

## TAVŞANLARDA DENEYSSEL HİPERKALEMİDE SALBUTAMOL'ÜN SERUM POTASYUM DÜZEYİ VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ\*

Ramazan Bal @1 Ramazan Durgut<sup>2</sup> Sefa Çelik<sup>3</sup>

### Effects of Salbutamol on Serum Potassium Level and Elektrokardiography in Experimental Hyperkalemia in Rabbits

**Özet:** Bu çalışmada materyal olarak 12 Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar pozitif kontrol (n=6) ve salbutamol grubu (n=6) olmak üzere ikiye ayrıldı. Deneysel hiperkalemi oluşturmak için tavşanlara 300 mM konsantrasyondaki KCl çözeltisi (izotonik NaCl içerisinde) 0.5 ml/kg/dk hızda 15 dakika süre ile v. auricularis'den infüzyon şeklinde verildi. Salbutamol grubu tavşanlara mililitresinde 6 µg salbutamol içeren izotonik salin solüsyonu, 0.35 ml/kg/dk dozunda 30 dakika süre ile infüze edildi. Pozitif kontrol grubu tavşanlara ise 15. dakikadan sonra sadece izotonik NaCl solüsyonu verildi. Tavşanların EKG çelikimleri ilk 45 dakikalık sürede her 3 dakikada, 45. dakikadan sonra ise sadece 60 ve 90. dakikalarda yapıldı. Her iki gruba ait tavşanların ilaç verilmeyen kulağın venasından 0, 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda kan alındı ve serum örneklerinde potasyum analizleri yapıldı. Tavşanların deney öncesi serum potasyum düzeyi yaklaşık olarak 3.9 mmol/L olarak bulundu. Potasyum infüzyonu ile bu değer 6.5 mmol/L'nin üzerine çıkartıldı. Salbutamol uygulamasıyla serum potasyum düzeylerinin deney öncesi değerlerine döndüğü ve potasyumun EKG'de meydana getirdiği değişikliklerin (P dalgasında düzleşme, QRS'te genişleme ve bradikardi) düzeldiği saptandı. Buna karşın pozitif kontrol grubunda ise serum potasyum düzeyindeki artışın devam ettiği ve EKG değişikliklerinin normal değerlere dönmediği belirlendi. Sonuç olarak, β<sub>2</sub>-agonisti olan salbutamolün hiperkalemi olgularında sağaltım amaçlı kullanılabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperkalemi, Salbutamol, Elektrokardiografi, Tavşan

**Summary:** In this study 12 New Zealand Rabbits were used, which were divided into 2 groups, positive control and salbutamol. For induction of hyperkalemia, 300 mM KCl solution (in isotonic NaCl) was infused at 0.5 ml/kg/min for 15 minutes via v.auricularis. For salbutamol group, isotonic saline solution containing 6 µg salbutamol per ml was administered at 0.35 ml/kg/min for 30 minutes. Whereas, for positive control group, after the first 15 minutes only isotonic NaCl solution was administered. ECG recordings were performed every 3 minutes in the period of the first 45 minutes and then at 60<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> minutes. Blood samples were collected from the other ear at 0<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> minutes, and the potassium level was measured from blood serum. Potassium level was measured to be approximately 3.9 mmol/L at time zero. With potassium infusion, the level of the serum potassium increased above 6.5 mmol/L. Application of salbutamol caused the serum potassium level to return to the control level, and also caused the ECG changes (flatness of P wave, widening of QRS complex and bradycardia) induced by hyperkalemia to become normal. On the other hand, it was found that the serum potassium level continue to increase and that ECG changes did not become normal in positive control group. In conclusion, salbutamol which is a β<sub>2</sub> agonist might be used for treatment purpose in hyperkalemia.

