

Depresyonlu Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunda Değişiklik Var mı?

Dr. Saliha ÖZSOY¹, Dr. Ertuğrul EŞEL², Dr. M. Tayfun TURAN², Dr. Mustafa KULA³,
Dr. Hüseyin DEMİR⁴, Dr. Şükrü KARTALCI⁵, Dr. Zaliha KÖKBUDAK¹

ÖZET

Amaç: Depresyon, azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) için risk faktörü olabilecek bazı davranış ve hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen işlev değişiklikleri ile giden bir hastalıktır. Depresyonlu hastalarda gerçekten azalmış KMY olup olmadığı konusunda literatürde belirgin bir tutarsızlık vardır. Bazı çalışmalarda majör depresyonu olan hastalarda azalmış KMY bildirilmiş, fakat diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Ayrıca erkek depresif hastalarda KMY'yi araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı, majör depresyonlu hastalarda KMY'yi, erkekleri de dahil ederek araştırmaktır.

Yöntem: DSM-IV'e göre majör depresif bozukluk tanısı alan kırk iki yatan hastada (21 kadın, 21 erkek; ortalama yaş±SD: 37.57±8.70) KMY araştırıldı ve yirmi üç sağlıklı kontrol (11 kadın, 12 erkek; ortalama yaş±SD: 33.73±7.16) ile karşılaştırıldı. Klinik semptomatolojinin şiddeti Montgomery-Asberg Depresyon Skalası (MADRS) ile değerlendirildi. Lumbal vertebra (L1-L4) ve femur boynu KMY, dual enerji X-ray absorpsiometre kullanarak ölçüldü.

Bulgular: Depresif kadın ve erkeklerde lumbal vertebra (L1-L4) ve femur boynu KMY değerleri kontrollerinkinden farklı değildi. Ancak, sağlıklı kontrollerde her iki bölgede de erkeklerin KMY'leri kadınlarınkinden yüksek bulunurken, hastalarda bu farkın ortadan kalktığı görüldü.

Sonuç: Majör depresyon, kadınlarda ya da erkeklerde KMY'de bir değişikliğe neden oluyor gibi görünmemektedir.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, kemik mineral yoğunluğu, cinsiyet

SUMMARY: Is There Any Alteration in Bone Mineral Density in Patients with Depression?

Objective: Depression is associated with some alterations in behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function that may be risk factors for decreased bone mineral density (BMD). There is considerable inconsistency as to whether depressed patients really have decreased BMD or not. Decreased BMD has been reported in patients suffering from major depression in some studies, but not in some others. Moreover, few studies have investigated BMD in male depressed patients. The aim of this study was to investigate BMD in patients with major depression, including male ones.

Method: BMD was investigated in forty-two inpatients that fully met the DSM-IV criteria for major depressive disorder (21 women, 21 men; mean age±SD: 37.57±8.70) and compared with that in twenty-three healthy controls (12 women, 11 men; mean age±SD: 33.73±7.16). The severity of clinical symptomatology was assessed by the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). BMDs of lumbar vertebrae (L1-L4) and femur neck were measured using dual energy X-ray absorptiometry.

Results: We found no difference in the values of BMDs of lumbar vertebra (L1-L4) and femur neck between depressive patients and controls among women or men. However, BMDs of the males in the control group were higher than those of the healthy females for both regions investigated; this gender difference was not observed in the depressive patients.

Conclusion: Major depression is not associated with any alteration in BMD either in women or in men.

Key Words: Depression, bone mineral density, gender

¹Araş. Gör., ²Doç., ³Uzm., Psikiyatri AD., ⁴Yrd. Doç., Nükleer Tıp AD., ⁵Doç., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD., Erciyes Ü Tıp Fak., AD., Kayseri.

GİRİŞ

Osteoporoz, tüm iskeleti etkileyen ve özellikle yaşlılarda önemli bir morbidite sebebi olan en yaygın metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporozda birim kemik hacminde kütle azalması söz konusudur. Kütle azalması, kemik rezorpsiyonunun kemik oluşumuna oranının artması sonucudur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok risk faktörü tanımlanmıştır: ileri yaş, kadın cinsiyet, menopoz, sigara, alkol, kalsiyum alımında azalma, hareketsiz yaşam gibi. Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmanın belirlenmesi ile tanınır (Krane ve Holick 1994).

