

Şizofrenide 10 Yıllık Ölüm Oranı ve Risk Etmenlerinin Değerlendirmesi



Hilmi YAŞAR¹, Mustafa YILDIZ²

ÖZET

Amaç: Çalışmada şizofrenisi olan hastaların 10 yıllık takip süresindeki ölüm oranı ve risk etmenlerinin saptanması amaçlandı.

Yöntem: Bir üniversite kliniğinde 2004-2008 yılları arasında ayaktan ya da yatarak tedavi gören şizofreni tanılı hastalar 2018 yılı sonunda ölüm ve sağkalm açısından kontrol edildi. Aynı dönemde toplumdaki ölüm oranıyla karşılaştırıldı. Ölüm açısından risk etmenleri incelendi.

Bulgular: Kayıtlı olan 626 hastanın 506'sı çalışmaya alındı. Ölüm oranı %10,6, ölüm yaş ortalaması 53,1 bulundu. Tüm hastalarda beklenen yaşam süresi 73,4 yıl (erkeklerde 66,6, kadınlarda 77,6, sigara içenlerde 64,7, içmeyenlerde 76,5) idi. Standart ölüm hızı 3,7 (erkeklerde 3,9, kadınlarda 3,3) olarak hesaplandı. Ölüm için risk etmenleri olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içimi, çalışmama ve hastalığın erken başlaması bulundu.

Sonuç: Sigara içimi ölüm riskleri arasındaki önemli bir yer tutuyor. Önlenebilir risk etmeni olarak sigarayı bırakmaya yönelik programlara öncelik verilmesi ve hastaların çalışma yaşamında yer almasını sağlayacak iyileştirim çalışmalarının yapılması şizofrenide ölüm riskini azaltan girişimler olabilir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, yaşam beklentisi, standart ölüm hızı, sigara

SUMMARY

Assessment of Mortality Rate in 10 Years and the Associated Risk Factors in Schizophrenia

Objective: The aim of the study was to explore the mortality rate and the associated risks factors in patients with schizophrenia during a 10-year followed up period.

Method: We searched the records of patients with schizophrenia receiving treatment as outpatients and/or inpatients in the psychiatric clinic of a university hospital between 2004 and 2008 and determine the survival of these patients by the end of 2018. The results were compared with the all cause mortality rate in the general population during the same period. Also, the risk factors affecting the mortality rate among the patients were investigated.

Results: Out of a total of 626 registered patients 506 were included in the study. The mortality rate within 10 years was found to be 10.6%, with a mean age of 53.1 years at the time of death. The overall expected life expectancy was 73.4 years; varying between 66.6 years among the males and 77.6 years among the females; and 64.7 and 76.5 years among smokers and non-smokers, respectively. The overall standardized mortality rate (SMR) was 3.7, being 3.9 among the males and 3.3 among the females. The risk factors that were associated with the death were old age, male gender, smoking, not working, and early age of disease onset.

Conclusion: Smoking is a significant risk factor for mortality. Giving priority to programs for stopping smoking, and supporting rehabilitation services that enables patients to get involved in could help reducing the mortality risk.

Keywords: Schizophrenia, life expectancy, standardized mortality rate (SMR), smoking

Geliş Tarihi: 31.05.2020, **Kabul Tarihi:** 31.08.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 22.12.2020

¹Asist., ²Prof., Kocaeli Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Kocaeli.

HY: <https://orcid.org/0000-0002-5395-8103>, **MY:** <https://orcid.org/0000-0003-0769-1628>

Dr. Mustafa Yıldız, e-posta: myildiz60@yahoo.com

GİRİŞ

Şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresinin genel topluma göre 10–20 yıl daha kısa olduğu, beklenen yaşam süresindeki kısalmanın bölgelere göre farklılık gösterdiği bilinmektedir (Hjorthoj ve ark. 2017, Tanskanen ve ark. 2018). Şizofreni hastalarında ölüm riskinin ise topluma göre ortalama 2-3 kat (1,9-5) daha fazla olduğu (Tanskanen ve ark. 2018, Oaklaey ve ark. 2018) bildirilmektedir. Ölüm nedenleri genel olarak doğal (kanser, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi ek hastalıklar) ve doğal olmayan nedenler (özkıyım, kazalar ve diğer nedenler) şeklinde iki ana grupta incelenmektedir. Çalışmaların önemli bir kısmında ölümlerin çoğunlukla doğal nedenlerle oluştuğu bildirilmektedir (Tanskanen ve ark. 2018, Olfson ve ark. 2015, Ko ve ark. 2018). Ölüm için olası risk etmenleri olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içimi, eşlik eden bedensel hastalıklar (kanser, metabolik hastalıklar, KVH, solunumsal hastalıklar vb.), özkıyım, kullanılan antipsikotik ilaçların (APİ) yan etkileri, psikiyatri dışı sağlık hizmetlerinden yararlanma oranının düşük olmasına bağlı olarak bedensel hastalıkların yetersiz tanı ve tedavisi belirtilmektedir (Kisely 2013, Piotrowski 2017, Laursen 2019).

Şizofreni hastalarının yarıdan fazlası (%55-60) sigara kullanmaktadır (Kelly ve ark. 2011, Yıldız ve ark. 2010). Sigara içiminin süregelen tıkaçıcı akciğer hastalığı (STAH), KVH ve kanser gelişimi için risk etkeni olduğu bilinmektedir (Crump ve ark. 2013). Şizofreni hastalarında KVH nedenli ölümler açısından en büyük riskin sigara içimi olduğu belirtilmiştir. Günlük içilen sigara miktarı arttıkça ölüm riski de artmaktadır (Kelly ve ark. 2011).

