

Şizofrenide menarş yaşı

Esin EVREN KILIÇASLAN,¹ Almıla EROL,² Burçak ZENGİN,³
Ferdî KÖŞGER,⁴ Sezen TÜRKÖĞLU,⁵ Betül ELİKÜÇÜK,⁵ Levent METE²

ÖZET

Amaç: Kadın cinsiyet hormonları ile ruhsal hastalıklar arasındaki ilişki üzerine olan ilgi yeni değildir. Özellikle psikozla ilgili olarak, şizofreni ve östrojen arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. Kadın şizofreni hastaları ile ilgili olarak, bazı kadın şizofreni hastalarında kronik gonadal hipofonksiyon ve hipoöstrojenizm olduğu varsayımı da öne sürülmüştür. Bu çalışmada, kadın şizofreni hastalarında gonadların yetersiz işlevi ve östrojen eksikliği olduğu varsayımına dayanarak ve şizofreni hastalarında pubertenin başlamasının gecikebileceği düşüncesinden yola çıkarak, kadın şizofreni hastalarıyla ruhsal açıdan sağlıklı kadınlar arasında menarş yaşı açısından fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** SCID-I görüşmesi sonucunda şizofreni tanısı onaylanan 289 hasta çalışmaya alındı. Sağlıklı kontroller kardiyoloji ve psikiyatri polikliniklerine başvuran hastaların kadın yakınları arasından seçildi. SCID-I ile herhangi bir ruhsal hastalığı olmadığı belirlenen 100 kişi çalışmaya alındı. Zeka geriliği veya bilinen organik beyin hastalığı (epilepsi, inme) olan hastalar çalışmaya alınmadı. Verilen sosyodemografik form ile hastaların kişisel bilgileri ve ilk adet yaşı hasta ve bir yakını ile görüşülerek belirlendi. **Sonuçlar:** Şizofreni hastalarının ilk adet yaş ortalamasının, kontrol grubundaki hastaların ilk adet yaş ortalamasından yüksek olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. **Tartışma:** Çalışmamızın sonuçlarına göre kadın şizofreni hastalarında puberte gecikmektedir. Bu sonuç şizofreni hastası kadınlarda gonadların kronik yetersiz işlevi ve hipoöstrojenizm olduğu varsayımını desteklemektedir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2014; 15:344-349)

Anahtar sözcükler: Şizofreni, cinsiyet, menarş yaşı, şizofreni başlangıç yaşı, hipoöstrojenizm

Menarche age in schizophrenia

ABSTRACT

Objective: Interest in the association between female sex hormones and mental diseases is not new. A possible association between schizophrenia and estrogens is remarkable. Research on the subject suggested that, women with schizophrenia have chronic gonadal hypofunction and hypoestrogenism. With regard to the hypothesis claiming; insufficient functioning of the sexual glands and estrogen deficiency in women with schizophrenia, the onset of the puberty may be later. In this study, our aim is to examine whether there is difference between women with schizophrenia and mentally healthy women considering the age at menarche. **Methods:** In this study, we included 289 patients who were diagnosed with schizophrenia and 100 mentally healthy individuals from the outpatients' relatives in psychiatry and cardiology outpatient clinic as control group. SCID-I is used to confirm the disorder in schizophrenia group, and to exclude any mental illness in the control group. Those with mental retardation or organic brain disorders were excluded from the study. Individuals' personal information and age at menarche is determined with a sociodemographic form in consultation with the patient and a relative. **Results:** Compared to controls, the mean age at menarche was significantly higher in women with schizophrenia. **Discus-**

¹ Uzm.Dr., ² Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İzmir

³ Uzm.Dr., İzmir Şifa Üniversitesi, Psikiyatri Kliniği, İzmir

⁴ Yard. Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Psikiyatri Kliniği, Eskişehir

⁵ Uzm.Dr., Manisa Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Manisa

Yazışma Adresi / Correspondence address:

Uzm.Dr. Esin EVREN KILIÇASLAN, İzmir Katip Çelebi Üniv., Atatürk Eğt. ve Arş. Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir, Türkiye

