

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ŞİZOFRENİ HASTALARINDA 10 YILLIK ÖLÜM ORANLARININ
TOPLUMDAKİ ÖLÜM ORANLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hilmi YAŞAR

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA 10 YILLIK ÖLÜM ORANLARININ
TOPLUMDAKİ ÖLÜM ORANLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hilmi YAŞAR

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa YILDIZ**

Etik Kurul Onay Nu: KÜ GOKAEK 2019/04.18

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
KISALTMALAR DİZELGESİ... ..	2
ÇİZELGELER DİZELGESİ... ..	3
ÇİZİMLER DİZELGESİ	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
1.1. Şizofreni Tanımı ve Klinik Özellikleri.....	4
1.2. Yaşam Boyu Yaygınlık.....	4
1.3. Yaşam Kalitesi ve Sosyal İşlevsellik.....	4
1.4. Amaç.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.1. Şizofreni Hastalarında Ölüm Nedenleri	5
2.1.2. Kardiyovasküler Hastalıklar	7
2.1.3. Diyabetes Mellitus (DM)	8
2.1.4. Obezite	9
2.1.5. Antipsikotikler	9
2.1.6. İntihar	11
2.1.7. Sigara	12
2.1.8. KOAH	13
2.1.9. Pnömoni	13
2.1.10. Kanser	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Örneklem	17
3.2. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Örneklem	20
4.2. Beklenen Yaşam Süresi	25
4.3. Standart Ölüm Hızı.....	30
4.4. Diğer Bulgular	30
5. TARTIŞMA.....	31
5.1. Ölüm Oranları	32
5.2. Beklenen Yaşam Süresi	33
5.3. Sigara.....	34
5.4. Obezite	36

5.5. Diğer Sosyoekonomik Faktörler	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
6.1. Sonuç	39
6.2. Öneriler	39
6.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları Ve Güçlü Yanları	42
7. TÜRKÇE ÖZET	43
8. İNGİLİZCE ÖZET	44
9. KAYNAKLAR	45



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel, akademik ve mesleki çalışmalar konusunda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilimsel araştırmalara teşvik eden, tez sürecinde Gündüz Kliniği deneyimlerine ait hasta verilerine ulaşmamda büyük emeği olan, danışman hocam Prof. Dr. Mustafa YILDIZ'a,

Psikiyatri eğitimim süresince mesleki tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaşan, hem hekimlik hem psikiyatri hekimliği anlamında bana ustalık yapan, Prof. Dr. Aslıhan Özlem POLAT IŞIK, Doç. Dr. Cem CERİT, Doç. Dr. Elif TATLIDİL YAYLACI, Prof. Dr. Bülent COŞKUN, Prof. Dr. Ümit TURAL'a,

Uzmanlık tezimin istatistik kısmında büyük emeği olan, başta Prof. Dr. Fazil ALİOĞLU olmak üzere Firdevs ALİOĞLU ve Aysel İNCEDERE'ye, hastaların nüfus özelliklerinin elde edilmesinde büyük emeği olan poliklinik sekreterimiz Merve AÇIK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince sadece çalışma arkadaşı değil, dostluk, kardeşlik gibi sıcak bir aile ortamında eğitimime devam etme fırsatı bulduğum hem kıdemlim olan ve şu anda ülkenin dört bir yanında uzman hekimlik yapan asistan arkadaşlarıma, hem de halen eğitimini sürdüren asistan arkadaşlarıma, değerli psikoz ekibine, tüm KOÜ Psikiyatri ailesine (Hemşire, sekreter, psikolog, güvenlik, personel),

Tüm eğitim sürecimin farklı aşamalarında üzerimde emeği olan değerli ortaokul, lise öğretmenlerime, üniversite hocalarıma,

İyi bir hekim olmadan önce iyi bir insan olma yolunda temel eğitimleri aldığım, iş disiplini, çalışkanlık, dürüstlük gibi ilkeleri edinmemin yapı taşını oluşturan, tüm yaşamım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca asistanlık hayatımın yaklaşık son 1 yılında yaşadığım sağlık sorunları sırasında gerek hastane sürecindeki maddi manevi destekleri nedeniyle gerekse sonrasında iş hayatına döndüğümde gösterdikleri kolaylıklar nedeniyle klinikteki değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

KISALTMALAR DİZİNİ

- AML:** Akut Myelositik Lösemi
BKG: Beden Kitle Göstergesi
DM: Diyabetes Mellitus
DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı
HT: Hipertansiyon
HR: Risk Oranı (*Hazard Ratio*)
HS: Hastalık Süresi
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
MAX: Maksimum
MERNİS: Merkezi Nüfus İdare Sistemi
MİN: Minimum
RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma
SÖH: Standart Ölüm Hızı
SPSS: Sosyal bilimler için istatistik paket programı
SS: Standart Sapma
TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu
UEA: Uzun Etkili Antipsikotik

CİZELGELER DİZİNİ

Tablo-1: Sürekli değişkenler açısından ölüm/sağ kalım karşılaştırması	22
Tablo-2: Kategorik değişkenler açısından ölüm/sağ kalım karşılaştırması	26
Tablo 3: Kategorik değişkenlere göre beklenen yaşam süresi.....	29
Tablo-4: Cox regresyon analizi.....	30
Tablo-5: Nüfus ve klinik özelliklere göre beklenen, gözlenen ölüm sayıları ve standart ölüm hızları	31

CİZİMLER DİZİNİ

Şekil-1: Çalışmaya dahil edilen hastaların seçimi.....	21
Grafik-1: Grupların cinsiyete göre yaş dağılımı.....	22
Grafik-2: Obezite açısından grupların yaş dağılımı.....	23
Grafik-3: Medeni duruma göre grupların yaş dağılımı.....	24
Grafik-4: Çalışma durumuna göre grupların yaş dağılımı	24
Grafik-5: Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi	27
Grafik-6: Sigara içenlerde ve içmeyenlerde sağ kalım eğrisi.....	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Şizofreni Tanımı ve Klinik Özellikleri

Şizofreni; düşünce, davranış, algı, konuşma, iletişim, sosyal ilişkiler, dikkat, dürtü denetimi, çevre ile olan etkileşim, duygusal ifadeler, motor davranış alanlarında belirtiler gösteren, gerçeği değerlendirmenin bozulmuş olduğu, bilişsel yetilerde yıkıma neden olan, sosyal ve mesleki işlevselliği bozan ve yeti yitimine yol açan, süregelen seyirli bir hastalıktır. Hastalığın temel belirtileri; sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve hareketler, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar, psikososyal işlevsellikte bozulmadır. Klinikte, pozitif belirtiler olarak nitelenen algı bozukluğu (varsanı), düşünce bozukluğu (sanrı), katatoni, düşünce dağınıklığı ve dağınık konuşma; negatif belirtiler olarak nitelenen duygulanımda düzleşme, haz alamama (anhedoni), konuşmada azalma (aloji), kalkışamama (avolüsyon), dikkat ve güdülenme (motivasyon) azlığı, iş yaşamı ve kişiler arası ilişkilerde bozulmanın yanı sıra affektif, bilişsel ve işlevsel belirtilerle düşmanca davranışlara rastlanmaktadır. Şizofrenide görülen affektif belirtiler anksiyete, disfori, suçluluk duygusu, duygudurum dalgalanmalarıdır. Bilişsel belirtiler ise dikkat, öğrenme, bellek, sözel ifade ve soyutlama işlevlerinde bozulmadır.¹

1.2. Yaşam Boyu Yaygınlık

Şizofreni hastalığının yaşam boyu yaygınlığı uzun süredir % 1 olarak belirtilmiş ve bu oranın tüm toplumlarda aynı olduğu söylenmiştir.² Ancak son yıllardaki çalışmalar şizofreni yaygınlığının tüm toplumlarda aynı olmadığını ve toplumun özelliklerine göre geniş bir aralığa yayıldığını göstermiştir.³ Şizofreni yaygınlığıyla ilgili 1990-2013 yılları arasında yapılan çalışmaların dahil edildiği bir gözden geçirmede şizofrenide yaşam boyu yaygınlık ortancası 4.8/1000 olarak bulunmuştur.⁴ Türkiye’de ise bu oran şizofreni yaygınlığıyla ilgili yapılan kesitsel epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarının ortalamasına göre 8.9/1000’dir.⁵ İzmir kent merkezinde bu oran 7,4/1000 iken Sinop ilinde 3.6/1000 olarak bulunmuştur.^{6,7}

1.3. Yaşam Kalitesi ve Sosyal İşlevsellik

Şizofreni hastalarının yaşam kalitesi, genel toplumdan ve bedensel hastalığı olan bireylerden daha düşük bulunmuştur.⁸ Şizofreni hastalarında, yaşam kalitesiyle sosyodemografik verilerin ilişkisini araştıran çalışmalar; kadın, evli ve eğitim düzeyi düşük hastaların yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu göstermiştir.⁹ Klinik çalışmalarda hastalık süresi uzadıkça yaşam kalitesinin kötüleştiği gösterilmiştir.¹⁰ Hastalarda kaygı, depresyon ve negatif

belirtilerin varlığı, yaşam kalitesi ile ters yönde korelasyon göstermektedir.¹¹ Sosyal işlevsellikteki azalma, sosyal biliş kapasitesindeki değişim ile açıklanmaktadır.¹² Sosyal biliş kapasitesi şizofreni hastalığının yeti yitimi sonuçlarını belirleyen en önemli etken olarak kabul edilmektedir.¹³ Hastalığın karakterine ve uygulanan tedaviye bağlı olarak şizofreni hastaları günlük yaşam aktivitelerinde, motivasyonlarında, iletişim becerilerinde, üretkenlik ve uyum alanlarında sorun yaşamaktadır.¹⁴

Şizofreni hastalarında hastalığın pozitif ve negatif belirtileri, sosyal işlevsellikte bozulma, eşlik eden diğer tıbbi durumlara bağlı sorunlar, sağlık hizmetlerinden yararlanmadaki yetersizlikler, tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri gibi nedenlerle yaşam kalitesinin daha düşük olduğu, yaşam süresinin ve yaşam beklentisinin daha kısa olduğu bilinmektedir.

1.4. Amaç

Biz de bu çalışmada, ülkemizdeki şizofreni hastalarının 10 yıllık takip sırasındaki ölüm oranlarını toplumla kıyaslamayı ve bu hasta grubundaki ölümlü yordayabilecek faktörleri saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresinin genel topluma kıyasla 10–20 yıl daha kısa olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir,¹⁵⁻¹⁸ bir meta analizde erkeklerde yaşam beklentisinin kadınlara göre 8 yıl daha az olduğu bulunmuştur.¹⁷ Çok sayıda çalışma, genel toplumla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında ölüm riskinin 2-3 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir.¹⁹⁻²¹

2.1. Şizofreni Hastalarında Ölüm Nedenleri

Çalışmalarda şizofreni hastalarında ölüm nedenleri öncelikle doğal nedenler (kanser, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi ek tanılar) ve doğal olmayan nedenler (intihar ve kazalar ve diğer nedenler) olarak iki ana grupta incelenmektedir. Bazı çalışmalarda doğal olmayan ölüm nedenlerinin daha yaygın olduğu bildirilse de çoğu çalışmada ölüm nedenlerinin çoğunluğunu doğal nedenler oluşturmaktadır.²¹⁻²⁴ Şizofreni hastalarında ölüm için olası risk faktörleri: İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara içimi, eşlik eden bedensel hastalıkların daha fazla olması (kanser, metabolik hastalıklar, KVH, solunumsal hastalıklar...), intihar, kullanılan antipsikotiklerin yan etkileri, psikiyatri dışı sağlık hizmetlerinden yararlanma oranının düşük olması ve buna bağlı bedensel hastalıkların yetersiz tanı ve tedavisi gibi nedenler sıralanabilmektedir.^{25,26}

Finlandiya’da yapılan yakın tarihli bir 30 yıllık izlem çalışmasında, şizofreni hastaları ve genel toplum arasındaki standart ölüm hızının (SÖH) son 30 yıl içinde sabit kaldığı, ölüm yaşının ise arttığı gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının yaşam sürelerinin genel nüfusla aynı oranda geliştiği, bununla birlikte büyük bir eşitsizliğin var olmaya devam ettiği, şizofreni hastalarının genel toplumun 30 yıl önceki ortalama ölüm yaşına sahip olmalarının endişe verici olduğu belirtilmektedir. Yine aynı çalışmada ölüm nedenleri KVH, intihar, kanser ve diğer ölüm nedenleri olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmanın başlangıcında şizofreni hastalarında tüm ölüm nedenlerinin dağılımı KVH %42.2, kanser %13.4, intihar %16.2, diğer nedenler %38.2 iken 30 yıl sonrasında bu oranlar sırasıyla %33.7, %18.5, %4, %43.9 olarak değişmiştir. Ölüm nedenleri içinde, intiharlar azalırken, kanser oranı artmıştır.²¹ Ülkemizde kronik şizofreni hastalarının kaldığı bir depo hastanede ölen hastaların dosyasının taranmasıyla yapılan, 45 hastadan oluşan bir çalışmada ölüm yaşı ortalama 58.8 yıl bulunmuş, ölüm nedenlerinin ilk üç sırasında; dolaşım sistemi hastalıkları (özellikle kardiyovasküler sistem), solunum sistemi hastalıkları (özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)), düşme ve travmaya ikincil nedenler geldiği belirtilmiştir.²⁷ Başka bir çokmerkezli çalışmada toplum ruh sağlığı merkezlerinde takip edilirken ölen şizofreni hastalarının ölüm nedenleri araştırılmış, toplam 61 hastanın öldüğü saptanmış, ölenlerin ortalama yaşam süresinin 55.7 yıl olduğu, en sık eş tanının Diyabetes Mellitus (DM) (%20), hipertansiyon (HT) (%18) ve KOAH (%16) olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada en sık ölüm nedeni KVH (%26), enfeksiyon (%8), kanser (%7) olarak sıralanmıştır.²⁸

Birçok çalışma, şizofreni hastalarında kardiyovasküler hastalık^{29,30} ve diyabet^{31,32} gibi bedensel hastalıkların genel toplumdaki daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu farkın birkaç açıklaması olabilir: İkinci kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri belirgindir.³³⁻³⁵ Ayrıca, çeşitli araştırmalar, şizofreni hastalarında genel topluma kıyasla tütün kullanımı,^{36,37} alkol kötüye kullanımı ve yasadışı madde kullanım sıklığının fazla olduğunu,^{38,39} hareketsizlik⁴⁰ ve kötü beslenme alışkanlıklarının⁴¹ sık olduğunu göstermiştir. Ek olarak, şizofreni hastaları arasında tedavi arama davranışı azalmıştır.⁴² Metabolik sendrom veya kardiyovasküler hastalık ile şizofrenide ortak bir genetik yatkınlık olduğu öne sürülmektedir.^{43,44} Sigara, düşük fiziksel aktivite ve obezite şizofreni hastalarında genel topluma göre daha yaygındır.⁴⁵⁻⁴⁸ Bunların, daha kısa yaşam beklentisine ve artmış kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüme yol açtığı bilinen bir durumdur.²⁹

ABD'de yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında tütün kullanımıyla belirgin ilişkisi olan solunumsal hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin genel topluma göre daha yüksek olduğu belirtilmiş ve bu hasta grubunda tütün kullanımının azaltılmasına yönelik programların önemi vurgulanmıştır.²² Epidemiyolojik araştırmalar, şizofreni hastalarında genel tıbbi durumla ilgili ek tanı oranlarının değişmediğini veya kötüleştiğini göstermektedir.⁴⁹ Ek olarak, şizofreni ve diğer duygusal olmayan psikozlara sahip kişilerin zamanında tıbbi tedavi görme ihtimalleri düşüktür^{50,51} ve intihar nedeniyle ölme olasılığı daha yüksektir.⁵² Şizofreni hastaları arasında intihar riskinin, genel topluma kıyasla, özellikle ilk hastaneye yatış sonrası 1 yıl içinde belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir.⁵³ Bunların yanında yaşam beklentisinin bölgesel farklılıklar da gösterdiği bilinmektedir. 2017 yılında yayınlanan şizofreni hastalarındaki yaşam beklentisiyle ilgili bir meta analizde Afrika bölgesinde yaşam beklentisinin en düşük olduğu (46.3 yıl), Kuzey Amerika (68.6 yıl) ve Avustralya (66 yıl) bölgesinde ise en yüksek olduğu belirtilmiştir.¹⁷

2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH'ler şizofreni hastalarında erken ölüme yol açan doğal ve doğal olmayan nedenler arasında % 50'ye yakın yer kaplayan başlıca ölüm nedenidir¹⁸ ve intihardan 10 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir.⁵⁰ Şizofreni hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm, intihara bağlı ölümden daha fazladır.⁵⁴ 13 çalışmanın meta analizinde şizofreni hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir.⁵⁵ İsveç'te hasta kayıtları üzerinden yapılan, 24 yıllık bir izlem çalışmasında, şizofreni hastalarında KVH'lere bağlı ölümlerin topluma göre altı kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda beş KVH tanısında (koroner kalp hastalığı, akut miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve kardiyak aritmi), şizofreni hastalarında topluma kıyasla ölüm riskinin daha yüksek olduğu, 15–60 yaş arasındaki şizofreni hastalarında miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin topluma göre 5 kat daha yüksek olduğu, KVH nedeniyle ölümlerin şizofreni hastalarında 10 yıl daha erken olduğu bulunmuştur.⁵⁴

Şizofreni hastaları KVH'ler açısından; obezite, sigara içme, yüksek kan basıncı, dislipidemi, fiziksel aktivitenin yetersizliği, sağlıksız yaşam biçimi gibi birden fazla ana risk faktörüne sahiptir.⁵⁶⁻⁵⁹ Bununla birlikte, bu risk faktörlerini azaltıcı bakım alma olasılıkları daha düşüktür.^{60,61} Ek olarak, antipsikotik ilaçlar, özellikle de ikinci kuşaklar, önemli kardiyovasküler yan etkilere yol açabilir,⁶² ancak KVH riski üzerindeki kesin etkisinin karakteri ve büyüklüğü tartışmalıdır.^{15,63} Bazı çalışmalar antipsikotiklerin miyokardit,

metabolik sendrom, QT mesafesinde değişiklikler, ani ölüm ve ortostatik hipotansiyona bağlı kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümleri artırdığını belirtirken⁶⁴⁻⁶⁶ bazı çalışmalar ise antipsikotiklerden alınan tedavi yanıtına bağlı hastaların öz bakımlarında artış, buna bağlı KVH riskinde azalma^{15,63,67} ve antipsikotiklerin antiinfalamatuar etkisi nedeniyle kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümleri azalttığını^{68,69} ileri sürmüştür. Şizofreni hastalarında KVH'ler nedeniyle hastaneye başvuru sıklığı genel topluma göre daha düşüktür. Kardiyovasküler hastalık tanısı koyulan hastalar arasında da şizofreni hastalarının daha fazla öldüğü görülmüş ve bu durum şizofreni hastalarının KVH tanısı olsa bile yeterli tedaviyi alamadığını düşündürmüştür.⁵⁴

2.1.2. Diyabetes Mellitus (DM)

Şizofreni hastalarında DM yaygınlığının antipsikotik tedavi olmasa bile topluma göre 2-3 kat daha fazla olduğu, bu fark için antipsikotik kullanımı risk gibi görülse de bu gözlemin antipsikotiklerin kullanımından önce yapıldığı belirtilmektedir.⁷⁰ Şizofreni hastalarında eş tanılarla ilgili bir takip çalışmasında şizofreni tanısı olan grupta DM sıklığının topluma göre hep yüksek olduğu ancak yaş ilerledikçe bu farkın azaldığı bulunmuştur.⁷¹ Şizofreni hastalarının tip 2 DM gelişimi açısından topluma göre daha yüksek genetik yatkınlığa ve çevresel faktörlerin daha fazla olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır.⁷² DM yaptığı büyük ve küçük damar tutulumuyla ilişkili birçok komplikasyona yol açmakta ve de sonuç olarak ölüm riskini artırmaktadır. Antipsikotiklerin DM üzerine etkisiyle ilgili fikirbirliği bulunmamaktadır, bazı çalışmalarda DM gelişme riskini artırdığı^{73,74} söylene de bazı çalışmalarda ise antipsikotik kullanımının DM komplikasyonlarını artırmadığı, erken ölüme yol açmadığı, tam tersine DM olup antipsikotik kullanmayanlarda komplikasyon ve ölümün daha fazla olduğu belirtilmekte ve antipsikotik kullanımının fiziksel, ruhsal sağlığı ve öz bakım becerilerini artıracığı bunun sonucu olarak da sağlık sisteminden daha iyi yararlanan şizofreni hastalarında DM komplikasyonlarının azalacağı belirtilmiştir.⁷⁵ Bunun yanında şizofreni tanısı eşlik eden DM hastalarında makrovasküler komplikasyonların ve ölümlerin arttığı ancak mikrovasküler komplikasyonlar açısından şizofreni olmayan DM hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir.⁷⁶ Ancak genel sonuç şizofreni hastalarında DM riski artmıştır ve ölüm riski de şizofreni olmayan DM hastalarına göre daha fazladır.

