

# İlaça Bağlı Hiperkaleminin Nadir Bir Nedeni Olarak Primidon Kullanımı

## *Primidone Usage as a Rare Cause of Drug-Induced Hyperkalemia*

### ÖZ

Hiperkalemi yaşamı tehdit eden ciddi bir elektrolit bozukluğudur. Yaşa bağlı glomerüler filtrasyon hızında azalmadan dolayı yaşlılar hiperkalemiye daha yatkındır.

Diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı bulunan, amlodipin ile bazal insülin kullanan 81 yaşındaki kadın hastaya esansiyel tremor nedeniyle primidon 250 mg 1/8 tb başlandı. İlaç başlandıktan 2 gün sonra serum potasyum değeri 5,3 mEq/L'den 7,6 mEq/L'ye yükseldi. İdrar potasyum düzeyi:11,4 mEq/L, transtübüler potasyum değişkenliği (TTPD) %2.1 saptandı. Hiperkalemiye neden olabilecek yeni gelişen bir faktör bulunamaması nedeniyle hastaya başlanan primidon kesildi. İlaç kesildikten 7 gün sonra serum potasyum düzeyi normale döndü.

Hiperkalemi patogenezinde başlıca hücre içi ve dışı potasyum dağılım düzensizliği ile potasyum alım ve atılım dengesizliği rol oynamaktadır. TTPD'nin %5'in altında olması aldosteron eksikliği ya da etkisizliğini düşündürür. Olgumuzda TTPD'in düşük bulunması ilaca bağlı gelişen mineralokortikoid aktivite yetersizliğini düşündürmektedir.

Yaşlı ve potasyum yükseklğine neden olabilecek eşlik eden hastalığı bulunan ya da serum potasyum değeri sınırda olan hastalarda, yeni gelişen hiperkaleminin etiolojisinde primidon gibi hiperkalemi yapıcı etkisi iyi bilinmeyen ilaçların neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Hiperkalemi, Primidon, Transtübüler potasyum değişkenliği, Mineralokortikoid eksikliği

### ABSTRACT

Hyperkalemia is a life-threatening electrolyte disorder. Elderly patients are more prone to developing hyperkalemia due to age-related decline in glomerular filtration rate.

An 81-year-old female patient previously diagnosed as having diabetes mellitus, hypertension and chronic kidney disease who was on amlodipine and basal insulin therapy, was administered primidone 31.25 mg/day orally for the treatment of essential tremor. After 2 days, serum potassium increased to 7.6 mEq/L from the baseline level of 5.3. Urinary potassium level was 11.4 mEq/L, and transtubular potassium gradient (TTKG) 2.1%. Since no predisposing factor for hyperkalemia could be detected, primidone was discontinued. After 7 days, the serum potassium level returned to normal.

Irregular distribution of potassium between the intracellular and extracellular space and imbalance between intake and excretion are the main factors in hyperkalemia pathogenesis. A TTKG value <5% is highly suggestive of hypoaldosteronism. The relatively low TTKG in the present case suggests a mineralocorticoid insufficiency probably due to primidone usage .

Recently administered drugs without a known hyperkalemia-inducing effect may be an etiologic factor in hyperkalemia in elderly patients who are at risk of developing hyperkalemia due to comorbid diseases or have potassium levels within upper range of normal.

**KEY WORDS:** Hyperkalemia, Primidone, Transtubular potassium gradient, Mineralocorticoid deficiency

**Mehmet BÜYÜKBAKKAL<sup>1</sup>**

**Barış ESER<sup>1</sup>**

**Özlem YAYAR<sup>1</sup>**

**Zafer ERCAN<sup>1</sup>**

**Aysun KUTLUGÜN<sup>1</sup>**

**Hadim AKOĞLU<sup>1</sup>**

**Bülent ERDOĞAN<sup>2</sup>**

**Özgür MERHAMETSİZ<sup>2</sup>**

**Mehmet Deniz AYLI<sup>2</sup>**

- 1 S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
- 2 S.B. Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 24.04.2012

Kabul Tarihi : 23.05.2012

Yazışma Adresi:

**Mehmet BÜYÜKBAKKAL**

S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Gsm : 0 312 596 29 03

E-posta : mbuyukbakkal@gmail.com

## GİRİŞ

Hiperkalemi serum potasyum (K) düzeyinin 5,5 mEq/L'nin üzerinde olduğu yaşamı tehdit eden bir elektrolit bozukluğudur. Akut veya kronik böbrek hastalığında (KBH), aldosteron eksikliği ya da direncinde ve rabdomyoliz gibi yaygın doku hasarının varlığında hiperkalemi tipik olarak görülmektedir. Bazı ilaçların aldosteron eksikliği ya da direnci üzerinden veya Na/K-ATPaz enzim aktivitesini baskılayarak hiperkalemi oluşmasına neden olabileceği bilinmektedir (1).

