

# Böbrek işlev bozukluğu veya diyabetin eşlik ettiği kronik kalp yetersizliğinde hiperkalemi: TREAT HF gerçek yaşam verileri

## Hyperkalemia in chronic heart failure with renal dysfunction or diabetes mellitus: Results from the TREAT HF study

Dr. Selda Murat<sup>1</sup> , Dr. Hakkı Kaya<sup>2</sup> , Dr. Yüksel Çavuşoğlu<sup>1</sup> , Dr. Mehmet Birhan Yılmaz<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve diabetes mellitus (DM), kalp yetersizliği (KY) hasta grubunda sık görülen komorbid durumlardır. Hiperkalemi riski KY hastalarında yüksektir ve hastaları optimal KY tedavisinden alıkoymaktadır. Bu çalışmada; gerçek yaşamdaki klinik uygulamada KBH veya DM olan KY hastalarında hiperkalemi prevalansını değerlendirmek amacıyla TREAT HF verileri analiz edildi

**Yöntemler:** TREAT HF, çok merkezli, ulusal, gözlemsel çalışmalar yapan kayıt çalışmasıdır. Bu çalışmada kronik KY tanısı alan 1028 hastanın potasyum ve glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) değeri analiz edildi. Potasyum >5 mEq/L olarak tanımlanan hiperkalemi KBH, DM, ilaç kullanımı ve New York Heart Association'a (NYHA) göre değerlendirildi.

**Bulgular:** Tüm hastaların %14.3'ünde (n=147) hiperkalemi (>5 mEq/L) saptandı. eGFR<60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda hiperkalemi, eGFR≥60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlara göre çok daha yaygındı (sırasıyla %17.7 ve %12 p=0.011). Evre-1 böbrek fonksiyonuna sahip hastaların %10.9'unda (n=23), Evre-2 hastaların %12.6'sında (n=50), Evre-3 hastaların %17.0'ında (n=52) ve Evre 4-5 böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların %19.5'inde (n=22) hiperkalemi saptandı. Hiperkalemi DM'li hastalarda da anlamlı olarak daha yüksekti (%20.5'e karşı %12.3, p=0.001). Ayrıca, eGFR<60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan diyabetik hastalarda hiperkalemi görülme oranı çok daha yüksek saptandı (%25.2). NYHA sınıfı kötüleştikçe hiperkalemi görülme oranı artmaktaydı (NYHA-I: %9.8, NYHA-II: %12.8, NYHA-III: %14.4 ve NYHA-IV: %23.4, p=0.032). Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörü alan Evre 4-5 KBH olan hastalarda, RAAS inhibitörü almayanlara göre daha fazla hastada hiperkalemi saptandı (sırasıyla %23.4 ve %12.5).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları; gerçek yaşamdaki klinik uygulamada, tüm KY olgularının %14.3'ünde, KBH olgularının %17.7'sinde ve DM'li hastaların %20.5'inde hiperkalemi olduğunu göstermektedir. Hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonu veya NYHA sınıfı kötüleştikçe artmakta ve RAAS inhibitörü tedavisi alanlarda daha yüksek bulunmaktadır.

### ABSTRACT

**Objective:** Chronic kidney disease (CKD) and diabetes mellitus (DM) are common comorbidities in heart failure (HF). Patients with HF are at a high risk of hyperkalemia, and are therefore undertreated with respect to disease-modifying therapies. The Turkish Research Team-Heart Failure (TREAT HF) data were analyzed for the evaluation of hyperkalemia in real-life clinical practice in HF patients with CKD or DM.

**Methods:** The TREAT HF is a multicenter, national, observational registry. In this study, potassium levels of 1028 patients with HF were analyzed. Hyperkalemia is defined as blood potassium levels >5 mEq/L and evaluated based on the CKD, DM, HF medications, and New York Heart Association (NYHA) classes.

**Results:** Overall, 14.3% of patients (n=147) were found to have hyperkalemia. Hyperkalemia was more prevalent in patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> than those with eGFR ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (17.7% and 12%, respectively, p=0.010). Hyperkalemia was present in 10.9% (n=23) of patients with stage 1, 12.6% (n=50) with stage 2, 17.0% (n=52) with stage 3, and 19.5% (n=22) with stage 4-5 CKD. Hyperkalemia was higher in patients with DM (20.5% vs 12.3%, p=0.001). Furthermore, hyperkalemia was much higher in patients with DM with eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (25.2%). The rate of hyperkalemia increased across NYHA categories (NYHA-I: 9.8%, NYHA-II: 12.8%, NYHA-III: 14.4%, and NYHA-IV: 23.4%, p=0.030). In patients with stage 4-5 CKD who were receiving renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitor therapy, more patients had hyperkalemia than those not receiving RAAS inhibitor therapy (23.4% and 12.5%, respectively).

**Conclusion:** In clinical practice, 14.3% of all patients with HF, 17.7% of all patients with CKD, and 20.5% of all patients with DM have hyperkalemia. The risk of hyperkalemia increases with advanced stages of CKD or NYHA and the risk is higher in patients receiving RAAS inhibitor therapy.

