

İntihar Amaçlı Yüksek Doz Metformin Alan Olguların Değerlendirilmesi

The Evaluation Of Patients Taken High Dose Metformin For Suicide

Naim PAMUK, Esin BEYAN, Emrah SELVİ, Oktay BULUR, Kürşat DAL

Öz

Giriş: Metformin güvenilir bir oral antidiyabetik olmakla birlikte yüksek dozda alınmasıyla ortaya çıkabilen laktik asidoz ve böbrek yetmezliği tablosu ölümcül olabilir. Bu çalışmada intihar amacıyla metformin alan olguların klinik seyri tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2009-Mayıs 2017 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen, intihar amaçlı yüksek doz metformin alan olgular değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 10 tanesi kadın, 5 tanesi erkek 15 olgu dahil edildi. Medyan yaş 35 (18-68) idi. Alınan medyan metformin dozu 21 (8.5-50) gram olarak bulundu. Hipoglisemi iki olguda (%13), izole hiperlaktatemi bir olguda (%7), takipne dört olguda (%26), hipotansiyon iki olguda (%13) izlendi. Dört olguya (%26) hemodiyaliz uygulandı. Takipne ve hipotansiyon görülen hastaların hepsi hemodiyalize alınan hastalardı. Bu hastaların taburculuk sırasında hemodiyaliz ihtiyaçları kalmamıştı ve böbrek fonksiyon testleri normale dönmüştü.

Tartışma: Metformin kontrendike olmayan diyabetik hastalarda güvenle kullanılan bir ilaçtır. Terapötik dozlarda kullanıldığında ciddi yan etkiler çok nadir görülürken akut yüksek dozlarda ölümcül yan etkiler oluşabilmektedir. Hastaların yakın takibi ile gerektiği anda erken hemodiyaliz programına alınması hayat kurtarıcı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntihar, Laktik asidoz, Metformin, Zehirlenme

Abstract

Objective: Although metformin is a safe oral antidiabetic drug, lactic acidosis and renal failure due to overdose drug intake may be caused to death. The clinical outcome of the cases usage with toxic doses metformin for suicide was investigated in this study.

Materials and Methods: The data belonging to the cases usage with overdose metformin for suicide between September 2009 and May 2017 were retrospectively evaluated.

Results: Ten patients were women all of the 15 patients. Median age was 35 years (18-68). Median dose of metformin was found 21 g (8.5-50.0). Hypoglycemia was detected in two patients (13%), isolated hyperlactatemia in four patients (26%), tachypnea in four patients (26%) and hypotension in two patients (13%). Four patients were hemolyzed. All of these patients with tachypnea and/or hypotension were dialyzed. All of the patients have no need to dialysis at the hospital discharge and their renal function tests were normal.

Conclusion: If it is not contraindicated, metformin is a drug used safely in diabetic patients. Severe side effects are very rare used in therapeutic doses whereas lethal adverse events may be seen in very high doses taken acutely. Close monitoring and dialysis are life saving approaches in these situations.

Key Words: Lactic acidosis, Metformin, Poisoning, Suicide

İletişim Adresi:

Esin BEYAN

SBU Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Tel: 0537.3356543 • e-mail: esinbeyan@hotmail.com

SBU, Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Makalenin Geliş Tarihi: 08.10.2018 Kabul Tarihi: 12.01.2019

Giriş

Metformin insülin duyarlılığını artırarak etki gösteren ve diabetes mellitus tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan oral antidiyabetiklerdendir. Güvenilir bir oral antidiyabetik olmasına rağmen uygunsuz kullanımı halinde çok ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu yan etkilerin başında laktik asidoz ve böbrek yetmezliği gelmektedir. Metformine bağlı laktik asidoz tablosu, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da enfeksiyon gibi eşlik eden bir durum yoksa genellikle ilacın yüksek dozda alınmasına bağlıdır¹⁻⁵. İntihar amaçlı ilacın yüksek dozda alınmasıyla ortaya çıkan ciddi laktik asidoz ve böbrek yetmezliği tablosu ölümcül olabilmektedir. Metformine bağlı laktik asidoz ve böbrek yetmezliği tablosunda zamanında uygulanan hemodiyaliz tedavisi ise hayat kurtarıcı olmaktadır. Burada intihar amaçlı yüksek doz metformin alan 15 olgunun klinik seyri tartışılmıştır.

