

## Potasyum ve kalp hastalıkları arasındaki ilişki

The relationship between potassium and heart diseases

Dr. İhsan Dursun, Dr. Muharrem Arslandağ, Dr. Mahmut Şahin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Hücre metabolizması ve membran uyarılmasında önemli rol oynayan potasyum ( $K^+$ ) iyonundaki dengesizlikler, yaşamı tehdit edebilen durumlara yol açabilmesi nedeniyle önemlidir. Hem kardiyovasküler hastalıklardaki nörohormonal mekanizmalara hem de bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak potasyum dengesi bozulabilmektedir. Malign ventriküler aritmiler ve ani ölüm, potasyum dengesizliklerinde özellikle korkulan komplikasyonlardır. Bu derlemede, potasyum dengesini etkileyen kardiyovasküler ilaçlar ve potasyum iyonu ile kalp hastalıkları arasındaki ilişki gözden geçirildi.

**Anahtar sözcükler:** Kardiyovasküler hastalık/etyoloji/metabolizma; diyet; diüretik/yan etki; hiperkalemi/etyoloji; hipokalemi/etyoloji; magnezyum; potasyum.

Potassium plays an important role in cell metabolism and membrane excitability and imbalances in its concentration are important because of ensuing life-threatening conditions. Potassium balance may be disturbed by both the neurohormonal mechanisms in cardiovascular diseases and the drugs used in these diseases. In particular, complications such as malignant ventricular arrhythmias and sudden death are of great concern in potassium instability. This article reviews current knowledge on the drugs that affect potassium balance and the relationship between the potassium ion and cardiac diseases.

**Key words:** Cardiovascular diseases/etiology/metabolism; diet; diuretics/adverse effects; hyperkalemia/etiology; hypokalemia/etiology; magnesium/metabolism; potassium/metabolism.

### Potasyum dengesi

Fizyolojik şartlar altında, potasyum ( $K^+$ ) dengesi dışarıdan alınan gıdalarla korunur. Besinlerle günlük ortalama 50-100 mmol potasyum alınır. Diyetle günlük  $K^+$  alımı 25 mmol altına düştüğünde hipokalemi görülür.<sup>[1]</sup> Potasyumun hemen hemen tamamı böbrek proksimal tubulusunda emilir ve distal tubulus hücrelerinden atılır. Potasyum atılımı hem tubuler (akım hızı, sodyum miktarı) hem de peritubuler faktörlerden (serum potasyum konsantrasyonu, serum pH, hormonal regülasyon) etkilenir.<sup>[2]</sup>

Erişkinlerde toplam 4000 mmol olan vücut potasyumunun %98'i intrasellüler sıvıda, 80 mmol'lük kısmı ekstrasellüler sıvıda dağılmıştır. Potasyumun bu farklı dağılımı, sinir ve kas hücrelerinde iletimin temelini oluşturur. Potasyumun intrasellüler miktarının ekstrasellüler miktarına oranı istirahat membran potansiyelini yansıtır.<sup>[2,3]</sup> Serum potasyum düzeyi, renal atılım ve intrasellüler ile ekstrasellüler sıvı kom-

partmanları arasındaki değişimle 3.5-5.3 mmol/l arasında tutulur.

Potasyumun transsellüler dağılımı başlıca iki hormon tarafından düzenlenir. İnsülin, hücre membranında " $Na^+H^+$  değiştiricisi"ni aktive ederek hücre içine sodyum girişini artırır. Hücre içinde artan sodyum iyonları  $Na^+K^+$  ATPase enzimiyle hücre dışına alınırken  $K^+$  hücre içine girer. Beta-adrenerjik katekolaminler  $Na^+K^+$  ATPase enzimini aktive ederek hücre içi potasyumu artırır. Bu hormonlardan olan insülin için pozitif *feedback* sistemi vardır; insülin sekresyonunun hiperkalemi durumunda artması, hipokalemiye azalmasıyla potasyum dengesi sağlanır. Benzer bir *feedback* sistemi  $\beta$ -adrenerjik stimülasyonda yoktur (Şekil 1).<sup>[1,3]</sup>

Potasyumun vücut depolarındaki ana düzenleyici hormonu aldosterondur. Bu hormon, başlıca böbrek distal tubulus hücrelerinde potasyum atılımını etkileyerek vücuttaki potasyum dengesini korur. Aldosteron

Geliş tarihi: 02.11.2004 Kabul tarihi: 15.03.2005

Yazışma adresi: Dr. İhsan Dursun, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 55139 Kurupelit, Samsun.  
Tel: 0362 - 457 60 00 / 2405 Faks: 0362 - 457 60 29 e-posta: ihsandursun@mynet.com

için de *feedback* sistemi vardır; aldosteron sentezi hiperkalemide artarken, hipokalemide azalır (Şekil 1).<sup>[1]</sup> Serum potasyumunda 0.25 mmol/l yükselme, serum aldosteron konsantrasyonunu %50-100 oranında artırır.<sup>[2]</sup>

### Magnezyum

Potasyum dengesini etkilemesine karşın, magnezyum (Mg) ölçümü rutin uygulamada sık başvuru bir inceleme değildir. Hipomagnezemi tedaviye yanıt vermeyen hipokalemiye neden olur. Kandaki düzeyi özellikle 0.5 mmol/l'den düşükse, Mg'nin K<sup>+</sup> eksikliğini düzeltme gücü bozulmuştur ve bu nedenle öncelikle Mg replasmanı gerekir.<sup>[1]</sup> Magnezyum Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase aktivasyonu için kofaktördür. Akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve özellikle kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda, Mg düşüklüğü malign ventrikül aritmisi ve ani kardiyak ölüm riskini artırır. Alkolizm veya gastrointestinal hastalık dışında, özellikle yaşlılarda KY için *loop* diüretik kullanımı, Mg eksikliğinin en sık nedenidir.<sup>[4]</sup>

