

Kalp Yetersizliğinde Hiperkalemi Yönetimi

Management of Hyperkalemia in Heart Failure

Hakan Altay¹ , Yüksel Çavuşoğlu² , Ahmet Çelik³ , Şerafettin Demir⁴ , Barış Kılıçarslan⁵ , Sanem Nalbantgil⁶ , Ahmet Temizhan⁷ , Bülent Tokgöz⁸ , Dilek Ural⁹ , Dilek Yeşilbursa¹⁰ , Özlem Yıldırım¹¹ , Mehmet Birhan Yılmaz¹² 

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁴Adana Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

⁵Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁸Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹⁰Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

¹¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

¹²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Hiperkalemi, kalp yetersizliğinde (KY) hayatı tehdit eden aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olabilen bir elektrolit anormalliyidir. Diyabet, kronik böbrek hastalığı ve ileri yaş KY olgularında hiperkalemi riski yüksektir. Ayrıca, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri, mineralokortikoid reseptör antagonisti ve sakubitril-valsartan gibi renin anjiyotensin aldosteron sistemi inhibitörlerinin (RAASi) kullanımı ile hiperkalemi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Klinik uygulamada hiperkalemi klinisyenler arasında büyük bir endişe kaynağı olup sıklıkla RAASi kullanımını sınırlar ve/veya doz azaltılması ya da ilacın kesilmesine neden olarak KY için sağlanacak klinik yararlarıdan hastayı mahrum bırakır. Uzun dönemde tekrarlayan hiperkalemi KY hastalarında sık görülür ve bu durum hiperkalemi ilişkili hastane yatışlarının artmasına neden olur. Bu nedenle KY hastalarında hiperkaleminin yönetimi büyük önem taşır. Bugün için hiperkaleminin uzun dönem tedavisindeki tedavi seçenekleri sınırlıdır. Diyetle potasyum kısıtlaması genellikle etkisizdir ve hasta uyumu güçtür. Sodyum polistiren sülfonat sık kullanılan bir ajan olmakla birlikte, etkililiği belirsiz ve tolerabilitesi düşüktür. Potasyum bağlayıcı ajanlar (PBA) gibi yeni tedavi seçeneklerinin, hiperkalemi yönetiminde önemli potansiyel yararları olduğu bildirilmektedir. Bu belgede, KY'de hiperkalemi prevalansı, öngördürücüleri ve yönetimi gözden geçirilmekte, KY tıbbi tedavisi için hasta seçimi ve RAASi doz düzenlenmesi ile potasyum takibi ve hiperkalemi tedavi seçeneklerine vurgu yapılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Kalp yetersizliği • Hiperkalemi • Yönetim • Tedavi

ABSTRACT

Hyperkalemia is a common electrolyte abnormality in heart failure (HF) that can cause potentially life-threatening cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. HF patients with diabetes, chronic kidney disease and older age are at higher risk of hyperkalemia. Moreover, hyperkalemia is also often associated with the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) including angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and sacubitril-valsartan. In clinical practice, the occurrence of hyperkalemia is a major concern among the clinicians and often limits RAASi use and/or lead to dose reduction or discontinuation, thereby reducing their potential benefits for HF. Furthermore, recurrent hyperkalemia is frequent in the long-term and is associated with an increase in hyperkalemia-related hospitalizations. Therefore, management of hyperkalemia has a special importance in HF patients. However, treatment options in chronic management are currently limited. Dietary restriction of potassium is usually ineffective with variable adherence. Sodium polystyrene sulfonate is commonly used, but its effectiveness is uncertain and reported to be associated with intestinal toxicity. New therapeutic options such as potassium binders have been suggested as potentially beneficial agents in the management of hyperkalemia. This document discusses prevalence, predictors and management of hyperkalemia in HF, emphasizing the importance of careful patient selection for medical treatment, uptitration of the doses of RAASi, regular surveillance of potassium and treatment options of hyperkalemia.

Keywords: Heart failure • Hyperkalemia • Management • Treatment



GİRİŞ

Hiperkalemi, kalp yetersizliği (KY) yönetiminde önemli sorunlardan biridir. Ciddi hiperkalemi; ölüm, major advers kardiyak olaylar, aritmi ve sık hastaneye yatış riski ile ilişkilidir.^[1] KY olgularının yaklaşık yarısında bulunan kronik böbrek hastalığı (KBH) ve KY tedavisinde kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör-nepirilisin inhibitörü (ARNİ) ile beta-blokerler hiperkaleminin başlıca nedenleri arasında yer alır. Bu ilaçlar özellikle kombinasyon halinde kullanıldığında hiperkalemi riski artar.^[2] Hiperkalemi, hem kanıta dayalı ilaçların başlanmasına, hem de ilaç başlanan olgularda optimal dozlara çıkılmasına engel olur. Bu durum mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkinliği kanıtlanmış KY ilaçlarından elde edilecek klinik yararlarından hastanın mahrum bırakılması anlamına gelir. Ayrıca ciddi hiperkalemiyle ilişkili mortalite korkusu klinisyeni endikasyon sınırları içinde kalan potasyum düzeylerinde bile söz konusu ilaçları kullanmaktan alıkoyar. Bu durumun özellikle MRA'lar için geçerli olduğu söylenebilir. Bazı analizlerin sonuçları, uygun endikasyon, uygun potasyum ve uygun böbrek işlevleri olan olguların üçte birine hiperkalemi endişesi nedeniyle MRA verilmediğini göstermektedir. Hiperkaleminin ve bununla ilişkili klinik sonuçların önlenmesi; dikkatli hasta seçimi, diyetle potasyum alımı ile ilgili kısıtlamalar, ilaç etkileşimleri hakkında farkındalık ve düzenli laboratuvar takibi gerektirir. Son veriler, hiperkalemi riskinin yeni potasyum bağlayıcı ajan (PBA) ile daha iyi kontrol altına alınabileceğini desteklemektedir. Bu rehberde, KY'de hiperkaleminin yönetimi, literatürdeki mevcut kanıtlara dayanarak, uzman görüşü şeklinde ele alınmaktadır.

HİPERKALEMİNİN TANIMI

Hiperkalemi klinik uygulamada sık rastlanan elektrolit bozukluklarından biridir. Serum potasyum (K^+) seviyesinin 5.0 mEq/L'den yüksek olması şeklinde tanımlanır.^[3-6] Amerikan KY kılavuzu hiperkalemiyi serum K^+ değerinin >5.0 mEq/L olması olarak tanımlarken, Avrupa KY kılavuzu bu değerlerin klinik bulgularla beraber dikkate alınması gerektiğine vurgu yapmaktadır. Hiperkaleminin şiddeti, sıklıkla K^+ düzeyine göre hafif (K^+ 5.1-5.4 mEq/L), orta (K^+ 5.5-6.0 mEq/L) ve ciddi (K^+ >6.0 mEq/L) olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).^[3,5] Bu sınıflandırma aynı zamanda hiperkalemiye bağlı kardiyak olay risk

Tablo 1. Hipo- ve hiperkalemi tanımlaması

	Potasyum Düzeyi
Hipokalemi	<3.5 mEq/L
Normokalemi	3.5-5.0 mEq/L
Hiperkalemi	Hafif: 5.1-5.4 mEq/L
	Orta: 5.5-6.0 mEq/L
	Ciddi: >6 mEq/L

(aritmi, ölüm) artışı ile de bağlantılıdır. Sadece hiperkalemi değil, hipokalemi de risk artışı ile ilişkilidir. Potasyum düzeyi <4.0 mEq/L'nin altında başlamak üzere <3.5 mEq/L ve özellikle de <3.0 mEq/L düzeyinde hipokalemi de risk giderek artmaktadır. Kardiyak olay riski açısından en güvenli potasyum aralığının 4.0-5.0 mEq/L olduğu kabul edilir.

Kan potasyum ölçümü birçok faktörden etkilenmediğinden potasyum düzeyi ve klinik anlamı iyi yorumlanmalıdır. Kan potasyum düzeyi plazma veya serumdan bakılabilmektedir. Plazma düzeyi hemen ölçülebilirken, serum düzeyi ölçümünden önce pıhtılaşmayı gerektirir. Pıhtılaşma sırasında hücrel potasyum salınımı gerçekleşeceğinden potasyum düzeyi 0.1 ile 0.4 mEq/L yüksek çıkar.^[5] Gerçek potasyum düzeyi düşük/normal olanlarda bu fark 0.1 mEq/L'ye yakın iken, gerçek potasyum düzeyi yüksek olanlarda bu fark 0.4 mEq/L'ye kadar daha yükselebilir. Ayrıca ölçüm öncesi kan örneğinin bekleme süresinin uzaması veya kanın tüpe püskürtülerek zorlu alınması potasyum düzeyinin daha yüksek ölçülmesine neden olabilir. Bu durum *psödohiperkalemi* olarak adlandırılır ve yanlış yorum ve tedaviye neden olabilir.^[5] Bu nedenle, hiperkalemi saptanması durumunda potasyum ölçümünün ideal şartlarda tekrarlanarak doğrulanması önerilir. Ayrıca yüksek potasyum düzeylerinin klinik ve EKG bulguları ile uyumlu olup olmadığı da dikkate alınmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ VE HİPERKALEMİ İÇİN YÜKSEK RİSKLİ OLGU GRUPLARI

Hiperkaleminin genel popülasyonda görülme oranı %1-3 iken, herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan hastalar arasında %1-10 arasında değişmektedir.^[6,7] İleri yaş, KY, KBH ve diabetes mellitus (DM) gibi klinik durumlar ile ACE-İ, ARB, ARNI ve MRA gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri (RAASi) ve beta-bloker kullanımının ve özellikle bu ilaçların birlikte verilmesinin hiperkalemi riskini 2-3 kat artırdığı bildirilmektedir.^[6-9] İki milyonun üzerin-

de olguyu içeren geriye dönük bir çalışmanın sonuçları Amerikan toplumunda hiperkalemi prevalansının %1.55, KY olgularında %6.35 olduğunu ve hiperkalemi riskinin KBH, KY, DM ve hipertansiyonla arttığını göstermiştir.^[10]

Kalp yetersizliğinde hiperkalemi prevalansı KY çalışmalarında seçilen hasta popülasyonu, yaş, glomeruler filtrasyon hızı (GFH) kriteri ile hiperkaleminin spesifik tanımına ve çalışma popülasyonunun kullandığı ilaçlara bağlı olarak değişmekle birlikte, genel olarak %4-18 arasında bildirilmektedir.^[5] Gözlemsel gerçek yaşam çalışmalarında ise bu oranlar 2-3 kata kadar daha yüksek bulunabilmektedir. Kalp yetersizliği tanısı olan 31.649 hastanın dahil edildiği bir Danimarka kohortunda ortalama 2.2 yıllık takip süresinde hastaların %39'unda hiperkalemi geliştiği ve ikinci, üçüncü ve dördüncü hiperkalemi atak sıklığının sırasıyla %43, %54 ve %60 olduğu bildirilmiş, hiperkalemi gelişiminde en önemli risk faktörlerinin KBH, DM ve MRA kullanımını olduğu gözlenmiştir.^[11] Hiperkalemi gelişen olgularda tekrar hastaneye yatma oranının 2,7 kat ve ölüm oranının 3,39 kat arttığı tespit edilmiştir. Akut KY nedeni ile başvuran hastaların %9'unda hiperkaleminin ($K^+ >5$ mEq/L) mevcut olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[12] Diğer taraftan ESC Kalp Yetersizliği Uzun Dönem Kayıt Çalışmasında (ESC Heart Failure Long Term Registry) kronik KY olgularının %2.64 ve akut KY olgularının %4.44'de hiperkalemi bildirilmiştir.^[13]

Hiperkalemi için risk faktörlerinin araştırıldığı KBH tanılı 1.2 milyondan fazla olgunun dahil edildiği bir metaanalizde hiperkalemi ($K^+ >5.5$ mEq/L) riskinin, GFH ile güçlü bir şekilde bağımlı olduğu, GFH'de 15 mL/dk azalmanın, hiperkalemi olasılığını yaklaşık iki kat artırdığı raporlanmıştır.^[14] KBH hastalarında hiperkalemi görülme oranı %2'ye kadar çıkmaktadır. KY hastalarının yaklaşık yarısında KBH (GFH <60 mL/dk/1.73 m²) bulunmaktadır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) hastalarının değerlendirildiği bir analizde; KY hastaların %45.5'inde evre-3 (GFH $30 <60$ mL/dk) ve %9.1'inde evre 4-5 (GFH <30 mL/dk) KBH bulunduğu bildirilmiştir.^[15] Evre 3A, 3B, 4 ve 5 KBH bulunan KY olgularında iki yıllık izlemde hiperkalemi gelişme oranı sırasıyla %26, %35, %44 ve %48 olarak bildirilmiştir.^[11]

Kalp yetersizliğinde ileri yaş ve NYHA sınıfı hiperkalemi ile ilişkili bulunmaktadır. Yaşı ≥ 60 yıl olan 566 KY olgusunun incelendiği bir çalışmada;

18 aylık takipte %13.4 olguda hiperkalemi ($K^+ >5.5$ mEq/L) geliştiği saptanmış ve NYHA III-IV olgularda hiperkalemi gelişme riskinin 3 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir.^[16]

Diyabet, hiperkalemi için majör risk faktörlerinden biridir ve DM tanılı hastalarda genel popülasyona göre hiperkalemi daha sık görülür.^[17,18] Kronik KY olgularının %25-35 ve akut KY ile hastaneye yatırılan olguların %40-45'inde DM komorbid bir durum olarak tespit edilir. Diyabetli olgularda hem KBH hem de hiperkalemi görülme riski yüksektir. Diyabet hastalarda yapılmış olan ALTITUDE (*The Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints*) ve VA NEPHRON-D (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) çalışmalarında^[19,20] hiperkalemi ($K^+ >6$ mEq/L), kombine RAASi kullanan grupta anlamlı derecede daha sık görülmüştür (ALTITUDE'de %11.2'ye karşı %7.2 ve VA NEPHRON-D'de %9.9'a karşı %4.4).

Hiperkalemi için bir diğer risk faktörü olan RAASi tedavilerine bakıldığında, hiperkalemi oranları RAASi monoterapisinde en düşük, kombinasyon tedavisinde en yüksektir.^[5] RAASi kullanımı, özellikle yüksek dozlarda ve kombinasyon şeklinde ise hiperkalemi daha yaygındır. RAASi ile hiperkalemi ilişkisi bu rehberin ayrı bir bölümünde ayrıntılı ele alınmıştır.

Yeni yayınlanan TREAT HF (*Turkish Research Team-Heart Failure*) çalışması verileri ülkemiz KY popülasyonunda hiperkalemi prevalansının %14.3 olduğunu göstermektedir.^[21] Hiperkalemi prevalansı KBH olan KY hastalarında %17.7'ye, DM bulunan KY olgularında %20.5'e ve KBH'nın eşlik ettiği DM olgularında %25.2'ye kadar çıkmaktadır. NYHA-I olan olguların %9.8'inde gözlenen hiperkalemi, NYHA-III olan hasta grubunda %14.4'e, NYHA-IV olan olgularda ise %23.4'e ulaşmaktadır. ACE-İ/ARB ve MRA alan olgular arasında GFH ≥ 60 mL/dk olanların %10.1'de, GFH <60 mL/dk/1.73 m² olanların ise %18.1'ünde hiperkalemi saptanırken, ACE-İ/ARB veya ACE-İ/ARB ve MRA kombinasyonu alan Evre 4-5 KBH olan hastalarda, RAASi tedavisi almayanlara göre daha fazla hastada hiperkalemi saptanmıştır (sırasıyla %23.4, %20.0 ve %12.5). Bu sonuçlar ACE-İ, ARB, MRA kullanımının özellikle KBH (tGFH <60 mL/dk/1.73 m²) olan olgularda hiperkalemi riskini arttırdığını desteklemiştir.

Hiperkalemi riskini artıran klinik durumların bir listesi Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hiperkalemi riskini artıran durumlar

İleri yaş (>60 yıl)
Eşlik eden hastalıklar
• KBH (tGFH <60 mL/dk)
• Diabetes mellitus
• Hiperglisemi, insülin direnci
• Hipertansiyon
• Kalp yetersizliği
• Obstrüktif üropati
• Malignansi (tümör lizis sendromu)
• Asidoz
• Doku hasarı (rabdomiyoliz, yanıklar, travma)
• Başlangıç potasyum düzeyinin yüksekliği
Fonksiyonel kapasite (NYHA III-IV)
K ⁺ alım fazlalığı
• Diyetle potasyum takviyeleri veya sodyumdan fakir potasyumdan zengin tuz kullanımı
• Enteral beslenme (yoğun elektrolit içeriği)
Kullanılan ilaçlar
• RAASi (ACE-İ, ARB, ARNI, MRA, aliskiren)
• Düşük molekül ağırlıklı heparin
• Anfraksiyone heparin
• Beta-blokerler (selektif olmayan)
• K ⁺ tutan diüretikler
• Digoksin (entoksikasyonu)
• Mannitol
• Siklosporin veya takrolimus
• Pentamidin
• Trimetoprim-sülfametoksazol
• Kalsinörin inhibitörleri
• Penisilin G
• Süksinil kolin
ACE-İ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB: anjiyotensin reseptör blokerleri; ARNI: anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü; KBH: kronik böbrek hastalığı; MRA: mineralokortikoid reseptör antagonistleri; RAASi: renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri; tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

HİPERKALEMİNİN KLİNİK BULGULARI

Potasyum, %98'i hücre içinde bulunan ve normal hücre işlevlerinin devamı için gerekli olan bir katyondur. Asit-baz dengesi, osmotik basınç ve enzim işlevlerinde önemli rol üstlenir. Vücuttaki tüm hücrelerin membran potansiyellerinden sorumludur. Özellikle sinir, iskelet kası, düz kas hücresi ve miyositlerin

uyarılabilirliği için önem taşır. Potasyum seviyesinin artması veya azalması nöromusküler, gastroentestinal (GIS) ve kardiyak klinik bulgulara neden olur.



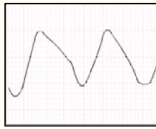
Potasyumun vücut dağılımı pek çok faktörden etkilenir. Böbrek ve GIS işlevleri, diyet, ilaçlar, asit-baz dengesi, RAAS sistemi başta olmak üzere nörohümmoral sistemin durumu potasyum metabolizmasını etkilemektedir. Asidozda potasyum hücre içinden hücre dışına doğru hareket ederken alkaloz durumunda potasyum aksi yönde hareket eder. Bunun sonucu olarak akut asidoz hiperkalemi, alkoloz ise hipokalemi ile sonuçlanır.^[18]

Erişkinde diyet ile ideal potasyum alımı 40-150 mEq/gündür. Sağlıklı kişilerde emilim mide ve üst GIS'den gerçekleşir. Serum potasyum değerinin artması; insülin sekresyonu, sempatik sinir sistemi (beta-2 reseptör aktivasyonu potasyumun hücre içine girmesini sağlar) ve aldosteron tarafından düzenlenir. Potasyum atılımının gerçekleştiği esas organ böbreklerdir. Atılımın %90'ı böbrekler yoluyla olur. Yaklaşık 10 mEq/gün potasyum feçes ile atılır. Fizyolojik koşullarda böbreklerde potasyum atılımının gerçekleştiği bölge distal nefronudur. Filtre edilen potasyum (yaklaşık 700-800 mEq/gün) proksimal tübüllerden ve Henle'nin kalın tübüllerinden geri emilir, distal kıvrımlı tübülden ve toplayıcı kanaldan tekrar atılır. Potasyumun atılımı sodyum geri emilimi ile yakından ilişkilidir. Sodyum geri emiliminin artması, potasyumun atılımını artırır, sodyum emiliminin azaldığı durumlarda ise potasyum atılımı da azalacaktır. Aldosteron potasyumun idrarla atılımını artırırken, aldosteronun azalması böbrekten potasyum atılımını azaltır.^[22]

Hiperkalemi kardiyak yan etkiler ortaya çıkana kadar genellikle asemptomatik seyreder. Paralizi nadiren izlenir. Bulantı, kusma, diyare ortaya çıkan gastroentestinal yakınmalardır. En sık izlenen nöromusküler etkiler ekstremitelerde ortaya çıkan parestezi ve fasikülasyonlardır (titreme, kasılma). Serum potasyum değerinin çok yüksek olduğu durumlarda asendan paralizi ve kuadripleji gelişebilir. Hiperkloremik metabolik asidoz gibi metabolik bozukluklar gözlenebilir.