E-mail: esiniyidogan@gmail.com

Geliş tarihi: 02.10.2013, Kabul tarihi: 19.01.2014, doi: 10.5455/apd.41763

şion: According to our findings, puberty is later in women with schizophrenia. This result supports the hypothesis of chronic gonadal insufficiency and hypoestrogenism in female patients with schizophrenia. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2014; 15:344-349)

Key words: schizophrenia, gender, age at menarche, age at schizophrenia onset, hypoestrogenism

GİRİŞ

Şizofreni hastası kadınlarda gonadların yetersiz işlevi ve östrojen eksikliği birçok çalışma ile gösterilmiştir.¹⁻⁶ Hipoöstrojenizm varsayımı ile ilgili ilk olarak, Kraepelin (1909) ve Kretschmer (1920) sağlıklı yaşlılarıyla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında birincil ve ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişiminde daha fazla kusur olduğunu gözlemişler; şizofrenide gonadların yetersiz işlevinden ve hipoöstrojenizmden söz etmişlerdir.^{1,2} Nöroleptiklerin kullanıma girmesi ile birlikte hipoöstrojenizm ve buna bağlı menstrual döngü düzensizlikleri ve amenore genellikle nöroleptik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi ile ilişkilendirilmiştir.⁷

Yakın tarihli çalışmalarda ise, şizofreni hastası ve adetleri düzenli kadınlarda serum östrojen düzeyinin, tüm menstrual döngü boyunca genel olarak düşük seyrettiği saptanmıştır;⁴ şizofreni hastası kadınlarda nöroleptik kullanımı ile ilişkili endokrin düzensizliklerden bağımsız olarak hipoöstrojenizm olduğu öne sürülmüştür.⁵ Hiperprolaktinemiye neden olduğu bilinen antipsikotikler ile prolaktin düzeyini etkilemeyen antipsikotik ilaçları karşılaştıran ve prolaktin düzeyi izlenerek yapılan çalışmalarda; hiperprolaktinemi olan ve prolaktin düzeyi normal sınırlarda olan kadınlar arasında östradiol düzeylerinin farklı olmadığı, iki grupta da östradiol düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır.⁸ Ayrıca, serum 17 β -östradiol konsantrasyonu ile psikotik belirti düzeyi arasında bağlantı olduğu saptanmıştır.^{9,10}

Sağlıklı bireylerde hipotalamus-hipofiz-gonad aksının aktivasyonu ile artan seks steroidlerinin etkisi ile kızlarda ortalama 10, erkeklerde 11 yaşında puberte başlar.¹¹ Ancak kadın şizofreni hastalarındaki söz konusu hipoöstrojenizme bağlı olarak, pubertenin başlaması da gecikebilir. Bir çalışmada, şizofreni hastalarında menarş gecikmesi, ara döngü kanamaları, daha az kanama miktarı, saç kaybı ve aşırı kıllanma gibi östrojen yetersizliğinin göstergelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.¹² Biz bu çalışmada kadın şizofreni hastaları ile ruhsal açıdan sağlıklı kadınlar arasında menarş yaşı açısından farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Denekler

01 Mayıs 2005-15 Ağustos 2006 tarihleri arasında, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören veya genel psikiyatri polikliniğine ve psikoz polikliniğine ayaktan başvuran, ilk görüşmede şizofreni tanısı konan tüm hastalar çalışmaya alınıp SCID-I ile değerlendirildi. SCID-I görüşmesiyle şizofreni tanısı onaylanan 289 hasta çalışmaya alındı. İzmir'deki diğer psikiyatri kliniklerinden ve şizofreni dayanışma derneğinden denek katılımı sağlandı. Zeka geriliği veya bilinen organik beyin hastalığı (epilepsi, inme) bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Sağlıklı kontroller kardiyojoloji ve psikiyatri polikliniğine başvuran hastaların yakınlarından oluşturuldu. SCID-I ile herhangi bir ruhsal hastalığı olmadığı belirlenen 100 kişi çalışmaya alındı.

Tüm hastalardan yazılı olarak çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarını belirten bilgilendirilmiş onay alındı.

