

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALARDA
HİPERKALEMİ SIKLIĞI VE NEDENLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Afida MAMMADOVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALARDA
HİPERKALEMİ SIKLIĞI VE NEDENLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Afida MAMMADOVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Afida MAMMADOVA'ya ait "Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Hiperkalemi Sıklığı ve Nedenlerinin Değerlendirilmesi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Güven Barış CANSU
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniv. Tıp Fak.
İç Hastalıkları ABD/Endokrinoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih
/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden, tamamlanmasına kadar olan süreçte gösterdiği ilgi, destek ve anlayıştan dolayı değerli tez danışmanım, sevgili hocam, Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya; Katkılarından dolayı Prof. Dr. Cengiz Korkmaz'a ve Doç. Dr. Güven Barış Cansu'ya; Tüm eğitim süreci boyunca bilgi, görgü ve deneyimimi artırmamı sağlayan tüm hocalarıma; Bana her zaman güvendiği, desteklediği için değerli eşime, anneme, babama, kardeşlerime ve çocuklarıma; Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...



ÖZET

Mammadova A., Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Hiperkalemi Sıklığı ve Nedenlerinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2022.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etyolojisi bilinmeyen, kronik, sistemik otoimmün bir hastalıktır. SLE cilt tutulumundan hayatı tehdit eden organ tutulumlarına kadar farklı klinik tablolarla seyredebilen bir hastalıktır. Hiperkalemi ise yaşamı tehdit edici sonuçlara yol açabilen önemli bir elektrolit bozukluğudur. SLE seyrinde hiperkalemi nedenleri şimdiye kadar araştırılmamıştır. Çalışmamızın amacı SLE hastalarında hiperkalemi sıklığı ve nedenlerini değerlendirmektir. Bu amaçla Romatoloji bölümünde SLE tanısı ile takip edilen, hiperkalemisi olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın (30 kadın, 5 erkek) yaş ortalaması $35,17 \pm 18,03$ yıl, hastalık süresi $8,51 \pm 6,59$ yıl idi. Kümülatif olarak hastalarda görülen en sık klinik bulgu %85,7 ile artralji/artrit idi. Hastaların %97,1'inin hidroklorokin (HCQ) ve %88,6'sının steroid tedavisi aldığı görüldü. Çalışmamıza alınan hastaların %28,6'sında hafif (ortalama $5,77 \pm 0,13$ mEq/L), %25,7'sinde orta (ortalama $6,26 \pm 0,15$ mEq/L) ve %45,7'sinde şiddetli (ortalama $7,39 \pm 0,70$ mEq/L) hiperkalemi görüldü. En sık hiperkalemi nedeni %45,7 ile renal hasar/renal yetmezlik idi. Bunu %25,7 ile ilaçlar, %8,6 ile hormonal nedenler, %8,6 ile psödohemoliz ve %11,4 ile diğer nedenler izlemekteydi. İlaçlar arasında en sık nedenler renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden ilaçlardı. 2 (%5) hastada hiperkalemi renal tübüler asidoz (RTA) tip 4'e bağlandı. Sonuç olarak, SLE seyrinde hiperkalemi, genel toplumda görüldüğü gibi en çok renal hasar/hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında SLE'li hastalarda RTA tip 4 de hiperkaleminin önemli bir nedenidir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, hiperkalemi, renal tubuler asidoz

ABSTRACT

Mammadova A., Evaluation of Hyperkalemia Frequency and Causes In Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Specialization Thesis in Medicine, Eskişehir 2022.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, systemic autoimmune disease of unknown etiology. SLE is a disease that can progress with different clinical manifestations, from skin involvement to life-threatening organ involvement. Hyperkalemia is an important electrolyte disturbance that can lead to life-threatening consequences. The causes of hyperkalemia developing in the course of SLE have not been investigated until now. The aim of our study was to evaluate the frequency and causes of hyperkalemia in SLE patients. For this purpose, patients with hyperkalemia who were followed up with the diagnosis of SLE in rheumatology department were evaluated retrospectively. The mean age of 35 patients (30 females, 5 males) included in this study was 35.17 ± 18.03 years, and the disease duration was 8.51 ± 6.59 years. Cumulatively, the most common clinical finding in patients was arthralgia/arthritis with 85.7%. It was observed that 97.1% of the patients received hydroxychloroquine (HCQ) and 88.6% of them received steroid therapy. Mild hyperkalemia was observed in 28.6% (mean 5.77 ± 0.13 mEq/L), moderate hyperkalemia in 25.7% (mean 6.26 ± 0.15 mEq/L), and severe hyperkalemia in 45.7% (mean 7.39 ± 0.70 mEq/L) of the patients included in our study. The most common cause of hyperkalemia was renal damage/renal insufficiency with 45.7%. This is followed by drugs with 25.7%, hormonal reasons with 8.6%, pseudohemolysis with 8.6% and other causes with 11.4%. Among the drugs, the most common causes were drugs that block the renin-angiotensin-aldosterone system. Hyperkalemia was attributed to renal tubular acidosis (RTA) type 4 in 2 (5%) patients. As a result, hyperkalemia in the course of SLE is mostly due to renal damage/disease as seen in the general population. In addition, RTA type 4 is also an important cause of hyperkalemia in patients with SLE.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, hyperkalemia, renal tubular acidosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİGİLER	3
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.4. Klinik Bulgular	6
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	10
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Tedavi	16
2.1.8. Prognoz	17
2.2. Hiperkalemi	18
2.2.1. Hiperkaleminin Tanımı	18
2.2.2. Hiperkalemi Nedenleri	19
2.2.3. SLE Seyrinde Hiperkalemi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Değerlendirmeler	23
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
4.1. Demografik Bulgular	25
4.2. Klinik Bulgular	25

4.3. Laboratuvar Bulguları	26
4.3.1. SLE Tanısı Sırasında Seroloji	26
4.3.2. Tedavi	27
4.4. Hiperkalemi Sırasında Klinik ve Laboratuvar Bulgular	27
4.4.1. Klinik Bulgular	27
4.4.2. Laboratuvar Bulgular	27
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	42



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE inh.	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ACR	Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology)
AFS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
AKLE	Akut kutanöz lupus eritematozus
ALS	Absolü Lenfosit Sayısı
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Anti-nükleer antikor
ANS	Absolü Nötrofil sayısı
Anti-beta2GP1	Anti beta 2 Glikoprotein 1
Anti-dsDNA	Anti çift sarmal DNA
Anti-RNP	Anti Ribozomal Nükleer Protein
Anti-Smith	Anti Smith
aPL	Antifosfolipid Antikorları
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokerleri
AST	Aspartat Amino Transferaz
ATP	Adenozin Trifosfat
BILAG	İngiliz Lupus Değerlendirme Grubu İndeksi (British Isles Lupus Assesment Group)
BK	Beyaz küre
BY	Böbrek Yetmezliği
CH 50	Total kompleman
CK	Kreatin Kinaz
CL	Klor
CO2	Karbon Dioksit
Cr	Kreatinin
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
ECM	Ekstrasellüler Matriks

e-GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
EM	Elektron Mikroskop
ENA	Extractable Nükleer Antijen
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EULAR	Avrupa Romatizma Birliği (The European Alliance of Associations for Rheumatology)
FCGR3B	Fc Gamma Reseptör 3b
GAP	Anyon Açığı
GMB	Glomerül Bazal Membran
HCO ₃	Bikarbonat
HCQ	Hidroksiklorokin
Hg	Hemoglobin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
IM	Işık Mikroskopi
İF	İmmünfloresan
İFN	İnterferon
İg	İmmünoglobulin
İV	İntravenöz
K	Potasyum
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LN	Lupus Nefriti
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MMF	Mikofenolat Mofetil
MTX	Metotreksat
Na	Sodyum
NET	Nötrofil Ekstrasellüler Trap
NK	Natural Killer
NSAİİ	Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar
PİF	Proksimal İnterfalangeal
PLT	Platelet

SKLE	Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus
SLAM	Sistemik Lupus Aktivite Ölçümü (Sytemic Lupus Activity Measure)
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite indeksi (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
SS	Standart Sapma



ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. SLE hastalarının tanı sırasındanki ANA titrelerine göre dağılımı.	26



TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Lupus nefritinin histopatolojik sınıflandırması.	8
2.2. ACR 1982 SLE kriterlerinin 1997 revizyonu.	12
2.3. SLICC sınıflandırma sistemindeki klinik ve immünolojik kriterler.	13
2.4. EULAR/ACR SLE kriterleri.	14
2.5. SLEDAI-2K.	16
2.6. Sistemik lupus eritematozus hastalarında genel tedavi yaklaşımı.	17
2.7. Hiperkalemi nedenleri.	22
4.1. Hiperkalemisi olan sle hastalarında demografik özellikleri.	25
4.2. Hiperkalemik SLE tanılı hastaların kümülatif klinik bulguları.	25
4.3. SLE tanısı sırasında serolojik test sonuçları.	26
4.4. SLE’li hastaların kümülatif tedavileri.	27
4.5. Hiperkalemik SLE’li hastalarda hemogram ve akut faz sonuçları.	28
4.6. Hiperkalemik SLE’li hastalarda biyokimyasal sonuçlar.	28
4.7. Hiperkalemik SLE’li hastalarda idrar, kan gazı ve hormon sonuçları.	29
4.8. Hiperkalemik SLE’li hastaların hiperkalemik dönemde kullandıkları ilaçlar.	30
4.9. Hiperkalemik SLE’li hastalarda hiperkalemi nedenlerinin dağılımı.	31
4.10. SLE’li hastalarda hiperkalemi nedenlerine göre grupların klinik ve laboratuvar karşılaştırılması.	32

1. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematosus (SLE) nedeni tam bilinmeyen her organ ve dokuyu etkileyebilen kronik otoimmün bir hastalıktır. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve hormonal etkiler hastalığın oluşumunda ve aktivitesinde önemli rol oynamaktadır. Çok hafif formlardan, önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilecek major organ tutulumlarına kadar geniş bir klinik spektrum içinde, alevlenme ve remisyonlarla seyreder. SLE'nin kompleks patogenezi doğal ve adaptif immün sistemin çok sayıda hücresel komponentini, otoantikor ve immün kompleks oluşumunu, kompleman sistemini, tip I interferonlar (IFN) gibi farklı sitokinlerdeki regülasyon bozukluklarını, hücre ölümünden sonra nükleik asit klerensindeki bozulmaları kapsamaktadır. İmmünmodülatör ve immünsupresif tedavilerin kullanımı SLE'nin doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmiştir. İmmünite aracılı doku hasarına, hastalığa ve tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle SLE'de morbidite ve mortalite artabilir (1).

SLE doğurganlık çağındaki kadınları daha sık etkilemektedir. Bu yaş grubu için kadın/erkek tutulum oranı 9:1 olarak bildirilmiştir. Çoğu etnik grupta izlenebilmesine rağmen beyaz olmayan ırkta daha sık görülmektedir. Ancak Avrupa ve Birleşik Devletler'de Afrika'dan daha sık izlenmektedir (1). Amerika Romatoloji Derneği [American College of Rheumatology (ACR)] kriterleri temel alındığında SLE prevalansı 6,5-178/100.000 arasında değişmektedir. Hastalığın bulgularını ve prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden biri yaştır. Her yaşta görülmesine rağmen, hastaların tanı anındaki yaş 24-32 arasında yoğunlaşmaktadır (2).

Hastalığın tanısı tipik klinik ve serolojik bulgular ile konulmaktadır. Ateş, yorgunluk, cilt bulguları, artralji, artrit, sinovit, hematolojik, böbrek ve santral sinir sistemi tutulumu gibi çok sayıda klinik semptom ve bulgu izlenmektedir. Klinik semptom ve bulguların oldukça heterojen olması nedeniyle SLE tanısında kullanılabilecek kriterler geliştirilmiştir. İlk oluşturulan kriterler 1982 yılında ACR kriterleri olup 1997 yılında revize edilmiş, 2012 yılında ise "Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)" kriterleri oluşturulmuştur (3). 2012

SLICC kriterlerinin yetersiz olması nedeni ile Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve ACR iř birliği ile 2019 yılında yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (4).

En önemli organ tutulumlarından biri lupus nefritidir. Hem lupus nefriti seyrinde kullanılan ilaçlar hem de renal hasarın kendisi hiperkalemiye neden olabilir. Genel popölasyonda en sık görölen hiperkalemi nedenleri renal hasar/renal yetmezlik ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki eden ilaçlardır (5, 6). SLE seyrinde gelişen hiperkalemi ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada SLE’de dirençli hiperkalemi nedeni olarak hiporeninemik hipoaldosteronizm araştırılmıştır (7). Nadiren SLE ile ilişkili renal tubuler asidoz (RTA) tip 4 de tanımlanmıştır (8).

Bu çalışma ile SLE tanılı hastalarda hiperkalemi sıklığı ve hiperkalemi nedenlerini ayrıntılı olarak ortaya koymak, SLE ile ilişkili RTA tip 4 sıklığını belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus

2.1.1. Tanımı

SLE multisistem tutulumu olan, önemli morbidite ve mortalite ile giden sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın, hafif mukokütanöz bulgulardan multiorgan ve şiddetli merkezi sinir sistemi tutulumuna kadar değişen klinik fenotipleri vardır. Teknolojideki son gelişmelere, SLE'nin patolojik temeli ve risk faktörlerinin anlaşılmasına rağmen, SLE'nin kesin patogenezi halen iyi bilinmemektedir. SLE'nin yönetimi organ tutulumuna göre belirlenir, SLE tedavisinde etkili olduğu gösterilen ajanlara rağmen, hastalık halen önemli morbidite ve mortalite riski taşır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

SLE'nin insidansında cinsiyet, ırk ve genetik kalıtımı da içeren birçok faktör rol oynar. Hastaların çoğunu üreme çağındaki kadınlar oluşturur. Bu durum SLE oluşumunda cinsiyet hormonlarının önemli rol aldığını göstermektedir. Üreme çağındaki kadın hastaların erkek hastalara oranı yaklaşık 9:1'dir (1). Tanı anındaki yaş ırklar ve ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir (11).

