

# Romatoid artrit hastalarında mortalite

## Mortality in rheumatoid arthritis patients

© Gizem Ayan<sup>1</sup>, © Vedat Hamuryudan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ottawa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ottawa, Kanada

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Romatoid artrit (RA), kronik sistemik enflamasyon, artmış morbidite ve mortalite riski ile karakterize, sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA'da artmış mortalite yaygın olarak araştırılmış ancak tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalar RA hastalarında mortalite oranlarında azalma eğilimini göstermekle birlikte oranlar genel popülasyona göre yüksektir. Ölüm oranlarında iyileşme hastalığın yönetiminde ortaya çıkan yeni gelişmelerin sonucu olabilir. Ancak genel popülasyona göre düşük seyreden yaşam oranlarının nedeni çoğu zaman göz ardı edilen düşük seviyede enflamasyon, komorbiditeler, immünolojik ve genetik faktörlerdir. En sık ölüm nedenleri halen kardiyovasküler olaylar, enfeksiyonlar, maligniteler ve solunum sistemi ile ilişkili olaylar olup güncel gelişmelerin mortalite üzerine net etkisini görmek için uzun vadede yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede amacımız, RA ilişkili mortalitenin zaman içerisinde değişimini, güncel mortalite oranlarını ve mortalite nedenlerini vurgulamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, mortalite, risk faktörleri

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease characterized by chronic inflammation, increased comorbidities and elevated mortality risk. High mortality in RA is widely studied but not fully clarified. Despite the fact that mortality rates are still high compared to general population, literature shows a decreased trend of mortality in RA. New treatment modalities might be the reason for decreased mortality rates. However, underestimated factors, such as low-grade inflammation, comorbidities, and immunologic or genetic factors, are the explanation to decreased survival rates compared to general population. The most common reasons of mortality are still the same as cardiovascular incidents, infections, malignancies and respiratory system problems. However, there is an ongoing need for further studies in long-term to see the effects of current improvements on mortality of RA. In this review, our aim is to define the changes in the mortality rates over time and to provide current data on mortality rates and causes.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, mortality, risk factors

### Giriş

Romatoid artrit (RA), majör bulgusu eklem enflamasyonu olan, prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %0,5-1,0 oranlarına ulaşan, sistemik otoimmün bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Her iki cinsiyet ve her yaşta görülmesine rağmen epidemiyolojik veriler kadınların erkeklere oranla 3 kat daha fazla etkilendiğini ve en yüksek prevalansın 65 yaş üzeri kadınlarda olduğunu göstermektedir.<sup>[2]</sup> Kronik, sistemik enflamatuvar seyri nedeniyle RA, ciddi fiziksel sakatlıklara ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır.<sup>[3]</sup> RA'da artmış mortalite ile ilişkili kanıtlar tüm dünyada artarak dikkat çekmiştir. Literatür verileri, RA hastalarının beklenen yaşam sürelerinin genel popülasyona göre 3-10 yıl daha az olduğunu göstermektedir.<sup>[4]</sup> Kardiyovasküler

sistem (KVS) hastalıkları en önemli mortalite nedeni olup, bunu enfeksiyonlar ve maligniteler izlemektedir.<sup>[5-11]</sup> Artmış mortalitenin altında yatan temel mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olup, kronik sistemik enflamasyon, komorbiditeler ve immüno-genetik faktörler RA hastalarında mortalite açısından tanımlanmış temel risk faktörleridir.<sup>[4]</sup> Bunun yanında ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük eğitim seviyesi ve düşük sosyo-kültürel seviye RA'da artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[12]</sup> Ancak etkili tedavi modalitelerinin kullanıma girmesi, hastalık ile ilişkili bilgilerin artması ve sağlık hizmetlerindeki kalitenin artmasıyla ölüm nedenleri ve mortalite oranlarının zaman içerisinde iyileşme göstermesi beklenen bir durumdur. Bu derlemede amacımız, RA ilişkili mortalitenin zaman

### İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Vedat Hamuryudan, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 532 276 72 51 E-posta: vhamuryudan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6625-1652

Geliş Tarihi / Received: 07.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2020

**Atıf / Cite this article as:** Ayan G, Hamuryudan V. Romatoid artrit hastalarında mortalite. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):57-63

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



içerisinde değişimini, güncel mortalite oranlarını ve mortalite nedenlerini vurgulamaktır.