### Kardiyovasküler ilaçlar ve potasyum

1. *Diüretikler*: Hipokaleminin en sık nedeni diüretik kullanımıdır. Hipokalemi, hidroklortiyazid kullanan hastaların %5-30'unda, *loop* diüretik kullananların ise %5-20'sinde görülür.<sup>[5]</sup> Hem tiyazid diüretikler hem de *loop* diüretikler, klorürle ilişkili Na<sup>+</sup> emilimini bloke ederek, toplayıcı tubullere Na<sup>+</sup> çıkışını artırır. Sodyum emiliminin engellenmesi, potasyum sekresyonu için gerekli olan elektrokimyasal gradiyenti ortadan kaldırarak potasyum atılımını artırır.<sup>[2]</sup>

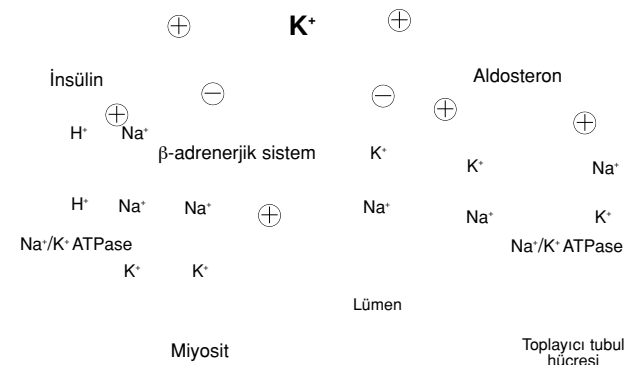
Diüretik tedavisi gören hipertansif hastalarda gelişen hipokalemi, kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkili bulunmuştur. MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmasında, K<sup>+</sup> tutucu olmayan diüretik kullanan hastalarda serum potasyumunda 1

mmol/l azalmanın ventrikül aritmilerinde %28 artışa neden olduğu saptanmıştır.<sup>[2]</sup>

Diüretiklere bağlı ventrikül aritmisi riski, uzun süre yüksek doz diüretik alan organik kalp hastalıklı yaşlı bireylerde daha yüksektir.<sup>[6]</sup> Hipertansif hastalarda tiyazid dozunun artmasıyla kalp durması ve aritmi riskinde artış saptanmıştır. Buna karşın, tiyazidlere bağlı gelişen kalp durması riski düşük doz tiyazid ile potasyum tutucu diüretik kombinasyonunda azalma göstermiştir.<sup>[7,8]</sup> Kalp yetersizliği olan olgularda, hem K<sup>+</sup> atılımını artıran diüretiklere bağlı gelişen hipokalemi hem de potasyum tutucu diüretiklere bağlı gelişen hiperkalemi mortalite ve morbitideye katkıda bulunur. Diüretik kullanımından dolayı renal K<sup>+</sup> kaybı, tedavi edilmemiş KY'li hastalarda hiperaldosteronizmle daha da artabilmektedir. Hem tiyazid hem de *loop* diüretikler hipomagnezemiye neden olabilirler ve hipomagnezemi de ventrikül aritmileri için zemin oluşturabilir.<sup>[9]</sup>

Diüretiklere bağlı gelişen elektrolit bozuklukları, bu ajanların hipertansiyon tedavisinde kullanımını kısıtlamamaktadır. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) çalışmasında hipokalemi, klortalidon ile tedavi edilen grupta, diğer gruplara oranla daha fazla görülmüştür (klortalidon grubunda %8.5, amlodipin grubunda %1.9, lisinopril grubunda %0.8).<sup>[10]</sup> Klortalidon grubunda, beş yıllık izlemde hastaların yaklaşık %8'inin potasyum desteği almış olmasına rağmen, diğer gruplara (amlodipin grubunda %4, lisinopril grubunda %2) göre yüksek olan bu oranlar, kardiyovasküler olaylara ve diğer nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır. Anılan çalışmada, tiyazid grubu diüretikler, hipertansiyonun farmakolojik tedavisinde ilk seçilecek ajanlar olarak önerilmiştir.<sup>[10]</sup> Yüksek kan basıncını önleme, saptma, değerlendirme ve tedavisiyle ilgili olarak yayınlanan JNC'nin (Joint National Committee) 7. raporunda komplikasyonsuz hipertansiyonu olan hastaların ilaç tedavisinde tiyazid grubu diüretiklerin tek başına ya da başka sınıf ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmiştir.<sup>[11]</sup>

Potasyum tutucu diüretikler, korteksteki toplayıcı tubulusun potasyum sekresyonunu bozar. Amilorid ve triamteren, toplayıcı tubulde epitelyal sodyum kanallarını bloke ederler. Böylece, lümendeki negatif potansiyeli ortadan kaldırarak potasyum sekresyonunu azaltırlar ve hiperkalemiye neden olurlar. Spirolakton ve eplerenon, aldosteron ile aldosteron-reseptör etkileşimini bloke ederek potasyum tutucu özellik gösterirler.<sup>[12]</sup>



Şekil 1. Potasyum dengesini etkileyen hormonlar.