Hastalığın insidansı yılda 100.000 kişide 1-10 arasında; prevalansı ise 100.000 de 20-70 arasındadır (12).

Cinsiyet lupusun seyrini belirleyen ana nedenlerden birisidir. Birçok çalışmada erkeklerin bir yıllık hastalık mortalitesinin kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (13).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Genetik, hormonal, immünolojik, çevresel vb. birçok faktörün etyolojisinde rol aldığı düşünülen SLE'nin etyopatogenezi tam olarak ortaya konulmamıştır. Lupusun oluşumunda bu faktörlerin desteği ile self toleransın bozulması, kendi antijenlerine karşı gelişen doğal ve adaptif bağışıklık ile otoantikör üretimi, bu

otoantikorların bozulmuş klirens mekanizmalarıyla (artmış apoptozis ve gecikmiş nötrofil ekstrasellüler trap (NET) atılımı) atılamaması sonucunda dokularda birikmesinin neden olduğu düşünülmektedir (14).

Genetik Faktörler

SLE genelde kompleks kalıtım ile geçiş yapan, tek gen bölgesinin etkilendiği monogenik kalıtımın çok az görüldüğü bir hastalıktır. SLE hastalarının birinci derece akrabalarında normal popülasyona oranla 17 kat daha çok olmakla birlikte %7 oranında Lupus görülmektedir (15, 16).

SLE'ye duyarlı kişilerde hastalığı tetikleyen nedenlerin genomik mekanizmalar ile etkileşime girerek proinflamatuvar yanıt artışına, ya da anti inflamatuvar yanıtların baskılanmasına yol açtığı düşünülmektedir (17). Proinflamatuvar yanıtların başlatılmasından ve devam ettirilmesinden sorumlu genlerin transkripsiyonunu durduran DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmalar, özellikle CD4⁺ T hücrelerinde etki etmektedir. DNA metilasyonunu devam ettirmek için çok önemli bir enzim olan DNA metiltransferaz 1'in (Dnmt1) eksikliği ve inhibisyonu nedeniyle SLE hastalarının çoğunda CD4⁺ T hücrelerinin DNA'sı hipometillenir. DNA'nın hipometilasyonu bu T hücrelerini otoreaktiviteye sürükler, proinflamatuvar kemokinlerin, sitokinlerin üretimine, otoantikorların ve otoreaktif B hücrelerinin poliklonal olarak artışına neden olur (17, 18).

SLE'nin oluşumu için önemli bir risk de 6. kromozom üzerinde bulunan MHC genleri tarafından oluşturulur. Bu genom bölgesi bağışıklık sistemi üzerinde etkili olan birçok geni içerir (19). Yapılan çalışmalar SLE'ye yatkınlıkta HLA klas II gen polimorfizmlerinin etkili bulunduğuna işaret etmektedir. HLA-DR2 ve DR3'ün SLE ile alakalı olduğu değişik etnik grup çalışmalarında ortak bir bulgu olarak saptanmıştır. Bu genler SLE'nin oluşumunda rölatif riski 2-5 kat oranında artırmaktadır. HLA klas II genleri ile bazı otoantikorların (anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP ve anti-DNA antikorları) ilgili bulunduğu gösterilmiştir (20). MHC klas III gen bölgesinde konjenital kompleman defektleri de hastalığa yatkınlık

oluşturmaktadır. Ayrıca SLE gelişimi C1q, C1 R/S, C2, C4 konjenital defektleri ve C3 polimorfizmleri ile de alakalıdır (20).

Nötrofillerde eksprese edilen FCGR3B'nin eksikliği lupus hastalarının bir kısmında gösterilmiştir. Bu durum Ig G aracılıklı opsonizasyon ile alakalıdır (21).

Hormonal Faktörler

SLE %80-90 kadınlarda görülmektedir, bu nedenle etyolojisinde hormonların rol oynadığı düşünülmektedir (22). 17-Östradiol, testosteron, progesteron, dihidroepiandrosteron, dihidroepiandrosteron sülfat, prolaktin hormonlarının immünoregülatuar rollerinin olduğu epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulmuştur (23).

Oral kontraseptif kullanımı ile SLE oluşum riskinin arttığı, 18-22 yaşları arasındaki genç kadınlarda düzensiz menstrual siklusun olmasının SLE gelişim riskini artırdığı yine aynı çalışmalarda gösterilmiştir (22).

İmmunolojik Faktörler

SLE, doku ve organlarda antikor ve komplemanların birikimi ile giden otoimmün bir hastalıktır (24). Son yıllarda otoimmünitenin baskılanması ve kontrol edilmesinde T hücrelerinin büyük rolü olduğu gösterilmiştir. Oтореaktiviteyi kontrol eden birçok doğal mekanizma mevcuttur. Lupus hastalarında yapılan bir çalışmada, aktif hastalık dönemlerinde dolaşımdaki CD4+ CD25+ T hücrelerinin sayısının normal insanlardan önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir. CD4+ ve CD25+ regülatuar T hücreleri immünolojik homeostazın devam etirilmesinde ve otoimmünitenin baskılanmasında önemli rol oynarlar. SLE hastalarında bu regülatuar T hücrelerin fonksiyonlarının azaldığı görülmüştür (25).

B hücrelerinin, plazma hücrelerinden antikor üretilmesi ve T hücrelerine antijen sunma işlevleri nedeniyle otoimmün hastalıklarda önemli yeri vardır. Lupusda otoreaktif B hücrelerinde apoptozis fonksiyonunun bozulması nedeni otoantikor oluşumu ve otoimmünite artar (26, 27).

Natural killer (NK) hücreler de immün yanıtta rol alırlar. Lupus hastalarında NK hücrelerinde dendritik hücrelere özgü reseptör ekspresyonu olduğu görülmüştür. CD11c ve HLA-DR ekspresyonunun lupus hastalarının NK hücrelerinde artışı gösterilmiştir (28).

2.1.4. Klinik Bulgular

Genel Bulgular

Ateş, kilo kaybı ve yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomlar SLE hastalarının pek çoğunda görülmektedir. Yorgunluk, hastalarda ağrı ve depresyon ile pozitif olarak ilişkilendirilmiş olup SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ölçeğinde yorgunlukla ilgili hastalık aktivite değerlendirme bileşeni olmadığı için SLEDAI ile ilişkilendirilememiştir (29).

Kas ve İskelet Sistemi Bulguları

SLE'li hastalarda kas-iskelet sistemi bulguları çok yaygındır. Artrit, artralji, miyalji, osteoporoz, osteonekroz ve miyopati gibi pek çok durum olabilir. Artrit ve artralji, hastaların %95 kadarında izlenebilir; gezici vasıfta, non-eroziv, simetrik eklemleri poliartiküler olacak şekilde, özellikle de proksimal interfalangeal (PIF) eklemleri etkileyecek şekilde tutar (30). SLE'li hastaların %3-40 kadarında osteonekroz izlenebilir (31).

Miyozit, lupus hastalarında bazen hafif, bazen ise çok daha ağır klinik tablolarla seyredabilen bir klinik prezentasyondur. SLE'li hastaların neredeyse yarısını etkileyebilen miyaljinin aksine, gerçek miyozit nispeten nadirdir. Miyozit hastalık aktivitesi ve sağkalım ile ilişkilidir (32).

Cilt Tutulumu

SLE'de cilt tutulumu hastalarının yaklaşık %90'ında gözlenen ikinci en sık organ tutulumudur. SLE'nin en sık mukokütanöz bulguları malar raş (%40), alopesi (%24) ve oral ülserlerdir (33). Lupusa özgü cilt bulguları akut, subakut, kronik olarak alt gruplara ayrılır (34).

Akut kutanöz lupus eritematozus (AKLE) lokalize ve jeneralize olmak üzere ikiye ayrılır. SLE'nin en iyi bilinen lokalize cilt lezyonu malar raştır (35).

Subakut kutanöz lupus eritematozus (SKLE), yüz dışındaki güneş ışığı maruziyetinin olduğu bölgelerde skar bırakmayan papülloskuamöz ve/veya anüler tarzdaki cilt lezyonlarıdır. SKLE'de inflamasyon yüzeyel olduğundan deride sertlik gözlenmez. SKLE lezyonlarının iyileştiği bölgelerde vitiligo benzeri dispigmentasyon gözlenir (36).

Diskoid lezyonlar, herhangi bir sistemik bulgunun yokluğunda oluşabilen veya SLE'nin bulgusu olarak ortaya çıkabilen kronik kutanöz lezyonlardır. Bu lezyonlar genellikle eritematöz papüller veya plaklar şeklinde başlangıç gösterirler. Hipopigmente santral bölgeyle kalın ve yapışık hale gelebilirler. Lezyonlar ilerlerken santral atrofiyle beraber skarlaşmanın gelişmesiyle folliküler tıkaç meydana gelir (37).

Pulmoner Tutulum

Plevranın tutulumu, pulmoner sistemdeki en sık tutulumdur. Beraberinde plevral efüzyon bulunabilir (38).

SLE'nin diğer akciğer bulguları; akciğer parankim tutulumu (interstisyel akciğer hastalığı, akut pnömoni vs.), pulmoner hipertansiyon ve pulmoner emboli şeklinde olabilmektedir (39).

Hastalar nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla başvurabilecekleri gibi, bazı hastalar asemptomatik olup sadece görüntüleme ya da solunum fonksiyon testleri ile tesadüfen saptanabilirler (39).

Kardiyak Tutulum

Lupusu olan hastalarda değişik kardiyak ve vasküler tutulumlar görülebilir. Kardiyak tutulum lupus hastalarında siktir ve perikardiyumu, miyokardiyumu, kalp kapakçıklarını, ileti sistemini ve koroner arterleri tutabilir. Efüzyondan ilişkisiz perikardit lupusun en sık kardiyak tutulumudur ve hastaların %25'inde hastalığın sürecinin herhangi bir döneminde görülebilir (40).

Libman-Sacks endokarditinin SLE hastalarında tahmini prevalansı %11 ile %74 arasındadır (41).

Böbrek Tutulumu

SLE'li hastaların yaklaşık %50'sinde lupus nefriti (LN) gelişir. LN olan hastalarda en sık rastlanan patolojik bulgu proteinürüdür. LN olan hastaların %10 kadarında son dönem böbrek yetmezliği gelişir. LN'li hastaların mortalitesi, LN olmayan SLE'li hastalara göre artmıştır (42).

Yüksek titrede antidsDNA antikor ve kompleman (C3, C4) düşüklüğü, glomerülonefrit açısından riski artırır ve takiplerde dikkate alınmalıdır (43).

İmmün kompleks aracılı glomerülonefrit, SLE hastalarında böbrek hasarının en sık sebebidir (42).

Başka klinik bulgular olsun ya da olmasın proteinüri >500 mg/gün ise, sebebi açıklanamayan bozulmuş böbrek fonksiyon testleri ile birlikte, herhangi bir düzeyde proteinüri ya da hematüri varsa böbrek biyopsisi yapılması önerilmektedir (42, 44).

LN histopatolojik olarak 6 sınıfa ayrılır. (**Tablo 2.1.**)

Tablo 2.1. Lupus nefritinin histopatolojik sınıflandırması (45).

Sınıf I: Minimal Mezenjial Lupus Nefriti	IM: Normal glomerüller IF, EM: Mezenjial immün kompleksler
Sınıf II: Mezenjial Proliferatif Lupus Nefriti	IM: Mezenjial hipersellülarite ve mezenjial immün depozitler, mezenjial matriks genişlemesi
Sınıf III: Fokal Lupus Nefriti A: Aktif lezyonlar A/C: Aktif ve kronik lezyonlar C: Kronik lezyonlar	Aktif veya inaktif fokal, segmental veya global, endo-ekstrakapiller glomerülonefrit, glomerüllerinin <%50'sini içeren, tipik olarak fokal subendotelyal immün birikimler mevcut, mezenjial değişiklikler içerebilir veya içermeyebilir
Sınıf IV: Diffüz Lupus Nefriti Diffüz Segmental veya Global A: Aktif lezyonlar A/C: Aktif ve kronik lezyonlar C: Kronik lezyonlar	Glomerüllerin ≥%50'sinde aktif veya inaktif segmental veya global, endo veya ekstrakapiller, tipik olarak diffüz subendotelyal immün depozitler izlenir, mezenjial değişiklikler içerebilir veya içermeyebilir
Sınıf V: Membranöz Lupus Nefriti	Global veya segmental subepitelyal immün birikimler veya IM'de onların morfolojik sekelleri izlenir. Sınıf III ve sınıf IV LN kombinasyonları şeklinde de ortaya çıkabilir. Mikroskopide ileri skleroz görülür.
Sınıf VI: İleri Sklerozan Lupus Nefriti	Glomerüllerin ≥%90'ında skleroz izlenen ve rezidüel aktivitenin görülmediği LN

Nöropsikiyatrik Tutulum

SLE santral sinir sistemini ve periferik sinir sistemini etkileyebilmektedir. Nöropsikiyatrik lupus prevalansı SLE hastalarının %14 ile 80'i arasında görülmektedir (46).

Lupusun nörolojik tutulumunda en sık rastlanan bulgu baş ağrısıdır. Bunlardan başka psödötümör serebri, sinüs ven trombozu ve intrakranial hemorajiler de baş ağrısı yapabilir (47).