**Key Words:** Hyperkalemia, Salbutamol, Elektrokardiografi, Rabbit

### Giriş

Canlı organizmanın en önemli katyonlarından biri olan potasyumun yaklaşık %98'i hücre içinde, %2'si de hücrelerarası sıvıda bulunmaktadır (Chevet, 1998). Serum potasyum seviyesi, vücuda sindirim kanalıyla alınan potasyum ile böbreklerle atılan potasyum arasındaki denge sayesinde değişmez tutulmaya çalışılır. Serum potasyum düzeyinin 5.5 mmol/L'nin üzerine çıkması hiperkalemi olarak tanımlanır (Chauveau 2001, Dominguez 2001, Swenson 2001). Hiperkalemi durumunda insülin'in ve β<sub>2</sub>-adrenerjik ilaçların etkili olduğu ve kısa sürede devreye giren bir mekanizma ile

potasyumu hücre içine yönlendirdiği kaydedilmektedir (Rubin ve ark 2001). Uzun süreli hiperkalemi olgularında ise potasyum dengesi böbreklerin etkili olduğu diğer bir mekanizma ile sağlanmaya çalışılır (Hummel ve Chauveau 2001, Rubin ve Leclerc 2001). Bu mekanizma potasyumun fazla alımı sonucu ortaya çıkan şiddetli hiperkaleminin engellenmesinde de rol almaktadır.

Hiperkalemi kalpte ciddi ritim bozukluklarına yol açar. Hayvan deneyleri ve insanlarda yapılan araştırmalar, hiperkaleminin kalp impuls üretimi ve iletiminde ciddi düzensizliklere neden olduğunu göstermektedir (Kuvın 1998). Bu düzensizlikler

Geliş Tarihi : 31.05.2001 @: ramazan.bal@excite.com

\* Bu araştırma Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Fonu (proje no: 01 G 0101) tarafından desteklenmiştir.

1. Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, HATAY
2. Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, HATAY
3. Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, HATAY

hiperkaleminin derecesine bağlı olarak elektrokardiyogramda bir seri şekil bozuklukları tarzında ortaya çıkar. T dalgasında sivrilme, QRS kompleksinde genişleme, P dalgasında düzleşme ve bradikardi hiperkaleminin en belirgin EKG bulgularıdır (Chevet 1998, Dominguez 2001). Bu nedenle EKG hiperkaleminin tanısında ve şiddetini belirlemede klinik uygulamalarda önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Kuvın 1998, Mattu ve ark. 2000).

Serum potasyum düzeyinin 6,5 mmol/L'yi aşması durumunda acil sağaltım gereklidir (Weiner ve Wingo 1998, Rado ve Haris 1999, Fang ve ark. 2000). Bu amaçla, hücre zarını stabilize etmek için kalsiyum ve plazma potasyumunun hücre içine girmesini sağlamak amacıyla insulin gibi ajanların kullanılması, potasyumun böbrekler yoluyla atılımının sağlanması ve oluşum nedenlerinin ortadan kaldırılması hiperkaleminin sağaltımında yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (Hummel ve Chauveau 2001, Rubin ve Leclerc 2001).

Beta-2 adrenoreseptör agonisti olan salbutamol, astımın sağaltımında bronkodilatasyon amacıyla yaygın bir kullanıma sahiptir. İyi tolere edilen, çabuk etkili ve düşük toksisiteye sahip bir ilaçtır (Lens ve ark. 1989, Murdoch ve ark. 1991, Kemper ve ark. 1996b). Salbutamolün bronkodilatatör etkisi yanında, hücreler arası ortamdaki potasyumu hücre içine yönlendirerek serum potasyum düzeyini düşürdüğü ve bu nedenle hiperkaleminin sağaltımında kullanılabilceği bildirilmektedir (Lens ve ark. 1989, Murdoch ve ark. 1991, Kemper ve ark. 1996b).