2. *Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör blokerleri*: Hiperkalemi nedeniyle yatırılan hastaların %10-38'inde neden, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEI) kullanılmasıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin-II (A-II) reseptör blokerleri kullananlarda hiperkalemi, distal nefronda sodyum emiliminde azalma (potasyumun atılımında bozulmaya neden olur), aldosteron yetmezliği veya korteksteki toplayıcı tubullerin anormal fonksiyonu sonucu gelişebilir. Hiperkalemi riski, bu ilaçlar yüksek dozlarda veya birlikte kullanıldığında artmaktadır. Aldosteron reseptör blokerlerinin bu ilaçlara eklenmesi riski daha da artırır. Kalp yetersizliği olan olgularda ardyükü (afterload) düşüren ACEI ve A-II reseptör blokerlerinin böbrek perfüzyonunu azaltması da potasyum sekresyonunu bozarak hiperkalemi gelişimine katkıda bulunur.<sup>[12]</sup>

SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında, enalapril grubunda %6.4, plasebo grubunda ise %2.5 oranında hiperkalemi ( $K^+ > 5.5$  mmol/l) görülmüştür.<sup>[13]</sup> ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) çalışmasında, kaptopril grubunun %22.7'sinde, losartan grubunun ise %18.8'inde serum potasyumunda başlangıç değerlerine göre 0.5 mmol/l üzerinde artış saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Buna karşın, enalapril ile kandesartanın karşılaştırıldığı RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) pilot çalışmasında, hiperkalemi ( $K^+ > 5.5$  mmol/l) oranları iki grupta benzer bulunmuştur.<sup>[15]</sup>

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu sırasında gelişen şiddetli hiperkalemi esas olarak terminal dönem kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ve diyabetiklerde görülür. Bir çalışmada, ACEI'ye bağlı hiperpotasemi gelişme riski kronik böbrek yetersizliği olgularında %68, diyabetik olgularda ise %84 bulunmuştur.<sup>[16]</sup> Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda ACEI ile aldosteron sentezinin azaltılması, genellikle serum potasyum konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı bir artışa neden olmaz.<sup>[17]</sup> Hiperkalemi gelişme riski olan hastalarda, öncelikle böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme için önerilen yöntem, serum kreatinin düzeyinden çok glomerül filtrasyon hızının hesaplanmasıdır. Glomerül filtrasyon hızı 30 ml/dk'den düşük olan hastalarda risk yüksektir.<sup>[12]</sup>

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin hiperkalemik, diüretiklerin ise hipokalemik etkileri vardır; ancak ACEI ile diüretikler birlikte kullanıldığında intrasellüler potasyum miktarı artış gösterir. Bu

durum, ACE inhibisyonu sırasında uygulanan diüretik tedavisinin intrasellüler potasyum havuzunu azaltmadığını gösterir. İlginç olarak, ACEI ile tedavi edilen hipertansif hastalarda aldosteron sentezinin baskılanmasına karşın, aldosteron sekresyonunda potasyuma bağlı stimülasyon devam etmektedir. Bunun sonucunda hipertansif hastalarda ciddi hiperkalemi nadir görülür.<sup>[17]</sup>

3. *Aldosteron antagonistleri*: Kalp yetersizliği olan hastalarda ACEI tedavisine spironolakton eklenmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Ancak, ACEI'ye bağlı hiperkalemi gelişme riski, spironolakton eklenmesiyle daha da artmaktadır. Sağlıklı bireylerde aldosteronun sodyum emilimi üzerindeki etkisi genellikle geçicidir. Ancak, KY ve hipertansiyon varlığında aldosteron sodyum tutulumunun sürmesine ve bu şekilde  $K^+$  ve Mg kaybına neden olur; bu durum, ventrikül aritmisi gelişimine yol açar.<sup>[19]</sup>

Spironolakton içeren KY tedavi rejimlerinde hastaların yaklaşık %10'unda klinik olarak hiperkalemi geliştiği bildirilmiştir.<sup>[20]</sup> Buna karşın, spironolaktonun KY tedavisinde yararını ortaya koyan RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasında bu oran daha düşük (%2) bulunmuştur.<sup>[18]</sup> Anılan çalışmada, ejeksiyon fraksiyonu %35'ten düşük olan şiddetli KY'li (NYHA III, IV) 1663 hastada standart tedaviye (ACEI, diüretik, digoksin) 25 mg/gün spironolakton eklenmesi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %30 oranında azaltmıştır. Spironolakton grubunda, ortalama  $K^+$  konsantrasyonu plasebo grubuna göre 0.3 mmol/l artış göstermiştir. Bu oran, istatistiksel olarak anlamlı, ancak klinik olarak önemsiz bulunmuştur. Ciddi hiperkalemi açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmadaki hastalarda  $K^+$  değeri 5.0 mmol/l'nin altında, ortalama kreatinin değeri de 1.2 mg/dl idi.<sup>[18]</sup> RALES çalışmasında hiperkalemi değerleri düşük bulunmasına karşın, daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle böbrek disfonksiyonu olan olguların ACEI ile birlikte spironolakton tedavisinde hiperkalemi gelişme riski yüksek bulunmuştur.<sup>[21]</sup>

