

Gastroenteroloji

Oral Potasyum Tuzları ile Tedavi ve Gastrointestinal Sistemdeki Yan Etkiler

Yrd.Doç.Dr. Tülay SARIÇAM*
Yrd.Doç.Dr.Ali Reşit BEYLER*
Doç. Dr.Nevzat ARTIK**
Uz.Dr.Kâzım SOYLU*
Prof.Dr.AH ÖZDEN*

Potasyum (K⁺) esas olarak intrasellüler bir katyon olup sinir ve kaslarda elektriksel eksitabilitenin sağlanması ve idamesinde; hücre volum ve vücut sıvı osmolalitesini belirlemede önemli rol oynar: Bu nedenle K⁺ tuzları önemli terapötik ajanlardır, fakat uygunsuz kullanılırsa özellikle kardiyak yan etkileri nedeniyle tehlikeli olabilirler (1,2).

GENEL BİLGİLER

Plazma K⁺ konsantrasyonu 4-5 mMol/L, intrasellüler konsantrasyonu 150-160 mMol/L'dir; K⁺'un hücre membranını yüksek gradiente karşı geçmesini aktif iyon transport sistemi sağlar (1-4).

Diyete alınan günlük K⁺ miktarı 50-100 mMol/gün düzeyinde olup hemen hepsi gastrointestinal sistemden absorbe edilir ve tamamı idrarla ekskrete edilir. Renal mekanizmalar hem total vücut K⁺'unu hem de plazmadaki dar limitlerdeki K⁺ konsantrasyonunu sabit düzeyde tutmada önemli rol oynar (1,3,4).

Plazma ve sellüler K⁺ arasındaki dengeyi asid-baz dengesi ve bazı hormonlar etkiler. Asidosizde K⁺'un hücre dışına çıkışı, alkalozide hücre içine geçişi artar. İnsülin ve beta adrenerejik katagolaminler K⁺'un hücre içine hareketini artırırken, alfa adrenerejik katagolaminler K⁺'un hücre içine alımını önlerler. Glukagon ve aldosteron K⁺'un renal atılımını stimüle ederek hipopotasemik etkide bulunurlar (1,2).

Hipopotaseminin en sık nedeni total vücut K⁺'ın azalmasıdır. Ancak plazma K⁺ konsantrasyonu total vücut K⁺'unda azalma olmaksızında düşebilir, bu durum özellikle K⁺'un hücre içine geçişinin arttığı durumlarda görülür. Hipopotasemi ve total vücut K⁺'unda azalma sıklıkla birlikte görülür ve spesifik olarak birini diğerinden ayırt etmek güçtür. Hipopotaseminin en sık

Tablo 1. Hipopotasemi nedenleri

- 1- Gastrointestinal Nedenler
 - A- Diyetle yetersiz alım
 - B- Gastrointestinal hastalıklar (Kusma, dlare, villöz adenom, fistül, üreterosigmoidostomi)
- 2- Renal Nedenler
 - A- Metabolik alkalozis
 - B- Diüretikler, osmotik diürez
 - C- Aşırı mineralokortikoid etki
 - i- Primer aldosteronizm
 - ii- Sekonder aldosteronizm (Malign hipertansiyon, Bartter's Sendromu, Jukstajomerüler hücre tümörü)
 - iii- Glukokortikoid fazlalığı (Cushing Sendromu, eksojen ACTH yapımı, eksojen steroidler)
 - iv- Meyan kökü alımı
 - D- Renal tübüler hastalıklar
 - i- Renal tübüler asidosiz li-Lösemi
 - iii- Uddle's Sendromu
 - iv- Antibiotikler
 - E- Magnezyum azlığı
- 3- Total vücut potasyumunda azalma olmaksızın hücre içine geçişin artmasına bağlı hipopotasemi
 - A- Hipopotasemik periodik paralizi
 - B- insülin etkisi
 - C Alkalozis

nedenleri renal veya gastrointestinal yolla ekstraksiyon hızının artmasıdır. Tablo 1'de hipopotasemi nedenleri özetlenmiştir (1,3,4).