Geliş tarihi: 04.07.2020 Kabul tarihi: 26.08.2020

Yazışma adresi: Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Tel: +90 0533 233 78 49 e-posta: yukselc@ogu.edu.tr

© 2021 Turkish Society of Cardiology



Hiperkalemi klinik uygulamada sık rastlanan elektrolit bozukluklarından biridir. Serum potasyum ( $K^+$ ) seviyesinin 5.0 mEq/L'den yüksek olması olarak tanımlanır.<sup>[1]</sup> Hiperkaleminin genel popülasyonda görülme oranı %2-3 iken, herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan hastalar arasında %1-10 arasında bildirilmektedir.<sup>[2, 3]</sup> Kalp yetersizliği (KY), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve diyabetes mellitus (DM) gibi klinik durumlar ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü (ARNi) ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörü ve beta bloker (BB) kullanımının veya bu ilaçların kombine uygulamalarının hiperkalemi riskini 2-3 kat artırdığı bildirilmektedir.<sup>[2, 4-8]</sup>

Gözlemsel çalışmalarda KBH olan olgularda bildirilen hiperkalemi prevalansı %1 ile %50 arasındadır. Bildirilen hiperkalemi oranları çalışma için seçilen hasta popülasyonuna, yaşa, glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) kriterine, hiperkaleminin spesifik tanımına ve çalışma popülasyonunun kullandığı medikasyonlara bağlı olarak değişmektedir.<sup>[4, 9-11]</sup> KY hastalarının yaklaşık yarısında KBH (eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) bulunmaktadır. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu KY (DEF-KY) hastalarının değerlendirildiği bir analizde; hastaların %45.5'inde Evre-3 (eGFR 30-<60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ve %9.1'inde Evre 4-5 (eGFR <30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) KBH bulunduğu bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Diğer taraftan kronik KY olgularının %25-35 ve akut KY ile hospitalize edilen olguların %40-45'inde DM komorbid bir durum olarak tespit edilmiştir. DM'li olgularda hem KBH hem de hiperkalemi görülme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir.

TREAT HF verilerinin analiz edildiği bu çalışmada; ülkemizde gerçek yaşamdaki klinik uygulamada, böbrek fonksiyon bozukluğu veya DM'nin eşlik ettiği KY olgularındaki hiperkalemi prevalansı ile New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel kapasite ile kanıtı dayalı KY tedavisinin hiperkalemi ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Türk Araştırma Takımı-KY (Turkish Research Team-Heart Failure:TREAT HF), KY hastalarının klinik özelliklerini ve mevcut tedavi yöntemlerini değerlendirmeyi amaçlayan çok merkezli, ulusal, gözlemsel çalışmalar yapan farklı merkezlerden he-

kimlerin oluşturduğu bir ekiptir. Söz konusu grup içinde 11 merkezden gelen veriler toplanmaktadır (7 üniversite hastanesi ve 4 Eğitim ve Araştırma Hastanesi). Çalışmaya katılmaya istekli ve onamı alınmış olgular dahil edilmiştir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (Etik Kurul No; HNEAH-KAEK-2015/03 HNEAH-KAEK 2015/ KK/03, Tarih; 03/2014).

Bu çalışmada TREAT HF çalışmasına dahil edilen ve  $K^+$  ve eGFR verisi bulunan 1028 kronik KY hastasının  $K^+$  değeri ve eGFR değeri analiz edildi. Hiperkalemi; serum  $K^+$  seviyesi >5 mEq/L olarak tanımlandı. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzu temel alınarak eGFR düzeyine göre; KBH eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olarak tanımlandı ve ayrıca böbrek fonksiyonları eGFR (mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) seviyesine göre; Evre-1 (eGFR  $\geq$ 90), Evre-2 (eGFR 60- <90), Evre-3 (eGFR 30- <60) ve Evre 4-5 (eGFR <30) olarak sınıflandırıldı.<sup>[13]</sup> GFR değeri baz alınarak böbrek fonksiyonlarına göre hiperkalemi görülme oranı değerlendirildi. DM; en az 2 açlık kan şekerinin  $\geq$ 126 mg/dL veya HbA1c  $\geq$ %6.5 olması veya random kan şekerinin  $\geq$ 200 mg/dL olması veya 2 saat tokluk kan şekerinin  $\geq$ 200 mg/dL olması veya daha önce DM tanısı alıp antidiyabetik tedavi altında olması olarak tanımlandı. Hiperkaleminin, DM tanılı hastalarda görülme oranı ve NYHA fonksiyonel sınıfı ile ilişkisi incelendi. Hastaların ACEİ/ARB, BB ve MRA tekli veya kombinasyon şeklinde kullanım oranlarına bakıldı. Hiperkalemi ve eGFR değeri ile ilaç kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildi.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS Windows versiyon 17.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD)