## Genel Mortalite Oranları ve Mortalitenin Zaman İçerisindeki Değişimi

RA hastalarında artmış enflamasyon belirteçleri ve hastalık aktivitesi mortalite ile ilişkili bulunduğu, sistemik enflamasyon esas mortalite nedeni olarak düşünülmektedir.<sup>[13-19]</sup> Remisyonu hedefleyen güncel tedavi paradigmaları ve enflamasyonu baskılamada daha etkili ajanların klinik kullanıma girmesiyle, ölüm oranlarında zamanla azalma beklenmektedir.<sup>[18,20-23]</sup> Yapılan çalışmaların bir kısmı arasında uyumsuz sonuçların olması, dahil edilen çalışma popülasyonu ve takip süresindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Bu karıştırıcı faktörlerin etkisini ortadan kaldırarak genel bir mortalite trendi ortaya koymak amacıyla yapılan bir meta-analizde, 1955-1995 yılları arasında yapılan çalışmaların insidans mortalite oranları (İMO), standardize mortalite oranları (SMO) kişi-yıl bazında verilerek analiz edilmiştir.<sup>[24]</sup> İMO, her çalışma sonunda rapor edilen ölüm sayısının, çalışmaya dahil edilen hasta sayısına oranının, ortalama takip süresi ile çarpılması ile bulunan değer olup; SMO, her çalışma grubunda gözlenen ölümlerin genel nüfusta aynı yaş ve cinsiyete göre beklenen ölümlere oranıdır. Bu meta-analizde toplam 15 kohortta ortalama 10,4 yıllık hasta takip süresinde 51,819 hasta ve 26,990 ölüm değerlendirilmiştir. İMO, 15 kohort içerisinde değerlendirilmiş, sonuçlar 1/100 kişi-yıl ile 5,2/100 kişi-yıl arasında değişkenlik göstermiştir.<sup>[13,25-34]</sup> Meta-analizde, İMO 2,7/100 kişi-yıl [%95 güven aralığı (GA): 2,2-3,3] olarak saptanmıştır. Zaman içerisinde değişimi incelemek amacıyla çalışmalar 3 gruba ayrılarak incelenmiş olup İMO, 1970 öncesi 3 çalışmanın meta-analizinde 4,7 (%95 GA: 4,0-5,4); 1970-1983 arası 5 çalışmanın meta-analizinde 3,0 (%95 GA: 2,3-4,0); 1983 sonrası 7 çalışmanın meta-analizinde 2,0 (%95 GA: 2,8-3,3) olarak bulunmuştur. İMO'nun zaman içerisinde gösterdiği düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Regresyon analizinde her yıl için İMO'nun anlamlı olarak %2,64 (%95 GA: 2,38-2,91;  $p<0,01$ ) azaldığı saptanmıştır. SMO ise 8 çalışmada değerlendirilmiş, sonuçlar 0,87 ile 2,03 arasında değişmiştir.<sup>[25,26,29-34]</sup> Meta-analizde SMO 1,48 (%95 GA: 1,19-1,83) olarak bulunmuş ancak zaman içerisinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda RA'da mortalite oranı genel popülasyona göre artmış olup, İMO zaman içerisinde azalmıştır. SMO'da genel popülasyona göre artmış mortalite oranları göstermekle birlikte, zaman içerisindeki azalmanın belirgin olarak gösterilememesi nedeni zaman içerisinde aynı şekilde azalan genel popülasyon mortalitesi olabilir.<sup>[35]</sup>