2.1.3. Obezite

Şizofreni hastaları arasında obezite veya fazla kilolu olma yaygınlığı %40-60 oranındadır, metabolik değişiklikler hastalığın başlangıcında saptanabilir veya tekrarlayan ataklar sonrası artış gösterir.⁷⁷ Şizofreni hastaları arasında metabolik sendrom yaygınlığı ise %40.9 olarak bildirilmiştir.⁷⁸ Metabolik sendrom yüksek kan basıncı, yüksek kan trigliserit veya düşük kan HDL kolesterol düzeyi, yüksek kan şekeri ve abdominal obezite gibi kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli durumların en az üçünün birlikteliğiyle oluşan bir sendromdur. Dolayısıyla şizofreni hastaları arasında obezite ve metabolik sendrom yaygınlığının topluma göre fazla olması da dolaylı olarak şizofreni hastalarında ölüm riskini artırmaktadır. Ülkemizde şizofreni hastaları arasında metabolik sendrom yaygınlığı 2008'de %41⁷⁹, 2013 %27,⁸⁰ 2015 tarihli bir tıpta uzmanlık tezi çalışmasında 8 yıllık izlemde başlangıçta metabolik sendrom yaygınlığı %43,6 iken 8 yıl sonunda %55,7 olarak bulunmuştur.⁸¹

2.1.4. Antipsikotikler

Antipsikotikler kilo alımı, lipid ve glukoz düzensizliğine yol açar.⁸² Yapılan bir farmakoepidemiolojik çalışmada, antipsikotik kullanan bireylerde doza bağlı ani kardiyak ölüm riskinde artış gözlenmiştir.⁸³

Sistemik bir derleme, genel toplum ile şizofreni hastaları arasındaki ölüm oranı farkının daha da kötüleştiğini ve bu durumun ikinci kuşak antipsikotik kullanımıyla ilgili olabileceğini öne sürmüştür.⁸⁴ Randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) meta-analizi ve sistemik incelemeleri, bu durumun olmadığını göstermektedir, çünkü antipsikotik kullanımı sırasında ölüm oranı plaseboya göre düşüktür.⁸⁵⁻⁸⁷ Yakın tarihli bir çalışmada yüksek doz antipsikotik kullanımının, daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu, bu hastalar arasındaki daha yüksek ölüm oranının, yüksek antipsikotik yükünün yan etkileri ile de ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ölüm riski, yüksek doz antipsikotiklere maruz kalan kadınlarda, erkeklere göre daha fazla artmıştır. Bu bulgu, kadınların daha düşük dozlarda antipsikotik alması gerektiğini ve daha yüksek doz alan erkeklere göre yan etkiler için daha büyük bir risk taşıyabileceğini gösteren önceki çalışmalarla da uyumludur.⁸⁸ Özel ölüm nedenleri ile ilgili olarak, özellikle yüksek doz antipsikotiklere maruz kalan hastalar arasında solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölüm oranı yüksek bulunmuştur. Bu, bazı antipsikotiklerin, doza bağlı olarak pnömoniye yol açtığı ve ölüm riskini artırdığı belirtilen bir çalışmayla uyumludur.⁸⁹ Başka bir çalışmada şizofreni hastalarında ölüm riski en yüksek grubun

antipsikotik kullanmayan grup olduğu, kanser ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin düşük ve orta dozda antipsikotik kullananlarda düşük olduğu, hiç antipsikotik kullanmayanlar ve yüksek doz antipsikotik kullananlarda ise yüksek olduğu bulunmuş, solunum hastalıklarına bağlı ölüm riski ise yüksek doz antipsikotik kullananlarda en yüksek iken hiç antipsikotik kullanmayanlarda en düşük olarak bulunmuştur.⁸⁸ Aynı çalışmada ilk epizot psikoze hastaları arasında hiç tedavi almayanlar arasında ölüm oranı en yüksek iken, düşük veya yüksek doz antipsikotik kullanımı arasında önemli bir fark bulunmamış ve bu grupta ölüm oranı daha düşük bulunmuştur.⁸⁸

Yakın tarihte yapılan ve hem ilaç kullanmayanlarla birinci kuşak, ikinci kuşak, ağızdan ilaç kullanımı ve depo antipsikotik kullanımını hem de ilk epizot ve kronik şizofreni tanımlı hastaları kıyaslayan geniş katılımlı bir çalışmada⁹⁰ en yüksek ölüm oranı antipsikotik kullanmayanlarda bulunmuştur. Herhangi bir antipsikotik kullananlarda hiç antipsikotik kullanmayanlara göre ölüm oranının %56 daha düşük olduğu, en düşük ölüm oranının ikinci kuşak uzun etkili antipsikotik kullananlarda olduğu, ağızdan ilaç kullananlara göre uzun etkili antipsikotik (UEA) kullananlarda ölüm oranının %33 daha düşük olduğu gösterilmiştir. İlk epizot şizofreni hastalarında da herhangi bir antipsikotik kullanmak, hiç antipsikotik kullanmamaya göre daha düşük ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, antipsikotik kullanmayla, kullanmama karşılaştırıldığında antipsikotik kullanmanın yaklaşık olarak %50 daha düşük ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir; bu, antipsikotiklerin mortalite üzerindeki olumlu etkisini kuvvetle göstermektedir.⁹⁰ Bu sonuçlar önceki büyük gözlem çalışmaları ve RKÇ meta analizleri ile uyumludur.^{15,63,85,86} En düşük ölüm riski, hem ilk epizot hastalarda hem de kroniklerde ikinci kuşak UEA'leri kullandığı dönemlerde gözlenmiştir. Ağızdan aripiprazol ve yaygın olarak kullanılan UEA'ler en düşük ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir.⁹⁰ Daha önceki iki İsveç araştırması da, aripiprazolün en düşük ölüm riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir, ancak UEA'ler için ölüm riski çalışılmamıştır.^{63,91} Bu çalışma⁹⁰ ikinci kuşak UAE'lerin daha yaygın kullanılmasının şizofreni hastalarında önemli ölçüde düşük ölüm oranı ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. Genel olarak, sonuçlar şizofreni hastaları arasındaki artmış ölüm oranının, antipsikotik tedavi ile değil, antipsikotik tedavisinin eksikliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir.⁹⁰

2.1.5. İntihar

Şizofrenide yaşam boyu intihar riski yaklaşık %5'tir.⁹² Kanada'da yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında yaşam boyu intihar girişimi prevalansı %39.2, şizofreni olmayanlarda %2.8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada şizofreni hastalarında intihar girişimi olasılığının şizofreni olmayan gruba depresyon, anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu/bağımlılığı, çocukluk çağı travması, kronik ağrı gibi faktörler dahil edildiğinde bile 6 kat yüksek olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁶ Şizofreni hastalarında yaşam boyu intihar girişimi riskinin %10 olduğunu belirten eski bir çalışma literatürde uzun süre yer tutmuştur⁹³ ancak daha sonra yapılan bir gözden geçirmede bu oran %4.9 olarak belirtilmiştir.⁹⁴ Şizofreni hastalarında intihara bağlı ölümlerin yarısına yakını genellikle hastalığın başlangıcına yakın bir yerde gerçekleşmektedir.⁹⁵ Tayvan'da yapılan yakın tarihli bir çalışma⁹⁶ intihar için SÖH'nin 31.1 olduğunu göstermiştir (erkek SÖH 23.9, kadın SÖH 46.1). Bu oran İsveç'te yapılan ve şizofreni hastalarındaki intihar oranını, erkek hastalar için SÖH 15.7, kadın hastalar için SÖH 19.7 olarak bildiren çalışmadan çok daha yüksektir.⁹⁷ Bunun nedeninin iki ülke arasındaki fiziksel hastalık ve şizofreni tedavisine yönelik farklılıklar olabileceği gibi çalışmaların farklı zaman dilimlerinde yapılmasından dolayı da olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada şizofreni hastalarında en önemli ve en yaygın ölüm nedeninin intihar olduğu vurgulanmıştır.⁹⁶ Diğer yandan birçok çalışmada şizofrenide ölüm nedenlerinin çoğunluğunu doğal nedenlerin oluşturduğu belirtilmektedir,^{21,22} güncel bir gözden geçirmede de şizofreni hastalarındaki artmış ölüm nedenlerinin %80'ini doğal olan nedenlerin oluşturduğu belirtilmektedir.²⁴

Finlandiyada yapılan 1984–2014 yılları arasındaki 30 yıllık takip çalışmasında²¹ intihar oranlarının zamanla hem genel toplumda hem de şizofreni hastalarında anlamlı derecede düştüğü, 1984 yılında şizofreni hastalarının ölüm nedenleri arasında intihar %16.2 yer kaplarken 2014 yılında bu oranın %4'e düştüğü, aynı zamanda genel toplumda intihar nedeniyle ölüm oranının 1984 yılında %3 iken 2014 yılında %1.5'a düştüğü gösterilmiştir. Bu durum hem Finlandiya'da klozapin kullanımının yaygın olmasına hem de intihar önleme programlarının faaliyete geçirilmesine bağlanmış. Aynı çalışmada Finlandiya'da şizofreni hastalarının dörtte birinin klozapin kullandığı, klozapinin intihar riskini azalttığı kanıtlanmış tek antipsikotik olduğu da vurgulanmıştır.²¹ Antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında intihar riski daha düşüktür.^{98,99} Özellikle klozapinin intihar oranını azalttığını gösteren kanıtlar vardır.^{100,101}

Şizofreni hastalarında intihar için risk faktörlerinin; eşlik eden duygudurum bozukluğu, madde kötüye kullanımı, son zamanlardaki kayıplar, önceki intihar girişimi öyküsü gibi genel toplumla benzer olduğu belirtilmiştir. Ayrıca zihinsel parçalanma korkusu, tedavi uyumunun kötü olması, ajitasyon veya huzursuzluk gibi nedenlerin de bu hasta grubunda intihar riskini artırabileceği belirtilmiştir.⁹⁴ Şizofreninin erken evrelerinde intihar için risk faktörleri; önceki intihar girişimleri ve sosyal destek eksikliği, devamlılığı olan ilişki eksikliği, sosyal içe çekilmedir.¹⁰² Daha yüksek dozda antipsikotik kullanımının daha düşük intihar oranıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.⁸⁸ 2010 yılında yayınlanan, şizofreni hastalarında intihar oranlarını ve risk faktörlerini değerlendiren bir gözden geçirmede intihar riski ile genç, erkek ve yüksek eğitim düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuş. Aynı zamanda eşlik eden fiziksel hastalık, içgörünün olması, depresyon, umutsuzluk, uykusuzluk, anksiyete, suçluluk düşünceleri ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), artmış pozitif belirtiler (özellikle işitsel varsanı ve sanrı), önceden intihar girişimi/düşüncesinin olması, ailede intihar öyküsü olması, alkol ve madde kullanımı ile de intihar arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir.⁹²

2.1.6. Sigara

Sigara içiminin KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), KVH ve kanser gelişimi üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir ve sigara içimi şizofreni hastaları arasında oldukça yaygındır.⁶³ Şizofreni hastaları arasında sigara kullanım yaygınlığı Dickerson ve ark.¹⁰³ tarafından %60, Kelly ve ark.¹⁰⁴ tarafından %55 olarak bulunmuştur. Sigara kullananların %45'inin günde bir paket veya daha fazla sigara tükettiği gösterilmiştir.¹⁰⁴ Ülkemizde yapılan şizofreni hastalarının nüfus özellikleriyle ilgili bir çalışmada da şizofreni hastaları arasında sigara içme yaygınlığı %57 bulunmuştur.¹⁴⁰ Ciddi ruhsal hastalığı olanlarda oldukça yaygın olan sigara içimi, morbidite ve mortalitenin artmasında önemli bir rol oynamaktadır.⁹¹ Şizofreni hastalarında kardiyovasküler ölümler açısından en büyük riskin sigara olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁴ Çoğunluğunu şizofreni hastalarının oluşturduğu, 1213 psikoz hastasıyla yapılan, şizofreni hastalarında sigara kullanımının 10 yıllık ölüm oranlarına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, özellikle 35–54 yaş aralığındaki sigara içenler arasında ölüm riskinde önemli bir artış saptanmış ancak 19–34 yaş grubunda anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum sigaranın zararlarının birikici etkisinin zamanla ortaya çıkmasına bağlanmıştır. 35–54 yaş grubundaki şizofreni hastalarında kardiyovasküler ölüm riski sigara içenler arasında içmeyenlere göre 12 kat daha yüksek bulunmuştur.¹⁰⁴ Genel toplumda sigara

içenler arasında kardiyovasküler ölümlerin içmeyenlerden 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁵ Şizofreni hastalarında günlük içilen sigara miktarı arttıkça ölüm riski de artmaktadır. 35-54 yaş gurubu şizofreni hastalarında günde bir paketten daha fazla sigara tüketenlerde sigara içmeyenlere göre ölüm riski %170 artmıştır.¹⁰⁴

2.1.7. KOAH

Birçok çalışmada şizofreni hastalarında hem KOAH riskinde^{106,107} hem de KOAH prevalansında artış^{71,108} olduğu belirtilmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada sigara içen şizofreni hastaları ile şizofreni tanısı olmayan ve sigara içen grup karşılaştırılmış, demografik veriler ve eş tanı gibi karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra bile şizofreni hastaları arasında KOAH gelişme riskinin şizofreni olmayanlara göre 2.65 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu nedenle şizofreni hastalarındaki KOAH sıklığının daha fazla olmasının nedeninin sadece sigara içmeye atfedilemeyeceği belirtilmiştir.¹⁰⁹ KOAH ve ciddi ruhsal hastalıklar arasındaki ilişkiye ait güncel literatürü değerlendiren son sistematik derlemede Şizofreni ve Bipolar Bozukluk hastalarında KOAH eşlik etme olasılığının daha fazla olduğu belirtilmiş ve sigara içmenin bu ilişki için tek neden olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.¹¹⁰

2.1.8. Pnömoni

Pnömoni, şizofrenide en yaygın ölüm nedenlerinden¹¹¹ ve kötü prognostik faktörlerden¹¹² biridir. Şizofreni ve pnömoni birlikteliğinde hastaların prognozu daha kötüdür.¹¹³ Şizofreni, yaşamın son yılında, sigara kullanımı ve diğer değişkenler kontrol edildikten sonra bile akciğer hastalığı için bir risk faktörüdür.¹¹¹ Şizofreni hastalarında pnömoni olma riski diğer değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra bile 1.77 kat artmıştır.¹¹⁴ Başka bir çalışmada ise 1.5 kat arttığı bulunmuştur.¹¹¹ Sigara içmek, öz bakım eksikliği, evsizliğin fazla olması ve yetersiz beslenme gibi diğer faktörler şizofreni hastalarında pnömoni riskini artırmış olabilir.¹¹¹ Şizofreni hastalarında pnömoni sıklığı ve ölüme etkisini araştıran 9 yıllık bir takip çalışmasında, şizofreni hastalarında pnömoni gelişme olasılığı, şizofreni olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuş. İlaç uyumunun artmasıyla, pnömoni gelişme riski pozitif korelasyon gösterirken, ölüm riskinin negatif korelasyon gösterdiği bulunmuş ve bu bulguların, psikotropik ilaçların hem yararlarının hem de yan etkilerinin önemini ortaya koyduğu vurgulanmıştır.¹¹⁴ Psikotrop ilaç kullanımının pnömoni ile ilişkili olduğu^{89,115} ve hastanede yatış riskinin artmasıyla sonuçlandığı bildirilmiştir.¹¹⁶ Klozapin tedavisi, şizofreni

hastalarında pnömoni ile yüksek derecede ilişkili bulunmuştur. Olanzapin, ketiapin, zotapin ve risperidon, pnömoni riski ile orta derecede ilişkililikten, amisülpirid, düşük pnömoni gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden hastalara klozapin başlandığında, özellikle tedavi başlangıcında ve başka bir antipsikotik ile kombine edildiğinde, hastaların pnömoni belirtileri açısından yakından izlenmesi gerektiği belirtilmektedir.⁸⁹