RALES araştırmacıları, spironolakton kullanımı ile hiperkalemi riski arasında doza bağımlı bir ilişki saptamışlardır. Buna göre, hiperkalemi ( $K^+ > 5.5$  mmol/l) riski 12.5 mg/gün spironolakton kullanımı ile %5, 25 mg/gün kullanımda %13 bulunmuştur.<sup>[22]</sup> RALES çalışmasından sonraki etkileri araştırmak için yapılan bir çalışmada bu çalışmadan önceki ve sonraki hiperkalemi oranları incelenmiş, hiperkalemi nedeniyle KY'li hastalarda başlangıçta %0.2 olan ilk yatış oranı çalışma sonrasında anlamlı şekilde artarak

**Tablo 1. Kalp yetersizliğinde ACEI tedavisine spironolakton eklendiği durumlarda hiperkalemi riskini artıran faktörler**

- Renal yetersizlik ve/veya yakın zamanda yetersizlikte artış olması
- 25 mg/gün üzerinde spironolakton kullanımı
- Eşzamanlı heparin, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı
- Yaygın ateroskleroz varlığı
- Diyabetes mellitus, ileri yaş, dehidratasyon ve kalp yetersizliğinde kötüleşme

%1.1'e yükselmiştir. Çalışma öncesine oranla yedi kat artan hiperkalemiye bağlı hastanede ölüm oranı %0.2 bulunmuştur. İlginç olarak, RALES çalışmasından sonra spironolakton kullanıma oranı beş kat artmasına rağmen, KY'ye bağlı hastaneye tekrar yatış ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>[23]</sup>

Kronik KY tanı ve tedavi kılavuzuna göre, standart tedaviye spironolakton eklenmesi için  $K^+$  değeri 5 mmol/l'nin altında olmalıdır. Spironolakton kullanan hastalarda  $K^+$  değeri 5.5 mmol/l'nin üzerinde ise ilacın kesilmesi önerilmektedir.<sup>[24]</sup>

Seçici aldosteron blokleri olan eplerenonun KY ve hipertansiyonlu hastaların standart tedavisine eklenmesi hiperkalemi riskini büyük oranda artırmıştır. Hiperkalemi oranı, RALES çalışmasında %2, eplerenon ile yapılan EPHEBUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) çalışmasında ise %5 bulunmuştur.<sup>[25]</sup> Anılan çalışmada, AMİ sonrası KY gelişen 6642 hasta, standart tedaviye (ACEI veya A-II reseptör blokleri,  $\beta$ -bloker, aspirin, diüretik) ek olarak eplerenon veya plasebo verilen iki gruba ayrılmış; eplerenon grubunda kardiyovasküler ölümler %17 oranında azalmıştır.<sup>[25]</sup>

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin blokajına bağlı olarak hiperkalemi riskini artıran faktörler ve hiperkalemi gelişen olgulara yaklaşım Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.<sup>[12, 20]</sup>

**4. Heparin:** Heparinin, kanama ve trombositopeni gibi sık karşılaşılan yan etkileri iyi bilinmekle birlikte, elektrolit metabolizması ve aldosteron üzerine

etkileri daha az bilinmektedir. Heparin, aldosteron sentezinde enzimatik blokaj ile hiperkalemi yapabilir. Ancak, ciddi hiperkalemi potasyum homeostasisini etkileyen ek faktörler varlığında olur. Literatürde, heparine bağlı gelişen bradikardi olguları bildirilmiştir.<sup>[19,26]</sup> Bu komplikasyon, ilacın dozuyla ilişkili değildir ve intravenöz veya derialtı uygulamadan sonra görülür.<sup>[12]</sup>

Heparinin hiperkalemik etkisi tedavinin ilk beş günü içinde görülür ve ilaç kesildikten 1-3 gün sonra kaybolur. Tedavide esas olan heparinin kesilmesidir; ancak, eğer heparin tedavisi hayati önem taşıyorsa ve potasyumu yükselten başka ilaç alımı (ACEI, spironolakton gibi) varsa, öncelikle bunların kesilmesi önerilir.<sup>[20,27]</sup> Literatürde, düşük molekül ağırlıklı heparin olan enoksaparine bağlı hiperkalemi olguları da bildirilmiştir.<sup>[28]</sup>

**5. Digoksin:** Kardiyak glikozidler,  $Na^+-K^+$  ATPase enzimine geri dönüşümlü olarak bağlanarak enzimi inhibe ederler. Fizyolojik koşullarda, bu ilaçlar enzim fosforilasyon ile bağlanırlar. Ekstrasellüler  $K^+$ , enzimin defosforilasyonunu kolaylaştırarak, digoksinin enzime bağlanma afinitesini azaltır. Potasyumun bu etkisi, digital entoksikasyonunda kullanılmasını açıklamaktadır.<sup>[9]</sup> Hipokalemi, hem renal klirensi azaltarak hem de ilacın miyokardiyal bağlanmasını kolaylaştırarak digital toksisitesini kolaylaştırır. Öte yandan, hiperkalemi miyositleri depolarize eder ve digoksinin atriyoventriküler düğüm baskılayıcı etkisini artırır.<sup>[2]</sup>

Digoksin, magnezyumun renal tubuler emilimini direkt olarak sınırlar ve Mg atılımını artırır.<sup>[29]</sup> Hipo-

**Tablo 2. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin inhibisyonuna bağlı hiperkalemi riski olan hastalara yaklaşım**