Daha güncel bir çalışmada, 2000 yılı öncesi ve sonrasına ait 5 yıllık iki kohortta (1996-2000 ve 2001-2006) toplam 24,914 RA hastası, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrol grubu ile değerlendirilmiş; sırasıyla iki grupta 2,747 ve 2,332 ölüm saptanmıştır.<sup>[36]</sup> Tüm nedenlere bağlı ölümler değerlendirildiğinde 2000 yılı öncesi RA kohortunda genel popülasyona göre %39 oranında daha fazla ölüm görülürken, 2000 sonrası RA kohortunda artmış mortalite saptanmamıştır. Yıl bazında değerlendirildiğinde ise 2000 öncesi RA kohortunda kontrol grubuna göre ölümler 1,3 yıl daha erken görülürken, diğer kohortta yıl açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar RA'da genel nüfusa göre ölüm riskinde eskiye göre azalma olduğunu göstermekle birlikte, iki kohortun takip süresinin 5 yıl olduğu ve bu sürenin mortalite için yorum yapmak açısından kısa bir süre olduğu unutulmamalıdır. On beş yıllık bir takip süresinde Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada, 1997-2012 yılları arasında takip edilen 1,222 hasta için SMO hesaplanmış; tüm nedenlere bağlı ölümler için SMO 1,54 (%95 GA: 1,41-1,67) saptanmıştır.<sup>[37]</sup> Aynı kohort 3 yıl ve 5 yıllık takip sürelerine göre zaman içerisindeki değişimi göstermek üzere tabakalandırıldığında, SMO'nun yıllık %2 azalma eğilimi gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu eğilimde yeni tedavi modalitelerinin olumlu etkisi olabileceği gibi sabit bir kohort takip edildiğinden ve yeni hasta alınmadığından ciddi aktivitesi olan hastaların erken dönemde kaybedilmiş olabileceği unutulmamalıdır. İsveç'te yapılan ve 1997-2014 arasında tam alan 17,512 RA hastasının 2016'ya kadar takip süresinde 78,847 sağlıklı kontrole göre mortalite oranlarının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, önceki çalışmalara benzer şekilde zaman içerisinde hem genel popülasyon hem de RA grubunda mortalite oranlarının azaldığı; özellikle tanıdan 5-10 yıl sonra RA grubunda genel popülasyona göre artmış mortalitenin belirginleştiği saptanmıştır.<sup>[38]</sup> Bu çalışmada ek olarak seropozitivite ve başlangıç hastalık aktivitesinin mortalite üzerine olan etkisi araştırılmış; seronegatif ve başlangıç hastalık aktivitesi düşük hastalarda mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Mortalite üzerinde yapılan çalışmalar, genel olarak RA hastalarında mortalite oranlarında azalma eğilimi göstermekle birlikte oranlar hala genel popülasyona göre yüksektir. Sonuç olarak güncel tedavi modalitelerinin mortalite oranları üzerindeki iyileştirici etkisinin yanında hastalık progresyonu ve komorbiditeleri önleyici daha sıkı kontrole ihtiyaç vardır.

## Nedene Bağlı Mortalite

RA'da mortalite artışı açısından öne çıkan nedenler KVS hastalıkları, enfeksiyonlar, maligniteler ve solunum sistemi hastalıklarıdır.<sup>[39]</sup> Mortalite nedenlerini detaylıca incelemek gerekirse:

## Kardiyovasküler Mortalite

Güncel veriler, RA'da mortalitenin en büyük nedeninin KVS hastalıkları olduğunu göstermektedir. RA, KVS ilişkili ölümü yaklaşık %50 artırmaktadır.<sup>[5]</sup> Bu yüksek oran esas olarak RA hastalarında artmış iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler olaylardan (SVO) kaynaklanmaktadır. Artmış kardiyovasküler (KV) mortalitenin altında yatan nedenler açısından çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür: Bu nedenler:

- RA hastalarında KV komorbiditelerin göz ardı edilmesi;
- RA ile KVS hastalıkları arasında sigara ve obezite gibi ortak risk faktörlerinin olması;<sup>[40]</sup>
- RA hastalarında, RA olmayanlara göre geleneksel risk faktörlerinin daha yüksek oranda görülmesi;<sup>[41-43]</sup>
- Sistemik enflamasyonun RA hastalarında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak biyolojik mekanizmalar üzerinden riski artırmak üzere etki etmesi,<sup>[13,44]</sup>
- RA ile ilişkili enflamatuvar mekanizmaların geleneksel risk faktörleri ile sinerjistik etkisi olarak sıralanabilir.