2.1.9. Kanser

Psikiyatri hastalarında genel kanser sıklığı ve ölüm oranlarıyla ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Birkaç çalışmada, özellikle de ilk çalışmalarda genel toplum ve şizofreni hastalarındaki kansere bağlı ölüm oranlarının ya benzer olduğu ya da şizofreni hastalarında daha düşük olduğu belirtilmiştir. Örneğin Danimarka'da yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında kansere bağlı ölüm oranının erkeklerde genel topluma göre %15 daha düşük olduğu ancak kadınlarda topluma göre %17 daha yüksek olduğu belirtilmiştir.¹¹⁷ Benzer sonuçlar Japonya¹¹⁸ ve Batı Avustralya'da¹¹⁹ da bulunmuştur. Danimarka toplumunda ve diğer toplumlarda yapılan sonraki çalışmalarda kanser nedeniyle ölüm ile şizofreni arasında pozitif ilişki bulunmuştur.^{22,50,51,63,120} Büyük bir kohort çalışması şizofreni hastalarında kansere bağlı ölümlerin genel topluma kıyasla 1.8 kat fazla olduğunu bildirmiştir.²² Yakın tarihli (2017) bir meta analiz çalışmasında şizofreni hastalarında kansere bağlı ölüm riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiş, şizofreni hastalarında kansere bağlı ölüm riski, tüm toplumdan %40, şizofreni olmayan bireylerden %51 daha yüksek bulunmuştur.¹²¹

Avrupa'daki şizofreni hastalarındaki ölüm nedenlerini araştıran bir gözden geçirmede en yaygın ölüm nedeninin, kardiyovasküler hastalıklar (tüm ölümlerin %24) olduğu, ikinci sırada kanserler (%21), üçüncü sırada ise intihar (%7) olduğu belirtilmiştir.²⁵ Şizofreni hastaları arasındaki en yaygın ölüm nedenlerinin toplumla benzer olduğu belirtilmiştir.²⁵ Tran ve ark.¹²² tarafından yapılan 11 yıllık bir takip çalışmasında tüm kanserlere bağlı SÖH genel topluma göre 1.5 kat daha yüksek bulunmuş, tüm kanserlere bağlı SÖH genel topluma göre kadınlarda erkeklerden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Şizofreni tanılı erkek hastalarda akciğer kanseri nedeniyle ölüm riski genel topluma göre anlamlı derecede yüksek iken, kadın şizofreni hastalarında, meme kanserine bağlı ölüm riski genel topluma göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Erkeklerde akciğer kanserine bağlı ölümlerdeki artışla ilişkili yaş ve sigara içtiği yıl sayısı, kadınlarda meme kanserine bağlı ölüm ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Olfson ve ark.²² tarafından yapılan bir çalışmada şizofreni hastaları arasındaki doğal nedenlere bağlı ölümlerin yaklaşık olarak 1/6'sı kanserlere bağlı bulunmuştur. Akciğer kanseri, incelenen kanserler arasında en yüksek ölüm oranına sahip, akciğer kanserine bağlı ölüm erkeklerde kadınlardan daha yüksek, ileri yaşta orta yaşlı veya genç yetişkinlere göre daha yüksek bulunmuştur. Kansere bağlı SÖH, genç erişkinler dışındaki tüm demografik gruplar arasında anlamlı şekilde yüksek, akciğer kanseri SÖH, diğer kanserlerin SÖH'e göre oldukça yüksek saptanmış. Şizofreni hastaları arasında akciğer, kolon, meme, karaciğer, pankreas, kan ve diğer organların kanseri nedeniyle ölüm riski fazlayken, akciğer kanseri nedeniyle ölüm oranı diğer kanserlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Şizofreni hastalarında kanser sıklığıyla ilgili çalışmaların meta analiziyle ilgili bir çalışmada, şizofreni hastalarında genel kanser sıklığında nüfusun geri kalanına göre bir artış olmadığı, kadınlarda meme kanseri oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹²³ Şizofreni hastalarında genel kanser sıklığında nüfusun geri kalanına göre bir artış olmadığı iki çalışmada daha gösterilmiştir.^{63,71} Santral sinir sistemi hastalığı olanlarda kanser sıklığını gösteren çalışmaların meta analizinde şizofreni hastalarıyla ilgili 17 çalışma meta analize dahil edilmiş ve şizofreni hastalarında prostat kanseri ve melanom gelişme olasılığının topluma göre daha düşük olduğu, meme kanseri gelişme olasılığının ise daha yüksek olduğu bulunmuş. Diğer kanser türleriyle şizofreni arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış.¹²⁴ Birleşik Krallıkta yapılan şizofreni hastalarıyla ilgili bir çalışmada şizofrenin meme ve kolon kanseri riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı tespit edilmiştir.¹²⁵ Meme kanseri olan kadınların şizofreni tanısı olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayrıldığı bir çalışmada şizofreni tanısı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde mamografi ile kanser taraması oranının daha düşük olduğu, tümör boyutlarının daha büyük olduğu, mastektomi ve kemoterapiye ek olarak endokrinolojik tedavi alma oranının daha düşük olduğu bulunmuştur.¹²⁶

Şizofreni ile kanser sıklığı ve kanser ölümleri arasındaki ilişkilerde bir paradoks devam etmektedir. Şizofreni hastalarında kansere bağlı ölümlerle ilgili son meta analizde¹²¹ şizofreni hastalarında kanser nedeniyle ölüm riskinde anlamlı bir artış görülmüş olmasına rağmen, şizofreni ve kanser sıklığıyla ilgili yapılan önceki bir meta-analiz¹²⁴ genel olarak kanser sıklığıyla şizofreni arasında belirgin bir ilişki göstermemiş ancak spesifik kanser bölgelerinin riskinde farklılıklar saptanmıştır. Şizofreni ile kanser sıklığı ve kansere bağlı

ölüm arasındaki farklı ilişkileri açıklamak için çeşitli faktörler öne sürülmüştür: Kansere nedeniyle ölüm sadece kanser sıklığından değil, aynı zamanda kanser gelişenlerin hayatta kalmasından da etkilenir.⁷¹ Şizofrenide kansere bağlı ölümlerle ilgili çeşitli çalışmalar, şizofreni varlığının kanserli hastalarda kansere bağlı ölümleri sürekli olarak arttırdığını ortaya koymaktadır.¹²¹ Tedavi hizmetlerine ulaşım güçlüğü ve düşük bakım kalitesi, şizofreni hastalarında gözlenen kansere bağlı ölümlerin fazla olmasının birincil nedenidir.^{127,128} Bu hasta grubunda kanser taramasına katılımın daha az olması, kanser teşhisinde gecikme nedeniyle teşhis sırasında kanserin metastaz yapmış olma yaygınlığının fazla olması ve ileri evrede olması klinik gidişin kötü olmasına yol açıyor olabilir.^{50,129,130} Şizofreni hastalarının sigara içmeye yatkın olmaları ve sigara bırakma tedavisi alma olasılıklarının daha düşük olması kansere bağlı ölümleri artırabilir.¹³¹ Şizofreni hastalarında kadınlarda, prolaktin ve antipsikotiklere bağlı hiperprolaktineminin, meme kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığı öne sürülmüştür, ancak mevcut kanıtlar tartışmalı ve sonuçsuz kalmaktadır.^{132,133}

Türkiye’de şizofreni hastalarındaki ölüm oranlarını toplumla kıyaslayan yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır, sadece 2 tıpta uzmanlık tez çalışmasında; şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığının değişimini araştıran 8 yıllık bir izlem çalışması⁸¹ ve şizofreni hastalarında psikososyal işlevselliği değerlendiren 10 yıllık bir izlem çalışmasında¹³⁴ örneklemdeki ölüm oranlarıyla ilgili kısa bilgi mevcuttur, ayrıca bu çalışmaların örneklem sayısı da küçüktür. Biz de bu çalışmada ülkemizdeki şizofreni hastalarının 10 yıllık takip sırasındaki ölüm oranlarını toplumla kıyaslamayı ve bu hasta grubundaki ölümü yordayabilecek etmenleri saptamayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışma 1 Ocak 2004–31 Aralık 2008 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde (poliklinik, gündüz kliniği, yataklı tedaviler) muayene edilen, 2008 yılı sonunda halen hayatta olan, DSM-IV-TR’ye göre şizofreni veya şizoaffetif bozukluk tanısı alan, 16 yaşından büyük, vatandaşlık numarası veya ulaşılabilen telefon numarası olan hastalarla yapıldı. Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 20.08.2019 tarih ve 2019/04.2018 sıra numarası ile onay alındı.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar seçilirken şu yöntem izlendi: Öncelikle belirtilen tarihler arasında hastanemizdeki psikiyatri polikliniğinde başvurusu olup şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı olan hastaların listesi hastane istatistik biriminden alındı. Daha sonra hastaların çalışmaya dâhil edildiği tarihlerde (2004-2008) aktif hizmet veren gündüz kliniğinde şizofreni veya şizoeffektif bozukluk tanısıyla takip edilen 16 yaşından büyük hastaların dosyaları geriye dönük tarandı ve dosyada yer alan şu veriler kaydedildi; vatandaşlık numarası, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu, medeni durum, tanısı, beden kitle göstergesi (BKG), sigara kullanımı, hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı, ailede psikoz öyküsü, ailede obezite, DM, HT öyküsü ve intihar girişimi öyküsü. Sonrasında aynı tarihlerde hastanemiz psikiyatri kliniğinde yataklı tedavi hizmeti alan ve gündüz kliniği hasta havuzunda bilgisi olmayan, dâhil edilme ölçütlerini karşılayan hastalar da çalışmaya dâhil edildi. Yine aynı şekilde bu hastaların da kayıtları incelendi ve kayıtlı verileri çalışmaya aktarıldı. Son olarak da yine aynı zaman aralığında hastanemizde ayaktan tedavi görüp çalışmaya dâhil edilme ölçütlerini karşılayan, önceki kaydedilen gruplarda kaydı bulunmayan hastaların verileri çalışmaya aktarıldı. Hastalar seçilirken gündüz kliniği veya yataklı tedavi öyküsü olanların epikrizlerinde son tanısı şizofreni veya şizoaffektif bozukluk olanlar çalışmaya dâhil edilirken, ayaktan tedavi alan grupta en az üç kere polikliniğimize başvurusu olup, bu başvurularda şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısında değişiklik yapılmayan hastalar çalışmaya dâhil edildi. 2000’li yılların başında hasta kaydı yapılırken vatandaşlık numarası alınmadığı için bazı hastaların vatandaşlık numarasına ulaşamadı, telefonla da ulaşamayan bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çünkü çalışma sonunda bu hastaların ölüm/sağ kalım değerlendirmesi için vatandaşlık numarası ya da ulaşılabilir bir telefon numarası gerekliydi. Vatandaşlık numarası, ülkemizde her bireyin kendine özgü bir şekilde nüfusa kaydedilmesini sağlayan bir numaralandırma sistemidir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 1-31 Aralık 2019 tarihinde ölüm/sağ kalım yönünden kontrol edildi. Ölüm tarihi 2019 öncesi olanlar ölü, 2018 sonunda sağ olanlar sağ olarak kaydedildi. Çünkü topluma ait veriler de en son 2018 yılına aitti. Hastaların ölüm/sağ kalım tespiti için öncelikle vatandaşlık numaraları kullanıldı. Vatandaşlık numaraları aracılığıyla Medula Eczane sisteminden hastaların ilaç bilgileri kontrol edildi. Medula sistemi tüm Türkiye’deki hastaların vatandaşlık numaraları yardımıyla ilaç reçete bilgilerinin son 6 ayını gösteren bir sistemdir. Medula sisteminde son 6 ayda herhangi bir ilaç reçete bilgisi olanların hayatta olduğu varsayıldı.

Son 6 ayda ilaç reçete bilgisi olmayan hastaların Merkezi Nüfus İdare Sistemi (MERNİS) aracılığıyla ölüm-sağ kalımı belirlendi, ölenlerin ölüm tarihi kaydedildi. Bu sırada yaşayanların o sıradaki mevcut yaşı çalışmaya son yaş olarak kaydedilirken ölenlerin öldükleri tarihteki yaşları son yaş olarak kaydedildi. Vatandaşlık numarası olmayıp telefonu olan hastalarla ilgili bilgi almak için hasta veya yakınına telefonla ulaşıldı, hastanın sağlık durumuyla ilgili bilgi alındı. Bu görüşmede önceden hazırlanan ve etik kuruluna sunulan konuşma metni üzerinden görüşme sürdürüldü. Ancak hastane sisteminde kayıtlı telefon numaralarının çoğuna ulaşılamadı. Öldüğü saptanan hastaların ölüm nedenleri konusunda güvenilir verilere ulaşılamadı, bu konuda sadece hastanemizde öldüğü saptanan hastaların ek tanılarına ulaşılabildi. Aslında ölüm bildirim sistemi hastaların sağ kalım/ölüm durumu ve ölüm nedenini saptamak için ideal bir yöntem gibi görünmekteydi. Çünkü hem hastaların ölüm nedenlerinin hem ölüm tarihlerinin net olarak kayıt altına alındığı bir sistemdi ancak ülkemizde bu sistem 1 Ocak 2013'ten beri kullanılmaktaydı, dolayısıyla o tarihten önce ölen hastaların kaydına ulaşılamayacaktı.

Bir çalışmadaki örneklem büyüklüğünün evrenin tamamını yansıtması için gereken sayı şu şekilde hesaplandı;¹³⁵ $n = Nxt^2x(pxq)/d^2x(N-1) + t^2x(pxq)$,

n: örnekleme alınacak birey sayısı

N: Evrendeki kişi sayısı. Türkiye'de şizofreni yaygınlığı ‰ 6 olarak kabul edildiğinde ve Türkiye nüfusunun 80 milyon olduğu varsayıldığında, Türkiyedeki Şizofreni hastası sayısı: 480000

p: Araştırdığımız durumun sıklığı. Şizofreni hastalarının 10 yıldaki ölüm oranı, daha önceki çalışmalardan öngörümüz ‰ 10 kabul edildi, $p=0.10$

q: incelediğimiz durumun görülmeme sıklığı, $1-p=1-0.1=0.90$

d: Araştırmacı tarafından kabul edilen örnekleme hatası, Bu örneklem hatasının ‰1-5 arasında olması önerilmektedir, bizim çalışmamız için bu değer ‰ 3 olarak kabul edildi. ($\%3=0.03$)

t: Kabul edilen anlamlılık düzeyi yani tip 1 (alfa) hata düzeyi, bu değer standart, ‰5'e karşılık gelen değer 1.96

$$n=480000x(1.96)^2x0.1x0.9/(0.03)^2x479999+(1.96)^2x0.1x0.9=384$$

Örneklem büyüklüğünün evreni temsil etmesi için ‰ 3 hata payı ile en az 384 kişi olması gerekliydi, bizim çalışmamızda ise 506 kişi vardı, dolayısıyla örneklem büyüklüğümüzün ülkemizdeki bütün şizofreni hastalarını temsil ettiğini varsayabiliriz.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda beklenen yaşam süresi ve ölüm oranları, her yıl Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yayınlanan, toplumdaki yaş ve cinsiyete göre ölüm hızı verileri ile karşılaştırıldı. TÜİK verilerinden çalışmamızdaki hastalarla yaş ve cinsiyet açısından birebir eşleştirme yapılarak bir örneklem oluşturuldu. Bu grupta yaş açısından çalışmadaki hastalarla benzer dağılım mevcuttu, cinsiyete göre dağılım da 321 erkek, 185 kadın olacak şekilde çalışmamızdakiyle aynı orandaydı. Toplum için ölüm olasılığı ve beklenen yaşam süresi toplumdaki benzer örneklem için tahmin edildi. 2009-2018 yılları arasındaki toplumdaki yaş ve cinsiyete göre yıllık ölüm hızları kullanılarak bu sürede bir kişinin ölüm olasılığı hesaplandı. Ölüm olasılıklarının ortalaması kadınlarda, erkeklerde ve toplamda olarak sınıflandırıldı. Bir kişinin ölme olasılığı ile gruptaki hasta sayıları çarpılarak beklenen ölüm sayısı hesaplandı. Hasta grubundaki ölüm sayısı ise gözlenen ölüm olarak değerlendirildi. Gözlenen ölümlerin beklenen ölüme bölünmesiyle standart ölüm hızı hesaplandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın sayımsal çözümlemesi Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (SPSS) 22 kullanılarak yapıldı. Hastalığın başlangıç yaşı, ilk başlangıçtaki (kayıttaki) hastalık süresi, kayıttaki hasta yaşı, son yaş (kontroldeki yaş), başarıyla tamamladığı eğitim yılı, beden kitle göstergesi (BKG), günlük içilen sigara adedi ile ilgili veriler SPSS'e sürekli değişken olarak girildi. Günde 5 adet ve üzerinde sigara içenler sigara içenler sınıfına dahil edilerek sigarayla ilgili veriler kategorik değişken haline de dönüştürüldü. Aynı zamanda BKG ile ilgili değişken de $BKG \geq 30$ obezite var, $BKG < 30$ obezite yok şeklinde kategorik değişkene de dönüştürüldü. Hastalık süresi ≤ 5 yıl, > 5 yıl olarak sınıflandırıldı. Cinsiyet, çalışma durumu, medeni durum, tanı, obezite, sigara kullanımı, ailede psikoz öyküsü, ailede obezite, DM, HT öyküsü ve intihar girişimi öyküsü ile ilgili veriler kategorik değişken olarak SPSS'e girildi. Hastaların nüfus ve klinik verileriyle ilgili sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile belirtildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü ve normal dağılıma uyduğu görüldü. Veriler önce tanımlayıcı istatistik olarak sunuldu. Sürekli olan değişkenler normal dağılıma uyduğu için T testi uygulandı, kategorik değişkenler için ise Ki-Kare testi uygulandı. Kategorik değişkenlerde ikiden fazla değişkeni olan (emekli, çalışan, ev hanımı, işsiz, öğrenci) çalışma durumu çalışan-çalışmayan olarak, medeni durum (evli, bekar, dul, boşanmış) evli ve bekar olarak, ailede psikoz öyküsü de birinci ve/veya ikinci derece akrabalarında psikoz öyküsü olanlar psikoz öyküsü var, diğerleri yok olarak sınıflandırıldı.

Çalışma durumunda öğrenciler ve çalışanlar çalışan sınıfına dâhil edildi, diğerleri çalışmayan, medeni durumda ise evliler evli diğerleri (bekar, dul, boşanmış) bekar sınıfına dahil edildi. Elde edilen sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olması için $p<0,05$ değeri kabul edildi. Aynı zamanda Kaplan Meier yöntemiyle sağ kalım analizleri yapıldı. İki grup arasında anlamlı fark olup olmadığı Log Rank testiyle kontrol edildi. Kategorik değişkenlerin yaşam beklentisine etkisi bulunmaya çalışıldı. Bunun yanında hastalarda ölümü yordayabilecek değişkenlerle Cox Regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizine sokulan değişkenlerin modele uygunluğu Omnibus Test ile kontrol edildi, $p<0.05$ idi ve model anlamlıydı.