Potasyum yüksekliğinin en önemli etkisi kalp üzerinedir. Miyosit hücresinde ileti hızını yavaşlatırken repolarizasyon fazını hızlandırır. Bu etkiler EKG'de sinüs bradikardisi, P dalgalarının kaybolması, dal blokları, 2. veya 3. derece atriyoventriküler blok şeklinde izlenebilir (Tablo 3).^[23] Hayatı tehdit

Tablo 3. Hiperkalemide EKG bulguları

Serum potasyum düzeyi	EKG bulguları	Örnek
5.5-6.5 mEq/L	Sivri T dalgaları PR mesafesinin uzaması	
6.5-8.0 mEq/L	P dalgasının kaybı QRS genişlemesi ST segmentinde yükselme Ektopik vurular, kaçış ritmi	
>8.0 mEq/L	QRS genişlemesi Sinuzoidal dalga Dal blokları, fasiküler blok Ventrikül fibrilasyonu Asistoli	

eden ciddi ventrikül aritmilerine neden olabilir. EKG bulguları serum potasyum düzeyine göre prognostik değere sahiptir. EKG’de bradikardi, QRS kompleksinin genişlemesi, kavşak ritmi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. T dalga sivrililiğinin ise klinik bir önemi saptanmamıştır. Acil tedavi yaklaşımında da EKG bulguları önemlidir. EKG değişikliklerinin varlığında miyokardın stabilizasyonu için kalsiyum tuzları (kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorür) uygulanabilir. Kalsiyumun serum potasyum değerine etkisi yoktur. Miyositte transmembran potansiyelini stabilize eder. Etkisi birkaç dakika içinde başlar, 30-60 dakika devam eder. Serum potasyum düzeyinin düşürülmesine yönelik tedavi sonraki bölümlerde anlatılmıştır.

HİPERKALEMİNİN VE DÜZELTİLMESİNİN KLİNİK SONUÇLARI

Öngörülebilir ancak her zaman kontrol altına alınmayan böbrek yetersizliği tehdidi altındaki kronik KY hastalarında hiperkalemimin klinik sonuçlara etkisi tartışılmaz derecede önemlidir ve gerek randomize çalışma sonuçları gerekse gözlemsel çalışmalarla bu durum açıkça gösterilmiştir. Kalp yetersizliği tedavisinde kılavuzların önerdiği tedavinin köşe taşlarını oluşturan RAASi ve MRA kullanımının en büyük kısıtlayıcıları arasında hiperkalemi yer almaktadır. Her ne kadar Wetmore ve ark.’larının^[24] yaptığı gerçek yaşam verilerini ortaya koyan çalışmada KY

hastalarında RAASi’lerine bağlı hiperkalemi geliştiğinde kısa bir ara sonrası tedaviye tekrar başlanmaya çalışıldığı gözlenmişse de, ‘hiperkalemimin düzeltilmesi’ her kardiyoloğun, hastanın tedavisini düzenlerken hissettiği sınırlamaların ortadan kalkmasının açısından önemlidir.

Randomize Klinik Çalışmalarda Hiperkalemi ile İlişkili Olumsuz Klinik Sonuçlar

SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) çalışması DEF-KY hastalarında enalaprilin mortalite üzerine etkisini değerlendirmiş, enalapril kolunda hiperkalemi hastaların %7.8’inde gözlenmiştir.^[25] Kronik KY hastalarında kandesartanın mortalite ve morbidite üzerine etkisini değerlendiren CHARM (*Candesartan in Heart Failure - Assessment of mortality and Morbidity*) çalışmasında; kandesartan ile hastaların %5.2’sinde hiperkalemi gelişirken %2.2 hastada bu sebeple kandesartan kesilmiştir.^[26]

RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) çalışmasında; spironolakton tedavi kolunda potasyum seviyelerinden bağımsız olarak yararlı etki gösterilse de, hem spironolakton kolunda hem de plasebo kolunda hiperkalemi ile mortalite arasında U-şeklinde bir ilişki söz konusudur.^[27] RALES çalışmasının sonuçlarında araştırmacılar spironolakton ile sadece %2 oranında doza bağımlı ciddi hiperkalemi gösterecekler de, 25 mg spironolakton kullanan hastaların %19’unda, 50 mg kullananların %20’inde ve 75 mg spironolakton kullanan hastaların %24’ünde hiperkalemi gelişmiştir.^[28] Eplerenonun kullanıldığı EPHESES (*Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*) ve EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) çalışmalarında da serum potasyum düzeylerinde yükselme olduğu gözlenmiştir.^[29,30]

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) hastalarının dahil edildiği TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial*) çalışmasında da spironolakton kullanan hastalarda hiperkalemi insidansı plasebo grubuna göre iki kat fazladır.^[31] PARADIGM-HF çalışmasında enalapril ve sakubitril/valsartan gruplarında hiperkalemi sıklığı yaklaşık %16-17 civarındadır. Ancak ciddi hiperkalemi ($K^+ \geq 6.0$ mEq/L) enalapril kolunda daha yüksektir (%5.6’ya karşın %4.3).^[32]

Akut KY hastalarının dahil edildiği ATHENA-HF (*Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure*) çalışma-

sında 25 mg ve 100 mg spironolakton plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada standart tedavi kolunda sadece bir hiperkalemi gözlenirken, yüksek doz spironolakton kullanan hastalarda hiperkalemi gözlenmemiştir.^[33]

Randomize klinik çalışmalarda hiperkaleminin mortalite, hastaneye yatış ve kalp yetersizliği tedavisi üzerine etkileri Tablo 4’de özetlenmiştir.

Gerçek Yaşam Verilerinde Hiperkalemi ile İlişkili Olumsuz Klinik Sonuçlar

RALES çalışmasının ardından spironolaktonun daha sık reçetelendiğinin gözlenmesi üzerine Ontario’da yapılan gözlemsel bir araştırmada hiperkalemiye bağlı hastaneye yatışların 4.5 kat (1000 hastada 2.4-11 hasta), mortalitenin 6 kat (1000 hastada 0.3-2 hasta) arttığı gösterilmiştir.^[34] Krogager ve ark.^[35] akut

Tablo 4. Randomize klinik çalışmalarda hiperkaleminin mortalite, hastaneye yatış ve kalp yetersizliği tedavisi üzerine etkileri

	Hiperkalemi için K ⁺ kriteri	Hiperkalemi sıklığı	Mortalite	Hastaneye yatış	KY tedavisi üzerine etki
CHARM	≥6 mEq/L	Kandesartan ile %3, plasebo ile %1, p=0.089 (CHARM-Added)	Tüm nedenlere bağlı mortalite kandesartan ile %23.3, plasebo ile %24.9, p=0.055	KY ile hastaneye yatış kandesartan ile %24.2, plasebo ile %28	Kandesartan kullanan hastaların %3.4’ünde, plasebo kullananların %0.7’sinde HK nedeniyle ilaç kesildi. (CHARM-Added)
RALES	Orta derecede HK: ≥5.5 mEq/L Ciddi HK: ≥6.0 mEq/L	Orta derecede HK: Spironolakton ile %19, plasebo ile %5.6 Ciddi HK: Spironolakton ile %3.9, plasebo ile %1.2	Spironolakton ile %35, plasebo ile %46	Kardiyak nedenlere bağlı hastaneye yatışta spironolakton ile %30 azalma	Yan etkilere bağlı spironolakton %8, plasebo %5 oranında bırakıldı
EPHESUS	>6 mEq/L	Eplerenon ile %5.5, plasebo ile %3.9, p=0.002	Eplerenon ile %14.4, plasebo ile %16.7, p=0.008 Plasebo kolunda 1 hastada HK’e bağlı ölüm	KY nedeniyle hastaneye yatışlarda eplerenon ile %23 azalma, HK’e bağlı 15 hastaneye yatış	-
EMPHASIS-HF	≥5.5 mEq/L	Eplerenon ile %11.8, plasebo ile %7.2, p<0.001	KV nedenlere bağlı eplerenon ile %10.8, plasebo ile %13.5	HK’e bağlı hastaneye yatış eplerenon ile %0.3, plasebo ile %0.2	İlaç kesilmesi gereken HK oranı eplerenon kolunda %1.1, plasebo kolunda %0.9 idi.
TOPCAT	≥5.5 mEq/L	Spironolakton ile %18.7, plasebo ile %9.1	Herhangi bir nedene bağlı mortalite spironolakton ile %14.6, plasebo ile %15.9	KY ile hastaneye yatış spironolakton ile %12.0, plasebo ile %14.2, p=0.04	Persistan HK’ye bağlı ilacı bırakma spironolakton ile %2.6 plasebo ile %1.0 idi.
PARADIGM-HF	>6.0 mEq/L	Sakubitril valsartan ile %4.3, enalapril ile %5.6, p=0.007	KV sebeplere bağlı mortalite sakubitril valsartan ile %13.3, enalapril ile %16.5, p<0.001	KY nedeniyle hastaneye yatış sakubitril valsartan grubunda %12.8, enalapril grubunda %15.6, p<0.001	Sakubitril valsartan kolunda hastaların %17.8’i, enalapril kolunda %19.8’i ilacı bıraktı.

HK: hiperkalemi; KV: kardiyovasküler; KY: kalp yetersizliği.

miyokart enfarktüsü sonrasında gelişen akut KY hastalarında serum potasyum seviyeleri ile kısa dönem mortalite arasında U-şeklinde bir ilişki göstermiş ve ideal potasyum seviyelerinin 3.9-4.5 mEq/L olduğunu belirtmişlerdir. Benzer U-şeklindeki ilişki kronik KY hastalarında da gösterilmiş ve optimal potasyum seviyeleri 4.2-4.7 mEq/L olarak belirlenmiştir.^[36] Kronik KY hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise hafif hiperkaleminin mortalitede azalmayla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^[37] Linde ve ark.,^[38] 2006-2015 tarihleri arasında yeni tanı konulmuş 21.000'den fazla KY hastasının değerlendirildiği geriye dönük bir çalışmada, 5.5-6 mEq/L arasındaki K⁺ seviyelerinde mortalitenin 1.35 kat, ≥ 6 mEq/L K⁺ seviyelerinde ise 3 kat arttığını göstermiştir. İspanya'da yapılan bir kayıt çalışmasında dekompanse KY ile hastaneye yatırılan hastalarda başvuru esnasında hiperkalemi tespit edilmesinin kısa dönemde yeniden hastaneye başvuru ve mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.^[39] MEESI-AHF (*Multiple Estimation of risk based on the Emergency department Spanish Score in patients with Acute Heart Failure*) verileri acil ünitesine akut KY ile başvuran hastalarda 30-günlük mortalitenin en büyük belirleyicisinin hiperkalemi olduğunu ortaya koymuştur.^[40] Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarının potasyum düzeyleri açısından değerlendirildiği başka bir çalışmada hiperkaleminin hipokalemiden farklı olarak sadece kısa dönem mortalite ilişkili olduğu ve yine U-şeklindeki ilişkinin burada da tespit edildiği bildirilmiştir.^[41] Akut dekompanse KY tanısı ile izlenen 2642 hastanın hastaneden çıkış sonrasında da devam eden potasyum takiplerinde, kümülatif potasyum seviyeleri ile tüm nedenlere bağlı, KY'ye bağlı ve ani ölümlerde U-şeklinde bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^[42] Yakın dönemde yapılan bir meta-analizde Palaka ve ark.^[43] potasyum seviyelerinin 4.0-5.0 mEq/L sınırlarının dışında olduğu durumların tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalitede artış ile sonuçlandığını bildirmiştir. Bu meta-analizin önemli verilerinden birisi de, potasyum seviyeleri normalin dışına çıktığında KY popülasyonunda tüm nedenlere bağlı mortalitenin KBH hastalarından daha fazla artmasıdır. Muhlestein ve ark.'larının^[44] 48 binden fazla KY hastasının verilerini geriye dönük incelemelerinin sonucunda, hiperkalemisi (serum potasyumu >5.0 mEq/L) olan ve RAASi kullanamayan hastaların olaysız sürvilerinin, hiperkalemisi olmayan ve/veya RAASi kullanabilen hastalarla karşılaştırıldığına anlamlı derecede kötü olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın verileri ışığında tek başına hiperkalemi

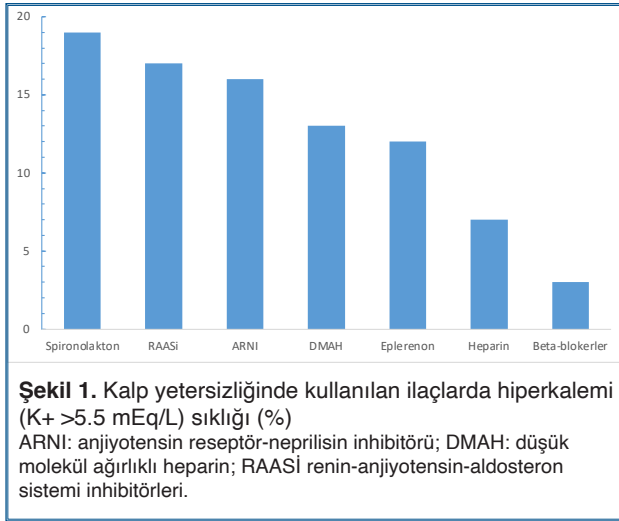
değil hiperkalemi ile birlikte hastalarının tedavisinden çıkarılan RAASi'lerinin de hastalarda mortalite ve majör kardiyovasküler olay artışından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Martens ve ark'da^[45] hiperkaleminin RAASi azalmış kullanımıyla birlikte tüm nedenlere bağlı mortalite ve KY nedenli hastaneye yatışta artışa yol açtığını belirtmişlerdir.

Hiperkaleminin Düzeltilmesinin Klinik Yararları

Hiperkalemi optimal RAASi doz titrasyonunun en önemli sınırlayıcısıdır. ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) çalışmasında yüksek doz lisinoprilin düşük dozlara göre herhangi bir nedene bağlı ölüm veya hastaneye yatışı ve KY'ye bağlı hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir.^[46] Benzer şekilde HEAAL (*Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) çalışmasında da yüksek doz losartan DEF-KY hastalarında daha az ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışla ilişkilendirilmiştir.^[47] Bu çalışmalar ve benzerleri, maksimum dozlarda RAASi kullanılmasının yararını gösterirken, hedef dozlara ulaşmada en büyük engel hiperkalemi olduğunu gözlenmektedir. Epstein ve ark.^[48] hiperkalemi gelişimi sonrasında RAASi'lerinin kesildiğini veya dozlarının düşürüldüğünü ve bu hastaların daha kötü sonlanım gösterdiğini belirtmişlerdir. Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 12.440 KY hastasının gözlendiği uzun dönem kayıt çalışmasında hastaların üçte birinden azının kılavuzlarca önerilen tedaviyi aldığı (ACE-İ, ARB ve MRA kullanan hastalar sırasıyla %29.3, %24.1 ve %30.5) gösterilmiştir. ACE-İ/ARB kullanılmamasının sebebi %8.5 oranında hiperkalemi iken, MRA için bu oran %35.1'dir.^[13]

RAAS İNHİBİTÖRÜ VE KOMBİNE TEDAVİDE HİPERKALEMİ SIKLIĞI

Kalp yetersizliği tedavisinde ACE-İ, ARB ve MRA gibi RAASi ajanların özellikle kombinasyon halinde kullanılmasıyla hiperkalemi görülme sıklığı artmaktadır (Şekil 1).^[49] İdrardan potasyum atılımını sağlayan en önemli hormon aldosterondur. Serum potasyum düzeyinin artışı ve artmış anjiyotensin-II (AT-II) düzeyi aldosteron salınımını artırır. Sistemik AT-II'nin doğrudan etkisine ek olarak, adrenal zona glomerulosa içinde lokal olarak üretilen AT-II, aldosteronun potasyum ile indüklenen stimülasyonuna aracılık edebilir.^[50] Bu etkilerin her ikisinin de bir RAASi tarafından bloke edilmesi ile aldosteron salgılanması azalacak ve böylece üriner potasyum atılımının etkinliği bozulacaktır.



MRA kullanımı ile hiperkalemi: KY'de hiperkalemi gelişiminin en sık nedenlerinden biri, kalp debisinin azalmaya bağlı böbrek perfüzyonunun bozulması ve eşzamanlı MRA kullanımındır.^[31] Toplam 16,065 hastayı içeren 7 çalışmalık bir metaanalizde hiperkalemi insidansı MRA kullanan hastalarda plaseboya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (%9.3'e karşı %4.3; $p < 0.0001$), ancak hiperkalemi gelişen hastaların sadece %54'ünde gerçek hiperkalemi saptanmıştır.^[51] Bu çalışmada hiperkalemi görülme sıklığı hem eplerenon (%5'e karşı %2.6; $p < 0.0001$), hem de spironolakton kullananlarda (%17.5'e karşı %7.5; $p = 0.0001$) plaseboya göre anlamlı derecede yüksektir.

ACE-İ ve ARB kullanımı ile hiperkalemi: ACE-İ kullanımı ile, hastanede yatan hastalarda hiperkalemi sıklığı %10-38 iken, ayaktan RAASi kullanan hastalarda bir yıl içinde %10 hiperkalemi geliştiği görülmüştür.^[52] ACE-İ ve ARB'ler, böbrek işlevleri normal ise serum potasyum değerini 0.5 mEq/L'den daha az artırır. Yeni tanı almış 19.194 KY hastasının değerlendirildiği bir olgu-kontrol çalışmasında, ACE-İ başlanmasından sonraki 4 yıllık takipte %11 oranında hiperkalemi geliştiği gözlenmiştir.^[53] KY tedavisinde kullanılan ACE-İ'nin yan etkilerini inceleyen bir metaanalizde hiperkalemi insidansı plaseboya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (%2.8'e karşı %6.2; $p < 0.0001$), ancak farklı ACE-İ molekülleri arasında hiperkalemi insidansı açısından fark görülmemiştir.^[54] ACE-İ ile hiperkalemi gelişmesi açısından iki molekülü karşılaştıran en önemli araştırma olan ONTARGET çalışmasında, ramipril ve telmisartanın benzer hiperkalemi oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir (%3.3'e karşı %3.4).^[52] Telmisartan ile beraber ramipril alındığında ise yalnız telmisartan

alınmasına göre hiperkalemi riski anlamlı derecede artmıştır (%5.7'e karşı %3.3).