Gereç Ve Yöntem

Eylül 2009 - Mayıs 2017 tarihleri arasında Dahiliye Yoğun Bakım ünitesi veya İç Hastalıkları kliniğinde yatırılarak izlenen, intihar amaçlı yüksek doz metformin almış hastalar çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Yaşları, cinsiyetleri, metformin dozları, eşlik eden başka bir hastalık olup olmadığı belirlendi. Üre, kreatinin, kan gazı, laktik asit düzeyleri kaydedildi. Klinik seyir ve tedavileri, takipte organ fonksiyon bozukluğu gelişip gelişmediği değerlendirildi.

Bulgular

Eylül 2009 - Mayıs 2017 tarihleri arasında kliniğimize intihar amaçlı yüksek doz metformin alımı nedeniyle 15 hasta yatırılmıştı. Hastaların 10'u kadın, beşi erkekti. Medyan yaş, kadınlarda 34 yıl (18-68), erkeklerde 38 yıl (23-58) olarak saptandı. Alınan medyan metformin dozu, kadınlarda 19.5 g (8.5-30.0), erkeklerde 24.0 g (14.0-50.0) bulundu.

Altı hastanın (%40) diyabetik olduğu ve kendi kullandıkları metformin preparatlarını aldıkları görüldü. İki hasta hipertansiyon nedeni ile antihipertansif tedavi alıyordu. Hastaların hiçbirinde öncesine ait böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü mevcut değildi. İki hastada (%13) hipertansiyon ve taşikardi, dört hastada (%26) takipne, iki hastada (%13) hipoglisemi saptanmıştı. Takipne ve hipertansiyon görülen hastaların hepsi hemodiyalize alınan hastalardı. Dört hastaya (%26) hemodiyaliz uygulandığı, 11 hastanın (%74) intravenöz (iv) hidrasyonla takip edildiği ve bir hastaya da pozitif inotropik ilaç verildiği belirlendi. Alınan medyan metformin dozu hemodiyaliz uygulanan hastalarda 29.0 g (20.0-50.0), uygulanmayanlarda 17.0 g (8.5-22.0) idi. Bir hastada böbrek fonksiyon bozukluğu ve asidoz yok iken izole hiperlaktatemi saptandı (laktat düzeyi 10.9 mmol/L); iv hidrasyon ile takiplerinde laktat düzeyinin 2.1 mmol/L'ye gerilediği görüldü. Hiçbir hastada hipotermi, pankreatit, kardiyak arrest ve ölüm görülmedi.

Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hemodiyalize alınan hastaların yaş, cinsiyet, aldıkları metformin dozu, hemodiyaliz sayıları, ilk hemodiyaliz öncesi ve taburculuk öncesi bakılan kan gazı ve böbrek fonksiyon test sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Bu hastaların taburculuk sırasında hemodiyaliz ihtiyaçları yoktu ve böbrek fonksiyon testleri normale dönmüştü.

Tartışma

Metformin biguanid grubu oral antidiyabetik bir ilaçtır. Hepatik glukoz üretimini azaltır ve periferik dokuların insülin duyarlılığını artırır. İnsülin duyarlaştırıcı bir rol oynar. Kontrendikasyonu olmayan tüm tip 2 diabetes mellituslu hastalarda ilk tercih edilen seçenektir. Gastrointestinal irritasyon, diyare, ağızda metalik tat ve vitamin B12 eksikliği yan etkileri arasındadır.

Yüksek dozda metformin alımına bağlı olarak hipoglisemi, hipotermi, pankreatit, hipotansiyon, taşikardi, ta-