Psikoz, sıklıkla sanrı ve halüsinasyonlar içerir ve hastalığın erken dönemlerinde görülür. Nöropsikiyatrik tutulumu bağlı veya steroid kullanımına bağlı da görülebilir. Steroid psikozu genellikle doz bağımlıdır ve ≥ 40 mg/gün prednizon ve eş değeri steroid kullanan kadınlarda daha sık görülür. Steroidin kesilmesi ile semptomlar düzelir (48).

Hematolojik Tutulum

SLE'de eşlik eden diğer klinik bulgular olmaksızın sadece anemi, lökopeni veya trombositopeni ile başlaması nadirdir. Anemi, lökopeni veya lenfopeni, trombositopeni SLE'nin sık görülen bulgularıdır. Anemi SLE'li hastaların %50'sinde vardır. SLE hastalarında anemi, kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi, otoimmün hemolitik anemi (klinik ve laboratuvar olarak kanıtlanmış) olarak seyr eder. Hemolitik anemiye sebep olan nedenler; ilaçlar, enfeksiyonlar ve mikroanjiyopatik hemolitik anemidir (49).

Beyaz küre anormallikleri SLE hastalarında sık görülür. Lupusa ikincil lökopeni gelişen hastalarda kemik iliği normaldir. Ek bir patoloji olmadığı sürece aktif lupusta beyaz küre nadiren $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına iner. SLE'li hastalarda lenfopeni sıklıkla lenfositlere karşı gelişen antikorlarla meydana gelir. Orta belirgin lenfopeni genellikle daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ve enfeksiyon yatkınlığı için ciddi bir nedendir (50).

SLE'de trombositopeni iki ayrı alt gruba bölünmüştür; ağır aktif multisistem tutulumunun olduğu trombositopeni ve izole trombositopeni. SLE'de antiplatelet

antikorları pozitif olsa da bu trombositopeni ile ilişkili değildir. SLE’de refrakter trombositopeni çok nadir görülebilir, fakat böyle bir durumda antifosfolipid antikor sendromu da araştırılmalıdır. Trombotik trombositopenik purpura SLE’nin bir komplikasyonu olarak trombositopeni nedeni olabilir. SLE’de görülen enfeksiyonlar ve kullanılan ilaçlar da trombositopeni nedeni olabilirler (51, 52). Pansitopenisi olan SLE’li hastalarda kemik iliği biyopsisinde hücrel hipersellülarite, artmış retikülün proliferasyonu, plazmositozis, diseritropoezis, miyelofibrozu ve nekroz görülür. SLE hastalığında pansitopeninin diğer nedenleri ilaçlar, özellikle immünosüpresif ajanlar ve enfeksiyonlar, hemofagositik sendromdur (53).

Gastrointestinal Tutulum

SLE hastalarının %50’sinde GİS tutulumu görülebilir. Özofajial dismotilite, regürjitasyon, göğüs ağrısı, disfaji, vaskülit, ülserasyon, kanama, striktür ve iskemiye bağlı perforasyon gibi bulgular görülebilir (54).

Hepatomegali hastaların yaklaşık yarısında görülür. Anormal karaciğer fonksiyon testleri ise SLE’nin primer tutulumuna bağlı olarak yaklaşık %25’inde görülmektedir. Bazı hastalarda SLE kliniği olmaksızın, SLE otoantikorlarının yüksek olmasından kaynaklanan ve tedavisiz kalırsa kronik karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan klinik durum görülebilir. Bu durum lupoid hepatittir. Bir çeşit otoimmün hepatit olan lupoid hepatitin diğer otoimmün hepatitlerden farkı, patogeneizde saptanan antikorların lupus otoantikorları olmasıdır (55).

Göz Bulguları

Aktif lupus hastalarının yaklaşık 1/3’ünde göz tutulumu görülmektedir. Göz tutulumu olarak en sık keratokonjonktivitis sikka, episklerit ve sklerit görülür (56).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Lupus hastalarında tanı koymak, prognozu belirlemek, hastalık aktivitesini ve hasarı değerlendirmek ve tedaviye yol göstermek amaçlı çeşitli laboratuvar testler kullanılır (57). Hastalığın tanı ve takibinde tam kan sayımı, serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), idrar analizi, idrarda protein/kreatinin oranı, akut

faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kompleman C3/C4 düzeyleri, antidsDNA, aPL antikorlar, antiRo/SSA, anti-C1q ve serum albümin gibi testlerin kullanılması önerilmektedir (58).

Hematolojik Tetkikler

Hemoglobin seviyelerinde düşüklük aktif lupusu olan hastalarda sık görülür. Ferritin değeri akut faz reaktanı olması nedeniyle aktif lupus hastalarında yükselebilmektedir (59). Lökopeni ve lenfopeni lupus hastalarında görülebilmektedir. Lökopeni derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (60). Lupus hastalarında tam kan sayımında trombositopeni görülebilecek olan bir diğer patolojik bulgudur (61). Lupus hastalarında nadir de olsa Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) görülebilmektedir (62).

Anemi, yüksek retikülosit düzeyi ile birlikte mevcut hemoliz, haptoglobulin düşüklüğü, indirekt bilirubin yüksekliği, LDH ve direkt Coombs pozitifliği mevcut olan lupus hastalarında mutlak otoimmün hemolitik anemi akla gelmelidir (63). Hemolitik anemi ile birlikte bu hastaların periferik yaymasında şistositler ve trombositopeni görüldüğünde trombotik trombositopenik purpura ayırıcı tanıda düşünülmelidir (61).

İmmünolojik Laboratuvar Testler

Tanısal olarak SLE şüpheli olan hastalarda ilk bakılacak otoantikor ANA'dır. ANA değerlendirmesinde kullanılan altın standart yöntem immünfloresans (IFA) yöntemidir (64). Çift zincirli DNA (dsDNA)'ya karşı yüksek titrede oluşan IgG antikorlar SLE için spesifiktir. ELISA ve serumda immünfloresan yöntemle bakılmış dsDNA, SLE için yaklaşık %60 sensitiftir. Bazı hastalarda anti-dsDNA pozitifleşmesi, C3 veya C4 kompleman seviyelerinin düşmesi özellikle nefrit veya vaskülit gibi alevlenmenin habercisidir. Anti-Sm antikorları SLE için spesifiktir. Antifosfolipid antikorlar sınıflandırma kriterlerinden biridir ancak SLE için spesifik değildir. Arteriyel veya venöz tromboz, trombositopeni ve fetal kayıp ile kendini belli eder. Anti-Ro/SS-A antikorunun pozitif olması neonatal lupus, Sicca sendromu ve SCLE için artmış risk faktörüdür. Anti-Ro ve anti-La otoantikorları konjenital kalp

bloğu gibi neonatal kardiyak anomaliklerle ilişkilidir. Anti Ribozomal P otoantikorları SLE için oldukça spesifiktir ve nöropsikiyatrik tutulum ile ilişkilidir (65).

2.1.6. Tanı

SLE tanısı klinik bulgular ve serolojik testlerle birlikte konulmaktadır. Klinik bulguların yaygın olması nedeniyle zaman içerisinde çeşitli tanı kriterlerinin oluşumu sağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda SLICC 2012 kriterlerinin ACR-97 kriterlerine göre erken evre ya da hafif seyirli hastalarda daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (1).

SLE Sınıflandırma Kriterleri

SLE tanı kriterleri ACR tarafından ilk kez 1971 yılında tanımlanmıştır. 1997 yılında yeniden revize edilmiştir. SLE tanısının doğrulanması için 11 kriterden en az 4 kriterinin olması gerekmektedir (66). (**Tablo 2.2.**)

Tablo 2.2. ACR 1982 SLE kriterlerinin 1997 revizyonu (66).

1. **Malar döküntü**
2. **Diskoid raş**
3. **Fotosensitivite**
4. **Oral ülser**
5. **Noneroziv artrit**
6. **Plörit veya perikardit**
7. **Renal tutulum** (0,5 g/gün veya dipstick ile +3'ten fazla proteinüri; eritrosit, granüler, hemoglobin veya karışık hücre silendirüri)
8. **Nöbet veya psikoz** (metabolik nedenler veya ilaçlar dışlanmalı)
9. **Hematolojik tutulum** (Hemolitik anemi, Lökopeni (<4000/mm³) Lenfopeni (<1500/mm³) Trombositopeni (<100.000/mm³))
10. **İmmünolojik bulgular** (Anti-dsDNA pozitifliği, anti Sm pozitifliği, antifosfolipid antikor pozitifliği (IgG veya IgM antikardiyolipin antikor düzeyinde artma, pozitif lupus antikoagülanı, yalancı pozitif sifiliz testi))
11. **ANA pozitifliği** (immünfloresan veya eşdeğeri yöntem ile)

2012 yılında SLICC grubu tarafından yeni SLE sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır. SLICC kriterlerine göre en az 1 klinik ve 1 immünolojik kriter olması şartıyla 4 kriterin saptanması veya biyopsi ile kanıtlanmış renal tutulum ile birlikte ANA veya anti dsDNA pozitifliğinin bulunması ile SLE tanısı konulur (57). (**Tablo 2.3.**)

Tablo 2.3. SLICC sınıflandırma sistemindeki klinik ve immünolojik kriterler (57).

Klinik Kriterler	İmmünolojik Kriterler
Akut deri lupusu: Lupusun malar döküntüsü, toksik epidermal nekrozisin SLE varyantı, büllöz lupus, makülopapüler lupus döküntüsü, fotosensitif lupus döküntüsü (dermatomiyozit dışlanmalı) veya subakut cilt lupusu Kronik deri lupusu: Klasik diskoid lupus, diskoid lupus/liklen planus çakışması, hipertrofik lupus, ‘chillbians’ lupus, lupus panniküliti Oral veya nazal ülserler: Diğer sebepler dışlanmalı Alopesi: Diğer sebepler dışlanmalı Sinovit: 2 veya daha fazla eklemdede hassasiyet, şişlik, efüzyon Serozit: Plörit, perikardit Böbrek tutulumu: Proteinüri, hematüri Nörolojik tutulum: Nöbet, psikoz, mononöritis multipleks, miyelit, periferik/kraniyal nöropati Hemolitik anemi Lökopeni (en az bir kez) (diğer sebepler dışlanmalı)	ANA pozitifliği AntidsDNA pozitifliği (ELISA ile normal sınırın iki katı) Anti-Sm pozitifliği Antifosfolipid antikorlar: Pozitif lupus antikoagulanı veya sifiliz testi yalancı pozitifliği veya orta/yüksek titrede antikardiyolipin antkorlar (IgA, IgG, IgM), pozitif anti-β2 glikoprotein (IgA, IgG, IgM) Düşük kompleman düzeyi: C3, C4, CH50 Direkt Coombs pozitifliği: hemolitik anemi olmadan

2012 SLICC kriterleri spesifitesinin düşük olması, her bir kriterin eşit değere sahip olması ve kriterlerin genellikle uzun süreli hastalığı yansıtmaması nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve ACR iş birliği ile 2019 yılında yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (4). (**Tablo 2.4.**)

Tablo 2.4. EULAR/ACR SLE kriterleri (4).

ANA pozitifliği HEp-2 hücreleri üzerinde $\geq 1:80$ titrede veya en az bir kez eşdeğer bir testte pozitif olması (**giriş kriteridir**)

Yok ise SLE olarak sınıflandırma; Varsa ek kriterleri uygula

Ek kriterler:

SLE'den daha olası bir açıklama varsa bir kriteri sayma

Bir kriterin en az bir durumda ortaya çıkması yeterli

SLE sınıflandırması en az bir klinik kriter ve ≥ 10 puan gerektirir

Kriterlerin aynı anda ortaya çıkması gerekmez

Her alan içinde, sadece en yüksek ağırlıklı kriter toplam puana dahil edilir

Ateş $>38.3^{\circ}\text{C}$ olması (**2 puan**)

Hematolojik

- **Lökopeni:** Beyaz kürenin $<4000/\text{mm}^3$ olması (**3 puan**)

- **Trombositopeni:** Plateletlerin $<100.000/\text{mm}^3$ olması (**4 puan**)

- **Otoimmün hemoliz:** Retikülositoz, yüksek indirekt bilirubin ve LDH düzeyi, düşük haptoglobin düzeyi, pozitif direkt Coombs testi gibi hemoliz kanıtı (**4 puan**)

Nöropsikiyatrik

- Deliryum (**2 puan**)

- Psikoz (deliryum yokluğunda sanrı ve/veya halüsinasyonların olması) (**3 puan**)

- İnme (**5 puan**)

Mukokutanöz (Bir klinisyen tarafından gözlemlenen)

- Skarsız alopesi (**2 puan**)

- Oral ülserler (**2 puan**)

- Subakut kutanöz ya da diskoid lupus (**4 puan**)

- Akut kutanöz lupus (**6 puan**)

Serozal

- Plevral ya da perikardiyal efüzyon (**5 puan**)

- Akut perikardit (**6 puan**)

Muskuloskeletal

- İkidenden fazla eklemde sinovit veya efüzyon ya da 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluluğu ile birlikte ikiden fazla eklemde hassasiyet (**6 puan**)

Renal

- Proteinüri $>0,5\text{g/gün}$ olması (**4 puan**)

- Renal biyopside sınıf 2 veya 5 lupus nefriti saptanması (**8 puan**)

- Renal biyopside sınıf 3 veya 4 lupus nefriti saptanması (**10 puan**)

Antifosfolipid antikorlar pozitifliği

- Antikardiyolipin antikorlarının (IgA, IgG veya IgM) orta ya da yüksek titrede (>40) pozitif olması (**2 puan**)

- Anti- $\beta_2\text{GP1}$ antikor (IgA, IgG veya IgM) (>99 persentil titre) pozitifliği (**2 puan**)

- Lupus antikoagülan pozitifliği (**2 puan**)

Kompleman proteinleri (normalin alt sınırında ya da düşük olması)

- C3 veya C4'ten birinin düşük olması (**3 puan**)

- C3 ve C4'ün ikisinin birlikte düşük olması (**4 puan**)

SLE'ye spesifik antikor pozitifliği

- AntidsDNA antikor pozitifliği saptanması (**6 puan**)

- Anti-Sm antikor pozitifliği saptanması (**6 puan**)

Dahil edilme kriteri karşılanırsa ≥ 10 skoru Sistemik Lupus Eritematozus olarak sınıflandır

SLE Hastalık Aktivasyon İndeksleri

SLE’de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, klinisyenlerin günlük pratiklerinde ve aynı zamanda klinik araştırmalar ve randomize kontrollü çalışmalarda da kullanılır. Hastalık aktivitesini diğer nedenlerden; enfeksiyon, kronik hasar ve eşlik eden hastalıktan ayırt etmek çok önemlidir (67). Bu ayırım için en sık kullanılan hastalık aktivite indeksleri arasında ‘British Isles Lupus Assessment Group’ (BILAG) indeksi, ‘SLE Disease Activity Index’ (SLEDAI) ve ‘Systemic Lupus Activity Measure’ (SLAM) bulunur. SLE tedavisinde amaç, hastalık remisyonu veya düşük hastalık aktivitesi elde etmektir (68).