Majör depresyonlu hastalarda osteoporozla ilişkili patolojik kırık vakaları bildirildikten sonra (Van Vort ve ark. 1990), bu konuda pek çok araştırma yapılmaya başlanmıştır. Şizofreni, anoreksiya nervoza, majör depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda KMY'de azalma olduğu bildirilmiştir (Halbreich ve Palter 1996). KMY'deki bu azalmanın sebebi olarak, psikiyatrik hastalıklarda özellikle de depresyonda ortaya çıkan hiperkortizolemi öne sürülmüştür. Depresyonlu hastalarda yapılan araştırmaların bazılarında KMY'de azalma (Schweiger ve ark. 1994, Michelson ve ark. 1996, Schweiger ve ark. 2000, Özdemir ve ark. 2002, Yazıcı ve ark. 2003) bulunurken, bazılarında hastalar ve kontrollerin kemik mineral yoğunlukları arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (Amsterdam ve Hooper 1998, Whooley ve ark. 1999, Reginster ve ark. 1999, Kavuncu ve ark. 2002).

Bu çalışmadaki amacımız; henüz bir fikir birliği sağlanmamış olan bu konuda, majör depresif bozukluğu olan hastaların KMY'sini ve kontrollerden farklı olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca daha önceki çalışmaların daha çok kadınlarda yapıldığı göz önüne alınarak, erkekler de çalışma grubuna dahil edilmiştir.

YÖNTEM

Denekler

Majör depresif bozukluk tanısı olan 42 hasta (21 erkek, 21 kadın; ortalama yaş±SD: 37.57±8.70; yaş aralığı: 18-55 yaş) ve 23 sağlıklı kontrol (11 erkek, 12 kadın; ortalama yaş±SD: 33.73±7.16; yaş aralığı: 18-55 yaş) çalışmaya alındı. Majör depresif bozukluk tanısı DSM-IV tanı kriterlerine göre belirlendi (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994). Klinik ve laboratuvar incelemeleri yapılarak KMY'yi

etkileyecek hastalığı olanlar (diyabet, hipertiroidi, Cushing hastalığı, romatizmal hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi endokrin ve metabolik hastalıklar), ilaç kullananlar (steroid, oral kontraseptif vb.) ve alkol ve madde bağımlılığı öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Kadın deneklerin hepsi menopoz öncesi dönemde idi. Eş zamanlı veya daha önceden depresyon dışında ruhsal hastalık öyküsü olanlar çalışmadan dışlandı. Bütün hastalarda kemik mineral yoğunluğunu etkileyebilecek parametreler için rutin biyokimyasal incelemeler yapıldı. Böbrek (kan üre azotu, kreatinin) ve karaciğer fonksiyonları (AST, ALT), serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri ve tiroid fonksiyonları (T_3 , T_4 , TSH) normal sınırlarda idi. Bu ölçümlerde anormal değerleri olanlar çalışmadan dışlandı. Klinik semptomatolojinin şiddeti Montgomery-Asberg Depresyon Skalası (MADRS) (Montgomery ve Asberg, 1979) ile ölçüldü. Henüz anti-depresan tedavi başlanmamış olan ve 1-2 haftadır tedavi almakta olmasına rağmen MADRS skorları 25'in üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların 26'sı çalışma sırasında bir-iki haftadır standart antidepresan dozunda antidepresan tedavi (13'ü venlafaksin, 4'ü fluoksetin, 3'ü fluvoxamin, 4'ü sertralın, 2'si amitriptilin) almakta idiler. Geri kalan 16'sına henüz tedavi başlanmamıştı. Hastalardan 15'i ilk depresyon ataklarında idiler. 27'si ise daha önceden bir veya daha fazla depresif epizot geçirmişti. Bu hastaların ortalama epizot sayısı 2.78 ± 2.75 idi. Son epizotlarının ortalama süresi 5.94 ± 9.03 ay, toplam hastalık süresi ortalaması 63.60 ± 82.95 ay idi. Kontrol denekleri hastane personelinden seçildi. Kontrol grubuna fiziksel ve psikiyatrik muayene ve biyokimyasal incelemeler yapılarak, fiziksel ve ruhsal hastalığı olmayan, daha önceden herhangi bir ruhsal hastalık ve kemik mineral yoğunluğunu etkileyecek metabolik veya endokrin hastalık geçirmemiş olan sağlıklı gönüllüler alındı.