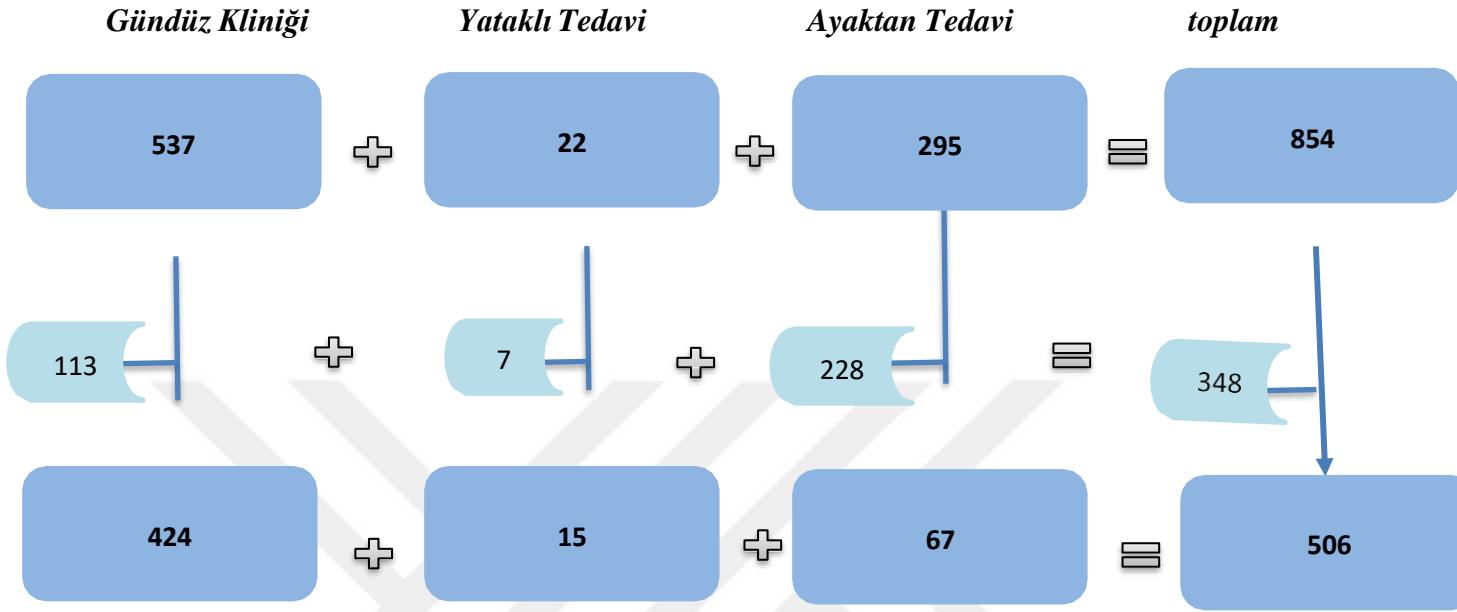
4. BULGULAR

4.1. Örneklem

Ocak 2004- Aralık 2008 arasında gündüz kliniğinde 16 yaşından büyük, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısıyla takip edilen 537 hasta saptandı, bunların 424'üne ulaşılabildi. Aynı tarihler arasında psikiyatri kliniğinde şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısıyla yataklı tedavi alan, 16 yaşından büyük 99 hasta saptandı, bunlardan 22'sinin gündüz kliniği verilerinde kaydının olmadığı görüldü, bu 22 hastanın 15'ine ulaşılabildi, ayaktan tedavi gören ve gündüz kliniği veya yataklı tedavi hizmeti almayan 295 hastanın 228'i çalışmaya dâhil edilmedi çünkü bu hastaların kayıtları tek tek incelendiğinde çoğunluğunun tanısı güvenilir bulunmadı, az bir kısmına ise ulaşılmadı. Çalışmaya bu gruptan 67 hasta dahil edildi. Bu şekilde toplam 506 hasta çalışmaya dâhil edildi (Şekil-1). Çalışmaya dahil edilen hastalardan gündüz kliniği veya yataklı tedavi hizmetlerinden yararlanan gruplardakilerin hemen hepsinin nüfus ve klinik özelliklerine ulaşıldı. Diğer yandan ayaktan tedavi alan hastaların nüfus ve klinik özelliklerinin detaylarına ulaşılamadı.

Kayıt tarihinden 10 yıl sonra yaşayıp yaşamadığı kontrol edilen hastalardan toplam 506 kişinin yaşayıp yaşamadığı öğrenildi. 506 hastanın 54'ünün öldüğü (%10,6), 452'sinin hayatta olduğu görüldü. Ölenlerin yaş ortalaması 53.14'tü. Ölen ve sağ kalan gruplar sürekli değişkenler açısından karşılaştırıldığında: kayıttaki hasta yaşı ölenlerde ortalama 46.26 ± 13.32 , sağ kalanlarda ise 33.42 ± 10.31 , son yaş (kontroldeki veya ölüm yaşı) ortalaması ölenlerde 53.14 ± 12.72 , sağ kalanlarda 46.55 ± 10.33 , hastalığın başlangıç yaşı sağ kalanlarda 24 ± 7.24 , ölenlerde 26.94 ± 9.08 , ilk kayıta hastalık süresi sağ kalanlarda 22.23 ± 7.86 , ölenlerde 20.13 ± 11.53 , BKG sağ kalanlarda 27.13 ± 5.39 , ölenlerde 28.59 ± 7.57 ,

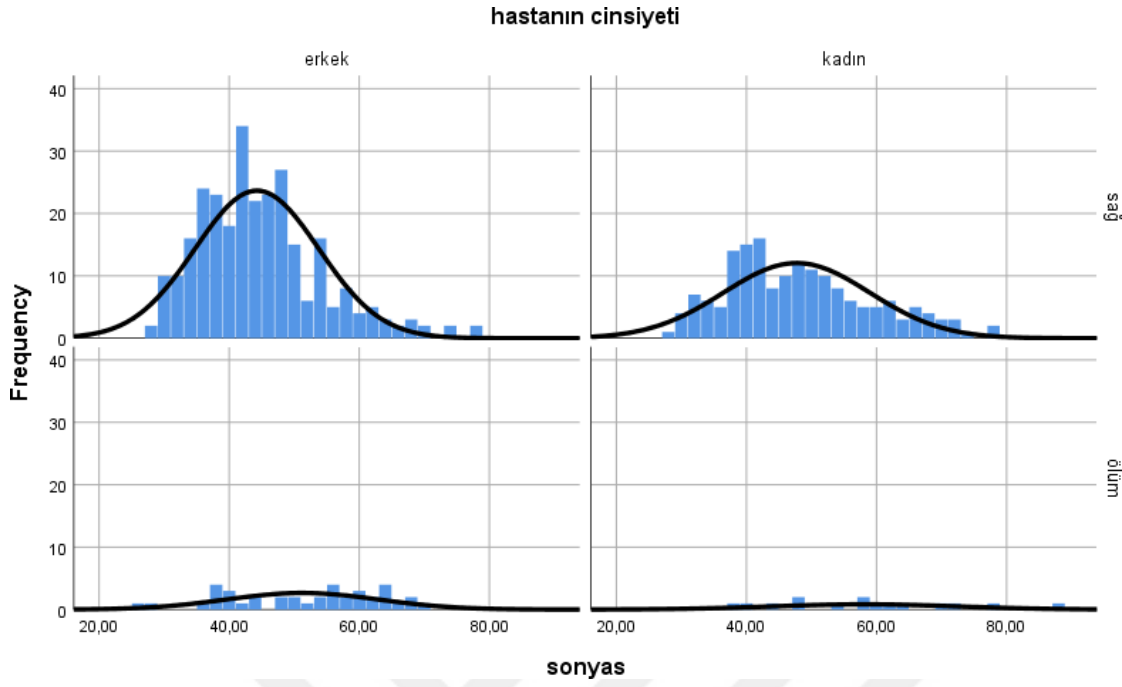
eğitim düzeyi sağ kalanlarda 8.99 ± 3.75 , ölenlerde 7.53 ± 3.79 , günlük sigara tüketim adedi sağ kalanlarda 11.42 ± 17.61 , ölenlerde 23.13 ± 25.8 olarak bulundu. Ölen ve sağ kalan hastaların cinsiyete göre yaş dağılımını Grafik-1’de gösterildi.



Şekil-1: Çalışmaya dahil edilen hastaların seçimi.

Bu özellikler arasında kayıttaki hasta yaşı ($p < 0.001$), son yaş ($p = 0.001$), hastalığın başlangıç yaşı ($p = 0.008$), eğitim düzeyi ($p = 0.009$), günlük sigara tüketim adedi ($p = 0.003$) açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar mevcuttu (Tablo-1).

Kategorik değişkenler açısından erkekler (%63.4) kadınlardan (%36.6), bekarlar (%80) evlilerden (%20), şizofreni tanısı olanlar (%87.2) şizoaffektif bozukluk tanısı olanlardan (%12.8), çalışmayanlar (%76.2) çalışanlardan (%23.8) daha fazlaydı. Ölüm oranı şizofreni tanısı olanlar arasında %10.6 iken şizoaffektif bozuklukta %10.7, ilk atak psikozlarda %3.7, kroniklerde %15.0 idi. Kadınlar arasında ölüm oranı %8.1 iken erkekler arasında %12.1 idi. Sigara kullananlar arasında ölüm oranı %15.5 iken kullanmayanlar arasında ölüm oranı %7.9 idi. Ölüm oranı, çalışanlar arasında %2.7, çalışmayanlar arasında %13.2, intihar girişimi öyküsü olanlar arasında %12.2, olmayanlar arasında %10.6, evliler arasında %19.1, bekarlar arasında %8.7, ailede psikoz öyküsü olanlarda %10.1, olmayanlarda %11.3, ailede DM öyküsü olanlarda %10, olmayanlarda %9.3, ailede obezite öyküsü olanlarda %11.4, olmayanlarda %8.1, ailede hipertansiyon öyküsü olanlarda %7.3, olmayanlarda %10.5 olarak hesaplandı. Çalışma durumu, medeni durum ve obezite açısından ölüm/sağ kalım gruplarının yaş dağılımı Grafik 2-4’te gösterilmiştir.

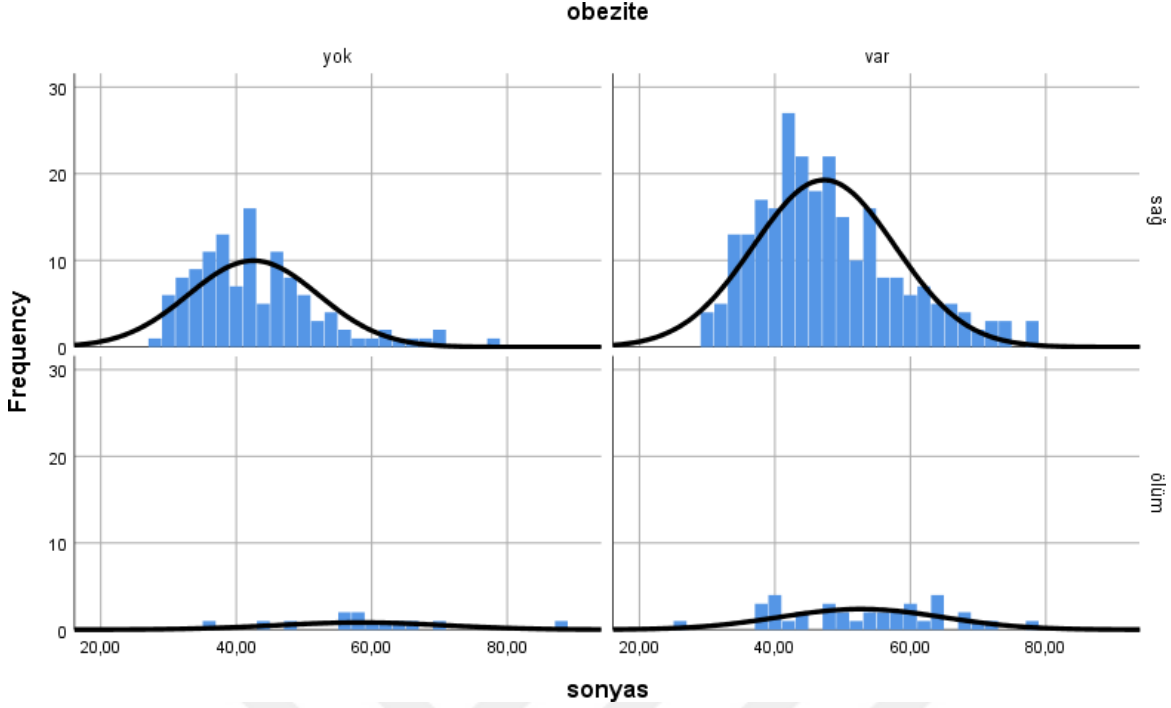


Grafik-1: Grupların cinsiyete göre yaş dağılımı

Tablo-1: Sürekli değişkenler açısından ölüm/sağ kalım karşılaştırması

Nüfus ve klinik özellikler	Sayı,(n)	Sağ (ort+SS) (aralık)	Ölü (ort+SS) (aralık)	Genel (ort+SS) (aralık)	T (df)	P
Kayıttaki hasta yaşı	506	33.42±10.31 (17-64)	46.26±13.32(21-78)	34.79±11.37 (17-78)	-8.357 (504)	0.000*
Son yaş	506	46.55±10.33 (29-79)	53.14±12.72(26-87)	47.26±10.79 (26-87)	-4.314 (504)	0.001*
Hastalığın başlangıç yaşı	462	24±7.24 (10-51)	26.94±9.08 (12-56)	24.33±7.51 (10-56)	-2.650 (460)	0.008*
Kayıtta hastalık süresi (yıl)	462	22.23±7.86 (5-60)	20.13±11.53 (1-45)	22±8.35 (1-60)	1.693 (460)	0.212
BKG	423	27.13±5.39 (16-54)	28.59±7.57 (18-60)	27.3±5.69 (16-60)	-1.695 (421)	0.196
Eğitim düzeyi (yıl)	469	8.99±3.75 (0-17)	7.53±3.79 (0-16)	8.83±3.78 (0-17)	2.614 (467)	0.009*
Günlük sigara tüketimi (adet)	470	11.42±17.61 (0-100)	23.13±25.80 (0-80)	12.69±18.99 (0-100)	-4.233 (468)	0.003*

BKG: Beden kitle göstergesi, SS: Standart sapma, Ort: ortalama, *: p<0.05



Grafik-2: Obezite açısından grupların yaş dağılımı

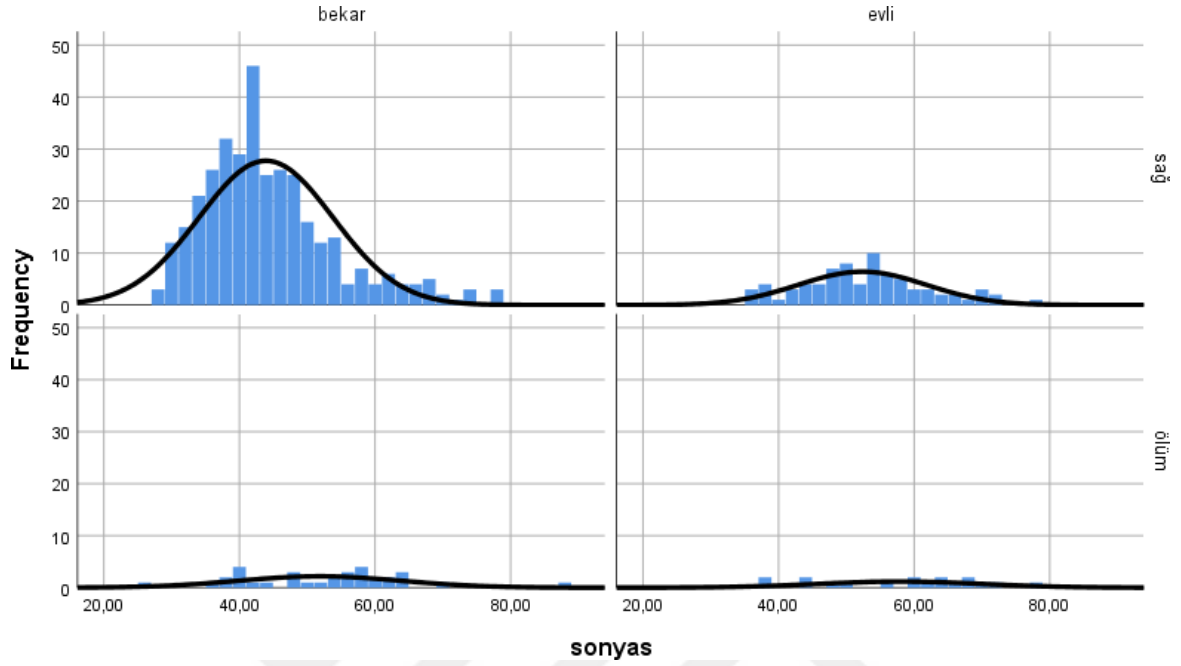
Erkeklerde hastalık başlangıç yaşı 23.85, kadınlarda 25.20, erkeklerin kayıttaki hastalık süresi 21.13, kadınlarda 23.6, günlük sigara tüketimi erkeklerde 15.5, kadınlarda 7.59, kayıttaki hastalık yaşı erkeklerde 33.67, kadınlarda 36.74, son yaş erkeklerde 45.97, kadınlarda 49.48 idi. Ölüm/sağ kalım açısından kategorik değişkenler Ki Kare testiyle karşılaştırıldığında çalışma durumu ($p=0.002$), medeni durum ($p=0.004$) ve sigara kullanımı ($p=0.009$) ve ilk atak ($p<0.001$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo-2)

4.1. Beklenen Yaşam Süresi

Sağ kalım analizlerinde (Kaplan Meier) tüm hastaların ortalama yaşam beklentisi 73.41 ± 1.673 , erkeklerde beklenen yaşam süresi 66.64 ± 1.389 , kadınlarda beklenen yaşam süresi 77.565 ± 2.431 olarak bulundu. Log Rank testine göre beklenen yaşam süresi açısından kadınlarla erkekler arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0.001$). Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi Grafik-5’de gösterilmiştir.

