

Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Hiperkalemi Nedenlerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif, Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Causes of Hyperkalemia in Systemic Lupus Erythematosus Patients: Retrospective Single-Center Experience

¹Afida Mammadova, ²Döndü Üsküdar Cansu, ²Cengiz Korkmaz

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

Hiperkalemi, yaşamı tehdit edici sonuçlara yol açabilen önemli bir elektrolit bozukluğudur. Hiperkalemi sıklığı ve nedenleri çalışılan popülasyona göre değişmektedir. Başlıca risk faktörleri renal yetmezlik, diyabetes mellitus (DM) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü gibi ilaçların kullanımıdır. Sistemik lupus eritematozus (SLE) seyrinde hiperkalemi nedenleri şimdiye kadar araştırılmamıştır. Amacımız, SLE'li hastalarda hiperkalemi nedenlerini ayrıntılı olarak ortaya koymak ve hiperkalemik renal tubuler asidoz (RTA) tip 4 sıklığını belirlemektir. Ocak 2010-Şubat 2020 yılları arasında Romatoloji bölümünde SLE tanısı ile takip edilen ve potasyum düzeyi ≥ 5.5 mEq/L (hiperkalemi) olan hastalar belirlendi. Hiperkalemi saptanan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları dosyalarından ve dijital kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. SLE dışı tanısı olanlar, hiperkalemisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hiperkalemi nedenleri renal hasar/yetmezlik [akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı (KBH)], ilaçlar, hormonal nedenler (Addison hastalığı, tip 4 RTA), psödohemoliz ve diğer olarak sınıflandırıldı. Hiperkalemi saptanan 35 SLE'li hastanın yaş ortalaması 40.1 ± 16.9 yıl iken hastaların %85.7'si kadındı. Hastaların %57.1'inde (n=20) lupus nefriti vardı. En sık görülen renal tutulum tipi %68.7 (11/16) ile sınıf 4 lupus nefriti idi. Hiperkalemi saptandığı sıradaki SLE hastalık süresi ortalaması 5.2 ± 5.52 yıl, hastalık aktivasyon indeksi-SLEDAI ortalama 19.8 ± 13.4 idi. Potasyum ortalaması 6.6 ± 1.08 mEq/L idi. En sık hiperkalemi nedeni %45.7 (n=16) ile renal hasar/hastalık iken bunu %25.7 ile ilaç kullanımı izlemişti. 2 (%5) hastada hiperkalemi RTA tip 4'e bağlanmıştı. Gruplar hiperkalemi nedenlerine göre klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında renal hasar/hastalığı grubunda kreatin yüksekliği daha fazla idi ($p \leq 0.001$). SLE seyrinde hiperkalemi, genel toplumda görüldüğü gibi en çok renal hasara/hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında RTA tip 4 de hiperkalemimin önemli bir nedenidir. Hiperkalemisi olan SLE'li hastalar sık görülen hiperkalemi nedenleri dışlandıktan sonra veya dirençli hiperkalemi varlığında hiperkalemik RTA tip 4 açısından da araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus; Hiperkalemi; Hiperpotasemi; Renal Tubuler Asidoz