Şizofreni hastaları arasında STAH gelişim riski 2,6 kat (Krieger ve ark. 2019), pnömoni gelişim riski ise 1,8 kat daha fazladır (Chou ve ark. 2013). Sigara içmek, özbakım eksikliği, evsizliğin fazla olması ve yetersiz beslenme gibi diğer etmenler pnömoni riskini artırıyor olabilir (Copeland ve ark. 2007). Psikotrop ilaç kullanımının pnömoni ile ilişkili olduğu (Kuo ve ark. 2013) ve hastanede yatış riskinin artmasıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (Lin ve ark. 2011). İlaç tedavisine uyumun artmasıyla pnömoni gelişme riski pozitif bağlantı gösterirken, ölüm riskinin negatif bağlantı gösterdiği bulunmuş ve bu bulgunun psikotropik ilaçların hem yararlarının hem de yan etkilerinin önemini ortaya koyduğu vurgulanmıştır (Oakley ve ark. 2018).

KVH'ler şizofreni hastalarında erken ölüme yol açan tüm nedenlerin neredeyse yarısını oluşturmaktadır (Laursen ve ark. 2014, Kisely ve ark. 2013). KVH nedeniyle ölüm riskinin toplumla kıyaslandığında, tüm yaşlarda 3 kat, 60 yaşının üstündeki kişilerde ise 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Westman ve ark. 2018). İnme, konjestif kalp yetmezliği ve tüm kardiyovasküler hastalıklar bu hasta grubunda daha siktir (Fan ve ark. 2013).

Şizofreni hastalarında şeker hastalığı (ŞH) yaygınlığı herhangi bir ruhsal hastalığı olmayanlara göre 2,5 kat artmıştır (Stubbs ve ark. 2015). ŞH sıklığının tüm yaşlarda topluma göre yüksek olduğu ancak yaş ilerledikçe bu farkın azaldığı saptanmıştır (Brink ve ark. 2018). ŞH'nin neden olduğu büyük ve küçük damar tutulumuyla ilişkili birçok komplikasyonun ölüm riskini artırdığı düşünülmektedir.

APİ'lerin şizofreni hastalarının ölüm riskine etkisi iki yönlü olabilmektedir. Antipsikotiklerin kilo alımı, yağ ve şeker düzensizliği (Druss ve ark. 2018), doza bağlı ani kardiyak ölüm riskinde artış (Ray ve ark. 2009), yüksek dozlarda solunumsal hastalıklara bağlı ölüm riskinde artış (Torniainen ve ark. 2015) gibi olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir. Diğer yandan hem yeni başlangıçlı şizofreni hastalarında hem de süregelen olanlarda ölüm riskinin hiç APİ ilaç kullanmayanlarda en yüksek, ikinci kuşak uzun etkili antipsikotik ilaç kullananlarda ise en düşük olduğu bulunmuştur (Taipale ve ark. 2018, Torniainen ve ark. 2015). Genel olarak, sonuçlar şizofreni hastalarındaki artmış ölüm riskinin, APİ tedavisiyle değil, APİ tedavisinin eksikliğiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Taipale ve ark. 2018).

Şizofreni hastalarında kansere bağlı ölüm riskinde anlamlı bir artış vardır (Zhuo ve ark. 2017). Tedavi hizmetlerine ulaşım güçlüğü ve düşük bakım kalitesi, şizofreni hastalarında gözlenen kansere bağlı ölümlerin fazla olmasını açıklayabilir (Chou ve ark. 2011, Beary ve ark. 2012). Bu hasta grubunda kanser taramasına katılımın daha az olması, kanser tanısında gecikme nedeniyle metastaz olasılığının artması ve ileri evrede olması klinik gidişin kötü olmasına yol açıyor olabilir (Cunningham ve ark. 2015, Mitchell ve ark. 2014).

Şizofrenide yaşam boyu özkıyım oranı yaklaşık %5'tir (Palmer ve ark. 2005). Özkıyım nedenli ölüm riskinin hastalığın ilk yıllarında daha fazla olduğu (Simon ve ark. 2018), özellikle hastane yatışı sonrasındaki ilk yılda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (Nordentoft ve ark. 2013). Hastalığın erken evrelerinde özkıyım için risk etmenleri olarak şiddetli psikotik belirtiler, önceki özkıyım girişimleri, sosyal desteğin ve düzenli ilişkilerin eksikliği, sosyal içe çekilme bildirilmektedir (Ventriglio ve ark. 2016). APİ kullanan hastalarda özkıyım riski daha düşük bildirilmektedir (Haukka ve ark. 2008).

Alanyazında şizofreni hastalarında ölüm nedenleri ve ölüm riskindeki artışı gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak Türkiye'de şizofreni hastalarındaki yaşam süresi ve ölüm riskini inceleyen yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ölüm nedenleriyle ilgili ise 45 kronik şizofreni hastasından oluşan bir çalışmada ölüm nedenleri dolaşım sistemi hastalıkları (özellikle KVH), solunum sistemi hastalıkları (STAH), düşme ve travmaya ikincil nedenler olarak sıralanmıştır (İpekçioğlu ve Kök Kendirlioğlu 2019).