- Öncelikle renal fonksiyonlar değerlendirilir. Bu iş için önerilen yöntem kreatinin düzeyinden çok glomeruler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanmasıdır. GFR <30ml/dk olan hastalarda risk yüksektir.
- Renal potasyum sekresyonunu etkileyen bitkisel ürünlerin alımı, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (siklooksijenaz-2 inhibitörleri dahil) kesilmeli ve hastalara düşük potasyumlu diyet önerilmelidir.
- Tedaviye *loop* diüretik (GFR <30 ml/dk ise zorunludur) veya tiyazid diüretik eklenir.
- Başlangıç tedavi dozu düşük tutulur. Başlangıç tedavisinden sonra veya ilaçların dozu artırıldıktan 1 hafta sonra potasyum ölçülür. Potasyum düzeyi <5.5 mmol/l ise öncelikle ilaç dozu azaltılır veya aldosteron reseptör blokleri ile birlikte uygulanıyorsa kesilir. GFR <30 ml/dk ise aldosteron kombinasyonundan kaçınılır.
- Tüm önlemlere karşın potasyum >5.5 mmol/l ise ilaç kesilir.

magnezemi, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase pompasının membran konsantrasyonunu azaltarak intrasellüler potasyum düzeyini düşürür; böylece, digital toksikasyonuna eğilimi artırır.<sup>[2]</sup> Digital verilen hastalarda hipokalemi ve hipomagnezemiden kaçınılmalıdır. Digital entoksikasyonu tedavisinde kullanılan potasyum klorür, inkomplet kalp blokunun olduğu durumlarda verilmez. Bu hastalarda atropin veya geçici kalp pili uygulaması yapılır.<sup>[30]</sup>

### Potasyum ve kardiyovasküler hastalıklar

**1. Aritmi ve potasyum:** Potasyum, miyokard membranının elektrofizyolojik özelliklerinin başlıca belirleyicisidir ve aritmi oluşumunda önemli rol oynar. İstirahat transmembran potansiyel farkı intrasellüler ve ekstrasellüler potasyum konsantrasyonlarına bağlıdır.<sup>[31]</sup> Hipokalemi, hücrel hiperpolariteye neden olur; istirahat potansiyelini artırır; otomatisite ve uyarılabilirliği artırarak ventrikül aritmisi ve ani kardiyak ölüm riskini artırır. Yine hipokalemi, iletimi azaltır ve re-entran tipteki aritmilere yatkınlığı artırır.<sup>[2,32]</sup> Kalp hastalığı olmayan bireylerde serum K<sup>+</sup> düzeyi 3.0 mmol/l'nin altında olduğunda bile kardiyak ileti bozuklukları pek izlenmez. Ancak, kardiyak iskemi, KY veya sol ventrikül hipertrofisi olan olgularda hafif-orta hipokalemi bile kardiyak aritmi olasılığını artırır.<sup>[1]</sup> Hipokalemi, miyokardın elektrofizyolojik özelliklerini değiştirerek, antiaritmik ilaçların etkilerinde de değişikliğe yol açabilir.<sup>[31]</sup>

Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (ACC/AHA) yayınladığı takılabilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) kılavuzunda, AMİ sonrası ve hipokalemiye bağlı gelişen ventrikül taşikardisi veya fibrilasyonu için ICD implantasyonu önerilmemektedir. Buna karşın, yapısal kalp hastalığına (KY gibi) tekrarlayan hipokaleminin eşlik ettiği olgularda ICD tedavisinin uygun olabileceği düşünülmektedir.<sup>[33,34]</sup>

**Potasyum ve EKG değişiklikleri:** Serum potasyum konsantrasyonları, kalp kası aksiyon potansiyeli süresi ve amplitüdü, repolarizasyonu ve uyarı dağılımını etkileyerek EKG değişikliklerine yol açar. Hiperkalemide, miyositlerin aksiyon potansiyeli süresi ve amplitüdünde azalma olur. Böylece, uyarı dağılımı yavaşlar ve repolarizasyon kısalır. Hiperkalemide ilk bulgu, aksiyon potansiyelinin kısalması ve daha hızlı depolarizasyon sonucu gelişen dar ve sivri T dalgalarıdır. Uyarı dalgasının yavaşlaması sonucu QRS kompleksi genişler, P dalgası amplitüdü azalır. P-R aralığında uzama ve atriyoventriküler bloklar görülür. Şiddetli hiperkalemide asistoli ve ventrikül fibrilasyonu görülebilir (Şekil 2).<sup>[35]</sup> Hiperkalemi ayrıca, miyokardın kalp pili uyarılarına yanıtını azaltır.<sup>[36]</sup> Hiperkalemide, EKG değişiklikleri bazen hiperakut miyokard infarktüsünü taklit edebilmektedir (psödo infarktüs paterni).<sup>[37]</sup>

Hipokalemide, miyokard hücre membranında hiperpolarizasyon ve aksiyon potansiyel süresinde artış olur, repolarizasyon uzar. Hipokaleminin belirgin EKG bulguları, T dalgası düzleşmesiyle birlikte ST segment çökmesi ve U dalgası belirginleşmesidir (Şekil 2). U dalgasının belirginleşmesi, aksiyon potansiyelinin istirahat fazındaki uzamasına bağlıdır. Hipokalemi QU aralığında uzama yaparak *torsade de pointes* gelişimine neden olabilir.<sup>[35]</sup>