### Kısaltmalar:

ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ARB	Anjiyotensin reseptör blokleri
ARNi	Anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü
BB	Beta bloker
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu KY
DM	Diyabetes mellitus
eGFR	Glomeruler filtrasyon hızı
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY	Kalp yetersizliği
MRA	Minerolokortikoid reseptör antagonisti
NYHA	New York Heart Association
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
TREAT HF	Türk Araştırma Takımı-KY-The Turkish Research Team-Heart Failure (TREAT HF)

programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım koşulunu sağlayan parametreler, iki bağımsız gruba göre karşılaştırıldığına Student t testi kullanıldı, normal dağılım koşulu sağlamayan ve 2 bağımsız gruba göre karşılaştırılan parametreler için de Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik yapıdaki değerlerin karşılaştırılmasında ise Kİ-Kare ( $\chi^2$ ) analizi uygulanarak bağımsızlık kontrolü gerçekleştirildi. Hiperkalemi ile bağımsız olarak ilişkili değişkenleri belirlemek için; önceki analizlerde hiperkalemi ile ilişkili bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilerek *forward stepwise* yöntemi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p \leq 0.05$  kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşları  $64 \pm 13$  yıl, EF  $\%31 \pm 8$ ,  $\%30.2$ 'si ( $n=310$ ) kadın,  $\%69.8$ 'i ( $n=718$ ) erkek toplam 1028 kronik KY tanılı hasta dahil edildi. Olguların  $\%76.7$ 'de ( $n=779$ ) DEF-KY (EF  $< \%40$ ) ve  $\%23.3$ 'ünde ( $n=237$ ) korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (EF  $\geq \%40$ ) tanısı mevcuttu. Hastaların  $\%34$ 'üne HT,  $\%23$ 'üne DM,  $\%19.1$ 'ine kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH),  $\%48.6$ 'sına ise koroner arter hastalığı eşlik ediyordu (Tablo 1). Elektrokardiyografilerinde istirahat kalp hızı  $82 \pm 18$  atım/dk, medyan QRS süresi 110 (60-240) msn idi. Hastaların  $\%75.3$ 'ü normal sinüs ritminde iken  $\%22.9$ 'unda atriyum fibrilasyonu vardı. 847 hasta ( $\%82.6$ ) BB, 739 hasta ( $\%71.9$ ) ACEİ veya ARB, 518 hasta ( $\%50.4$ ) MRA ve 752 hasta ( $\%73.2$ ) ise diüretik kullanıyordu. NYHA fonksiyonel sınıfı tanımlanmış 976 hastanın  $\%13.4$ 'ü ( $n=131$ ) NYHA-I,  $\%45$ 'i ( $n=439$ ) NYHA-II,  $\%36.8$ 'i ( $n=359$ ) NYHA-III ve  $\%4.8$ 'i ( $n=47$ ) NYHA-IV fonksiyonel sınıfında idi. Ortalama hemoglobin seviyesi  $12.7 \pm 2.1$  gr/dL, ortalama sodyum seviyesi  $138 \pm 4.1$  mEq/L, medyan NTproBNP seviyesi ise 1214 (0-35.000) pg/mL idi.

Tüm çalışma popülasyonunda ortalama serum  $K^+$  düzeyi  $4.49 \pm 0.58$  mEq/L, medyan kreatinin seviyesi 1.1 (0.38-6.58) mg/dL ve eGFR  $68 \pm 29$  mL/dk/1.73  $m^2$  idi. Hastaların  $\%20.5$ 'inde ( $n=211$ ) böbrek fonksiyonu Evre-1,  $\%38.7$ 'sinde ( $n=398$ ) Evre-2 iken, Evre-3 KBH olan hasta oranı  $\%29.8$  ( $n=306$ ) ve Evre 4-5 KBH olan hasta oranı ise  $\%11$  ( $n=113$ ) idi. eGFR değeri düştükçe ACEİ/ARB tekli veya ACEİ/ARB ve MRA kombinasyonu alan hasta sayısında azalma mevcut idi (eGFR  $\geq 90$ , eGFR 60-  $< 90$ , eGFR 30-

**Tablo 1. Hastalar ile ilgili karakteristik bulgular**

	Hasta popülasyonu (n=1028)
Yaş (yıl)	$64 \pm 13$
Cinsiyet	
Kadın, n (%)	310 (30.2)
Erkek, n (%)	718 (69.8)
Boy (cm)	$166 \pm 8.5$
Ağırlık (kg)	$75 \pm 14.4$
Hipertansiyon, n (%)	349 (34)
Diyabetes mellitus, n (%)	238 (23)
Koroner arter hastalığı, n (%)	498 (48.6)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı (n, %)	196 (19.1)
NHYA fonksiyonel sınıf*	
Sınıf I, n (%)	131 (13.4)
Sınıf II, n (%)	439 (45)
Sınıf III, n (%)	359 (36.8)
Sınıf IV, n (%)	47 (4.8)
Kalp hızı (atım/dk)	$82 \pm 18$
Sinüs ritmi, n (%)	748 (75.3)
QRS süresi (msn)	110 (60-240)
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	$31 \pm 8$
Sol atriyum çapı (mm)	$45 \pm 7.2$
sPAB (mm Hg)	40 (20-100)
Hemoglobin (g/dL)	$12.7 \pm 2.1$
Glukoz (mg/dL)	110 (12-598)
eGFR (mL/dk/1.73 $m^2$ )	$68 \pm 29$
Sodyum (mg/dL)	$138 \pm 4.1$
Potasyum (mEq/L)	$4.49 \pm 0.58$
Bun (mg/dL)	36 (7-272)
Kreatinin (mg/dL)	1.1 (0.38-6.58)
proBNP (pg/mL)	1214 (0-35.000)
BB kullanımı, n (%)	847 (82.6)
Diüretik kullanımı, n (%)	752 (73.2)
MRA kullanımı, n (%)	518 (50.4)
ACEİ/ARB kullanımı, n (%)	739 (71.9)

