada şizofreni hastalarının kemik mineral yoğunluğunun, sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunması, şizofreni olgularında genç yaşta osteoporotik değişikliklerin olabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi daha iyi açığa çıkaracak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, antipsikotik, osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, genç hasta

ABSTRACT

Comparison of bone mineral density levels in young-adult patients with schizophrenia and healthy controls

Objective: The aim of this study was to assess bone mineral density levels of patients with schizophrenia and to compare the results with healthy controls.

Methods: Fourteen patients with schizophrenia and 31 healthy controls, between 22 and 44 years of age, were enrolled in this cross-sectional study. Bone mineral density (BMD) levels of each group were measured by Dual Energy X-ray Absorbiometri (DEXA). The patients were assessed using the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). All patients had been receiving antipsychotic treatment for at least 2 years. Patients' sociodemographic characteristics and risk factors for osteoporosis (antipsychotic use, sunlight exposure, physical activity, etc.) were documented.

Results: As compared with the healthy controls, the patients with schizophrenia had significantly lower BMD at the lumbar spine and at all sites of the proximal femur. Correlation analysis showed that the only factor related with the femoral BMD only in patients with schizophrenia was the age. No association between BMD and gender, PANSS score, type of antipsychotic medications, and other risk factors for osteoporosis were observed.

Conclusions: In this study, we found that BMD in schizophrenia patients was lower than that of healthy controls and this finding suggest that osteoporotic changes may be seen in younger ages. Further prospective studies are needed to better clarify the relationship between osteoporosis and schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, antipsychotics, osteoporosis, bone mineral density, young patient

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Yrd. Doç. Dr. Emel Koçer, Bezmialem Vakıf
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD,
İstanbul - Türkiye

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

Geliş tarihi / Date of receipt:
09 Mart 2011 / March 09, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
03 Mayıs 2011 / May 03, 2011

GİRİŞ

Osteoporoz, kemik kütlelerinde ve kuvvetinde azalma oluşturan ve kırık riskini artıran bir hastalıktır (1). Hastalar ve yakınları için önemli fiziksel, psikolojik ve mali

olumsuzluklara neden olabilmektedir (2). Osteoporozun en sık görülen türleri, postmenopozal osteoporoz ve yaşa bağlı osteoporozdur (3). Osteoporoz gelişimi için en önemli risk faktörü, gonadal hormon düzeylerinde azalmadır. Gonadal hormon seviyelerindeki düşüş, genellikle

kadınlarda menapoz, erkeklerde ise hipogonadizm ile ilişkilidir (4,5). İlaç kullanımına veya alkol alımına bağlı olarak da osteoporoz gelişebilir (3). Kronik alkoliklerin ve glukokortikoid tedavisi alan hastaların da osteoporoz riski altında olduğu bildirilmiştir (6,7). Birçok psikiyatrik hastalık ve psikotropik ilaç, belirgin kronik veya tekrarlayıcı nöroendokrin değişikliklere neden olduğundan, osteoporozun ortaya çıkmasına veya gelişiminin hızlanmasına neden olabilir (8). Ayrıca birçok antipsikotik ilacın gonadotropinlerin ve gonadal hormonların düzeylerinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (9). Şizofreni hastalarında klasik antipsikotikler, hipotalamo-pituiter eksenindeki D2 reseptörlerini bloke ederek prolaktin seviyesinde artışa, böylece hem erkeklerde hem de kadınlarda hipogonadizme neden olabilir. Alkol, madde bağımlılığı ve aşırı sigara kullanımı gibi şizofreni hastalarında sıkça görülen durumlar, osteoporoz gelişimine neden olabilecek diğer faktörler arasındadır (10-13). İmmobilitate, yetersiz beslenme ve D vitamini eksikliği ile sonuçlanabilen azalmış güneş ışığı maruziyeti gibi etkenlerin de osteoporoz riskini artırabileceği ifade edilmektedir (14). Kesitsel bir çalışmada, kronik şizofreni hastalarında osteoporozla ilişkili non-travmatik kırık prevalansı yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir (15). Hastalığın kendisiyle ve kullanılan ilaçlarla ilişkili bir dizi sürecin kümülatif etkisiyle, şizofreni hastaları için osteoporoz riski hayli artabilir (16).

Şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğu ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına karşın, bunların çoğunluğu yurt dışı kaynaklıdır. Kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi olan birçok faktörün yanında coğrafi durum da önemlidir (17); ülkemizde şizofreni hastalarının kemik mineral yoğunluğunun nasıl etkilendiği yeterince araştırılmamıştır. Altındağ ve arkadaşlarının (18) yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, antipsikotik alan şizofreni olgularında kemik mineral yoğunluğunun, kontrollere kıyasla düşük bulunduğu rapor edilmiştir. Atipik antipsikotiklerle takip ettikleri hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma gözleyen yazarlar, daha önce kullanılan antipsikotikler hakkında kesin bilgileri olmaması ve kısa süreli takip nedeniyle ilaçla ilişki konusunda kesin yargıda bulunamamakla birlikte, şizofreni ve osteoporoz arasındaki ilişkiye vurgu yapmaktadırlar. Bu çalışmanın amacı; anne sütü, güneş ışınlarına maruziyet ve hareketlilik gibi kemik mineral yoğunluğunu etkileyebilecek faktörleri de

dikkate alarak, şizofreni hastalarının kemik mineral yoğunluklarının sağlıklı popülasyonla karşılaştırılması ve bahsi geçen faktörlerin etkisinin araştırılmasıydı.

YÖNTEM

Çalışmaya, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne, Temmuz-Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran ve DSM IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olgular dahil edildi. Alkol kötüye kullanımı, yetersiz beslenme, komorbid somatik hastalık bulunması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi olduğu bilinen ilaç (örn. glukokortikoidler, anti-konvulsanlar, heparin, oral kontraseptifler, vs.) kullanımı olması ve menopoz süreci dışlanma kriterleri olarak kabul edildi. Hastalar en az 2 yıl boyunca şizofreni tanısı ile takip edilmekte ve antipsikotik tedavisi almaktaydı. Yaşa bağımlı osteoporozun etkisini dışlamak için, 45 yaşın altındaki şizofreni hastaları çalışmaya alınarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı. Bu dışlama ve çalışmaya alınma kriterleri sonrasında, çalışmaya katılmayı kabul eden 14 şizofreni hastası değerlendirildi.

Hastalara, görüşme sırasında medeni halleri, güneş ışınlarına maruziyetleri (günlük güneş ışınlarına maruziyet süresi <1 saat olanlar, AZ; 1-2 saat olanlar, NORMAL; >2 saat olanlar ise ÇOK olarak sınıflandırıldı), günlük hareketlilik durumları (günde en az 45 dk olmak üzere, haftada en az 3 gün egzersiz-yürüme, koşu ve ip atlama NORMAL olarak kabul edilirken, bunun altındaki süreler, AZ ve ≥4 günden fazla egzersiz varlığı ise ÇOK olarak kabul edildi), kaç ay süreyle anne sütü içtikleri ve kullanılan antipsikotik (atipik veya tipik antipsikotikler) gibi verilerin sorgulandığı sosyodemografik veri formu ile Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS) (19) uygulandı. 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 arkadaşları (20) tarafından uyarlanmıştır. Çalışmaya ayrıca, benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 31 sağlıklı, gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta ve yakınlarına çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra yazılı onay alındı. Ayrıca, çalışmaya başlamadan önce, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan hastaların kemik mineral yoğunlukları, Ge-Lunar Dpx-Nt Pro (Lunar Corp, Adison, WI, USA) cihazı kullanılarak ölçüldü. Ölçümler, femur boyunu ve lomber vertebra (L1-L4) bölgelerinden yapıldı. Hastalar, T-skoru değerleri kullanılarak, Dünya Sağlık Örgütü'nün ölçütlerine göre tanımlandı. Buna göre T-skoru -1 SD'nin altında olanlar normal, -1 SD ile -2.5 SD arasında olanlar osteopenik, -2.5 SD ve daha üzerinde olanlar ise osteoporotik olarak sınıflandırıldı (21).