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hasta Özellikleri

	Hemodiyaliz Uygulanan	Hemodiyaliz Uygulanmayan
Cinsiyet	2 kadın / 2 erkek	8 kadın / 3 erkek
Yaş	30 (20-48)	37 (18-68)
Diyabetik hasta sayısı	1	5
Metformin dozu (g)	29 g (20-50)	17 g (8.5-22)
Sistolik KB (mmHg)	98 (80-120)	117 (105-145)
Diastolik KB (mmHg)	55 (42-70)	75 (60-88)
OAB (mmHg)	69.5 (54-85)	89 (75-107)
Hipotansif hasta sayısı	2	0
Pozitif inotrop alan hasta sayısı	1	0
Kalp hızı (/dakika)	97 (69-120)	83 (66-98)
Solunum sayısı (/dakika)	28 (24-36)	18 (13-20)
Geliş pH	7.14 (7.06-7.24)	7.39 (7.35-7.48)
Taburculuk pH	7.40 (7.38-7.41)	7.41 (7.38-7.50)
Geliş laktat (mmol/L)	11.7 (9.4-12.2)	3.51 (0.5-10.9)
Taburculuk laktat (mmol/L)	0.8 (0.7-0.9)	0.6 (0.1-2.1)
Geliş HCO ₃ (mmol/L)	10.0 (3.4-14.2)	22.7 (18.6-29.3)
Taburculuk HCO ₃ (mmol/L)	28.2 (27.4-32.4)	25.9 (21.9-29.8)
Geliş Cr (mg/dl)	1.9 (1.4-5.98)	0.75 (0.58-1.1)
Taburculuk Cr (mg/dl)	0.81 (0.6-0.96)	0.73 (0.58-1.06)
Hemodiyaliz sayısı	2 (1-4)	0

*Cr: Kreatinin, KB: Kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı

**Değerler medyan olarak verilmiştir.

Tablo 2. Hemodiyalize Alınan Hastaların Verileri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
Yaş	30	28	20	48
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Metformin dozu (g)	20	28	30	50
Uygulanan HD sayısı	2	1	2	4
İlk HD öncesi pH / Taburculuk pH	7.06 / 7.41	7.09 / 7.4	7.19 / 7.38	7.24 / 7.40
İlk HD öncesi laktat / Taburculuk laktat (mmol/L)	9.4 / 0.8	12.2 / 0.9	12.1 / 0.7	11.3 / 0.8
İlk HD öncesi HCO ₃ / Taburculuk HCO ₃ (mmol/L)	8.3 / 32.4	3.4 / 28.0	11.7 / 27.4	14.2 / 28.4
İlk HD öncesi Cr/ Taburculuk Cr (mg/dl)	1.4 / 0.73	2.02 / 0.9	1.79 / 0.6	5.98 / 0.96

*HD: Hemodiyaliz, Cr: Kreatinin

kipne, böbrek yetmezliği, kardiyak arrest, koma gelişebilir¹⁻³. Bizim hasta grubumuzda iki hastada hipoglisemi izlendi. Takipne dört hastada, hipotansiyon ve taşikardi iki hastada görüldü. Takipne, hipotansiyon ve taşikardi görülenler hemodiyalize alınan hastalardı.

Metforminin en korkulan yan etkisi laktik asidozdur. Metformine bağlı laktik asidoz, hipoperfüzyon olmaksızın hiperlaktateminin eşlik ettiği yüksek anyon açıklı metabolik asidoz tablosudur¹. Sıklığı yılda 100.000 kişi başına 9-47 olarak belirtilmektedir^{4,5}. Aharaz ve arkadaşları tip 2 diyabet nedeniyle metformin kullanan hastalarda laktik asidoz riskine eşlik eden faktörleri incelemişlerdir⁶. Bu çalışmada esasen tedavi dozunda metformin kullanımının laktik asidoz riskini arttırmadığını ve en önemli risk faktörünün hastada mevcut olan komorbidite olduğunu vurgulamışlardır. Bu durum genellikle böbrek, kalp, karaciğer yetmezliği, solunum yetmezliği olan hastalarda, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullananlarda ve antiviral tedavi alanlarda görülmektedir^{2,3,6}. İntihar amacı ile yüksek dozda metformin alınması ise başka bir önemli nedeni oluşturmaktadır.