Sayısal değişkenler normal dağılım özelliklerine göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maximum değer) olarak verilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

\*NHYA fonksiyonel sınıf 976 hastada değerlendirilmiştir.

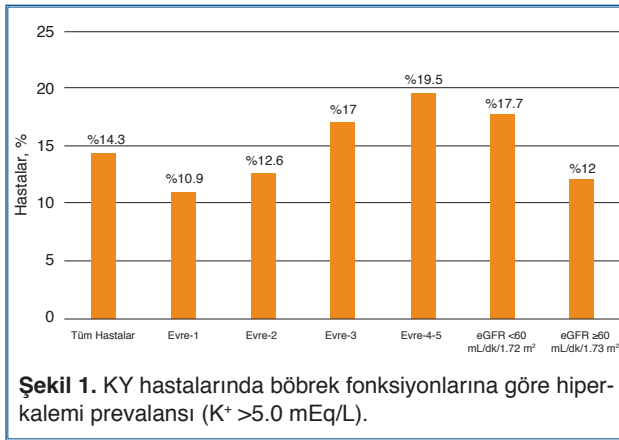
eGFR: glomeruler filtrasyon hızı; BB: beta bloker; MRA: mineralokortikoid reseptör antagonisti; ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: anjiyotensin reseptör blokeri.

$< 60$ , eGFR  $< 30$  mL/dk/1.73  $m^2$  için sırasıyla ACEİ/ARB alan hasta oranları  $\%78.7$ ,  $\%76.1$ ,  $\%68.3$ ,

**Tablo 2.** Tüm grup ve böbrek disfonksiyonu olanlarda hiperkalemi düzeyleri

	Toplam (n=1028)	eGFR <60 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> (n=419)	eGFR ≥60 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> (n=609)	p
K <sup>+</sup> >5-<5.5 mEq/L	99 (%9.6)	38 (%9.1)	61 (%10)	<0.001
K <sup>+</sup> ≥5.5-<6 mEq/L	31 (%3)	25 (%6)	6 (%1)	
K <sup>+</sup> ≥6 mEq/L	17 (%1.7)	11 (%2.6)	6 (%1)	

eGFR alt gruplarında hiperkalemi oranlarının karşılaştırılması  
eGFR: glomeruler filtrasyon hızı.

**Şekil 1.** KY hastalarında böbrek fonksiyonlarına göre hiperkalemi prevalansı (K<sup>+</sup> >5.0 mEq/L).**Tablo 3.** DM'li olgularda eGFR altgruplarına göre hiperkalemi (K<sup>+</sup> >5 mEq/L)

	DM (+) (n=238)	DM (-) (n=787)	p
Toplam	%20.5	%12.3	0.001
eGFR <60 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup>	%25.2	%14.6	0.009
eGFR ≥60 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup>	%16.3	%10.9	0.120

DM: diyabetes mellitus; eGFR: glomeruler filtrasyon hızı.

**Tablo 4.** ACEİ/ARB, MRA alan olgularda eGFR altgruplarına göre hiperkalemi (K<sup>+</sup> >5 mEq/L)

	eGFR ≥60 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup>	eGFR <60 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup>	p
ACEİ/ARB	%10.8	%17.9	<0.050
ACEİ/ARB+MRA	%10.1	%18.1	<0.050

eGFR: glomeruler filtrasyon hızı; MRA: mineralokortikoid reseptör antagonisti; ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: anjiyotensin reseptör blokeri.

%54.0 ve ACEİ/ARB ve MRA kombinasyonu alan hasta oranları %45.5, %40.5, %31, %13.3).

Genel olarak, hastaların %82.9'unda (n=851) serum K<sup>+</sup> düzeyi normal (≥3.5-5 mEq/L) sınırlarda iken tüm hastaların %14.3'ünde (n=147) hiperkalemi (K<sup>+</sup> >5 mEq/L) ve %2.8'inde (n=30) ise hipo-