Abstract

Hyperkalemia is a major electrolyte disturbance with potentially life-threatening consequences. Varying prevalence and causes of hyperkalemia have been reported for study populations. Primary risk factors include renal insufficiency, diabetes mellitus (DM) and use of certain medication such as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. So far, causes of hyperkalemia in systemic lupus erythematosus (SLE) have not been investigated. Our aim here is to elaborate the causes underlying hyperkalemia and to determine the prevalence of hyperkalemic Type 4 renal tubular acidosis (RTA) in SLE patients. Among the patients followed up at the Department of Rheumatology due to SLE between January 2010 and February 2020, those with a potassium level of ≥ 5.5 mEq/L (hyperkalemia) were identified. For hyperkalemia patients, patient charts and digital record system were retrospectively searched for clinical and laboratory findings. Those with a non-SLE diagnosis and without hyperkalemia were excluded. Causes of hyperkalemia were classified as renal failure/insufficiency [acute kidney injury, chronic kidney disease (CKD)], medication, hormonal reasons (Addison's disease, Type 4 RTA), pseudo-hemolysis, and others. Hyperkalemia was identified in 35 SLE patients, who were 40.1 ± 16.9 years old, on average, and 85.7% of them were female. In 57.1% of the patients (n=20) lupus nephritis was identified. The most common type of renal involvement was Class IV lupus nephritis, at a rate of 68.7% (11/16). At the time of hyperkalemia diagnosis, mean duration of SLE disease was 5.2 ± 5.52 years and mean SLE disease activation index (SLEDAI) was 19.8 ± 13.4 . Mean potassium level was 6.6 ± 1.08 mEq/L. Metabolic acidosis was detected in 40% of the patients. The most common cause of hyperkalemia was renal failure/disease in 45.7% (n=16), followed by use of medication in 25.7%. In two (5%) patients hyperkalemia was attributed to Type 4 RTA. When patient subsets were compared by their causes of hyperkalemia for clinical and laboratory parameters, subset of renal failure/disease has a higher level of creatinine ($p \leq 0.001$), but there was no difference in other parameters. In line with its occurrence in general population, hyperkalemia in SLE most often occurs due to renal failure/disease. In addition, Type 4 RTA is an important reason for hyperkalemia. SLE patients presenting with hyperkalemia should also be queried for hyperkalemic Type 4 RTA, once the common causes for hyperkalemia are ruled out or in the event of persistent hyperkalemia.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Hyperkalemia; Hyperpotasemia; Renal Tubular Acidosis

Correspondence:

Döndü ÜSKÜDAR CANSU
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
e-mail: ducansu@hotmail.com

Received 17.08.2022 Accepted 22.08.2022 Online published 22.08.2022

1. Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE), cilt, eklemler, merkezi sinir sistemi ve böbrekler dahil olmak üzere birçok organı etkileyebilen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve kadın/erkek oranı, ergenlik ile menopoz arasında yaklaşık 9/1'dir (1). Lupus nefriti (LN), SLE'nin en şiddetli organ tutulumlarından biridir. Hastalık patogenezi hakkında artan bilgiye ve iyileştirilmiş tedavi seçeneklerine rağmen LN, SLE'li hastalarda önemli bir morbidite ve ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. SLE tanısından sonraki 10 yıl içinde, LN'li hastaların %5-20'sinde son dönem böbrek hastalığı gelişir. LN'li hastalarda antiproteinürik etkisi nedeniyle ve kan basıncını kontrol etmek amacıyla renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokajı önerilmektedir (2). Hiperkalemi, RAAS blokerlerinin önemli yan etkilerinden biridir (3). Hastanede yatan hastaların yaklaşık %1-10'unda hiperkalemi saptandığı bildirilmiştir (4.). Hiperkalemi artmış ölüm riski ile ilişkilidir ve bu durum hiperkalemiye bağlı kardiyak aritmi ile açıklanabilir. Hiperkaleminin başlıca risk faktörlerini böbrek yetmezliği ve distal nefronda potasyum atılımında edinilmiş veya kalıtsal kusurlar oluşturur. Hiperkalemi için diğer risk faktörleri arasında diyabetes mellitus (DM), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) veya potasyum tutucu diüretiklerin kullanımı yer alır (5).

SLE'de hiperkalemi özellikle renal yetmezlik seyrinde beklense de nadiren SLE ilişkili hiperkalemik renal tubuler asidoz (RTA) tanımlanmıştır (6). Bildiğimiz kadarıyla SLE'de hiperkaleminin ayrıntılı nedenleri şimdiye kadar irdelenmemiştir. Sadece bir çalışmada dirençli hiperkalemisi olan 5 hastada hiporeninemik hipoaldosteronizm araştırılmıştır. Diğer nedenler ile ilgili bilgi verilmemiştir (7).

Amacımız, SLE'li hastalarda hiperkalemi nedenlerini ayrıntılı olarak ortaya koymak ve hiperkalemik RTA tip 4 sıklığını belirlemektir.