Çalışma Erciyes Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'nde yatmakta olan hastalarda yürütüldü ve yukarıdaki dışlama kriterlerinden birisine sahip olanlar ve çalışmayı reddedenler dışındaki tüm yatan hastalar dahil edildi. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onay alındı. Erciyes Üniversitesi etik kurulunun onayı alınarak çalışmaya başlandı.

TABLO 1. Hasta ve Kontrollerin Demografik ve Klinik Özellikleri.

	Hastalar (n=42)	Kontroller (n=23)	Karşılaştırma
Yaş (yıl)	37.57±8.70	33.73±7.16	t=1.80; p>0.05
Cinsiyet (E/K)	21/21	11/12	-
BKİ (kg/m ²)	27.06±3.46	25.25±3.56	t=1.99; p>0.05
MADRS skoru	34.97±5.71	-	-
Toplam hastalık süresi (ay)	63.60±82.95	-	-
Epizot sayısı	2.78±2.75	-	-
Son epizotun süresi (ay)	5.94±9.03	-	-

E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden Kitle İndeksi.

İşlem

Her denekte DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) yöntemi (Hologic QDR-4500 DXA cihazı) ile L1-L4 vertebrae ve sol kalça ekleminde femur boynu kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. Her iki bölge için, KMY ortalaması ve bu değer kendi yaş grubu mineral yoğunluğu ortalamasından (Z-skoru) ve genç erişkin grup mineral yoğunluğu ortalamasından (T-skoru) standart sapma ile farkları ayrı ayrı hesaplandı. Beden kitle indeksleri (BKİ) (ağırlık/boy²) (kg/m²) şeklinde hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Hasta ve kontrollerin yaş ve BKİ'leri bağımsız gruplar t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta ve kontrollerin KMY ortalamaları, Z ve T skorları karşılaştırması için hastalık durumu ve cinsiyet bağımsız faktörler, yaş ve BKİ eş değişken (kovariate) alınarak iki yönlü ANCOVA testi kullanıldı. Ayrıca kadın ve erkek hastalar ANCOVA testi ile ayrı ayrı olarak da karşılaştırıldı. KMY değerleri ile bazı klinik değişkenler (yaş, BKİ, epizot sayısı, MADRS skorları) arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verildi ve anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 alındı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş ve BKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Hasta ve kontrollerin hem lumbal vertebra hem de femur boynu KMY'leri, T-skorları ve Z-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı yapılan karşılaştı-

tırmada da yine hiçbir alanda hastalarla kontroller arasında anlamlı fark olmadığı bulundu (Tablo 2, Şekil 1).

Kontrollerde her iki bölgede de erkeklerin KMY'leri ve femur boynunda Z ve T-skorları kadınlarınkinden yüksek iken (lumbal vertebra KMY için; F=4.82, df=1,20, p<0.05, femur boynu KMY, Z ve T-skorları için sırasıyla; F=14.51, df=1,20, p<0.05; F=8.61, df=1,20, p<0.05 ve F=7.32, df=1,20, p<0.05) hastalarda bu farkın ortadan kalktığı bulundu (Tablo 2).

Hastaların MADRS skorları ile lumbal vertebra Z-skoru ve T-skoru arasında pozitif korelasyon (r=0.510 ve r=0.507; p<0.05) vardı. Hem toplam hastalık süresi hem de son epizodun süresi ile her iki bölgenin de KMY'leri ve Z ve T-skorları arasında korelasyon yoktu. Tek epizod depresyonlu hastalar ayrıca değerlendirildiğinde de hastalık süresi ile KMY'leri arasında ilişki bulunmadı. Epizod sayısı ile femur boynu Z-skoru ve T-skoru arasında pozitif korelasyon (r=0.534 ve r=0.328; p<0.05) mevcuttu.

TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde ettiğimiz temel bulgu, majör depresif bozukluk tanısı olan hastalar ve sağlıklı kontrollerin KMY'leri arasında anlamlı fark olmayışıdır. Bu bulgu, son yıllarda yayımlanan bazı araştırmalarla benzerlik göstermektedir. Kavuncu ve arkadaşları (2002) premenopozal dönemdeki 42 depresyonlu kadın hasta ve 42 kontrolle yaptıkları çalışmada, hasta ve kontrollerin KMY'lerinin benzer olduğunu bulmuşlardır. Amsterdam ve Hooper'ın (1998) az sayıda hasta ile yaptıkları çalışmada da, hiperkortizolüresi olan ve olmayan

TABLO 2. Hastaların ve Kontrollerin Kemik Mineral Yoğunlukları, Z ve T-Skorları.

		Hastalar (n=42)			Kontroller (n=23)		
		Erkek (n=21)	Kadın (n=21)	Toplam (n=42)	Erkek (n=11)	Kadın (n=12)	Toplam (n=23)
Lumbar vertebra	KMY (g/cm ²)	0.97±0.15	0.96±0.11	0.96±0.13	1.03±0.07	0.95±0.09	0.99±0.09
	Z-skoru	-0.94±1.42	-0.53±1.07	-0.73±1.24	-0.11±0.71	-0.65±0.66	-0.39±0.73
	T-skoru	-1.10±1.43	-0.74±1.04	-0.90±1.23	-0.29±0.71	-0.81±0.83	-0.56±0.80
Femur boynu	KMY (g/cm ²)	0.87±0.13	0.85±0.24	0.86±0.20	0.90±0.11	0.75±0.08	0.82±0.12
	Z-skoru	-0.32±1.06	-0.50±1.08	-0.42±1.06	0.23±1.02	-1.12±0.96	-0.47±1.19
	T-skoru	-0.97±1.22	-0.90±1.06	-0.93±1.12	-0.30±1.24	-1.40±0.82	-0.87±1.16

^a: İstatistiksel olarak kadın kontrollerinkinden yüksek

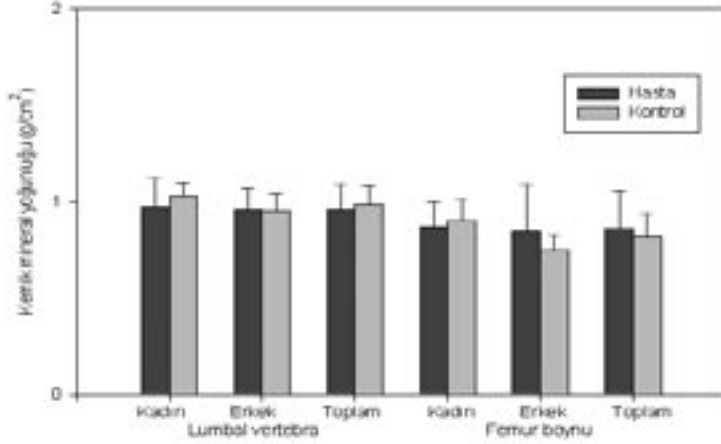
depresyonlu hastaların KMY'leri kontrollerden farklı bulunmamıştır. Çok daha fazla denekle yapılan diğer bir çalışmada (Whooley ve ark. 1999); depresyonu olan yaşlı kadın hastalarda düşme ve kırık oranının anlamlı düzeyde yüksek bulunmasına rağmen, KMY'leri depresyonu olmayan gruptan farklı bulunmamıştır. Ayrıca osteoporozlu kadın hastalarda depresif semptomların daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar (Coelho ve ark. 1999) yanında, postmenopozal kadınlarda depresif semptomatoloji ile KMY arasında ilişki olmadığını bulan çalışmalar da (Reginster ve ark. 1999) vardır. Bizim çalışmamızın, benzer şekildeki depresyonlu hastalarda KMY'nin farklı olmadığını bulan bu çalışmalardan farkı, erkek hastaları da incelemiş olmasıdır.