kalemi (K<sup>+</sup> <3.5 mEq/L) saptandı. Tüm olguların %9.6'sında (n=99) hafif hiperkalemi (K<sup>+</sup> >5-<5.5 mEq/L), %3'ünde (n=31) orta derecede hiperkalemi (K<sup>+</sup> ≥5.5-<6 mEq/L) ve %1.7'sinde (n=17) ciddi hiperkalemi (K<sup>+</sup> ≥6 mEq/L) gözlemlendi. eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda hiperkalemi, eGFR ≥60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlara göre çok daha fazla idi (sırasıyla %17.7 ve %12, p=0.011). eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda, eGFR ≥60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlara göre orta derecede hiperkalemi (%6 ve %1) ve ciddi hiperkalemi (%2.6 ve %1) görülme oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı (p<0.001). Hiperkalemi alt grupları ile eGFR arasındaki ilişki Tablo 2'de özetlenmiştir. Evre-1 böbrek fonksiyonuna sahip hastaların %10.9'unda (n=23), Evre-2 olan hastaların %12.6'sında (n=50), Evre-3 KBH olan hastaların %17'sinde (n=52) ve evre 4-5 KBH olan hastaların %19.5'inde (n=22) hiperkalemi saptandı. Hastaların böbrek fonksiyonlarına göre hiperkalemi oranları Şekil 1'de özetlenmiştir.

Çalışma popülasyonunun %23.3'ünde (n=238) DM tanısı mevcuttu. DM verisi girilen 1025 hastanın analizinde; DM tanılı 238 hastanın %20.5'inde (n=49) hiperkalemi gözlenirken DM tanısı olmayan 787 hastanın %12.3'ünde (n=97) hiperkalemi vardı (p=0.001). DM tanılı 238 hastanın %48.3'ünde (n=115) eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olup bu hastaların %25.2'sinde (n=29) hiperkalemi mevcut iken, DM'si olmayan 787 hastanın %38.4'ünde (n=302) eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olup bu hastaların da %14.6'sında (n=44) hiperkalemi görüldü (p=0.009). DM tanılı hastaların %51.7'sinde (n=123) eGFR ≥60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olup bu hastaların %16.3'ünde (n=20) hiperkalemi görülürken, DM'si olmayan hastaların %61.6'ında (n=485) eGFR ≥60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olup bu hastaların da %10.9'unda (n=53) hiperkalemi görüldü (p=0.120). DM'li olgularda; eGFR ve hiperkalemi ilişkisi Tablo 3'te özetlenmiştir.

NYHA-I olan olgularda %9.8 (n=13), NYHA-II olanlarda %12.8 (n=56), NYHA-III olan hasta grubunda %14.4 (n=52) hiperkalemi gözlenirken, NYHA-IV olan olgularda %23.4 (n=11) oranında hiperkalemi saptandı (p=0.032). ACEİ/ARB alan olguların %11.7'sinde  $K^+ >5- <5.5$  mEq/L, %2.3'ünde  $K^+ \geq 5.5- <6$  mEq/L ve %1.2'inde  $K^+ \geq 6$  mEq/L bulunurken, ACEİ/ARB ve MRA alan olguların %10.9'unda  $K^+ >5- <5.5$  mEq/L, %2.2'inde  $K^+ \geq 5.5- <6$  mEq/L ve %2.5'inde  $K^+ \geq 6$  mEq/L bulundu. Ancak böbrek disfonksiyon durumuna göre incelendiğinde ACEİ/ARB alan olgular arasında  $eGFR \geq 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanların %10.8'de,  $eGFR < 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanların ise %17.9'unda hiperkalemi saptandı (p<0.05). Benzer şekilde ACEİ/ARB ve MRA alan olgular arasında  $eGFR \geq 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanların %10.1'inde,  $eGFR < 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanların ise %18.1'unda hiperkalemi saptandı (p<0.050) (Tablo 4). ACEİ/ARB veya ACEİ/ARB ve MRA kombinasyonu alan Evre 4-5 KBH olan hastalarda, RAAS inhibitörü tedavisi almayanlara göre daha fazla hastada hiperkalemi vardı (sırasıyla %23.4, %20.0 ve %12.5). Bu sonuçlar ACEİ, ARB, MRA kullanımının özellikle KBH ( $eGFR < 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olan olgularda hiperkalemi riskini arttırdığını desteklemektedir.

Hiperkalemi ile ilişkili bulunan DM,  $eGFR$ , NYHA fonksiyonel kapasite sınıfı, ACEİ/ARB kullanımı ile ACE/ARB ve MRA birlikte kullanımı çok değişkenli regresyon analizine dahil edildiğinde sadece DM (Risk Oranı=1.707, %95 Güven Aralığı=1.141-2.554, p=0.006) ve  $eGFR < 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> (Risk Oranı=1.575, %95 Güven Aralığı=1.085-2.284, p=0.017) olmasının diğer değişkenlerden bağımsız olarak hiperkalemi ile ilişkili oldukları görüldü.

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları; gerçek yaşamdaki klinik uygulamada, böbrek fonksiyon bozukluğu olan ( $eGFR < 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) KY hastalarının %17.7'sinde hiperkalemi bulunduğunu ve hiperkalemi riskinin, özellikle ileri evre böbrek fonksiyon bozukluğu olan olgularda ve RAAS inhibitörü alan hastalarda arttığını göstermiştir. Aynı zamanda, böbrek fonksiyon bozukluğu arttıkça hastaların optimal KY tedavisinden faydalanma oranının azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca DM tanılı KY olgularında hiperkalemi riskinin anlamlı arttığı, böbrek disfonksiyonunun eş-

lik ettiği DM'li olgularda bu riskin daha da yükseldiği ve NYHA fonksiyonel sınıf kötüleştiğçe hiperkalemi ile karşılaşma riskinin yükseldiği saptanmıştır.

Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzu hiperkalemiyi serum  $K^+$  değerinin  $>5.0$  mEq/L olması olarak tanımlarken<sup>[14]</sup> Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) bu değerlerin klinik bulgularla beraber dikkate alınması gerektiğine vurgu yapmaktadır.<sup>[15]</sup> Bilimsel literatürde hiperkalemi sıklıkla  $K^+$  düzeyine göre hafif ( $K^+ >5.0-5.4$  mEq/L), orta ( $K^+=5.5-5.9$  mEq/L) ve şiddetli ( $K^+ >6.0$  mEq/L) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma aynı zamanda hiperkalemiye bağlı risk artışı ile koreledir. Ancak hafif hiperkalemi bile kötü klinik sonuçlarla ilişkili olabilir.<sup>[8]</sup> Çalışmamızda hiperkalemi tanımlanırken  $K^+ >5$  mEq/L değeri baz alınmış ve böbrek fonksiyonları kötüleştiğçe daha ciddi hiperkalemi görülme oranının arttığı gözlenmiştir.

Kalp yetersizliği tanısı olan 30 binden fazla hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama 2.2 yıllık takipte hastaların yaklaşık %40'ında hiperkalemi geliştiği ve birçok hastada tekrarlayan hiperkalemi atakları görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[7,16]</sup> Yapılan çalışmalar; akut KY nedeni ile başvuran hastaların %9'unda hiperkaleminin ( $K^+ >5$  mEq/L) mevcut olduğunu göstermektedir.<sup>[17]</sup> KY hasta popülasyonunda prevalans değerlendirmesi yapmak demek aynı zaman da KY tedavisinde kullanılan BB, RAAS inhibitörü, diüretik tedavi, ARNi gibi ilaçların etkileri ile DM, KBH gibi eşlik eden komorbid durumları da değerlendirmeyi içerir. Eşlik eden komorbiditeler ve tedavi biçimleri hipokalemi veya hiperkalemi oranlarını etkiler.

Hiperkalemi için risk faktörlerinin araştırıldığı KBH tanılı 1.2 milyondan fazla olgunun dahil edildiği bir metaanalizde hiperkalemi ( $K^+ >5.5$  mEq/L) riskinin,  $eGFR$  ile güçlü bir şekilde korele olduğu belirtilmiştir.  $eGFR$ 'de 15 mL/dk azalmanın, hiperkalemi olasılığını yaklaşık iki kat artırdığı rapor edilmiştir.<sup>[18]</sup> Çalışmamıza dahil edilen KY hasta popülasyonunun %82.9'unda serum  $K^+$  düzeyi normal ( $K^+ \geq 3.5-5$  mEq/L) iken hastaların %14.3'ünde hiperkalemi ( $K^+ >5$  mEq/L) ve %2.8'inde ise hipokalemi saptandı. Literatürle uyumlu olarak KBH evresi ilerledikçe hiperkalemi görülme oranının arttığı gözlemlendi. Evre-1 böbrek fonksiyonuna sahip hastaların %10.9'unda, Evre-2 olan hastaların %12.6'sında, Evre-3 KBH olan hastaların %17.0'ında ve Evre 4-5 KBH olan hastaların %19.5'inde hiperkalemi mevcuttu. KBH

tanılı hastalarda eGFR 15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> altına düşene kadar potasyum seviyesi genellikle 5.5 mEq/L'nin altında olup, fonksiyonel böbrek dokusunun kaybı arttıkça potasyum düzeylerinde artış olmaktadır.<sup>[19]</sup> Bizim çalışma sonuçlarımızda da eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda hiperkalemi, eGFR ≥60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlara göre çok daha yaygındı (sırasıyla %17.7 ve %12, p=0.011). Hiperkalemi; ileri evre KBH'de daha yaygın görüldüğü gibi bazı çalışmalarda ileri evre KY ile de ilişkili bulunmuştur. NYHA II ve IV'ün karşılaştırıldığı bir çalışmada; NYHA hiperkalemi gelişimi için bağımsız bir prediktör olarak rapor edilmiştir (odds oranı 3.08, %95 güven aralığı 1.37-6.95, p=0.007).<sup>[20]</sup> Bizim çalışmamızda da NYHA'da kötüleşme ile hiperkalemi görülme riskinin arttığı gözlemlendi. NYHA-I olanlarda %9.8, NYHA-II olanlarda %12.8, NYHA-III olanlarda %14.4 hiperkalemi gözlenirken, NYHA-IV olan olgularda %23.4 oranında hiperkalemi saptandı (p=0.032).