Yaşlanmayla birlikte glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma, aldosteron salınımı ve aldosterona yanıtta azalma hiperkalemiye yatkınlık oluşturmaktadır. Ayrıca, yaşla ilişkili böbrek tübül fonksiyonları ve renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesindeki azalmanın hiperkalemi gelişiminde önemli faktörler olduğu gösterilmiştir (1).

Primidon daha çok esansiyel tremorda tercih edilen bir antiepileptik ilaçtır (2). Bu sunuda literatürde daha önce bahsedilmemiş olan primidona bağlı hiperkalemi vakası sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Göğüs hastalıkları servisinde takip edilen 81 yaşında kadın hasta hiperkalemi nedeniyle nefrolojiye danışıldı. Hastanın öyküsünden diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığının bulunduğu ve amlodipin ile bazal insülin kullandığı öğrenildi. Esansiyel tremor nedeniyle primidon 250 mg 1/8 tablet başlanan hastanın ilaç başlandıktan 2 gün sonra K değerinin 5,3 mEq/L'den 7,6 mEq/L'ye yükseldiği saptandı (Tablo I). Hastanın laboratuvar değerleri; K:7,6 Na:133 açlık glukozu: 158 mg/dl üre: 105 mg/dl serum kreatinin:1,52 mg/dl GFH (CKD-EPI'ye göre): 33 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, pH: 7,33 HCO<sub>3</sub>: 19,7 pCO<sub>2</sub>: 37,5 olarak tespit edildi. İdrar K düzeyi 11,4 mEq/L idi ve transtübüler potasyum değişkenliği (TTPD) 2,13 olarak hesaplandı.

Hastanın elektrokardiyografisinde T sivrililiği olması üzerine hiperkalemiye yönelik acil medikal tedavi başlandı. Takipte

serum potasyum düzeyi 5,7 mEq/L değerine kadar geriledi. Takip eden günlerde hiperkaleminin belirginleşmesi üzerine potasyum düşürücü tedavi tekrarlandı. Kullandığı ilaçlardan bilinen hiperkalemi yapıcı etkisi olabilecek ilaç bulunmaması üzerine hastaya yeni başlanan primidonun hiperkalemiden sorumlu olabileceği düşünülerek kesildi. İlaç kesildikten sonraki günlerde serum K'u bazal değere geriledi.

## TARTIŞMA

Primidon esansiyel tremor tedavisinde kullanılan genel olarak yan etki profili düşük antiepileptik bir ilaçtır (2). Akademik literatürde ve ilacın prospektüsünde hiperkalemi yapıcı etkisi bildirilmemiştir.

Hiperkalemi patogenezinde hücre içi ve dışı potasyum dağılım dengesizliği ile K alım ve atılım dengesizliği rol oynamaktadır. GFH'nin 15-20 ml/dk'nın altına düşmesi ile distal tübüle ulaşan Na miktarında azalma ve potasyumun böbrekten atılımının azalması sonucu hiperkalemi gelişir (3). Olguda hastanın günlük K alımı belirgin şekilde kısıtlanmıştı ve GFH akut hiperkalemiyi açıklayacak düzeyde değildi (Evre 3b KBH). Hastada primidon başlandıktan sonra hiperkaleminin gelişmesi ve kesildikten sonra düzelmesi kliniğin ilaçla ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Asidoz, insülin eksikliği, ciddi hiperglisemi ve mannitol uygulaması gibi osmolarite artışı, rabdomyoliz ve tümör hücre yıkımı gibi akut doku hasarı, digoksin, beta-blokör, süksinilkolin gibi ilaçlar, K'un hücre içinden dışına geçişini artırarak hiperkalemi nedeni olabilmektedir (4). Olgunun değerlendirilmesinde yukarıda bahsedilen klinik durumların olmadığı tespit edilmiştir.

Addison hastalığı gibi hipoaldosteronizm olan hastalıklarda idrardan tuz kaybının eşlik ettiği voltüm açığı ve hipotansiyonla birlikte hiperkalemi mevcuttur (5). Benzer klinik obstrüktif üropatinin böbrek tübül işlev bozukluğu ve tip 4 renal tübüler asidozda da görülebilir. Konjenital adrenal hiperplazide (18 ve 21 alfa hidroksilaz eksikliği) de mineralokortikoid aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak hiperkalemi görülebilir (6).