Hipopotasemi derecesiyle ilişkili olarak görülen bozukluklar nöromusküler disfonksiyonla birliktedir. Bunlar minimal halsizlikten aşırı paraliziye kadar değişen bozuklukları, intestinal dilatasyon ve ileusu, EKG bulguları ile birlikte miyokardiyal fonksiyon anomali-lerini kapsar. K⁺ depleksiyonunun normotansif kişilerde kan basıncında yükselmeye neden olabileceği de ileri sürülmektedir. Ayrıca K⁺ azalması karbonhidrat toleran-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD
"Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi
Gıda Bilimi ve Teknolojisi Bölümü, ANKARA

sında azalmaya ve ADH'ya dirençli poliüriye neden olur (1-3,5).

Potasyum Tedavisinin Endikasyonları

Pratikte akut ve kronik olarak gelişen hipopotasemi ile proflaksi ve replasman arasında ayırım yapılmalıdır (1).

Tedavi amaçlı K⁺ kullanımı için tartışmasız endikasyon kardiyak iletim anomalileri ile birlikte olan ya da olmayan hipopotasemi ile birlikte önemli müsküler zayıflığın bulunmasıdır. Bir diğer endikasyon hipopotasemik periodik paralizi ile birlikte bulunan spesifik hastalıkları kapsar (1-3).

Potasyum replasmanı total vücut potasyumunda azalma ile birlikte olan ve NaCl'e yanıt vermeyen metabolik alkaloziste; akut ve kronik asit-baz denge bozukluklarında hipopotasemiye bağlı semptomların önlenmesinde veya düzeltilmesinde de gereklidir (1-3).

Digital preparatları alan bazı hastalarda K⁺ replasmanı gerekir. Digital preparatları ve K⁺ myokardiyal Na⁺-K⁺ATP'az üzerinde kompetitif afiniteye sahip olduklarından hipopotasemi digital etkisini belirgin hale getirir. Bu nedenle digital alan hastalarda K⁺ replasmanının amacı plazma K⁺ unu 3,2 mMol/L üzerinde tutmayı sağlamaktır (1-3).

Tiazid, loop diüretikler ve karbonik anhidraz inhibitörleri gibi K⁺ ekstreksiyonunu arttıran diüretiklerle birlikte K⁺ preparatlarının verilmesi özellikle K⁺ dan zengin diete rağmen hipopotasemi saptanması halinde önerilmektedir. Özellikle digitalie birlikte bu grup diüretikler alan hastalarda K⁺ la tedavi önem kazanmaktadır (1-3).

Günümüzde oral K⁺ preparatlarının hafif veya orta dereceli hipertansif hastalarda tek başına veya diüretiklerle birlikte verilmesinin kan basıncını kontrol altına almada etkili olduğu belirtilmektedir. K⁺ preparatlarının tek başına kullanılmasında gözlenen antihipertansif etki mekanizması bilinmemekle birlikte vazodilatatör, sodyum ve su kaybını artırıcı etkilerinin yanında, renin-angiotensin sekresyonunu azaltıcı, Na⁺-K⁺ pompasını stimüle edici, adrenerjik tonüsü azaltıcı etkilerinin rolü olabileceği ileri sürülmektedir (5).

K⁺ un proflaktik verilmesi plazma konsantrasyonları normaiken hipopotasemik periodik paralizi dışında önerilmez.

K⁺ un akut ve kronik böbrek yetmezliğinde: K⁺ tutucu diüretiklerle birlikte verilmesi (Bartter's Sendromu hariç) kontrendikedir (1).

Potasyum Tuzları ile Tedavi

Potasyum tedavisi intravenöz veya oral yolla yapılır. Gastrointestinal sistem hastalıklarında ve hipopotaseminin şiddetli olduğu olgularda direkt intravenöz K⁺ tedavisi tercih edilir (1,3,4,6).

Oral kullanımda olguların çoğunda K⁺ la birlikte klor eksikliği de görüldüğünden KCl tercih edilen K⁺ tuzudur. Potasyum glukonat ve sitrat gibi organik tuzların klinik kullanımı sınırlı olup genelde şiddetli alkalozu olmayan ve sıklıkla da renal tübüler asidosize bağlı hipokalemi tedavisinde kullanılır (1.2).