İstatistiksel Yöntem

Bulguların değerlendirilmesinde, Windows için SPSS 10.0 paketi kullanıldı. Veriler normal dağılım açısından Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Çalışmamızda kullandığımız veriler normal dağılım gösterdiği için, ortalamaları ikili gruplarda Student t testi ile ikiden fazla gruplarda ise tek yönlü ANOVA ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon yöntemi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare yöntemi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya 9 erkek, 5 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 33.07 ± 8.92 (aralık: 24-42), kontrollerin yaş ortalaması 34.35 ± 7.04 (aralık: 22-44) olarak bulundu. Tablo 1'de hastaların ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Cinsiyete

Tablo 1: Hastaların ve kontrollerin sosyodemografik verilerinin ve dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	İstatistiksel Test	p
Cinsiyet (sayı)				
Erkek	9	15		
Kadın	5	16	$\chi^2 = 0.15$	0.36
Yaş (yıl)	33.07 ± 8.92	34.35 ± 7.04	$t = -0.52$	0.64
Boy (cm)	167.43 ± 7.54	165.23 ± 9.36	$t = 0.78$	0.41
Vücut ağırlığı (kg)	74.64 ± 11.11	73.35 ± 11.70	$t = 0.35$	0.73
Medeni hal (n)				
Bekar	10	5		
Evli	2	17	$\chi^2 = 0.25$	0.002
Dul	2	9		
Eğitim düzeyi (yıl)	8.71 ± 3.19	12.53 ± 4.69	$t = -2.58$	0.01
Kemik mineral yoğunluğu-Femur	-0.66 ± 0.99	0.16 ± 1.08	$t = -2.41$	0.02
Kemik mineral yoğunluğu-Omurga	-0.60 ± 1.40	0.20 ± 1.15	$t = -2.02$	0.04

χ^2 : Ki-Kare Test, t: Student T test

Tablo 2: Şizofreni hastalarında femur kemik mineral yoğunluğu üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi

	Kemik mineral yoğunluğu-Femur	Aralık	Ortalama için %95 güven aralığı		İstatistik test	p değeri
			Alt sınır	Üst sınır		
Güneş ışınlarına maruziyet						
Az	-0.73 ± 1.07	-1.7 - 0.8	-2.43	0.98		
Normal	-0.93 ± 1.03	-2.7 - 0.2	-1.88	0.02	F= 0.52	0.61
Çok	0.2	0.2				
Hareket						
Az	-0.80 ± 0.67	1.8 - 0.2	-1.28	-0.32		
Normal	-0.30 ± 1.63	-2.7 - 0.8	-2.89	2.29	$t = 0.84$	0.41
Anne sütü						
Yeterli	-1.27 ± 0.47					
Yetersiz	-0.60 ± 1.09		-2.14	0.81	$t = -1.00$	0.34
Semptom yoğunluğu						
Pozitif semptom	-0.28 ± 1.64					
Negatif semptom	-0.81 ± 0.65		-0.75	1.82	$t = 0.91$	0.38
Kullanılan antipsikotik						
Tipik	-0.98 ± 1.23					
Atipik	-0.48 ± 0.85		-1.71	0.71	$t = 0.90$	0.39

F: Tek Yönlü Varyans Analizi, t: Student T test

Tablo 3: Şizofreni hastalarında lomber omurga kemik mineral yoğunluğu üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi

	Kemik mineral yoğunluğu - Lomber omurga	Aralık	Ortalama için %95 güven aralığı		İstatistik test	p değeri
			Alt sınır	Üst sınır		
Güneş ışınlarına maruziyet						
Az	-1.18±1.97	-3.2 – 1.4	-4.29	1.94	F= 0.58	0.58
Normal	-0.43±1.27	-2.7 – 1.2	-1.61	0.75		
Çok	0.5	0.5				
Hareket						
Az	-0.49±1.34	-3.2 – 1.2	-1.45	0.47	t = -0.45	0.66
Normal	-0.88±1.73	-2.7 – 1.4	-3.62	1.87		
Anne sütü						
Yeterli	-0.60±1.52		-2.29	2.29	t = 0.01	0.98
Yetersiz	-0.60±1.64					
Semptom yoğunluğu						
Pozitif semptom	-0.85±1.72		-2.21	1.52	t = -0.41	0.69
Negatif semptom	-0.51±1.34					
Kullanılan antipsikotik						
Tipik	-0.64±1.34		-1.84	1.71	t = 0.07	0.94
Atipik	-0.58±1.52					