SLEDAI ilk defa 1992’de yayınlanmıştır ve son 10 gün içindeki hastalık aktivitesini gösterir (57). 24 klinik ve laboratuvar parametreyi kapsayan global bir indekstir. Hastalık aktivitesi 0 ila 105 puan arasında seyredebilir. Orijinal SLEDAI, devam eden hastalık aktivitesi ile beraber yeni veya kötüleşen hastalık aktivitesinin kaydedilebilmesi nedeni zamanla değişikliklere uğramıştır: SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K) (**Tablo 2.5.**) ve ‘Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment’ çalışmasında kullanılan SELENA-SLEDAI (69). Klinik araştırmalar için hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine ek olarak, SLICC/ACR hasar indeksi kullanılarak hasarın değerlendirilmesi yapılır (67). Bu indeks 12 organ sisteminin değerlendirilmesini kapsar. Sebebi ne olursa olsun lupuslu hastalarda oluşan hasarı kaydeder. Hasar, organ yetmezliğine (örneğin, böbrek yetmezliği veya nörokognitif anormallik) yol açan önceki hastalık aktivitesinden veya ilaçlardan, ameliyat veya kanser gibi bir arada bulunan hastalıklardan da kaynaklanabilir. Aktif inflamasyon ile hasarın karıştırılmaması nedeniyle, bir maddenin hasar indeksine dahil edilebilmesi için en az 6 aydır mevcut olması gerekir (70).

Tablo 2.5. SLEDAI-2K (69).

Puan	Özellik	Açıklama
8	Nöbet	Metabolik, enfeksiyöz ve ilaç kaynaklı sebepler dışlanmalı, yeni başlangıçlı
8	Psikoz	Halüsinasyonlar, tutarsızlık, azalmış düşünce içeriği, belirgin mantıksız düşünme, tuhaf, dağınık veya katatonik davranışları içerir. Üremi ve ilaç sebepleri dışlanmalı
8	Organik beyin sendromu	Bozulmuş oryantasyon ve hafıza ile beraber azalmış bilişsel fonksiyon. Bilinç bulanıklığı, odaklanamama, anlamsız konuşma, uykusuzluk veya gün içinde uyuklama, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı sebepler dışlanmalı
8	Görme bozuklukları	Retinal değişiklikler. Sitoid cisimcikler, retinal hemorajiler, koroidde hemorajiler veya ciddi eksüdasyon, optik nörit, sklerit, episklerit. Hipertansiyon, enfeksiyonlar ve ilaçlar dışlanmalı
8	Kranial sinir tutulumu	Yeni başlayan duysal veya motor nöropati
8	Lupus baş ağrısı	Ciddi inatçı baş ağrısı, migrene benzeyebilir. Fakat narkotik analjeziklere yanıtız olmalı
8	Serebrovasküler olay	Yeni başlangıçlı serebrovasküler olay. Aterosklerotik veya hipertansif nedenler dışlanmalı
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülü, periungal infarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiogram ile kanıtlanmış vaskülit
4	Artrit	İnflamasyon belirtileri ve ağrının olduğu 2'den fazla eklem
4	Miyozit	Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas zayıflığı veya elektromiyogram veya biyopsi ile gösterilmiş miyozit
4	Üriner silendirler	Eritrosit silendiri
4	Hematüri	>5 eritrosit. Taş ve enfeksiyon dışlanmalı
4	Proteinüri	>0,5 g/gün. Yeni başlangıç veya proteinüride >0,5 g/gün artış
4	Piyüri	>5 lökosit. Enfeksiyon dışlanmalı
2	Raş	Yeni başlayan veya rekürren inflamatuvar lupus raşı
2	Alopesi	Yeni başlayan veya rekürren anormal, yamalı ya da diffüz saç kaybı
2	Mukozal ülser	Yeni başlayan veya rekürren oral veya nazal ülserler
2	Plörezi	Plöritik göğüs ağrısı, plevral frotman, plevral efüzyon veya yeni plevral kalınlaşma
2	Perikardit	Perikardiyal ağrı, frotman, efüzyon veya EKG ile doğrulanmış
2	Kompleman düşüklüğü	Düşük C3, C4, CH50
2	Anti-dsDNA pozitifliği	Farr yöntemi ile >% 25 bağlanma ya da laboratuvar üst sınırını geçen titreler
1	Ateş	>38°C. Enfeksiyon dışlanmalı
1	Trombositopeni	<100.000/mm ³
1	Lökopeni	<3.000/mm ³ İlaç etkisi dışlanmalı

2.1.7. Tedavi

SLE tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. Tedavide sık tercih edilen ilaçlar arasında kortikosteroidler, hidroksiklorokin, siklofosamid, azatioprin,

metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus, biyolojik ajanlar ve intravenöz immünglobulinler yer almaktadır (71).

Tablo 2.6. Sistemik lupus eritematozus hastalarında genel tedavi yaklaşımı (71).

	Hafif aktivite	Orta aktivite	Ağır aktivite (Renal olmayan)	Ağır aktivite (Renal olan)
Tipik bulgular	Malar raş, artarlı, yorgunluk	Artrit, plöritis, perikardit, ağız ülserleri, döküntülerin vücut alanının 2/9'undan azını kaplaması, erken renal tutulum	Vücudun 2/9'undan fazlasında döküntü, ağır plöritis, perikardit, serebral bulgular	Kan basıncında yükselme, ödem, aktif idrar sedimenti
Başlangıç tedavileri ve dozları	HCQ 400mg/gün, NSAİİ +/- analjezikler	Prednizolon 20-30 mg/gün +/- azatioprin 2-3mg/kg/gün veya MTX (15mg/hf) veya MMF (2-3 g/gün)	Prednizolon 30-50 mg/gün ve MMF 2-3 g/gün veya B hücre depresyonu, siklofosfamid (oral veya iv)	Prednizolon 30-50 mg/gün, Eurolupus IV siklofosfamid protokolü veya MMF 2-3g/gün veya B hücre depresyonu
İdame tedavisi ve dozları	HCQ 200mg/gün	Prednizolon 5 mg/gün, azatioprin 50 mg/gün, MTX 10 mg/hafta veya MMF 750 mg/gün.	Prednizolon <7,5 mg/gün ve MMF 1g/gün veya azatioprin 50-100 mg/gün	Prednizolon <7,5 mg/gün ve MMF 1g/gün veya azatioprin 50-100 mg/gün

Tedavi sürecinde hedef hastalığın alevlenmesini kontrol altına almak ve sonrasında remisyonu idame ettirmektir. Hastanın tedavisi hastalığın şiddetine ve organ tutulumlarına göre belirlenmelidir (72).

2.1.8. Prognoz

Komorbiditeler

Enfeksiyonlar

Enfeksiyon riski SLE hastalarında hem hastalık hem de tedavi ile ilişkilidir. Hastalar EULAR önerilerine göre, enfeksiyondan korunmak adına aşılarını olmalıdırlar (73).

SLE'li hastalar çoğu zaman immünsupresif tedavilerden dolayı enfeksiyon açısından risk taşımaktadırlar. CRP seviyesinin artması Lupus aktivitesinden çok bakteriyel enfeksiyonu göstermektedir (74).

Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalıkların geleneksel risk faktörlerine ek olarak persistan aktive hastalık, lupus nefriti, aPL antikorları ve glukokortikoid kullanımı kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (75).

Maligniteler

SLE hastalarında genel popülasyondan farklı olarak hematolojik, akciğer, tiroid, karaciğer, serviks ve vulvovajinal kanser riski daha yüksek, meme ve prostat kanser riski daha düşük olarak saptanmıştır. Lenfoma riski üç kat artmaktadır (76, 77).

Sağkalım ve Mortalite

SLE, genel popülasyonla karşılaştırıldığında organ hasarı, alevlenme-remisyon paterni ve artmış mortalite ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. SLE mortalitesi epidemiyolojik, sosyodemografik, genetik ve klinik faktörlere bağlıdır. Mortalite nedenleri esas olarak hastalık aktivitesi, enfeksiyonlar ve kardiyovasküler komplikasyonlar olarak gruplandırılmıştır. Lupus nefriti ve nöropsikiyatrik lupus, ölümle ilişkili ana nedenlerdir. Başlangıçtan tanıya kadar geçen süre >1 yıl, böbrek tutulumu, yüksek SLEDAI ve ciddi organ tutulumu gibi özellikler mortalitenin öngördürücüleri olabilir. Steroidlerin, immünosupresanların, plazmaferezin, bazı biyolojik ajanların ve aşılamayı içeren müdahalelerin, ölüm oranlarını azaltmada etkinliği gösterilmiştir. Erken tanı ve immünosupresif tedaviye rağmen SLE mortalitesi yüksek seyretmeye devam ediyor (78).

2.2. Hiperkalemi

2.2.1. Hiperkaleminin Tanımı

Hiperkalemi potasyum düzeyinin $\geq 5,5$ mEq/L (mmol/L) olması olarak tanımlanır. Hiperkaleminin şiddetine göre sınıflandırma yapılmaktadır. Bu sınıflandırma genellikle tedavi algoritmasında kullanılır. European Resuscitation Council (ERC) 2015 kılavuzunda hiperkalemi sınıflaması; - Hafif hiperkalemi (5,5-

5,9 mmol/L); - Orta düzeyde hiperkalemi (6,0-6,4 mmol/L); - Ciddi hiperkalemi ($\geq 6,5$ mmol/L) olarak sınıflandırılmıştır (79).

2.2.2. Hiperkalemi Nedenleri

Hiperkaleminin birçok nedeni vardır. Genellikle alım ve atılıma bağlı olarak sınıflandırılır (80).

Hücrel Düzeyde Potasyum Dengesi Bozuklukları

Yalancı Hiperkalemi (Pseudohemoliz)

Daha çok mekanik travmaya sekonder oluşur. Uygunsuz şartlarda alınan kanlar sebep olabilir. Eritrositlerden potasyum salınması durumu hiperkalemi gibi yansır. Trombositoz ve lökositoz da buna sebep olabilir. Nedeni bilinmeyen asemptomatik hiperkalemide yalancı hiperkalemi mutlaka akla gelmelidir. Hemolizden şüphelenildiğinde turnike kullanılmadan kan alınmalı ve tekrar ölçüm yapılmalıdır (81-83).

Egzersiz

Egzersiz sırasında fizyolojik olarak kas hücrelerindeki potasyum hücre dışına çıkar ve lokal vazodilatasyona neden olarak kan akımını artırır. Hücrelerdeki ATP düzeyi de ağır egzersizde düştüğü için hiperkalemiye neden olabilir (84).

Metabolik Asidoz

Asidozda biriken hidrojen iyonları tamponlanmak için hücre içine girer. Klorür major hücre dışı anyon olarak hücre içine sınırlı derecede girebilir, bundan dolayı potasyumun hücre dışına hareketiyle denge sağlanmaya çalışılır. Kortikal toplayıcı kanallarda sodyum reabsorpsiyonu distal tip renal RTA'da bozulmuştur. Sodyumun lümeninden hücre içine geçmesi, lümeni daha elektrononegatif yapar, hidrojen ve potasyumun lümen içine geçişini artırır. Sodyum transportunun engellenmesi hidrojen ve potasyum sekresyonunu azaltır. Bu da metabolik asidoza ve hiperkalemiye neden olur. Orak hücreli anemi ve üriner obstrüksiyonda, hiperkalemik distal tip RTA çoğunlukla hastalığa eşlik eder (85, 86).

Hipoaldosteronizmde (Tip IV RTA) hafif metabolik asidoz ve hiperkalemi görülmektedir (8).

Beta Adrenerjik Blokaj

Beta adrenerjik reseptörler bloke olduğunda potasyumun hücre içine geçişi engellenir. Bu etki, sağlıklı insanlarda serum potasyum düzeyinde ciddi yükseliklere neden olmaz (87).

Artmış Doku Katabolizması

Travma sonrasında oluşan doku yıkımında, lenfoma-lösemi tedavisinde, sitotoksik ilaç ya da radyoterapi sonrasında ve ciddi hipotermilerde hiperkalemi ortaya çıkar (88, 89).