Potasyum tuzları ile tedavide hiperpotasemiye bağlı kardiak toksite iatrojenik morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyondur. Oral form KCl preparatlarının ise gastrointestinal yan etkileri ön planda olup bu etkiler yazımızda geniş şekilde incelenmiştir.

Oral Potasyum Klorür Preparatları

Oral KCl preparatları likid ve solid formları kapsamaktadır. Likid KCl'inin ağızda oluşturduğu kötü tat hastaların bu formu kullanmasını ileri ölçüde sınırlandırmaktadır (4).

İlk solid KCl preparatı enterik kaplı KCl tablettir (K-Enterik tablet). Bu preparatın özelliği mide asidinden etkilenmeden ince barsakta çözünmesidir. KCl likid formlarının ağızda kötü tat oluşturması ve alım zorluğunu ortadan kaldırarak bu form tüm dünyada 1970 yıllarına kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak 1960'larda ince barsakta identifiye edilen izole ülserlerin çoğunda enterik kaplı KCl kullanımı olduğu saptanmıştır. 1965'te Lawrason ve arkadaşları retrospektif çalışmalarında ince barsakta primer nonspesifik ülserasyonu olan 484 hastanın %57'sinde neden olarak enterik kaplı KCl tablet ve/veya birlikte diüretik kullanımının olduğunu saptamışlardır. Bu preparatın ince barsak duvarında hasar ve bunu takiben ülserasyon, hemoraji ve perforasyona neden olduğunun anlaşılması üzerine 1965'li yıllarda kullanımı kısıtlanmış ve daha sonra da piyasadan kaldırılmıştır. Mayo Klinikte 1960-1969 yılları arasında ince barsak ülserasyonu olan yeni olgu sayısı yılda 100000'de 3,6 iken 1970-1979 yılları arasında 100000'de 1,2'ye düşmüştür. Enterik kaplı KCl'ye bağlı lezyonlar genelde orta ve distal jejunumda ve ileumda lokalize olup tektir, nadiren 2-3 adet lezyon görülebilir. Lezyonlar tabletin ince barsakta lokalize bir segmentte 15 dk. gibi kısa bir sürede çözünmesi ve yüksek konsantrasyona ulaşması sonucu direkt topikal mukozal erozyon oluşturmasına bağlanmıştır. Ailen ve arkadaşları ise esas lezyonun ödem, hemoraji, erozyon, perforasyon veya skatrize stenoza neden olan hemorajik infarktlar olduğunu Heri sürmüşlerdir. Bu olaydan ilacın segmentai sahada yüksek konsantrasyonda absorpsiyonu sonucu lokal kan akım değişiklikleri (muhtemelen venomotor) sorumlu tutulmuştur (7-9).

Potasyum klorürün lokal yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını engellemek amacıyla yavaş salınımlı yeni formlar olarak Wax-matrix KCl tablet ve

daha sonra da Mikroenkapsülo KCl tabletler üretilmiştir (7,9).

Wax-matrix KCl tabletlerin üzeri şekerle kaplı olup matrixden kontrollü ve yavaş salınan KCl içerir, tabletin midede çözünme süresi 4 saat üzerindedir. Wax-matrix tabletlerin özellikle digital ve diüretik alanlarda yaygın klinik kullanıma girmesi ile bu formun ağız, özofagus, mide ve ince barsakta oluşturduğu lezyonlara ait lezyonlara ait yayınlar 1970'li yılların ortalarından itibaren izlenmeye başlanmıştır. Wax-matrix tabletin önemli yan etkisi özofagus striktürü ve ülserlerdir, bu yan etkilerin sol atriumda büyüme, özofagus kompresyonu, gastrik ülseri, uzamış intestinal transit zamanı ve generalize vasküler hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Özellikle intestinal transit zamanının uzadığı kişilerde bu formun da enterik kaplı KCl gibi lokal yüksek konsantrasyonlara ulaştığı ve mukozada lokal toksik etki oluşturduğu; bunun sonucu ülserasyon, hemoraji, obstrüksiyon ve perforasyona yol açtığı rapor edilmiştir. Mac Mahon ve arkadaşları yalnız wax-matrix KCl ile gastrointestinal lezyonların insidansını %55, antikolinerjikle birlikte kullanımında bu oranın düşük dozlarda %80, yüksek doz KCl kullanımında %10.0'e ulaştığını ileri sürmüşlerdir (10-17).