Bu çalışmada, deneysel olarak oluşturulan akut hiperkalemide, salbutamolün serum potasyum düzeyleri ve EKG parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Bu çalışmada materyal olarak, yaşları 10-14 ay ve ağırlıkları 2-3.5 kg arasında değişen klinik olarak sağlıklı, 10 dişi ve 2 erkek toplam 12 Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlara içeriği Tablo 1 'de gösterilen pelet yem ile havuç ve yeşil ot verildi.

Tavşanlar pozitif kontrol (n=6) ve salbutamol grubu (n=6) olmak üzere ikiye ayrıldı. Hiperkalemi oluşturmak amacıyla 300 mM konsantrasyondaki KCl çözeltisi (izotonik NaCl içerisinde) her iki gruba da 0.5 ml/kg/dk hızda 15 dakika süre ile v. auricularis'den infüzyon şeklinde verildi. Bu sürenin sonunda salbutamol grubu tavşanlarda diğer kulağın venasından 3 ml kan alındı ve millilitresinde 6 µg salbutamol (Kemper ve ark. 1996a) içeren izotonik salin solüsyonundan, 0.35 ml/kg/dk dozunda 30 dakika süre ile infüzyon yapılan kulağın venasından 3 ml kan alındı ve millilitresinde 6 µg salbutamol (Kemper ve ark. 1996a) içeren izotonik salin solüsyonundan, 0.35 ml/kg/dk hızda 30 dakika süre ile izotonik NaCl solüsyonu aynı venadan verildi.

Tavşanların EKG çekimleri plastik masada sternal pozisyonda sedasyon kullanmadan, gürültüden uzak, gün ışığında gözleri kapatılarak 1 mV = 20 mm ayarında ve 50 mm/sn hızda standart EKG kağıtları kullanılarak yapıldı (Cardiograf, Nihon Kohden Co., Tokyo, Japonya). İlk 45 dakikada her 3 dakikada, 45. dakikadan sonra ise sadece 60 ve 90. dakikalarda EKG çekimleri yapıldı. Tavşanların EKG'lerinde II. derivasyonda P dalgasının amplitüdü ve QRS kompleksinin süresi ile dakikadaki kalp atım sayıları belirlenerek istatistiksel olarak değerlendirildi.

Her iki gruba ait tavşanların ilaç verilmeyen kulağın venasından 0, 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda 3'er ml kan alındı. Serum potasyum ve sodyum analizleri flame fotometrik yöntemle, kalsiyum analizi Teco marka kit ile AMS marka otoanalizörde yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 9.05 bilgisayar programı kullanıldı. Potasyum değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması Student-t testi ve potasyum değerleri ve EKG parametrelerinin grup içi değerlendirilmesi Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi ile yapıldı. Grup değerleri, ortalama ± standart hata şeklinde verildi.

### Bulgular

#### Serum potasyum değerleri

Pozitif kontrol grubu ve salbutamol grubu hayvanlarda deney öncesi serum potasyum düzeyleri sırasıyla  $3.86 \pm 0.26$  ve  $3.98 \pm 0.54$  mmol/L olarak bulundu. On beş dakika süreyle 300 mM KCl çözeltisinin 0.5 ml/kg/dk dozda verilmesi ile serum potasyum düzeylerinin bütün hayvanlarda 6.5 mmol/L'nin üzerine çıktığı saptandı.

Salbutamol grubundaki hayvanların 30, 60 ve 90. dakikalardaki serum potasyum değerlerinin pozitif kontrol grubunun değerlerinden istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi. Potasyumun, pozitif kontrol grubunda 15. dakikadaki  $7.56 \pm 0.30$  mmol/L düzeyinin 90. dakikada  $6.93 \pm 0.09$  mmol/L'ye düştüğü, salbutamol grubunda ise bu seviyeye 30. dakikada ( $6.93 \pm 0.36$  mmol/L) gerilediği saptandı. Salbutamol grubunda 90. dakikanın serum potasyum düzeyinin deney öncesi değerine yaklaştığı ve iki değer arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 1. Tavşan beslemesinde kullanılan pelet yemin besin maddeleri bileşimi ve metabolik enerji düzeyi