Hiperkalemi için bir diğer risk faktörü olan RAAS inhibitörü tedavilerine bakıldığında, genel olarak gözlemlenen hiperkalemi oranları RAAS inhibitörü monoterapisinde en düşük, kombinasyon tedavisi durumunda en yüksektir. RAAS inhibitörü kullanımı, özellikle yüksek dozlarda ve kombinasyon şeklinde ise hiperkalemi daha yaygındır.<sup>[21, 22]</sup> Yatan hastaların ACEİ kullanımı ile %38'inde hiperkalemi geliştiği;<sup>[3, 23]</sup> RAAS inhibitörü başlandıktan sonraki bir yıl içinde ise hiperkalemi riskinin %10 kadar olduğu bildirilmektedir.<sup>[22, 24]</sup>

Klinik olarak önemli hiperkalemi (ölümcül hiperkalemi veya doz azaltma, ilacın kesilmesi veya hastaneye yatmayı gerektiren hiperkalemi) insidansı CHARM-alternative çalışmasının kandesartan kolunda %4.0,<sup>[25]</sup> ARB ve ACEİ'nin kombine kullanıldığı CHARM-Added çalışmasında %8.4 bulunmuştur.<sup>[21, 26]</sup> Benzer şekilde ATMOSFER çalışmasında aliskiren ve ACEİ kombinasyonu alan grupta, tek başına ACEİ kullanılan gruba göre hiperkalemi (K<sup>+</sup> >5.5 mEq/L) oranı daha fazla bulunmuştur (%12.5'e karşı %17.1).<sup>[27]</sup> Ayrıca bu çalışmada GFR değeri düştükçe ACEİ/ARB kullanımının da azaldığı rapor edilmiştir (eGFR >90 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda %78.7 ve eGFR <30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda %54). Bizim çalışmamızda da ACEİ/ARB alan Evre 4-5 KBH hastalarında, RAAS inhibitörü almayanlara göre daha fazla hastada hiperkalemi vardı (ACEİ/ARB grubunda %23.4 ve tedavi almayan grupta %12.5).

DM, hiperkalemi için majör risk faktörlerinden biridir. DM tanılı hastalarda genel popülasyona göre hiperkalemi daha sık görülür.<sup>[28, 29]</sup> Çalışmamızda ki DM'li hastalarda hiperkalemi görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%20.5'e karşı %12.3, p=0.001). Ayrıca, eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan DM'li hastalarda hiperkalemi oranının %25.2'ye çıktığı gözlenmiştir. ALTITUDE, VA NEPHRON-D, ONTARGET gibi büyük randomize kontrollü çalışmalarda da RAAS inhibitörlerinin kombine kullanımını ile hiperkalemi riskinin önemli şekilde arttığı bildirilmiştir.<sup>[30-32]</sup> DM'li hastalarda yapılmış olan ALTITUDE ve VA NEPHRON-D çalışmaları güvenlik endişeleri nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Hiperkalemi (K<sup>+</sup> >6 mEq/L), kombine RAAS inhibitörü alan 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).

KY'de MRA'ların kullanımıyla ilişkili hiperkalemi yaygındır. RALES çalışmasında, spironolakton ile tedavi edilen olguların %19.0'unda hiperkalemi (K<sup>+</sup> >5.5 mEq/L) gözlenirken plasebo kolundaki hastaların %5.6'sında gözlenmiştir.<sup>[33]</sup> Eplerenon ve plasebonun karşılaştırıldığı EPHEsus (%11.2'ye karşı %15) ve EMPHASIS HF çalışmalarında (%7.2'ye karşı %11.8) hiperkalemi (K<sup>+</sup> >5.5 mEq/L) oranları plaseboya göre yüksek bulunmuştur.<sup>[34, 35]</sup> Spironolakton ve eplerenon'un gerçek yaşam çalışmalarında da, yüksek oranda hiperkalemi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu da göz önünde bulundurmak gerekir. Yakın zamanda 16.000'den fazla hastanın dahil edildiği 7 randomize kontrollü çalışmanın (EPHEsus, REMINDER, RALES, EMPHASIS-HF, TOPCAT, ALDO-DHF ve Udelson ve ark. tarafından yapılan çalışma) meta-analizinde; plasebo grubundaki hastaların %4.3, MRA grubundaki hastaların %9.3'ünde hiperkalemi rapor edilmiştir.<sup>[36]</sup> Bizim çalışmamızda da ACEİ/ARB veya ACEİ/ARB ve MRA kombinasyonu alan Evre 4-5 böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, RAAS inhibitörü tedavisi almayanlara göre daha fazla hastada hiperkalemi vardı (sırasıyla %23.4, %20.0 ve %12.5). 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada yeni tanı alan KY hastalarının (n=19114) ortalama 3.9 yıllık takibinde hastaların %11.3'ünde hiperkalemi geliştiği, hiperkalemi riskinin özellikle medikal tedavi başladıktan sonraki ilk bir ay içerisinde yüksek olduğu, hiperkalemi için en önemli risk faktörlerinin arasında KBH,

ACEİ, potasyum tutucu diüretik kullanımı ile kombine ilaç kullanımı olduğu belirtilmiştir.<sup>[37]</sup>