PARADIGM-HF çalışmasının *post-hoc* analizinde sakubitril/valsartan ile enalapril'e göre daha az hiperkalemi görülmüş, orta derece hiperkalemi ($K^+ >5.5$ mEq/L) MRA kullanımından bağımsız olarak her iki grupta benzer saptanırken, ciddi hiperkalemi ($K^+ >6$ mEq/L) ARNI kullananlarda daha düşük bulunmuştur (%4.3'e karşı %5.6; $p = 0.007$).^[55] PARAGON-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*) çalışmasında ise KEF-KY hastalarında ARNI ile enalapril'e göre hem hiperkalemi hem de ciddi hiperkalemi daha az saptanmıştır (sırasıyla %13.2'e karşı %15.3; $p = 0.048$ ve %3.1'e karşı %4.3; $p = 0.04$).^[56] ARNI ile yapılan 6 büyük çalışmanın meta analizinde, hiperkalemi ($K^+ >5.5$ mEq/L) sıklığı kontrol grubu ile benzerdir (RR 0.97, %95 CI 0.86–1.11, $p = 0.70$). Fakat ciddi hiperkalemi ($K^+ >6$ mEq/L) sıklığı ARNI grubunda enalapril ya da valsartan kullananlara göre daha düşüktür (RR 0.76, %95 CI 0.65–0.89, $p = 0.0007$).^[57]

ACE-İ kullanımının zorlayıcı olduğu ve hiperkalemi riskinin arttığı bir diğer olgu grubu kronik hemodiyaliz hastalarıdır. Prospektif bir çalışmada 251 hemodiyaliz hastasında ACE-İ ve ARB kullanımıyla hiperkalemi sıklığının arttığı gösterilmiştir (odds oranı 2.2, %95 CI 1.4–3.4).^[58] Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda AT-II inhibisyonunun hiperkalemiye yol açabileceği birkaç mekanizma vardır. Bunlardan en önemlileri, böbrek işlevlerindeki bozulmaya bağlı idrar potasyum atılımının ve bu hastalarda toplam potasyum kaybının önemli bir yüzdesini oluşturan kolondan atılımın azalmasıdır.^[59] ACE-İ veya ARB alan hemodiyaliz hastalarında, ilk bir ay boyunca serum potasyum konsantrasyonunun daha sık, kan düzeyi kararlı olduktan sonra ise aylık ölçümlerle izlenmesi önerilir. KBY hastalarında hiperkalemi gelişme riskinin ARB'ler ile ACE-İ'ye göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgunun mekanizmasının ARB'lerin aldosteronu daha fazla inhibisyona uğratması olduğu düşünülmektedir.^[60]

Beta-bloker kullanımı ile hiperkalemi: Beta-bloker kullanımında ılımlı da olsa potasyum düzeyleri artabilir. Artmış beta-2- adrenerjik aktivite hücre içine potasyum girişini artırarak serum potasyum düzeylerinin düşmesine neden olur. Beta-blokerler, beta-2-adrenerjik reseptörlere etkileri ile potasyumun hücre içine girişini bloke ederek serum seviyelerini artırabilirler. Özellikle selektif olmayan beta-blo-

kerler (labetolol ve propranolol) serum potasyum düzeylerinde artışa sebep olabilirler ve bu artış 0.5 mEq/L altındadır. Eğer hastada hiperkalemiye neden olabilecek ikincil bir sebep yoksa (KBH, hipoaldosteronizm) gerçek hiperkalemi sık gözlenmez. Atenolol ve metoprolol gibi beta-1 selektif beta-blokerlerin serum potasyum düzeylerine etkisi sınırlıdır.^[6]

POTASYUM DÜZEYLERİNE GÖRE RAAS İNHİBİSYONU YÖNETİMİ

Kalp yetersizliği hastalarında diskaleminin mortalite ile ilişkisinin U eğrisi şeklindedir ve gerek hipokalemi gerekse hiperkalemiyle ölüm riskinin arttırır.^[36,42] Diskaleminin mortaliteyi artırması aritmojenik etkisine bağlıdır ve hipokalemi halinde serum K⁺ düzeyi-aritmi-mortalite arasındaki nedensel ilişki hiperkalemiye nazaran çok daha güçlüdür. DEF-KY hastalarında mortaliteyi azaltmak için sınıf 1 endikasyonla önerilen RAASi'lerin hiperkalemi gelişince kesilmesi neticesinde bu ilaçların olumlu etkilerinden hastaların mahrum kalması potasyum yüksekliği ile mortalite arasındaki nedensel ilişkiyi zayıflatmaktadır.^[5, 61-63] Hiperkalemi, K⁺ değerlerindeki yükseklikten çok RAASi'nin suboptimal kullanımına yol açması nedeniyle bir risk göstergesi gibi durmaktadır. Nitekim hiperkalemi nedeniyle DEF-KY hastalarının %10'nuna ACE-İ/ARB, %35'ine MRA reçetelenememektedir.^[13,64,65] Ancak KY hastalarında hiperkalemi çoğu zaman engellenebilen, yönetilebilen ve geri dönebilen bir durumdur. Buna karşılık RAASi'yi kullanma şansını hastanın elinden almanın geri dönüşü olmayabilir. KY hastalarında hiperkalemi yönetiminde hekimler RAASi kullandırma konusunda daha cesur olmalı, bununla birlikte cesaretlerini yakın K⁺ takibiyle desteklemelidir.^[66]

Böbrek işlevlerinden bağımsız olarak yüksek serum potasyum düzeylerine göre RAASi başlama, titrasyon (doz artırma) ve kombinasyon yönetiminde genel dikkat edilecek hususlar şu şekildedir:

1-Hastanın hiperkalemi riskine, tedavi uyumuna ve takip şartlarına göre yaklaşım bireyselleştirilmelidir.

2-Düşük potasyum diyeti verilmeli, steroid olmayan antienflamatuvar (NSAI) ilaçlar ve potasyum içeren ilaçlar kesilmelidir.

3-Potasyum tutucu olmayan diüretikler eklenebilir veya dozu artırılabilir.^[67,68] Ancak bu yaklaşımın hipovolemiye, böbrek işlevlerinde bozulmaya ve RAAS aktivasyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır.^[69]

4-RAASi veya ARNI'nin kesilmesi zaruri ise bu süre kısa tutulmalı ve K⁺ düzeyinin takibi ile mümkün olan en kısa sürede ilaçlara tekrar başlanmalıdır.

5-Serum K⁺ düzeyi 4 hafta içerisinde istenilen seviyelere gerilemiyorsa (önce MRA'da daha sonra ARNI/ACE-İ/ARB'de yapılan doz ayarlamalarına rağmen) RAASi'ye devam edilmemelidir.^[63]

6- MRA'ların faydalı sonuçları için gereken optimal dozu hakkında elimizde yeterince bilgi olmamakla birlikte, ACE-İ/ARB'lerin etkisinin doza bağımlı olduğu ve hiperkalemi riskine rağmen hedef dozun en az %50'sine ulaşılmasının gerektiği dikkate alınmalıdır.^[70]

Potasyum düzeyinin 5.1-5.4 mEq/L olduğu durumlar:

RAAS inhibitörlerinin başlanması

Serum potasyum düzeyi 5.1-5.4 mEq/L olan DEF-KY hastalarında RAASi başlanması için kılavuzlar farklı önerilerde bulunmuştur. Amerika Kardiyoloji Koleji (ACC)^[71] RALES ve EMPHASIS-HF çalışmalarındaki dışlanma kistasını (serum K⁺ >5 mEq/L) dikkate alarak bu düzeydeki K⁺ değerlerinde MRA başlanmamasını önermiş, ARNI/ACE-İ/ARB için bir uyarıda bulunmamıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği^[3] ve Kanada Kardiyoloji Derneği^[72] ise serum K⁺ >5 mEq/L olduğu durumlarda RAASi başlanmasına kontrendikasyon vermemiş sadece, özellikle KBH varsa, dikkatli davranılmasını önermiştir.

KEF-KY hastalarında yapılan TOPCAT çalışmasında spironolakton kolunda potasyum yüksekliği daha fazla gelişmişse de (plasebo %9.1, spironolakton %18.7) hiperkalemi nedeniyle diyaliz gereksiniminde ve ölümden artış gözlenmemiştir.^[73] Serum potasyumundaki artış RAASi'nin faydalı etkilerinde önemli bir mekanizmadır. Özellikle MRA'ların ani ölümü azaltmasının potasyum düzeylerindeki artış ile ilişkili olması muhtemeldir.^[29, 74] RALES ve EMPHASIS-HF çalışmalarının *post hoc* analizleri MRA'nın olumlu etkilerinin tedavi sırasında gelişen orta düzeydeki hiperkalemi (K⁺ 5.5 -6.0 mEq/L) durumunda da devam ettiğini göstermiştir.^[27,75] Serum K⁺ 5.1-5.5 mEq/L olduğu DEF-KY hastalarına önce ARNI/ACE-İ/ARB ve beta-blokerin başlanması sonrasında hasta uyumuna ve yakın takip şartlarına göre düşük dozda MRA eklenmesi yanlış olmayacaktır.

RAAS inhibitörlerini kullanmakta olan hastalarda doz ayarlaması

RAASi kullanırken gelişen hafif hiperkalemi (K⁺ 5.1-5.4 mEq/L) çoğu zaman düşük potasyum diye-

ti ile kontrol edilebilir ve ilaçlarda doz ayarlamasını gerektirmez. Eğer K^+ düzeyinde başlangıca göre önemli bir artış olduysa veya hastanın uyum, takip sorunu varsa potasyum bağlayıcı ajan (PBA) başlanabilir, MRA dozu azaltılabilir, MRA almıyorsa ARNI/ACE-İ/ARB dozu $<50\%$ azaltılabilir. Serum K^+ düzeyi önceki değerine (veya <5.0 mEq/L) geldiğinde dozu azaltılan bir RAASi varsa yeniden eski dozuna dönülür. Takiplerde K^+ düzeyi $5.0-5.5$ mEq/L arasında sebat eden veya diyet-takip sorunu olan veya MRA almayan bir hastaya MRA eklemek istiyorsak, başlanmadı ise bir PBA eklenebilir (Tablo 5).

Potasyum düzeyinin 5.5-6.0 mEq/L olduğu durumlar:

RAAS inhibitörlerinin başlanması

K^+ düzeyinin $5.5-6.0$ mEq/L olduğu durumlarda RAASi başlanmamalıdır. Hiperkalemiye neden olan ek sebepler araştırılmalı ve mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. PBA kullanımı bu tür hastalara RAASi başlanması için olanak sağlayabilir. PBA ile serum K^+ düzeyi <5.5 mEq/L'e düşürülebilirse yakın takip ile öncelikle ARNI/ACE-İ/ARB düşük dozlarda başlanabilir.

RAAS inhibitörlerini kullanmakta olan hastalarda doz ayarlaması

Hedef RAASi dozlarında olsun olmasın PBA başlanması önerilir. Tedaviye hasta özelliklerinde göre karar verilmelidir. Genellikle RAASi'ye önceki dozun yarısına inilerek devam edilir. Potasyum düzeyinde süregelen tedrici bir artış varsa veya başlangıca göre önemli bir artış olduysa bir RAASi, tercihen MRA, kesilir, diğer RAASi aynı kalabilir. Hasta hipotansif ise hipotansiyon geliştirme ihtimali düşük olduğu için^[76] MRA'ya devam edilip ARNI/ACE-İ/ARB kesilmesi daha doğru bir yaklaşımdır.

Serum potasyumu hastanın genel düzeyine dönünce veya <5.0 mEq/L olunca RAASi böbrek işlevleri ve elektrolitler takip edilerek son kesilen dozdan (dozu azaltılandan) başlayarak yeniden verilir. Özellikle hiperkalemi riski yüksek hastalarda ve/veya K^+ $5.5-6.0$ mEq/L arasında sebat eden K^+ düşmeyen hastalarda PBA kullanarak ve yakın takip ile düşük dozda RAASi tedavisine devam edilir (Tablo 5).

Potasyum düzeyinin >6.0 mEq/L olduğu durumlar:

RAAS inhibitörlerinin başlanması

Potasyum düzeyi >6.0 mEq/L olan hastalara RAASi başlanmaz. Hiperkalemiye neden olan ek sebepler

araştırılmalı ve mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. PBA kullanımı bu tür hastalarda gereklidir. Bu ajanlar hiperkaleminin daha erken kontrol altına alınmasını ve RAASi'nin tekrar başlanmasına olanak sağlayabilir.

RAAS inhibitörlerini kullanmakta olan hastalarda doz ayarlaması

RAASi kesilir ve 24 saat içinde K^+ düzeyi kontrol edilir. $K^+ >6$ mEq/L ise PBA eklenir, zaten kullanıyorsa devam edilir. Dört hafta süreyle K^+ düzeyi takip edilir, $K^+ <6$ mEq/L düşmüyorsa RAASi tekrar başlanmaz. RAASi kesildikten sonra (PBA kullansın veya kullanmasın) takip sürecinde serum K^+ düzeyi <5.0 mEq/L olunca böbrek işlevleri ve elektrolitler takip edilerek RAASi (MRA değil) düşük doz ile başlanır. Serum K^+ düzeyine göre MRA daha sonra gün aşırı dozlarda eklenmeye çalışılmalıdır. PBA, doz artımı sürecinde özellikle hiperkalemi riski yüksek hastalarda ve/veya K^+ $5.0-6.0$ mEq/L arasında seyreden hastalarda devam edilmelidir. Yakın takip ile ARNI/ACE-İ/ARB hedef dozun $>50\%$ 'sine çıkılmaya çalışılmalıdır.^[70] MRA'nın olumlu etkilerinin tedavi sırasında gelişen orta düzeydeki hiperkalemi (K^+ $5.5-6.0$ mEq/L) durumunda da devam ettiğini^[27,75] dikkate alarak ARNI/ACE-İ/ARB kullanan ve PBA ile K^+ düzeyi 2-4 hafta süreyle $5.5-6.0$ mEq/L seyreden hastalara da yakın takip ile MRA'nın gün aşırı başlanması denenmelidir. Bu düzeyde tutulamayan ve tekrarlayan hiperkalemisi olan hastalara PBA'ya rağmen MRA başlanmamalıdır (Tablo 5).

Tüm bu önerilere ve yakın takibe rağmen hiperkalemiye yatkınlığı olan (bkz Tablo 2) DEF-KY olgularında RAASi tedavisini optimize etmekte güçlük çekilebilmektedir. Yeni PBA'lar hiperkalemi yönetiminde işimizi kolaylaştırmakla birlikte bu tür hastalarda ARNI ve sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin kullanılması iyi bir tedavi seçeneği olabilir. PARADIGM-HF çalışmasında ciddi hiperkalemi ($K^+ >6.0$ mEq/L) sakubitril/valsartan ile tedavi edilenlerde enalapril'e kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha az gelişmiş, ayrıca beraberinde MRA almakta olan hastalarda da sakubitril/valsartan ile hiperkalemi daha az gözlenmiştir.^[55,77] DAPA-HF^[78] (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) ve EMPEROR-reduced^[79] (EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction) çalışmalarında RAASi'ye eklenen SGLT2 inhibitörleri hiperkalemi gelişimini artırmamıştır. SGLT2 inhibitörlerinin KBH'dan

Tablo 5. Serum potasyum düzeyine göre hastaların takibi ve RAAS inhibitörlerinin doz ayarlaması

Hiperkalemi düzeyi	İlk yaklaşım	K ⁺ takibi	Doz titrasyonu
Hafif hiperkalemi (K ⁺ 5.0-5.4 mEq/L)	RAASi'ye devam edilir. Bu sınırlar içinde olsa bile <i>"eğer K⁺ düzeyinde başlangıca göre önemli bir artış olduysa veya hastanın uyum/takip sorunu varsa"</i> PBA başlanabilir, MRA dozu azaltılabilir, MRA almıyorsa ARNI/ACE-İ/ARB dozu <%50 azaltılabilir.	K ⁺ düzeyinde önemli rutin takip yeterlidir. RAASi dozu azaltıldı ve/veya PBA başlandı ise 1 hafta sonra K ⁺ düzeyine bakılır.	K ⁺ düzeyi önceki değerine veya <5.0 mEq/L geldiğinde dozu azaltılan bir RAASi varsa yeniden eski dozuna dönlür. Takiplerde K ⁺ düzeyi 5.0-5.4 mEq/L arasında sebat ediyor ve hastanın diyet/takip sorunu varsa veya MRA almayan bir hastaya MRA eklemek isteniyorsa PBA eklenebilir.
Orta hiperkalemi (K ⁺ 5.5-6.0 mEq/L)	PBA başlanır. RAASi'ne önceki dozun yarısına inilerek devam edilebilir. <i>(K⁺ düzeyinde süregelen tedrici bir artış varsa veya başlangıca göre önemli bir artış olduysa bir RAASi, tercihen MRA, kesilir. Hipotansiyon varsa ARNI/ACE-İ/ARB dozu azaltılabilir veya kesilebilir).</i>	Kan tahlili 1 hafta içinde tekrarlanır. Hâlâ K ⁺ >5.5 mEq/L ise bir RAASi kesilir. Üç gün içinde elektrolitlere bakılır. K ⁺ yine >5.5 mEq/L ise ve PBA başlanmamış ise PBA başlanır.	K ⁺ hastanın genel düzeyine dönünce veya <5.0 mEq/L olunca RAASi böbrek işlevleri ve elektrolitler izlenerek son kesilenden (dozu azaltılandan) başlayarak yeniden verilir veya eski dozuna çıkılır. <i>(Özellikle hiperkalemi riski yüksek hastalarda ve/veya K⁺ 5.6-6.0 mEq/L arasında sebat eden hastalarda PBA ile yakın takip ve RAASi uptitrasyonu yapılmaya çalışılır).</i>
Acil aritmik durum, EKG değişikliği olmayan ciddi hiperkalemi (K ⁺ > 6.0 mEq/L)	Tüm RAASi kesilir. PBA başlanır. Takibe alınır.	24 saat içinde K ⁺ düzeyi kontrol edilir. K ⁺ >6 mEq/L ise PBA eklenir, kullanıyorsa devam edilir. Dört hafta süreyle K ⁺ düzeyi ve kreatinin izlenir, K ⁺ <6 mEq/L düşmüyorsa RAASi başlanmaz.	K ⁺ <5.0 mEq/L olunca RAASi (MRA değil) düşük doz ile başlanır. Kan K ⁺ düzeyine göre MRA daha sonra gün aşırı eklenebilir. Doz artımı sürecinde özellikle hiperkalemi riski yüksek hastalarda ve/veya K ⁺ 5.0-6.0 mEq/L arasında seyreden hastalarda PBA'ya devam edilmelidir. <i>(ARNI/ACE-İ/ARB kullanan ve PBA ile K⁺ düzeyi 5.5-6.0 mEq/L seyreden hastalara da yakın takiple MRA gün aşırı başlanabilir).</i>

ACE-İ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: anjiyotensin reseptör antagonisti; ARNI: anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü; MRA: mineralokortikoid reseptör antagonisti; PBA: Potasyum bağlayıcı ajan; RAASi: renin anjiyotensin aldosteron sistemi inhibitörü.

bağımsız (DAPA-HF çalışmasına GFH >30 ml/dk, EMPEROR-reduced çalışmasına GFH >20 mL/dk hastalar dahil edilmiştir) bu etkisi potasyum güvenliği açısından önemlidir. Dolayısıyla hiperkalemi

riski yüksek DEF-KY hastalarında SGLT2 inhibitörlerinin ve ACE-İ/ARB yerine ARNI'nin kullanılmasına öncelik verilmesi hiperkalemi gelişimini azaltmak ve MRA kullanımına olanak sağlayabil-

mesi açısından akılcı görünmektedir. Ancak bu ilaçların yeni PBA'larla birlikte kullanımının hiperkalemi gelişimine etkisi henüz araştırılmamıştır.

AKUT VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA HİPERKALEMİ VE YÖNETİMİ

Normal koşullarda hücre-dışı ortam potasyum dengesinin sürekliliği, mineralokortikoid etkinlik ve distal nefrona erişen sodyum miktarının zıt yönlü hareketiyle sağlanır. Vücut için gerekmeyen potasyumun %90-95'i böbrekler tarafından uzaklaştırılır. Böbrek işlevleri normal olan ve böbreğin potasyum uzaklaştırma mekanizmalarını etkileyen bir ilaç kullanmayan sağlıklı bireylerde hiperkalemiye nadir rastlanır.^[80]

Akut veya kronik böbrek hastalığına bağlı olarak böbrek işlevinin azalması hiperkaleminin en yaygın sebebidir. GFH değeri 60 mL/dk/1.73 m² altına indikçe hiperkalemi prevalansı giderek artar ve aynı zamanda DM, KY veya tübülointerstisyel hastalığı olanlarda veya potasyum düzeyini yükselten belirli ilaçları kullananlarda risk daha da yükselir. GFH 60 mL/dk/1.73 m² altında ancak diyaliz gereken evreye henüz erişmemiş KBH'li hastaların en az yarısında hiperkalemi tespit edilmektedir.^[81]

GFH değeri 60 mL/dk/1.73m² altına inmemiş erken evre KBH'de daha ileri evrelere kıyasla hiperkalemi yaygın değildir ve ısrarlı hiperkalemi tespit edilmesi durumunda ek faktörler aramak gerekir. Bu ek faktörler, KY ilerledikçe böbrek perfüzyonunun azalmasına bağlı olarak distal nefrona gelen sodyum miktarının azalması, DM'li hastalarda nispeten sık görülen mineralokortikoid aktivitede azalmaya yol açan hiporeninemik hipoaldosteronizm veya tübülointerstisyel hastalığa bağlı toplayıcı kanal işlevinde bozulma olabilir.^[82,83] KBH ile birlikte DM, KY, RAAS'ı baskılayan ilaç kullanımının olması hiperkalemi riskini 2-3 kat daha yükseltir.^[9] DM, kalp hastalıkları ve kronik veya akut böbrek hastalıkları sıklıkla iç-içe bozukluklar olup biri diğerinin gelişimine yol açabilir. Daha da ötesi, bir hastanın hem DM, hem kalp hastalığı hem de kronik veya akut böbrek hastalığının bir arada olabileceği hatırlanacak olursa bu tehlikeli birlikteliklerde hiperkalemi özellikle aranmalı ve tedavisine önem verilmelidir.

KBH olan olgularda hiperkaleminin böbrek işlevi normal olanlara göre, adaptasyona bağlı olarak, daha az olumsuzluğa yol açtığı anlaşılmıştır. Ancak, serum potasyum düzeyi 6.5 mEq/L ve üzerinde ölçülen

veya EKG bulgularının eşlik ettiği ciddi hiperkalemi bu hasta grubunda da ölümcül sonuçlara yol açabileceği için etkili ve hızlı tedavi edilmelidir.