Öte yandan depresyonlu hastalarda KMY'yi düşük bulan çalışmalar da vardır. Michelson ve arkadaşlarının (1996) çalışmasında depresyonlu kadın hastalarda KMY düşük, üriner kortizol atılımı yüksek, serum osteokalsin konsantrasyonu düşük bulunmuş ve KMY'deki düşüklük, kortizol yüksekliği, hipoöstrojenizm, büyüme hormonu düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Diğer bir çalışmada da yine majör depresif bozukluk tanısı olan premenopozal kadınlarda KMY düşük bulunurken, serum kortizol ve kemik döngüsü (turnover) belirleyicilerinde (osteokalsin gibi) fark olmadığı bulunmuş ve depresyondaki kemik yoğunluğu azalmasına, kemik rezorpsiyonundaki artma ile birlikte kemik yapımında azalmanın sebep olabileceği ileri sürülmüştür (Yazıcı ve ark. 2003). İlk epizot majör depresyonlu kadınlarda kemik yeni yapımı (remodeling) belirleyicilerini inceleyen bir araştırmada da,

depresyonlu kadınlardaki osteoporozun nedeninin kemikten kalsiyum salınışı ve parathormon inhibisyonunun neden olduğu kemik yeni yapımındaki azalma olduğu öne sürülmüştür (Herran ve ark. 2000). Yine kemik mineral yoğunluğunu düşük bulan çalışmalar arasında da depresyonlu erkekleri inceleyen azdır. Schweiger ve arkadaşları (2000), depresyonlu hastalarda yaklaşık iki yıl arayla tekrarlayan ölçümler yapmış ve erkeklerde daha fazla olmak üzere kemik yoğunluğunda azalma tespit etmişlerdir. Genelde bu çalışmalarda, depresyonlu hastalarda kemik yoğunluğundaki azalmanın sebebi olarak; hormonal değişiklikler (hiperkortizolemi, büyüme hormonu değişiklikleri, subklinik hipogonadizm, subklinik tiroid anormallikleri), inflamatuvar mediatörlerdeki artış (interlökin aktivite artışı gibi), azalmış fiziksel aktivite, kilo kaybı, beslenme bozuklukları ve elektrolit dengesizlikleri gibi faktörler öne sürülmektedir.

Bizim çalışmamızda, kemik yoğunluğunun depresyonlu erkek ve kadın hastalarda kontrollerden farklı olmadığı görülmektedir. Bu bulgu, aslında sözü edilen mekanizmaların (örneğin hormonal değişikliklerin) osteoporoz yapıcı etkisini dışlamakla birlikte, gerçekte bu hormonal değişikliklerin depresyonda olup olmadığı veya ne düzeyde olduğu sorularını akla getirmektedir. Örneğin son yıllardaki çalışmalarda depresyonda bazal kortizol düzeyinde belirgin artış görülmemektedir (Assies ve ark. 2004, Kartalıcı 2004). Nitekim Yazıcı ve arkadaşlarının bulgusu da bu yöndedir (2003). Yine Michelson ve arkadaşlarının çalışmasında büyüme hormonu salınışı da kontrollerden farklı bulunmamıştır (1996).

ŞEKİL 1. Hasta ve Kontrollerde, Kadın ve Erkeklerde Lumbal Vertebra ve Femur Boynu KMY'leri.



Bunun yanı sıra, KMY'yi düşük bulan çalışmaların çoğundan farklı olarak çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının düşük olması da, KMY'yi farklı bulmayışımızın nedeni olabilir. Hastalarımızın bir kısmının antidepresan tedavi almakta olmalarının da, bizim sonuçlarımız için karıştırıcı bir faktör olabileceği düşünülebilir. Çünkü antidepresanların depresyonlu hastalarda, depresyonun düzelmesiyle birlikte CRH (Corticotropin-releasing hormone) ve dolayısıyla kortizol düzeylerini azaltıcı etki gösterdikleri bildirilmektedir (Pariente ve ark. 2004). Bu nedenle antidepresan ilaçların kortizol düzeyini azaltmak yoluyla dolaylı yoldan KMY'yi düzeltebilecekleri akla gelebilirse de, hastalarımızın çalışma sırasında klinik depresyonlarının olduğu göz önüne alındığında bu etkenin sonuçlar üzerine çok da etkili olmadığı düşünülebilir.

Bu çalışmada sağlıklı kadın ve erkeklerin KMY'leri arasında, erkeklerinki yüksek olacak şekilde bir fark saptanırken, depresyonlu hasta grubunda bu farkın olmayışı bulgusu, depresyonun - eğer varsa - KMY'yi azaltıcı etkisinin kadınlarda değil, erkeklerde belirgin olduğunu düşündürmektedir. Ancak erkek hasta ve kontroller arasında bu açıdan istatistiksel bir fark olmaması bu yorumumuzun çok da geçerli olmadığını göstermektedir.