Bu çalışmada bir merkezde izlenen şizofreni hastalarının 10 yıllık takip sonundaki ölüm oranını, beklenen yaşam süresini ve ölüm riski olabilecek etmenleri saptamak amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışma 1 Ocak 2004–31 Aralık 2008 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde (poliklinik, gündüz kliniği, yataklı servis) muayene olan ve 2008 sonunda halen hayatta olan, DSM-IV'e (APA-1994) göre şizofreni ve şizoafektif bozukluk (ŞAB) tanısı alan, 16 yaşından büyük, kimlik numarası ya da ulaşılabilen telefon numarası olan hastaların kayıtları incelenerek yapıldı. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.08.2019 tarih ve 2019/04.2018 sıra numarası ile onay alındı.

Belirlenen tarihler arasında kliniğe başvurusu olan ve şizofreni ve ŞAB tanısı konulan hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastalar seçilirken gündüz kliniği ya da yataklı tedavi öyküsü olanların epikrizlerinde son tanısı şizofreni ve ŞAB olanlar çalışmaya dahil edilirken, ayaktan tedavi alan grupta en az üç kere polikliniğe başvurusu olup, bu başvurularda şizofreni ve ŞAB tanısı kesinleşmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kurumda 2007 yılından önce hasta kaydı yapılırken düzenli olarak kimlik numarası alınmadığı için bazı hastaların kimlik numarasına ulaşılamadı, telefonla da ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 1-31 Aralık 2018 tarihi itibarıyla ölüm/sağ kalım yönünden kontrol edildi. Hastaların ölüm/sağ kalım tespiti için öncelikle kimlik numaraları kullanıldı. Kimlik numaraları aracılığıyla Medula Eczane sisteminden hastaların ilaç bilgileri kontrol edildi. Medula sistemi tüm Türkiye'deki hastaların yurttaşlık 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 kalım durumu belirlendi, ölenlerin ölüm tarihi kaydedildi. Yaşayanların mevcut yaşı çalışmaya son yaş olarak kaydedilirken ölenlerin ölüm tarihindeki yaşları son yaş olarak kaydedildi. Kimlik numarası olmayıp telefonu olan hastalarla ilgili bilgi almak için hasta ya da yakınına telefonla ulaşıldı, hastanın sağlık durumuyla ilgili bilgi alındı. Hastane sisteminde kayıtlı olan telefon numaralarının bir kısmına ulaşılamadı.

Örneklem büyüklüğünün evrenin tamamını yansıtması için gereken sayı şu şekilde hesaplandı (Naing ve ark. 2006): $n = Nxt^2x(pxq)/d^2x(N-1) + t^2x(pxq)$. n , örnekleme alınacak birey sayısını ve N ise evrendeki kişi sayısını göstermektedir. Türkiye'de şizofreni yaygınlığı %0,6 olarak kabul edildiğinden ve nüfus 80 milyon olarak alındığında, mevcut şizofreni

hastası sayısı 480 000 olarak hesaplandı. p , araştırılan durumun sıklığını vermektedir. Burada önceki çalışmalar çerçevesinde öngörülen ölüm oranı %10 olarak kabul edildi ($p=0,10$). q , incelenen durumun görülme sıklığıdır ve $1-p$ şeklinde hesaplandı ($1-0,1=0,90$). d , araştırmacı tarafından kabul edilen örneklem hatasıdır. Örneklem hatasının %1-5 arasında olması önerilmektedir, çalışmamızda bu değer %3 olarak kabul edildi (%3=0,03). t , kabul edilen anlamlılık düzeyi yani tip 1 (alfa) hata düzeyini verir. Bu değer standart %5'e karşılık gelen 1,96'dır. Bu formülle örneklemin Türkiye'deki şizofreni hasta nüfusunu temsil edebilmesi için alması gereken hasta sayısı (%3 hata payıyla) en az 384 olarak hesaplandı ($n=480000x(1,96)^2x0,1x0,9/(0,03)^2x479999+(1,96)^2x0,1x0,9=384$).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerinden çalışmaya dahil edilen hastalarla yaş ve cinsiyet açısından birebir eşleştirme yapılarak aynı dönemde yaşayan bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. TÜİK tarafından yıllık yayınlanan yaşa ve cinsiyete özel ölüm hızı verileri kullanılarak kontrol grubundaki her kişinin 2009-2018 yılları arasındaki ölüm olasılığı hesaplandı (TÜİK 2019a). Elde edilen sonuçların ortalaması alındı. Genel ortalama dışında kadınlar ve erkekler için de ortalama ölüm olasılığı hesaplandı.

Sayımsal Çözümleme

Çalışmanın sayımsal çözümlemesi Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (SPSS) 22 kullanılarak yapıldı. Hastalığın başlangıç yaşı, ilk başlangıçtaki (kayıttaki) hastalık süresi, kayıttaki hasta yaşı, başarıyla tamamlanan eğitim yılı, başlangıçtaki beden kitle göstergesi (BKG), günlük içilen sigara adedi, son yaş (kontroldeki yaş) ile ilgili veriler SPSS'e sürekli değişken olarak girildi. Ayrıca, 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 şişmanlık var, BKG<30 şişmanlık yok şeklinde kategorik değişkene dönüştürüldü. Hastalık süresi, hastalığın erken dönemindeki hastalarla kronik hastaları kıyaslamak için \leq 5 yıl, $>$ 5 yıl şeklinde kategorik değişken olarak da sınıflandırıldı. 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 çözümlemeler olarak sunuldu. Sürekli olan değişkenler normal dağılıma uyduğu için T testi uygulandı, kategorik değişkenler için ise Ki-Kare testi uygulandı. Çalışma yaşamı değerlendirilirken öğrenciler ve çalışanlar çalışan, diğerleri çalışmayan sınıfına dahil edildi; medeni durum değerlendirilirken evliler evli, diğerleri (bekâr, dul, boşanmış) bekar sınıfına dahil edildi. Elde edilen sonuçların istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ değeri kabul edildi.