Acil hiperkalemi tedavisi gereken olgulara yaklaşım

Hiperkalemi varlığında öncelikle potasyum düzeyi acil veya hızlı düşürülmesi gereken olgular belirlenmelidir. Tedavi yaklaşımının en önemli belirleyicileri, hiperkalemiye bağlı semptom veya bulguların olup olmaması, potasyum yükselmesinin şiddeti ve hiperkaleminin sebebidir. Acil veya hızlı tedavi gereken hiperkalemi hastaları, eğer potasyum düzeyini yükseltebilen ilaç kullanıyorsa, bunların kullanımına son verilmelidir. Hiperkalemiye bağlanan ciddi kas zaafı veya paralizi, EKG ile tespit edilen kalp ileti bozuklukları veya aritmiler, potasyum düzeyinin 6.5 mEq/L ve üzerinde olması veya potasyum düzeyinde hızlı yükselme beklenen akut böbrek hasarı veya son evre böbrek yetmezliği varlığında acil tedavi gerekir. Böbrek işlevinde azalmayla birlikte rabdomiyoliz, tümör lizis sendromu gibi devam eden ağır doku yıkımı varlığında veya ciddi GIS kanamalı olgularda serum potasyum düzeyi 5.5 mEq/L'den itibaren acil tedavi gerekir.

Potasyum düzeyi hızla düşürülmesi gereken olgulara yaklaşım

Hiperkalemi tespit edilen belirli olgularda, acil tedavi gerekmesi de potasyum düzeyinin hızlı düşürülmesi uygundur. Yukarıdaki belirti ve/veya bulguları taşımayan asemptomatik ancak bir cerrahi girişime hazırlanan veya hemodinamik olarak stabil böbrek hasarlı olgularda acil tedavi gerekmesi de potasyum düzeyini 6-12 saat içinde düşürmek gerekir.

Bu olgularda sıvı yüklenmesine yol açmayacak hızda intravenöz (i.v.) yoldan dekstroz infüzyonuyla endojen insülin sekresyonunun uyarılması (diyabetiklerde 1/5 oranında kristalize insülin ilavesiyle), 12 saat içinde potasyum düzeyini güvenli aralığa düşürülebilir. Ek olarak, potasyumun idrarla vücut dışına atılması amacıyla i.v. 40 mg furosemit, övoleminin de korunması için izotonik NaCl infüzyonuyla birlikte uygulanabilir. Yine bu olgularda gastrointestinal potasyum bağlayıcı katyonlar oral yoldan başlanabilir. Bu yaklaşımların potasyum düzeyini düşürmekte etkisiz kalması durumunda hemodiyaliz uygulamak gerekebilir.^[14] Planlı diyaliz seansına 12 saatten az zaman kalmış kronik hemodiyaliz hastalarında hafif ve orta şiddette hiperkalemi tespit edilmesi durumunda diyaliz seansı erkene çekilemiyorsa yine bu yaklaşım uygulanabilir.^[84]

Acil hiperkalemi tedavisi kapsamında potasyumu uzaklaştırmak üzere seçilecek akut diyaliz modalitesi hemodiyalizdir. Periton diyalizi ve yavaş sürekli hemodiyaliz modaliteleri ('SRRT'ler) akut hiperkalemi tedavisinde yavaş kalacakları için tercih edilmez. Acil hiperkalemiye yönelik hemodiyaliz uygulamasında, potasyum düzeyini çok hızlı düşürmekten kaçınmak için potasyum içeriği 2 mEq/L'den düşük diyalizat tercih edilmemelidir.^[85] Potasyumu hücre-içi mesafeye kaydıran insülin-dekroz, salbutamol gibi tedavilere hemodiyalize başlayınca son verilmelidir.

Kronik hiperkalemi tedavisi gereken olgulara yaklaşım

KBH'ye bağlı yaygın görülen kronik hiperkalemi tedavisinde zorlayıcı birçok durum söz konusudur. Öncelikle böbrek hastalığı ilerleme hızını yavaşlatan ve kalp koruyucu etkinliği iyi bilinen RAASi tedavisi potasyum düzeyini yükseltebilir. Uzun dönem faydalarını dikkate alınca, KBH hastalarının hiperkalemiye nispeten daha dayanıklı olduğunu da hatırla tutarak,^[86] özellikle hafif hiperkalemi durumlarında, bu tedavilerden hemen vazgeçmek yerine beslenme önerilerini güçlendirmek, ACE-İ/ ARB'leri birlikte kullananlarda birinden vazgeçmek, NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü, potasyum tutucu diüretik (mesela amilorid, triamteren), oral potasyum destek preparatı kullanımına son vermek düşünülebilir. Ayrıca eşlik eden kronik asidoz olması durumunda alkali replasmanı tedavisi ve uygun hastada tedaviye potasyum atılımını artıracak diüretik (çoğunlukla tiyazid grubu) ilavesi düşünülebilir.

Bir diğer seçenek, bağırsaklardan potasyum atılımını sağlayan ilaçları kullanmaktır. Bağırsak iskemisi riskini en aza indirmek için, daha emniyetli bir yaklaşımla, sürekli olmasa da aralıklı olarak polistiren sülfonat tuzları kullanılabilir.

Bağırsakta etki eden yeni geliştirilen iki yeni ilaç; patiromer ve sodyum zirkonyum siklosilikat alındıktan sonraki ilk 24 saat içinde serum potasyum düzeyini çok az yan etkiyle düşürmektedirler. Bu iki yeni ilacın seçilmiş hastalarda mortaliteyi azaltmak üzere RAASi tedavisinin devamını mümkün kılması beklenmektedir. Adrenal yetersizliğe bağlı kronik hipotansiyonu ve hiperkalemisi olan hastalar bir sentetik mineralokortikoid olan fludrokortizondan böbrek işlevleri normal olduğu sürece fayda görür, ancak KBH olması durumunda sodyum retansiyonu riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

HİPERKALEMİLİ HASTANIN BİYOKİMYASAL İZLEMİ VE PROGNOZ

Hiperkalemi; özellikle yaşlı, DM, KBH, hipertansiyon ve KY gibi kronik hastalıkların bulunduğu kişilerde dikkatle izlenmelidir. Genel toplumda, 45 yaş altı grupla karşılaştırıldığında 45-64 yaş grubu, 65-74 yaş ve 75 ve üstü yaş gruplarında potasyum hücre dışı düzeyinin >5 mEq/L olması mortaliteyi sırasıyla %41, %66 ve %72 oranda artırmaktadır.^[87] Geniş bir potasyum düzeyi aralığındaki her bir potasyum düzeyi için; KY, KBH ve DM hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitede kontrol grubuna göre sırasıyla %22, %16.6 ve %6.6'lık bir yükselme izlenmektedir.^[87] Thomsen ve ark.^[11] tarafından gerçekleştirilen bir analizde, KY hastalarının takipte %39'unda, ortanca 4 aylık sürede ilk hiperkalemi atağı tespit edilmiş, hiperkalemi tespit edilen hastaların takibinde %43.2'sinde ortanca 6 aylık süre sonrasında ikinci hiperkalemi atağı izlenmiş, ikinci atak yaşayan hastalarında %54.3'ünde 5 ay sonra üçüncü atak ve üç atak yaşayan hastaların %60.1'inde 4.5 ay sonra dördüncü hiperkalemi atağı tespit edilmiştir. Dolayısıyla, hiperkalemiye yatkınlık kendisini tekrarlayan ataklarla göstermekte ve bu nedenle morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu nedenle, potasyumun 4-5 mEq/L aralığında tutulması ve bu amaçla takibi kritik öneme sahiptir (Tablo 6).

Yaşlılık, özellikle böbrek işlevindeki azalmayla birlikte tek başına dahi hiperkalemi riskini artıran bir durumdur. Yaşlı bireylerin NSAİ ilaçları sık kullandığı bilinmektedir. Geriatri Cemiyeti, NSAİ ilaçların çok seçilmiş yaşlılarda ve çok dikkatli biçimde kullanılabileceğini belirtmekte, KBH veya KY'de kontrendike olduğunu ifade etmektedir.^[88] 2013 tarihli KDIGO kılavuzunda, GFH <60 mL/dk/1.73 m² hastalarda sakınılması gereken ilaçlar listesinde NSAİ ilaçlar yer almaktadır.^[89] Nash ve ark.^[90] yaptığı büyük ölçekli bir kohort çalışmasında en az 14 günlük NSAİ ilaç kullanımının, >66 yaş bireylerde izleyen 30 günde hiperkalemi riskini %50 artırdığı gösterilmiştir.

Ek olarak, diyabetik hastalar da hem böbrek işlevindeki sorunlar hem de kronik RAASi tedavisi sebebiyle hiperkalemi ve akut böbrek hasarı riski altındaki gruplardandır. Kanada Diyabet Kılavuzu diyabetik hastalarda NSAİ ilaçların afferent arteriyollerde konstriksiyona sebep olarak GFH'yı daha da düşürebileceğini ve bu durumun volümü azalmış hastalarda daha ciddi bir sorun oluşturabileceğini vurgulamaktadır.^[91] Bu durumun KY hastaları için de benzer nitelikte olduğunu unutmamak gerekir.

Tablo 6. Hiperkalemiye yönelik biyokimyasal izlem önerileri

Tüm hastalar için (KY dahil)	Başlangıç için K ⁺ sınırı (mEq/L)	İlk takip	Devam için sınır (mEq/L)	Doz değişimi sonrası takip	İdame tedavisinde takip
ACE-İ	5	1-2 hafta	≤5.5	1-2 hafta	4 ayda bir
ARB'ler	5	1-2 hafta	≤5.5	1-2 hafta	4 ayda bir
ARNI	5.2	1-2 hafta	≤5.5	1-2 hafta	4 ayda bir
MRAlar	5	1. ve sonra 4. hafta	≤5.5	1. ve 4. Hafta	İlk yıl 3 ayda bir, sonrasında 4 ayda bir
NSAI ilaç kullanan hastalar	5	1-2 hafta	GFH <60 mL/dk/1.73 m ² ise sakınılmalı, kullanılması gerekiyorsa uzamış tedaviden kaçınılmalıdır.		
KBH hastaları için tüm olası etkileşim içeren tedavilerde	5	1 hafta	≤5.5	1 hafta	Yakın takip ve her türlü yakınmada, tedavi değişiminde

ACE-İ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: anjiyotensin reseptör antagonisti; ARNI: anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü; GFH: glomerül filtrasyon hızı; KBH: kronik böbrek hastalığı; MRA: mineralokortikoid reseptör antagonisti; NSAI: steroid olmayan antienflamatuvar; RAASI: renin anjiyotensin aldosteron sistemi inhibitörü

HİPERKALEMİNİN ACİL TEDAVİSİ

Hiperkalemisi olan hastalarda acil tedavi gerektiren bulguların varlığında hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Acil tedavi gereken bulguları olmayan hastalar yakın takip edilerek ayaktan yönetilebilir. Ayaktan izlenen hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına göre gerektiğinde yatırılarak tedavi edilmeleri sağlanmalıdır.

Hiperkalemisi olan hastalarda acil tedavi gereken durumlar şunlardır:

1. EKG değişikliği olan hastalar (bkz. Tablo 3)
2. Kas güçsüzlüğü veya kas paralizisi
3. K⁺ >6.5 mEq/L
4. K⁺ >5.5 mEq/L olan, beraberinde ciddi böbrek yetersizliği ve doku yıkımı olan hastalar (rabdomiyoliz, tümör lizis sendromu)
5. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalar
6. Akut böbrek yetersizliği ve/veya oligürisi olan hastalar

Hiperkaleminin Acil Tedavisi

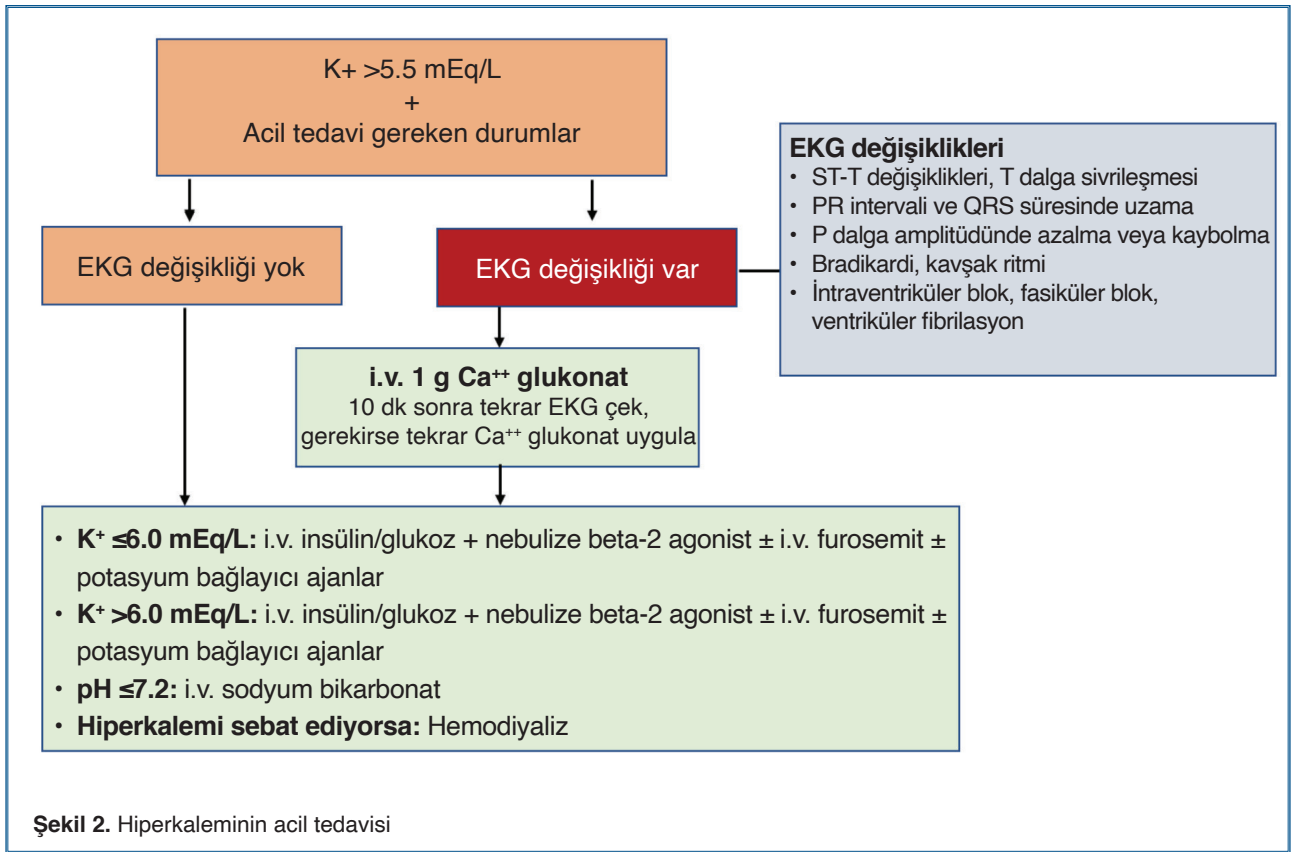
Hiperkalemisi olan hastalar akut olarak genellikle özgül olmayan belirtilerle başvurur. Sıklıkla EKG normal ve klinik bulgular olmayabileceği için tanı ve tedavide gecikmeler yaşanabilir. Acil serviste hi-

perkalemisi olan (K⁺ >6.0 mEq/L) hastalarda yapılan geriye dönük bir analizde laboratuvar sonuçları ile tedavi başlanması arasındaki geçen ortalama zaman 117 dk bulunmuştur. Bu hastaların dörtte birinde tedavi başlama süresi 196 dk'ya kadar uzamıştır.^[92]

Hiperkaleminin acil tedavisinde; başlangıç tedavisi miyokardı stabilize etmek (Ca⁺⁺ glukonat), ölümleri ve aritmileri engellemek veya geri döndürmek amaçlı olmalı, ardından potasyumu hücre içine kaydırmak (insülin/glikoz, beta-2 agonistler, bikarbonat) ve fazla olan potasyumu uzaklaştırmak (diüretikler, K⁺ bağlayıcılar, diyaliz) hedeflenmelidir. Hiperkaleminin acil tedavisi Şekil 2'de özetlenmiştir.

Hiperkalemi tedavisinin temel ilkeleri şunlardır:

- Herhangi bir EKG değişikliği görüldüğünde, digoksin intoksikasyonu ve hiperkalemisi olan hastalar dışında, tüm hastalara i.v. kalsiyum vermek gerekir. İntravenöz kalsiyum vermektteki amaç miyokardı stabilize etmek ve aritmi eşliğini yükseltmektir.^[93] 10 mL %10 kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorit solüsyonu i.v. bolus olarak yapılmalıdır. İntravenöz kalsiyumun etkisi hemen başlar, ancak 30-60 dk sürer. Bu nedenle hiç beklemeden potasyumu hücre içine kaydırmak veya atılımını sağlamak için gereken tedavilere de baş-



lanmalıdır. EKG değişiklikleri düzelmezse veya tekrarlırsa i.v. Ca⁺⁺ ikinci kez tekrarlanabilir.^[94]

- Potasyumu hücre içine kaydırmak için yalnız i.v. regüler insülin/glikoz veya regüler insülin/glikoz solüsyonu ile birlikte beta-2 agonist (salbutamol 20 mg veya albuterol 10-20 mg) inhaler olarak verilebilir.^[93,95] İnsülin/glikoz uygulaması genellikle her 25 mg glikoz'a 10 ünite kısa etkili insülin (lispro veya aspart) olacak şekilde ayarlanmaktadır. Bir diğer yaklaşım ise 6 ünite insülin (lispro veya aspart) i.v. bolus yapılmasını takiben her 60 gr glikoza 20 ünite insülin infüzyonu (her saat başına) verilmesidir.^[95] Bu tedavinin etkisi 15 dakika içinde başlar, 30-60. dk'da zirve yapar ve 4-6 saat sürer.^[93,95] Inhaler beta-2 agonistlerin etkisi ise genellikle 30. dk'da başlar ve yaklaşık 2 saat devam eder. İnsülin/glikoz veya inhaler beta-2 agonistler genellikle serum K⁺ düzeyini 1 mEq/L veya daha az düşürür. İnsülin/glikoz tedavisinin riski hipoglisemi gelişmesidir. Hipoglisemiyi engelleyebilmek ve düzeltebilmek için kan şekeri yakın takip edilmelidir. Beta-2 agonist ilaçlar ise taşikardiye sebep olabilir.

- Metabolik asidozun eşlik ettiği hiperkalemi hastalarının acil tedavisinde sodyum bikarbonat tedavisi düşünülebilir fakat hiperkalemiyi düzeltmedeki etkinliği hakkındaki veriler tartışmalıdır.^[96] Kristaloit sıvılar potasyum düzeyini artırabilir, dengeli solüsyonlar potasyum içerir, NaCl (%0.9) ise hiperkloremik metabolik asidoza neden olarak hiperkalemiyi artırabilir.^[97] Sıvı eksikliği olan ve i.v. sıvı verilmesi planlanan hiperkloremik hastalarda sodyum bikarbonat hiperkalemiye neden olma potansiyeli olan sıvılara bağlı potasyum yükselmesini engellemede işe yarayabilir.
- İntravenöz loop diüretikler görece daha stabil normovolemik veya hipervolemik hastalarda K⁺'u düşürmek için denenebilir.
- Acil hemodiyaliz, EKG değişiklikleri düzelmeyen veya insülin/glikoz veya beta-2 agonistlere yetersiz veya hiç yanıt vermeyen hastalarda ya da böbrek yetersizliği olan hastalarda düşünülmelidir. Özellikle EKG değişikliği olan/sebat eden veya akut böbrek yetersizliği ile birlikte hiperkalemisi olan hastalarda acil hemodiyaliz yapılmalıdır.^[98]

HİPERKALEMİDE DİYET VE HİPERKALEMİ YAPAN İLAÇLARIN YÖNETİMİ

Günlük kardiyoloji pratiğinde sık karşılaşılsa da, hiperkalemisi olan hastalarda diyeti düzenlemek nefroloji uzmanlarının daha yoğun şekilde uğraştığı önemli muammalardan biridir. Amerikan Ulusal Böbrek Vakfına göre, tipik sağlıklı Amerikan diyetindeki normal potasyum miktarı günde 3,500 ila 4,500 mg iken, potasyumla sınırlı bir diyet günde 2,000 mg olmalıdır.^[99] Meyve ve sebzeler, az yağlı süt ürünleri, yağsız etler, balık, kümes hayvanları, kepekli tahıllar, kuru yemişler, tohumlar ve baklagillerden oluşan ve düşük doymuş yağ ile şeker içeren Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Diyet Yaklaşımları (*DASH diyeti*) kan basıncını düşürür. Özellikle azaltılmış sodyum alımı ile birleştirildiğinde DASH diyetine bağlılık kardiyovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, inme ve diyabet riskini azaltır.^[100] Ayrıca, DASH diyeti kemik sağlığı üzerinde de potansiyel yararlı ekilere sahiptir. Ancak bu diyetle yer alan sağlıklı gıdaların birçoğu potasyum açısından oldukça zengindir. Sağlıklı olan her şeyin içinde potasyum vardır ve taze meyve ve sebzelerin en önemli bileşenidir. Yüksek potasyum içerikli bu gıdaların KBH hastalarında hiperkalemi riskini artırdığına dair veriler ve bu nedenle kılavuzların KBH hastalarında kardiyovasküler korunmada yararlı bu gıdalarda kısıtlama önerileri kafa karıştırıcı ve işin içinden çıkılmaz bir durum yaratmaktadır.^[83,101-103] Kalp-sağlığı ile ilişkili diyetler potasyum ile yüklüdür ve diyetisyenlerinin hastalara kuruyemiş, portakal, kavun ve fındık gibi yiyecekleri ortadan kaldırmaları ya da sınırlandırmaları gerektiğini söylemesini duymak üzücüdür.