F: Tek Yönlü Varyans Analizi, t: Student T test

göre kemik mineral yoğunlukları açısından hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Femur bölgeleri ve lomber omurga kemik mineral yoğunluğunun hastalarda ve kontrollerde medeni durumla ilişkili olmadığı tespit edildi. Hastalarımızın 8 tanesi atipik ve 6 tanesi tipik antipsikotik kullanmaktaydı. Hastalar güneş ışınlarına maruz kalma sürelerine, hareketliliklerine, anne sütü kullanım sürelerine, PANSS'a göre negatif veya pozitif semptom yoğunluğuna ve tipik veya atipik antipsikotik kullanım sürelerine göre karşılaştırıldıklarında, femur bölgesi (Tablo 2) ve lomber omurga (Tablo 3) kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Bağıntı analizleri sonucunda, hastalarda kemik mineral yoğunluğu sonuçları ile alkol kullanımı, sigara kullanımı, pozitif veya negatif semptom puanları, eğitim düzeyi ve medeni hal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olan tek faktörün (sadece femur bölgelerinde) yaş olduğu belirlendi ($r = 0.35$, $p = 0.02$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, antipsikotik kullanımı haricinde, osteoporoz için bilinen risk faktörleri bulunmayan genç-erişkin şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğu,

sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Kronik şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğunun azaldığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır (14,16,22). Psikiyatri hastalarında osteoporoz prevalansının artmasına neden olan faktörler arasında; polidipsi (23), nöroleptik kullanımı ve bununla ilişkili hiperprolaktinemi (8,24-29), aşırı sigara içme (11), madde ve alkol bağımlılığı (6) ve hareket azlığı (30) sayılabilir. Şizofreni, genellikle ergenlik ve genç erişkinlik döneminde başlar. Dolayısıyla antipsikotik kullanımı ve bu ilaçlara bağlı metabolik değişiklikler de bu yaşlarda başlamaktadır. Aynı zaman döneminde, hastaların yaşam tarzları da değişime uğrar (daha az dışarı çıkma, daha az hareket vs.). Bu faktörlerin her biri veya bunların ortaklaşa etkisi, tepe kemik yoğunluğunun daha düşük bir seviyede kalmasına neden olabilir (30). Bu da, çalışmamızdaki hastaların 45 yaş altında olmalarına rağmen, düşük kemik yoğunluğuna sahip olmalarını açıklayabilir. Çalışmamızda, erkek ve kadın şizofreni hastalarının kemik mineral yoğunlukları arasında farklılık olmadığı bulunmuştur. Bergemann ve arkadaşları (31) şizofren kadınları incelemiş ve bu hastalarda kemik döngüsünde artış olduğunu, ancak kemik mineral yoğunluğunun normal olduğunu bulmuşlardır. Şizofrenlerde hastalığın başlangıç zamanının, erkeklerde, kadınlara göre

yaklaşık 5 yıl önce olabileceği düşünülmektedir (32). Bu nedenle, kemik mineral yoğunluğunu etkileyebilecek şizofreniye bağlı olası etkenlere maruziyet, erkek hastalar açısından daha uzun sürelidir (16). Çalışmamızda cinsiyetin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin olmadığı bulunmakla birlikte, hasta sayımızın az oluşu ve hasta grubumuzda hastalık başlangıç yaşlarının tam olarak bilinmemesi, çalışmamızın kısıtlılığı olarak not düşülebilir.

Hiperprolaktinemi, tipik antipsikotiklerin ve atipik antipsikotiklerden risperidonun sık görülen yan etkilerinden biridir (33). Klasik antipsikotiklerin atipik nöroleptiklere göre daha fazla hiperprolaktinemiye ve osteoporoza neden olduğu bildirilmiştir (14,34). Hiperprolaktineminin hem kadınları hem de erkekleri etkileyen akut ve kronik etkileri olabilir (35). Bunlar arasında, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz da bulunmaktadır (36). Çalışmamızda, hastaların kullandığı antipsikotik türünün (tipik veya atipik) kemik mineral yoğunluğu açısından bir farklılık oluşturmadığı ortaya konmuştur. Bulgularımız, daha önceki bulguların aksine, yalnızca tipik antipsikotiklerin değil, atipik antipsikotiklerin kullanımının da osteoporoza neden olabileceğini göstermiştir.

Psikopataolojinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi, hem negatif hem de pozitif belirtilerinin etkisi ile olabilir. Negatif semptom yoğunluğu fazla olan hastalar hareketsizdir ve dışarı çıkma konusunda isteksizdir. Bu durum, 25-hidroksi-vitamin D3 seviyelerinde azalmaya neden olabilir. Paranoid sanrılar gibi pozitif semptomlar ise, düzensiz beslenme yoluyla kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkileyebilir (14). Lee ve arkadaşları (37) yakın zamanda yayınladıkları bir makalede, antipsikotik kullanımından ziyade, negatif semptomların osteoporoz ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, şizofreni hastaları belirti yoğunluğuna (negatif veya pozitif) ve günlük hareket sıklığına göre değerlendirilmiş, ayrıca daha önceki çalışmalarda üzerinde durulmayan, fakat osteoporoz gelişimi için risk faktörleri arasında sayılan hareketsizlik, güneş ışınlarına maruziyet ve anne sütü kullanım süresi de sorgulanmıştır. Bu

etkenlerden hiç birinin kemik mineral yoğunluğunu etkileyecek bir farklılık meydana getirmediği tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre, hastalığın doğasında var olan, fakat henüz bilinmeyen bir etkenin, şizofreni hastalarının kemik döngüsünü olumsuz etkilediği öne sürülebilir.

Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da, şizofreni hastalarında kemik yoğunluğunun etkilendiği gösterilmiştir. Buna sebep olabilecek çok sayıda etken olabilir. Bu etkenlerin şizofreni hastalarındaki kemik mineral yoğunluğuna etkilerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Klinik pratikte, kemik mineral yoğunluğunda azalma olan hastalara D vitamini takviyesi önerilir (38). Şizofreni hastalarına da profilaktik olarak D vitamini takviyesi yapılmasının kemik mineral yoğunluğundaki bu azalmayı önleyip önleyemeyeceğinin araştırılması, yeni çalışmalar için uygun bir konu olabilir. Koruyucu bir önlem olarak şizofreni hastalarına yeterli miktarda kalsiyum alımını içeren düzenli beslenme, düzenli egzersiz ve güneş ışınlarına yeterli maruziyet gibi önerilerde bulunulması denenebilir.

Bu çalışmada birçok kısıtlılık sıralanabilir. Öncelikle, örneklemin küçük olması bulguların genellenebilirliğini engelleyebilir. Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle, bulgular arasındaki nedenselliğin açıklanması mümkün değildir. Ayrıca, hastaların gonadal ve kemik metabolizması ile ilgili hormon seviyelerine ve kemik döngüsü belirteçlerine bakılmamış olması da çalışmamızın diğer kısıtlılıkları arasındadır.