2. Gereç ve Yöntem

Hasta seçimi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010-Şubat 2020 yılları arasında SLE tanısı ile takip edilen hastalar SLE ICD kodu kullanılarak belirlendi. Hiperkalemi, potasyum düzeyi ≥ 5.5 mEq/L olarak kabul edildi (8). SLE için 1997 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflandırma kriterlerini (9) karşılayan ve en az bir ölçümde hiperkalemi saptanan hastaların klinik ve laboratuvar verileri dosyalarından ve dijital kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. SLE dışı tanısı olanlar ve hiperkalemisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 03.11.2020 tarih ve 21 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler

Hastaların takip dosyalarından ve dijital kayıtlarından klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve renal biyopsiye ait histopatolojik sonuçları tarandı. SLE'li hastaların kümülatif organ tutulumları ve klinik bulguları, aldıkları tedaviler, laboratuvar parametrelerinden C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, anti-Sm, kompleman (C)3 ve C4 sonuçları kaydedildi.

Hastaların hiperkalemi sırasındaki demografik bilgileri (yaş, SLE hastalık süresi, SLE'ye ait organ tutulumları), kullandıkları ilaçlar, ayrıntılı tam kan sayımı (CBC), ESH, CRP, anti-dsDNA, C3 ve C4 sonuçları, sodyum, potasyum, glukoz, klor, kan üre azotu, kreatinin, serum pH, bikarbonat (HCO₃) düzeyleri, proteinüri düzeyi, idrar pH, idrar potasyum, idrar sodyum düzeyleri kaydedildi. Serum ve idrar anyon açıkları ve hiperkalemi sırasında SLE hastalık aktivasyonu için SLEDAI'leri de hesaplandı. Dirençli hiperkalemisi olan hastalarda bakılan hormon düzeyleri kaydedildi.

Hiperkalemi nedenleri renal hasar/yetmezlik [akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı (KBH)], ilaçlar, hormonal nedenler (Addison hastalığı, tip 4 RTA), psödohemoliz ve diğer olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel analiz

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 önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

3. Sonuçlar

Hiperkalemi saptanan 35 SLE'li hastanın yaş ortalaması 40.1 ± 16.9 yıl, SLE tanı yaşı ortalaması 35.1 ± 18 yıl idi. Hastaların %85.7'si kadındı.

Hiperkalemi hastaların %28.6'sında ($n=10$) hafif (potasyum ≥ 5.5 mEq/L), %25.7'sinde ($n=9$) orta (potasyum ≥ 6 mEq/L) ve %45.7'sinde ($n=16$) ise şiddetli (potasyum ≥ 6.5 mEq/L) düzeyde idi.

Renal tutulum sıklığı %57.1 ($n=20$), otoimmün hemolitik anemi sıklığı %61 ($n=21$), lökopeni %54.3 ($n=19$) ve trombositopeni sıklığı ise %20 ($n=7$) olarak saptandı. Renal tutulumu olan 20 hastanın 16'sına renal biyopsi yapılmıştı. En sık görülen renal tutulum tipi %68.7 (11/16) ile sınıf 4 lupus nefriti idi. Renal biyopsi yapılmış hastaların 6'sında (%37.5) tübülointerstiyel nefrit vardı. Hiperkalemik 35 SLE hastasının kümülatif klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve tedavileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hiperkalemisi olan SLE'li hastaların demografik özellikleri (kümülatif klinik ve laboratuvar bulguları)

	n	%
n	35	-
Yaş, ortalama \pm SS, yıl	40.1 \pm 16.9 (17-73)	-
Cinsiyet, K/E, n, %	30/5	%85.7/%14.3
SLE tanı yaşı, ortalama \pm SS, yıl	35.1 \pm 18 (13-82)	
SLE hastalık süresi, ortalama \pm SS, yıl	8.5 \pm 6.5 (0.5-22)	
Kümülatif klinik bulgular		
Cilt tutulumu, n, %	29	%82.9
Eklem tutulumu, n, %	30	%85.7
Serozit		
Perikardit, n, %	12	%34.3
Plevrit, n, %	11	%31.4
Nörolojik tutulum, n, %	5	%14.3
Renal tutulum, n, %	20	%57.1
Böbrek biyopsi sonuçlarına göre lupus nefriti evreleri (n=16)		
Sınıf 3, n, %	3	%18.7
Sınıf 4, n, %	11	%68.7
Sınıf 5, n, %	1	%6.3
Sınıf 6, n, %	1	%6.3
Lupus nefriti süresi, ortalama \pm SS, yıl	7.1 \pm 5.24 (1-19)	
Tübulointerstiyel tutulum, n, %	6	%40
Hematolojik tutulum		
Otoimmün hemolitik anemi, n, %	21	%61
Lökopeni, n, %	19	%54.3
Lenfopeni, n, %	31	%88.6
Trombositopeni, n, %	19	%54.3
AFS sıklığı, n, %	7	%20
Laboratuvar		