Araçlar

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders): SCID-I, First ve arkadaşları¹³ tarafından geliştirilmiş tanı koydurucu bir ölçektir. SCID-I Türkçeye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır.¹⁴ SCID-I görüşmesi ardından şizofreni tanısı konan tüm hastaların DSM-IV'e göre hangi alt tipe girdikleri kaydedildi. Hasta yakınlarından SCID-I görüşmesi ile herhangi bir tanı konmayanlar kontrol grubunu oluşturdu.

Sosyodemografik Bilgi Formu: Hastaların yaşı, eğitim süresi, medeni durumu, varsa kaç çocuğunun olduğu ve hastalık süresi tarafımızdan düzenlenen bilgi formu ile elde edildi.

Hastaların ve kontrol grubunun menarş yaşı da bu formda sorgulandı. Bununla ilgili araştırmalar hem şizofreni olanlara, hem de olmayanlara menarş yaşı sorulduğunda, annelerinin yanıtları ile tutarlılık gösterdiği, sadece ilk adet yaşının sorulmasının, pubertenin başlangıcı ve östrojen salınımını yansıtması açısından güvenilir ve yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁵⁻¹⁷

Hastalığın başlangıç yaşının kaç olduğunu tam olarak belirleyebilmek amacıyla hem hastayla, hem de bir aile üyesiyle görüşülmesi planlandı.

İşlem

Şizofreni tanısı konmuş olan hastalarla şizofreni tanısının onaylanması için SCID-I ile görüşüldü. Kontrol grubundaki kişilerin herhangi bir ruhsal bozukluğunun olmadığı SCID-I ile doğrulandı.

Tüm deneklere kimlik bilgilerini, ilk menarş yaşını ve ailede şizofreni öyküsünün olup olmadığını saptamak için sosyodemografik bilgi formu verildi. Tüm işlemler bir oturumda yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v.10.0 paket programı ile çözümlendi. Kontrol grubu ve hastaların arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız değişkenler için t-testi kullanıldı. Tüm çözümlenmelerde anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Şizofreni hastaları 16-85 yaşları arasındaki 289

kadımandan, kontrol grubu ise 15-78 yaşları arasındaki 100 kadından oluşuyordu. Şizofreni grubunda yaş ortalaması 41.7 ± 13.2 , kontrol grubunda 40.6 ± 15.9 idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.482$). Şizofreni hastalarının ortalama çocuk sayısı 1.11 iken, kontrol grubunda 1.94'tü ($p < 0.001$). Şizofreni hastalarının ortalama eğitim süresi 5.43 ± 4.1 yıl, kontrol grubunun 6.12 ± 4.5 yıldır ($p < 0.001$).

Şizofreni hastalarının hastalık süresi 1-47 yıl arasında, ortalama hastalık süresi 13.27 ± 10.12 yıl olarak bulundu. Şizofreni hastalarında başlangıç yaşı 10-65 yaşları arasında ve ortalama başlangıç yaşı 28.45 ± 11.9 olarak bulundu. Hastaların %66.7'si ($n = 199$) daha önce en az bir kez hastaneye yatmıştı, yatan hastaların hastaneye ilk yatış yaşının ortalaması 29.17 ± 11.6 olarak saptandı.

Menarş yaşına bakıldığında, şizofreni hastalarının ilk menarş yaşı ortalaması 13.53, kontrol grubunda 13.19 ± 1.44 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.036$) (Tablo1).

Tablo 1. Şizofreni ve kontrol grubu ortalama menarş yaşı

	Kontrol (s=339) Ort.±SS	Şizofreni (s=100) Ort.±SS	t	p
Yaş	42.48±16.28	40.60±15.9	-0.703	0.482
İlk adet yaşı	13.19±1.44	13.53±1.36	-2.106	0.036

