

DOI: 10.4274/tpa.1004



Bir ergende metformin zehirlenmesi

Metformin intoxication in an adolescent

Sayın Editör,

Biguanid grubundan olan Metformin 1950'li yıllardan bu yana insülin direnci gelişen diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Metformin hiperglisemi karşıtı ajan olup öglisemi sağlamaktadır. Biguanidlerin akut ve kronik kullanımında bilinen toksik etkisi laktik asidozdur. Biguanidlerden fenformin ciddi laktik asidoz etkisi nedeniyle 1976'da Amerika pazarından çekilmiştir. Akut aşırı metformine bağlı laktik asidoz ölümcül seyredabilmektedir (1). Burada kliniğimizde metformin zehirlenmesi ile izlenen bir olgu sunulmuştur.

On beş yaşında kız hasta acil servisimize metformin zehirlenmesi nedeniyle yönlendirildi. İntihar amaçlı 40 adet 1000 mg metformin içeren tableti aldıktan sonra karın ağrısı başlayan olguya mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması yapılmış ve aynı dönemde kan şekeri 28 mg/dL saptanması nedeniyle İV (damar içi) dekstroz hızla verilmişti. Acil servisteki muayenede bilinci dalgalanan, zaman zaman belirgin ajitasyonları saptanan ve Kussmaul solunumu belirginleşen hasta yoğun bakıma alındı. Başvuru anında kan şekeri 112 mg/L olan ve olası damar yolu sorunu nedeniyle kan şekeri 35 mg/dL'ye düşen olguya İV (damar içi) dekstroz hızla verildi ve %10 dekstrozu sıvı tedavisi devam edildi. Kan gazında pH 6,99, HCO₃ 6,3 mmol/L, PCO₂ 27,3 mmHG, BE -22,7 mmol/L iken laktat düzeyi 134 mg/dL (0,4-2,2) olarak saptandı. Hb 12,5 g/dL, lökosit 17 000 mm³, trombosit 389 000 mm³, üre 21 mg/dL, kreatinin 1,97 mg/dL, sodyum 123 mEq/L, potasyum 3,1 mEq/L idi. Tamamlayıcı bikarbonat tedavisi başladıktan altı saat sonraki kan gazında pH 6,95, HCO₃ 5,4 mmol/L, PCO₂ 26,1 mmHg, BE -27,3 mmol/L idi. Solunum sıkıntısı artan hasta hastaneye kabulünün sekizinci saatinde entübe edildi. Hastaya sağ juguler santral venöz diyaliz kateteri takıldı. Hipotansiyon gelişmesi nedeniyle dopamin tedavisi başlandı ve 120 ml/dak olacak şekilde devamlı venö-venöz hemodiyafiltrasyon uygulaması yapıldı. İlk hemodiyafiltrasyon

işlemi 10 saat süreyle diyaliz sıvısı kullanılarak gerçekleştirildi. Entübasyondan sekiz saat sonra ekstübe edildi. Yatışının ikinci gününde laktat 93,3 mg/dL, üre 64 mg/dL, kreatinin 1,4 olması nedeniyle ikinci kez devamlı venö-venöz hemodiyafiltrasyon uygulaması aynı şekilde 120 ml/dak kan ile diyaliz sıvısı kullanılarak 24 saat süreyle gerçekleştirildi. Yatışının dördüncü gününde pH 7,44, HCO₃ 22 mmol/L, PCO₂ 45,3 mmHg, BE -1,5 mmol/L, laktat 7 mg/dL, üre 20 mg/dL, kreatinin 0,53, sodyum 135 mEq/l, potasyum 3,7 mEq/l olunca yoğun bakımdan çıkarıldı. Olgu yatışının 10. gününde taburcu edildi.