Sağ kalım çözümlenmeleri Kaplan Meier yöntemiyle yapıldı. Bu çözümlenme sırasında *olay* olarak *ölüm* seçildi, *zaman* olarak *son yaş* kullanıldı, bu şekilde her bir kategorik değişkene göre beklenen yaşam süresi hesaplandı. Değişkenler arasında anlamlı fark olup olmadığı Log Rank testiyle kontrol edildi. Ölümü öngörebilecek değişkenleri saptamak için Cox Regresyon analizi yapıldı. Cox regresyon analizine sigara içimi (evet/hayır) ve günlük içilen sigara (adet) ayrı ayrı dahil edilerek değerlendirildi. Regresyon analizine sokulan değişkenlerin modele uygunluğu Omnibus Test ile kontrol edildi ($p < 0,05$ idi ve model anlamlıydı).

Toplum için ölüm olasılığı ve beklenen yaşam süresi toplumdaki rastgele seçilerek oluşturulan benzer örneklem için (hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından bire bir eşleştirme yapılarak) tahmin edildi. 2009-2018 yılları arasındaki toplumdaki yaş ve cinsiyete göre yıllık ölüm hızları (TÜİK 2019a) kullanılarak bu sürede bir kişinin ölüm olasılığı (kadın, erkek ve toplam

olarak) hesaplandı. Ortalama ölüm olasılığı toplum genelinde 0,02882 (erkeklerde 0,03112, kadınlarda 0,02484) idi. Bir kişinin ölme olasılığı ile gruptaki hasta sayıları çarpılarak beklenen ölüm sayısı bulundu. Hasta grubundaki ölüm sayısı ise gözlenen ölüm sayısı olarak değerlendirildi. Gözlenen ölüm sayısının beklenen ölüm sayısına bölünmesiyle standart ölüm hızı (SÖH) hesaplandı.

BULGULAR

2004-2008 yılları arasında ayaktan ve/ya da yatarak tedavi gören, şizofreni ve ŞAB tanısı olan 626 hasta saptandı. Tüm hastaların kayıtları incelendi. 2018 yılının sonu itibarıyla 506 (%80,8) hastanın bilgisine ulaşıldı. Hastaların 54'ünde ölüm (%10,6) saptandı. Ölenlerin yaş ortalaması 53,1 idi. Ölen ve sağ kalan grupların sürekli ve kategorik değişkenler açısından karşılaştırma sonuçları Tablo 1 ve 2'de verildi.

Tablo 1. Sürekli Değişkenler Açısından Ölüm/Sağkalım Karşılaştırması

Özellikler	Sayı	Sağ (ort+SS) (aralık)	Ölü (ort+SS) (aralık)	Genel (ort+SS) (aralık)	t (df)	P
Kayıttaki yaş	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
Hastalık baş. 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 hast. süresi*	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 süresi*	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 ^b	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, hast.: hastalık, baş.: başlangıç, *Yıl, ^bAdet.

Tablo 2. Kategorik Değişkenler Açısından Ölüm/Sağkalım Karşılaştırması

Özellikler		Toplam (n, %)	Ölü (n, %)	Sağ (n, %)	χ^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)		
Hastalık süresi (n=410)	≤5 yıl	162 (35,1)	6 (1,3)	156 (33,8)	13,748 (1)	0,000
	>5 yıl	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)		
Şişmanlık (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)		
Özkıyım 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)	Bekâr	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)		

ŞAB: Şizoafektif bozukluk

Tablo 3. Kategorik Değişkenlere Göre Beklenen Yaşam Süresi

Özellikler		Beklenen yaşam süresi ±SS (aralık)	Log	Rank
			X ²	P
Cinsiyet	Kadın	77,56±2,431 (72,8-82,33)	10,26	0,001
	Erkek	66,64±1,389 (63,91-69,36)		
Tanı	Şizofreni	73,63±1,749 (79,20-77,06)	0,216	0,610
	ŞAB	65,11±1,553 (62,07-68,16)		
Hastalık süresi	≤5 yıl	63,533±1,490 (60,61-64,00)	0,018	0,894
	>5 yıl	72,916±1,765 (69,45-76,37)		
Medeni durum	Evli	69,03±1,552 (65,99-72,08)	0,012	0,913
	Bekâr	74,97±1,953 (71,14-78,80)		
Çalışma durumu	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)	1,135	0,001
	Yok	76,54±2,077 (72,47-80,61)		
Şişmanlık	Var	71,38±1,455 (68,53-74,23)	3,903	0,058
	Yok	71,00±2,261 (66,57-75,43)		
Ailede psikotik boz	Var	69,82±1,254 (67,36-72,28)	0,159	0,690
	Yok	72,19±3,330 (65,66-78,71)		

ŞAB: Şizoafektif bozukluk, boz.: bozukluk

Gruplar arasında anlamlı fark bulunan değişkenler kayıttaki hasta yaşı, son yaş, hastalığın başlangıç yaşı, eğitim süresi, günlük sigara tüketimi, hastalık süresi, çalışma durumu ve medeni durum idi.

Beklenen Yaşam Süresi

Sağkalım çözümlemesinde (Kaplan Meier) tüm hastalarda beklenen yaşam süresi 73,4±1,673 yıl (erkeklerde 66,6±1,389, kadınlarda 77,6±2,431) olarak bulundu. Beklenen yaşam süresi açısından kadınlarla erkekler arasında anlamlı fark vardı. Sigara içenlerde beklenen yaşam süresi daha kısaydı. Beklenen yaşam süresiyle ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo-3'te verildi.