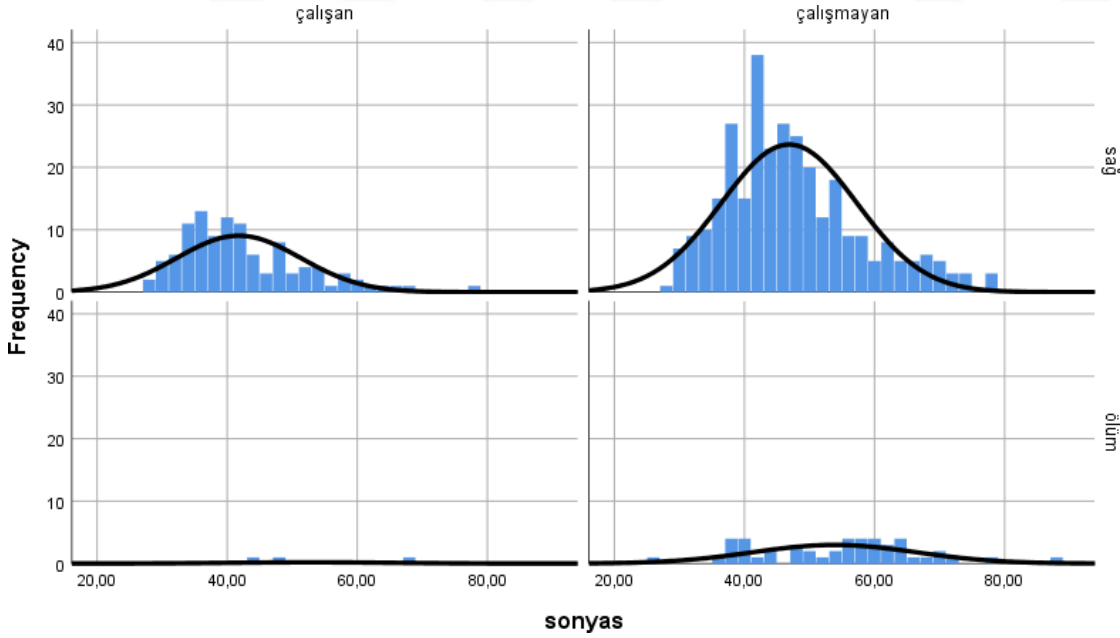
Şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresi 73.638 ± 1.749 , şizoaffektif bozukluk hastalarında ise 65.117 ± 1.553 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.610$).

Medeni durum



Grafik-3: Medeni duruma göre grupların yaş dağılımı

Çalışma Durumu



Grafik-4: Çalışma durumuna göre grupların yaş dağılımı

Hastalık süresi 5 yıl ve altında olan hastalarda beklenen yaşam süresi 63.53 ± 1.490 , 5 yılın üzerinde olan hastalarda ise 72.91 ± 1.765 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.894$). Çalışan hastalar arasında beklenen yaşam süresi 74.384 ± 2.698 , çalışmayanlarda ise 72.597 ± 1.813 idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.104$). Evliler arasında beklenen yaşam süresi 69.039 ± 1.552 , bekarlar arasında ise 74.976 ± 1.953 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.913$). Sigara içenlerde beklenen yaşam süresi 64.746 ± 1.399 , sigara içmeyenlerde ise 76.543 ± 2.077 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Sigara içenlerle içmeyenlerin sağ kalım eğrisi Grafik-6'de gösterildi.

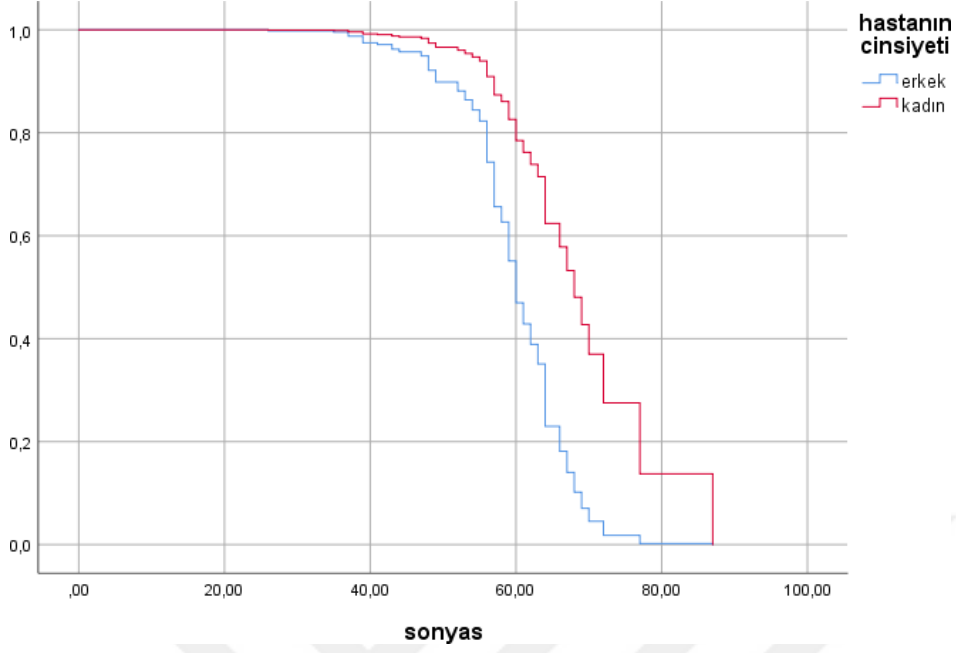
Obezitesi olanlarda beklenen yaşam süresi 71.38 ± 1.455 , olmayanlarda ise 70.07 ± 2.261 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.690$). Geçmişte intihar girişimi olanlarda beklenen yaşam süresi 68.494 ± 2.41 , olmayanlarda ise 73.149 ± 1.945 idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.291$). Ailede obezite öyküsü olanlarda beklenen yaşam süresi 66.07 ± 1.664 , olmayanlarda ise 77.587 ± 2.189 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.125$). Ailede DM öyküsü olanlarda beklenen yaşam süresi 67.687 ± 1.906 , olmayanlarda ise 76.577 ± 2.062 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.978$). Ailede HT öyküsü olanlarda beklenen yaşam süresi 69.548 ± 1.394 , olmayanlarda 75.577 ± 2.363 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.194$). Ailede psikoz öyküsü olanlarda beklenen yaşam süresi 74.116 ± 3.244 , olmayanlarda 69.017 ± 1.171 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.690$) (Tablo-3).

Tablo-2: Kategorik değişkenler açısından ölüm/sağ kalım karşılaştırması

Nüfus ve klinik özellikler	Toplam(n,%)	Ölü (n, %)	Sağ (n, %)	x ² (df)	P	
Tanı (n=506)	Şizofreni	441, (87.2)	47, (9.3)	394, (77.9)	0.001 (1)	0.978
	ŞAB	65, (12.8)	7, (1.4)	58, (11.5)		
HS≤5 yıl (n=410)	Evet	162, (35.1)	6, (1.3)	156, (33.8)	13,748 (1)	0,000
	Hayır	299, (64.9)	45, (9.8)	254, (55.1)		
Cinsiyet (n=506)	Kadın	185, (36.6)	15, (3.0)	170, (33.6)	2.011(1)	0.156
	Erkek	321, (63.4)	39, (7.7)	282, (55.7)		
Sigara (n=471)	Var	192, (41)	29, (6.4)	163, (34.6)	6.753 (1)	0.009*
	Yok	278, (59)	22, (4.7)	256, (54.4)		
Obezite (421)	Var	118 (28)	14 (3.3)	104 (24.6)	0.10 (1)	0.919
	Yok	304 (72)	35 (8.3)	269 (63.7)		
İş (n=466)	Çalışıyor	111, (23.8)	3, (0.69)	108, (23.2)	9.801 (1)	0.002*
	Çalışmıyor	355, (76.2)	47, (10.1)	308, (66.1)		
İntihar girişimi (n=435)	Var	106, (24.4)	13, (3.0)	93, (21.4)	0.216 (1)	0.642
	Yok	329, (75.6)	35, (8.0)	294, (72.9)		
Medeni durum (n= 471)	Bekar	377, (80)	33, (7.0)	344, (73.0)	8.421 (1)	0.004*
	Evli	94, (20)	18, (3.8)	76, (16.1)		
Ailede psikoz öyküsü** (n=460)	Yok	343, (74.4)	39, (8.5)	304, (65.9)	0.129 (1)	0.720
	Var	118, (25.6)	12, (2.6)	106, (23)		
Ailede DM öyküsü (n=346)	Var	80, (23.1)	8, (2.3)	72, (20.8)	0.26 (1)	0.872
	Yok	266, (76.9)	25, (7.2)	241, (69.7)		
Ailede obezite öyküsü (n=351)	Var	131, (37.3)	15, (4.3)	116, (33)	1.03 (1)	0.310
	Yok	220, (62.7)	18, (5.1)	202, (57.5)		
Ailede HT öyküsü (n=344)	Var	136, (39.5)	10, (2.9)	126, (36.6)	1.013 (1)	0.314
	Yok	208, (60.5)	22, (6.4)	186, (54.1)		

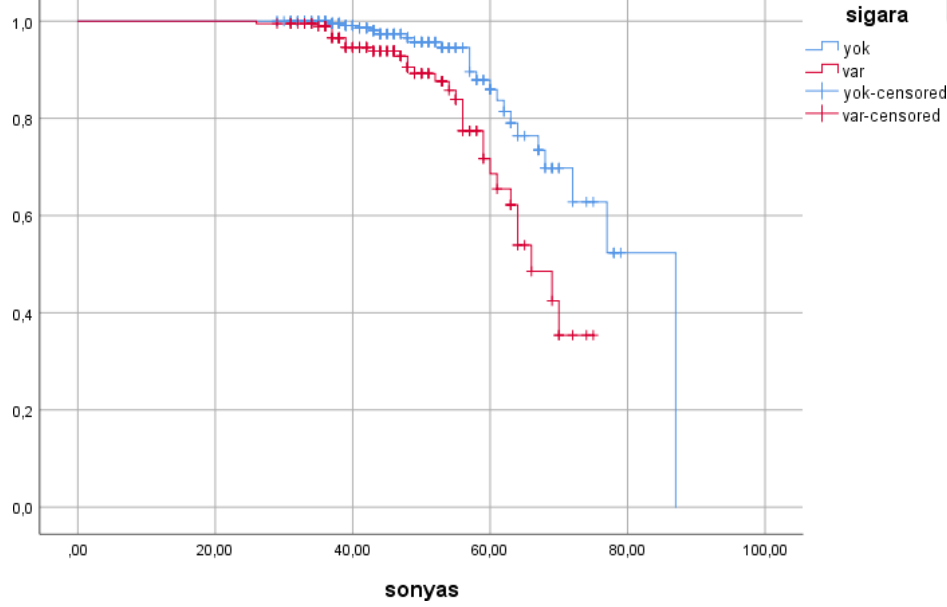
HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, ŞAB: Şizoaffektif bozukluk X²: Ki kare testi, HS: Hastalık süresi, *: p<0.05

Sağkalım



Grafik-5: Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi

Sağkalım



Grafik-6: Sigara içenlerde ve içmeyenlerde sağ kalım eğrisi

TÜİK verileri kullanılarak oluşturulan yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan toplum grubunda erkeklerde beklenen yaşam süresi 79,4 yıl, kadınlarda beklenen yaşam süresi ise 85.2 yıl,

grup genelinde 82.1 yıl olarak hesaplandı. Hasta grubunda ise erkeklerde beklenen yaşam süresi 66.6 yıl, kadınlarda ise 77.6 yıl, grup genelinde ise 73.4 yıldır. Hem şizofreni olmayan toplum grubunda hem de şizofreni grubunda beklenen yaşam süresi kadınlarda erkeklerden daha uzundur. Şizofreni tanısı olanlarda beklenen yaşam süresi topluma göre yaklaşık 9 yıl daha kısadır. Şizofreni tanısı olan erkeklerdeki beklenen yaşam süresi toplumdaki erkeklerden yaklaşık 11 yıl, kadınlarda ise toplumdaki kadınlardan yaklaşık 8 yıl daha kısadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2018 verilerine göre ülkemizde genel toplumda doğuştan beklenen yaşam süresi 78.3 yıl, kadınlarda doğuştan beklenen yaşam süresi 81 yıl, erkeklerde ise 75.6 yıldır.¹³⁶ Bir kişinin beklenen yaşam süresi yıllara göre artmaktadır. TÜİK verilerindeki rakamlar doğuştan beklenen yaşam süresini vermektedir ancak bizim çalışmamızın yaş dağılımını 16 yaşından büyükleri kapsadığı için beklenen yaşam süresi de bu yaş grubundaki kişiler için hesaplandı. Bu yüzden TÜİK verilerine göre farklılıklar olması doğaldır.

Ölüm için risk faktörü olabilecek kayıttaki hasta yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, BKG, hastanın cinsiyeti, medeni durumu, iş durumu, başarıyla tamamladığı eğitim düzeyi ve sigara kullanımı ile ilgili verilerle cox regresyon analizi yapıldı. Modelin anlamlı olup olmadığı Omnibus Testi ile değerlendirildi, model anlamlıydı ($\chi^2=111.246$, $p<0.001$). Cox regresyon analizi sonucunda cinsiyet ($p=0.005$; hazard ratio (HR)=2.895 [1.377-6.084]), çalışma durumu ($p=0.038$; HR=3.571 [1.073-11.883]), hastalığın başlangıç yaşı ($p=0.032$; HR=1.046 [1.004-1.089]), kayıttaki hasta yaşı ($p<0.001$; HR=1.112 [1.078-1.147]) ve sigara içiminin ($p=0.049$; HR=1.857 [1.002-3.441]) ölüm/sağ kalımla istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu bulundu. Hastalığın başlangıç yaşındaki artışla ölüm riski ters ilişkilidir (Tablo-4).

Tablo 3: Kategorik değişkenlere göre beklenen yaşam süresi

Nüfus ve klinik özellikler		Beklenen yaşam süresi±SS (Min-Max)	Log X ²	Rank P
Cinsiyet	Kadın	77.56±2.431 (72.8-82.33)		
	Erkek	66.64±1.389 (63.91-69.36)	10.26	0.001
	Toplam	73.41±1.673 (70.13-76.69)		
Tanı	Şizofreni	73.63±1.749 (79.20-77.06)	0.216	0.610
	Şizoaffektif Bozukluk	65.11±1.553 (62.07-68.16)		
HS≤5 yıl	Evet	63.533±1.490 (60.61-64.00)	0.018	0.894
	Hayır	72.916±1.765 (69.45-76.37)		
Medeni durum	Evli	69.03±1.552 (65.99-72.08)	0.012	0.913
	Bekar	74.97±1.953 (71.14-78.80)		
İř	Çalışan	74.38±2.698 (69.09-79.67)	2.645	0.104
	Çalışmayan	72.59±1.813 (69.04-76.15)		
İntihar girişimi	Var	68.49±2.402 (63.78-73.19)	1.113	0.291
	Yok	73.14±1.945 (69.33-76.96)		
Sigara	Var	64.74±1.399 (62.00-67.48)	11.135	0.001
	Yok	76.54±2.077 (72.47-80.61)		
Obezite	Var	71.38±1.455 (68.53-74.23)	3.903	0.058
	Yok	71.07±2.261 (66.57-75.43)		
Ailede psikoz	Var	69.82±1.254 (67.36-72.28)	0.159	0.690
	Yok	72.19±3.330 (65.66-78.71)		
Ailede DM	Var	67.68±1.906 (63.95-71.42)	0.01	0.978
	Yok	76.57±2.062 (72.53-80.61)		
Ailede obezite	Var	66.00±1.664 (62.74-69.26)	2.357	0.125
	Yok	77.58±2.189 (73.29-81.87)		
Ailede hipertansiyon	Var	69.54±1.394 (66.81-72.28)	1.685	0.194
	Yok	75.57±2.363 (70.94-80.20)		

X²: Ki kare testi, Min: minimum, max: maximum, HS: Hastalık süresi, DM: Diyabetes mellitus

Tablo-4: Cox regresyon analizi

Nüfus ve klinik Özellikler	B	SS	Wald	Df	P	Hazard ratio	Hazard ratio -min	Hazard ratio-max
Kayıtta hasta yaşı	0.106	0.016	45.713	1	0.000	1.112	1.078	1.147
Hast. BY	-0.045	0.021	4.620	1	0.032	1.046	1.004	1.089
HS≤5 yıl	-0,77	0,548	0.020	1	0.888	0.926	0.316	2.708
BKG	0.032	0.025	1.682	1	0.195	1.033	0.984	1.085
Sigara içen	0.619	0.315	3.862	1	0.049	1.857	1.002	3.441
Evli	0.423	0.329	1.655	1	0.198	1.527	0.801	2.912
Çalışmayan	1.273	0.613	4.304	1	0.038	3.571	1.073	11.883
Erkek	1.063	0.379	7.866	1	0.005	2.895	1.377	6.084

Hast. BY: Hastalığın başlangıç yaşı, BKG: Beden kitle göstergesi, HS: Hastalık süresi

4.2. Standart Ölüm Hızı

TÜİK tarafından her yıl yayınlanan, toplumdaki yaş ve cinsiyete özgü ölüm oranları kullanılarak örneklemimizde 2009-2018 yılları arasında beklenen ölüm oranlarının ortalaması hesaplandı. Ortalama ölüm olasılığı genelde 0.02882, erkeklerde 0.03112, kadınlarda 0.02484 olarak hesaplandı. Ölüm olasılıklarının kişi sayısı ile çarpımı sonucu beklenen ölüm sayısı hesaplandı. Gözlenen ölümlerin beklenen ölümlere bölümüyle standart ölüm hızları bulundu. Gözlenen ölümlerin beklenen ölümlere bölümüyle standart ölüm hızları bulundu. Değişkenlere göre gözlenen ölüm oranları ve standart ölüm hızları Tablo-5'te verildi.

4.3. Diğer Bulgular

Ölüm nedenleriyle ilgili yeterli bilgiye ulaşamadık ancak hastanemizde ölen veya bizim polikliniğimizde takipliyken ölen 16 hastanın ek hastalık veya ölüm nedenine ulaştık. Bu hastalardan 9'unda kanser (3 gastrointestinal sistem, 2 meme, 1 mesane, 1 AML, 2 akciğer kanseri), birinde KOAH, birinde astım, ikisinde DM, birinde serebrovasküler hastalık ve koroner arter hastalığı olduğu, takibimizdeki hastalardan birinin intihar birinin de ani beklenmedik ölüm ile öldüğü tespit edildi. Kanser tanısı olan iki hastanın ve KOAH tanısı olan hastanın günde bir paketten fazla sigara içtiği öğrenildi.