Sistemik kronik enflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki daha önce gösterildiğinden,<sup>[45-48]</sup> birçok çalışma RA ile miyokart enfarktüsü (ME), SVO ve kalp yetersizliği (KKY) gibi spesifik KVS hastalıkları arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>[32,44,49-57]</sup> Ancak bazı çalışmalar, RA'nın kalp ve beyin damarlarında etkisinin farklı olduğunu düşündürecek şekilde ME insidansında anlamlı bir artış bulurken, SVO insidansı için aynı sonuçları bulamamıştır.<sup>[50,51]</sup> Ayrıca RA'da artmış KVS hastalık riski, geleneksel risk faktörlerinden (hipertansiyon, diyabet gibi) bağımsız görünmektedir.<sup>[44]</sup> RA'da sistemik enflamasyon belirteçlerinin KV ölüm üzerine ek katkısını araştıran bir çalışmada, 1955-1995 arası yeni RA tanısı konmuş 603 hasta 2000 yılı sonuna kadar takip edilerek tüm KVS ilişkili ve ilişkisiz komorbiditeler kaydedilmiş ve bu komorbiditelerin mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Yapılan çok değişkenli analizde, genel özelliklerle ilişkili olarak vücut kitle indeksinin 20'nin altında olması, periferik damar hastalığı, gastrik ülser, demans, böbrek hastalığı ve alkolizm KV mortalite ile ilişkili bulunmuş olup; RA ile ilişkili olarak en az 3 kez eritrosit sedimentasyon hızınının 60 mm/saatin üzerinde olması, RA vaskülit ve akciğer tutulumu KV mortalite ilişkili bulunmuştur.<sup>[58]</sup> Bu çalışmada RA başlangıcında koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü ve glukokortikoid kullanımına göre KV ölüm riski de araştırılmış; KKH öyküsü olmayanlarda glukokortikoid kullanımı ile KV ölüm riski artışı %78 iken, KKH öyküsü olanlarda glukokortikoid kullanımı ile KV ölüm riskininin azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç İsveç'te yapılan başka bir çalışma ile uyumlu olup kortikosteroidlerin anti-

enflamatuvar etkisinin KV mortalite üzerine iyileştirici etkisi olabileceğini düşündürmektedir.<sup>[13]</sup>

Yapılan bir meta-analizde, 2011 yılına kadar yapılan gözlemsel 14 çalışmada, 41,490 hasta KV olay açısından değerlendirilmiş ve sonuçta RA hastalarında %48 oranında artmış insidans KVS hastalığı [risk oranı (RO) 1,48 (%95 GA 1,36-1,62)] saptanmıştır.<sup>[59]</sup> ME ve SVO riskinin sırasıyla %68 [RO 1,68 (%95 GA: 1,40-2,03)] ve %41 [RO 1,41 (%95 GA 1,14-1,74)] oranında arttığı bulunmuştur. KKY riski ise sadece bir çalışmada değerlendirilmiştir [RO 1,87 (%95 GA 1,47-2,39)]. Başka bir meta-analizde ise 111,758 hastada 22,927 KV olay bildiren 24 çalışma KV mortalite açısından değerlendirilmiş ve RA'da KV ölüm riskinde artış %50 (SMO: 1,5; %95 GA: 1,39-1,61) oranında bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Artmış riskin saptanmadığı çalışmalar, insepsiyon kohortları (risk altındaki bir toplulukta belli takip süresinde ortaya çıkan yeni olaylar) olup RA'da artmış KV mortalite riskinin ortaya çıkması için belirli bir latent periyot gereksinimi ihtimalini düşündürmektedir. Bu iki meta-analizin önemli kısıtlılıkları irdelenen çalışmaların arasında bulunan heterojenitedir.