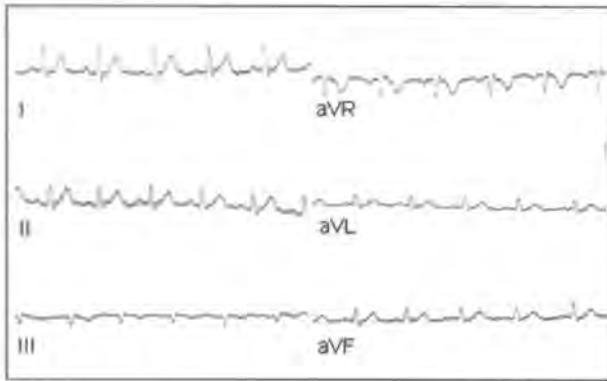
Besin Maddeleri	Miktar (%)	Besin Maddeleri	Miktar
Ham protein	17	Vitamin A	5000 IU/kg
Ham selüloz	12	Vitamin D <sub>3</sub>	600 IU/kg
Kalsiyum	1-2	Vitamin E	25 mg/kg
Fosfor	0.5	Metabolik enerji	2600 Kcal/kg
Sodyum	0.1-0.4		



Şekil 1. Pozitif kontrol ve salbutamol grubu tavşanlarda serum potasyum seviyeleri

Pozitif kontrol ve salbutamol grubu tavşanlarda EKG bulguları

Bir tavşandan deney öncesi alınmış standart bipolar ve artırılmış unipolar ekstremite derivasyonları Şekil 2'de gösterilmiştir. Salbutamol grubuna ait bir tavşanda hiperkalemi öncesi, hiperkalemi oluşum anı ve salbutamol uygulaması sonrasında alınan EKG grafikleri Şekil 3'te gösterilmiştir. Pozitif kontrol ve salbutamol gruplarına ait bazı EKG değerleri sırasıyla Tablo 3 ile Tablo 4'de özetlenmiş ve Şekil 4A, 4B ve 4C'de grafik şeklinde verilmiştir. Tablolarda da görüldüğü gibi, salbutamol grubunda 15. dakikada deney



Şekil 2. Deney öncesi bir tavşandan alınan standart bipolar ve artırılmış unipolar ekstremite derivasyonları



Şekil 3. Salbutamol grubu bir tavşana ait EKG bulguları (A: Deney öncesi, B: Hiperkalemi evresi, C: Salbutamol uygulamasından sonra). Oklar P dalgasını göstermektedir

Tablo 2. Pozitif kontrol ve salbutamol grubu tavşanların serum potasyum seviyeleri (mmol/L)

Zaman (dakika)	0	15	30	60	90
Pozitif kontrol (n=6)	3.86±0.26 <sup>a</sup>	7.56±0.30 <sup>b</sup>	9.44±0.33 <sup>c</sup>	8.22±0.31 <sup>bd</sup>	6.93±0.09 <sup>e</sup>
Salbutamol (n=6)	3.98±0.22 <sup>a</sup>	6.53±0.43 <sup>bc</sup>	6.55±0.46 <sup>bc</sup>	5.34±0.39 <sup>de</sup>	4.51±0.27 <sup>ae</sup>
P(önemlilik)	p>0.05	p>0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.015
	x	x	xxx	xxx	xx

x: p<0.05

xx: p<0.01

xxx: p<0.001

Tablo 3. Pozitif kontrol grubu hayvanlarda P dalgasının yüksekliği, QRS kompleksinin süresi ve kalp atım sayısı