ANA pozitifliği, n, %	35	%100
Anti-dsDNA pozitifliği, n, %	28	%80
antiSm pozitifliği, n, %	7	%26.9
Hipokomplementemi sıklığı, n, %	27	%77.1
Kümülatif ilaç kullanımı		
Siklofosfamid, n, %	17	%48.6
Mikofenolat mofetil, n, %	22	%62.9
Azatioprin, n, %	19	%54.3
Metotreksat, n, %	3	%8.6
Steroid, n, %	31	%88.6
Hidroksiklorokin, n, %	34	%97.1

ANA; Anti nükleer antikor, AFS; Antifosfolipid sendromu, E; Erkek, ; K;Kadın, SLE; Sistemik lupus eritematozus, SS; Standart sapma

Hiperkalemi sırasındaki laboratuvar bulguları ve SLE hastalık aktivasyon indeksi

Hastaların hiperkalemi saptandığı sıradaki SLE hastalık süresi ortalama 5.2 ± 5.52 yıl idi. Anti dsDNA pozitifliği %62.9 (n=22), hipokomplementemi sıklığı ise %62.9 (n=22) idi. Hiperkalemi sırasında hastalık aktivasyonu SLEDAI ile ölçülmüştü ve ortalama 19.8 ± 13.4 saptandı. Bu hastaların SLE tanısı sırasındaki ortalama potasyum

değerleri 4.43 ± 0.4 mEq/L iken hiperkalemik dönemde saptanan potasyum ortalaması ise 6.6 ± 1.08 mEq/L idi. Hastaların hiperkalemik dönemdeki hemogram, akut faz, elektrolit, kan gazı, idrar sonuçlarını içeren biyokimyasal testler ve diğer laboratuvar sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. SLE'li hastaların hiperkalemi sırasındaki laboratuvar ve klinik bulguları

Hiperkalemi sırasında saptanan hasta yaşı, ortalama \pm SS, yıl	40.1 \pm 16.9 (17-73)	
Hiperkalemi sırasında SLE hastalık süresi, ortalama \pm SS, yıl	5.2 \pm 5.52 (0.5-20)	
Hiperkalemi sırasında SLEDAI, ortalama \pm SS	19.8 \pm 13.4 (2-56)	
Anti-dsDNA pozitifliği, n, %	22	%62.9
Hipokomplementemi sıklığı, n, %	22	%62.9
Hiperkalemi sırasında almakta oldukları ilaçlar		
Steroid, n, %	25	%71.4
Hidroksiklorokin, n, %	24	%68.6
ACE inhibitörü, n, %	4	%11.4
ARB, n, %	3	%8.6
Spirolakton, n, %	4	%11.4
NSAİİ, n, %	2	%5.7
Takrolimus, n, %	2	%5.7
Beta bloker, n, %	6	%17.1
Laboratuvar		
SLE tanısında K değeri, ortalama \pm SS, mEq/L	4.43 \pm 0.4 (3.7-5.51)	
Hiperkalemik dönemde		
K, ortalama \pm SS, mEq/L	6.6 \pm 1.08 (5.5-8.64)	
Na, ortalama \pm SS, mEq/L	135 \pm 6 (111-148)	
Cl, ortalama \pm SS, mEq/L	100 \pm 8 (71-117)	
Glukoz, ortalama \pm SS, mg/dL	118 \pm 85 (80-372)	
Cr, ortalama \pm SS, mg/dL	2.20 \pm 2.8 (0.54-16.8)	
BUN, ortalama \pm SS, mg/dL	36 \pm 27 (9-98)	
Hemoglobin, ortalama \pm SS, gr/dL	12 \pm 6.6 (7.7-14)	
Lökosit, ortalama \pm SS, / μ L	7361 \pm 4611 (300-20690)	
Trombosit sayısı, ortalama \pm SS, / μ L	212000 \pm 106211 (16000-588000)	
ESH, ortalama \pm SS, mm/h	49 \pm 33 (7-120)	
CRP, ortalama \pm SS, mg/dL	0.32 \pm 66 (0.32-291)	
Serum pH, ortalama \pm SS	7.31 \pm 0.1 (6.92-7.48)	
Serum HCO ₃ , ortalama \pm SS, mEq/L	17.8 \pm 5.5 (2.8-25)	
Serum anyon gap, ortalama \pm SS	16.1 \pm 10 (-0.9-39)	
İdrar tetkikleri		
Proteinüri, ortalama \pm SS, mg/gün	1940 \pm 2960 (73-13700)	
İdrar pH, ortalama \pm SS	6 \pm 0.7 (5-8)	
İdrar K, ortalama \pm SS, mEq/L	22.7 \pm 12 (11-36)	
İdrar Na, ortalama \pm SS, mEq/L	53 \pm 30 (9-90)	
İdrar anyon gap, ortalama \pm SS	6.8 \pm 26 (-11.8-25.4)	