Tablo-5: Nüfus ve klinik özelliklere göre beklenen, gözlenen ölüm sayıları ve standart ölüm hızları

Nüfus ve klinik özellikler		Beklenen ölüm sayısı	Gözlenen ölüm sayısı	Standart ölüm hızı
Cinsiyet	Kadın	4.59	15	3.3
	Erkek	9.99	39	3.9
	Toplam	14.58	54	3.7
HS≤5 yıl	Evet	4.67	6	1.3
	Hayır	8.62	45	5.2
Tanı	Şizofreni	12.71	47	3.7
	Şizoaffektif Bozukluk	1.87	7	3.7
Medeni durum	Evli	2.71	18	6.6
	Bekar	10.87	33	3.0
İş	Çalışan	3.20	3	0.9
	Çalışmayan	10.23	47	4.6
İntihar girişimi	Var	3.06	13	4.3
	Yok	9.48	35	3.7
Sigara	Var	5.54	29	5.2
	Yok	8.01	22	2.7
Obezite	Var	3.4	14	4.1
	Yok	8.8	35	4.0
Ailede psikoz	Var	3.40	12	3.5
	Yok	9.89	39	3.9
Ailede DM	Var	2.31	8	3.5
	Yok	7.67	25	3.3
Ailede obezite	Var	3.78	15	4.0
	Yok	6.34	18	2.8
Ailede hipertansiyon	Var	3.92	10	2.6
	Yok	6.0	22	3.7

HS: Hastalık süresi, DM: Diyabetes mellitus

5. TARTIŞMA

321'i erkek, 185'i kadın toplam 506 hastadan oluşan çalışma grubumuzda, 10 yılın sonunda 54 (%10.6) kişinin öldüğü bulundu. Ölenlerin yaş ortalaması 53'tü. Çalışmadaki hastaların ölüm riskinin topluma göre 3.7 kat fazla olduğu, erkeklerin, sigara içenlerin, çalışmayanların, yaşı ileri olanların, hastalığı geç başlayanların, hastalık süresi 5 yıldan uzun olanların, evlilerin, ailede obezite öyküsü olanların ölüm riskinin daha fazla olduğu bulundu. SÖH erkeklerde 3.9, kadınlarda 3.3, genelde ise 3.7 olarak bulundu.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu da sigara içenlerde içmeyenlere göre yaşam beklentisinin yaklaşık 12 yıl daha kısa olması ve erkeklerde kadınlara göre yaşam beklentisinin 11 yıl kısa olmasıydı. Her iki bulgudaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun yanında benzer yaş grubundaki kontrol grubunda beklenen yaşam süresi 82.1 yıl, erkeklerde 79.4 yıl, kadınlarda 85.2 yıl iken,¹³⁹ hastalar arasında yaşam beklentisi toplamda 73.4 yıl, erkeklerde 66.6 yıl, kadınlarda 77.5 yıl olarak bulundu. Beklenen yaşam süresi hasta grubu genelinde yaklaşık 9 yıl, erkeklerde 13 yıl, kadınlarda ise yaklaşık 8 yıl daha kısaydı.

Yapılan Cox regresyon analizi sonucu ölüm riskinin, sigara içenlerde içmeyenlere göre yaklaşık 2 kat, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 3 kat, çalışmayanlarda çalışanlara göre 3.5 kat arttığı bulundu. Kayıttaki hasta yaşındaki artış ölüm riskini 1.1 kat artırırken, hastalığın başlangıç yaşındaki artış ölüm riskini 1.04 kat azaltıyordu, bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda her ne kadar ölüm nedenleriyle ilgili kapsamlı bilgi olmasa da eş tanı veya ölüm nedeni bilinen 16 hastanın 9'unda kanser olması dikkat çekiciydi.

5.1. Ölüm Oranları

Çalışmamızda şizofreni hastaları arasında ölüm riskinin topluma göre 3.7 kat fazla olduğu bulundu. SÖ kadınlarda 3.3 iken erkeklerde 3.9 olarak hesaplandı. Bu konuda karşılaştırma yapılabilecek ülkemizde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece bir tıpta uzmanlık tez çalışmasında 10 yıllık izlem sonunda 75 hastanın 5'inin öldüğü belirtilmiş, ülkedeki kaba ölüm hızına göre şizofreni hastalarının 1.25 kat daha fazla öldüğü belirtilmiştir.¹³⁴ Bu oran hem literatüre hem de bizim bulgumuza göre düşük bir orandır. Literatürde bu konuda bizim çalışmamızla uyumlu bulgular olduğu gibi, daha yüksek oranlar da yer almaktadır. 34 çalışmanın dahil edildiği, 2018 yılında yayınlanan şizofreni ve diğer psikotik bozukluklardaki artmış ölüm riskiyle ilgili bir meta analiz çalışmasında standart ölüm hızlarının (SÖH) oldukça heterojen dağıldığı, büyüklüğün 1.9-5 arasında değiştiği, ortalamasının 3.09 olduğu, kadınlarda 2.98 iken erkeklerde 3.2 olduğu belirtilmiştir.¹³⁷ Tanskenan ve ark.²¹ tarafından yapılan ulusal izlem çalışmasında SÖH toplamda 2.7, erkeklerde 2.8, kadınlarda 2.6 olarak bildirilmiştir. Olfson ve ark.²² ABD'de Medicaid programı üzerinden yaptığı, 1 138 853 şizofreni hastasının 2001-2007 yılları arasında ölüm oranları çalışmasında toplamda SÖH 3.7 erkeklerde 3.3 kadınlarda 4.3 olarak bulunmuştur.

Crump ve ark.⁶³ yaptığı çalışmada ise şizofreni hastalarının topluma göre 2-3 kat daha fazla öldüğü belirtilmiştir. Başka bir çalışmada şizofreni hastaları arasında SÖH toplamda 2.89, erkeklerde 2.94, kadınlarda 2.83 olarak bildirilmiştir.¹³⁸ Şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımının ölüm riskine etkisini araştıran ilk epizot şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada da 5 yıllık takip sonunda erkeklerin %6.2, kadınların %3.6 oranında öldüğü ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir.¹⁰¹ Çalışmamızda erkeklerin ölüm riskinin kadınlardan daha fazla olduğu bulundu, bu durum hem güncel metaanaliz sonuçlarıyla hem de diğer çalışmalarla uyumluydu.^{21,137,138} Kadınlarda ölüm riskinin daha fazla olduğu belirtilen çalışmada²² bunun nedenleriyle ilgili bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca bu çalışma 2015 yılında yayınlanmasına rağmen 2001-2007 yılları arasındaki verilerle yapılmıştır.

5.2. Beklenen Yaşam Süresi

Bunun yanında benzer yaş grubundaki kontrol grubunda beklenen yaşam süresi 82.1 yıl, erkeklerde 79.4 yıl, kadınlarda 85.2 yıl iken¹³⁶, hastalar arasında yaşam beklentisi toplamda 73.4 yıl, erkeklerde 66.6 yıl, kadınlarda 77.5 yıl olarak bulundu. Ölen hastaların yaş ortalaması genelde 53, erkeklerde 51, kadınlarda 58 idi. Ülkemizde şizofreni hastalarının ölüm nedenleriyle ilgili yapılan 2 çalışmada ise ortalama ölüm yaşı yaklaşık 56 ve yaklaşık 59 olarak belirtilmiştir. Beklenen yaşam süresi hasta grubu genelinde yaklaşık 9 yıl, erkeklerde 13 yıl, kadınlarda ise yaklaşık 8 yıl daha kısaydı. Şizofreni hastaları arasında beklenen yaşam süresi ile toplumdaki beklenen yaşam süresi arasındaki fark literatürdeki birçok çalışmada gösterilmiştir. Şizofreni hastaları arasında beklenen yaşam süresindeki azalmayla ilgili çalışmaların metaanalizinde beklenen yaşam süresinin topluma göre 13-15 yıl daha kısa olduğu, erkeklerde beklenen yaşam süresindeki kısalmanın kadınlardan daha fazla olduğu belirtilmiştir.¹⁷ Aynı meta analizde erkeklerde beklenen yaşam süresi ortalama 59.3, kadınlarda ortalama 67.6, tüm hastalar arasında 62.6 olarak bulunmuştur.¹⁷ Bizim çalışmamızda da erkeklerde beklenen yaşam süresi kadınlardan daha kısaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

İsveç'te yapılan şizofreni hastalarında ek tanı ve ölümün araştırıldığı bir kohort çalışmasında erkeklerin 15 yıl, kadınların 12 yıl daha erken öldüğü belirtilmiştir.⁶³ Finlandiya'da yapılan şizofreni hastalarındaki ölümle ilgili 30 yıllık izlem çalışmasında izlemin başlangıcında

topluma göre şizofreni hastalarının 13 yıl daha erken öldüğü bulunurken, izlemin sonunda bu fark 7.4 yıla düştüğü bulunmuştur.²¹ Çalışmamızda genel toplum ile şizofreni hastaları arasında beklenen yaşam süresinin diğer çalışmalardan daha kısa olmasının bir nedeni hastaların çoğunun kronik hasta olması, hastalık süresinin ortalama 22 yıl olması olabilir. Çünkü şizofreni hastalarında ilk tanı sonrası intihar gibi doğal olmayan sebeplerle ölüm oranı artmıştır ve zamanla bu oran azalmaktadır.¹³⁹ Dolayısıyla çalışmaya dahil edilen hastalarının çoğunun kronik olması demek erken yaşta ölen hastaları kaçırdığımız anlamına gelmekte ve bu da beklenen yaşam süresinin daha uzun çıkmasına yol açmakta olabilir. Diğer bir neden de beklenen yaşam süresi veya şizofreni hastalarındaki yaşam süresinin daha kısa olduğunu söyleyen çalışmalar arasındaki yöntemsel farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir, bazı çalışmalarda beklenen yaşam süresi olarak ortalama ölüm yaşı kullanılmıştır.²¹ Örneğin ülkemizde 2018 yılı için toplumda beklenen yaşam süresi 78.3 iken aynı yıl toplumda gerçekleşen ölümlerin ortalama yaşı 69'dur.¹³⁶ Sonuç olarak ortalama yaşam süresiyle beklenen yaşam süresi farklı kavramlardır ve çalışmalarda kullanıldıkları duruma göre farklı sonuçlar elde edilecektir. Ancak sonuç olarak ortalama yaşam süresinde beklenen yaşam süresi de şizofreni hastaları arasında topluma göre daha kısaydı.

5.3. Sigara

Çalışmada tüm hastaların %41'inin sigara içtiği, ölenler arasında günlük içilen ortalama sigara sayısının 23, sağ kalanlar arasında ise 11 olduğu, aradaki farkın anlamlı olduğu ($p=0.003$) bulundu. Aynı zamanda sigara içen şizofreni hastalarındaki ölüm riskinin topluma göre 5 kat daha fazla olduğu, şizofreni hastaları arasında sigara içmenin de ölüm riskini yaklaşık 2 kat artırdığı bulundu. Sigara içen şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresinin sigara içmeyenlere göre 12 yıl kısaldığı, bu farkın istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu bulundu. Aslında şizofreni hastaları arasında sigara içme yaygınlığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Ülkemizde şizofreni hastaları arasında sigara içme yaygınlığı %57¹⁴⁰ ve %51⁷⁹ olarak bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında sigara içme ve ölüm riskinin araştırıldığı, 1213 katılımcıdan oluşan bir çalışmada hastaların %55'inin sigara içtiği bulunmuştur.¹⁰⁴ Klozapin kullanımı ve sigara içmenin KVH gelişimi üzerine etkisini araştıran 20 yıllık bir izlem çalışmasında da sigara içme yaygınlığı %55 olarak belirtilmiştir, aynı çalışmada sigara içmenin KVH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.¹⁴¹ Çalışmamızdaki sigara verileri retrospektif kayıtlardan elde edildiği için bu oran düşük

çıkmiş olabilir. Çalışmamızın sonucunda sigara içen şizofreni hastalarında ölüm riskinin yaklaşık 2 kat arttığı bulundu. Bu sonuç Kelly ve ark.¹⁰⁴ şizofreni hastaları arasında sigara içenlerde ölüm riskinin 2.1 kat arttığı, Brown ve ark.¹³⁸ sigara içen şizofreni hastalarında içmeyenlere göre ölüm riskinin 2 kat daha fazla olduğu bulgusuyla uyumludur.

Bir çalışmada şizofreni hastalarında artmış ölümlle ilgili en güçlü, değiştirilebilir faktörün sigara kullanımı olduğu, sigara içiminin ölüm riskini yaklaşık 5 kat artırdığı belirtilmiş ve ölüm riskini azaltmak için sigarayı bırakmanın acil öncelik olduğu vurgulanmıştır.²⁰ Yakın tarihte yapılan, sigara içen şizofreni hastalarıyla şizofreni tanısı olmayan, sigara içen kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada sigara içen şizofreni hastalarında DM, hiperlipidemi, obezite, alkol kötüye kullanımı, konjestif kalp yetmezliği (KKY), ilaç kötüye kullanımı tanılarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede fazla olduğu bulunmuş. Aynı çalışmada sigara içen şizofreni hastalarının çoğunun tek yaşayan ve düşük sosyoekonomik seviyede olan kişiler olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁹ Sigara içenler arasında ölüm riskinin 19-34 yaş aralığında sigara içmeyenlerden farklı olmadığı, risk artışının 35-54 yaş aralığından itibaren başladığı, bu durumun sigaranın zararlı, birikici etkilerinin zamanla artmasına bağlanmıştır. Günlük içilen sigara miktarı arttıkça da ölüm riski artmaktadır. Sigara içen şizofreni hastaları arasında en sık ölüm nedeni KVH olarak bildirilmektedir.¹⁰⁴

Çalışmalar şizofreni hastaları arasında her bir sigarada alınan nikotinin daha fazla olduğunu,¹⁴² şizofreni hastaları arasında nikotin bağımlılığının daha fazla olduğunu,^{143,144} şizofreni hastalarının sigara bırakma programlarına daha az katıldıklarını¹⁴⁵ göstermektedir. Bu yüzden şizofreni hastalarında sigara içme yaygınlığı topluma göre daha yüksek seyretmekte ve olumsuz etkileri daha fazla olmaktadır. Çalışmadaki hastalar arasında sigara içme yaygınlığının beklenenden düşük olmasına rağmen sigara içiminin şizofreni hastaları arasında ölüm riskini yaklaşık 2 kat artırması, genel topluma göre ise ölüm riskini 5 kat artırması dikkat çekicidir.

5.4. Obezite

Çalışmada sağ kalanların BKG ortalaması 27, ölenlerinki ise 28 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.196). Tüm hastalar arasında obezite yaygınlığı % 28, ölen/sağ

kalan gruplar arasındaki obezite yaygınlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.514$). BKG Cox regresyon analizine dahil edildiğinde de ölüm/sağ kalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Beklenen yaşam süresi açısından bakıldığında obezite olanlarda beklenen yaşam süresi 71 yıl, olmayanlarda ise 70 yıl olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.905$). SÖH açısından bakıldığında topluma göre, obezitesi olan şizofreni hastalarında ölüm riskinin 4.1 kat, obezitesi olmayanlarda ise 4 kat daha fazla öldüğü görüldü. Şizofreni hastaları arasında obezite veya fazla kilolu olma yaygınlığının % 40-60 olduğu, metabolik değişikliklerin hastalığın erken evrelerinde başladığı, tekrarlayan psikotik ataklarla birlikte yaygınlığının arttığı bilinmektedir.⁷⁷ Şizofreni hastalarında obezite ve fazla kilolu olma oranının topluma göre daha yüksek olma nedeninin günde alınan kalori miktarıyla ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Şizofreni hastaları arasında günlük alınan kalori miktarının şizofreni tanısı olmayan obezlerden farklı olmadığı, bu durumun şizofreni hastalarında fiziksel hareket kısıtlılığının daha fazla olması ve antipsikotiklerin metabolik yan etkilerinden kaynaklandığı belirtilmiştir.¹⁴⁶ Obezitenin KVH riskini artırdığı bilinmesine rağmen, ölüm riskinde obezitesi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Obezitenin, BKG yüksekliğinin şizofreni hastalarında ölüm riski için bir belirteç olmadığı, ölen ve sağ kalan hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı önceki çalışmalarda da gösterilmiştir.¹⁴⁷

5.5. Diğer Demografik Değişkenler

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların % 76.2'si çalışmıyordu veya emekliydi. % 23.8'i ya çalışıyordu veya öğrenciydi. Sağ kalım açısından çalışan/çalışmayan grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar mevcuttu ($p<0.001$). Aynı zamanda çalışmayan şizofreni hastalarının çalışanlara göre ölüm riskinin 3.5 kat arttığı bulundu. Beklenen yaşam süresi çalışmayan grupta 72.59 iken çalışan grupta 74.38 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.104$). Çalışanlar arasında SÖH 0.9 iken çalışmayanlar arasında 4.6 idi. Yani çalışan şizofreni hastalarında ölüm riski toplumun genelinden daha düşükken, çalışmayan şizofreni hastalarındaki ölüm riski topluma göre 4.6 kat daha fazlaydı.

Daha önce yapılan çalışmalarda şizofreni hastaları arasında ölüm riskinin işsiz, evli olmayan ve düşük sosyoekonomik seviyedeki kişilerde daha fazla olduğu ancak bu riskin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.¹³⁸ Hindistanda yapılan, ölen 53 şizofreni hastasının

özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada hastaların az bir kısmının (%32.1) çalıştığı, yaklaşık %72'sinin evli olduğu, sosyoekonomik düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur.¹⁴⁸ Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızı destekler nitelikte ancak bunun aksini söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin Finlandiya'da ilk epizot şizofreni hastalarıyla yapılan 5 yıllık bir izlem çalışmasında ilk epizot şizofreni hastalarının 5 yıl içinde %50.2'sinin malulen emekli olduğu, emekli maaşı alanlarda intihar ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu bulunmuş, bu durumun sağlık hizmetlerinden daha iyi yararlanmayla da ilişkili olabilir denilmiştir.¹⁰¹ Aynı zamanda İsveç'te yapılan ve şizofreni hastalarında ek tanı, ölüm riski ve beklenen yaşam süresini araştıran bir çalışmada ölüm ile çalışan ve kadın olmak arasında güçlü bir ilişki saptanmış ve malulen emekli olmanın ciddi ruhsal hastalıklarla başa çıkmak için iyi bir yöntem olabileceği belirtilmiştir.⁶³

İsveç ve Finlandiya gibi sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde emekli olmak şizofreni hastaları için koruyucu olabilir ancak ülkemiz veya Hindistan gibi sosyoekonomik seviyesi düşük toplumlarda emekli olmak hastalar için ayrı bir refah göstergesi değildir. Bunun yanında ülkemizde korumalı iş yeri olmadığı için çalışan hastaların hastalık şiddeti daha düşük, görece olarak yaşam kalitesi çalışmayanlara göre daha yüksektir. Bu durum çalışan hastalarda genel sağlık hizmetlerini daha etkin kullanma, öz bakım becerilerinde artma ve ölüm riskinde azalmayla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda dikkat çekici başka bir sonuç da ilk bulgulara göre evlilerin evli olmayanlardan daha fazla ölmesiydi. Çalışmamızdaki medeni durumu bilinen katılımcıların %20'si evli, %80'i evli değildi. Evli olanlarla olmayanlar açısından Ki Kare testi sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0.004$). Ancak Cox Regresyon analizi sonucunda medeni durumun ölüm/sağ kalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir farkı olmadığı görüldü ($p=0.226$). Beklenen yaşam süresi de evliler arasında 69 yıl, evli olmayanlar arasında 75 yıl olarak bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.913$).