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklarından bir tanesi hastaların KY tedavi (ACEİ, ARB, MRA) dozları ve tedavi başlandıktan sonraki sürenin değerlendirilememiş olmasıdır. Bu nedenle tedavi doz ve sürenin hiperkalemi üzerine olan etkisi ile ilgili veri sunulamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda hiperkalemi riskinin özellikle medikal tedavi başlandıktan sonraki ilk bir ay içerisinde yüksek olduğu belirtilmiştir. Bir başka kısıtlılık ise; RAAS inhibitörü dışında eş zamanlı kullanılan diğer nonkardiyovasküler ilaçların serum K<sup>+</sup> seviyeleri üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir. Diyetle potasyum alımı, özellikle ileri evre KBH olan ve K<sup>+</sup> atılımı bozulmuş hastalarda hiperkalemi riskini önemli derecede artırır. RAAS inhibitörü ile beraber non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı renal *otoregülasyonu* bozabilir ve böbrek fonksiyonu ve hiperkalemi riskini önemli ölçüde artırabilir. Bu nedenle, bu özel popülasyonda ek analizlere ihtiyaç vardır.

Ülkemiz KY popülasyonuna ilişkin verileri yansıtan bu çalışma; gerçek yaşamdaki klinik uygulamada, KY olgularının %14.3'ünde hiperkalemi olduğunu, böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) veya DM bulunan KY hastalarında bu oranın %20'lere kadar çıktığını, eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan diyabetik hastalarda ise hiperkalemi riskinin %25'lere kadar yükseldiğini göstermektedir. Ayrıca çalışmanın bulguları NYHA sınıfında kötüleşme ile RAAS inhibitörü tedavisinin hiperkalemi gelişiminde önemli klinik faktörler olduğunu desteklemektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için etik kurul onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır (Etik Kurul Karar Tarihi: Mart 2014; Etik Kurul Karar Numarası: HNEAH-KAEK-2015/03 HNEAH-KAEK 2015/KK/03).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Konsept - S.M., Y.Ç.; Tasarım - Y.Ç., M.B.Y.; Denetleme - Y.Ç., M.B.Y., H.K.; Materyal - S.M.; Veri toplama - H.K.; Analiz - H.K.; Kaynak toplama - S.M., Y.Ç.; Yazım - S.M., Y.Ç.; Kritik revizyon - Y.Ç., S.M., M.B.Y., H.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek almadıklarını bildirmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Wrenn KD, Slovis CM, Slovis BS. The ability of physicians to predict hyperkalemia from the ECG. *Ann Emerg Med* 1991;20:1229-32. [\[Crossref\]](#)
2. 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. [\[Crossref\]](#)
3. 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. [\[Crossref\]](#)
4. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, Rumjon A, Simmonds S, Fletcher-Rogers J, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1234-41. [\[Crossref\]](#)
5. 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. [\[Crossref\]](#)
6. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr D, Drazner M, 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. *Circulation* 2013;128:e240.
7. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:272-80. [\[Crossref\]](#)
8. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, Pitt B, Anker SD, Kosioborod M, et al. Abnormalities of potassium in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2836-50. [\[Crossref\]](#)
9. 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. [\[Crossref\]](#)
10. 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. [\[Crossref\]](#)
11. De Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E, Cupisti A, Bianchi S. Chronic hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *J Nephrol* 2018;31:653-64. [\[Crossref\]](#)
12. 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. [\[Crossref\]](#)
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

14. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122:S829-S61. [\[Crossref\]](#)
15. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975. [\[Crossref\]](#)
16. 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. [\[Crossref\]](#)
17. 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. [\[Crossref\]](#)
18. 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. [\[Crossref\]](#)
19. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia across the continuum of kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:155-7. [\[Crossref\]](#)
20. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, Rickli H, Nietlisbach F, Julius B, et al. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients  $\geq 60$  years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol* 2012;109:693-8. [\[Crossref\]](#)
21. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71. [\[Crossref\]](#)
22. Sarwar CM, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1575-89. [\[Crossref\]](#)
23. Ahuja TS, Freeman Jr D, Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000;20:268-72. [\[Crossref\]](#)
24. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors: how much should we worry? *Arch Intern Med* 1998;158:26-32. [\[Crossref\]](#)
25. Grander C, McMurray J, Yusuf S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6. [\[Crossref\]](#)
26. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1959-66. [\[Crossref\]](#)
27. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1521-32. [\[Crossref\]](#)
28. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:iii2-11. [\[Crossref\]](#)
29. 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. [\[Crossref\]](#)
30. 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. [\[Crossref\]](#)
31. 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. [\[Crossref\]](#)
32. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53. [\[Crossref\]](#)
33. 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. *Circulation* 2014;7:573-9. [\[Crossref\]](#)
34. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21. [\[Crossref\]](#)
35. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21. [\[Crossref\]](#)
36. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, Pitt B, Wagenpfeil S, Boehm M. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: a meta-analysis. *Am Heart J* 2017;188:99-108. [\[Crossref\]](#)
37. Michel A, Martín-Pérez M, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Risk factors for hyperkalaemia 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. [\[Crossref\]](#)

**Anahtar Kelimeler:** Hiperkalemi, kalp yetersizliği, diyabet, kronik böbrek yetmezliği

**Keywords:** Hyperkalemia, heart failure, diabetes mellitus, chronic kidney disease