Zaman içerisinde KVS ilişkili mortalitenin değişimine bakıldığında ise, genel mortalite oranlarına benzer şekilde azalma trendi görülmektedir.<sup>[36,60]</sup> Bu düşüş, enflamasyonun daha sıkı kontrolü ile ateroskleroz progresyonunun daha etkili durdurulmasının bir yansıması olarak kabul edilebilir.

## Enfeksiyon ilişkili Mortalite

RA hastaları genel popülasyona göre artmış enfeksiyon riski taşımaktadırlar.<sup>[61]</sup> Bunun nedenleri multifaktöriyel olup hastalık ile ilişkili immünolojik bozukluklar, immün sistemi baskılayıcı komorbiditeler ve immün sistemi baskılayıcı tedavi modalitelerinin kullanımı olarak özetlenebilir. RA'da hastalığı daha sıkı kontrol etmeyi hedefleyen yeni nesil biyolojik tedavilerin kullanımı son yıllarda giderek artmıştır. Amerika'da yapılan bir çalışmada 1999 yılında biyolojik ajan kullanımı %3 iken 2006 yılında bu oran %26 olarak saptanmıştır.<sup>[62]</sup> Biyolojik tedaviler enfeksiyon riskini artırdığı bilinen ajanlar olduğundan artmış biyolojik kullanımı ile enfeksiyon riskinde artış beklenen bir durumdur. Ancak bu konuda veri kısıtlıdır.

Yeni tanı RA hastalarında yapılan bir çalışmada, ciddi enfeksiyonların oranı 1955-1994 kohortunda 100 kişi yılında 9,6 iken, 1995-2007 kohortunda 6,6 bulunmuştur.<sup>[63]</sup> Biyolojik tedavi alanlar almayanlara göre değerlendirildiğinde ise tedavi alan grupta enfeksiyon oranı 100 kişi-yılında 8,2 iken tedavi almayan grupta 6,4 bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ancak bu çalışmada biyolojik tedavi alan hasta sayısı kısıtlı olduğundan ciddi enfeksiyon açısından bir yorum yapılamamıştır. Türkiye'de tersiyer

bir merkezden yapılan çalışmada, tümör nekrozis faktör inhibitörleri (anti-TNF) ile konvansiyonel hastalık modifiye edici ajan tedavisi (DMARD) kullanan hastalarda enfeksiyon sıklığı karşılaştırılmış; DMARD grubunda ciddi enfeksiyon insidansı 8,6/100 hasta-yılı iken, bu oran anti-TNF grubunda 17/100 hasta-yılı olarak bulunmuştur.<sup>[64]</sup>

Daha güncel bir çalışmada, Amerika Ulusal yatan hasta veri tabanı kullanılmıştır. 1993-2013 yılları arasında RA tanılı olup pnömoni/sepsis/üriner enfeksiyon/deri-yumuşak doku enfeksiyonu/fırsatçı enfeksiyon kodları olan, 18 yaş üzeri toplam 792,921 hasta değerlendirilmiş ve ana sonlanım noktası “enfeksiyon nedeniyle yatan RA’lıların her tür nedenle yatan RA’lılara oranı” olarak analiz edilmiştir.<sup>[65]</sup> Hospitalizasyon oranları açısından pnömoni (%5,4’ten %4,6’ya), fırsatçı enfeksiyon (%0,44’ten %0,26’ya) oranlarında düşüş, üriner sistem enfeksiyonunda (%0,4’ten %0,38’e) hafif düşüş, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında (%2,3’ten %2,5’e) hafif artış, sepsiste ise (%1,9’dan %6,4’e) belirgin artış saptanmıştır. Düşen enfeksiyon oranlarının muhtemel açıklaması, RA hastalık aktivitesinin daha iyi kontrolü ve kortikosteroid kullanımının azalması iken sepsis oranlarının artışı ise hekimlerin sepsis kodlamasını spesifik enfeksiyonu belirtmek yerine kullanıyor olması ya da sepsis duyarlılığının artışı olabilir. Aynı çalışmada sepsis ile ilişkili mortalitede azalma saptanmıştır (%13,4’ten %10,7’ye). Bu durum muhtemelen erken antibiyotik kullanımı ve daha iyi bakım ile açıklanabilir.