ACE;Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ANA; Anti nükleer antikor, ARB;Anjiyotensin reseptör blokeri, BUN;Kan üre azotu, Cl;Klor, Cr; Kreatinin, CRP; C reaktif protein, ESH;Eritrosit sedimentasyon hızı, K; Potasyum, Na; Sodyum, NSAİİ;Non steroid antiinflamatuar ilaçlar, SLE; Sistemik lupus eritematozus; SS; Standart sapma

SLE hastalarında hiperkalemi nedenleri

Hiperkalemik 35 SLE hastasında en sık hiperkalemi nedeni %45.7 (n=16) ile renal hasar/hastalık idi. Hastaların 9'unda akut böbrek hasarı, 7'sinde ise KBH nedeni hiperkalemi mevcuttu. İkinci en sık neden ise ilaç kullanımı idi. ACE inhibitörü ve ARB kullanımı ilaca bağlı hiperkalemimin

en sık nedenleri idi. Bunları hormonal nedenler (%8.6) ve psödohemoliz (%8.6) izlemiştik. 2 (%5) hastada hiperkalemi RTA tip 4'e bağlanmıştı (SLE hastalarındaki hiperkalemi nedenleri Tablo 3'de verilmiştir).

Tablo 3. SLE'li hastalarda hiperkalemi nedenleri

	n	%
Renal hasar/hastalık	16	45.7
Akut renal hasar	9	56.2
KBH	7	43.8
İlaçlar	9	25.7
ACE inhibitörü	4	44.1
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	33.7
RTA tip 4	2	66.7
Pseudohemoliz	3	8.6
Diğer	4	11.4

ACE;Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB;Anjiyotensin reseptör blokeri, KBH; Kronik böbrek hastalığı, NSAİİ;Non steroid antiinflamatuar ilaçlar, RTA; Renal tubuler asidoz, SLE; Sistemik lupus eritematozus

Hiperkalemiye yönelik verilen tedaviler ve sonlanım

8 hastada hiperkalemiye neden olan ilaçlar kesildi, 17 hastaya tamponize mayi verildi, 8 hasta hemodiyalize alındı ve 6 hastaya antipotasyum tedavi verildi. 30 hastanın potasyum değerleri düzelerken 5 (%14.3) hastada hiperkalemi dirençli seyretti. Bu hastalarda yapılan ileri incelemeler sonrası 3 hastada hormonal nedenler saptandı. Bir hastada Addison hastalığı ve 2 hastada da RTA tip 4 tanısı konuldu.