Sonuç olarak, genç yaştaki şizofreni hastalarında bile, kemik mineral yoğunluğunda azalma sorunu mevcuttur ve bu azalma yalnızca tipik antipsikotik değil, atipik antipsikotik kullanan olgularda dahi görülebilir. Osteoporoz oluşumu ile anne sütü alımı, hareketlilik ve güneş ışınlarına maruziyet arasındaki ilişkiler de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Negatif semptomların da azalmış kemik yoğunluğu ile ilişkili olmadığını gösterdiğimiz bu çalışmaya ait bulgular, ilk epizot hastalarının ele alındığı, osteoporoz üzerine etkisi olduğu bilinen etkenlerin tümünün incelendiği, uzunlamasına izlem çalışmalarıyla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Johnston CC, Melton LJ, Lindsay R. Clinical indications for bone mass measurements: report of the Scientific Advisory Committee of the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1989; 4 (Suppl.2):1-28.
2. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States. Numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 252:163-166.
3. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: definition and clinical presentation. *Spine* 1997; 22 (Suppl.24):12-16.
4. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, Cummings SR. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 135:178-208.
5. Seman E, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977-983.
6. Lindholm J, Steiniche T, Rasmussen E, Thamsborg G, Nielsen IO, Brockstedt-Rasmussen H, Storm T, Hyldstrup L, Schou C. Bone disorder in men with chronic alcoholism: a reversible disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:118-124.
7. Hahn TJ, Boisseau WV, Avioli LV. Effect of chronic corticosteroid administration on diaphyseal and metaphyseal bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:274-281.
8. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Hreshchyshyn M, Kreeger J, Bakhai Y, Rosan R. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 1995; 57:485-491.
9. Levinson DF, Simpson GM. Antipsychotic drug side effects. *Psychiatry Update: APA Annual Review, Vol 6*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987, 704-723.
10. Papaioannou A, Kennedy CC, Cranney A, Hawker G, Brown JP, Kaiser SM, Leslie WD, O'Brien CJ, Sawka AM, Khan A, Siminoski K, Tarulli G, Webster D, McGowan J, Adachi JD. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review. *Osteoporos Int* 2009; 20:507-518.
11. DeLeon J, Verghese C, Tracy JI, Josiassen RC, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry* 1994; 35:408-419.
12. Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs* 2002; 62:743-755.
13. Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res* 2001; 48:69-82.
14. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull* 1996; 22:447-454.
15. Abraham G, Friedman RH, Verghese C, de Leon J. Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Biol Psychiatry* 1995; 38:131-132.
16. Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer A, Kemmler G, Moncayo Naveda RC, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:162-167.
17. Delezé M, Cons-Molina F, Villa AR, Morales-Torres J, Gonzalez-Gonzalez JG, Calva JJ, Murillo A, Briceño A, Orozco J, Morales-Franco G, Peña-Rios H, Guerrero-Yeo G, Aguirre E, Elizondo J. Geographic differences in bone mineral density of Mexican women. *Osteoporos Int* 2000; 11:562-569.
18. Altundağ Ö, Altundağ A, Vint O, Savaş H, Yılmaz M, Bozgeyik Ö, Aydeniz A, Gürsoy S. Bone mineral density in schizophrenia patients on antipsychotics. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009; 19:402-406.
19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-275.
20. Kostakoglu AE, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14:23-32.
21. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002; 288:1889-1897.
22. Keely EJ, Reiss JP, Drinkwater DT, Faiman C. Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptic agents in men. *Endocr Pract* 1997; 3:209-213.
23. Delva NJ, Crammer JL, Jarzylo SV, Lawson JS, Owen JA, Sribney M, Weir BJ, Yendt ER. Osteopenia, pathological fractures, and increased urinary calcium excretion in schizophrenic patients with polydipsia. *Biol Psychiatry* 1989; 26:781-793.
24. Rojansky N, Halbreich U, Rosan R, Wang K, Hreshchyshyn M. Hormonally-related osteoporosis in chronic psychiatric patients. *Neuroendocrin Letters* 1990; 12:304.
25. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:97-108.
26. Karakuş G, Tamam L, Zengin M. Şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi ve kemik metabolizma bozuklukları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10:336-342.

27. Ataya K, Mercado A, Kartaginer J, Abbasi A, Moghissi KS. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1988; 50:876-881.
28. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008; 22:70-75.
29. Graham SM, Howgate D, Anderson W, Howes C, Heliotis M, Athanassios M, Tsiroidis E, Tsapakis E. Risk of osteoporosis and fracture incidence in patients on antipsychotic medication. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:575-602.
30. Renn JH, Yang NP, Chueh CM, Lin CY, Lan TH, Chou P. Bone mass in schizophrenia and normal populations across different decades of life. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10:1.
31. Bergemann N, Auler B, Parzer P, Resch F, Mundt C, Ziegler R, Seibel M. High bone turnover but normal bone mineral density in women with schizophrenia (abstract). *Bone* 2001; 28:248.
32. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Fatkenheuer B, An der Heiden W, Riecher-Rössler A, Behrens S, Gattaz WF. The epidemiology of early schizophrenia: influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry* 1994; 23:29-38.
33. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:761-766.
34. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, Tosun M, Ulgen M, Tan U. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002; 112:817-828.
35. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:639-661.
36. Kishimoto T, Watanabe K, Shimada N, Makita K, Yagi G, Kashima H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:385-391.
37. Lee TY, Chung MY, Chung HK, Choi JH, Kim TY, So HS. Bone density in chronic schizophrenia with long-term antipsychotic treatment: preliminary study. *Psychiatry Investig* 2010; 7:278-284.
38. Sherman S. Preventing and treating osteoporosis: strategies at the millennium. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949:188-197.