Enfeksiyon ilişkili mortalitenin zaman içerisinde değişimi açısından yapılan bir çalışmada ise 5 yıllık iki kohortta (1996-2000 ve 2001-2006) enfeksiyon ile ilişkili mortalite araştırılmış mortalite oranlarının 1,88’den 1,13’e düştüğü görülmüş, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,097).<sup>[36]</sup>

### **Malignite ilişkili Mortalite**

Malignite ilişkili mortalite açısından bilgiler daha kısıtlı olup; RA’da erkek cinsiyet ve artmış enflamasyon belirteçleri artmış kanser insidansı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[66]</sup> Bir meta-analizde 21 çalışma değerlendirilmiş ve malignite insidansı 1,05 (%95 GA 1,01 -1,09) olarak bulunmuş; az ancak istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.<sup>[67]</sup> Bu çalışmada RA hastalarında lenfoma riskinde yaklaşık 2 kata yakın artış gözlenmiştir. Aynı şekilde akciğer kanseri riskinde de artış saptanırken genel popülasyona göre azalmış kolorektal ve meme kanseri saptanmıştır. Kronik enflamasyon ve sigara kullanımının RA için de bağımsız risk faktörü olması artmış lenfoma ve akciğer kanseri riskini açıklarken, azalan kolorektal kanser riski de non-steroid anti-enflamatuvar kullanımı ve siklooksijenaz-2 inhibisyonu ile ilişkili olabilir. İngiltere’de yapılan başka

bir çalışmada ise 5 yıllık kanser yaşam oranlarında düşüş görülmüştür.<sup>[68]</sup> Amerika’da erkek RA kohortunda yapılan bir çalışmada ise malignite ilişkili SMO 1,50 (%95 GA 1,20-1,89) bulunmuş; en sık görülen maligniteler sırasıyla akciğer kanseri, lösemi, lenfoma ve prostat kanseri olarak gözlenmiştir.<sup>[69]</sup> Yine 5 yıllık iki kohortta (1996-2000 ve 2001-2006) mortalitenin değerlendirildiği çalışmada kanser ilişkili mortalite değerlendirilmiştir. Erken kohortta genel popülasyona göre artmış mortalite oranı 1,22 (%95 GA: 1,05, 1,41) saptanırken geç kohortta bu artmış oran görülmemiştir [0,89 (%95 GA: 0,76, 1,04)]. Erken ve geç kohort kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise bu azalma trendinin anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,002).<sup>[36]</sup> Başka bir çalışmada ise neoplastik nedenler ile ilişkili mortalite oranı 1999-2009 arasında değerlendirilmiş, totalde kontrol grubuna göre artmış mortalite [1,13 (%95 GA: 1,01, 1,29)] olmasına rağmen zaman içerisinde bu oranın sabit kaldığı görülmüştür.<sup>[60]</sup> Literatürdeki anti-TNF ile ilişkili mortalite sonuçları çelişkili olup, Türkiye’de 26 merkezde 2,199 hastada yapılan çalışmada, etanersept, adalimumab ve infliximab birlikte değerlendirildiğinde artmış kanser insidansı bulunamamış; ancak etanersept tek başına incelendiğinde kanser insidansının artmış olduğu saptanmıştır.<sup>[70]</sup> Güncel veriler malignite ile ilişkili mortalitenin genel popülasyona göre artmış olduğunu göstermekle birlikte, mortalitenin zaman içerisinde değişimi ve güncel tedavilerin yaşam oranları üzerine etkisini gösterecek daha geniş popülasyonlarda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Solunum Sistemi ile İlişkili Mortalite**