TARTIŞMA

Genel toplumda hiç çocuğu olmayanların oranı %24.5 iken, şizofreni hastalarında %44.2 olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.¹⁷ Çalışmamızda bu oran kontrol grubunda %23.0, şizofreni grubunda %53.6 idi. Şizofreni hastalarının anlamlı olarak daha az sayıda çocuğa sahip olduğu saptandı. Bunda hipoöstrojenizmin rol oynadığını öne süren çok sayıda çalışma vardır. Kretschmer şizofreni hastası kadınlarda genital hipoplazinin çok sık ve majör bir bozukluk olduğunu belirtmiştir.¹⁸ Riecher ve arkadaşları, düzenli döngüleri olan kadın şizofreni hastalarında her döngüde altı kez östrojen kan düzeylerini ölçerek yaptıkları çalışmada, döngünün her döneminde östrojen düzeylerini düşük bulmuşlar, premenstrüel dönemlerde psikopatolojide kötüleşme saptamışlar ve saptanan hipoöstrojenizmin nöroleptik etkisinden bağımsız **Anatolian Journal of Psychiatry 2014; 15:344-349**

olduğunu öne sürmüşlerdir.^{9,19}

Yakın tarihli çalışmalar hipoöstrojenizm varsayımının yanı sıra, östrojenin psikozdan koruyucu etkileri olduğuna ilişkin varsayım da öne sürülmüştür. Östrojenler beyinde dopaminerjik sisteme etki eder ve nöroleptiklere benzer etki gösterir. Östrojen reseptörlerini limbik sistemde saptayarak östrojenlerin endokrin işlevlerinin yanında, nöromodülör işlevlerinin de olduğu öne sürülmüştür.¹⁸ Östrojenin kadınlarda hastalık başlangıcını geciktirdiğini gösteren çalışmalarla beraber,^{15,20,21} antipsikotik tedaviye östrojen eklenmesinin tedaviyi güçlendirdiğini gösteren çalışmalar da vardır.²²⁻²⁷

Öte yandan, şu ana dek yapılan çalışmalarda antipsikotik kullanımına bağlı prolaktin artışı şizofrenide doğurganlığın düşük olmasının en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Hiperprolaktinemi gerek cinsel işlev bozukluğuna yol

açması, gerekse ovulasyonu engellemesi ile kısırlığa neden olabilmektedir.^{28,29}

Şizofreni hastalarında doğurganlığın az olması hipoöstrojenizm veya antipsikotik yan etkisi dışında, sosyal ve çevresel etkenlerle de ilişkilendirilmiştir. Psikiyatri hastalarının çocukları sadece istenmeyen çocuklar olmakla kalmayıp anne-baba, hatta doktorlar tarafından annenin hastalığını alevlendirebilecek bir etken olarak algılanır.^{30,31} Ciddi psikiyatrik bozukluğu olanlarda gebelik sonuçları, psikiyatrik ilaç kullanımı veya yasa dışı ilaç kullanımının fetus üzerine etkileri nedeniyle olumsuz olabilir. İleriye dönük bir çalışmada, şizofreni hastalarının çocuklarında fetal ve neonatal ölüm oranlarında artış olduğu bildirilmiştir.³² Bir başka kontrollü çalışmada erken doğum, düşük doğum ağırlığı, düşük APGAR puanının psikiyatrik bozuklukların kronisitesi ve şiddetiyle ilişkisi bulunduğu saptanmıştır.³³ Aynı zamanda psikiyatrik hastalarda ekonomik güçlük, partner desteğinin azlığı veya psikiyatrik bozuklukların doğasına ilişkin düşünceler anne-baba olma konusundaki tercihlerde rol oynayabilir.

Menarş yaşına bakıldığında, şizofreni hastalarının ilk adet yaşlarının ortalamasının, kontrol grubundaki hastaların ilk adet yaşlarının ortalamasından yüksek olduğu gözlemlendi. Üç bin sekiz yüz bir hastanın tarandığı bir doğumsal kohort çalışmasında, 21 yaşında pozitif bulgulu affektif olmayan psikotik bozukluğu olan 60 hasta saptanmış; bu hastaların geçmişe yönelik fiziksel ve pubertal gelişimsel kayıtları incelendiğinde, hastalarla hasta olmayanlar arasında çalışmamızın aksine pubertal gelişim açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.³⁴