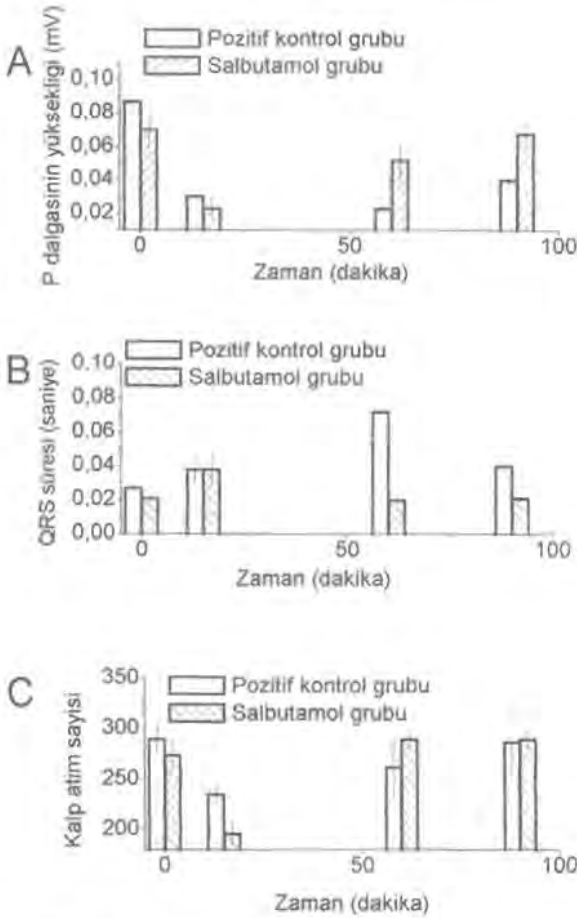
EKG	0. dakika	15. dakika	60. dakika	90. dakika
P dalgası yüksekliği (mV)	0.087±0.002 <sup>a</sup>	0.030±0.001 <sup>b</sup>	0.023±0.001 <sup>bc</sup>	0.040±0.002 <sup>ab</sup>
Kalp atım sayısı/dakika	290±12 <sup>a</sup>	235±8 <sup>b</sup>	262±30 <sup>ab</sup>	287±30 <sup>ab</sup>
QRS süresi (saniye)	0.027±0.002 <sup>a</sup>	0.038±0.007 <sup>a</sup>	0.072±0.001 <sup>b</sup>	0.040±0.002 <sup>ab</sup>

a, b, c, : Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalama değerler arasındaki fark istatistik olarak önemlidir (Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi)

Tablo 4. Salbutamol grubu hayvanlarda P dalgasının yüksekliği, QRS kompleksinin süresi ve kalp atım sayısı

EKG	0. dakika	15. dakika	60. dakika	90. dakika
P dalgası yüksekliği (mV)	0.070±0.010 <sup>a</sup>	0.023±0.006 <sup>b</sup>	0.051±0.009 <sup>a</sup>	0.068±0.007 <sup>a</sup>
Kalp atım sayısı/dakika	274±14 <sup>a</sup>	196±11 <sup>b</sup>	290±9 <sup>a</sup>	290±9 <sup>a</sup>
QRS süresi (saniye)	0.021±0.002 <sup>a</sup>	0.038±0.009 <sup>b</sup>	0.020±0.002 <sup>a</sup>	0.021±0.002 <sup>a</sup>

a,b : Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalama değerler arasındaki fark istatistik olarak önemlidir (Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi)



Şekil 4. Pozitif kontrol ve salbutamol gruplarında EKG parametreleri. A: P dalgasının yüksekliği, B: QRS kompleksinin süresi ve C: Kalp atım sayısı

öncesine göre P dalgasının amplitüdünde istatistik açıdan önemli ( $p < 0.01$ ) düzeyde meydana gelen azalma, salbutamol uygulaması ile birlikte 30. dakikada normale dönerken, pozitif kontrol grubunda ise düzelmenin 90. dakikada bile şekillenmediği saptandı.

Salbutamol grubunda, QRS süresinin hiperkalemi

oluşturulduğunda (15. dakika) sıfırıncı dakikaya göre anlamlı olarak ( $p < 0.001$ ) uzadığı ve salbutamol uygulaması ile QRS'teki bu uzamanın 60. dakikada düzeldiği; diğer taraftan pozitif kontrol grubunda ise QRS'in süresinin 60. dakikada artmaya devam ettiği saptandı (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 4 B).