Hiperkalemi etyolojisine göre gruplar arası karşılaştırma

Hiperkalemi nedenlerine göre gruplar klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında renal hasar/hastalık grubunda kreatinin yüksekliği daha fazla idi ($p \geq 0.001$). Biyokimyasal parametreler ve SLEDAI ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemişti. Hiperkalemi etyolojisine göre gruplar arası klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. SLE'li hastalarda hiperkalemi etyolojisine göre gruplar arası klinik ve laboratuvar bulguların karşılaştırılması

	Renal hasar/ hastalık	İlaçlar	Hormonal nedenler	Psödo- hemoliz	Diğer	P değeri
N	16	9	3	3	4	-
Yaş, ortalama±SS, yıl	43.8±20.1	39.7±16.6	42±9.5	30±10	32.5±9.8	0.639
SLE tanı yaşı, ortalama±SS, yıl	40±23	32±12	38±11	23.3±5	29±13	0.552
SLE hastalık süresi, ortalama±SS, yıl	6.8±7	11.8±6.5	11±5.2	8.3±5.5	6±5.6	0.364
Cinsiyet, K/E	13/3	9/0	2/1	3/0	3/1	0.474
Hiperkalemi sırasında SLEDAI, ortalama±SS	25.3±15.2	13±8.9	24.6±16.1	12±7.2	15.2±8	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	2/2	0.163
Tübülointertisyel tutulum, var/yok	3/3	1/3	1/1	-/-	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	6.3±0.7	6.5±0.5	0.289
Hiperkalemi sırasında serum pH, ortalama±SS	7.28±0.17	7.32±0.5	7.24±0.04	-	7.45	0.352

Cr; Kreatinin, E; Erkek, K; Potasyum, K; Kadın, Na; Sodyum, NSAIİ; Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, SLE; Sistemik lupus eritematozus; SS; Standart sapma

4. Tartışma

Hiperkalemi potasyum değerinin ≥ 5.5 mmol/L olarak tanımlanır. Hafif (≥ 5.5 mmol/L), orta (≥ 6.0 mmol/L) ve şiddetli (≥ 6.5 mmol/L) olarak ayrılmıştır. 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 bir çok 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 (8). Acil servise başvuran ve başlangıç serum veya kan gazı potasyumu ≥ 6.0 mmol/L olan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise tüm başvurular dahil edildiğinde hiperkalemi prevalansı %0.4 saptanmıştır (10). Hiperkalemi için serum potasyum düzeyini ≥ 5.5 mmol/L olarak alan 468.594 yetişkin arasında (2012-2014 yılları) en az bir kez potasyum bakılmış olan hastaların takip edildiği bir çalışmada ise hiperkalemi yıllık insidansı 100 kişide 1 olarak saptanmıştır. Bu da 2012, 2013 ve 2014 yıllarında en az bir kan testi yaptıran kişilerin sırasıyla %2,3, %2,1 ve %1,9'unu temsil etmiştir (11). Çalışmamızda tüm SLE hastalarına potasyum bakılmamış olması nedeniyle bir prevalans veremedik.

Hiperkalemi için ana risk faktörlerini böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarı veya ileri KBH) ve distal nefronda potasyum atılımındaki kazanılmış veya kalıtsal kusurlar oluşturur. KBH'de hiperkalemi tipik olarak tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR)

15 mL/dk'nın altına düşmesinden sonra ortaya çıkar eGFR'de 15 mL/dk'lık bir azalma, hiperkalemi olasılığını yaklaşık olarak iki katına çıkarmaktadır. Hiperkalemi için diğer risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi, sigara, DM, adrenal hastalıklar, koroner kalp hastalığı veya inme öyküsü ve ACE inhibitörü, ARB veya potasyum tutucu diüretik kullanımı yer almaktadır (5). Bir derlemede son dönem böbrek yetmezliğinin %33.3, diyaliz bağımlı olmayan KBH'nin %14.6, DM'nin %8.4, kalp yetmezliğinin %8.6 ve akut böbrek hasarının ise %25.7 oranında hiperkalemi nedeni olduğu belirtilmiştir (8).