1981'de KCl'in yeni formu olarak mikroenkapsüle formlar piyasaya sürülmüştür. Mikroenkapsüle KCl tabletler polimer kaplı KCl kristalleri içerirler ve K⁺ salınımı 8-10 saatte olur. Bu formun yavaş salınımı ve dağılık olarak çözünmesi, kimusa karışarak mideden hızlı boşalması ve böylece potansiyel eroziv K⁺ iyonları ile sensitif mukozal tabaka arasındaki temasın azaldığı Mac Mahon ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür. Ancak yapılan sin'tigrafik çalışmalarda kapsüllerin gastrik foldlara sıkıştığı ve buradan lokal salınımına uğradığı, gastrik mukoza tarafından kristallerin tutulduğu ve böylece ilacın yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir. Graham ve arkadaşları sağlıklı kişilerde yaptıkları endoskopik çalışmalarda da bu formun solid fazda özellikle antrum mukozasına adhere olduğunu ve solid kitle oluşturduğunu göstermişlerdir. K⁺'un adhesivite mekanizması açık değildir, muhtemelen bu olaydan K⁺

ve komponentleri ile kişisel müküs ve proteinlerinin farklı tipleri arasındaki kimyasal reaksiyonlar sorumludur (14-17).

Literatürde mikroenkapsüle formda gastrik hipere-mi, ödem ve iliserasyonların wax-matrixe göre önemli oranda az olduğunu belirten yayınlar yanısıra her iki formda da bu yan etkilerin eşit oranda görüldüğünü belirten yayınlar da vardır (14-20).

Mikroenkapsüle KCl'de de intestinal yan etkilerin görülmesi üzerine yeni form mikroenkapsüle KCl preparatı geliştirilmiştir. Bu yeni form dağılık KCl partikülleri içerir ve akril polimerle kaplıdır; sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda bu formun eski form mikroenkapsüle KCl'ye daha düşük mukozal hasar oluşturduğu belirtilmiştir (17,20).

Wax-matrix ve mikroenkapsüle KCl tabletlerde ince barsak lezyonlarının yılda 100000'de 1'den az olduğu belirtilmektedir (21).

Yapılan çalışmalar KCl'ye bağlı gastrointestinal lezyonlarının gelişiminin KCl'nin farmakolojik özelliklerine ve intestinal transit zamanına bağlı olduğunu göstermektedir. Bazı otörler özellikle transit zamanının uzadığı olgularda likid veya effervesan tabletlerin kullanımını önermektedir. Ancak literatürde bu formlarla yavaş salınımlı KCl formları arasında gastrointestinal lezyonlar yönünden fark olmadığını belirten yayınlarda vardır (15-20).

Kliniğimizde normal üst gastrointestinal endoskopik bulguları olan 12 sağlıklı kişide farklı KCl preparatlarının üst gastrointestinal sistemdeki etkilerini araştırdık. Olgularımızın 2'si erkek, 10'u kadın olup yaş ortalamaları 33'dü.

Çalışmamızda olgulara 3 gün süreyle 3x1800 mg (72 mEq/gün) dozunda farklı KCl preparatları verilmiş ve 4. gün kontrol endoskopileri yapılmıştır.

4. günde olguların hiçbirinde gastroitestinal yakınma saptanmadı; yalnız KCl kaşe alan olgular alım zorluğundan tablet formunu tercih edeceklerini belirttiler.