İnsülin Eksikliği, Hiperglisemi, Hiperosmolarite

İnsülin potasyumun hücre içine alınmasında rolü olan bir hormondur (90). İnsülin eksikliğinde ve buna bağlı oluşan diabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma durumlarında hiperkalemi ortaya çıkar. Hiperglisemi dışında hipertonic mannitol tedavisi sırasında, hipernatremi ve hiperkalemi görülebilir (91).

İlaçlar

Kalsinörin inhibitörleri, diazoksit, minoksidil, izofluran kullanımı ve digoksin zehirlenmesine sekonder olarak hiperkalemi görülebilir (92, 93).

Hiperkalemik Periyodik Paralizi

Hiperkalemik periyodik paralizi; soğuk, egzersiz sonrası dinlenme ve açlığa sekonder uyarılan otozomal dominant geçişli, kas güçsüzlüğü ve paralizi ataklarıyla giden bir hastalıktır (94, 95).

Renal Potasyum Atılımının Azalması

Potasyumun böbrekten atılımında rol alan iki önemli faktör vardır; aldosteron düzeyi ve distal tübüldeki su-sodyum miktarı. Aldosteron salınımını anjiotensin II ve serum K konsantrasyonunun artışı uyarır. Afferent arteriyoldeki jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanır. Efektif intravasküler volüm azalması, konjestif kalp yetmezliği ve siroz gibi durumlarda renin salınımında artış olur. Anjiotensinojenin anjiotensin I'e dönüşmesinde renin rol alır. Anjiotensin dönüştürücü enzim aracılığı ile anjiotensin I anjiotensin II'ye dönüşür. Aldosteronun adrenal bez zona glomeruloza hücrelerinden sekresyonunu anjiotensin II sağlar. Anjiotensin II ve yüksek serum potasyum düzeyi aldosteron sekresyonunda sinerjik etkiye malikdir ve birinin varlığı diğerine yanıtı yükseltir. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokajı ile potasyum sekresyonunun bozulduğu bazı durumların birlikte seyretmesi hiperkalemiye neden olur. Bunlar; distal nefrona ulaşan sodyum miktarında azalma, aldosteron eksikliği, kortikal toplayıcı kanallarda fonksiyon bozukluğudur. İlaçlara sekonder olarak da bu durumlar ortaya çıkabilir (92, 93). Hiperkaleminin önemli bir nedeni hipoaldosteronizmdir. Hipoaldosteronizme en sık neden olan durumlar potasyum tutucu diüretik kullanılması ve hiporeninemik hipoaldosteronizmdir. Hiporeninemik hipoaldosteronizmin ise en sık nedeni %43-63 oranla diyabetik nefropatidir (96, 97). Hiperkalemi sıklıkla oligürik, yüksek potasyumlu diyet alan, doku yıkımı olan, hipoaldosteronizmin eşlik ettiği hastalarda görülür (80).

İlaçlar olarak, ACE inh. Ve ARB, potasyum tutucu diüretikler, NSAİİ, heparin, triamteren, pentamiden ve siklosporin gibi ilaçlar çeşitli mekanizmalarla hipoaldosteronizme neden olarak hiperkalemi yaparlar. Siklosporin, takrolimus gibi immünsupresif tedavi alan renal transplantasyon hastalarının %44-77'de hiperpotasemi oluştuğunu gösteren çalışmalar vardır (98).

Aşırı Potasyum Alımı

Önemli miktarda potasyum içeren, diyet tuzu olarak bilinen tuz preparatların aşırı miktarda alımı, özellikle süt çocuklarında veya ACE inh. kullananlarda ciddi hiperkalemiye neden olabiliyor (83). Bolus olarak intravenöz yolla yüksek doz verilen potasyum penisilin hiperkalemi nedeni olabilir. Parenteral sıvılara yüksek

dozda ilave edilen veya sıvı torbalarında iyi karıştırılmayan potasyum preparatları da yüksek potasyum düzeyleri ile sonuçlanabilir. Kurutulmuş meyve ve sebzeler (üzüm, incir, bamya), taze meyve (muz, üzüm, erik) ve tüm diğer sebzeler potasyum açısından zengin gıdalardır (99). (**Tablo 2.7.**)

Tablo 2.7. Hiperkalemi nedenleri.

1	Pseudohemoliz
2	Egzersiz
3	Metabolik asidoz
4	Beta adrenerjik blokaj
5	Artmış doku katabolizması
6	İnsulin eksikliği, hiperglisemi, hiperosmolarite
7	ACE inhibitörleri, ARB, Kalsinörin inhibitörleri
8	Hiperkalemik periyodik paralizi
9	Renal potasyum atılımının azalması
10	Aşırı potasyum alımı

2.2.3. SLE Seyrinde Hiperkalemi

SLE seyrinde hiperkalemi çok iyi irdelenmemiştir. Literatürde tek bir çalışmada lupusta hiperkalemi nedenleri araştırılmıştır. SLE’de hiperkalemi sıklıkla renal yetmezlikle ilişkili olsa da, nadiren renal tübüler asidoza da bağlanmıştır. Buna göre SLE’de hiperkalemi nedenleri olarak BY, NSAİİ kullanımı, psödohemoliz, Addison hastalığı, hiporeninematik hipoaldosteronizm saptanmıştır. SLE’de hiperkalemi renal tübüllerin mineralokortikoidlere karşı oluşan direncine sekonder oluşur. SLE hastalarında NSAİİ kullanımı prostaglandin sentezini bozarak renin üretimini bozar, bununla da hiporeninematik hipoaldosteronizm indüklenir (7, 8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel bir kohort çalışması olan bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD, Romatoloji BD’da SLE tanı kriterlerine göre SLE tanısı konulup takip ve tedavisi yapılan ve hiperkalemi saptanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya sadece bir viziti olan ve takip dışı kalan hastalar alınmadı. Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 03.11.2020 tarih ve 21 sayılı karar ile onay alındı.

3.1. Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Değerlendirmeler

Hastaların takip dosyalarından ve dijital kayıtlarından klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve renal biyopsilerinin histopatolojik sonuçları değerlendirildi. Laboratuvar parametreler olarak, tanı sırasında ANA, anti-dsDNA, C3, C4, ENA profili, hiperkalemi sırasında tam kan sayımı, biyokimyasal parametrelerden sodyum, potasyum, kan üre azotu, kreatinin, glukoz, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), kreatinin kinaz (CK), spot protein/kreatinin, venöz kan gazında bikarbonat (HCO_3), serum pH düzeyi, idrar pH, idrar potasyum, idrar sodyum, hastaya ait en düşük hiperkalemi ve en yüksek hiperkalemi değerleri kaydedildi. Hastaların ortalama takip süresi, hastalık süreleri, lupus nefriti süresi kaydedildi. Klinik bulgular olarak hastalık başlangıç bulgusu, en son kullandığı ilaçlar, kronik hastalık öyküsü ve süresi, konstitüsyonel semptomlar, cilt, eklem, hematolojik, nörolojik, böbrek ve akciğer tutulumu, renal biyopsi sonuçları kaydedildi. Hastaların hastalık süresince aldığı kümülatif immünsupresif tedaviler değerlendirildi. Hiperkalemi sırasında hastaların kullandığı ilaçlar, hiperkalemi nedenleri, hiperkalemiye yönelik verilen tedaviler ve hiperkaleminin sonlanımı değerlendirildi. Serum ve idrar anyon açığı (gap) ve SLE hastalık aktivasyonu için SLEDAI’ler hesaplandı. Hiperkalemi nedenleri renal yetmezlik/renal hasar, ilaçlar, hormonal nedenler, psödohemoliz ve diğer olarak sınıflandırıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya alınan değişkenlerin incelemesinde sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.), MecCalc 13.3 ve Sigma Stat 3.5 programlarından yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık açısından $p < 0.05$ değeri kriter olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın (30 kadın,5 erkek), SLE tanı yaşı ortalaması $35,17 \pm 18,06$ yıl, hastalık süresi ortalaması $8,51 \pm 6,59$ yıl idi. **Tablo 4.1.**'de SLE hastalarının demografik özellikleri yer almaktadır.

Hiperkalemi sırasında hastaların yaş ortalaması $40,14 \pm 16,97$ yıl, SLE hastalık süresi $5,2 \pm 5,52$ yıl idi. (**Tablo 4.1.**)

Tablo 4.1. Hiperkalemisi olan SLE hastalarında demografik özellikleri.

Özellik	N=35
Cinsiyet, n (Kadın/Erkek)	30/5
SLE tanı yaşı, ortalaması $\pm$ SS, (min-maks), yıl	$35,17 \pm 18,06$ (13-82)
SLE hastalık süresi, ortalaması $\pm$ SS, (min-maks), yıl	$8,51 \pm 6,59$ (0,50-22,00)
Takip süresi, ortalama $\pm$ SS, (min-maks), yıl	$7,77 \pm 6,35$ (0,50-22,00)
Lupus nefriti süresi, ortalama $\pm$ SS, (min-maks), yıl	$7,11 \pm 5,24$ (1-19)

4.2. Klinik Bulgular

Hastalar klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde %82,9 cilt tutulumu, %85,7 eklem tutulumu, %68,6 serozit, %34,3 perikardit, %65 plevrit, %51,4 akciğer tutulumu, %14,1 nörolojik tutulum, %60 otoimmün hemolitik anemi (OİHA), %57,1 lupus nefriti görülmüştür. (**Tablo 4.2.**)

Tablo 4.2. Hiperkalemik SLE tanılı hastaların kümülatif klinik bulguları.

	n	%
Artralji/artrit	30	85,7
Cilt tutulumu	29	82,9
Serozit	24	68,6
Plevrit	23	65
Akciğer tutulumu	18	57,4
Lupus nefriti	20	57,1
Perikardit	12	34,3
Nörolojik tutulum	5	14,1

4.3. Laboratuvar Bulguları

4.3.1. SLE Tanısı Sırasında Seroloji

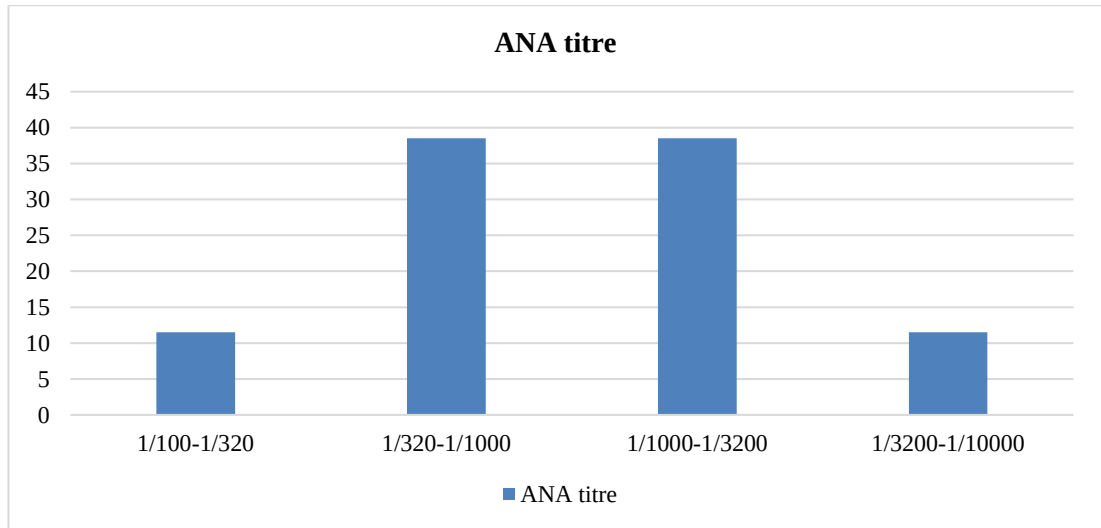
Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın hepsinde ANA pozitif olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan 35 hastanın %81,4'ünde antidsDNA pozitif, %81,8'inde C3 ve C4 düşük saptanmıştır. (**Tablo 4.3.**)

Tablo 4.3. SLE tanısı sırasında serolojik test sonuçları.

	n	%
ANA pozitifliği	35	100
AntidsDNA pozitifliği (bakılan 34 hastada)	28	81,4
Kompleman C3 düşüklüğü (bakılan 33 hastada)	27	81,8
Kompleman C4 düşüklüğü (bakılan 33 hastada)	27	81,8
Anti-Sm pozitifliği (bakılan 26 hastada)	7	26,9
Anti-Sm/RNP pozitifliği (bakılan 26 hastada)	6	23,1
anti-Ro pozitifliği (bakılan 22 hastada)	5	18,5
anti-La pozitifliği (bakılan 27 hastada)	4	14,8

Çalışmaya alınan 35 hastadan 26'sında ANA titresini bakılmış olup dağılımı

Şekil 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. SLE hastalarının tanı sırasındanki ANA titrelerine göre dağılımı.

Çalışmaya aldığımız 35 hastadan 29’unda ANA boyanma paterni bakılmış olup %41,4 en yüksek oran ile homojen boyanma paterni idi. Hastaların %20’sinde Antifosfolipid antikor sendromu mevcut idi.

4.3.2. Tedavi

Hiperkalemik SLE hastalarında en sık kullanılan ilaçlar HCQ ve steroid idi. (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. SLE’li hastaların kümülatif tedavileri.

	n	%
Siklofosfamid	17	48,6
Mikofenolat mofetil	22	62,9
Azatioprin	19	54,2
Steroid	31	88,6
Siklosporin	2	5,7
Rituksimab	8	22,9
Hidroksiklorokin	34	97,1
Metotreksat	4	11,4
Diğer	3	8,6

4.4. Hiperkalemi Sırasında Klinik ve Laboratuvar Bulgular

4.4.1. Klinik Bulgular

Hiperkalemi sırasında en sık saptanan bulgu %82,9 ile hematolojik tutulum. Hiperkalemi sırasında gelişen diğer laboratuvar ve klinik bulguları incelediğimizde lenfopeni %57,1, trombositopeni %28,6, cilt tutulumu %37,1, serozit %31,4, akciğer tutulumu %20, nörolojik tutulum %2,9 oranında görüldü.