Hiperkalemiyi serum potasyum düzeyini ≥ 5.5 mmol/L olarak alan ve hastaların yaş ortalamasının 67.9 ± 17 yıl, %46.1'ini kadınların oluşturduğu bir çalışmada komorbiditeler, akut ve kronik böbrek fonksiyonu ölçümleri ve serum potasyum ölçümünden önce reçete edilen ilaçlar kaydedilmiştir. Bu grupta 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 ise %16.4 olarak saptanmıştır. Hiperkalemi saptanmadan son 90 gün içinde hastaların aldıkları ilaçların oranı ise: RAAS blokeri %43.1, aldosteron antagonisti %0.6, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIİ) %10.5, loop diüretik %18.4, tiazid diüretik %7.5 olarak bulunmuştur. Hiperkalemi, ileri KBH veya akut böbrek hasarı olanlarda olduğu kadar yaşlılarda da çok yaygın olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hiperkalemi oranı,

her 10 yıllık daha büyük yaş için 2 kat daha yüksek saptanmıştır (11).

Acil servise başvuran hiperkalemik hastaların değerlendirildiği, 392 hastanın analiz edildiği çalışmada ortalama yaş 73.7 yıl olarak bulunmuştur. Bu hastaların %81.9'unun (n=321) hiperkalemiye yatkınlık oluşturan bir veya daha fazla ilaç kullandığı saptanmıştır. Bunun dışında hastaların %85.5'inde (n=335) bir veya daha fazla predispozan komorbidite bulunmuştur. Buna göre hastaların %91.3'ünde GFR \leq 60 ml/dk, %62.8'inde non-diyaliz KBH, %50'sinde DM ve %1.8'inde ise hipoaldosteronizm saptanmıştır. %44.4 beta bloker, %25.5 ACE inhibitörü, %24 ARB, %22.4 spironolakton, %6.4 NSAİİ, %2.6 takrolimus kullanımı saptanmıştır (10).

SLE'de hiperkalemi nedenleri ile ilgili bilgiyi araştıran sadece bir yayın mevcuttur. 142 SLE hastasını içeren bu çalışmada hiperkalemi için sınır değer olarak serum potasyumu \geq 5.5 mmol/L olacak şekilde belirlenmiştir. Bu hastaların sadece 13'ünde (%10) hiperkalemi saptanmıştır. Bu çalışmada amaç dirençli hiperkalemisi olan hastalarda RAAS'nin açıklanması idi. 13 hastanın 6'sı çalışmaya katılmayı kabul etmemiş, 2 hasta aktif lupus nefriti nedeniyle çalışma dışı tutulmuş geri kalan 5 hasta değerlendirilmiştir. Çalışılan hastaların hiçbirinde aşağıda belirtilen durumlar yokmuş: 1.şiddetli böbrek yetmezliği 2.yükselmiş serum laktat dehidrogenaz, idrar hemosiderin ve serum bilirubin seviyeleri ile hemoliz 3.lökositoz veya trombositozun neden olduğu psödohiperkalemi 4.Addison hastalığı ve 5.pH $<$ 7.35. Bu 5 hiperkalemik SLE hastasında renin-aldosteron yanıtı araştırılmıştır. Buna göre araştırmacılar, SLE'li hiperkalemik hastaların çoğunda stimülasyona bozulmuş renin ve aldosteron yanıtı saptamışlardır. Yazarlar, SLE'deki hiperkaleminin patogenezinde hiporeninemik hipoaldosteronizmin anahtar rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (7). SLE'de hiperkalemi ile ilgili bu tek çalışmada hiperkaleminin ayrıntılı nedenleri verilmemiştir. Çalışmamız bu açıdan bakıldığında, SLE seyrinde ortaya çıkan hiperkalemi nedenlerini ayrıntılı bir şekilde araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Hiperkalemi saptanan 35 hastamızda en sık hiperkalemi nedeni %45.7 ile renal hasar/yetmezlik (akut böbrek hasarı ve/veya KBH) idi. Bu sonuç literatürle uyumlu idi. Hastalarımızın 9'unda akut böbrek hasarı, 7'sinde ise KBH nedenli hiperkalemi mevcuttu. 35 hastanın 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. 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 saptadık. Hiperkaleminin nadir nedenleri arasında metabolik asidoz ile seyreden RTA'lar vardır. RTA, glomerüler filtrasyon hızına bağlı olmaksızın, renal tubul işlevlerindeki bozukluk sonucu bikarbonat geri alınmasında ya da hidrojen iyonu atılmasında yetersizlikle ortaya çıkan normal anyon gapli metabolik asidoz tablosudur. 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 (6,12). 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 (13). RTA SLE seyrinde görülebilirse de sıklığı ile ilgili bir çalışma yoktur (12). Çalışmamızda 35 hiperkalemik hasta içinde RTA tip 4 sıklığı %5 idi. SLE'de RTA tip 4 hastalarını derleyen bir çalışmada 7 hasta değerlendirilmiştir. Yedi hastada da renal tutulum varken, 3 hastada biyopsi kanıtı sınıf 4 lupus nefriti saptanmıştır. Hastaların hepsi SLE açısından aktif [SLEDAI skoru ortalama 26.2 \pm 4 (23-32)] olarak bulunmuştur (6). 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 \geq 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 değişiklikleri de gözönüne alınarak intravenöz kalsiyum, glukozlu insülin, nebulize salbutamol, sodyum bikarbonat, diüretikler veya diyaliz önerilmektedir (3). Acil serviste değerlendirilen 392 hiperkalemik hastanın %47.1'ine intravenöz glukoz ve insülin, %13'üne hemodiyaliz ve %4.3'üne intravenöz sodyum bikarbonat uygulanmıştır (10). En sık hiperkalemi nedenlerini renal hasar ve ilaç kullanımı oluşturan hastalarımızın ise 8'inde hiperkalemiye neden olan ilaçlar kesilirken, 17 hastaya intravenöz glukoz-insülin verildi, 8 hasta hemodiyalize alındı ve 6 hastaya antipotasyum tedavi verildi. 30 hastanın potasyum değerleri düzeldi, 5 (%14.3) hastada hiperkalemi dirençli seyretti.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynı idi. İkincisi ise tüm SLE hastalarında potasyum düzeyi bakılmamış olmasıydı. Ayrıca hiperkalemi bazı hastalarda multifaktöriyel olmuş olabilir. Son olarak ise tüm hastalara hormon düzeylerinin bakılmamış olması hiporeninemik hipoaldosteronizmin gerçek sıklığının ortaya konulmasına engel olmuş olabilir.