Düşük potasyumlu diyet, hastaların asit-baz dengesini ve bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkileyebilir ve yaşam kalitesini azaltan beslenme eksikliklerine yol açabilir.^[104] Ayrıca, hastaların düşük potasyumlu diyetle uyumunun %25 ila %86 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hasta tarafından bildirilen ve uyumu engelleyen etmenler arasında evden uzakta yemek yeme, iştahsızlık, tuzlu yiyecekler arzulamak, pişiremeyecek kadar yorgun olmak, diyetin yumuşak ve tatsız bulunması, besin alımını takip etmekte güçlük, yoksunluk hissi ve doğru yemek için motivasyon eksikliği yer almaktadır. Depresyon başlangıcı, stres, kontrol kaybına dair inançlar ve hastanın sosyal destek düzeyi de uyumsuzluğa katkıda bulunur.^[104] Diyabet ve kalp hastalığı gibi komorbid durumlar nedeniyle zaten kısıtlanmış olan diyetlere bir de düşük potasyumlu diyet önerilerini eklemek

diyete uyum sağlamakta zorlanan hastaların üzerinde ek bir psikolojik baskı da oluşturmaktadır.

Diyetteki potasyum yükünün kontrolü, hiperkalemi riski taşıyan KBH veya KY hastalarının yönetiminin önemli bir parçası olsa da, potasyum açısından zengin gıdaların azaltılması, alkali veya lif alımında azalmaya neden olmamalıdır.^[105] Lifli gıdaların alımının korunması, bağırsak hareketliliğini teşvik ederek ve böylece fazla potasyumu dışkı hacmindeki artışlarla dışarı atarak potasyum emilimini sınırlandırmada özellikle önemlidir.

Görüldüğü gibi düşük potasyum içerikli diyetlerin hastalara uygulanması sanıldığı kadar kolay değildir. Geleneksel düşük potasyumlu diyet karmaşıktır. Ayrıca, yüksek potasyum içeriği nedeniyle meyve ve sebze alımının azaltılması, kalp sağlığı açısından daha kötü bir beslenme ile sonuçlanır ve hastanın asit-baz dengesi ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.^[104,105] Bu konuda yetkin beslenme uzmanlarına başvurulmalı ve diyet önerilerine uyum konusunda hastayı destekleyebilecek iyi bir sosyoekonomik çevrenin gerekliliği de göz ardı edilmemelidir.

Diyette Potasyum Kısıtlamanın Yolları

Hemen tüm sağlıklı beslenme ürünlerinde bir miktar potasyum vardır ve potasyumdan kaçınmanın imkânı yoktur. Üstelik çok fazla tüketilen salamura ve işlenmiş ürünlerde bu oran daha da artmaktadır. Hiperkalemi riski altındaki hastaların düşük potasyum seviyesine sahip yiyecekleri (Tablo 7) seçmesi, yüksek düzeyde potasyum içeren gıdalardan uzak durması ve gıda seçerken etiketleri okuması gerekmektedir.^[106,107] Porsiyon konusunda oldukça dikkatli davranılmalıdır; düşük potasyumlu bir yiyeceğin büyük bir porsiyonu, yüksek potasyumlu bir yiyeceğin küçük bir porsiyonundan daha fazla potasyum içerebilir. Konserve sebzeleri, meyveleri ve etleri servis etmeden önce bol su ile yıkayıp süzülmalıdır. Çiğ sebzeler iyice yıkanmalı ve ardından ince dilimlerde kesilerek birkaç saat suda bekletilmeli, dilimlenmeden önce soyulmalıdır. Kesilmiş sebzeleri bol miktarda ılık suda birkaç saat bekletip suları süzildükten sonra tekrar ılık sudan son kez geçirmelidir. Sebzeler bol miktarda tuzsuz su kullanarak (yaklaşık 5 ölçek suya 1 ölçek sebze) istendiği gibi pişirilebilir. Pişirme suyunu boşaltılmalı, özellikle et suyunda potasyum düzeyinin yüksek olduğu akılda bulundurulmalıdır.

Belirtilmediği sürece, bir porsiyon yarım bardaktır (4 ons). Düşük potasyumlu yiyecekler de porsiyon

Tablo 7. Potasyum içeriğine göre yiyecekler

	Düşük potasyum içeren yiyecekler	Yüksek potasyum içeren yiyecekler
Taneler	Beyaz un (örneğin makarna, ekmek), beyaz pirinçle hazırlanan yiyecekler	Tam tahıllı ekmekler, buğday kepeği, granola ve granola barlar
İçecekler	Süt içermeyen krema, meyve püresi, içecek karışımları, çay (günde ≤ 2 bardak), kahve (günde ≤ 1 bardak)	Sporcu içecekleri, hazır kahvaltı karışımı, soya sütü, kahve/çay (>2 bardak)
Tatlılar	Melek veya sarı pasta, çikolatalı veya yüksek potasyumlu meyveli turtalar, kuruyemiş veya çikolatasız kurabiyeler	İncirli kurabiye, çikolata (1.5-2 ons), pekmez (1 yemek kaşığı)
Meyveler	Elma (1), elma suyu, elma püresi, kayısı (konserve), böğürtlen, yaban mersini, kiraz, kızılıcak, meyve kokteyli (süzülmüş), üzüm, üzüm suyu, greylift (1/2), mandalina portakalları, şeftali (1/2 taze veya 1/2 fincan konserve), armut (1 küçük taze veya 1/2 fincan konserve), ananas ve meyve suyu, erik (1 bütün), ahududu, çilek, mandalina (1 bütün), karpuz (1 fincan), limon	Kayısı, avokado (1/4 bütün), muz (1/2 bütün), hindistan cevizi, kavun (kavun ve bal özü), kivi, mango, nektarin, portakal, portakal suyu, papaya, armut (taze), plantain, nar (ve meyve suyu), kurutulmuş meyveler (kayısı [5 yarım], hurma [5 adet], incir, kuru erik, kuru üzüm), kuru erik suyu, patates
Sebzeler	Yonca filizi, kuşkonmaz (6 adet), yeşil veya balmumu fasulye, lahana (pişmiş), havuç (pişmiş), karnabahar, kereviz (1 sap), mısır (1/2 taze kulak veya 1/2 fincan), salatalık, patlıcan, lahana, marul, mantar (taze), bamya, soğan, maydanoz, yeşil bezelye, yeşil biber, turp, ravent, su kestanesi (konserve, süzölmüş), su teresi, ıspanak (çiğ, 1 su bardağı), kabak (sarı), kabak, yeşil soğan, şalgam	Bambu filizleri, fırınlanmış veya yeniden kızartılmış fasulye, pancar, brokoli (pişmiş), Brüksel lahanası, lahana (çiğ), havuç (çiğ), pazı, yeşillik (lahana hariç), alabaş, zeytin, mantar (konserve), patates (beyaz ve tatlı), yaban havucu, turşu, kabak, rutabaga, lahana turşusu, ıspanak (pişmiş), kabak (meşe palamudu, balkabağı), domates, domates sosu, domates suyu ve sebze suyu kokteyli
Proteinler	Tavuk, hindi (85 gram), ton balığı, yumurta, salam, karides (tümü 1 ons), tuzsuz fıstık ezmesi (1 yemek kaşığı)	(3 ons porsiyon) İstiridye, sardalya, deniz tarağı, ıstakoz, beyaz balık, somon (ve diğer birçok balık), kıyma, sığır filetosu bifteği (ve diğer birçok sığır eti ürünü), barbunya, siyah fasulye, lacivert fasulye (ve diğer birçok bezelye ve fasulye, porsiyon büyüklüğü 1/2 fincan)
Süt ürünleri	Çedar veya İsviçre peyniri (1 ons), süzme peynir (1/2 fincan)	Süt ve süt ürünleri, ayran, yoğurt
Kabuklu yemişler, tohumlar ve baklagiller	Macadamia fıstığı, ceviz, kaju fıstığı, ceviz, badem, yer fıstığı, susam, ayçiçeği veya kabak çekirdeği, chia tohumu, keten tohumu (tümü 1 ons)	Tofu, mercimek, adzuki fasulyesi, çoğu baklagil, fıstık ezmesi, çoğu kuruyemiş ve çoğu tohum (ayçekirdeği dahil)
Diğer		Düşük sodyumlu çorbaların çoğu, bulyon küpü veya et suyu, potasyum ile yapılan taklit pastırma parçaları, tuz ikameleri veya hafif tuz

başına ortalama 200 mg'dan az, yüksek potasyumlu yiyeceklerde ise 200 mg'dan fazla potasyum bulunur. Düşük potasyumlu diyeti sürdürmek için her yiyeceğin porsiyon boyutlarını ölçülmeli ve her öğünde toplam potasyum miktarı hesaplanmalıdır (örneğin, günde ortalama 2000 mg potasyum). Potasyum kısıt-

lanacaksa, yüksek potasyumlu yiyeceklerden kaçınılması veya çok küçük porsiyonlarda yenmesi gerekir.

Hiperkalemiye Neden Olan İlaçlar

Güncel klinik uygulamada hiperkaleminin en sık (%35-75 oranında) nedeni ilaçlardır.^[108] İlaçlar; trans-

selüler potasyum geçişi veya böbreklerden potasyum atılımı veya potasyum hemostazının bozulmasına yol açarak ya da doğrudan kendileri potasyum sunumunu artırarak hiperkalemiye neden olabilir. İlaç yan etkisine en duyarlı hastalar, böbrek işlev bozukluğu veya böbrek işlev bozukluğuna yatkınlığı olanlardır.^[109]

Kardiyovasküler sistem üzerine etkili ilaçlar arasında hiperkalemiye en sık neden olan RAASi tedavidir ve çeşitli RAASi'lerle hiperkalemi gelişimi farklı bölümlerde tartışılmıştır. RAASi dışında kalan ve kalp hastalarının tedavisinde kullanılan birçok başka ilaç da hiperkalemiye yol açabilir (bkz. Tablo 2).

Transmembran Potasyum Geçişini Etkileyen İlaçlar

Birçok ilaç intrasellüler ve ekstrasellüler sıvılar arasında potasyum geçişini etkileyerek hiperpotasemiye yol açabilir.

Amino asitler: Hayvan ve insan çalışmalarında lisin ve arjinin gibi doğal, epsilon aminokaproik asit gibi sentetik amino asitlerin i.v. kullanımın hiperkalemiye yol açtığı gösterilmiştir.^[110]

Beta-blokerler: Sağlıklı insanlarda betablokerler potasyum seviyelerinde 0.3 mEq/L kadar küçük bir yükselmeye yol açsa da, son evre böbrek yetersizliği hastalarında 1.0 mEq/L kadar önemli düzeye varan yükselmeler görülebilir.^[111,112] Beta-blokerlerle hiperkalemi gelişmesinin temel olarak iki mekanizması vardır. İlki, Na⁺-K⁺ ATPaz pompasının baskılanması ve potasyumun hücre içine geri dönüşünün bozulmasıdır. İkincisi ise, sempatik sinir sisteminin baskılanması ile renin salınımının inhibe olması ve potasyumun hücre içine geçişini etkilenmesidir. Seçici olmayan beta-blokerlerin kullanımında, kardiyoselektif beta-blokerlere göre daha belirgin bir yükselme olmaktadır.^[108] Timolol gibi topikal beta-blokerlerle bile hiperkalemi geliştiği saptanmıştır.^[113]

Kalsiyum kanal blokerleri: Diltiazem, verapamil, amlodipin ve benidipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ile ilgili hiperkalemi olguları bildirilmişse de mekanizmanın ne olduğu net değildir ve multifaktöryel olabileceği tahmin edilmektedir. Esas olarak transmembran geçiş üzerindeki etkileri üzerinde durulmaktadır.^[114-116]

Süksametoniyum (Süksinilkolin): Nöromusküler bloker olan bu ilaç, *extra-junctional* asetil kolin reseptörlerinin depolarizasyonu üzerinden transmembran potasyum geçişini bozarak hiperpotasemiye yol açmaktadır. Bu etki doz bağımlıdır.^[117]

Digoksin: Akut ve kronik digoksin toksisitesi, Na⁺-K⁺ ATPaz pompasını baskılayıp potasyumun hücre içine dönüşünü engelleyerek hiperkalemiye yol açabilir.^[118] Normal kan digoksin seviyelerinde bu etki görülmez, ancak böbrek işlevleri ileri derecede bozulmuş veya diyalize giren hastalarda bu durum ölümcül sonuçlara yol açabilir.

Mannitol: İntrakranyal ve intraoküler basınç yükselmelerinde kullanılan mannitol; bikarbonat dilüsyonu yoluyla gelişen asidoz, mannitole bağlı kırmızı kan hücre yıkımında artma ve hiperosmolarite nedeniyle intrasellüler ortamdan ekstrasellüler ortama potasyum geçişini artırarak hiperpotasemiye yol açmaktadır.^[119]

Böbreklerden Potasyum Atılımını Bozan İlaçlar

Böbreklerden potasyum atılımını azaltarak hiperkalemiye neden olan ilaçların başında RAASi gelir. Bu ajanlar dışında, başta NSAİ ilaçlar olmak üzere çeşitli ilaçlar da potasyum atılımını engelleyerek hiperkalemi oluşturabilirler.

Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar: Böbrek hasarı olsun ya da olmasın NSAİ ilaçlar hiperkalemiye yol açabilmektedir.^[120] Bu ilaçlar prostaglandin bağımlı renin salınımını baskılayarak hiporeninemik hipoaldosteronizm benzeri bir duruma yol açarlar. Daha ilk alınan ilaç dozundan başlayarak prostaglandin I2 inhibisyonu ile hiperkalemi geliştirebilirler.^[121] KY veya diyabet gibi eşlik eden hastalığı bulunanlar veya potasyum takviyesi alanlar, potasyum tutucu diüretikler veya ACE-İ kullananlar NSAİ ilaçların hiperkalemik etkisine daha yatkındırlar.^[122] İndometazin yatan hastaların %46'sında hiperkalemi yaptığı bildirilmiştir.^[123] Yine selektif siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörlerinin selektif olmayan NSAİ ilaçlara göre daha fazla hiperkalemiye neden olduğu bildirilmiştir.^[124]

Heparin: Heparin aldosteron üretiminin güçlü bir inhibitörüdür. Adrenal bezde spesifik olarak zona glomerulozada anjiyotensin reseptörlerinin hem sayısı hem de afinitesini azaltarak aldosteron üretimini baskılar.^[125] Heparinin bu etkisi doz bağımlıdır ve tedavinin başlaması ile aldosteron da baskılanmaya başlar. Yükselme tedavinin 1-3. günlerinde görülmeye başlar, maksimum inhibisyon tedavinin 4.-6. gününde gözlenir ve tedavinin sonlandırılmasından 24 saat sonra normale döner.^[126] Heparin aracılığı ile ortaya çıkan hiperkalemi heparin ile tedavi edilen olguların yaklaşık %7-8'inde izlenmektedir.

Kalsinörin inhibitörleri: Transplant alıcılarında immünsupresif tedavi için kullanılan kalsinörin

inhibitörleriyle (siklosporin ve takrolimus) %44-73 olguda hafif ve orta düzeyde hiperkalemi saptanabilir. Hipoaldosteronizmin indüksiyonu, toplayıcı tübüllerde potasyum sekresyonunu inhibe eden bazolateral Na-K ATP az pompasının inhibisyonu ve intrasellüler bölgeden ekstrasellüler alana potasyum kaçıışı muhtemel mekanizmalardır.^[127,128]

Aldosteronun Etkilerine Direnç Oluşturan İlaçlar

Aldosteron antagonistleri, böbreklerin distal tübülleri ve toplayıcı kanallarında mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak aldosteronun bağlanmasını ve etkisini önlerler. MRA'lar ve potasyum tutucu diüretiklerin yanı sıra başka ilaçlar da bu bölgede aldosteronun etkilerine direnç oluşturabilirler.

Trimetoprim: Trimetoprim, amilorid gibi distal nefronlarda epitelyal sodyum kanalının inhibisyonu ile potasyum atılımını engelleyerek hiperpotasemiye yol açan bir ilaçtır. Ayrıca toplayıcı tübüllerin bazolateral membranında Na-K ATP az pompasını da inhibe ederek hiperpotasemiye katkıda bulunabilir.^[114]

Pentamidin: Pentamidin, trimetoprim ve amilorid ile benzer etkileri olan bir antifungal ajandır ve yüksek dozlarda antikaliüretik etkileri de ortaya çıkmaktadır.^[114]

Potasyum İçeren Ajanlar

Potasyum içeren ilaçlar arasında en bilindik örnekler; potasyum tuzları, penisilin G ve bekletilmiş kan ürünleridir.

Yukarıda sıraladığımız ajanlar dışında, klinik uygulamada sık kullanılan ve çeşitli mekanizmalarla hiperpotasemiye yol açan ajanlar arasında; amfoterisin B, dabigatran, hidrosikarbamit, magnezyum sülfat, nikorandil, oktreetid, omeprazol, propofol, talidomid ve zoledronik asit yer almaktadır.

Sonuç olarak, birçok ilaç farklı mekanizmalarla hiperkalemiye yol açabilir ve ilaca bağlı hiperkalemi genellikle asemptomatik seyreder. İlaçlarla ilişkili hiperkalemi konusunda tetikte olmak, oluşum mekanizmalarını bilmek ve gerekli durumlarda tedaviyi planlamak çoklu komorbid patolojileri olan KY hastalarında hayati öneme sahiptir.^[114]

HİPERKALEMİNİN ÖNLENMESİ VE POTASYUM BAĞLAYICI AJANLAR

Kalp yetersizliğinde hiperkalemi gelişimi kötü prognoz ile ilişkilidir. Bunun bir nedeni hiperkaleminin oluşturduğu aritmojenik potansiyel ve buna bağ-

lı ani kardiyak ölüm artışıdır. Ancak hiperkalemi; hem ileri KY'ye işaret etmesi, hem de kötü prognoza etkisi olan diğer komorbiditelerle (KBH, DM, yaşlılık) ilişkisi nedeniyle de mortaliteyi artırabilir. ESC-HFA-EORP Kalp Yetersizliği Uzun Dönem kayıt çalışmasındaki analizlerde hiperkalemiye bağlı kardiyovasküler ölüm riskinin istatistiksel önemi, veriler RAASi tedavisinin bırakılmasına göre kontrol edildikten sonra ortadan kalkmaktadır.^[129] Bu sonuç da hiperkaleminin KY'de kötü sonuçlanımlar için doğrudan bir risk faktörü olmaktan çok, RAASi tedavisinin bırakılması nedeniyle bir risk göstergesi olduğunu desteklemektedir. Gerçek dünya pratiğinde de DEF-KY hastalarında tek bir hiperkalemi epizodu bile yarıya yakın hastada maksimum dozda verilen RAASi'lerin, özellikle MRA'nın bırakılmasına veya aşağı yönlü titrasyonuna neden olmaktadır.^[48] Daha da önemlisi bu ilaçlar kesildikten sonra bir daha tekrar başlamamaktadır. KY hastalarında hafif hiperkalemide bile RAASi doz azaltma veya kesme refleksi, hekimlerin önce 'zarar verme' mottosuyla hareket ettiğini ortaya koymaktadır. MRA'ların KY'de olumlu etkilerinin potasyum değeri 6.0 mEq/L'ye kadar devam ettiği EMPHASIS çalışmasında gösterilmiştir.^[75] RAASi kesildiğinde veya doz azaltıldığında KY'nin daha hızlı kötüleşeceği aşıkardır.