Salbutamol grubu tavşanlarda kalp atım sayısının 60. dakikada normale döndüğü, pozitif kontrol grubunda ise normal değerine 90. dakikada ulaştığı saptandı (Şekil 4 D). Her iki gruba ait tavşanlarda hiperkalemi oluşturulması ile birlikte EKG'de T dalgasında sivrilme tavşanların ancak % 30'unda görüldü.

### Tartışma ve Sonuç

Her iki grupta hiperkalemi oluşturulması amacıyla 300 mM KCl çözeltisinin 0.5 ml/kg/dk dozda damar içi yolla verilmesi sonucunda serum potasyum düzeyleri, pozitif kontrol ve salbutamol gruplarında sırasıyla  $7.56 \pm 0.30$  ve  $6.53 \pm 0.43$  mmol/L olarak bulundu. Bu değerler hiperkalemi oluşumu için potasyumun bulunması gereken en alt düzeyden (5.5 mmol/L) fazla olup, deneysel hiperkaleminin oluştuğunu göstermektedir (Chevet 1998, Rubin ve Leclerc 2001).

Pozitif kontrol grubunda KC1 infüzyonunun durdurulmasından sonra serum potasyum düzeyinin 30. dakikada daha da arttığı ( $9.44 \pm 0.33$  mmol/L), buna karşın salbutamol grubunda 30. dakikada değişmediği ve 60. dakikada anlamlı şekilde düşerek ( $p < 0.001$ ) 90. dakikada kontrol değerine yaklaştığı belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). Salbutamol'un, potasyumu hücre içi kompartimana yönlendirerek serum düzeyini düşürdüğü bildirilmektedir (Lens ve ark. 1989, Murdoch ve ark. 1991, Kemper ve ark. 1996b). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bu görüşü desteklemektedir.

Bu çalışmadaki tavşanların deney öncesi EKG bulgularının Rezakhani ve Rezaian'ın (1995) Yeni Zelanda tavşanlarında EKG için bildirdiği referans değerler ile uyumlu olduğu görülmüştür. Hiperkaleminin kalp üzerinde ciddi ritim bozukluklarına yol açtığı ve EKG'deki değişikliklerin potasyum düzeyi ile orantılı ol-

duğu rapor edilmiştir (Kuvın 1998, Mattu ve ark. 2000). Serum potasyumunun 6.5 mmol/L'nin üzerine çıkması ile hiperkalemının EKG'deki tipik bulguları olan P dalgasında düzleşme, QRS kompleksinde genişleme ve bradikardi (Chevet 1998, Dominguez 2001) bu çalışmada da görülmüştür.

Hiperkalemide sağaltım, şekillenen kalp bozukluklarının şiddetine ve hiperkalemının etiyojisine göre yapılmalıdır (Hummel ve Chauveau 2001, Rubin ve Leclerc 2001). Beta-2 adrenoreseptör agonisti olan salbutamol'ün, potasyumun hücrelerarası ortamdan hücre içine hızlı şekilde geçişini sağlayarak serum potasyum düzeyini kısa sürede düşürücü etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Lens ve ark. 1989, Murdoch ve ark. 1991, Kemper ve ark. 1996a, Kemper ve ark. 1996b, Maftu ve ark. 2000). Sunulan bu çalışmada 60 µg/kg dozda salbutamol uygulamasının serum potasyum düzeyini düşürdüğü ve buna paralel olarak hiperkalemının EKG' de meydana getirdiği anormallikleri düzelttiği saptandı. Elde edilen bu sonuçlar, salbutamol'ün potasyumu düşürdüğü yönündeki bildirimlerle uyumaktadır.