4.4.2. Laboratuvar Bulgular

Hiperkalemi sırasında laboratuvar bulgular: hematolojik, akut faz, biyokimyasal, idrar, kan gazı ve hormonlar olarak ayrıldı. (Tablo 4.5., Tablo 4.6., Tablo 4.7.)

Tablo 4.5. Hiperkalemik SLE’li hastalarda hemogram ve akut faz sonuçları.

	Ortalama ± SS	Min-Maks	Normal değerler
Hb, g/dL	10,93±1,88	7,7-16,20	Kadın-11,9-14,6 Erkek-13,5-16,9
BK, 10³/UL	9010,28±10520,21	300-637000	4490-12680
ANS, 10³/UL	6058,57±6812,72	220-204000	1300-3600
ALS, 10³/UL	2286±6812,72	60-4120	1900-7900
PLT, 10³/UL	212657,14±106211,20	16000-580000	173000-390000
ESH, mm/saat (bakılan 31 hastada)	49,48±33,88	7-120	0-20
CRP, mg/L	32,30±66,13	0,32-291,50	0-5

Tablo 4.6. Hiperkalemik SLE’li hastalarda biyokimyasal sonuçlar.

	Ortalama ± SS	Min-Maks	Normal değerler
NA, mEq/L	135,34±6,88	111-148	135-150
K, mEq/L	6,64±0,87	5,59-8,64	3,5-5,1
CL, mEq/L (bakılan 27 hastada)	100,77±8,35	71-117,20	98-107
Glukoz, mg/dl (bakılan 34 hastada)	118,47±85,30	8-372	70-110
Cr, mg/Dl (bakılan 29 hastada)	2,20±2,80	0,54-16,87	Kadın-0,5-0,90 Erkek-0,7-1,20
Kan üre azotu, mg/dl	36,01±27,57	9-98,70	5-20
CK, U/L (bakılan 32 hastada)	199,90±639,87	16-3675	34-170
LDH, U/L (bakılan 33 hastada)	1348,63±5404,27	151-31429	135-225
Ürik asit, mg/dl (bakılan 32 hastada)	6,39±3,26	1,80-17,38	2,4-5,7
CrCL/GFR, ml/dk (bakılan 34 hastada)	55,66±34,58	0,98-115,56	>60

Tablo 4.7. Hiperkalemik SLE’li hastalarda idrar, kan gazı ve hormon sonuçları.

	Ortalama $\pm$ SS	Min-Maks	Normal Değerler
Proteinüri mg/g (bakılan 34 hastada)	1940,24 $\pm$ 2960,14	7,30-13700	0-160
İdrar pH (bakılan 34 hastada)	6,08 $\pm$ 0,72	5-8	5,5-8
İdar danistesi (bakılan 34 hastada)	1010 $\pm$ 4,98	1001-1025	1015-1020
İdrar K, mEq/L (bakılan 3 hastada)	22,76 $\pm$ 12,38	11,68 $\pm$ 36,13	25-125
İdrar Na, mEq/L (bakılan 6 hastada)	53,37 $\pm$ 30,52	11,68-36,13	17-99
Serum pH (bakılan 25 hastada)	7,31 $\pm$ 0,15	6,82-7,48	7,35-7,45
Serum HCO ₃ , mmol/L (bakılan 25 hastada)	17,82 $\pm$ 5,50	2,80-25	22,2-28,3
Serum CO ₂ , mm Hg (bakılan 25 hastada)	36,90 $\pm$ 15,83	10,70-96,70	35-48
Serum anyon GAP, mEq/L (bakılan 21 hastada)	16,15 $\pm$ 10,13	0,90-39,30	12
İdrar anyon GAP, mmol/L (bakılan 2 hastada)	6,80 $\pm$ 26,30	11,80-25,40	30-50
Renin, ng/ml/h (bakılan 3 hastada)	1,81 $\pm$ 1,91	0,68-4,02	0,06-4,69
Aldesteron, pg/dL (bakılan 4 hastada)	63,57 $\pm$ 84,51	15-189,89	55-250
Kortizol, mcg/dL (bakılan 6 hastada)	9,08 $\pm$ 8,55	1,23-23,53	6,24-18

Hiperkalemik SLE’li hastalarda hiperkalemi sırasında antidsDNA pozitifliği %71, hipokomplementemi (C3/C4) %78,8/%67,7 oranında, metabolik asidoz %56 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan hiperkalemisi hafif olan hasta oranı %28,6 ve potasyum ortalaması 5,77 $\pm$ 0,13 mEq/L, orta hiperkalemisi olan hasta oranı %25,7 ve potasyum ortalaması 6,26 $\pm$ 0,15 mEq/L; şiddetli hiperkalemisi olan hasta oranı ise %45,7 ve potasyum ortalaması 7,39 $\pm$ 0,70 mEq/L olarak saptanmıştır.

Hiperkalemi sırasında hastaların yaş ortalaması, 40,14 $\pm$ 16,97 yıl, SLE hastalık süresi 5,2 $\pm$ 5,52 yıl idi.

Hastaların hastalık aktivasyonu olarak bakılan SLEDAI ortalaması ise 19,80 $\pm$ 13,48 saptanmıştır.

Hiperkalemik SLE Hastalarının Hiperkalemi Sırasında Aldığı Tedavi

Hiperkalemi saptandığı dönemde hastaların kullandıkları ilaçlar da değerlendirildi. En sık kullanılan ilaçlar %71,4 ile steroid, %66,8 ile HCQ, %11,4 ile ACE inhibitörleri idi. (**Tablo 4.8.**)

Tablo 4.8. Hiperkalemik SLE’li hastaların hiperkalemik dönemde kullandıkları ilaçlar.

	n	%
Steroid	25	71,4
Azatioprin	2	5,7
Hidroksiklorokin	24	66,8
Mikofenolat mofetil	8	22,9
Siklofosfamid	1	2,9
Rituksimab	0	0
Metotreksat	2	5,7
Siklosporin	0	0
ACE inh.	4	11,4
ARB	3	8,6
Spironolakton	4	11,4
NSAİİ	1	2,9
Takrolimus	2	5,7
Beta bloker	6	17,1

SLE’li Hastalarda Hiperkalemi Nedenleri

Hiperkalemi nedenleri açısından bakıldığında en sık neden %45,7 ile renal hasar/renal yetmezlik idi. Bunu %25,7 ile ilaçlar, %8,6 ile pseudohemoliz izledi. (**Tablo 4.9.**)

Tablo 4.9. Hiperkalemik SLE’li hastalarda hiperkalemi nedenlerinin dağılımı.

	n	%
RENAL YETMEZLİK	16	45,7
ABY	9	56,3
KBY	7	43,8
İLAÇLAR	9	25,7
ACE inh.	4	44,4
ARB	1	11,1
Beta bloker	1	11,1
Spironolakton	2	22,2
NSAİİ	1	11,1
HORMONAL NEDENLER	3	8,6
Addison hastalığı	1	33,3
RTA	2	66,7
PSEUDOHEMOLİZ	3	8,6
DİĞER	4	11,4

Hiperkalemi nedenlerine göre hastalar 5 gruba ayrılarak klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Buna göre sadece kreatinin düzeyleri renal yetmezlik grubunda istatistiksel olarak anlamlı $p \leq 0,001$ olacak şekilde daha yüksek saptanmışken diğer parametreler açısından bir farklılık saptanmadı. (**Tablo 4.10.**)

Tablo 4.10. SLE’li hastalarda hiperkalemi nedenlerine göre grupların klinik ve laboratuvar karşılaştırılması.

	Renal yetmezlik	İlaçlar	Hormonlar	Pseudo hemoliz	Diğer	P değeri
N	16	9	3	3	4	-
Yaş, ortalama ± SS	43,8±20,1	39,7±16,6	42±9,5	30±10,1	32,5±9,8	0,639
SLE tanı yaşı, ortalama ± SS	40±23	32±12	38±11	23,3±5	29±13	0,552
SLE hastalık süresi, ortalama ± SS	6,8±7	11,8±6,5	11±5,2	8,3±5,5	6±5,6	0,364
Cinsiyet, kadın/erkek	13/3	9/0	2/1	3/0	3/1	0,474
Hiperkalemi sırasında SLEDAI, ortalama ± SS	23,3±15,2	13±8,9	24,6±16,1	12±7,2	15,2±8,0	0,140
Hiperkalemi sırasında antidsDNA pozitifliği, var/yok	13/3	7/1	2/1	2/1	3/0	0,730
Hiperkalemi sırasında hipokomplementemi, var/yok	13/3	8/0	2/1	1/0	2/1	0,105
Lupus nefriti varlığı var/yok	8/8	7/2	2/1	0/3	2/1	0,163
Tübülointerstisyel tutulum, var/yok	3/3	1/3	1/1	0/0	1/2	0,858
Hiperkalemi sırasında K değeri, ortalama ± SS, mEq/L	6,7±0,9	6,4±0,6	6,8±0,7	5,8±0,18	6,9±1,4	0,501
Hiperkalemi sırasında Cr değeri, ortalama ± SS, mEq/L	3,5±3,7	1,04±0,31	1,7±0,7	0,6±0,07	0,95±0,14	≤0,001
Hiperkalemi sırasında idrar pH, ortalama ± SS	6,1±0,8	5,9±0,5	5,5±0	6,3±0,7	6,5±0,5	0,452
Hiperkalemi sırasında serum pH, ortalama ± SS	7,28±0,17	7,32±0,5	7,24±0,04	-	7,45	0,352

Hiperkalemi Tedavisi ve Seyri

Hiperkalemik SLE hastalarında hiperkalemiye yönelik verilen tedaviler %48,6 oranında tamponize mayi, %22,9 olarak neden olan ilacın kesilmesi ve bunu takiben diyalize alınması, %17,1 oranında antipotasyum tedavisi idi. Verilen tedaviler sonrasında hiperkalemik SLE hastalarının hiperkalemisi %85,7 oranında düzelmiş, %14,3 oranında dirençli seyretmiştir.

5. TARTIŞMA

Kesitsel kohort olarak yapılan bu çalışmada Romatoloji bölümünde izlenen SLE hastaları içinde saptanan 35 hiperkalemik SLE'li hastaya ait demografik, klinik özellikler ve hiperkalemi sırasındaki laboratuvar bulguları, hiperkalemi nedenleri, tedavi yöntemleri ve sonuçlarının analizleri yapılmıştır. Çalışmamızın bu bölümünde önce hastalarımızın SLE'ye ait klinik ve laboratuvar bulguları, ardından da hiperkalemi ile ilgili sonuçlar tartışılacaktır.

SLE, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, klasik, otoimmün bir hastalıktır. Vücuttaki herhangi bir organı etkileyebilir; çok geniş çeşitliliğe sahip, klinik ve immünolojik bulgularla karşımıza çıkabilir. Patogenezinde hormonlar, genetik faktörler ve çeşitli çevresel tetikleyici faktörler önemli rol oynamaktadır (100).

SLE hastalarında cinsiyet dağılımında kadın hakimiyeti vardır. Erişkin popülasyonda bildirilen toplum bazlı çalışmalarda kadın/erkek oranı 7-15/1 aralığında bulunmuştur (101, 102). Ülkemizde, Trakya'da yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 12,8/1 olarak saptanmıştır (103). Çalışmamızda SLE popülasyonu içinde 35 hiperkalemik hasta değerlendirilmiştir. Genel SLE popülasyonunu temsil eder şekilde ve literatür ile uyumlu olacak şekilde bu oran 6/1 bulunmuştur. Literatürde SLE ortalama yaşı $33,2 \pm 13,2$ yıl, takip süresi $3,04 \pm 1,38$ yıl iken (104), bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $35,17 \pm 18,06$ yıl, hastalık takip süreleri ise $7,77 \pm 6,35$ yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda SLE hastalarının yaş ortalaması yine literatürle uyumlu bulunmuştur.

SLE yukarıda da belirttiğimiz gibi multisistemik bir hastalıktır. Hemen hemen tüm organ ve sistemleri tutması beklenir. Eklem tutulumu en sık beklenen klinik bulgulardandır. Literatürde tanı veya takipte artrit/artraljinin hastaların %83-95'inde görüldüğü bildirilmiştir (105). Biz bu oranı %85,7 saptadık. Mukokutanöz tutulum SLE'li olguların %85'inde görülebilmektedir (33, 106). Bu durum bizim çalışmamızda %82,9 oranında saptanmış olup literatür ile uyumludur. Böbrekler SLE'de immünokomplekslerin birikimi, kompleman aktivasyonu, çoklu doğal ve adaptif immün hücre tipleri tarafından infiltrasyon ile etkilenir. Son epidemiyolojik çalışmalar, klinik olarak anlamlı, biyopsi ile kanıtlanmış glomerülonefritin SLE

hastalarının yaklaşık %30-40'ında geliştiğini göstermektedir (107). Çalışmamızda LN %57,1 oranında saptanmıştır. LN'nin daha yüksek oranda saptanmasının nedeni, sadece hiperkalemi olan SLE hastalarının alınmış olması olabilir. Renal tutulum nedeniyle hastaların ACE inh., ARB kullanması veya renal hasara bağlı hiperkalemi olasılığının artması ihtimali bu durumu açıklayabilir.