**2. Endotel fonksiyonları:** Oral yoldan yüksek miktarda alınan potasyumun, ateroskleroz gelişiminden sorumlu hücrelerin fonksiyonlarını baskılayarak kardiyovasküler koruma sağladığı gösterilmiştir.<sup>[38]</sup> Deneysel olarak, yüksek potasyum düzeyi, kan basıncından bağımsız olarak, sodyumun neden olduğu endotel disfonksiyonuna karşı koruyucudur. Ekstrasellüler K<sup>+</sup> konsantrasyonunun fizyolojik sınırlar içinde yükselmesi, endotel hücrelerinden ve makrofajlardan serbest ra-

#### Hipokalemi

P T U

- T dalgasında düzleşme
- ST depresyonu
- U dalgasında belirginleşme
- QU süresinde uzama
- Bloklu veya AV disosiyasyon ile birlikte olan atriyal taşikardiler ve ventrikül aritmileri (*torsade de pointes*)
- Psödo P pulmonale

#### Hiperkalemi

T VF

- İlk bulgu dar ve sivri T dalgalarıdır
- P dalga amplitüdünde azalma, PR uzaması
- Geniş QRS
- AV bloklar
- VF, asistoli
- ST elevasyonu (psödo AMI paterni)

Şekil 2. Hipokalemi ve hiperkalemide EKG değişiklikleri.

dikal üretimini ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu baskılar.<sup>[38,39]</sup> Potasyum, kısmen içe yönelik potasyum kanallarını ve damar düz kas hücrelerindeki Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase pompasını düzelterek vazodilatasyona aracılık eder. *In vitro* olarak, yüksek ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu trombosit agregasyonunu zayıflatır. Ayrıca, diyetle fazla potasyum olması, anjiyoplasti sonrası neointimal proliferasyonu azaltarak ateroskleroz gelişimini geciktirebilir.<sup>[2]</sup>

**3. Akut miyokard infarktüsü:** Hipokalemi, AMİ seyri sırasında gelişen öldürücü ventrikül aritmileri için bağımsız bir risk faktörüdür. Hasta sayısı fazla olan çalışmalarda, AMİ geçiren olgularda hipokalemi oranı %9-25 arasında bulunmuştur.<sup>[40]</sup> Hipokalemi, AMİ öncesi veya sırasında diüretik kullanan olgularda daha sıktır.<sup>[41-43]</sup>

Koroner arterin tıkanmasından sonra meydana gelen iskemik bölgede, potasyumun hücrelerarası ortamda artması ve hücre içinde azalması anormal bir elektrofizyolojik ortamın gelişmesine neden olur.<sup>[44,45]</sup> Potasyumun hücre dışına çıkışıyla oluşan bölgesel hiperkalemi hipopolarizasyona neden olur; bunun sonucunda ventrikül aritmisi eşiği düşer. Ventrikül aritmileri hipopolarizasyonu artırır ve aritmi eşiğini daha fazla düşürür. Akut miyokard infarktüsü sırasında oluşan stres, adrenal medullayı uyararak epinefrin gibi katekolaminlerin salınmasına neden olur. Epinefrin,  $\beta_2$  reseptörler aracılığıyla Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase pompasını uyarır ve potasyumu hücre içine sokar. Akut miyokard infarktüsüne eşlik eden katekolamin düzeylerinin değişiklik göstermesi potasyumun yeniden dağılımına yol açarak hipokalemi gelişmesine neden olur. Böylece iskemik olmayan kalp kasını aşırı derecede polarize eder, elektriksel dengesizlik oluşturur.<sup>[2]</sup> Akut miyokard infarktüsünde hipokaleminin diğer bir nedeni de, adrenerjik sistem yoluyla artan serum glikozuna yanıt olarak gelişen reaktif hiperinsülinemidir.<sup>[46]</sup> Klinik çalışmalar bu mekanizmaların önemli olduğunu göstermiştir. Akut miyokard infarktüsünde serumdaki adrenaline ile potasyum düzeyleri arasında ters orantı vardır.<sup>[2]</sup>

Beta-blokerler hem Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase'ı baskılayarak hem de renin sekresyonunu düşürerek hipokalemiyi azaltır; böylece, ani kardiyak ölümleri önlemede yararlı etki gösterirler.<sup>[12,31]</sup> Selektif olmayan ve  $\beta_2$ -selektif blokerlerin, yüksek düzeydeki katekolaminlere bağlı hipokalemi gelişmesini önlediği,  $\beta_1$ -selektif blokerlerin ise böyle bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir.<sup>[5,40]</sup>

Bazı çalışmalarda AMİ olan hastalarda hastaneye yatışta ölçülen K<sup>+</sup> miktarları ile ventrikül aritmileri, özellikle de ventrikül fibrilasyonu arasında önemli bir

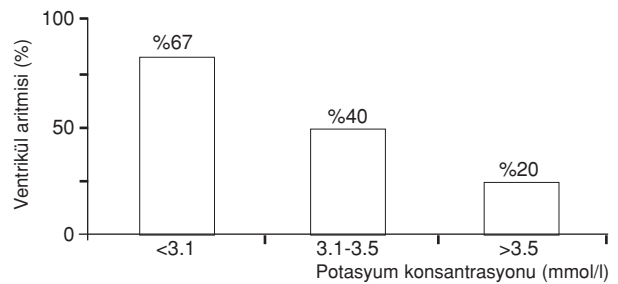
ilişki bulunmuş olmakla birlikte, supraventriküler aritmiler ve intraventriküler bloklarla ilişki saptanmamıştır (Şekil 3).<sup>[44,47]</sup> Ayrıca, AMİ'li hastalarda ventriküler erken atımlar (VEA) ile serum K<sup>+</sup> arasındaki korelasyon tartışmalıdır. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda hipokalemi ile VEA arasındaki ilişkiyi gösteren veriler birbirini tutmasa da, hipertansif hastalarla yapılan bazı çalışmalarda VEA sıklığında artma ile hipokalemi arasında ilişki bulunmuştur.<sup>[31,43,48]</sup>