Sonuç olarak hiperkalemi SLE seyrinde de ortaya çıkabilir. SLE seyrinde görülen hiperkalemi nedenleri de genel toplumda beklendiği üzere en çok renal hasar/kronik böbrek hastalığına ve ilaçlara bağlıdır. Ayrıca RTA tip 4 de SLE seyrinde hiperkalemimin önemli bir nedenidir. SLE ile izlenen hastalarda hiperkalemi saptandığında öncelikle renal nedenler açısından hasta değerlendirilmeli ve hastalar ilaç yan etkileri açısından sorgulanmalıdır. Hiperkalemik SLE'li bir hasta sık görülen hiperkalemi nedenleri dışlandıktan sonra veya dirençli hiperkalemi varlığında hiperkalemik RTA tip 4 açısından da araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, Ruiz-Irastorza G, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039.
2. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:7.
3. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, Hain DJ, Lerma E, Onuigbo M, Rastogi A, Roger SD, Spinowitz BS, Weir MR. Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:744-62.
4. Aygencel G. Potasyum Metabolizması Bozuklukları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2018;12:31-42.
5. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11.
6. Üsküdar Cansu D, Cansu GB, Güvenir S, Korkmaz C. Hyperkalemia in type 4 renal tubular acidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2020;40:1895-1901.
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;148:397-401.
8. 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*. 2021 2;15:727-37.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
10. 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 Apr 11. doi: 10.1111/1742-6723.13971. Online ahead of print.
11. Mclean A, Nath M, Sawhney S. Population Epidemiology of Hyperkalemia: Cardiac and Kidney Long-term Health Outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:527-538.e1.
12. 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;44:1176-80.

13. Kang MJ, Kwak CH, Jin KB, Whang EA, Han SY, Park SB, Kim HC. Clinical observation on hyperkalemic distal renal tubular acidosis. *Korean J Nephrol*. 2004;23:263–69.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 21, Tarih: 03.11.2020).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar Yok;. Konsept:DÜC, AF. Tasarım: DÜC, AF. Veri Toplama veya İşleme: DÜC, AF. Analiz veya Yorum: DÜC, AF, CK. Literatür Taraması: DÜC, AF. Yazma: DÜC, AF,CK

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.