Topluma ait kontrol grubunda beklenen yaşam süresi 82,1 yıl (erkeklerde 79,4, kadınlarda 85,2) olarak hesaplandı. Her iki grupta da beklenen yaşam süresi kadınlarda erkeklerden daha uzundu. Şizofreni tanısı olanlarda beklenen yaşam süresi topluma göre yaklaşık 9 yıl daha kısaydı (erkeklerde 11, kadınlarda 8).

Ölüm için risk etmenlerini saptamak amacıyla yapılan Cox regresyon çözümlemesi sonucunda cinsiyet, çalışma durumu, hastalığın başlangıç yaşı, kayıttaki hasta yaşı ve sigara içiminin istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu bulundu. Sigara içimi kategorik değişken yerine günlük tüketilen sigara adedi olarak analize dahil edildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı derecede ölüm riskiyle pozitif bağıntılı bulundu (Tablo-4).

Tablo 4. Risk Etmenleri için Cox Regresyon Analizi

Özellikler	B	SS	Wald	df	P	Hazard Ratio (min-max)
Kayıtta hasta yaşı	0,106	0,016	45,713	1	0,000	1,112 (1,078-1,147)
Hastalık başlangıç yaşı	-0,045	0,021	4,620	1	0,032	1,046 (1,004-1,089)
Hastalık süresi	-0,77	0,548	0,020	1	0,888	0,926 (0,316-2,708)
Beden kitle göstergesi	0,032	0,025	1,682	1	0,195	1,033 (0,986-1,085)
Sigara içimi ^a	0,619	0,315	3,862	1	0,049	1,857 (1,002-3,441)
Günlük sigara ^b	0,012	0,005	4,692	1	0,030	1,012 (1,001-1,023)
Medeni durum	0,423	0,329	1,655	1	0,198	1,527 (0,801-2,912)
Çalışma durumu	1,273	0,613	4,304	1	0,038	3,571 (1,073-1,883)
Cinsiyet (Erkek)	1,063	0,379	7,866	1	0,005	2,895 (1,377-6,084)

^aEvet/hayır, ^bAdet

Tablo 5. Nüfus ve Klinik Özelliklere Göre Beklenen, Gözlenen Ölüm Sayıları ve Standart Ölüm Hızları

Özellikler	w	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
Hastalık süresi	≤5 yıl	4,67	6	1,3
	>5 yıl	8,62	45	5,2
Tanı	Şizofreni	12,71	47	3,7
	ŞAB	1,87	7	3,7
Medeni durum	Evli	2,71	18	6,6
	Bekâr	10,87	33	3,0
Çalışma durumu	Çalışan	3,20	3	0,9
	Çalışmayan	10,23	47	4,6
Özkıyım 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
Şişmanlık	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

ŞAB: Şizoafektif bozukluk

Standart Ölüm Hızı

Değişkenlere göre gözlenen ölüm oranları ve SÖH Tablo-5'te verildi.

TARTIŞMA

Çalışma şizofreni hastalarının beklenen yaşam süresinin toplumdaki diğerlerinden daha kısa olduğunu, sigara içmenin, erkek cinsiyetin, çalışmıyor olmanın ve hastalığın başlangıç yaşının düşük olmasının erken ölüm için risk etmenleri olduğunu göstermiştir. Çalışmada yer alan hastaların başlangıçtaki yaş ortalaması 35 ve hastalık süresi ortalama 22 yıl olduğu için bulgular bu çerçevede yorumlanmalıdır.

Ölüm Riski

Çalışmamızın en önemli bulgusu şizofreni hastalarında ölüm riskinin topluma göre 3,7 (kadınlarda 3,3, erkeklerde 3,9) kat fazla olmasıdır. Bu bulgu alan yazında bildirilen oranlara yakındır. 34 çalışmanın dahil edildiği bir üst çözümleme çalışmasında da SÖH ortalama 3,1 (1,9-5,0) (kadınlarda 3,0, erkeklerde 3,1) olarak bildirilmiştir (Oakley 2018). Erkeklerin ölüm riskinin kadınlardan daha fazla olması hem güncel üst çözümleme sonuçlarıyla hem de diğer çalışmalarla uyumludur (Tanskanen ve ark. 2018, Oakley ve ark. 2018, Brown ve ark. 2010).

Beklenen Yaşam Süresi

Topluma ait kontrol grubunda beklenen yaşam süresi 82,1 yıl (erkeklerde 79,4, kadınlarda 85,2) olarak hesaplandı. TÜİK 2018 verilerine göre Türkiye'de genel toplumda doğuştan beklenen yaşam süresi 78,3 yıldır (kadınlarda 81,0, erkeklerde 75,6) (TÜİK 2019b). TÜİK verilerindeki rakamlar doğuştan beklenen yaşam süresini vermektedir. Çalışmamızın yaş dağılımı 16 yaşından büyükleri kapsadığı için beklenen yaşam süresi de bu yaş grubundaki kişiler için hesaplandı. Bu nedenle TÜİK verilerine göre farklılık olması normaldir. Şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresi (73,4 yıl) alan yazınla uyumlu olarak toplumdaki diğerlerinden (82,1 yıl) yaklaşık 9 yıl daha kısa bulundu. Yine beklediği gibi erkeklerde kadınlardan 11 yıl daha kısaydı.