Şizofreni hastalarında evli ya da bekar olmanın mortalite üzerine etkisiyle ilgili pek fazla yayın olmasa da şizofreni hastalığında evli olmanın olumlu gidiş göstergesi olduğu bilinmektedir.¹⁴⁹ Diğer yandan 20 yıllık bir izlem çalışmasında mortalite açısından evli olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.¹³⁸ Bizim çalışmamızın ilk bulgularında evlilerde ölüm riskinin daha fazla olduğu bulursa da

regresyon analizi sonucu bunun anlamsız olduğu gösterilmiştir. İlk değerlendirmede evli olanlarla olmayanlar arasındaki belirgin farkın nedeni gruplar arasındaki diğer farklılıkların karıştırıcı etkisi olabilir. Çünkü ölüm/sağ kalım grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanan hastalığın başlangıç yaşı ve kayıttaki hasta yaşı evli olanlarla olmayanlar arasında belirgin farklıydı. Evli olanlarda hastalığın başlangıç yaş ortalaması 30, kayıttaki hasta yaşı ortalaması 42 iken evli olmayanlarda hastalığın başlangıç yaş ortalaması 22, kayıttaki hasta yaşı 32'ydi. Dolayısıyla evli olanlarda hastalığın başlangıç yaşı ve ortalama hasta yaşı daha büyüktü ve bu iki veri de ölüm için risk faktörü olarak saptanmıştı zaten çalışmamızda.

Çalışmamızda hastaların çalışmaya dahil edildiği yaş (kayıttaki hasta yaşı) ve hastalığın başlangıç yaşıyla ilgili ölen ve sağ kalan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar mevcuttu. Kayıttaki hasta yaşı ölen hastalar arasında ortalama 46.55, sağ kalanlar arasında 33.42 olarak bulundu, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Hastalığın başlangıç yaşı da ölen hastalar arasında ortalama 26.94, sağ kalanlar arasında 24 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.008$). Cox regresyon analizi sonucu da kayıttaki hasta yaşındaki artışın ($HR = 1.110$) istatistiksel gücü düşük de olsa ölüm riskini artırdığı bulundu. Hastalığın başlangıç yaşındaki artışın ($HR = 1.04$), istatistiksel gücü düşük de olsa ölüm riskini azalttığı bulundu.

Şizofreni hastalarında ölüm oranını etkileyen faktörlerle ilgili bir çalışmada 11 yıllık izlem sonunda ölen hastaların yaş ortalamasının 48.9, hayatta kalanların ise 41.9 olduğu ve her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu, ileri yaştan ölüm için risk faktörü olduğu belirtilmiştir.²⁰ Bu bulgu bizim çalışma sonucumuzla da uyumludur. Hastalığın başlangıç yaşının ileri olması şizofrenide olumlu prognostik belirteç olarak bilinmektedir.¹⁴⁹ Bizim çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşındaki artışın, etki gücü düşük de olsa ölüm riskini azalttığı bulundu. Şizofreni hastalarında dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı ölüm için risk faktörlerini araştıran bir çalışmada, ölen hastalarda şizofreni başlangıç yaş ortalaması 25.6, sağ kalanlarda 28.3 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁰ Bu çalışmanın sonucu da bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumluydu.

Eğitim durumu açısından ilk değerlendirmede başarıyla bitirdikleri eğitim yılı ortalaması ölenlerde 7.53, sağ kalanlarda 8.99 olarak bulundu. Eğitim durumu cox regresyon analizine dahil edildiğinde etkisini kaybetmişti. Bu durum literatürdeki çalışmalarla da uyumluydu.²⁹

Ailede obezite, DM, HT, psikoz öyküsü ve geçmişte intihar girişimi öyküsü açısından ölüm/sağ kalım, beklenen yaşam süresi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

506 hastanın 10 yıl sonundaki ölüm oranlarının toplumun ölüm oranlarıyla karşılaştırıldığı, sosyoekonomik ve klinik verilerin ölüm/sağ kalım ve yaşam beklentisi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmamız ülkemizdeki şizofreni hastalarıyla ilgili önemli veriler ortaya koymuştur.

Çalışmanın sonunda, 10 yılda hastaların %10.6'sının öldüğü, şizofreni hastalarının ölüm oranlarının topluma göre yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu, sigara içen şizofreni hastaları arasında ölüm riskinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu, erkeklerde ölüm riskinin kadınlardan daha fazla olduğu, çalışmayan şizofreni hastalarının çalışanlara göre ölüm riskinin daha fazla olduğu, şizofreni hastalarında beklenen ortalama yaşam süresinin 73 yıl olduğu, bu sürenin toplumda beklenen yaşam süresinden 9 yıl daha kısa olduğu, şizofreni tanısı olan erkeklerde beklenen yaşam süresinin 66 olduğu, şizofreni tanısı olan kadınlarda beklenen yaşam süresinin 77 olduğu, erkeklerde beklenen yaşam süresinin kadınlara göre 11 yıl daha kısa olduğu, sigara içen şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresinin içmeyenlere göre 12 yıl daha kısa olduğu gösterildi.

6.2. Öneriler

Ölüm Riskini Azaltmak için Ne Yapılabilir?

Şizofreni veya ciddi ruhsal hastalığı olan bireyler arasında ölüm riskinin topluma göre daha yüksek olduğu, ölüm yaşının daha küçük olduğu bilinmektedir. Bu durumun düzeltilmesi için gerekli adımlar birkaç başlık altında toplanabilir;

- Birinci olarak öncelikle sigara gibi şizofreni hastalarında ölüm riskini artırdığına kuşku olmayan bir etkenin şizofreni hastaları arasında kullanım oranının azaltılmasına yönelik önlemler alınması. Çünkü yukarıda da bahsedildiği gibi sigara içmenin KVH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmekte¹⁴¹ ve şizofreni hastalarında artmış ölüm oranlarıyla ilgili en güçlü değiştirilebilir risk faktörünün sigara olduğu,²⁰ ölüm riskindeki artışın günlük içilen sigara sayısı ile bile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.¹⁰⁴ Bunun yanında şizofreni hastalarının sigara bırakma programlarına daha az katıldıkları da bilinmektedir.¹⁴⁵ Bu

yüzden öncelikle şizofreni hastalarında sigara kullanımını azaltmaya dönük çalışmaların artırılması önem arz etmektedir.

- İkincisi, tedavi uyumu kötü olan hastalarda ölüm riski daha fazla olduğu için hastaların tedaviye uyumunun artırılması. Şizofreni hastalarında antipsikotik tedavinin, hem ölüm riskini hem de sistemik inflamasyonu azalttığı, dolaşım sistemiyle ilişkili erken ölüm riskini azalttığı, tedavi uyumunun iyi olmasının hastalarda ölüm riskini azalttığı bilinmektedir.¹⁵⁰
- Üçüncüsü, ilk tanıdan itibaren destek ve bakımın sürekliliğinin sağlanması. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda ilk atak sonrası intihar riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu dönemde bakıcı veya aile desteğinin ölüm riskini azalttığı belirtilmektedir.¹⁵¹ İlk epizot şizofreni hastalarında tanı sonrası ilk yıl en yüksek olmak üzere ilk 3 yılda ölüm riskinin en yüksek olduğu, en sık ölüm nedeninin intihar olduğu, 3 yıldan sonra bu riskin azaldığı bilinmektedir. Bu yüzden özellikle ilk tanı sonrası 1-2 yıl dikkatli olmak gerekmektedir.^{139,152} Erkek cinsiyet, eşlik eden madde kullanım bozukluğu olması, yakın zamanda yatarak tedavi görme öyküsünün olması, daha önce kendine zarar verme davranışı olanlarda intihar riski açısından daha dikkatli olunması gerekmektedir.¹⁵² Aynı zamanda hem ilk epizot hem kronik şizofreni hastalarıyla yapılan izlem çalışmalarında ölüm için en riskli grubun hiç antipsikotik almayan grup olduğu belirtilmektedir.⁸⁸ Şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi eksikliğinin ölüm riskini artırdığı belirtilmiştir.⁶³
- Dördüncüsü, tedavi ret ile hastaneden taburculukların azaltılması. Tedavi ret ile hastaneden ayrılan şizofreni hastalarında kaza, intihar gibi doğal olmayan ölüm nedenlerine bağlı ölümün daha sık olduğu, bu hastalarda yeniden hastaneye yatış oranının daha fazla olduğu bulunmuştur.¹⁵³
- Beşincisi, şizofreni tedavisinde en etkili olduğu düşünülen ancak yan etkiler veya başka nedenlerle kullanılması gerekenden daha az kullanılan klozapin tedavisinin tekrar düşünülmesi. Klozapinin şizofreni hastalarındaki ölümlere etkisini araştıran çalışmaların meta analizinde klozapinin ciddi metabolik yan etkilerinin olmasına karşın klozapin kullananlarda ölüm oranlarının diğer antipsikotikleri kullananlardan daha az olduğu bulunmuştur.¹⁵⁴ Klozapin kullanımının şizofreni hastalarındaki ölüme etkisiyle ilgili yapılan 5 yıllık izlem çalışmasında da klozapin kullanımının diğer antipsikotiklere göre tüm ölüm nedenleriyle ilgili koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur.¹⁵⁵
- Altıncısı, psikiyatri dışı sağlık hizmetlerinden, sağlık taramalarından, topluma göre daha az yararlandığı bilinen şizofreni hastalarının, yeterli destek ve hizmet alımının sağlanması,

hekimlerin bu konuda bilgilendirilmesi. Şizofreni hastaları arasında kardiyovasküler nedenlerle ölüm riskinin topluma göre daha yüksek olduğu bilinmesine rağmen bu hastalar arasında KVH nedeniyle hastaneye başvuru sıklığının topluma göre daha az olduğu, şizofreni hastalarının KVH tanısı aldıktan sonra da topluma göre daha sık öldüğü, bu durumun da yetersiz tedavi almalarına bağlı olduğu belirtilmektedir.⁵⁴ Diğer yandan şizofreni tanısı olan kanser hastalarının da topluma göre daha geç tanı aldığı, tedavi hizmetlerinden daha az yararlandığı bildirilmektedir.¹²⁶

- Özetle şizofreni hastalarında genel olarak ölüm oranlarının topluma göre yüksek olduğu, aslında kanser veya kardiyovasküler hastalık gibi hastalıkların sıklığının şizofreni hastalarında topluma göre farklılık göstermese de bu hastalıklara bağlı ölüm sıklığının artmış olması bu hasta grubunda tedavi ile ilgili ciddi sorunlar olduğunu göstermektedir. Bu durum şizofreni hastalarında farkındalığın az olmasına bağlı olarak teşhiste gecikme, tedavi uyumunun az olması, sosyal desteğin az olması gibi nedenlere bağlı olabilir. Şizofreni hastalarında ölüm riskini azaltmak için; hastaların ölüm nedenleri arasında önemli yer tutan hastalıklarda sigara kullanımı anahtar rol oynamaktadır. Hastaların sigara kullanımının önlenmesi veya sigara bırakma ile ilgili çalışmaların artırılması, kardiyovasküler hastalıklar açısından kan basıncı, kan glukoz ve lipid seviyelerinin yakın takibinin yapılması, aynı zamanda davranışçı müdahalelerle kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması gibi müdahalelere ihtiyaç vardır. Aynı zamanda tedavi uyumunun artırılması, erken teşhis ve tedavinin sağlanması da önemli bir faktördür. Çünkü şizofreni hastalarındaki intihara bağlı ölümlerin çoğunluğu ilk tanı aldıktan sonraki yıllarda gerçekleşmekte ve tedavideki gecikme ile intihar riski doğru orantılıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları Ve Güçlü Yanları

Çalışmamız öncelikle Türkiye’de şizofreni hastalarının ölüm oranları ve yaşam beklentisiyle ilgili yapılmış ilk çalışmadır. Örneklem büyüklüğü olarak diğer ülkelerde yapılan ulusal kayıt çalışmalarına göre küçük bir örneklem gibi görünse de örneklemin büyüklüğü ülkemizdeki şizofreni hastalarını temsil edebilecek yeterlilikteydi. Aynı zamanda çalışmamız cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, obezite, sigara kullanımı, medeni durum, çalışma durumu gibi şizofreni hastalarında ölüm riski ve yaşam beklentisi üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olabilecek değişkenlerin etkisiyle ilgili kapsamlı bilgiler sunmaktadır.

Çalışmamızın şizofreni tanısı olmayan bir kontrol grubunun olmaması, hastaların ek tanı ve ölüm nedenleri konusunda yeterli bilgi olmaması, ilk atak şizofreni hastalarında ölüm riski ve nedenlerinin farklılık göstermesine rağmen bu konuda ayrı bir örneklemin olmaması, madde kullanımı açısından hastaların verilerinin olmaması, kullandıkları ilaçlar ve dozları açısından ölüm/sağ kalım karşılaştırmasının yapılmaması, yıllara göre SÖH hesaplanamaması çalışmamızın öne çıkan kısıtlılıklarıdır.



7. ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA 10 YILLIK ÖLÜM ORANLARININ TOPLUMDAKİ ÖLÜM ORANLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve amaç: Şizofreni hastalarında, beklenen yaşam süresinin topluma göre 10-20 yıl kısa olduğu ve ölüm riskinin 2-3 kat fazla olduğu bilinmektedir. Ülkemizde şizofreni hastalarının 10 yıllık takip sırasındaki ölüm oranlarını toplumla kıyaslamayı ve bu hasta grubundaki ölümü yordayabilecek etmenleri saptamayı amaçladık.

Yöntem: Çalışma, kliniğimizde 2004-2008 yılları arasında ayakta veya yatarak tedavi gören, şizofreni tanısı alan hastaların, 2018 yılı sonunda ölüm/sağ kalım açısından kontrol edilmesiyle yapıldı. Kategorik değişkenlerde Ki kare testi, sürekli değişkenlerde T testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı olan değişkenlerle Cox regresyon analizi yapıldı. Aynı zamanda Kaplan Meier yöntemi ile hastalarda beklenen yaşam süresi hesaplandı. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yıllık açıklanan yaş ve cinsiyete göre ölüm hızı kullanılarak toplumdaki beklenen yaşam süresi hesaplandı. Hastalardaki ölüm riskini toplumla karşılaştırmak için hastalardaki gözlenen ölüm oranı beklenen ölüm oranına bölündü, standart ölüm hızı hesaplandı.

Bulgular: Çalışma 506 hasta ile tamamlandı. 10 yıl sonunda 506 hastanın 54'ünün öldüğü (%10.6), ölenlerin yaş ortalamasının 53 olduğu bulundu. Beklenen yaşam süresi erkeklerde 66, kadınlarda 77, sigara içenlerde 65, içmeyenlerde 76 yıl olarak bulundu. TÜİK 2018 yılında kadınlarda beklenen yaşam süresinin 81, erkeklerde 75.6 yıl olduğunu bildirmiştir. Hastalar arasında sigara içenlerde içmeyenlere göre ölüm riskinin yaklaşık 2 kat, erkeklerde kadınlara göre 3 kat, çalışmayanlarda çalışanlara göre 3.5 kat daha fazla olduğu bulundu. Standart ölüm hızı erkeklerde 3.9, kadınlarda 3.3, tüm hastalar arasında 3.7 olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada şizofreni hastalarında ölüm riskinin topluma göre yaklaşık 4 kat fazla olduğu, şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresinin topluma göre daha kısa olduğu, erkeklerde kadınlardan daha kısa olduğu, sigara içenlerde içmeyenlere göre hem yaşam beklentisinin daha kısa olduğu hem de ölüm riskinin daha fazla olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, sigara, standart ölüm hızı, şişmanlık

8. ABSTRACT

COMPARISON OF 10-YEAR MORTALITY RATES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WITH MORTALITY RATES IN THE SOCIETY

Introduction and Purpose: It is known that expected lifetime of patients with schizophrenia is 10-20 years shorter in comparison to the society and risk of death is 2-3 fold higher. We intend to compare mortality rates of patients with schizophrenia in the country during 10-year follow-up and to determine data that may predict death in such group of patients.

Method: The study was carried out by checking patients diagnosed with schizophrenia who were treated on outpatient or inpatient basis from 2004 to 2008 with respect to death/survival at the end of 2018. We used chi-square test for categorical variables and T test for continuous variables. We performed Cox regression analysis with statistically significant variables. At the same time, we calculated life expectancy with the Kaplan Meier method. We calculated life expectancy by using death rate according to annual age and gender released/ announced/ reported by Turkish Statistical Institute (TÜİK). We calculated standard death rate by dividing observed death rate into death rate expectancy.

Findings: The study was completed with 506 patients. We found that, at the end of 10-year, 54 patients out of 506 died (10.6%), average age of the dead is 53. Life expectancy was found to be 66, 77, 65 and 76 years for men, women, smokers and non-smokers, respectively. TÜİK reported life expectancy to be 81 and 75.6 years for women and men in 2018, respectively. We found that among patients, risk of death was approximately 2 fold higher for smokers in comparison to non-smokers, 3 fold higher in men in comparison to women and 3.5 fold higher for non-workers in comparison to working people. Standard death rate was found to be 3.9, 3.3 and 3.7 for men, for women and among all patients, respectively.

Conclusion: The study found that risk of death is approximately 4 fold higher among patients with schizophrenia in comparison to the society, life expectancy for schizophrenia patients is shorter in comparison to the society, shorter for men in comparison to the women, life expectancy is shorter and risk of death is higher for smokers in comparison to non-smokers.

Keywords: Schizophrenia, smoking, standard mortality rate, obesity

9. KAYNAKLAR

- 1-Işık E, U Işık. Şizofreni. Işık E, Taner E, Işık U (editörler). Güncel Klinik Psikiyatri kitabı (2. Baskı). Ankara, Asimetrik Paralel, 2008:81-115.
- 2-Andreasen NC, Black DW. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. Introductory Textbook of Psychiatry (4. Baskı). Washington, American Psychiatric Publishing, 2006:
- 3-Mc Grath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
- 4-Simione JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990—2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry.* 2015;15:193.
- 5- Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Turk Psikiyatri Derg.* 2011;22(1):40-52.
- 6- Binbay T, Alptekin K, Elbi H ve ark. Lifetimes prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of İzmir, Turkey. *Turk Psikiyatri Derg.* 2012;23(3):149-60.
- 7- Binbay T, Arik Binbay D, Elbi H, Alptekin K. Admission based prevalence schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar I disorder in catchment area in Sinop, Turkey. *Turk Psikiyatri Derg.* 2016;27:151-60.
- 8-Katschnig H. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102(Suppl 407):33-37.
- 9-Bobes J, Gonzales MP. Quality of Life in schizophrenia. Katsching H, Freeman H, Sartorius N, Ed. *Quality of Life in Mental Disorders.* 1. Baskı. England: John Wiley&Sons 1997:165-178.
- 10-.Katschnig H. How useful is the concept of quality of life in psychiatry. Katschnig H, Freeman H, Sartorius N, Ed. *Quality of Life in Mental Disorders,* 2.baskı. England: John Wiley&Sons. 2005:3- 16.
- 11-Huppert JD, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE. Quality of life in schizophrenia: Contributions of anxiety and depression. *Schizophr Res.* 2001;51(2-3):171-80.