Pubertal gelişimin geciktiğini saptayan çalışmalar da vardır. Riecher-Rössler'in 44 ilk atak şizofreni hastasını 33 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdığı çalışmada, şizofreni hastalarında menarş gecikmesi, ara döngü kanamaları, daha az kanama miktarı, saç kaybı ve aşırı kıllanma gibi östrojen yetersizliğinin göstergelerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamıştır. Hipoöstrojenizm varsayımına paralel olarak şizofreni hastası kadınlarda kronik hastalıktan önce var olan ayrı bir alt grubun olabileceğini östrojen yetersizliği ve psikoz arasındaki ilişkinin iki yoldan incelenebileceğini öne sürmüştür.¹² Bunlardan birincisi, şizofreninin başlaması ile ortaya çıkan patolojik süreçlerin

gonadal işlev bozukluğuna ve östrojen yetersizliğine yol açabileceği; ikincisi ise, bilinmeyen bir nedenle ortaya çıkabilen gonadal işlev bozukluğuna ve östrojen yetersizliğinin şizofreniye bir yatkınlık oluşturabileceği veya şizofreni başlangıcını tetikleyebileceği varsayımdır.¹²

Ancak, hipoöstrojenizm varsayımı ile ilgili olarak, akut psikotik atak sırasındaki akut gonadal işlev bozukluğu, şizofreni başlamasına neden olan kronik gonadal işlev bozukluğundan ayırt edilmelidir. Belirti düzeyleri ile kan östradiol düzeyleri arasında ters yönde bağlantı olduğu saptanmış; östradiol düzeyi arttıkça belirti düzeyinin azaldığı, östradiol düzeyi azaldıkça belirti düzeyinin arttığı görülmüştür.³⁵⁻³⁹ Bir başka çalışmada, premenstruel dönemde akut hastaneye yatışların belirgin biçimde arttığı saptanmıştır.⁴ Menstruel döngünün farklı dönemlerinde kullanılan antipsikotik ilaç dozu ile kan östradiol düzeyleri arasında bağlantı bulan çalışmalar da vardır.⁴⁰

Bununla birlikte östrojen azlığının nöroleptik kullanımı ile ilgili olduğu üzerinde duran çalışmalar da vardır.^{7,41} Antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi kadınlarda erkeklere göre hem daha sık görülmekte, hem de daha düşük antipsikotik dozu ile ortaya çıkmaktadır.⁴² Hiperprolaktinemi menstruel düzensizliğin yanı sıra galaktore, amenore, anovulasyon, cinsel işlev bozukluğu, kısırlık, kilo artışı, osteoporoz ve kardiyovasküler yan etkilere neden olabilmektedir.^{28,29} Antipsikotik tedavi görmeyen şizofreni hastalarında serum prolaktin düzeyinde yükselme olmadığı düşünülmektedir.⁴³ Öte yandan, prolaktinin psikotik belirtiler veya şizofreninin gidişi üzerine kendi başına etkili olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamıştır.⁴²

Bu çalışmada, kadın şizofreni hastalarında psikiyatrik bozukluğu olmayan kadın hastalara göre menarş yaşının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gonadal yetersizlik, bozukluk ortaya çıkmadan ve nöroleptik kullanımından önce de bulunmaktadır. Kadın şizofreni hastalarında pubertenin gecikmesi bu hasta grubundaki kronik gonadal yetersizliği ve hipoöstrojenizm varsayımını desteklemektedir.