Bir üst çözümleme çalışması beklenen yaşam süresini 62,6 yıl (erkeklerde 59,3, kadınlarda 67,6 yıl) olarak vermekte ve genel topluma göre bizim bulgumuzdan daha fazla bir kısalık (13-15 yıl) hesaplamaktadır (Hjorthøj ve ark. 2017). Bu fark değişik etkenlere bağlı olabilir. Örneğin Finlandiya'da yapılan 30 yıllık bir izlem çalışmasında beklenen yaşam süresi başlangıçta toplumdaki diğerlerinden 13 yıl daha kısa bulunurken 30 yılın sonunda bu rakam 7,4 yıl olarak hesaplanmıştır (Tanskanen ve ark. 2018). Çalışmamızda saptanan görece kısa süre hastaların çoğunun (%65) çalışmaya alındığı dönemde 5 yıldan uzun süredir hastalık öyküsünün olmasına bağlı olabilir. Çalışmaya alınan grubun hastalık süresi ortalama 22 yıldır. Şizofreni hastalarında özkıyım nedenli ölüm riskinin ilk yıllarda daha

fazla olduğu biliniyor (Simon ve ark. 2018). Dolayısıyla çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunun süregelen evrede olması erken dönemde ölen hastaların kaçırıldığı anlamına gelebilir. Bu da beklenen yaşam süresinin daha uzun çıkmasına yol açmış olabilir. Diğer bir neden de beklenen yaşam süresi ya da şizofreni hastalarındaki yaşam süresinin daha kısa olduğunu söyleyen çalışmalar arasındaki yöntemsel farklılıklar olabilir. Bazı çalışmalarda beklenen yaşam süresi olarak ortalama ölüm yaşı kullanılmıştır (Tanskanen ve ark. 2018). Sonuçlar ortalama yaşam süresinin de beklenen yaşam süresinin de şizofreni hastaları arasında topluma göre daha kısa olduğunu göstermektedir.

Sigara

Sigara içen hastalarda içmeyenlere göre ölüm riskinin yaklaşık 2 kat, topluma göre ise 5 kat fazla olduğu bulundu. Ayrıca günlük içilen sigara adedi arttıkça da ölüm riskinin arttığı bulundu. Bu bulgu alan yazındaki çalışmalarla da uyumludur (Kelly ve ark. 2011, Brown ve ark. 2010). Bu çalışmaların yanında şizofreni hastaları arasında sigara içenlerde, içmeyenlere göre doğal nedenlere bağlı ölüm riskinin 4,7 kat daha fazla olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (Dickerson ve ark. 2014). Sigara içen şizofreni hastalarında ŞH, kan yağlarında yükselme, şişmanlık, konjestif kalp yetmezliği, ilaç ve alkol kötüye kullanımı oranlarının yüksekliği (Krieger ve ark. 2019) dikkate alındığında ölüm riskinin artmış olması anlaşılabilir. Sigara içiminin ölüm riskini artırmış olması ve beklenen yaşam süresini daha fazla kısaltması önemli bulgu olarak yorumlanmalıdır.

Diğer Demografik Değişkenler

Beklenen yaşam süresi açısından çalışan ve çalışmayan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak çalışmayan şizofreni hastalarında ölüm riski çalışanlara göre 3,5 kat fazla idi. Yani çalışan şizofreni hastalarında ölüm riski toplumun genelinden 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 düzeydeki kişilerde daha fazla olduğu ancak bu riskin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (Brown ve ark. 2010). Hindistan'da yapılan küçük ölçekli bir çalışmada ölen şizofreni hastalarında çalışma oranının ve sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü vurgulanmıştır (Manjunatha ve ark. 2019). Çalışma yaşamının ölüm riskini azaltıcı bulunması ileri çalışmalarla desteklenmesi gereken bir bulgudur. İşsizlik oranının yüksek olduğu (%14) bir ülkede iş yaşamında olabilmek şizofreni hastaları için önemli bir başarı olarak değerlendirilebilir (TÜİK 2020). Bu da büyük olasılıkla hastaların özbakım becerilerinin daha iyi olması, toplumsal ilişki ağlarının genişlemesi ve genel sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanmayla ilişkilidir.

Şizofreni hastalarında evli olmak ya da partneriyle yaşamak hastalığın prognozu açısından olumlu gösterge kabul edilmekle (Renschmidt ve Theisen 2012) birlikte erken ölüm açısından evli olanlarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark yoktur (Brown ve ark. 2010). Bizim çalışmamızın ilk bulgularında evlilerde ölüm riskinin daha fazla olduğu bulunsada 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 olarak 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'ydı. Dolayısıyla evli olanlarda hastalığın başlangıç yaşı ve ortalama yaş daha büyüktü ve bu iki veri de çalışmamızda zaten ölüm için risk faktörü olarak saptanmıştı.

Çalışmamızda hastaların çalışmaya dahil edildiği yaş (kayıttaki hasta yaşı) ve hastalığın başlangıç yaşıyla ilgili ölen ve sağ kalan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar vardı. Kayıttaki hasta yaşı ölen hastalarda sağ kalanlardan daha büyüktü (46'ya 33). Hastalığın başlangıç yaşı da ölen hastalar arasında daha yüksekti (27'ye 24). Regresyon analizi kayıttaki hasta yaşındaki artışın (HR=1,110) ölüm riskinde artmayla, hastalığın başlangıç yaşındaki artışınsa (HR=1,04) ölüm riskinde azalmayla ilişkili olduğunu gösterdi. Çalışmaya ileri yaşta katılmış olan hastaların daha erken ölmüş olması doğal bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Şizofrenide yaşı ölüm için risk etmeni olduğu başka çalışmalar tarafından da belirtilmiştir (Dickerson ve ark. 2014, Rantanen ve ark. 2009). Şizofreni hastalarında yaşla birlikte eklenen dolaşım sistemi hastalıkları, kanser ve diğer bedensel hastalıklar nedeniyle doğal nedenlere bağlı ölüm riskinin arttığı düşünülmektedir (Rantanen ve ark. 2009). Hastalığın erken yaşta başlamasının ölüm riskini artırmış olması hastalığa eklenen diğer bedensel hastalıklarla birlikte ele alındığında önemsilmesi gereken bir bulgudur. Hastalığın başlangıç yaşının erken olması şizofrenide olumsuz prognostik belirteç olarak bilinmektedir (Renschmidt ve Theisen 2012). Erken başlangıçlı şizofrenide klinik gidişin daha kötü olması ve buna bağlı olarak özbakım eksikliği, tıbbi tedavi arayışının daha az olması, hareketsizliğin daha fazla olması ve beslenme alışkanlıklarının daha kötü olması, tedavi uyumunun kötü olması, tedavi uyumu iyi olsa bile uzun süredir kullanılan APİ yüküne bağlı yan etkiler nedeniyle ölüm riski artmış olabilir.