RA’da tanımlanmış interstisyel akciğer hastalığı (İAH), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), bronşiektazi, bronşiyolit, pulmoner nodül, ilaç toksisiteleri ve plevral hastalıklar gibi çeşitli akciğer patolojileri mevcuttur. İAH, RA hastalarının %10-15’inde görülmektedir ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.<sup>[71-73]</sup> Ancak yapılan çalışmalar solunum sistemi ile ilişkili ölüm açısından en sık nedenin KOAH olduğunu göstermiştir.<sup>[69,74]</sup> Erken RA kohortunda yapılan bir çalışmada KOAH’nin yaklaşık olarak 2 kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>[74]</sup> Bronşiektazi ve bronşiyolit de bazı çalışmalarda RA hastalarında artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[75-77]</sup> Hastalığın kendi tutulumunun dışında çeşitli tedavi ajanları ile ilişkili akciğer tutulumları da raporlanmıştır (örn; ilaç ilişkili pnömonit).<sup>[78-81]</sup>

Mortalite oranları açısından erkek RA hastalarında yapılan çalışmada solunum sistemi ile ilişkili SMO 2,90 (%95 GA 2,20-3,83) bulunmuştur.<sup>[69]</sup> Yine çoğunluğu erkek olan RA kohortunda yapılan analizde kronik akciğer



tutulumu olan RA hastalarında mortalite riskinin 1,51 (%95 GA 1,26-1,81) kat daha fazla olduğu, yaşam süresinin özellikle İAH olmak üzere diğer kronik solunum sistemi tutulumlarında da anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir.<sup>[82]</sup> Ancak mortalite riskinin kronik akciğer tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre metotreksat ya da biyolojik tedavi kullanımı ile değişmediği saptanmıştır.<sup>[82]</sup>

Zaman içerisinde mortalitenin değişimi açısından yapılan bir çalışmada, 1999-2009 arasında RA hastaları değerlendirilmiş ve solunum ilişkili mortalite riski artmış bulunmuş olup [HR: 1,43, GA (1,21-1,68); zaman içerisinde yüksek mortalite riskinin değişmediği gözlenmiştir.

## Sonuc

RA'lı hastalarda genel popülasyona göre ölüm oranı artmış olmakla birlikte günümüzde ölüm oranlarında azalma mevcuttur. Azalan ölüm oranlarında daha iyi tedavinin etkisi olabileceği gibi bu durum genel olarak artan yaşam süresinin bir yansıması olabilir. En sık ölüm nedenleri halen KV olaylar, enfeksiyonlar, maligniteler ve solunum sistemi ile ilişkili olaylardır. Yeni tedavi yaklaşımlarının mortalite üzerine net etkisini görebilmek için biraz daha zaman ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: G.A., V.H., Dizayn: G.A., V.H., Veri Toplama veya İşleme: G.A., V.H., Analiz veya Yorumlama: G.A., V.H., Literatür Arama: G.A., V.H., Yazan: G.A., V.H.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:S265-72.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-108.
3. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001.
4. Myasoedova E, Davis JM, 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:379-85.
5. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with

rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.

6. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004;33:221-7.
7. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984;11:158-61.
8. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
9. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-14.
10. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1797-9.
11. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149-53.
12. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;59:505-12.
13. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26:2562-71.
14. Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M. Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993;32:717-23.
15. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:7-13.
16. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
17. Navarro-Cano G, Del Rincon I, Pogolian S, Roldan JF, Escalante A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum* 2003;48:2425-33.
18. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-42.
19. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrua C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219-23.
20. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care* 2007;13(Suppl 9):S237-51.
21. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther* 2011;33:679-707.

22. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
23. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012;39:1559-82.
24. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013;80:29-33.
25. Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 1999;58:11-4.
26. Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954-8.
27. Sokka T, Mottonen T, Hannonen P. Mortality in early "sawtooth" treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. *Scand J Rheumatol* 1999;28:282-7.
28. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007;56:3583-7.
29. Bjornadal L, Baecklund E, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekblom A. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 2002;29:906-12.
30. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:350-7.
31. van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20:45-52.
32. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1595-601.
33. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis* 2002;61:994-9.
34. Martinez MS, Garcia-Monforte A, Rivera J. Survival study of rheumatoid arthritis patients in Madrid (Spain). A 9-year prospective follow-up. *Scand J Rheumatol* 2001;30:195-8.
35. Ma J, Ward EM, Siegel RL, Jemal A. Temporal Trends in Mortality in the United States, 1969-2013. *JAMA* 2015;314:1731-9.
36. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1057-63.
37. van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2017;37:487-93.
38. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Mortality following new-onset Rheumatoid Arthritis: has modern Rheumatology had an impact? *Ann Rheum Dis* 2018;77:85-91.
39. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S35-61.
40. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1994;5:525-32.
41. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MM, van de Putte LB, van Riel PL. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol* 2001;28:1511-7.
42. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:640-4.
43. Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:714-9.
44. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
45. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40.
46. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;8:663-7.
47. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:349-58.
48. Sodergren A, Karp K, Boman K, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R158.
49. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121:S9-14.
50. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
51. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952-5.
52. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198-200.
53. Nadareishvili Z, Michaud K, Hallenbeck JM, Wolfe F. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1090-6.
54. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608-12.
55. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003;30:1196-202.
56. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2475-9.

57. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20.
58. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
59. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1524-9.
60. Abhishek A, Nakafero G, Kuo CF, et al. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:977-81.
61. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
62. Yazici Y, Shi N, John A. Utilization of biologic agents in rheumatoid arthritis in the United States: analysis of prescribing patterns in 16,752 newly diagnosed patients and patients new to biologic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:77-85.
63. Ni Mhuirheartaigh OM, Matteson EL, Green AB, Crowson CS. Trends in serious infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:611-6.
64. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006;27:67-71.
65. Jinno S, Lu N, Jafarzadeh SR, Dubreuil M. Trends in Hospitalizations for Serious Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis in the US Between 1993 and 2013. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:652-8.
66. Llorca J, Lopez-Diaz MJ, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Persistent chronic inflammation contributes to the development of cancer in patients with rheumatoid arthritis from a defined population of northwestern Spain. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:31-8.
67. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
68. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Influence of inflammatory polyarthritis on cancer incidence and survival: results from a community-based prospective study. *Arthritis Rheum* 2007;56:790-8.
69. England BR, Sayles H, Michaud K, et al. Cause-Specific Mortality in Male US Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:36-45.
70. Pay S, Society for Research and Education in Rheumatology of Turkey. Risk of cancer in Turkish patients after treatment with TNF antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:548-9.
71. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
72. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;24:1-16.
73. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8.
74. Sparks JA, Chang SC, Nguyen UDT, et al. Smoking Behavior Changes in the Early Rheumatoid Arthritis Period and Risk of Mortality During Thirty-Six Years of Prospective Followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:19-29.
75. Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, et al. Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1243-50.
76. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J* 2011;37:1411-7.
77. Puechal X, Genin E, Bienvenu T, Le Jeune C, Dusser DJ. Poor survival in rheumatoid arthritis associated with bronchiectasis: a family-based cohort study. *PLoS One* 2014;9:e110066.
78. Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997;40:1829-37.
79. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1065-8.
80. Khasnis AA, Calabrese LH. Tumor necrosis factor inhibitors and lung disease: a paradox of efficacy and risk. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:147-63.
81. Liote H, Liote F, Seroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J* 2010;35:681-7.
82. England BR, Sayles H, Michaud K, et al. Chronic lung disease in U.S. Veterans with rheumatoid arthritis and the impact on survival. *Clin Rheumatol* 2018;37:2907-15.