SLE tanısı klinik bulguların yanında laboratuvar tetkiklere de dayanmaktadır. En önemli laboratuvar tetkikleri tanı açısından ANA ve antidsDNA gibi serolojik tetkiklerdir. SLE vakalarının %97'sinden fazlasında ANA pozitif saptanır (108). SLE tanılı hastalarda ANA negatifliği %5'ten azdır (109). Çalışmamızda hiperkalemik SLE hastalarının hepsinde ANA pozitif saptanmıştır. Literatürde ANA boyanma paterni %54 oranında homojen olarak bulunmuştur (109). Çalışmamızda ise 35 hastanın 29'unda ANA boyanma paterni bakılmış olup, %41,14 oranında ANA paterni homojen olarak boyanmıştır. Homojen ANA pozitifliğinin literatürden biraz daha düşük saptanma nedeni çalışmaya aldığımız tüm hastalarda ANA boyanma paterni bakılmamış olması olabilir.

Antifosfolipid antikor sendromu (AFS), çoğunlukla genç kadınlarda görülen, antifosfolipid antikorlarının varlığı ile karakterize, arter veya venlerde trombozla ve/veya düşük veya gebelik kayıplarıyla giden otoimmün bir hastalıktır. SLE tanılı hastaların %25-30'da AFS görülür (110). Çalışmamızda hiperkalemik SLE hastalarının %20'de AFS saptanmıştır ve bulgumuz literatürle uyumludur.

Steroidler 60 yıldır SLE tedavisinin köşe taşı olmuştur ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Antimalaryal ilaçlar (HCQ ve klorokin) hafif ve orta dereceli SLE belirtilerinde, özellikle deri döküntüleri ve artrit tedavisi için önerilmiştir. Ayrıca hastalık aktivitesini ve trombofiliyi azalttığı, sağkalımı iyileştirdiği de gösterilmiştir (111). Çalışmamıza dahil ettiğimiz SLE hastaları kümülatif olarak %97,1 oranında HCQ ve %88,6 oranında steroid tedavisi almıştır.

Hiperkalemi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir elektrolit bozukluğudur. Hiperkalemi, serum potasyum değerinin $\geq 5,5$ mEq/L olmasıdır. Hiperkalemi hafif (potasyum değeri 5,5-5,9 mEq/L), orta (potasyum değeri 6-6,4mEq/L) ve şiddetli (potasyum değeri $\geq 6,5$ mEq/L) olarak 3 gruba ayrılır. Şiddetli hiperkalemi acil durumu temsil ettiğinden katkıda bulunan faktörlerin (ilaç, ABY,

KBY) acil olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir (112). Literatürde Acil serviste hiperkalemik hastalarda yapılan bir çalışmada orta hiperkalemi oranı %69,1, şiddetli hiperkalemi oranı %30,9 olarak gösterilmiştir (113). Çalışmamızda hafif hiperkalemi mevcut olan hasta oranı %28,6, orta hiperkalemi olan hasta oranı %25,7 iken, şiddetli hiperkalemi olan hasta oranı %45,7 olarak saptanmıştır. Şiddetli hiperkaleminin daha yüksek saptanması çalışma popülasyonunun farklı olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca hastalarımızın yarısında renal tutulum vardı.

Potansiyel olarak yaşamı tehdit edici sonuçlara yol açabilen hiperkaleminin prevalansı ve insidansı belirsizdir. Çalışma popülasyonu, alınan merkezler, hiperkalemi tanımı için alınan eşik değer, yaş ve cinsiyet gibi birçok faktör prevalansı etkilemektedir. Yeni yayınlanan bir metaanalizde tüm yetişkin popülasyonunda hiperkalemi prevalansının (herhangi bir tanım/eşik ile) %6,3 ve insidansının ise 100 hasta yılı başına 2,8 (2,3- 3,3) olduğu saptanmıştır (114). Acil servise başvuran ve başlangıç serum veya kan gazı potasyumu $\geq 6,0$ mmol/L olan hastaların değerlendirildiği çalışmada tüm başvurular dahil edildiğinde hiperkalemi prevalansı %0,4 saptanmıştır (113). Çalışmamızda ICD kodu kullanarak SLE hastaları belirlendiğinden dolayı ve her hastaya potasyum düzeyi bakılmadığı için bir prevalans değerlendirmesi yapılamadı.

Hiperkalemi etyolojisi bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Hiperkalemi için ana risk faktörlerini böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarı veya ileri KBY) ve distal nefronda potasyum atılımındaki kazanılmış veya kalıtsal kusurlar oluşturur. Hiperkalemi için diğer risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi, sigara, DM, adrenal hastalıklar, koroner kalp hastalığı, inme öyküsü ve bazı ilaçların (ACE inh., ARB'ler veya potasyum tutucu diüretikler) kullanımı yer almaktadır (115). Bir derlemede son dönem böbrek yetmezliğinin %33,3, diyaliz bağımlı olmayan KBY'nin %14,6, DM'nin %8,4, kalp yetmezliğinin %8,6 ve akut böbrek hasarının ise %25,7 oranında hiperkalemi nedeni olduğu belirtilmiştir (114). Acil servise başvuran hiperkalemik hastalarda yapılan çalışmada hastaların %81,9'unda hiperkalemi oluşumuna katkı sağlayacak bir veya birkaç ilaç kullanımı, %85,5'inde ise hiperkalemiye neden olabilecek bir veya birkaç komorbid hastalık saptanmıştır (113). Bu çalışmada hiperkaleminin nedenleri olarak; ABY, KBY, DM,

rabdomiyoliz, hipoaldosteronizm, ilaçlar (spironolakton, beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB, trimetoprim, digoksin, NSAİİ, takrolimus) gösterilmiştir.

Hiperkalemiyi, serum potasyumu $\geq 5,5$ mmol/L olarak alan başka bir çalışmada ise komorbiditeler, akut ve kronik böbrek fonksiyonu ölçümleri ve serum potasyum ölçümünden önce reçete edilen ilaçlar incelenmiştir. Bu hastaların %12,2'sinde akut böbrek hasarı olduğu görülmüştür. Komorbidite açısından bakıldığında ise DM %25,2, hipertansiyon %39,5, kalp yetmezliği %12,4, koroner arter hastalığı %16,4 olarak saptanmıştır. Hiperkalemi saptanmadan önceki son 90 gün içinde hastaların aldıkları ilaçların oranı ise: RAAS blokeri %43,1, aldosteron antagonisti %0,6, NSAİİ %10,5, loop diüretik %18,4, tiazid diüretik %7,5 olarak bulunmuştur (112).

Literatürde SLE'de hiperkaleminin nedenlerine dair yeterli çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada hiporeninematik hipoaldosteronizmin SLE'de hiperkaleminin patogenezinde önemli yer aldığı belirtilmiştir. SLE'de hiperkalemi nedenlerine yönelik araştırma yapan sadece bir yayın mevcuttur. 142 SLE hastasını içeren bu çalışmada hiperkalemi için sınır değer olarak serum potasyumu $\geq 5,5$ mmol/L alınmıştır. Bu hastaların sadece 13'ünde (%10) hiperkalemi saptanmıştır. Bu çalışmada amaç dirençli hiperkalemisi olan hastaların patogenezinde renin anjiyotensin aldosteron sisteminin rolünü ortaya koymak olmuştur. Klasik hiperkalemi nedenleri dışlandıktan sonra kalan 5 hiperkalemik SLE hastasında renin-aldosteron yanıtı araştırılmıştır. Buna göre araştırmacılar, SLE'li hiperkalemik hastaların çoğunda stimülasyona bozulmuş renin ve aldosteron yanıtı saptamışlardır. Hiporeninematik hipoaldosteronizmin SLE'deki hiperkaleminin patogenezinde anahtar rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda hiperkalemik SLE hastalarında hiperkalemi nedenleri olarak; renal yetmezlik/renal hasar %54,7 (ABY %56,3, KBY %43,8), ilaçlar %25,7 (ACE inhibitörleri, %44,4, ARB %11,1, beta bloker %11,1, spironolakton %22,2, NSAİİ %11,1), hormonlar %8,6 (Addison hasalığı %33,3, RTA %66,7), pseudohemoliz %8,6 oranında saptanmıştır. SLE'de hiperkalemi ile ilgili tek çalışmada hiperkaleminin ayrıntılı nedenlerinden bahsedilmemiştir (7). Çalışmamız bu açıdan bakıldığında, SLE seyrinde ortaya çıkan hiperkalemi nedenlerini ayrıntılı bir şekilde araştıran, ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Hiperkalemi saptanan 35 hastamızda en sık hiperkalemi nedeni renal hasar/yetmezlik

(ABY ve/veya KBY) idi. Bu sonuç literatürle uyumlu idi. 35 hastanın yaklaşık yarısında lupus nefriti vardı. Bu nedenle en sık neden renal hasar/yetmezlik olmuş olabilir. Hiperkaleminin en sık ikinci nedeni ise ilaç kullanımı idi. Buna göre en sık nedenler sırasıyla ACE inhibitörü, ARB, beta boker ve spironolakton idi. Literatürde yeterli çalışma olmadığı için SLE’de hiperkalemi nedenleri açısından literatürle çalışmamız arasında kıyaslama yapılamamıştır. Genel popülasyondaki hiperkalemi nedenleri ile çalışmamızdaki SLE hastalarındaki hiperkalemi nedenleri karşılaştırılmıştır. Literatürdeki genel verilere benzer şekilde SLE’li hastalarımızda da hiperkaleminin en sık nedenleri renal hasar ve ilaçlar iken bir hastada Addison hastalığı ve 2 (%5) hastada ise RTA tip 4 saptanmıştır.

Hiperkaleminin nadir nedenleri arasında metabolik asidoz ile seyreden RTA’lar vardır. RTA, tübül fonksiyonlarının bozulması sonucu bikarbonatın geri kazanılmasındaki yetersizlik veya hidrojen iyonu eliminasyonundaki bozulma ile ortaya çıkan ve normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidoza neden olan klinik bir tablodur (116). RTA alt tiplerinden hipokalemi ile seyreden formlar özellikle otoimmün hastalıklardan Sjögren sendromunda ortaya çıkarken daha nadir olarak SLE seyrinde de ortaya çıkabilir. Hiperkalemi ile seyreden tip 4 RTA SLE seyrinde çok nadir görülür ve literatürde çok az raporlanmıştır (6, 8). Genel popülasyonda RTA sıklığı bilinmese de 50 distal RTA hastasının değerlendirildiği bir çalışmada en sık nedenler olarak posttransplantasyon (28%) ve DM (22%) saptanırken, bunu hipertansiyon (12%), SLE (12%) ve kronik renal yetmezlik (12%) izlemiştir (117). RTA SLE seyrinde görülebilirse de sıklığı ile ilgili bir çalışma yoktur (6). Çalışmamızda 35 hiperkalemik hasta içinde RTA tip 4 sıklığı %5 idi. SLE’de RTA tip 4 hastalarını derleyen bir çalışmada 7 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların hepsi SLE açısından aktif [SLEDAI skoru ortalama $26,2 \pm 4$ (23-32)] olarak saptanmıştır (8). Çalışmamızda ise hiperkalemi saptanan 35 hastanın hiperkalemi sırasındaki hastalık aktivasyonu SLEDAI ile ölçülmüştü ve ortalama $19,8 \pm 13,4$ idi. SLEDAI skoru 11–19 iken yüksek aktivite ve ≥ 20 iken çok yüksek aktiviteyi gösterir. Hiperkalemik SLE hastalarımızın hastalık aktivitesi ortalaması yüksek idi. Hastalık aktivasyonunun hiperkalemiye katkısı olup olmadığını söylemek için gelecekte yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Hiperkalemi tedavisinde potasyum düzeyi ve EKG değışiklikleri de gözönüne alınarak intravenöz (IV) kalsiyum, glukozlu insülin, nebulize salbutamol, sodyum bikarbonat, diüretikler veya diyaliz önerilmektedir (5). Literatürde yapılan bir çalışmada acil serviste hiperkalemik hastaların %66,1'ine potasyum değerini düşürmek için en az bir ilaç uygulanmış, %13'ü ise diyalize alınmıştır. Bu hastalardan orta düzeyde (potasyum değeri 6-6,4) hiperkalemi olan hasta grubunun %44,7'sine antipotasyum tedavi, %39,5'ine tamponize mayi, %0,7'sine sadece IV insülin, %3,7'sine salbutamol nebül, %1,1 IV sodyum bikarbonat, %2,6'sına IV furasemid, %6,3'üne IV kalsiyum glukonat veya klorid, %10,3'ne akut hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanmıştır. Şiddetli hiperkalemi (potasyum değeri $\geq 6,5$) olan hasta grubunun ise %42,2'sine antipotasyum tedavi, %64,5'ine tamponize mayi, %1,7'sine sadece IV glukoz, %18,2'sine salbutamol nebül, %11,6'sına IV sodyum bikarbonat, %5'ine IV furasemid, %35,5'ine IV kalsiyum glukonat veya klorid, %19'una ise akut hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanmıştır (113). Çalışmamızda ise hiperkalemiye yönelik hastaların %48,6'sına tamponize mayi verilmiştir, %22,9'u diyalize alınmıştır ve %17,1'ine ise antipotasyum tedavi verilmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynıdır. İkincisi ise tüm SLE hastalarında potasyum düzeyi bakılmamış olmasıdır. Ayrıca hiperkalemi bazı hastalarda multifaktöriyel olmuş olabilir. SLE'de hiperkalemi prevalansını belirleyemememiz de diğer bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Ancak, SLE seyrindeki hiperkalemi nedenlerini ortaya koyan literatürdeki ilk çalışma olması çalışmanın güçlü yanıdır.