Şişmanlık çalışma grubunda ölüm riski açısından anlamlı bulunmamıştır. Beden kitle göstergesi yüksekliğinin şizofreni hastalarında ölüm riski için bir belirteç olmadığını gösteren başka çalışmalar da var (Brown ve Mitchell 2012). Şizofreni hastalarında artmış ölüm riskini araştıran çalışmalarda BKG

KAYNAKLAR

doğrudan ölüm riskiyle ilişkilendirilmemiş, genel olarak şizofreni hastalarında şişmanlık ve metabolik sendrom sıklığının topluma göre fazla olduğu, bunun da bu hasta grubunda KVH nedenli ölümlerin yüksek olmasının nedenlerinden biri olduğu belirtilmiştir (Ringen ve ark. 2014).

Eğitim durumu açısından ilk değerlendirmede ölüm/sağ kalım grupları açısından anlamlı fark mevcuttu ancak eğitim durumu Cox regresyon analizine dahil edildiğinde etkisini kaybetti. Bu durum alan yazındaki çalışmalarla da uyumludur (Laursen ve ark. 2012).

Çalışmamızda hastalık süresi ölüm için risk faktörü olarak saptanmadı. Ancak SÖH'nin hastalık süresi 5 yıldan uzun olanlarda 5 yıldan kısa olanlara göre 4 kat daha yüksek olması önemli bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Özkayım girişiminde bulunma öyküsü ölüm riskini artıran bir faktör olarak çıkmadı. Çalışma örnekleminizde özkayım nedeniyle ölen toplam hasta sayısı bilinmemekle birlikte tüm örneklemdaki hastaların %24'ünde intihar girişimi öyküsü olması ve SÖH'nin özkayım girişimi olanlarda olmayanlara göre yüksek olması dikkate değer bir bulgudur. Özkayım girişimi öyküsü ile ölüm riski artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ancak net bir sonuca ulaşılması için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Ailede psikoz öyküsü olmasının ölüm riskine bir etkisi saptanmadı.

Bu çalışmada hastaların kullandıkları APİ, ek hastalık öyküsü ve tıbbi tedaviden yararlanma oranları ile ilgili veri olmadığı için bu faktörlerin ölüm riski üzerine etkisi incelenememiştir.

Çalışmamız Türkiye'de şizofreni hastalarının ölüm oranı, ölüm riskleri ve yaşam beklentisiyle ilgili yapılmış ilk çalışmadır. Örneklem büyüklüğü olarak diğer ülkelerde yapılan ulusal kayıt çalışmalarına göre küçük gibi görünse de ülkemizdeki şizofreni hastalarını temsil ettiğini düşünebiliriz. Aynı zamanda çalışmamız cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, şişmanlık, sigara kullanımı, medeni durum, çalışma durumu gibi şizofreni hastalarında ölüm riski ve yaşam beklentisi üzerine etkisi olabilecek değişkenlerle ilgili kapsamlı bilgiler içermektedir.

Çalışmamızda 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, ev kadınlarının işlevsellik düzeyi bilinmediğinden hepsinin çalışmayan sınıfına dahil edilmiş olması, madde kullanımı açısından veri olmaması, kullanılan ilaçlar ve dozları açısından bilgi olmaması, yıllara göre SÖH hesaplanamamış olması öne çıkan kısıtlılıklar olarak görülebilir.

Sonuç olarak şizofreni hastalarında topluma göre ölüm riski artmıştır ve bu riski artıran, değiştirilebilir etmenlerden biri sigaradır. Önlenilebilir bir risk etmeni olarak sigara bırakmaya yönelik programlara öncelik verilmesi ve hastaların çalışma yaşamında yer almasına yönelik çalışmalar yapılması önerilebilir.