Tablo 2'de kullanılan KCl preparatları ve 4. gün endoskopik bulgu sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 2. Farklı KCl preparatlarının gastrointestinal sistem yan etkileri

Kulandan Potasyum Klorür Preparatı	Olgu Sayısı	4. Gün Kontrol Endoskopi	
		Bulguları	Olgu Sayısı
K-Enterik tab	2	Normal	1
		Antral ülser	1
Slow-K tab	4	Normal	3
		Antral erozyon	1
Mikroenkapsüle KCl tab	2	Normal	2
KCl Kaşe	4	Normal	4

Tablo 3. Doğal meyve suları pH değeri ve mineral bileşim öğeleri

Örnek	pH	Mineral Madde (mg/kg)						
		K	Na	Ca	P	Fe	Cu	Zn
Armut	2,56	1475	19	72	118	0,17	0,22	0,28
Limon	1,45	1058	24	179	276	0,41	0,33	0,19
Domates	2,79	277	45	14	19	0,38	0,12	0,41
Çilek	2,29	1017	27	17	14	0,19	0,21	0,48
Havuç	3,60	1165	18	172	169	0,21	0,19	0,17
Üzüm	2,54	1145	29	78	119	0,41	0,51	0,17
Mandalina	2,37	159	4	42	18	0,27	0,09	0,12
Elma	2,73	1750	26	119	168	0,71	0,17	0,41
Greyfurt	1,91	1910	41	167	172	0,69	0,33	0,51
Muz	5,01	1260	45	25	179	1,67	1,21	1,17
Kivi	3,57	1175	29	141	271	2,69	0,76	0,89

Tablo 4. Piyasadan sağlanan meyve suyu, süt, gazlı içecek ve benzerlerinin

Örnek	PH	Mineral Madde (mg/kg)						
		K	Na	Ca	P	Fe	Cu	Zn
Elma Suyu (Meysu)	2,51	1295	27	67	171	0,41	0,15	0,12
Ananas Suyu (Meysu)	2,28	686	24	72	89	0,27	0,17	0,17
Vişne Suyu (Meysu)	1,96	1872	9	52	178	0,41	0,28	0,14
Kayısı Nektarı (Meysu)	2,44	1795	19	181	380	0,71	0,32	0,27
Kayısı Nektarı (Meysu)	2,53	1508	13	55	178	0,42	0,19	0,13
Portakal Suyu (Pınar)	2,24	1400	14	69	391	0,78	0,21	0,24
Portakal (Fanta)	2,17	232	3	24	19	0,11	0,12	0,08
Elma Suyu (Rausch)	2,54	798	21	58	89	0,28	0,1	0,17
Süt (Pınar)	5,64	1410	580	1230	950	0,17	0,14	1,4
Koka Kola	1,71	121	4	17	7	0,17	0,21	0,18
Domates Suyu (Tamek)	3,21	261	190*	18	15	0,41	0,18	0,12
Şalgam Suyu (Ösbirtat)	2,35	625	2007*	128	17,1	1 ,06	0,2	0,10
Maden Suyu (Afyon K)	4,74	255	751	82	8	2,1	1,4	0,89
Elma Suyu (Valencia)	2,65	895	26	67	92	0,31	0,18	0,21
Mango Suyu (Deli)	2,13	89	21	175	26	0,71	0,82	0,49
Gazoz (Uludağ)	1 ,58	89	14	24	8	0,14	0,12	0,23
Limonata Meyve Özü (Sun)	1,59	1275	19	481	25	0,41	0,19	0,27

Tuz ilave edilmiş.

Olgularımızın hiç birinde özofagus, mide ve duodenum patolojisi saptanmadı.

Olgularımızın azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapamadık, ancak K-enterik dışında diğer formlarda önemli bir yan etki saptamamış olmamız literatürde de belirtilen yavaş salımlı KCl formlarının uzun süreli kullanımlarda tercih edilmesi görüşünü de desteklemektedir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında evde hazırlanmış ve piyasada satılan çeşitli meyve suyu ve içeceklerdeki pH, başta K' olmak üzere çeşitli elektrolit ve mineral kapsamalarını araştırdık. pH ölçümleri potansiyometrik, K* ve diğer elektrolitler flayn fotometrik metotla yapıldı.