Hiperkalemi, hipotansiyon ve böbrek işlevlerinin kötüleşmesiyle birlikte RAAS yolağına etkili ilaçların optimizasyonundaki en önemli engeli oluşturmaktadır. Bu nedenle KY'de hiperkaleminin yönetimi büyük önem arz etmektedir. Ancak hiperkalemi tedavisi komplekstir ve hâlihazırda var olan birkaç tedavi ile sınırlıdır. KY tedavisinin optimizasyonu sırasında hiperkalemi yönetimi için yapılması gerekenler şu maddeler altında sıralanabilir: i) hiperkalemi riskinin yüksek olduğu hastaların tespit edilmesi, ii) potasyumdan zengin içeriği olan gıdaların azaltılması veya yasaklanması, iii) RAASi tedavisi başlamadan önce, titrasyon sırasında ve sonrasında kılavuzlar ışığında düzenli aralıklarla potasyum takibi yapılması, iv) uygun diüretik tedavi başlanması veya dozunun artırılması, v) PBA kullanılması. PBA'lar, RAASi tedavisi devam ederken hiperkalemi yönetiminde çok önemli bir alternatif yaklaşımı oluşturur. PBA'lar potasyumu gastroentestinal sistemde hapsederek dışkı yolu ile atılmasını sağlamaktadır. Eski PBA'lar hiperkaleminin kısa süreli tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Fakat güvenilirlik ve tolerabilite sorunları nedeni ile uzun süreli ve yaygın olarak kullanılamamışlardır. Son zamanlarda tolerabilitesi yüksek ve güvenilir olan yeni PBA'ların

kullanıma girmesi, bu ajanların hiperkalemi kontrolü ve optimal RAASİ tedavisinin idamesinde önemli rol üstleneceğini göstermektedir.^[63,130]

Eski Potasyum Bağlayıcı Ajanlar

Potasyumun büyük bir kısmı böbrek yoluyla, sadece %5-10'luk bir kısmı bağırsaklardan kolon yoluyla atılmaktadır. Sodyum polistiren sülfonat (SPS) (Kayexalate) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alan (1958) ilk PBA'dır. Diğer bir eski PBA, kalsiyum polistiren sülfonat (KPS)'dir. Her ikisi de uzun zamandır kullanımda olmalarına rağmen, uzun dönem kullanımda güvenilirliklerini, tolerabilitelelerini ve etkililiklerini test eden yeterli büyüklükte randomize çalışma yapılmamıştır. Çünkü 1962 öncesinde FDA'nın bir ilacı onaylaması için etkililiğini ve güvenilirliğini gösteren randomize çalışma olması koşulu yoktu. Bu ilaçlar hiperkalemi tedavisi için genellikle kısa dönem kullanılmışlardır. KBH ve hafif-orta hiperkalemisi olan 33 hastada SPS ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, SPS grubunda 7 günün sonunda normokalemi daha fazla gözlenmiştir.^[131] SPS grubunda mide bulantısı (%25), kabızlık (%37.5), hipokalemi (%18.8), hipokalsemi (%31.2) ve hipomagnesemi (%18.8) izlenmiştir. Bu çalışma kısa süreli bir çalışma olduğu için SPS'nin uzun dönem güvenilirliği hakkında bilgi vermemektedir. Kısa dönem kullanımlardan edinilen deneyimler SPS'nin uzun dönemde GIS yan etkileri nedeni ile tolere edilmelerinin zorluğuna, etki başlangıç zamanının kararsızlığına ve potasyum düşürücü etkilerinin öngörülemez olmasına işaret etmektedir.^[132] Ayrıca, SPS'nin kullanımı potasyumu sodyum ile değiştirdiği için KY hastalarında sodyum fazlalığı ve hacim genişlemesi yapabileceği unutulmamalıdır. Kolon nekrozu yapabildiğine ilişkin olgu bildirimleri yayınlanmıştır.^[133] Bu yönde biriken kanıtlar neticesinde, 2009'da FDA SPS için siyah-kutu yayınlara SPS'nin kolon nekrozuna neden olabileceği uyarısında bulunmuştur.

SPS 15 g/60 mL süspansiyon olarak satılmaktadır. Günde 1-3 kez 15 g dozunda verilir. Yan etkileri ağırlıklı olarak GIS ile ilgilidir. Kabızlık, mide bulantısı, kusma, hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnesemi sık görülen yan etkiler arasındadır. Her 1 g'ı 100 mg sodyum içerir ve KY hastalarında hacim genişlemesine dikkat edilmelidir. Sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte GIS'de ülserasyon veya nekrozu yapabildiği bildirilmiştir. Yedi günün üzerinde kullanımına dair bilgi yoktur. Diğer ağızdan alınan ilaçlar, SPS'den 3 saat önce veya sonra alınmalıdır.

SPS ve KPS'in kullanımındaki bu kısıtlılıklar uzun dönem kullanılabilirlik daha güvenli ve daha etkili yeni PBA'ların geliştirilmesine neden olmuştur. Yeni kullanıma giren iki PBA mevcuttur. Bunlardan bir tanesi GIS'te potasyumu kalsiyum ile değiştiren patiromer, diğeri de sodyum ve hidrojenle değiştiren sodyum zirkonyum siklosilikat'dır (ZS) (Tablo 8). Her ikisi de RAASİ tedavisi altında hiperkalemi gelişen hastaların tedavisinde hem FDA, hem de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onay almışlardır.

Patiromer

Patiromer distal kolonda potasyumu kalsiyum ile değiştirerek potasyum düşürücü etkide bulunan emilmeyen, organik bir polimerdir. PEARL-HF (*Evaluation of Patiromer in Heart Failure Patients*), 120 KY hastasında patiromerin etkililiğinin araştırıldığı çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmadır. KBH (GFH <60 ml/dk) veya son 6 ayda hiperkalemi nedeni ile RAASİ veya beta-bloker tedavisinin kesilme öyüsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.^[134] Tüm hastalara spironolakton 25 mg başlanmış ve 15. günde eğer potasyum <5.1 mEq/L ise 50 mg'a çıkarılmıştır. Dört haftalık tedavinin sonunda patiromer plaseboya göre potasyumu daha fazla düşürerek orta veya ciddi hiperkalemi (>5.5 mEq/L) insidansını azaltmıştır (orta veya ciddi hiperkalemi insidansı patiromer grubunda %7.3, plasebo grubunda %24.5, p=0.015). Aynı zamanda patiromer daha fazla hastada spironolakton'un 50 mg/gün doz titrasyonuna olanak sağlamıştır (%91'e karşı %74). Çalışma boyunca patiromer iyi tolere edilmiştir. Hipokalemi (<3.5 mEq/L) patiromer kullanan hastaların %6'sında gelişirken plasebo grubunda gözlenmemiştir (p=0.094). Hipomagnesemi (<1.8 mg/dL) patiromer alanların %24'ünde gözlenirken, plasebo grubunda %2 gözlenmiştir (p=0.001). PEARL-HF çalışması, özellikle hiperkalemi riski yüksek olan hasta popülasyonunda MRA kullanım oranını artırması açısından önem arz etmektedir. AMETHYST-DN (*Patiromer in the Treatment of Hyperkalaemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy*) faz II çalışması; 304 hipertansiyon, tip II DM ve KBH (GFH 15-60 mL/dk) olan ve aynı zamanda RAASİ tedavi optimizasyonu sırasında hiperkalemi gelişen hastalarda patiromerin uzun dönem etkisini araştıran çok merkezli, randomize, açık etiketli doz karşılaştırma çalışmasıdır.^[135] Bu çalışmada hastalar potasyum seviyelerine göre hafif ve orta hiperkalemi gruplarına ayrılmıştır. Hafif hiperkalemi grubuna patiromer 4.2, 8.4 veya 12.6 gr günde 2 kez, orta hi-

Tablo 8. Potasyum bağlayıcı ajanlar

	Sodyum polistiren sülfonat	Patiromer	Sodyum zirkonyum siklosilikat
Onay (FDA)	1958	2015	2018
Mekanizma	Spesifik olmayan (kalsiyum ve magnezyumu da bağlar) sodyum ile potasyum değiştirici reçine	Spesifik olmayan (magnezyumu da bağlar) kalsiyum ile potasyum değiştirici reçine	Spesifik olarak sodyum ve hidrojen ile potasyum değiştirici reçine
Etki bölgesi	Kolon	Distal kolon	Tüm GİS
Etki başlangıcı	Belirsiz	4-7 saat	1 saat
Normokalemi için gereken zaman	Belirsiz	Hiperkalemi ciddiyetine göre en erken 7 gün	%84 hasta 24 saat içinde normokalemik
Kullanım	Günde 3-4 kez 15 g	Günde 1 kez 8,4 g	Günde 3 kez 10 g (48 saat); Günde 1 kez 5-10 g
İlaç-ilaç etkileşimi	Diğer ilaçlar SPS'den 3 saat önce veya 3 saat sonra alınmalıdır.	Diğer ilaçlar patiromer'den 3 saat önce veya 3 saat sonra alınmalıdır.	Diğer ilaçlar ZS'den 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.
Güvenlik/tolerabilite	Anoreksi, kabızlık, diyare, bağırsak nekrozu, hacim fazlalığı, elektrolit dengesizliği	İyi tolere edilir fakat hipomagnesemi ve hafif GİS yan etkileri gelişebilir.	İyi tolere edilir fakat ödem ve hafif GİS yan etkileri gelişebilir

GİS: gastroentestinal sistem; SPS: sodyum polistiren sülfonat; ZS: sodyum zirkonyum siklosilikat.

perkalemi grubunda 8.4, 12.6 veya 16.8 gr günde 2 kez başlanmış ve potasyum <5.0 mEq/L olana kadar titre edilmiştir. İlk 4 haftada hem hafif hem de orta hiperkalemi grubunda patiromer potasyumda önemli azalma sağlamıştır (-0.47 ve -0.92). Devamında 4-52 haftalık idame fazında, her ay bakılan potasyumda önemli azalmanın devam ettiği izlenmiştir. Hipopotasemi (<3.5 mEq/L) 17 hastada gelişirken (%5.6), hipomagnesemi %7.2 ve kabızlık %4.6 hastada gelişmiştir. Takipte elektrolit dengesizliğinin kardiyak aritmi insidansını artırmadığı raporlanmıştır. Bu çalışmanın RAASi alan ve KY olan alt grubunda patiromer hem bazalde hafif hiperkalemi (5.0-5.5 mEq/L) ve tüm hastalar RAASi üzerine 50 mg'a kadar MRA aldı ve hem de orta hiperkalemi (5.5-6.0 mEq/L) olanlarda normokalemi sağlamayı başarmış ve 52 hafta boyunca iyi tolere edilmiştir. OPAL-HK (*Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAASi*) faz III çalışmasında, 243 KBH olan (GFH 15-60 mL/dk), aynı zamanda RAASi tedavisi alan ve potasyum seviyesi 5.1-6.5 mEq/L olan hastalarda patiromerin etkisi araştırılmıştır.¹³⁶¹ Çalışmada 102 hastada KY mevcuttur. Çalışmanın ilk fazı olan 4 haftalık periyotda hastalara tek kör olarak 4.2 veya 8.4 gr günde 2 kez patiromer verilmiştir. II. faz olan çekilme fazında, normokalemi sağlanan hastaların bir grubunda

patiromere devam edilirken, diğer grubuna plasebo verilmiştir. Bu çalışmanın 1. fazında 4 haftanın sonunda patiromer potasyum seviyelerini -1,1 mEq/L düşürmeyi başarmıştır. Çekilme fazında hiperkalemi tekrarı plasebo grubunda patiromere devam edenlere göre 4 kat fazla olmuştur (%60'a karşı %15, p<0.001). Hiperkalemiye bağlı RAASi tedavisi kesilmesi veya doz azaltılması patiromer alanlarda %16 iken, plasebo kolunda %62 idi (p<0.001). Patiromer grubunda gözlenen en sık yan etki kabızlık olmuştur (%11). Hipokalemi (<3.8 mEq/L) patiromer grubunda %3 gözlenirken, plasebo grubunda %2 gözlenmiştir. Hipomagnesemi %3 hastada gelişmiştir. AMBER (*Spirolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease*) çalışmasında ise dirençli hipertansiyon ve KBH'sı olan hastalarda patiromer plaseboya göre 12. haftanın sonunda daha fazla hastanın hiperkalemi gelişmeden spironolaktone devam etmesini sağladı (%86'ya karşı %66, p<0.0001).¹³⁷¹ PEARL-HF ve AMBER çalışmaları, patiromerin MRA tedavisinin idamesi ve yukarı yönlü titasyonunu kolaylaştırdığını göstermesi açısından KY tedavi optimizasyonunda yeni PBA'ların kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Patiromer'in 8.4 gr, 16.8 gr ve 25.2 gr/paket, toz halinde formülasyonları bulunmaktadır. Su ile karıştırılarak alınması önerilir. Başlangıç dozu 8.4 gr/gün, günde 1 kezdir. Diğer ağız yolu ile alınacak

ilaçların Patiromer almadan 3 saat önce veya 3 saat sonrasında alınması önerilir. Sık yan etkileri arasında kabızlık (%7.2), hipomagnesemi (%5.3), diyare (%4.8), hipokalemi (%4.7), mide bulantısı (%2.3), karında rahatsızlık (%2) ve gaz (%2) bulunmaktadır. Özellikle distal kolonda magnezyumu da bağlayarak emilimini engellediği için patiromer alan hastaların magnezyum eksikliği açısından ayda bir monitorize edilmesi önerilir.

Sodyum Zirkonyum Siklosilikat (ZS)

Sodyum zirkonyum siklosilikat (ZS) GIS'de potasyumu sodyum ve hidrojen ile seçici olarak değiştirerek fekal yol ile atılmasını sağlayan emilmeyen ve çözünmeyen inorganik kristaldir. HARMONIZE (*Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients With Hyperkalemia*) çalışmasında, hiperkalemisi olan ($\geq 5,1$ mEq/L) ve beraberinde KBH, KY veya diyabeti olan 258 hasta 48 saat boyunca açık etiketli olarak günde 3 kez 10 gr ZS aldı.^[138] Normokalemi elde edilenler (237 hasta) daha sonra ZS 5 gr (45 hasta), 10 gr (51 hasta), 15 gr (56 hasta) veya plaseboya (85 hasta) randomize edilerek 28 gün izlendi. Açık etiket dönemi olan ilk fazda 48 saat içinde serum potasyumu 5.6 mEq/L'den 4.5 mEq/L'ye geriledi (-1.1 mEq/L). Alt gruplara bakıldığında, normokaleminin tüm alt gruplarda (KY, KBH, DM ve RAASi kullanan) sağlandığı gözlemlendi. Normal değerlere düşme için geçen medyan zaman 2.2 saat idi ve %84 hastada 24 saat içinde, %98 hastada 48 saat içinde normokalemi elde edildi. Randomizasyon fazında, birincil sonlanım (8-29 günde normokalemi gelişmesi) ZS 5 gr, 10 gr, 15 gr ve plasebo alan hastalarda sırası ile %80, %90, %94 ve %46'sında gelişti ($p<0.001$). Normokalemiye aktif tedavi alanlarda plaseboya göre çok daha fazla erişilebildi. Advers olaylardan biri olarak ödem; ZS 5 gr, 10 gr, 15 gr ve plasebo alanlarda sırası ile %2, %2, %6 ve %14 oranında gözlemlendi. Ancak ödem gelişmesi ilaca toleransı azaltmadı. İlacın sodyum içermesi ve sodyumun bağırsaktan emilerek hacim genişlemesi yaratması doza bağımlı ödem gelişmesinin açıklaması olabilir. Hipokalemi 10 gr ve 15g ZS alanlarda sırası ile %10 ve %11 gözlenirken, 5 gr alanlarda izlenmedi. Serum magnezyum, fosfat veya bikarbonatında önemli azalma izlenmedi. Daha sonra HARMONİZE çalışmasına katılan bazalde KY ve potasyum yüksekliği ($\geq 5,1$ mEq/L) olan 95 hastada SZ'nin etkileri incelendi.^[130] Aynı büyük çalışmadaki gibi, ZS 48 saatlik düzeltme fazında açık etiketli olarak 10 gr günde 3 kez verildi. Normokalemi elde

edilen 87 hasta (RAASi tedavisi alan 60 hasta buna dahildir) daha sonra 5 gr, 10 gr ve 15 gr ZS ve plaseboya randomize edilip 1 ay takip edildi. ZS başlanan hastaların %93'ünde RAASi dozu ayarlamadan, 48 saat içinde normokalemi sağlanabildi. RAASi dozu sabit tutulmasına rağmen, ZS tüm dozlarında 8-29 gün sonunda plaseboya göre normokalemiyi daha fazla korudu (%83, %89, %92'ye karşı %40). ZS'nin yan etki profili ana çalışmadaki gibiydi. Çalışmanın 11 aylık uzatma fazında 123 hasta 337 gün takip edildi.^[139] Birincil sonlanım olan 11 ayın sonunda potasyum <5.1 mEq/L, ZS alan hastaların %88,3'ünde izlenirken, ikincil sonlanım olan potasyum <5.5 mEq/L olan hasta oranı %100 idi. Sonuçta bu uzatma çalışması, ZS'nin 1 yıla kadar verilebildiği ve normokalemiyi güvenlik sorunu yaratmadan 1 yıla kadar sürdürülebildiğini göstermiş oldu.

DIALIZE (*A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia*) çalışmasında, haftada 3 kez diyalize giren ve prediyaliz hiperkalemisi bulunan 193 hasta ZS (diyalize girmediği günlerde 5-15 g) veya plaseboya randomize edildi.^[140] İlk 4 haftada potasyum seviyesi 4.0-5.0 mEq/L olana kadar ZS dozu titre edildi. Sonraki 4 haftada stabil doz idame edildi ve 2 hafta daha hastalar takip edildi. Çalışmanın sonunda potasyum seviyesi 4.0-5.0 mEq/L arasında olan hasta oranı ZS grubunda daha fazla idi (%41.2'e karşı %1). Ciddi yan etki açısından her iki grup arasında fark bulunmadı (%7'e karşı %8).

Sodyum zirkonyum siklosilikat, 5 g ve 10 gr toz paket şeklinde bulunur. 15 gr'lık doz Avrupa'da Kısa Ürün Bilgisinde (KÜB) önerilmemektedir. ZS 45 ml'lik su ile karıştırılarak verilir. Hiperkalemi tedavisinde başlangıçta 48 saat boyunca günde 3 kez 10 gr yükleme (normokalemi sağlanana kadar) ve sonrasında 5-10 gr idame tedavi şeklinde verilir. Diğer ağızdan verilecek ilaçların ZS'den 2 saat önce veya sonra verilmesi önerilir. Yan etkileri arasında ödem (%4-15) ve hipokalemi (%4.1) vardır. Her 5 gr ZS 400 mg sodyum içerir ki bu değer Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği sodyumun %20'sine eşdeğerdir. Ödem riski, özellikle 15 gr ile yapılan idame tedavisinde bulunmaktadır ve bu nedenle idamede 15 gr çok fazla önerilmemektedir. Bu nedenle ZS yüksek dozlarda verilecekse KY hastalarında hacim durumu takip edilmeli ve gerekirse beraberinde diüretik verilmeli veya diüretik dozu ayarlanmalıdır.

Yeni Potasyum Bağlayıcı Ajanların Gelecekte Potansiyel Kullanım Alanları ve Klinik Çalışmaları

Bugüne kadar yapılan çalışmaların ışığında, yeni PBA'ların hiperkalemi tedavisinde etkili, tolere edilebilir, cevabı öngörülebilir ve uzun dönem kullanımında (bir yıl) güvenilir oldukları söylenebilir. Söz konusu olumlu özellikleri nedeni ile bu ajanların RAASi tedavisinin yukarı yönlü titrasyonuna ve idame edilmesine kolaylık sağlayabilecekleri düşünülebilir. Bu ajanlar ile hipokalemi riskinin düşük olduğu, ancak bırakıldıktan sonra 'rebound hiperkalemi' geliştiği de bilinmektedir. Nitekim, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kalp Yetersizliği Birliğinin (HFA) 2019'da yayınladığı KY Klinik Pratiğinde Güncelleme uzlaşısı metninde, patiromer ve ZS'nin KY'de KBH olsun veya olmasın hiperkalemi yönetimi için seçilmiş hastalarda MRA ve diğer RAASi tedavisinin daha fazla hastada ve daha yüksek dozlarda kullanılmasını sağlamak için kullanılabileceğini fakat bunun KY'de prognoza olumlu etkisinin olup olmadığını henüz bilinmediği vurgulanmaktadır.^[141] Bu nedenle DEF-KY'de yapılacak klinik çalışmalar sonlanana kadar kesin bir öneri yapılamayacağı da belirtilmektedir. 2021 ACC Kalp Yetersizliğinde Tedavi Optimizasyonu güncellemesinde patiromer ve ZS'nin kılavuzlarca önerilen tedavi optimizasyonunda yardımcı olabileceği ancak henüz klinik sonuçlarına olumlu katkıyı gösteren kanıt olmadığı ve gelecekteki çalışma sonuçlarının bu noktaya açıklık getireceği belirtilmektedir.^[142] Aynı zamanda, maliyet ve polifarmasi ile ilgili endişelerin de bu ilaçların kullanımını kısıtlayabilecek faktörler olabileceğinin altı çizilmektedir. Yeni yayınlanan 2021 ESC kalp yetersizliği kılavuzu genel olarak RAASi tedavisi almakta olan ve potasyum düzeyi >5 mEq/L olan olgularda PBA'ların başlanmasını, yakın potasyum takibinde RAASi tedavisinin optimize edilmesini önermiştir.^[3,5] Başlangıçta potasyum seviyesi normal olup RAASi başlanan ve takipte potasyum >5 mEq/L çıkan olgularda da PBA başlanması gerektiğini vurgulamıştır.