Sonuç olarak hiperkalemi önemli bir elektrolit bozukluğudur. Toplumda belli bir oranda görülürken SLE seyrinde de ortaya çıkabilir. SLE seyrinde görülen hiperkalemi sıklığı ve nedenleri ile ilgili bir yayın yokken çalışmamız hiperkalemik SLE ile ilgili verileri ortaya koyan literatürdeki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Genel toplumda beklenen hiperkalemi nedenleri gibi SLE'li hasta popülasyonunda da hiperkaleminin en sık nedenleri renal yetmezlik ve ilaçlardır. Çalışmamız ayrıca SLE seyrinde RTA hakkında da bilgi vermiştir. Buna göre RTA tip 4 de SLE seyrinde hiperkaleminin önemli bir nedenidir. SLE ile izlenen hastalarda hiperkalemi saptandığında öncelikle renal nedenler açısından hasta değerlendirilmelidir ve

hastalar ilaç yan etkileri açısından da sorgulanmalıdır. Ayırıcı tanıda önce klasik hiperkalemi nedenleri düşünölmeli ve özellikle dirençli hiperkalemik SLE hastaları hiperkalemik RTA tip 4 açısından da araştırılmalıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hiperkalemik SLE hastalarını değerlendirdiğimiz bu retrospektif çalışmada hastaların klinik, laboratuvar özellikleri, hiperkalemi nedenleri ve tedavi şekilleri, hiperkaleminin tedavi sonuçları belirlenerek literatür ile kıyaslandı.

1. Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın (30 kadın, 5 erkek) SLE tanı yaş ortalaması $35,17 \pm 18,06$ yıl, hastalık süresi ortalaması $8,51 \pm 6,59$ yıl, hasta takip süresi ortalaması $7,77 \pm 6,35$ yıl idi.
2. Hastalarda cilt tutulumu %82,9, artralji/artrit %85,7, hematolojik tutulum %100, akciğer tutulumu %51,4, nörolojik tutulum %14,1, serozit %68,6, perikardit %34,3, plevrit %65 ve lupus nefriti %57,1 oranında görüldü.
3. Hiperkalemi sırasında hastaların yaş ortalaması $40,14 \pm 16,97$ yıl, SLE hastalık süresi $5,2 \pm 5,52$ yıl idi.
4. Çalışmamızda hafif hiperkalemisi olan hasta oranı %28,6 (potasyum ortalaması $5,77 \pm 0,13$ mEq/L), orta hiperkalemisi olan hasta oranı %25,7 (potasyum ortalaması $6,26 \pm 0,15$ mEq/L), şiddetli hiperkalemisi olan hasta oranı ise %45,7 (potasyum ortalaması $7,39 \pm 0,70$ mEq/L) idi.
5. SLE tanısı sırasında ANA pozitifliği %100 olarak görüldü.
6. Hiperkalemi sırasında hastaların cilt tutulumu %37,5, artrit (eklem tutulumu) %28,6, serozit %28,6, perikardit %20, plevrit %20, akciğer tutulumu %20, nörolojik tutulum %2,7, lenfopeni %57,1, nötropeni %11,4, lökopeni %20, trombositopeni %28,6, ABY %37,1 ve KBY %22,9 oranında idi.
7. SLE hastalarında hiperkalemi sırasında antidsDNA pozitifliği %71, hipokomplementemi (C3/C4) %78,8/ %67,7, SLEDAI ortalaması ise $19,80 \pm 13,48$ idi.
8. SLE hastaları kümülatif tedavi olarak en sık %97,1 ile HCQ ve %88,6 oranında steroid almışlardı.
9. Hiperkalemi döneminde hastaların en sık kullandığı ilaçlar %71,4 steroid, %66,8 HCQ, %22,9 MMF olarak görüldü.
10. Hastalarda hiperkalemi nedenleri olarak %45,7 BY (%56,3 ABY, %43,8 KBY), %25,7 ilaçlar (%44,4 ACE inh., %11,1 ARB, %11,1 beta bloker,

%22,2 spironolakton, %11,1 NSAİİ), %8,6 hormonal nedenler (%33,3 Addison hastalığı, %66,7 RTA), %8,6 pseudohemoliz ve %11,4 diğer nedenleri saptadık.

11. RTA tip 4 prevalansı hiperkalemik SLE popülasyonumuzda %5 idi.
12. Kohortumuzda hiperkalemi sırasında kreatinin değerinin yüksek olmasının hiperkalemi oluşumunda anlamlı rol oynadığı görüldü.



KAYNAKLAR

1. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019;96:1-13.
2. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(8):799-814.
3. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:10-3.
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12.
5. Palmer BF, editor Potassium binders for hyperkalemia in chronic kidney disease—diet, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy, and hemodialysis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020: Elsevier.
6. Li SL, Liou LB, Fang JT, Tsai WP. Symptomatic renal tubular acidosis (RTA) in patients with systemic lupus erythematosus: an analysis of six cases with new association of type 4 RTA. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(9):1176-80.
7. Lee FO, Quismorio FP, Jr., Troum OM, Anderson PW, Do YS, Hsueh WA. Mechanisms of hyperkalemia in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1988;148(2):397-401.
8. Üsküdar Cansu D, Cansu GB, Güvenir S, Korkmaz C. Hyperkalemia in type 4 renal tubular acidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2020;40(11):1895-901.
9. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.*
10. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15(5):308-18.

11. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):847-58.
12. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257-68.
13. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus*. 2010;19(2):119-29.
14. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020;16(1):19-30.
15. DeHoratius RJ, Pillarisetty R, Messner RP, Talal N. Anti-nucleic acid antibodies in systemic lupus erythematosus patients and their families. Incidence and correlation with lymphocytotoxic antibodies. *J Clin Invest*. 1975;56(5):1149-54.
16. Lo MS. Monogenic Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(12):71.
17. Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells*. 2019;8(10).
18. Jeffries MA, Dozmorov M, Tang Y, Merrill JT, Wren JD, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation patterns in CD4⁺ T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Epigenetics*. 2011;6(5):593-601.
19. Barcellos LF, May SL, Ramsay PP, Quach HL, Lane JA, Nititham J, et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet*. 2009;5(10):e1000696.
20. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003;56(7):481-90.
21. Boackle SA. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(5):561-8.

22. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1251-62.
23. Li J, May W, McMurray RW. Pituitary hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3701-12.
24. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39.
25. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2007;178(4):2579-88.
26. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2018; 9:1088.
27. Pugh-Bernard AE, Cambier JC. B cell receptor signaling in human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(5):451-5.
28. Cruz-González DJ, Gómez-Martin D, Layseca-Espinosa E, Baranda L, Abud-Mendoza C, Alcocer-Varela J, et al. Analysis of the regulatory function of natural killer cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(3):288-300.
29. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1699-705.
30. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(9):540-4.
31. Ehmke TA, Cherian JJ, Wu ES, Jauregui JJ, Banerjee S, Mont MA. Treatment of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(9):441.

32. Middleton GD, Mcfarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(8):1181-8.
33. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):373-85, v.
34. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(4):471-5.
35. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus*. 2010;19(9):1050-70.
36. Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, Melo SD, Carvalho LL, Pereira AK, et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):118-25.
37. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4(5):296-302.
38. Good JT, Jr., King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983;84(6):714-8.
39. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:610257.
40. Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):51-60.
41. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007;120(7):636-42.

42. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-35.
43. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Jr., Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152-60.
44. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7.
45. de Zubiria Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus nephritis: an overview of recent findings. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:849684.
46. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010;28(1):61-73.
47. Scolding NJ, Joseph FG. The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002;28(3):173-89.
48. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int*. 2013;33(8):1923-32.
49. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):144-8.
50. Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Qjm*. 2006;99(1):37-47.
51. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):851-4.
52. Musio F, Bohen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):1-19.

53. Inoue Y, Matsubara A, Okuya S, Okafuji K, Kaku K, Kaneko T. Myelofibrosis and systemic lupus erythematosus: reversal of fibrosis with high-dose corticosteroid therapy. *Acta Haematol.* 1992;88(1):32-6.
54. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, Zhang S, Li M, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(11):1127-38.
55. Adiga A, Nugent K. Lupus Hepatitis and Autoimmune Hepatitis (Lupoid Hepatitis). *Am J Med Sci.* 2017;353(4):329-35.
56. Cunningham ET, Tabbara KF, Zierhut M. Systemic Lupus Erythematosus and the Eye. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1143-5.
57. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
58. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(10):1440-52.
59. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2020;110:102374.
60. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(12):2243-54.
61. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(4):291-9.
62. Gavand PE, Serio I, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Carvelli J, Dossier A, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):743-9.

63. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):784-91.
64. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1420-2.
65. Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, Hochberg M, Gravallese E. *Rheumatology* 2018.
66. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
67. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):685-708.
68. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(suppl_1):i3-i13.
69. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-91.
70. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9.
71. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2014;384(9957):1878-88.
72. Shaikh MF, Jordan N, D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):78-83.
73. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52.

74. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, Martínez-Blanco J, Cañas CA, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):i46-i54.
75. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):549-65.
76. Ladouceur A, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Bernatsky S. Malignancies in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(6):678-81.
77. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000078.
78. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043-53.
79. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2015;95:148-201.
80. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12):934-42.
81. Smellie WS. Spurious hyperkalaemia. *Bmj*. 2007;334(7595):693-5.
82. Wiederkehr MR, Moe OW. Factitious hyperkalemia. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(5):1049-53.
83. Graber M, Subramani K, Corish D, Schwab A. Thrombocytosis elevates serum potassium. *Am J Kidney Dis*. 1988;12(2):116-20.
84. Lindinger MI, Cairns SP. Regulation of muscle potassium: exercise performance, fatigue and health implications. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(3):721-48.

85. Schlueter W, Keilani T, Hizon M, Kaplan B, Batlle DC. On the mechanism of impaired distal acidification in hyperkalemic renal tubular acidosis: evaluation with amiloride and bumetanide. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(4):953-64.
86. Kurtzman NA, Gonzalez J, DeFronzo R, Giebisch G. A patient with hyperkalemia and metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(4):333-56.
87. Castellino P, Bia MJ, DeFronzo RA. Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. *Kidney Int.* 1990;37(2):793-8.
88. Sever MS, Erek E, Vanholder R, Kantarci G, Yavuz M, Turkmen A, et al. Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster. *Clin Nephrol.* 2003;59(5):326-33.
89. Schaller MD, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia. A prognostic factor during acute severe hypothermia. *Jama.* 1990;264(14):1842-5.
90. Allon M, Dansby L, Shanklin N. Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med.* 1993;94(5):475-82.
91. Conte G, Dal Canton A, Imperatore P, De Nicola L, Gigliotti G, Pisanti N, et al. Acute increase in plasma osmolality as a cause of hyperkalemia in patients with renal failure. *Kidney Int.* 1990;38(2):301-7.
92. Singer M, Coluzzi F, O'Brien A, Clapp LH. Reversal of life-threatening, drug-related potassium-channel syndrome by glibenclamide. *Lancet.* 2005;365(9474):1873-5.
93. Reza MJ, Kovick RB, Shine KI, Pearce ML. Massive intravenous digoxin overdose. *N Engl J Med.* 1974;291(15):777-8.
94. Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, Kwiecinski H, Mendell JR, Tawil R, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology.* 2004;63(9):1647-55.
95. Fontaine B, Lapie P, Plassart E, Tabti N, Nicole S, Reboul J, et al. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int.* 1996;49(1):9-18.

96. Shier DN, Kusano E, Stoner GD, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Production of renin, angiotensin II, and aldosterone by adrenal explant cultures: response to potassium and converting enzyme inhibition. *Endocrinology*. 1989;125(1):486-91.
97. Young DB, Smith MJ, Jr., Jackson TE, Scott RE. Multiplicative interaction between angiotensin II and K concentration in stimulation of aldosterone. *Am J Physiol*. 1984;247(3 Pt 1):E328-35.
98. Zimran A, Kramer M, Plaskin M, Hershko C. Incidence of hyperkalaemia induced by indomethacin in a hospital population. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6488):107-8.
99. Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function. *Nutrients*. 2018;10(3).
100. Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immunopathol*. 2006;28(2):97-107.
101. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11(5):352-6.
102. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2092-4.
103. Pamuk ON, Balci MA, Donmez S, Tsokos GC. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003-2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus*. 2016;25(1):102-9.
104. Kasitanon N, Intaniwet T, Wangkaew S, Pantana S, Sukitawut W, Louthrenoo W. The clinically quiescent phase in early-diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):868-75.
105. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med*. 1995;97(4):79-94.

106. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982;8(1):207-18.
107. Kostopoulou M, Pitsigavdaki S, Bertias G. Lupus Nephritis: Improving Treatment Options. *Drugs*. 2022;82(7):735-48.
108. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
109. Aringer M, Johnson SR. Systemic Lupus Erythematosus Classification and Diagnosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47(3):501-11.
110. Amigo MC, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid syndrome in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12(3):477-93.
111. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):30-48.
112. McLean A, Nath M, Sawhney S. Population Epidemiology of Hyperkalemia: Cardiac and Kidney Long-term Health Outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4):527-38.e1.
113. Pollack K, Manning KR, Balassone J, Bui C, Taylor DM, Taylor SE. Hyperkalaemia in the emergency department: Epidemiology, management and monitoring of treatment outcomes. *Emerg Med Australas*. 2022.
114. Humphrey T, Davids MR, Chothia MY, Pecoits-Filho R, Pollock C, James G. How common is hyperkalaemia? A systematic review and meta-analysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. *Clin Kidney J*. 2022;15(4):727-37.
115. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11.
116. Eren N, Gungor O, Sarisik FN, Sokmen F, Tutuncu D, Cetin GY, et al. Renal Tubular Acidosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(6):883-9.

117. Kang M-J, Kwak C-H, Jin K-B, Whang E-A, Han S-Y, Park S-B, et al. Clinical observation on hyperkalemic distal renal tubular acidosis. Korean Journal of Nephrology. 2004:263-9.