Tablo 3 ve 4'de meyve suyu ve içeceklerin özellikleri özetlenmiştir.

Sağlayabildiğimiz meyve suyu ve içeceklerdeki incelememizde domates suyu, mandalina suyu, gazlı içecekler (kola, maden suyu, portakallı ve sade gazoz) dışında diğerlerinde potasyum konsantrasyonlarının 1000-191 Omg/kg arasında değiştiğini saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmamızda yurdumuzda da yavaş salımlı ve mikroenkapsüle KCl formlarının bulunmasının sağlanması gerektiğini, içerdikleri K miktarı nedeniyle bazı meyve suyu ve içeceklerin belirli koşullarda hipopotaseminin önlenmesinde katkıları olabileceğini saptadık.

KAYNAKLAR

1. Mudge GH, Weiner IM. Potasyum. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. New York: Pergamon, 1990:697-704.
2. Levinsky NG. Potasyum. In: Harrison's principles of internal medicine, 12th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1991:285-287.
3. Tannen RL. The patient with hypokalemia or hyperkalemia. In: Manual of Nephrology, 1th ed. Little: Brown and Company, 1981:30-47.
4. Heizer WD, Holcombe B. Potassium. In: Yamada T, ed. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1991:947-9.
5. Patki PS, Singh J, Gokhale SV, et al. Efficacy of potassium and magnesium in essential hypertension: A double blind, placebo controlled, crossover study. *BJM* 1990; 301:521-3.
6. Hamill RJ, Robinson LM, et al. Efficacy and safety of potassium infusion therapy in hypokalemic critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1991; 19(5):694-9.
7. Bayless TM. Small intestinal ulcers and strictures: isolated and diffuse. In: Sleisenger/Fordtran, eds. Gastrointestinal disease, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989:1320-23.
8. Susman NL, Sutton FM. Drugs Causing Erosive Enteritis. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1991:1565-66.
9. Allen AC, Boley SJ, et al. Potassium-induced lesions of the small bowel. *JAMA* 1965; 193(12):1001-06.
10. Heffernan SJ, Murphy JJ. Ulceration of small intestine and slow-release potassium tablets (editorial). *BMJ* 1975; 746.
11. Lambert JR, Newman A. Ulceration and Stricture of Esophagus due to oral potassium chloride (slow release tablet) therapy. *Am J Gastroenterology* 1980; 73(6):508-11.
12. Kendall C, Krantz KD. Endoscopic evaluation of slow-release potassium chloride preparations. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38(1):28-30.
13. Bott S, Prakash C, McCallum RW. Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. *Am J Gastroenterology* 1987; 82 (8):758-63.
14. Lofgren RP, Rothe PR, et al. Jejunal perforation associated with slow-release potassium chloride therapy. *Southern Medical Journal* 1982; 75(9):1154-55.
15. McMahon FG, Akdamar K. Gastric ulceration after "slow-K". (editorial) *NEJM* 1976; 295:733-4.
16. McMahon FG, Akdamar K, Ryan JR, Ertan A. Upper gastrointestinal lesions after potassium chloride supplements: A controlled clinical trial. *Lancet* 1982; 1:1059-61.
17. Patterson DJ, Weinstein GS, Jefries GH. Endoscopic comparison of solid and liquid potassium chloride supplements (Editorial). *Lancet* 1983; 2:1077-78.
18. Graham DY, Smith JL et al. Gastroscopic localization of a microencapsulated KCl preparation in the human stomach. *Gastrointest Endosc* 1987; 33(3):220-3.
19. Alsop WR, Moore JG, et al. The effects of five potassium chloride preparations on the upper gastrointestinal mucosa in healthy subjects receiving glycopyrrolate. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:235-9.
20. Lech Y, Hey H, et al. Evaluation of the ulcerogenic effect of potassium chloride by endoscopy and tecal blood loss. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:206-209.
21. Leijonmarck CE, Raf L. Gastrointestinal lesions and potassium chloride supplements. *Lancet* 1985; 1:56-57.