**Tablo I:** İlaç öncesi ve sonrası serum kreatinin ve potasyum değerleri.

GÜN	Serum Kreatinini	Serum Potasyum	Primidon Kullanımı
-2.gün	1.1 mg/dL	5.4 mEq/L	-
0.gün	1.3 mg/dL	5.3 mEq/L	İlaç başlandı
2.gün	1.5 mg/dL	7.6 mEq/L	(Hiperkalemiye yönelik medikal tedavi başlandı)
3.gün	1.2 mg/dL	6.4 mEq/L	+
4.gün	1.2 mg/dL	6.9 mEq/L	İlaç kesildi
5.gün	1.2 mg/dL	6.3 mEq/L	-
7.gün	1.1 mg/dL	5,2 mEq/L	-

Hiporeninematik hipoaldosteronizm sendromu diyabet, kronik böbrek hasarı ve çeşitli ilaçların neden olabileceği hiperkalemi nedenlerindedir (7). Hastada diyabet ve kronik böbrek hasarının uzun süredir olmasına rağmen hiperkaleminin primidon tedavisi başlandıktan sonra hızla gelişmesi ve ilaç kesildikten sonra belirgin olarak gerilemesi eşlik eden hastalıkların hiperkaleminin nedeninden çok gelişimini kolaylaştırdığını düşündürmektedir.

Transtübüler potasyum değişkenliği (TTPD) hipoaldosteronizmi hiperkaleminin diğer nedenlerinden ayırmada değerli bilgiler sağlar. Hiperkalemi nedeniyle aldosteron salgınımı ve distal tübülden potasyum atılımı artar, bu durum normal insanlarda TTPD'nin 10'un üzerinde olmasına yol açar. TTPD 5'in altındaysa güçlü bir şekilde aldosteron eksikliği ya da etkisizliğini düşündürür (8). Olgumuzda TTPD'nin 2,1 bulunması nedeni ile ilaca bağlı gelişen mineralokortikoid aktivite yetersizliğini düşündürmektedir. Ancak bu dönemde plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyi bakılmadığı için mevcut kliniğin aldosteron direncinden mi ya da aldosteron eksikliğinden mi kaynaklandığını ayırt edilememiştir.

Literatürde primidon kullanımına bağlı hiperkalemi gelişiminden bahseden yayın olmamakla birlikte *Food and Drug Administration*'dan (FDA) alınan raporlara dayanarak ilaç yan etkileri ile ilgili istatistik hizmeti veren bir internet kuruluşunun web sitesinde 2010 itibarı ile primidona bağlı 15 hiperkalemi olgusu bildirilmiş ve hastaların 50 yaşından büyük olduğu gözlenmiştir (9).

Bazı ilaçlar K'un böbrekten atılımını önleyerek hiperkalemiye neden olabilir. Potasyum tutucu diüretikler, trimetoprim, renin anjiyotensin aldosteron blokörleri, steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ), kalsinörin inhibitörleri hiperkalemi yapıcı etkisi iyi bilinen ilaçlardır (10). Primidon fenobarbital ve feniletimalonamid (PEMA) olmak üzere iki aktif metaboliti üzerinden etkisini göstermektedir. Primidon antiepileptik etkisini GABA-A reseptör artışı, glutamat azalması ve Na, K, Ca ileti sisteminin baskılanması yoluyla yapmaktadır (11). Hiperkalemi yapıcı etkisinin hangi mekanizmayla gerçekleştiği tam olarak bilinmemekle birlikte olgumuzun idrar potasyum düzeyinin ve TTPD'nin düşük olması mineralokortikoid aktivite ve renal K atılım azaltımına bağlı hiperkalemi geliştiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, hiperkalemi sık görülen elektrolit bozukluklarından biridir ve tedavi edilmezse ölümcül sonuçlara neden olabilir. Özellikle yaşlı ve K yüksekliğine neden olabilecek eşlik eden hastalığı bulunan ya da serum K değeri sınırdan olan hastalarda, yeni gelişen hiperkaleminin etiolojisinde primidon gibi hiperkalemi yapıcı etkisi iyi bilinmeyen ilaçların neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Michelis MH: Hyperkalemia in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 296-299
2. Brodie MJ, French JA: Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329
3. Lehnhardt A, Kemper MJ: Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 377-384
4. Perazella MA: Drug-induced hyperkalemia: Old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000; 109: 307-314
5. Schambelan M, Sebastian A, Biglieri EG: Prevalence, pathogenesis and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1980; 17: 89-101
6. Battle DC, Arruda JA, Kurtzman NA: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med* 1981; 304: 373-380
7. DeFronzo RA: Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118-134
8. Rose BD, Post TW: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, New York: McGraw-Hill, 2001, 900-901
9. eHealthMe - Real World Drug Outcomes. <http://www.ehealthme.com/ds/primidone/hyperkalemia>. 2012/04/02
10. Weir MR, Rolfe M: Potassium homeostasis and Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 531-548
11. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T: ILAE treatment guidelines: Evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120