Salbutamol'ün serum potasyum düzeyini düşürücü etkisinin yanı sıra kalp atım sayısını da artırdığı bildirilmektedir (Liou ve ark. 1994). Sunulan bu çalışmada da, salbutamol uygulaması ile kalp atım sayısının ile normal değerinin üzerine çıkması yukarıda verilen araştırmaların bildirimlerini doğrulamaktadır. Salbutamol'ün sözü edilen bu etkilerinin β2 reseptörlerine bağlandıktan sonra G-proteinler üzerinden ya da adenilat siklaz üzerinden gerçekleşebileceği yönünde teoriler ileri sürülmektedir (Mahmoudian ve Damankeshideh 1996).

Sonuç olarak, astım sağaltımında yaygın kullanılan β2 agonisti olan salbutamol'ün, acilen düzeltilmesi gereken hiperkalemli olgularında da alternatif bir ilaç olarak kullanılabilmesi kanısına varıldı.

#### Kaynaklar

Chevet, D. (1998). Hiperkalemia. Rev.Prat., 48, 451-456.

Dominguez, O.J. (2001). Hiperkalemia. Emerg. Med.Serv., 30, 102-86.

Fang, J., Madhavan, S., Cohen, H., Alderman, M.H. (2000). Serum potassium and cardiovascular mortality. J. Gen. Intern. Med., 15, 885-90.

Hummel, A., Chauveau, D (2001) [Hyperkalemia Etiology, physiopathology, diagnosis, treatment]. Rev.Prat., 51, 667-673.

Kemper, M.J., Harps, E., Hellwege, H.H., Muller-Wiefel, D.E (1996a) Effective treatment of hyperkalaemia in childhood by short-term infusion of salbutamol. Eur. J. Pediatr., 155, 495-7.

Kemper, M.J., Harps, E., Muller-Wiefel, DE. (1996b). Hyperkalemia: therapeutic options in acute and chronic renal failure. Clin. Nephrol., 46, 67-9.

Kuvın, J.T. (1998). Images in clinical medicine. Electrocardiographic changes of hyperkalemia. N.Engl.J.Med., 338, 662.

Lens, X.M., Montoliu, J., Cases, A., Campistol, J.M., Revert, L. (1989). Treatment of hyperkalaemia in renal failure: salbutamol v. insulin. Nephrol. Dial. Transplant.; 4, 228-32.

Liou, H.H., Chiang, S.S., Wu, S.C., Huang, T.P., Campese, V.M., Smogorzewski, M., Yang, W.C. (1994). Hypokalemic effects of intravenous infusion or nebulization of salbutamol in patients with chronic renal failure: comparative study. Am J Kidney Dis., 23, 266-71.

Mahmoudian, M., Damankeshideh, M. (1996). Effect of trypan blue on the action of acetylcholine, histamine and salbutamol in the isolated guinea-pig ileum. Pharmacol. Toxicol. 79, 29-31.

Mattu, A., Brady, W.J., Robinson, D.A. (2000). Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. Am.J.Emerg.Med., 18, 721-729.

Murdoch, I.A., Dos Anjos, R., Haycock, G.B. (1991). Treatment of hyperkalaemia with intravenous salbutamol. Arch Dis Child, 66, 527-8.

Pantanowitz, L. (2002). Drug-induced hyperkalemia. Am.J.Med., 112, 334-335.

Rado, J., Haris, A. (1999). [Hyperkalemias]. Orv.Hetil., 140, 2611-2618.

Rezakhani, A., Rezaian, G. (1995). Clinical electrocardiogram of laboratory white new zealand rabbits. J. Appl. Anim. Res., 7,63-68.

Rubin, S.I., Leclerc, S M (2001). A step-to-step approach to managing hyperkalemia. Vet. Med., June, 446-461.

Swenson, E.R. (2001). Metabolic acidosis. Respir. Care, 46, 342-353.

Weiner, I.D., Wingo, C.S. (1998). Hyperkalemia: a potential silent killer. J.Am.Soc.Nephrol., 9, 1535-1543.