Kronik kullanımda metforminin laktik asidoz yapıcı etkisi 100 000 hastada 1-10 arasında bulunmuştur. Metformin tedavisi sonrasında laktik asidoz gelişen 49 olguluk bir seride ölüm %45 oranında saptanmıştır (2). Çalışmada ölümü öngören değişkenlerin karaciğer yetersizliği ve protrombin zamanının uzaması olduğu ifade edilmiştir. Olgumuzda karaciğer yetersizliği yoktu ve protrombin zamanı normaldi. Metformin ilişkili laktik asidoz daha çok akut aşırı kullanıma bağlıdır. Kan gazı ve laktat değerlerinin ölüme öngörülebilir iki değişken olabileceği bir çalışmada gösterilmiştir. Yirmi iki olgunun değerlendirildiği çalışmada; pH değeri 6,9'un üzerinde, laktat düzeyi 225 mg/dL'in altında olan 16 olgu hayatta kalmayı başarırken, pH değeri 6,9'un altında, laktat değeri 225 mg/dL'in üzerinde olan altı olgunun beşinde ölüm gözlenmiştir (3). Olgumuzda kan pH 6,95 seviyesine inip laktat düzeyi 230 mg/dL'ye kadar çıktı. Ancak erken ve etkili hemodiyafiltrasyon girişimi sayesinde laktat düzeyleri ve kan gazı değişkenleri normale geldi. Metforminin hipoglisemik yan etkisi diğer ağızdan alınan antidiyabetiklerle beraber kullanılıncaya ortaya çıkabilir. Ayrıca aşırı doz metformin kullanımında hipoglisemi gelişebilir. Bu nedenle aşırı doz metformin kullanımı ile başvuran olgularda hipoglisemiye dikkat edilmelidir. Olgumuzda da iki kez belirgin hipoglisemi gözlenmiş ve gerekli girişim yapılmıştır. Metformine bağlı laktik asidozda bikarbonat tedavisi tartışmalıdır. Bikarbonat

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erdal Eren, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

E-posta: erderen@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 14.05.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.08.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

uygulanması tekrarlayan metabolik alkaloz, serum potasyum ve kalsiyum bozukluklarına, miyokardiyal işlev bozukluklara neden olabilir. Metformin ilişkili laktik asidoz tedavisinde hemodiyaliz etkin olduğu gösterilmiştir. Ciddi metabolik asidozu olan olgularda yoğun bikarbonat tedavisinin etkin olmadığı, özellikle de böbrek sorunu olan olgularda pH<7,1 ise hemodiyaliz tedavisi uygulanması önerilmektedir (4). Ayrıca sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyonun da etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak hemodiyafiltrasyonun geleneksel hemodiyalize göre ilacın atılımına etkisinin daha az olduğu ifade edilmektedir (5). Hemodiyalizi tolere etmeyen ve hemodinamisi stabil olmayan olgulara uygulanmalıdır. Olgumuzda uygulanan yoğun bikarbonat tedavisi faydalı olmamıştır ve yatışının 10. saatinde hemodiyafiltrasyon uygulanmıştır. Literatür taramasında ergenlerde metformin zehirlenmesine bağlı laktik asidoz gelişen ikisi ülkemizden yayınlanan dört olgu bildirilmiştir (6-9). Kız cinsiyette ve 14-16 yaş arasındaki olgularda aşırı doz metformin (25 ile 63 g) alım sonrasında laktik asidoz gelişmiştir. Bir olgu bikarbonat tedavisi, bir olgu hemodiyaliz, iki olgu ise devamlı venö-venöz hemodiyafiltrasyon sonrasında hayatta kalmayı başarmışlardır.

Son yıllarda şişmanlık, dolayısıyla tip 2 diyabetli olgular artmaktadır. Metformin kullanımının artması bu ilacın yan etkileri konusunda çocuk hekimleri ve çocuk endokrinologlarının daha da bilgilenmesini gerektirmektedir. Ciddi asidozu gelişen olgularda (pH<7,1) bikarbonat tedavisinin etkili olmadığını, erken hemodiyaliz veya hemodiyafiltrasyon girişiminin hayat kurtarıcı olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Erdal Eren, Mehmet Türe, Veysi Almaz, Tekin Bilgiç*, İhsan Yıldırım, Tahsin Gider

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye*

Kaynaklar

1. Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998; 21: 2036-7.
2. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999; 20: 377-84.
3. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, et al. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 818-23.
4. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 285-8.
5. Harvey B, Hickman C, Hinson G, Ralph T, Mayer A. Severe lactic acidosis complicating metformin overdose successfully treated with high-volume venovenous hemofiltration and aggressive alkalinization. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 598-601.
6. Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haeflner K, Brandis M, Pohl M. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 362-5.
7. Harvey B, Hickman C, Hinson G, Ralph T, Mayer A. Severe lactic acidosis complicating metformin overdose successfully treated with high-volume venovenous hemofiltration and aggressive alkalinization. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 598-601.
8. Doğru O, Koken R, Bukulmez A, Yurumez Y, Ovalı F. Metformin overdose: a case report. *Journal of the Indian Society of Toxicology* 2005; 1: 41-5.
9. Gura M, Devrim S, Sagiroglu AE, Orhon Z, Sen B. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent: a case report. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2010; 27: 2.