- 12- Kurtz MM, Gagen E, Rocha NB, Machado S, Penn DL. Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: a critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clin Psychol Rev.* 2016;43:80-9.
- 13- Kortrijk HE, Mulder CL, Gaagd M, Wiersma D. Symptomatic and functional remission and its associations with quality of life in patients with psychotic disorder in Assertive Community Treatment teams. *Comprehensive Psychiatry.* 2012;53:1174–1180
- 14- Aydın E, Vaka Yönetiminin Şizofreni Hastalarının Klinik Belirtileri, Sosyal İşlevselliği Ve Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri, 2016, [www. Tez.yok.gov.tr](http://www.tez.yok.gov.tr)
- 15- Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K ve ark. 11-year followup of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Lancet.* 2009;374:620–627.
- 16-. Laursen TM, Wahlbeck K, Hallgren J, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One.* 2013;8(6):e67133.
- 17- Hjorthøj C, Støurup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:295–301.
- 18-Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:425-48
- 19- Heila H, Haukka J, Suvisaari J, Lonnqvist J. Mortality among patients with schizophrenia and reduced psychiatric hospital care. *Psychol Med.* 2005;35:725–732.
- 20-Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Schroeder J, Khushalani S, Yolken R. Mortality in schizophrenia: clinical and serological predictors. *Schizophr Bull.* 2014;40(4):796-803.
- 21-Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138:492–499.
- 22- Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatr.* 2015;72 (12):1172–1181.
- 23-Ko SY, Tsai HC, Chi MH ve ark. Higher mortality and years of potential life lost of suicide in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018;270:531-537.
- 24-Seeman MV. Schizophrenia mortality: barriers to progress. *Psychiatr Q.* 2019;90(3):553-563.
- 25- Piotrowski P, Gondek TM, Króllicka-Deręowska A, Misiak B, Adamowski T, Kiejna A. Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies.

Psychiatr Danub. 2017;29(2):108-120.

26- Laursen TM. Causes of premature mortality in schizophrenia: a review of literature published in 2018. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(5):388-393.

27- İpekçioğlu D, Kök Kendirlioğlu B. Physical comorbidity and causes of death among schizophrenia patients: a retrospective descriptive study. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2019;15:103-9.

28- Delibaş DH, Şimşek Y, Kılıç C ve ark. Toplum ruh sağlığı merkezinde tedavi gören hastalarda mortalite nedenlerinin araştırılması: çok merkezli kayıt tarama çalışması, *Türk Psikiyatri Dergisi* 2019;30:ek sayı 2

29- Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25:83–88.

30- Azad MC, Shoesmith WD, Al Mamun M ve ark. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2016;19:28–36.

31- Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132:144–57.

32- Suvisaari J, Keinänen J, Eskelinen S, Mantere O. Diabetes and schizophrenia. *Curr Diab Rep*. 2016;16:16.

33- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S ve ark. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010;123:225–33.

34- Young SL, Taylor M, Lawrie SM. “First do no harm”: a systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2015;29:353–62.

35- Leung JYT, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CCY. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 2012;135:113–22.

36- Poirier MF, Canceil O, Baylé F ve ark. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:529–37.

37- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA*. 2000;284:2606–10.

- 38- Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016;51:129–40.
- 39- Hjorthøj C, Østergaard MLD, Benros ME ve ark. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry.* 2015;2:801–08.
- 40- Stubbs B, Williams J, Gaughran F, Craig T. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016;171:103–09.
- 41- Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res.* 2013;47:197–207.
- 42- Fleury MJ, Grenier G, Bamvita JM, Caron J. Professional service utilisation among patients with severe mental disorders. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:141.
- 43- Malan-Müller S, Kilian S, van den Heuvel LL ve ark. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;170:1–17.
- 44- Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK ve ark. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am J Hum Genet.* 2013;92:197–209.
- 45- Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H ve ark. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med.* 2012;42:2275–2285.
- 46- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I ve ark. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol.* 2007;21:357–373.
- 47- De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135– 157.
- 48- Saarni SE, Saarni SI, Fogelholm M ve ark. Body composition in psychotic disorders: a general population survey. *Psychol Med.* 2009;39:801–810.
- 49- Morgan V, McGrath J, Jablensky A ve ark. Psychosis prevalence and physical, metabolic and cognitive co-morbidity: data from the second Australian national survey of psychosis. *Psychol Med.* 2014;44(10):2163–2176.

- 50- Kisely S, Crowe E, Lawrence D. Cancer-related mortality in people with mental illness. *JAMA Psychiatr.* 2013;70 (2):209–217.
- 51- Lesage A, Rochette L, Emond V ve ark. A surveillance system to monitor excess mortality of people with mental illness in Canada. *Can J Psychiatry.* 2015;60(12):571–579
- 52- Popovic D, Benabarre A, Crespo J ve ark. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(6):418–426.
- 53- Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J ve ark. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One.* 2013;8:e55176.
- 54- Westman J, Eriksson SV, Gissler M. Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(5):519–527.
- 55- Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res.* 2013;47(11):1549-56.
- 56- Deuschle M, Paul F, Brosz M ve ark. Assessment of cardiovascular disease risk in patients with schizophrenia spectrum disorders in German psychiatric hospitals: results of the pharmacoepidemiologic CATS study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48:1283–1288.
- 57- Gardner-Sood P, Lally J, Smith S ve ark. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPaCT randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2015;45(12):2619-29.
- 58- Olsson E, Westman J, Sudic Hukic D ve ark. Diabetes and glucose disturbances in patients with psychosis in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000120.
- 59- Gutiérrez-Rojas L, Pulido S, Azanza JR ve ark. Risk factor assessment and counselling for 12 months reduces metabolic and cardiovascular risk in overweight or obese patients with schizophrenia spectrum disorders: the CRESSOB study. *Actas Esp Psiquiatr.* 2016;44(1):20-9.
- 60- Smith DJ, Langan J, McLean G, Guthrie B, Mercer SW. Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;17:3(4). pii: e002808

- 61- Docherty M, Stubbs B, Gaughran F. Strategies to deal with comorbid physical illness in psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2016;25(3):197-204.
- 62- Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:273060
- 63- Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(3):324-33.
- 64- Acharya T, Acharya S, Tringali S, Huang J. Association of antidepressant and atypical antipsychotic use with cardiovascular events and mortality in a veteran population. *Pharmacotherapy.* 2013;33:1053–1061.
- 65- Hsieh PH, Hsiao FY, Gau SS, Gau CS. Use of antipsychotics and risk of cerebrovascular events in schizophrenic patients: a nested case-control study. *J Clin Psychopharm.* 2013;33:299–305.
- 66- Shulman M, Miller A, Misher J, Tentler A. Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 2014;7:489–50.
- 67- Suvisaari J, Partti K, Perala J ve ark. Mortality and its determinants in people with psychotic disorder. *Psychosom Med.* 2013;75:60–67.
- 68- Al-Amin MM, Nasir Uddin MM, Mahmud Reza H. Effects of antipsychotics on the inflammatory response system of patients with schizophrenia in peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Psychopharm Neu.* 2013;11:144–151.
- 69- Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y ve ark. Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem.* 2011;11:565–574.
- 70- Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Diabetes and schizophrenia – effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117(5):342–7.
- 71- Brink M, Green A, Bojesen AB, Lamberti JS, Conwell Y, Andersen K. Excess medical comorbidity and mortality across the lifespan in schizophrenia: a nationwide Danish register study. *Schizophr Res.* 2018;206:347-354.
- 72- Holt RIG. Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: an update for psychiatrists. *Br J Psychiatry.* 2004;184(Supplement):55–63

- 73- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:561–566.
- 74- Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC ve ark. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res*. 2006;86:15–22.
- 75- Wu CS, Gau SS. Association Between Antipsychotic Treatment and Advanced Diabetes Complications Among Schizophrenia Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):703-11.
- 76- Wu CS, Gau SS, Lai MS. Complications and mortality in patients with schizophrenia and diabetes: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*. 2015;207:450–457.
- 77- Minichino A, Ando A, Francesconi M, Salatino A, Delle Chiaie R, Cadenhead K. Investigating the link between drug-naïve first episode psychoses (FEPs), weight gain abnormalities and brain structural damages: relevance and implications for therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;77:9–22.
- 78- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC ve ark. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005;80(1):19-32.
- 79- Cerit C, Ozten E, Yildiz M. The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg* 2008;19:124-132.
- 80- Sarısoy G, Böke Ö, Öztürk A, Akkaya D, Pazvantoğlu O, Şahin AR. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığının sosyodemografik ve klinik özelliklerle ilişkisi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2013;26:267-275.
- 81- Yoca G, Şizofreni Ve Metabolik Sendrom: İzlem Çalışması. 2015. www.tez.yok.gov.tr
- 82- Druss BG, Chwastiak L, Kern J, Parks JJ, Ward MC, Raney LE. Psychiatry's role in improving the physical health of patients with serious mental illness: a report from the American Psychiatric Association. *Psychiatr Serv*. 2018;69:254–6.
- 83- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360:225–235.

- 84- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening overtime? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123–1131.
- 85- Baxter AJ, Harris MG, Khatib Y, Brugha TS, Bien H, Bhui K. Reducing excess mortality due to chronic disease in people with severe mental illness: meta-review of health interventions. *Br J Psychiatry*. 2016;208(4):322–329.
- 86- Khan A, Schwartz K, Stern C ve ark. Mortality risk in patients with schizophrenia participating in premarketing atypical antipsychotic clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(12):1828–1833.
- 87-Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiat*. 2013;70(10):1091–1099.
- 88- Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A ve ark. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):656-63.
- 89- Kuo CJ, Yang SY, Liao YT ve ark. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(3):648-57.
- 90- Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K ve ark. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;197:274-280.
- 91- Ringbäck Weitoft G, Berglund M, Lindström EA, Nilsson M, Salmi P, Rosén M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(3):290–298.
- 92- Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010;24:81–90.
- 93- Miles CP. Conditions predisposing to suicide: a review. *J Nerv Ment Dis*. 1977;164; 231–246.
- 94- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005;187:9–20.
- 95- Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia - a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:247–253.

- 96- Ko SY, Tsai HC, Chi ME ve ark. Higher mortality and years of potential life lost of suicide in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018;270:531–537.
- 97- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sørensen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 2000;45:21–28.
- 98-- Haukka J, Tiihonen K, Härkänen T, Lonnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:686–696.
- 99-- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J ve ark. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 2230 patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: Observational follow up study. *BMJ.* 2006;333(7561):224.
- 100- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL ve ark. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT), 2010. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):71–93.
- 101- Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Häkkinen U, Isohanni M, Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res.* 2013;150(1):274–280.
- 102- Ventriglio A, Gentile A, Bonfitto I ve ark. Suicide in the early stage of schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2016;7:116.
- 103- Dickerson F, Origoni A, Schroeder J ve ark. Natural cause mortality in persons with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137:371-379.
- 104- Kelly DL, McMahon RP, Wehring HJ ve ark. Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37:832–8.
- 105-White WB. Smoking-related morbidity and mortality in the cardiovascular setting. *Prev Cardiol.* 2007;10(suppl 1):1–4.
- 106- Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon, L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161(12):2317-2319.
- 107- Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med.* 2006;21(11):1133–7.

- 108- Hsu JH, Chien IC, Lin CH, Chou YJ, Chou P. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with schizophrenia: a population-based study. *Psychosomatics*. 2013;54(4):345–51.
- 109- Krieger I, Tzur Bitan D, Comaneshter D, Cohen A, Feingold D. Increased risk of smoking-related illnesses in schizophrenia patients: A nationwide cohort study. *Schizophr Res*. 2019;212:121-125.
- 110-Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence of Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Individuals Suffering from Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *COPD*. 2018;15(6):612-620.
- 111- Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE, Pugh MJ, Restrepo MI, Dalack GW. Pulmonary disease among inpatient decedents: impact of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych*. 2007;31(3):720–6.
- 112- Chen YH, Lin HC, Lin HC. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37:1088-94.
- 113- Chafetz L, White MC, Collins-Bride G, Nickens J. The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenic diagnosis. *Community Ment Health J*. 2005;41:169-84.
- 114- Chou FH, Tsai KY, Chou YM. The incidence and all-cause mortality of pneumonia in patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study. *J Psychiatr Res*. 2013;47:460–466.
- 115- Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:661–666.
- 116- Lin HC, Huang CC, Chen SF, Chen YH. Increased risk of avoidable hospitalization among patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2011;56:171-8.
- 117- Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;81:372-377.
- 118- Saku M, Tokudome S, Ikeda M et al. Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia. *Int J Epidemiol*. 1995;24:366- 372.
- 119- Lawrence D, Holman CD, Jablensky AV, Threlfall TJ, Fuller SA. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(5):382-8.

- 120- Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A: Excess mortality of acute and transient psychotic disorders: comparison with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128:370-5.
- 121- Zhuo C, Tao R, Jiang R, Lin X, Shao M. Cancer mortality in patients with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017;211(1):7–13.
- 122- Tran E, Rouillon F, Loze JY ve ark. Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. *Cancer.* 2009;115:3555-62.
- 123- Catts VS, Catts SV, O’Toole BI, Frost AD. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives – A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117:323–336.
- 124- Catala-lopez F, Suarez Pinilla M, Suarez Pinilla P ve ark. Inverse and Direct Cancer Comorbidity in People with Central Nervous System Disorders: A Meta-Analysis of Cancer Incidence in 577,013 Participants of 50 Observational Studies. *Psychother Psychozom.* 2014;83:89-105.
- 125- Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C: Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:1368–1376.
- 126- Dalton SO, Suppli NP, Ewertz M, Kroman N, Grassi L, Johansen C. Impact of schizophrenia and related disorders on mortality from breast cancer: A population-based cohort study in Denmark, 1995-2011. *Breast.* 2018;40:170-176.
- 127- Chou FH, Tsai KY, Su CY, Lee CC. The incidence and relative risk factors for developing cancer among patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2011;129:97–103.
- 128- Beary M, Hodgson R, Wildgust HJ: A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first episode schizophrenia: clinical and research implications. *J Psychopharmacol.* 2012;26(5 Suppl):52-61.
- 129- Cunningham R, Sarfati D, Stanley J, Peterson D, Collings S. Cancer survival in the context of mental illness; a national cohort study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37:501-6.
- 130- Mitchell AJ, Pereira IE, Yadegarfar M, Pepereke S, Mugadza V, Stubbs B. Breast cancer screening in women with mental illness: comparative meta-analysis of mammography uptake. *Br J Psychiatry.* 2014;205:428-35.

- 131- Mitchell AJ, Vancampfort D, De Hert M, Stubbs B. Do people with mental illness receive adequate smoking cessation advice? A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37:14-23.
- 132- Froes Brandao D, Strasser Weippl K, Goss PE. Prolactin and breast cancer: the need to avoid undertreatment of serious psychiatric illnesses in breast cancer patients: a review. *Cancer*. 2016;122:184-8.
- 133- De Hert M, Vancampfort D, Stubbs B, Sabbe T, Wildiers H, Detraux j. Antipsychotic treatment, prolactin, and breast tumorigenesis. *Psychiatr Danub*. 2016;28:243-54.
- 134- Soylu S, Psikiyatri Kliniğinde Yatarak Tedavi Gören Şizofreni Ve Şizofreni Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastaların 10 Yıl Sonraki Psikososyal İşlevsellik Düzeyinin Değerlendirilmesi. 2018. www.tez.yok.gov.tr
- 135- Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies. *Archives of Orofacial Sciences*. 2006;1:9-14.
- 136- Türkiye İstatistik Kurumu. Temel istatistikler, Nüfus ve Demografi, hayat tabloları, Avrupa Ülkelerinde cinsiyete göre doğuştan beklenen yaşam süreleri, www.tuik.gov.tr
- 137- Oakley P, Kisely S, Baxter A ve ark. Increased mortality among people with schizophrenia and other nonaffective psychotic disorders in the community: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018;102:245–253.
- 138- Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2010;196:116-21.
- 139- Simon GE, Stewart C, Yarborough BJ ve ark. Mortality Rates After the First Diagnosis of Psychotic Disorder in Adolescents and Young Adults. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(3):254-260.
- 140- Yıldız M, Yazıcı A, Böke Ö, Şizofrenide Nüfus ve Klinik Özellikler: Çok Merkezli Kesitsel Bir Olgu Kayıt Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2010;21(3):213-24.
- 141- Stolz PA, Wehring HJ, Liu F ve ark. Effects of Cigarette Smoking and Clozapine Treatment on 20-Year All-Cause & Cardiovascular Mortality in Schizophrenia. *Psychiatr Q*. 2019;90:351–359.
- 142- Williams JM, Ziedonis DM, Abanyie F, Steinberg ML, Foulds J, Benowitz NL. 2005. Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res*. 2005;79:323-335.

- 143- Zhang, XZ, Chen DC, Xiu MH ve ark. Cigarette smoking and cognitive function in Chinese male schizophrenia: a case-control study. *PLoS One*. 2012;7(5):e36563.
- 144- Jiang J, See YM, Subramaniam M, Lee J. Investigation of cigarette smoking among male schizophrenia patients. *PLoS One*. 2013;8(8):e71343.
- 145- Huang Y, Lewis S, Britton J. Use of varenicline for smoking cessation treatment in UK primary care: an association rule mining analysis. *BMC Public Health*. 2014;14:1024.
- 146- Jakobsen AS, Speyer H, Norgaard HCB ve ark. Dietary patterns and physical activity in people with schizophrenia and increased waist circumference. *Schizophr Res*. 2018;199:109–115.
- 147- Brown S, Mitchell C. Predictors of death from natural causes in schizophrenia: 10-year follow-up of a community cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47:843-7.
- 148- Manjunatha N, Kumar CN, Thirthalli J, Suresha KK, Harisha DM, Arunachala U. Mortality in schizophrenia: A study of verbal autopsy from cohorts of two rural communities of South India. *Indian J Psychiatry*. 2019;61:238-43.
- 149- Remschmidt H, Theisen F. Early onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):63-9.
- 150- Chung KH, Chen PH, Kuo CJ, Tsai SY, Huang SH, Wu WC. Risk factors for early circulatory mortality in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;267:7-11.
- 151- Reininghaus U, Dutta R, Dazzan P ve ark. Mortality in Schizophrenia and Other Psychoses: A 10-Year Follow-up of the ÆSOP First-Episode Cohort. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):664-73.
- 152- Stralin P, Hetta J. Medication, hospitalizations and mortality in 5 years after first-episode psychosis in a Swedish nation-wide cohort. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(4):902-907.
- 153- Valevski A, Zalsman G, Tsafir S, Lipschitz-Elhawi R, Weizman A, Shohat T. Rate of readmission and mortality risks of schizophrenia patients who were discharged against medical advice. *Eur Psychiatry*. 2012;27(7):496-9.
- 154- Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years. *Schizophr Bull*. 2019;45(2):315-329.

155- Cho J, Hayes RD, Jewell A ve ark. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139:237–247.

156-Fuller-Thomson E, Hollister B. Schizophrenia and suicide attempts: findings from a representative community-based canadian sample. *Schizophr Res Treatment.* 2016;2016:3165243.