Şizofreni hastalarında cinsel gelişimi araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu konuda ileriye dönük izleme çalışmalarına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Riecher-Rössler A, Hafner H. Schizophrenia and oestrogens- is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242:323-332.
2. Erol A. Kadın üreme yaşamı ve şizofreni. *3P Dergisi* 2005; 13(Ek.1):41-44.
3. Güvenç C, İlnem C, Ceylan ME, Vardar M. Şizofreni ve östrojen. *Düşünen Adam* 2004; 17:99-104.
4. Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Jannakos I, Nagl I, Salbach B, et al. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2005; 73:357-366.
5. Bergemann N, Parzer P, Nagl I, Salbach B, Runnebaum B, Mundt C, et al. Acute psychiatric admission and menstrual cycle phase in women with schizophrenia. *Arch Women Ment health* 2002; 5:119-129.
6. Güz H. Şizofreni ve cinsiyet. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2000; 1(3):180-185.
7. Iacono WG. Are males more likely than females to develop schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1992; 149:1070-1074.
8. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 2002; 111:11-20.
9. Riecher-Rössler A, Hafner H, Strumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994; 20:203-214.
10. Kesebir S, Pırıldar Ş. Şizofreni: Östrojen ve Beyin. *Klinik Psikiyatri* 2003; 6:51-55.
11. Rosenfield RL. Puberty in the female and its disorders. MA Sperling (Ed.), *Pediatric Endocrinology*, second ed., Philadelphia: Saunders, 2002, p.455-518.
12. Riecher-Rössler A. Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications. *Arch Women Ment Health* 2002; 5:111-118.
13. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV)*. Washington D.C.: American Psychiatric Press, 1997.
14. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:233-236.
15. Cohen RZ, Seman MV, Gotowiec A, Kopala L. Early puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1059-1064.
16. Gilger JW, Geary DC, Eisele LM. Reliability and validity of retrospective self reports of the age of pubertal onset using twin, sibling, and college student data. *Adolescence* 1991; 26:41-53.
17. Casey VA, Dwyer JT, Coleman KA, Krall EA, Gardner J, Valadian I. Accuracy of recall by middle-aged participants in a longitudinal study of their body size and indices of maturation earlier in life. *Ann Hum Biol* 1991; 18:155-166.
18. Riecher-Rössler A, Hafner H. Schizophrenia and oestrogens - is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242:323-328.
19. Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatr Neurosci* 1996; 21:123-127.
20. Hochman KM, Lewine RR. Age of menarche and schizophrenia onset in women. *Schizophr Res* 2004; 69:183-188.
21. Kılıçaslan EE, Erol A, Zengin B, Çetinay A, Mete L. Şizofreni başlangıç yaşı ile menarş yaşı arasındaki ilişki. *Archives of Neuropsychiatry* 2013; doi:10.4274/npa.y6675vv
22. Özcan ME, Banoğlu R. Şizofreni ve nevrotik bozukluklarda testosteron düzeylerinin antipsikotiklere cevabı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9:189-196.
23. Kulkarni J, De Castella A, Simith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res* 1996; 20:247-252.
24. Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, Jeste DV. Gender, estrogen and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:221-228.
25. Korhonen S, Saarijärvi, Aioto M. Successful estradiol treatment of psychotic symptoms in the premenstrual phase: A case report. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:237-238.
26. Levitte SS. Treatment of premenstrual exacerbation of schizophrenic. *Psychosomatics* 1997; 38:582-584.
27. Pırıldar Ş. Şizofrenide alternatif tedavi stratejileri. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2001; 2(3):183-188.
28. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36:143.
29. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:53-67.
30. Abemethy V, Grunebaum H, Clough L, Hunt B, Groover B. Family planning during psychiatric hospitalization. *Am J Orthopsychiatry* 1976; 46:154-162.

31. Coverdale JH, Turbott SH, Roberts H. Family planning needs and STD risk behaviours of female psychiatric out-patients. *Br J Psychiatry* 1997; 171:69-72.
32. Zax M, Sameroff AJ, Babigian HM. Birth outcomes in the offspring of mentally disordered women. *Am J Orthopsychiatry* 1993; 47:218-230.
33. Miller WH, Resnick MD, Williams MH, Bloom SD. Pregnant psychiatric inpatient: a missed opportunity. *Gen Hosp Psychiatry* 1993; 12:373-378.
34. Welham J, Scott J, Williams G, Najman J, O'Callaghan M, McGrath J. Growth in young adults who screen positive for non-affective psychosis: birth cohort study. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43:61-67.
35. Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1993; 33:207-209.
36. Riecher-Rössler A, Hafner H, Dütsch-Strobel A, Oster M, Strumbaum M, et al. Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1994; 36:492-495.
37. Yücel A. Kadın şizofrenlerde menstruel siklus boyunca östradiol düzeyi ile klinik psikopatoloji arasındaki ilişki. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9:53-56.
38. Seeman MV, Lang M. The role of oestrogenes in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990; 16:185-195.
39. Hafner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(Suppl.2): 17-54.
40. Gattaz WF, Vogel P, Riecher-Rössler A, Soddu G. Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 36:137-139.
41. Meaney AM, O'keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinemia. *Life Sci* 2002; 71:989-992.
42. Melkerson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychosis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:317-324.
43. Rao ML, Gross G, Strebel B. Circadian rrythm of triptophan, serotonin, melatonin and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35:151-163.