Ventrikül aritmileri AMİ seyrinin erken döneminde görüldüğünden özellikle bu dönemde serum potasyumunun 4.5 mmol/l'nin üzerinde olması sağlanmalıdır.<sup>[2]</sup>

**4. Hipertansiyon:** Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, potasyum alımının hem genel nüfusta hem de hipertansif bireylerde kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Potasyum alımında 30-45 mmol'lük bir artış sistolik kan basıncında 2-3 mmHg'lik bir azalmaya neden olur.<sup>[6]</sup> Yapılan bir meta-analiz, potasyum alımının sistolik basınçta ortalama 4.4 mmHg, diyastolikte ise 2.4 mmHg'lik bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Potasyumun bu antihipertansif etkisi, natriürezis artırma, vazodilatasyon, barorefleks sensitivitesinin artması ve katekolamin ve anjiyotensin-II'ye karşı kardiyak sensitivitenin azalması yoluyla olabilir.<sup>[49]</sup>

Potasyumun arter basıncı üzerindeki etkisi, sodyum alımı azaldığında belirginleşir. Artmış potasyum alımı ve azalmış sodyum alımı aditif etki gösterir. Potasyum tutucu diüretikler gibi sodyum atılımını artırarak potasyumu koruyan yaklaşımlar, hipertansiyon tedavisinde etkili olabilir. Potasyum düzeyini artırmanın en iyi yolu, özellikle taze meyve ve sebze gibi, potasyum yönünden zengin yiyeceklerin tüketimini artırmaktır.<sup>[6]</sup>

**5. Kalp yetersizliği:** Elektrolit anormallikleri KY'li olgularda sık görülen önemli komplikasyonlardır. Kalp yetersizliğinde gelişen ve nörohormonal aktivasyona neden olan patofizyolojik değişimler



**Şekil 3.** Akut miyokard infarktüsülü hastalarda K<sup>+</sup> düzeyi ile ventrikül aritmisi gelişme riski arasında negatif korelasyon vardır.<sup>[44]</sup>

(renin anjiyotensin aldosteron sisteminin uyarılması, sempatoadrenajik stimülasyon) patofizyolojik değişimler ve renal disfonksiyon potasyum dengesini etkilemektedir.<sup>[29]</sup> Kronik KY tanı ve tedavi kılavuzunda, asemptomatik olgularda tedaviye ACEI'ler ile başlanarak, semptomatik NYHA II olgularında diüretikler ve  $\beta$ -blokerler (ek olarak, AMİ sonrası asemptomatik olgularda endikedir), NYHA III-IV olgularda ise spironolakton eklenmesi önerilmektedir.<sup>[24]</sup> Kullanılan bütün bu ilaçlar, serum potasyum dengesini değiştirmektedir.

Hipokalemi, KY'de mortalitenin güçlü ve bağımsız bir öngördürücüsüdür. Kalp yetersizliğinde plazma ve kas dokusunda magnezyum ve potasyum konsantrasyonları azalır. Serum potasyumu, plazma renin aktivitesi ve plazma noradrenalin ile negatif korelasyon gösterir ve tedaviye yanıt veren hastalarda intrasellüler potasyum konsantrasyonu artar. Böylece, nörohormonal aktivasyon, KY'de potasyumun fazla tüketilmesine yol açar. Katekolaminler, hipokalemi oluşturarak aritmi riskini artırdığından KY'de  $\beta$ -bloker tedavisi mortaliteyi azaltmaktadır. Kalp yetersizliğinde ölümlerin %50'si malign aritmilere bağlıdır ve ani niteliktedir. Ani kardiyak ölüm gelişen kişilerde, kalp kası potasyum değerleri kontrollere göre çok düşük bulunmuştur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin mortalite üzerine yararlı etkilerinin bir nedeni de, serum potasyumunu artırarak ventrikül aritmilerini azaltmalarına bağlı olabilir. Kalp yetersizliğinde serum potasyum düzeyinin 4 mmol/l'nin üzerinde tutulması önerilmektedir.<sup>[2]</sup>

6. *Diyabetes mellitus*: Diyabetes mellitus (DM), hiperkalemi için bağımsız bir risk faktörüdür. Özellikle ACEI ve potasyum tutucu diüretik tedavisi gören diyabetiklerde tehlikeli düzeylerde hiperkalemi saptanmıştır.<sup>[50]</sup>

Diyabetes mellitus, akut koroner sendromların (AKS) gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Akut koroner sendromlarda ventrikül aritmileri sık izlenmekle birlikte, diyabetik hastalarda görülen AKS'lerde ventrikül aritmilerin sıklığı ile ilgili veriler yoktur. Akut koroner sendromlardaki hipokaleminin başlıca nedeni adrenajik mekanizmalar olmakla birlikte, diyabetik hastalarda çoğunlukla otonom nöropatiyle ilişkili sempatik sinir disfonksiyonu ve insülin direnci vardır. Bu nedenle, diyabetik hastalarda hipokalemi daha hafif seyredebilmektedir.<sup>[46]</sup>