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 4th Ed. American Psychiatric Association, Washington DC.
- Beary M, Hodgson R, Wildgust HJ (2012) A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first episode schizophrenia: clinical and research implications. *J Psychopharmacol* 26 (Suppl 5):52-61.
- Brown S, Kim M, Mitchell C ve ark. (2010) Twenty-five-year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 196:116-21.
- Brown S, Mitchell C (2012) Predictors of death from natural causes in schizophrenia: 10-year follow-up of a community cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 47:843-7.
- Brink M, Green A, Bojesen AB ve ark. (2018) Excess medical comorbidity and mortality across the lifespan in schizophrenia: a nationwide Danish register study. *Schizophr Res* 206:347-54.
- Chou FH, Tsai KY, Chou YM (2013) The incidence and all-cause mortality of pneumonia in patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 47:460-6.
- Chou FH, Tsai KY, Su CY ve ark. (2011) The incidence and relative risk factors for developing cancer among patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study. *Schizophr Res* 129:97-103.
- Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE ve ark. (2007) Pulmonary disease among inpatient decedents: impact of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 31:720-6.
- Crump C, Winkleby MA, Sundquist K ve ark. (2013) Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: A Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 170:324-33.
- Cunningham R, Sarfati D, Stanley J ve ark. (2015) Cancer survival in the context of mental illness: a national cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 37:501-6.
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A ve ark. (2014) Mortality in schizophrenia: clinical and serological predictors. *Schizophr Bull* 40: 796-03.
- Druss BG, Chwastiak L, Kern J ve ark. (2018) Psychiatry's role in improving the physical health of patients with serious mental illness: a report from the American Psychiatric Association. *Psychiatr Serv* 69:254-6.
- Fan Z, Wu Y, Shen J ve ark. (2013) Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 47:1549-56.
- Haukka J, Tiihonen K, Haärkänen T ve ark. (2008) Associated between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17:686-96.
- Hjorthøj C, Støurup AE, McGrath JJ ve ark. (2017) Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 4:295-301.
- İpekçioğlu D, Kök Kendirlioğlu B (2019) Physical comorbidity and causes of death among schizophrenia patients: a retrospective descriptive study. *Bakırköy Tıp Dergisi* 15:103-9.
- Kelly DL, McMahon RP, Wehring HJ ve ark. (2011) Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 37:832-8.
- Kisely S, Preston N, Xiao J ve ark. (2013) Reducing all-cause mortality among patients with psychiatric disorders: a population-based study. *Can Med Assoc J* 185:E50-6.
- Ko SY, Tsai HC, Chi MH ve ark. (2018) Higher mortality and years of potential life lost of suicide in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 270:531-7.
- Krieger I, Tzur Bitan D, Comaneshter D ve ark. (2019) Increased risk of smoking-related illnesses in schizophrenia patients: A nationwide cohort study. *Schizophr Res* 212:121-5.
- Kuo CJ, Yang SY, Liao YT ve ark. (2013) Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 39:648-57.
- Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB (2014) Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 10:425-48.
- Laursen TM (2019) Causes of premature mortality in schizophrenia: a review of literature published in 2018. *Curr Opin Psychiatry* 32:388-93.
- Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M (2012) Life expectancy and

- cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 25:83–8.
- Lin HC, Huang CC, Chen SF ve ark. (2011) Increased risk of avoidable hospitalization among patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 56:171-8.
- Manjunatha N, Kumar CN, Thirthalli J ve ark. (2019) Mortality in schizophrenia: A study of verbal autopsy from cohorts of two rural communities of South India. *Indian J Psychiatry* 61:238-43.
- Mitchell AJ, Pereira IE, Yadegarfar M (2014) Breast cancer screening in women with mental illness: comparative meta-analysis of mammography uptake. *Br J Psychiatry* 205:428-35.
- Naing L, Winn T, Rusli BN (2006) Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies. *Archives of Orofacial Sciences* 1:9-14.
- Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J ve ark. (2013) 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* 8:e55176.
- Oakley P, Kisely S, Baxter A ve ark. (2018) Increased mortality among people with schizophrenia and other nonaffective psychotic disorders in the community: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatr Res* 102:245–53.
- Olfson M, Gerhard T, Huang C ve ark. (2015) Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatr* 72:1172–81.
- Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM (2005) The lifetime risk of suicide in schizophrenia - a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 62:247–53.
- Piotrowski P, Gondek TM, Króllicka-Dergowska A ve ark. (2017) Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies. *Psychiatr Danub* 29:108-20.
- Rantanen H, Koivisto AM, Salokangas RK ve ark. (2009) Five-year mortality of Finnish schizophrenia patients in the era of deinstitutionalization. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 44:135-42.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT ve ark. (2009) Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 360:225–35.
- Remschmidt H, Theisen F (2012) Early onset schizophrenia. *Neuropsychobiology* 66:63-9.
- Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB ve ark. (2014) Increased Mortality in Schizophrenia Due to Cardiovascular Disease - A Non-Systematic Review of Epidemiology, Possible Causes, and Interventions. *Front Psychiatry* 26:137.
- Simon GE, Stewart C, Yarborough BJ ve ark. (2018) Mortality Rates After the First Diagnosis of Psychotic Disorder in Adolescents and Young Adults. *JAMA Psychiatry* 75:254-60.
- Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M ve ark. (2015) The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 132:144–57.
- Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K ve ark. (2018) Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 197:274-80.
- Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H (2018) Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 138:492–9.
- Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A ve ark. (2015) Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 41:656-63.
- Türkiye İstatistik Kurumu (2019a) Hayat Tabloları. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30712>. Erişim tarihi: 29.05.2020.
- Türkiye İstatistik Kurumu (2019b) Ölüm istatistikleri/ cinsiyete göre yaşa özel ölüm hızı 2009-2018. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1060. Erişim tarihi: 29.05.2020.
- Türkiye İstatistik Kurumu (2020) İşgücü İstatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33786> Erişim tarihi: 29.05.2020.
- Ventriglio A, Gentile A, Bonfitto I ve ark. (2016) Suicide in the early stage of schizophrenia. *Front Psychiatry* 7:116.
- Westman J, Eriksson SV, Gissler M (2018) Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 27:519-27.
- Yıldız M, Yazıcı A, Böke Ö (2010) Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: A multi center cross-sectional case record study. *Türk Psikiyatri Derg* 21:213-24.
- Zhuo C, Tao R, Jiang R ve ark. (2017) Cancer mortality in patients with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 211:7–13.