Gelişen klinik deneyim ve gelecekteki çalışmalar; PBA'ların hangi potasyum seviyesinde ve RAASi tedavisi ayarlanmadan önce mi, sonra mı başlanması gerektiğine ışık tutacaktır. Ayrıca PBA'ların başlandıktan sonra ne kadar süre kullanılması gerektiği, hiperkalemi düzeldikten sonra PBA'ların kesilmesi veya sürekli devam ettirilmesi soruları da cevap bekleyen konulardır. KY'de RAASi ile birlikte uzun süreli kullanımda maliyet-etkinlik çalışmaları da henüz

yapılmamıştır. Yeni PBA'ların cevap bekleyen bir başka potansiyel kullanım alanı da MRA'nın hiperkalemi riski nedeni ile kontrendike olduğu ileri evre KBH (GFH <30 mL/dak/m²) olan KY hastalarındaki kullanımınıdır. Çalışmalarda PBA'lar kesildikten sonra tekrarlayan hiperkalemi gelişme ihtimalinin yüksek bulunması nedeni ile bu ajanların devamlı olarak kullanılması gerekecektir. Bu ajanların KY tedavi optimizasyonunda hiperkalemi yönetiminde yaygın ve uzun süreli kullanım önerileri de bütün bu sorulara cevap bulduktan sonra daha net olarak yapılabilecektir. Bu yönde çalışmalar planlanmaya başlamıştır. Bu çalışmalardan bir tanesi, KY tedavisi için RAASi tedavisi alan hastalarda (KBH olsun veya olmasın) hiperkalemi yönetiminde patiromerin araştırıldığı DIAMOND çalışmasıdır. Patiromerin bu amaçla kullanımının KY sonlanım noktalarındaki iyileşmeye etkisi bu çalışmada netleşecektir. PRIORITIZE-HF çalışmasında ise ZS'nin KY hastalarında RAASi kullanımına etkisi araştırılmaktadır. Gelecekte planlanan PBA ile ilgili çalışmalarda yeni RAASi tedavilerinin göz önünde bulundurulması gerekecektir. Yeni RAASi tedavisinde artık ACE-İ ve ARB'nin yerini ARNI almaya başlamıştır. PARADIGM-HF çalışmasında ARNI, MRA kullanan hastalar dahil olmak üzere ciddi hiperkalemi (> 6.0 mEq/L) riskini ACE-İ'ye göre azaltmıştır.^[55] Steroit yapıda olmayan MRA'lar da spironolakton ve eplerenon'un yerini almaya adaydır. Bunlar içinde en çok araştırma yapılan MRA finerenondur. ARTS çalışmasında, KY ve KBH olan hastalarda finerenone (steroit yapıda olmayan MRA) spironolaktona kıyasla hiperkalemi riskini azaltmıştır (%5.3'e karşı %12.7, $p=0.048$).^[143] ARTS-HF (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study*) çalışmasında ise, KY ve KBH veya DM olan hastalarda, hiperkalemi (>5.6 mEq/L) insidansı finerenone ile eplerenon gruplarında benzer bulunmuştur (%4.3).^[144]

KALP YETERSİZLİĞİNDE HIPOKALEMİNİN TANIMI, YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Hipokalemi, plazma K⁺ düzeyinin 3.5 mEq/L'nin altına düşmesi olarak tanımlanır. KY hastalarında hipokalemi prevalansı, hipokaleminin tanımına ve hasta özelliklerine bağlı olarak %19 ile %54 arasında değişmektedir.^[145] Standart KY tedavisi olarak beta-blokerler, ACE-İ ve ARB'lerin kullanılmasından önce yapılan çalışmalarda prevalansın daha yüksek olduğu görülmektedir. Çünkü bu ilaçların tümü serum K⁺ düzeylerini yükselterek hipokalemi gelişme riskini azaltmaktadır. Ayrıca, hastanede yatan hastalarda hi-

pokalemi prevalansı, hastanede yatmayan hastalara göre genellikle daha yüksektir.^[146]

KY'de hipokaleminin ana nedenleri diüretik kullanımı, idrarla K⁺ kaybına neden olan RAAS aktivasyonu ve katekolamin aşırı sekresyonuna neden olan sempatik sinir sistemi aktivasyonudur.^[147] Serum K⁺ düzeyi, plazma renin aktivitesi ve plazma noradrenalin düzeyi ile negatif korelasyon gösterir. KY hastalarında düzeyi yükselen aldosteron sodyum ve su tutulumuna neden olurken böbreklerden K⁺ atılımını artırarak hipokalemiye neden olmaktadır. Artmış katekolamin seviyeleri K⁺u hücre içi bölmeye kaydırarak hipokalemi gelişimine katkıda bulunur.^[145] Bu nedenle nörohormonal aktivasyon, KY'de K⁺ düşüklüğüne belirgin bir şekilde katkıda bulunur. KY'de düşük serum K⁺ seviyeleri, artmış nörohormonal aktivitenin ve hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olabilir.^[148]

KY'nin birçok klinik belirtileri sıvı tutulmasından ve konjesyondan dolayıdır, bu nedenle KY'de ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın konjesyon belirtileri ve bulguları bulunduğu nefes darlığı ve ödemi rahatlatmakta diüretiklerin kullanımı önerilmektedir. Loop ve tiyazid türü diüretikler sırasıyla Henle kulpu ve distal tübüllerde sodyum geri emilimini engelleyerek distal tübüle sodyum sunumunu artırır ve hipovolemi sonucu aldosteron sekresyonunu uyarırlar. Bu etkileri nedeni ile distal tübülde sodyum geri emilimi artarken potasyum ve hidrojen iyon kaybı artmakta ve hipokalemi gelişmektedir.^[149] Daha düşük natriüretik etkinliklerine rağmen, tiyazidler loop diüretiklerden daha sık hipokalemiye yol açar.

K⁺ düzeyi 3 mEq/L'nin altına düşmedikçe, hipokalemi nadiren semptomatiktir. Halsizlik, miyalji ve kas güçsüzlüğü en sık görülen yakınmalardır. Hipokalemiye ait EKG değişiklikleri plazma K⁺ düzeyi ile iyi bir korelasyon göstermez. Erken değişiklikler T dalga amplitüdünde azalmadır. Takiben U dalgası, ST segmenti depresyonu, T dalga negatifleşmesi ve QT intervalinde uzama görülür.^[150] Bu değişiklikler K⁺ seviyesi 2.7 mEq/L'nin altına indiğinde en belirgindir. Hipokaleminin en ciddi sonuçlarından birisi artmış aritmi riskidir.

Hipokalemi, hücrel hiperpolariteye neden olur, istirahat potansiyelini artırır, depolarizasyonu hızlandırır ve otomatiziteyi ve uyarılabilirliği artırır.^[149] Kardiyak repolarizasyon K⁺ iç-akışına dayandığından, hipokalemi aksiyon potansiyelini uzatır ve elektriksel heterojeniteyi yansıtan QT dispersiyonunu artırır.

Hipokalemiye bağlı gelişen bu değişiklikler özellikle yapısal kalp hastalığı olanlarda hayatı tehdit eden aritmilere neden olabilir. KY'de görülen moleküler ve yapısal yeniden şekillenme aritmi riskini artırarak hipokaleminin pro-aritmik etkilerini güçlendirebilir.^[151] Digoksin kullanan hastalarda diüretiklerin neden olduğu hipokaleminin digoksinin aritmojenik etkisini artırdığı bilinmektedir.^[152]

Hipokaleminin olumsuz etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalar hipokaleminin KY'de morbidite ve mortaliteyi artırdığını göstermektedir. K⁺ düzeyi ne kadar düşüğe risk de o kadar yüksektir. Risk, K⁺ düzeyi 4 mEq/L'nin altına inince başlar, 3.5 mEq/L'nin altına indiğinde hızla artar.^[5] Danimarka'dan 19.549 KY hastasını içeren bir çalışmada ölüm riskinin, K⁺ seviyeleri 3.5 mEq/L'nin altında olanlarda K⁺ seviyesi 4.2-4.4 mEq/L olanlara göre 3 kat daha yüksek olduğu görülmüştür.^[36] İspanya'dan 2.164 hastanın dahil edildiği bir kayıt çalışmasında K⁺ seviyesi 3.5 mEq/L altında olanlarla 3.5-5 mEq/L olanlar karşılaştırıldığında ölüm riskinin 2.4 kat arttığı ve hipokaleminin düzeltilmesinden sonra riskin devam etmediği görülmüştür.^[153]

Hipokaleminin olumsuz etkileri klinik çalışmalarla da gösterilmiştir. TOPCAT çalışmasında hipokaleminin (<3.5 mEq/L) ölüm riskini 1.6 kat artırdığı, spironolakton kullananlarda hipokalemi gelişme riskinin azaldığı saptanmıştır.^[154] EMPHASIS-HF çalışmasında başlangıçta K⁺ düzeyi 4 mEq/L'nin altında olan ve plasebo alanlarda KY nedeni ile yeniden hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm riski yüksek bulunurken eplerenon alanlarda böyle bir risk artışı görülmemiştir. Ayrıca eplerenon hipokalemi gelişme riskini azaltmıştır. Araştırmacı tarafından bildirilen hipokalemi sıklığı PARADIGM-HF çalışmasında %3, PARAGON-HF çalışmasında ise %5'in altındadır.^[32,56]

Tiyazidlerin ve loop diüretiklerin aksine, MRA'lar K⁺'un renal atılımını azaltarak, serum K⁺'unu artırır ve hipokaleminin neden olduğu kardiyak aritmi riskini azaltmaktadır. ACE-İ, ARB, MRA ve beta-blokerler, KY'de artmış olan nörohümmoral aktivasyonu azaltarak hipokalemi gelişmesini önleyebilirler.^[145] Dolayısıyla kılavuzların önerdiği tedavinin kullanıldığı KY hastalarında hipokalemi (<3.5 mEq/L) çok yaygın değildir ancak daha yüksek olay oranlarıyla ilişkilidir.^[5] Yapısal kalp hastalığı varlığı ile aritmi riski arasındaki bağlantı düşünüldüğünde KY hastalarında hipokalemiden kaçınmak gerektiği görünmektedir. KY hastalarında, hastanın klinik durumu-

Tablo 9. Kalp yetersizliğinde hipokalemi yönetimi (5)

Serum K ⁺ (mEq/L)	Tedavi Önerisi
<3.5	<ol style="list-style-type: none"> 1.Yeni gelişen EKG değişikliği varsa hastaneye yatır 2. EKG değişikliği yoksa: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Tiyazid diüretiklerini kes (dekonjesyon için loop diüretikleri tercih et) 2.2. Potasyum bağlayıcıları kes 2.3. MRA başla 2.4.MRA alıyorsa dozunu artır 3. ACE-İ/ARB/ARNI dozunu kılavuzun önerdiği hedeflere yükselt 4. K⁺ ve kreatinin düzeyini 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda kontrol et <ol style="list-style-type: none"> 4.1. K⁺ seviyesi normale gelene kadar 4.2. Gerekliyorsa MRA dozunu ayarla 5. Yukardakilere rağmen K⁺ hala düşükse K⁺ takviyesi başla
3.5-3.9	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiyazid diüretiklerini kes (dekonjesyon için loop diüretiklerini tercih et) 2. Potasyum bağlayıcıları kes 3. MRA başla (alıyorsa dozunu artır) 4. ACE-İ/ARB/ARNI dozunu hedef doza yükselt 5. Serum K⁺ ve kreatinin düzeyini 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda kontrol et <ol style="list-style-type: none"> 5.1. K⁺ seviyesi normale gelene kadar 5.2. Gerekliyorsa MRA dozunu ayarla
4-5.5	<ol style="list-style-type: none"> 1.Hasta hedef K⁺ düzeylerine sahiptir. 2. ACE-İ/ARB/ARNI ve MRA başla veya devam et

nu iyileştirmek için övolemi elde etmek önemlidir. Diğer yandan RAAS aktivasyonunu artırmamak için mümkün olduğunda diüretik dozları düşürülmeye çalışmalıdır.

Serum K⁺ düzeyi 3.5 mEq/L'nin altında olması hipokalemi olarak kabul edilse de yapılan bir çalışmada, serum K⁺ düzeyi 4.5 mEq/L'nin altında olan hastalarda hem ani kardiyak ölüm hem de KY progresyonunda artış olduğu gösterilmiştir.^[155] Bu nedenle son yıllarda K⁺ seviyesinin 4 mEq/L'nin altında olması hipokalemi olarak tanımlanmakta, K⁺ seviyesi 3.5-4 mEq/L arası hafif hipokalemi olarak kabul edilmektedir.^[5]

Tedavi

KY'de serum K⁺ seviyelerinin normal aralıkta tutulması amaçlanmalı ve K⁺ düzeyi en az 4 mEq/L olması hedeflenmelidir. Loop diüretikler daha potent diüretik etki göstermelerine karşın tiyazidler loop diüretiklerine göre daha fazla hipokalemiye yol açar. Bu nedenle hipokalemi geliştiğinde öncelikle tiyazidler kesilmeli veya dozu azaltılmalı ve diüretik tedavide loop diüretikleri tercih edilmelidir. Ancak RAAS ak-

tivasyonunun olduğu ve yüksek doz loop diüretikleri kullanan ciddi KY hastalarında yine de hipokalemi gelişme riskinin olduğu unutulmamalıdır.

Hafif hipokalemi, spironolakton veya eplerenon gibi MRA'ların kullanılmasıyla veya dozunun artırılmasıyla düzeltiler.^[5] ACE-İ/ARB/ARNI dozu kılavuzun önerdiği hedeflere yükseltilmelidir.^[5] Bu önlemlere rağmen hipokalemi devam ediyorsa oral K⁺ takviyesi kullanılarak düzeltilmelidir. Hastalarda 1 hafta sonra ve sonraki 3 ay içinde her ay K⁺ ve kreatinin düzeyleri takip edilmelidir. MRA'lar ve/veya K⁺ takviyeleri alan ve KY ile birlikte KBH ve DM bulunan hastalarda hiperkalemiden (K⁺>5.5 mEq/L) kaçınmak için daha yakından izlem yapılmalıdır. Semptomatik KY hastalarına (NYHA sınıf III – IV), övolemiyi sürdürmek için gereken en düşük diüretik dozu verilmelidir. Serum K⁺ seviyeleri sık sık kontrol edilmeli ve 4-5.5 mEq/L arasında tutulmalıdır.^[5]

K⁺ seviyeleri 3 mEq/L'nin altındaysa hayatı tehdit eden aritmi gelişme riskine karşın telemetri ile hastanede takip ve tedavi edilmelidir (Tablo 9). Aşırı volüm yüklenmesi olan DEF-KY hastaları, ventriküler

aritmî gelişimi için daha yüksek risklidirler ve yoğun diüretik tedavi ile bu hastalarda K⁺ düzeyi düşebilir ve aritmî için risk oluşturabilir. Bu hastalarda ritim monitörizasyonu ile birlikte günde birkaç kez K⁺ ölçümü yapılmalıdır.

Ciddi hipokalemisi (<2.5 mEq/L) olanlarda, EKG'de hipokalemiye bağlı değişiklikler varsa veya hipokalemiye bağlı semptom ve fizik muayene bulguları varsa veya hasta oral alamıyorsa i.v. potasyum verilmelidir.^[156] IV potasyum dekstroz içeren sıvının içinde hazırlanmamalıdır. Çünkü dekstroz hücre içine girerken hücre içine potasyum da taşıyarak başlangıçta hipokalemiyi ağırlaştırabilir. Bir litrelik solüsyonda potasyum miktarı 40-60 mEq'ı geçmemelidir. Uygulama hızının saatte 20 mEq ve toplam dozun günde 200 mEq'ı aşmaması önerilir.

Yüksek konsantrasyonların mutlaka santral bir venden uygulanması gerekir. Tedavi sırasında plazma potasyumu sık olarak izlenmeli ve sonraki infüzyon hızı buna göre ayarlanmalıdır. IV K⁺ infüzyonu sırasında sürekli EKG monitörizasyonu gerekir. Tedavinin en önemli yan etkisi hiperkalemidir. K⁺ açığı olan hastalarda magnezyum açığı da olabilir. Magnezyum depolarının doldurulması hipokalemi tedavisini hızlandırır ve ağır hipokalemi olgularında önerilmektedir.

KALP YETERSİZLİĞİNDE HIPERKALEMİ YÖNETİMİ UZLAŞI ÖNERİLERİ

Kalp yetersizliğinde hiperkalemi yönetimine ilişkin uzlaşi önerileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kalp yetersizliğinde hiperkalemi yönetimine ilişkin uzlaşi önerileri

	Hafif hiperkalemi (K ⁺ 5.1-5.4 mEq/L)	Orta hiperkalemi (K ⁺ 5.5-6.0 mEq/L) ¹	Ciddi hiperkalemi (K ⁺ >6.0 mEq/L) ²
KY Tedavisine Başlarken	ACE-İ/ARB/ARNİ: Düşük dozda başlanabilir. MRAlar: Uzman görüşü alarak, düşük dozda ve hasta uyumuna göre yakın takip edilerek tedaviye eklenir.	RAASİ başlanmaz. PBA ile serum K ⁺ düzeyi <5.5 mEq/L'e düşürülebilirse yakın takip ile ARNI/ACE-İ/ARB düşük dozlarda başlanabilir. ³	RAASİ başlanmaz. PBA ile serum K ⁺ düzeyi <5.5 mEq/L'e düşürülebilirse yakın takip ile ARNI/ACE-İ/ARB düşük dozlarda başlanabilir. ³
KY Tedavisi Sırasında Hiperkalemi Gelişirse	<i>Hedef doza erişilmiş hastalar:</i> - RAASİ'ye aynı dozda devam edilir. Rutin takip yeterlidir. ⁴ <i>Hedef doza erişilmemiş hastalar:</i> - RAASİ'ye aynı dozda devam edilir. ⁵ - Potasyumdan zengin diyet veya hiperkalemi ile ilişkili ilaçlardan uzak durulur. - PBA eklenmesi düşünülmelidir. ⁶ PBA ile 48-72 saat ve bir hafta sonra ölçülen K ⁺ ≤5.0 mEq/L'ye düşerse PBA altında doz titrasyonuna devam edilebilir. - PBA başlan(a)namış hastalarda RAASİ'ye aynı dozda yakın izlemle devam edilebilir veya özellikle KBH hastalarında tedaviye (kullanmıyorsa) tiyazid veya loop diüretigi eklenmesi düşünülebilir.	- Tedavi kararı hasta özelliklerine göre verilir. - Diyet ve K ⁺ artırıcı diğer ilaçlar gözden geçirilir. - PBA önerilmelidir. PBA altında kan tahlili 48-72 saat içinde ve 1. haftada tekrarlanır. K ⁺ halen 5.0-6.0 mEq/L ise RAASİ'ye aynı dozda PBA altında yakın takiple devam edilir. K ⁺ <5.0 mEq/L ise RAASİ'yi (yarı doza inildiyse) PBA altında tekrar hedef doza yükseltmek denenebilir. - PBA başlan(a)namış hastalarda RAASİ dozu yarıya indirilir ya da diyabeti veya KBH'sı olan veya K ⁺ düzeyi başlangıca göre anlamlı yükselen hastalarda bir RAASİ (tercihen MRA) kesilir. ⁷	- Tüm RAASİ kesilir. - Diyet ve K ⁺ artırıcı diğer ilaçlar gözden geçirilir. - PBA başlanır. 24 saat içinde K ⁺ düzeyi kontrol edilir. - Serum K ⁺ <5.0 mEq/L olunca RAASİ (MRA dışı) düşük doz ile başlanır. K ⁺ düzeyine göre MRA daha sonra gün aşırı dozlarda tedaviye eklenebilir. - PBA'ya, özellikle hiperkalemi riski yüksek hastalarda ⁸ ve geçici bir nedene bağlı olarak K ⁺ düzeyi yükselmemiş hastalarda devam edilmelidir. - PBA altında RAASİ'yi hedef dozlara yükseltmek denenebilir.