Diğer bir bulgumuz depresyonun şiddeti ile lumbal vertebra Z-skoru ve T-skoru arasında ilişki olması idi. Yani depresyonun şiddeti arttıkça, kontrollerden fark oluşturacak şiddette olmamakla birlikte, kemik mineral yoğunluğu azalmaktaydı. Bunun sebebi de, bu çalışmada HPA eksenini değeri-

lendirmedığımız için net olarak söylenememekle birlikte, şiddetli depresyonda HPA eksen aktivite artışının daha belirgin olması olabilir. Nitekim şiddetli depresyonlarda deksametazon baskılama testinde kortizolün baskılanmaması oranının yüksek olduğu bilinmektedir (Rush ve ark. 1997, Eseli ve ark. 2004). Ancak çalışmamızda depresyonun KMY'yi azaltıcı etkisi olmadığını bulduk. Ayrıca depresyonun şiddeti ile KMY arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Bulgularımız depresyon şiddetinin yalnızca sınırlı ve hafif düzeyde bir KMY'deki normalden sapma ile ilişkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları; KMY ölçümünün yanı sıra ilişkili gibi görünen hormon düzeyleri ve kemik döngüsü belirleyicilerinin ölçülmemiş olması ve tedavinin etkisini dışlayabilmek için ilaç başlanmadan önce ve tedaviden sonra ölçüm yapılmamış olmamızdır.

Sonuç olarak bulgularımız, depresyonda kemik mineral yoğunluğunda değişiklik olmadığını doğrular niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda daha önce bu konuda yeterince incelenmemiş olan depresyonlu erkek hastalar da incelenmiş ve daha önceden öne sürülenin aksine erkeklerde de KMY'de değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu alanda özellikle cinsiyet farkını da göz önüne alan daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Koroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Amsterdam JD, Hooper MB (1998) Bone density measurement in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 22: 267-277.
- Assies J, Visser I, Nicolson NA ve ark. (2004) Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res*, 128: 117-22.
- Coelho R, Silva C, Maia A ve ark. (1999) Bone mineral density and depression: a community study in women. *J Psychosom Res*, 46: 29-35.
- Eşel E, Kartalcı S, Tutuş A ve ark. (2004) Effects of antidepressant treatment on thyrotropin-releasing hormone stimulation, growth hormone response to L-DOPA, and dexamethasone suppression tests in major depressive patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 28: 303-309.
- Halbreich U, Palter S (1996) Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull*, 22: 447-454.
- Herran A, Amado JA, Garcia-Unzueta MT ve ark. (2000) Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder. *Psychosom Med*, 62: 779-782.
- Krane SM, Holick MF (1994) Metabolic bone disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13. baskı, Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Ed), s. 2172-2174.
- Kartalcı Ş (2004) Depresyonlu kadınlarda nörosteroidler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri.
- Kavuncu V, Kuloğlu M, Kaya A ve ark. (2002) Bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women with mild depression. *Yonsei Med J*, 43: 101-108.
- Michelson D, Stratakis C, Hill L ve ark. (1996) Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med*, 335: 1176-1181.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134: 382-389.
- Özdemir S, Aydemir Ç, Müftüoğlu O (2002) Depresyonu olan premenopozal kadınlarda azalmış kemik mineral dansitesi. *Endokrinolojide Yönelişler*, 11: 259-261.
- Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S ve ark. (2004) Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology*, 29: 423-447.
- Reginster JY, Deroisy R, Paul I ve ark. (1999) Depressive vulnerability is not an independent risk factor for osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*, 33: 133-137.
- Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA ve ark. (1997) Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry*, 41: 915-928.
- Schweiger U, Deuschle M, Körner A ve ark. (1994) Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry*, 151: 1691-1693.
- Schweiger U, Veber B, Deuschle M ve ark. (2000) Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry*, 157: 118-120.
- Van Vort WB, Rubenstein M, Rose RP (1990) Osteoporosis with pathologic hip fractures in major depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 3: 10-12.
- Whooley MA, Kip KE, Cauley JA ve ark. (1999) Depression, falls, and risk of fracture in older women. *Arch Intern Med*, 159: 484-490.
- Yazıcı KM, Akıncı A, Sütçü A ve ark. (2003) Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 117: 271-275.