Diyabetik ketoasidozlu hastalarda agresif insülin tedavisi hipokalemiyi daha da artırır.<sup>[1]</sup> Farmakolojik dozlarda insülinin serum potasyumunu azaltması insülin aracılığıyla olan kas ve karaciğer  $K^+$  alımına

bağlıdır. Bununla birlikte, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarındaki fizyolojik değişiklikler, hastalarda, diyabetik olsun veya olmasın potasyum üzerine çok az etki yapar.<sup>[45]</sup>

### Sonuç

Potasyum iyonundaki değişiklikler, yaşamı tehdit eden aritmilere yol açabilmektedir. Sağlıklı bireylerin daha az etkilenmesine karşın, kalp rahatsızlığı olan ve kardiyak ilaç kullanan hastalar, potasyumun bu etkilerine daha duyarlıdır. Potasyum dengesinde bozulma riski olan hastaların yakından izlenmesi, gelişebilecek kardiyak olayları önlemek açısından önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med 1998;339:451-8.
2. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? J Am Coll Cardiol 2004;43:155-61.
3. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. Lancet 1998;352:135-40.
4. Sheehan JP, Seelig MS. Interactions of magnesium and potassium in the pathogenesis of cardiovascular disease. Magnesium 1984;3:301-14.
5. Khan MG. Cardiac drug therapy. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2003.
6. He FJ, MacGregor GA. Beneficial effects of potassium. BMJ 2001;323:497-501.
7. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. N Engl J Med 1994;330:1852-7.
8. Hollifield JW, Slaton PE. Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. Acta Med Scand Suppl 1981;647:67-73.
9. Bristow MR, Port JD, Kelly RA. Treatment of heart failure: pharmacological methods. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 562-99.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The sev-

- enth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
12. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-92.
  13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
  14. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) *Lancet* 1997;349:747-52.
  15. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056-64.
  16. Ahuja TS, Freeman D Jr, Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A, et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000;20:268-72.
  17. Brunner HR, Weaber B, Nussberger J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Messerli FH, editor. *Cardiovascular drug therapy*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 696-7.
  18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
  19. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004;61:663-70.
  20. Gross P, Pistrosch F. Hyperkalaemia: again. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2163-6.
  21. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110:438-41.
  22. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
  23. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
  24. Remme WJ, Swedberg K; European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2002;4:11-22.
  25. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
  26. Gheno G, Savarino C, Vellar S, Cinetto L. Heparin-induced life-threatening hyperkalemia. *Ann Ital Med Int* 2002;17:51-3.
  27. Day JR, Chaudhry AN, Hunt I, Taylor KM. Heparin-induced hyperkalemia after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1698-700.
  28. Koren-Michowitz M, Avni B, Michowitz Y, Moravski G, Efrati S, Golik A, et al. Early onset of hyperkalemia in patients treated with low molecular weight heparin: a prospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:299-302.
  29. Schwinger RH, Erdmann E. Heart failure and electrolyte disturbances. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1992;14:315-25.
  30. Mason DT, Zelis R, Lee G, Hughes JL, Spann JF Jr, Amsterdam EA, et al. Current concepts and treatment of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1971;27:546-59.
  31. Podrid PJ. Potassium and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;65:33E-44E.
  32. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med* 1986;80:13-22.
  33. Michaud GF, Sticherling C, Tada H, Oral H, Pelosi F Jr, Knight BP, et al. American Heart Association; American College of Cardiology. Relationship between serum potassium concentration and risk of recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1109-12.
  34. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB Jr, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1175-209.
  35. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 118-9.
  36. Bashour TT. Spectrum of ventricular pacemaker exit block owing to hyperkalemia. *Am J Cardiol* 1986;57:337-8.
  37. Wang K. Images in clinical medicine. "Pseudoinfarction"



- pattern due to hyperkalemia. *N Engl J Med* 2004;351:593.
38. Young DB, Ma G. Vascular protective effects of potassium. *Semin Nephrol* 1999;19:477-86.
39. Landmark K. Hypokalemia can accelerate the development of cerebrovascular and cardiovascular disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122:499-501. [Abstract]
40. Madias JE, Shah B, Chintalapally G, Chalavarya G, Madias NE. Admission serum potassium in patients with acute myocardial infarction: its correlates and value as a determinant of in-hospital outcome. *Chest* 2000;118:904-13.
41. Nordrehaug JE. Malignant arrhythmia in relation to serum potassium in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;56:20-23.
42. Cooper WD, Kuan P, Reuben SR, VandenBurg MJ. Cardiac arrhythmias following acute myocardial infarction: associations with the serum potassium level and prior diuretic therapy. *Eur Heart J* 1984;5:464-9.
43. Solomon RJ, Cole AG. Importance of potassium in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand Suppl* 1981;647:87-93.
44. Gettes LS. Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circulation* 1992;85(1 Suppl):I70-6.
45. Opie LH, Nathan D, Lubbe WF. Biochemical aspects of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1979;43:131-48.
46. Foo K, Sekhri N, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, et al. Effect of diabetes on serum potassium concentrations in acute coronary syndromes. *Heart* 2003;89:31-5.
47. Beck OA, Hochrein H. Initial serum potassium level in relation to cardiac arrhythmias in acute myocardial infarction. *Z Kardiol* 1977;66:187-90. [Abstract]
48. Nordrehaug JE, Johannessen KA, von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;71:645-9.
49. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000;160:2429-36.
50. Jarman PR, Mather HM. Diabetes may be independent risk factor for hyperkalaemia. *BMJ* 2003;327:812.