¹Tedavi düzenlemesi yapmadan önce psödohiperkalemi dışlanmalıdır.

²Acil aritmîsî olmayan hastalar

³Hiperkalemi riski daha düşük olduğu için ARNI tercih edilebilir.

⁴Rutin takip: Tedaviye başladıktan ve her doz artımından 1-2 hafta sonra, devamında 4. hafta, 8. hafta ve 12 hafta, 6 ay, 9. ay ve 12. ayda K⁺ ölçülür. Sonra 4 ayda bir ölçümlere devam edilir.

⁵Başlangıç K⁺ düzeyine göre önemli bir artış olduysa veya hastanın takip sorunu varsa MRA dozu azaltılabilir, MRA almıyorsa ARNI/ACE/ARB dozu <50% azaltılabilir.

⁶Özellikle diyabet ve KBH olan, K⁺ düzeyi önemli ölçüde artan veya MRA başlanması planlanan hastalarda PBA eklenmesi akla getirilmelidir.

⁷Hipotansiyon varsa ARNI/ACE/ARB kesilebilir.

⁸Hiperkalemi riski yüksek hastalar: >60 yaş, diyabet, kronik böbrek yetersizliği (glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dk), fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan hastalar

KAYNAKLAR

1. DeFilippis EM, Desai AS. Treatment of hyperkalemia in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:266-74. [\[Crossref\]](#)
2. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-92. [\[Crossref\]](#)
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726. [\[Crossref\]](#)
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-e239.
5. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD et al. Expert consensus document on the management of hyperkalemia in patient with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the working group on cardiovascular pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180-8. [\[Crossref\]](#)
6. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:272-80. [\[Crossref\]](#)
7. Bianchi S, Aucella F, De Nicola L, Genovesi S, Paoletti E, Regolisti G. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2019;32:499-516. [\[Crossref\]](#)
8. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998;158:917-24. [\[Crossref\]](#)
9. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol* 2012;109:1510-3. [\[Crossref\]](#)
10. Betts KA, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, Wu EQ. The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2018;34:971-8. [\[Crossref\]](#)
11. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Garcia-Sanchez R, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with congestive heart failure: occurrence, risk factors, and clinical outcomes: a Danish population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008912. [\[Crossref\]](#)
12. Tromp J, ter Maaten JM, Damman K, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, et al. Serum potassium levels and outcome in acute heart failure (data from the PROTECT and COACH trials). *Am J Cardiol* 2017;119:290-6. [\[Crossref\]](#)
13. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173-84. [\[Crossref\]](#)
14. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:1535-42. [\[Crossref\]](#)
15. Damman K, Tang WW, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:853-71. [\[Crossref\]](#)
16. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, Rickli H, Nietlisbach F, Julius B, et al. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients ≥ 60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol* 2012;109:693-8. [\[Crossref\]](#)
17. Schroeder EB, Adams JL, Chonchol M, Nichols GA, O'Connor PJ, Powers JD, et al. Predictors of hyperkalemia and hypokalemia in individuals with diabetes: a classification and regression tree analysis. *J Gen Intern Med* 2020;35:2321-8. [\[Crossref\]](#)
18. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:iii2-iii11. [\[Crossref\]](#)
19. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13. [\[Crossref\]](#)
20. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. [\[Crossref\]](#)
21. Murat S, Kaya H, Çavuşoğlu Y, Yılmaz MB. Hyperkalemia in chronic heart failure with renal dysfunction or diabetes mellitus: results from TREAT HF study. *Turk Kardiyol Dern Arş* 2021;49:198-205. [\[Crossref\]](#)
22. Sarwar C, Papadimitriou L, Pitt B, Pina I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1575-89. [\[Crossref\]](#)
23. Mina C, Ajello L, Di Gesaro G, Falletta C, Clemenza F. Hyperkalemia in heart failure: current treatment and new therapeutic perspectives. *Rev Cardiovasc Med* 2020;21:241-52. [\[Crossref\]](#)
24. Wetmore JB, Yan H, Horne L, Peng Y, Gilbertson DT. Risk of hyperkalemia from renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and factors associated with treatment discontinuities in a real-world population. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:826-39. [\[Crossref\]](#)
25. de Denus S, Tardif JC, White M, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, et al. Quantification of the risk and predictors of hyperkalemia in patients with left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Am Heart J* 2006;152:705-12. [\[Crossref\]](#)
26. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66. [\[Crossref\]](#)

27. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014;7:573-9. [\[Crossref\]](#)
28. The RALES Investigators. 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. [\[Crossref\]](#)
29. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:79-87. [\[Crossref\]](#)
30. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Krum H, Pocock SJ, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1585-93. [\[Crossref\]](#)
31. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1570-7. [\[Crossref\]](#)
32. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. [\[Crossref\]](#)
33. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:950-8. [\[Crossref\]](#)
34. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Alexander Kopp, Peter C Austin, Andreas Laupacis, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51. [\[Crossref\]](#)
35. Krogager ML, Eggers-Kaas L, Aasbjerg K, Mortensen RN, Køber L, Gislason G, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:245-51. [\[Crossref\]](#)
36. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, Eriksen MA, Møller Hansen S, Nielsen BJ, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2017;38:2890-6. [\[Crossref\]](#)
37. Hoss S, Elizur Y, Luria D, Keren A, Lotan C, Gotsman I. Serum potassium levels and outcome in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2016;118:1868-74. [\[Crossref\]](#)
38. Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail* 2019;6:280-90. [\[Crossref\]](#)
39. Formiga F, Chivite D, Corbella X, Conde-Martel A, Arévalo-Lorido JC, Trullàs JC, et al. Influence of potassium levels on one-year outcomes in elderly patients with acute heart failure. *Eur J Intern Med* 2019;60:24-30. [\[Crossref\]](#)
40. Miró Ò, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:698-705. [\[Crossref\]](#)
41. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, Savarese G, DeVore AD, Carrero JJ, et al. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1390-8. [\[Crossref\]](#)
42. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodí V, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation* 2018;137:1320-30. [\[Crossref\]](#)
43. Palaka E, Grandy S, Darlington O, McEwan P, van Doornewaard A. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: a systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13421. [\[Crossref\]](#)
44. Muhlestein JB, Kammerer J, Bair TL, Knowlton KU, Le VT, Anderson JL, et al. Frequency and clinical impact of hyperkalemia within a large, modern, real-world heart failure population. *ESC Heart Fail* 2021;8:691-6. [\[Crossref\]](#)
45. Martens P, Kooij J, Maessen L, Dauw J, Dupont M, Mullens W. The importance of developing hyperkalemia in heart failure during long-term follow-up. *Acta Cardiol* 2020;8:1-9. [\[Crossref\]](#)
46. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-8. [\[Crossref\]](#)
47. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8. [\[Crossref\]](#)
48. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015;21:S212-20.
49. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med* 2007;46:823-9. [\[Crossref\]](#)
50. Kifor I, Moore TJ, Fallo F, Sperling E, Chiou CY, Menachery A, et al. Potassium-stimulated angiotensin release from superfused adrenal capsules and enzymatically dispersed cells of the zona glomerulosa. *Endocrinology* 1991;129:823-31. [\[Crossref\]](#)
51. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, Pitt B, Wagenpfeil S, Böhm M. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: a meta-analysis. *Am Heart J* 2017;188:99-108. [\[Crossref\]](#)
52. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59. [\[Crossref\]](#)
53. Michel A, Martín-Pérez M, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Risk factors for hyperkalemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control

- study in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2015;17:205-13. [\[Crossref\]](#)
54. Bœuf-Gibot S, Pereira B, Imbert J, Kerroum H, Menini T, Lafarge E, et al. Benefits and adverse effects of ACE inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:321-9. [\[Crossref\]](#)
 55. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced risk of hyperkalaemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiology* 2017;2:79-85. [\[Crossref\]](#)
 56. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20. [\[Crossref\]](#)
 57. Zhang H, Huang T, Shen W, Xu X, Yang P, Zhu D, et al. Efficacy and safety of sacubitril-valsartan in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *ESC Heart Fail* 2020;7:3841-50. [\[Crossref\]](#)
 58. Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, Graham J, van Walraven C, Burns KD. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med* 2002;112:110-4. [\[Crossref\]](#)
 59. Panese S, Martín RS, Virginillo M, Litardo M, Siga E, Arizurieta E, et al. Mechanism of enhanced transcellular potassium-secretion in man with chronic renal failure. *Kidney Int* 1987;31:1377-82. [\[Crossref\]](#)
 60. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 2000;58:2084-92. [\[Crossref\]](#)
 61. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:845-9. [\[Crossref\]](#)
 62. Cooper LB, Hammill BG, Peterson ED, Pitt B, Maciejewski ML, Curtis LH, et al. Consistency of laboratory monitoring during initiation of mineralocorticoid receptor antagonist therapy in patients with heart failure. *JAMA* 2015;314:1973-5. [\[Crossref\]](#)
 63. Zannad F, Ferreira JP, Pitt B. Potassium binders for the prevention of hyperkalaemia in heart failure patients: implementation issues and future developments. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:A55-60. [\[Crossref\]](#)
 64. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlström U, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1326-34. [\[Crossref\]](#)
 65. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail* 2016;18:514-22. [\[Crossref\]](#)
 66. Wei L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, Macdonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010;340:c1768. [\[Crossref\]](#)
 67. Oğuz EG, Gül CB, Yıldırım T, Bakır EA, Turgutalp K, Tokgöz K, et al. Hiperpotasemisi Olan Hastanın Yönetimi - Türk Nefroloji Derneği Uzman Görüşü Raporu. https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/TND_Hiperpotasemi_Yonetimi_Raporu_2021.pdf.
 68. Andrassy KM. Comments on "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease". *Kidney Int* 2013;84:622-3. [\[Crossref\]](#)
 69. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018;138:929-44. [\[Crossref\]](#)
 70. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017;38:1883-90. [\[Crossref\]](#)
 71. Yancy CW, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC* 2017;70:776-803. [\[Crossref\]](#)
 72. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33:1342-433. [\[Crossref\]](#)
 73. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92. [\[Crossref\]](#)
 74. 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. [\[Crossref\]](#)
 75. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014;7:51-8. [\[Crossref\]](#)
 76. Serenelli M, Jackson A, Dewan P, Jhund PS, Petrie MC, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists, blood pressure, and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2020;8:188-98. [\[Crossref\]](#)
 77. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, Desai AS, Rouleau JL, Zile MR, et al. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2056-64. [\[Crossref\]](#)
 78. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. [\[Crossref\]](#)
 79. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24. [\[Crossref\]](#)
 80. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:653-62. [\[Crossref\]](#)
 81. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, Rumjon A, Simmonds S, Fletcher-Rogers J, et al. Prevalence and factors associat-

- ed with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1234-41. [\[Crossref\]](#)
82. De Strihou CVY. Potassium homeostasis in renal failure. *Kidney international* 1977;11:491-504. [\[Crossref\]](#)
 83. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international* 2020;97:42-61. [\[Crossref\]](#)
 84. Mount DB. Treatment and prevention of hyperkalemia in adults. Sterns RH, (Ed) Forman JP (Deputy Ed). 2021. Available at www.uptodate.com.
 85. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, Usvyat LA, Weiner DE, Maddux FW, et al. Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017;69:266-77. [\[Crossref\]](#)
 86. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:762-9. [\[Crossref\]](#)
 87. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease and/or diabetes. *Am J Nephrol* 2017;46:213-21. [\[Crossref\]](#)
 88. Ickowicz E. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-46. [\[Crossref\]](#)
 89. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:1-150.
 90. Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, McArthur E, Roshanov PS, Fink JC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1145-54. [\[Crossref\]](#)
 91. Cheng A, Association CD. Clinical Practice Guidelines: Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2013;37:S1-S3. [\[Crossref\]](#)
 92. Freeman K, Feldman JA, Mitchell P, Donovan J, Dyer KS, Eliseo L, et al. Effects of presentation and electrocardiogram on time to treatment of hyperkalemia. *Acad Emerg Med* 2008;15: 239-49. [\[Crossref\]](#)
 93. Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders—clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation* 2006;70:10-25. [\[Crossref\]](#)
 94. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 2008;36:3246-51. [\[Crossref\]](#)
 95. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int* 2016;89:546-54. [\[Crossref\]](#)
 96. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, Tsoi K, Tonelli M, Clase CM. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005:CD003235. [\[Crossref\]](#)
 97. Potura E, Lindner G, Biesenbach P, Funk GC, Reiterer C, Kabon B, et al. An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2015;120:123-9. [\[Crossref\]](#)
 98. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, Hollenberg SM, Peacock WF, Emmettv M, et al. Emergency management of severe hyperkalemia: guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res* 2016;113:585-91. [\[Crossref\]](#)
 99. National Kidney Foundation of America. Potassium and Your CKD Diet. Available at <https://www.kidney.org/atoz/content/potassium>.
 100. Juraschek SP, Miller ER, Weaver CM, Appel LJ. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2841-8. [\[Crossref\]](#)
 101. St-Jules D, Goldfarb DS, Sevick MA. Nutrient non-equivalence: does restricting high-potassium plant foods help to prevent hyperkalemia in hemodialysis patients? *J Ren Nutr* 2016;26:282-7. [\[Crossref\]](#)
 102. Picard K. Potassium additives and bioavailability: are we missing something in hyperkalemia management? *J Ren Nutr* 2019;29:350-3. [\[Crossref\]](#)
 103. Chauveau P, Aparicio M, Bellizzi V, Campbell K, Hong X, Johansson L, et al. Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2017;33:725-35. [\[Crossref\]](#)
 104. Clegg DJ, Headley SA, Germain MJ. Impact of dietary potassium restrictions in CKD on clinical outcomes: benefits of a plant-based diet. *Kidney Med* 2020;2:476-87. [\[Crossref\]](#)
 105. Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R, Cooke J. Plant-dominant low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease. *Nutrients* 2020;12:1931. [\[Crossref\]](#)
 106. Cases A, Cigarrán-Guldrís S, Mas S, Gonzalez-Parra E. Vegetable-based diets for chronic kidney disease? It is time to reconsider. *Nutrients* 2019;11:1263. [\[Crossref\]](#)
 107. Patient education: low-potassium diet (Beyond the Basics). Available at <https://www.uptodate.com/contents/low-potassium-diet-beyond-the-basics>
 108. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000;109:307-14. [\[Crossref\]](#)
 109. Salem CB, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf* 2014;37:677-92. [\[Crossref\]](#)
 110. Banerjee A, Stoica C, Walia A. Acute hyperkalemia as a complication of intravenous therapy with epsilon-amino-caproic acid. *J Clin Anesth* 2011;23:565-8. [\[Crossref\]](#)
 111. Sica DA. Antihypertensive therapy and its effects on potassium homeostasis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:67-73. [\[Crossref\]](#)
 112. Bethune DW, McKay R. Paradoxical changes in serum-potassium during cardiopulmonary bypass in association with noncardioselective beta blockade. *Lancet* 1978;2:380. [\[Crossref\]](#)
 113. Swenson ER. Severe hyperkalemia as a complication of timolol, a topically applied beta-adrenergic antagonist. *Arch Intern Med* 1986;146:1220-1. [\[Crossref\]](#)
 114. Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypokalaemia. *Curr Drug Saf* 2009;4:55-61. [\[Crossref\]](#)
 115. Rasmussen L, Husted SE, Johnsen SP. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1038-40. [\[Crossref\]](#)

116. Imamura T, Matsuura Y, Nagoshi T, Ishikawa T, Date H, Kita T, et al. Hyperkalemia induced by the calcium channel blocker, benidipine. *Intern Med* 2003;42:503-6. [\[Crossref\]](#)
117. Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006;104:158-69. [\[Crossref\]](#)
118. Papadakis MA, Wexman MP, Fraser C, Sedlacek SM. Hyperkalemia complicating digoxin toxicity in a patient with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1985;5:64-6. [\[Crossref\]](#)
119. Sharma J, Salhotra R. Mannitol-induced intraoperative hyperkalemia, a little-known clinical entity. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:546-7. [\[Crossref\]](#)
120. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:669-81. [\[Crossref\]](#)
121. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. *Am J Kidney Dis* 1996;28:S56-62. [\[Crossref\]](#)
122. Preston RA, Hirsh MM, Oster MD Jr, Oster HM. University of Miami Division of Clinical Pharmacology therapeutic rounds: drug-induced hyperkalemia. *Am J Ther* 1998;5:125-32. [\[Crossref\]](#)
123. Zimran A, Kramer M, Plaskin M, Hershko C. Incidence of hyperkalemia induced by indomethacin in a hospital population. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:107-8. [\[Crossref\]](#)
124. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock S, Brater DC, Murray MD. Risk of hyperkalemia associated with selective COX-2 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1194-8. [\[Crossref\]](#)
125. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995;98:575-86. [\[Crossref\]](#)
126. Bhaskar B, Fraser JF, Mullaney D. Lest we forget: heparin induced hyperkalemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:106-9. [\[Crossref\]](#)
127. Rangel EB. The metabolic and toxicological considerations for immunosuppressive drugs used during pancreas transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:1531-48. [\[Crossref\]](#)
128. Caliskan Y, Kalayoglu-Besisik S, Sargin D, Ecdar T. Cyclosporine-associated hyperkalemia: report of four allogeneic blood stem-cell transplant cases. *Transplantation* 2003;75:1069-72. [\[Crossref\]](#)
129. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, et al. Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1378-89. [\[Crossref\]](#)
130. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050-6. [\[Crossref\]](#)
131. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, Handfield K, Desforges K, Bell R, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:213642. [\[Crossref\]](#)
132. Pitt B, Bakris GL. New potassium binders for the treatment of hyperkalemia: current data and opportunities for the future. *Hypertension* 2015;66:731-8. [\[Crossref\]](#)
133. Pitt B, Rossignol P. Potassium lowering agents: recommendations for physician and patient education, treatment reappraisal, and serial monitoring of potassium in patients with chronic hyperkalemia. *Pharmacol Res* 2017;118:2-4. [\[Crossref\]](#)
134. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820-8. [\[Crossref\]](#)
135. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151-61. [\[Crossref\]](#)
136. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Staviv Y, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057-1065. [\[Crossref\]](#)
137. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540-50. [\[Crossref\]](#)
138. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2223-33. [\[Crossref\]](#)
139. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Singh B, Packham DK, Al-Shurbaji A, et al. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for treatment of hyperkalemia: an 11-month open-label extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol* 2019;50:473-80. [\[Crossref\]](#)
140. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1723-33. [\[Crossref\]](#)
141. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169-86. [\[Crossref\]](#)
142. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772-810. [\[Crossref\]](#)
143. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94- 8862

- in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2013;34:2453-63. [\[Crossref\]](#)
144. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghiu M, Kober L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016;37:2105-14. [\[Crossref\]](#)
145. Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia-induced arrhythmias and heart failure: new insights and implications for therapy. *Front Physiol* 2018;9:1500. [\[Crossref\]](#)
146. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:75-84. [\[Crossref\]](#)
147. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994;128:564-74. [\[Crossref\]](#)
148. Williams GH. Aldosterone and heart failure: the rest of the story. *Heart Fail Rev* 2005;10:5-6. [\[Crossref\]](#)
149. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Jones L, Rysz J, Aronow WS, Banach M. The meaning of hypokalemia in heart failure. *International Journal of Cardiology* 2012;158:12-7. [\[Crossref\]](#)
150. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 2004;27:153-60. [\[Crossref\]](#)
151. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure: from molecules to man (Part I). *Cardiovasc Pathol* 2005;14:1-11. [\[Crossref\]](#)
152. Davidson C, McLachlan MSF, Burkinshaw L, Morgan DB. Effect of long-term diuretic treatment on body-potassium in heart-disease. *Lancet* 1976;2:1044-7. [\[Crossref\]](#)
153. Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodi V, et al. Longterm potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation* 2018;137:1320-30. [\[Crossref\]](#)
154. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Sweitzer NK, Solomon S, Pitt B, et al. Incident hyperkalemia, hypokalemia, and clinical outcomes during spironolactone treatment of heart failure with preserved ejection fraction: analysis of the TOPCAT Trial. *J Card Fail* 2018;24:313-20. [\[Crossref\]](#)
155. Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, Waagstein F, White M, Love TE, et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: a propensity matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol* 2008;123:138-46. [\[Crossref\]](#)
156. Viera AJ, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2015;92:487-95.