Metforminin yüksek dozda alınmasıyla ortaya çıkan ciddi laktik asidoz ve böbrek yetmezliği tablosu ölümcül olabilmektedir. Metformine bağlı laktik asidoz tedavisinde kullanılan etkin bir antidot henüz mevcut değildir. Tedavide kullanılan yöntemler iv bikarbonat tedavisi, devamlı venövenöz hemodiyafiltrasyon ve aralıklı hemodiyalizdir^{1,7}. Metformine bağlı laktik asidoz tablosunun klinik seyri, öncesine ait böbrek fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda daha kötü olabilmektedir. Bizim çalışmamızdaki laktik asidoz gelişen hasta grubunda öncesine ait böbrek fonksiyon bozukluğu öyküsü bulunan hasta yoktu. Metformine bağlı oluşan akut böbrek yetmezliği tablosu ise zamanında yapılan etkin hemodiyaliz tedavileri ile düzeldi ve hastalar normal böbrek fonksiyon testleri ile hastaneden taburcu edildi.

Literatürde metformine bağlı laktik asidozla ilgili olgu sunumu sayısı giderek artmaktadır. Ülkemizden Perincek ve arkadaşlarının yayınladığı bir olguda 30 g metformin alan 55 yaşındaki erkek hasta, gelişen hipotansi-

yon nedeniyle hemodiyalize alınmadan eksitus olmuştur⁸. Bizim çalışmamızda laktik asidoz nedeniyle hemodiyalize alınan hastaların ikisinde (%50) hipotansiyon görülmüş olup bu hastaların tansiyonları pozitif inotropik ilaç ve iv hidrasyon tedavisi ile düzelme göstermiştir. Daha yüksek dozda (50 g) ve benzer dozda (30 g) metformin alan iki hastamız zamanında yapılan etkin hemodiyaliz sonrası komplikasyonsuz olarak taburcu edilmiştir.

İtalya'dan Renda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 59 metformine bağlı laktik asidoz olgusu ele alınmış, mortalite oranı %25,4 olarak saptanmıştır. Mortalite üzerinde belirleyici faktörlerin kan gazında asidozun derecesi (düşük pH) ve akut böbrek yetmezliği varlığı olduğu bildirilmiştir¹. Dell'Aglio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 22 yüksek doz metformin alımı olgusu incelenmiş; mortalite oranı % 22.7 (beş hasta) saptanmıştır. Kan gazı pH <6.9 olan hastalardaki mortalite oranı ile serum laktat düzeyi >25 mmol/L olan hastalardaki mortalite oranı eşit olarak %83 şeklinde rapor edilmiştir⁹. Bir olgu sunumunda, 75-100 g düzeyinde metformin alan 44 yaşında kadın hastada ciddi laktik asidoz tablosu içinde kan gazı pH 6.59, serum laktat düzeyi 40 mmol/L olarak ölçülmüştür¹⁰. Hastada hipotansiyon, hipotermi ve bilinç bulanıklığı gelişmiş; hasta entübe edilmiş, vasopressör desteği, iv sodyum bikarbonat tedavisi başlanıp hemodiyalize alınmıştır. Takiplerinde metabolik bozukluğu düzeltilerek sekelsiz olarak taburcu edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda en yüksek metformin alımı 50 g, en düşük kan gazı pH 7.06, en yüksek laktat düzeyi 12.2 mmol/L olarak ölçülmüştür. Hemodiyaliz tedavileri sonrası hastalar sekelsiz olarak normal kan gazı pH ve laktat değerleri ile taburcu edilmiş, hiç eksitus olmamıştır.

Sonuç olarak, metformin kontrendike olmayan diyabetik hastalarda güvenle kullanılan bir ilaçtır. Terapötik dozlarda kullanıldığında ciddi yan etkiler çok nadir görülürken, akut yüksek dozlarda ölümcül yan etkiler oluşabilmektedir. Hastaların yakın takibi ile gerektiği anda erken hemodiyaliz programına alınması hayat kurtarıcı olmaktadır.

Kaynaklar

1. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 45-9.
2. Li Cavoli G, Tortorici C, Bono L, et al. Acute kidney injury associated with metformin. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 568-9.
3. 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.
4. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999; 22: 925-7.
5. van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 376-82.
6. Aharaz A, Pottegård A, Henriksen DP, Hallas J, Beck-Nielsen H, Lassen AT. Risk of lactic acidosis in type 2 diabetes patients using metformin: A case control study. *PLoS One* 2018; 13: e0196122.
7. Angioi A, Cabiddu G, Conti M, et al. Metformin associated lactic acidosis: a case series of 28 patients treated with sustained low-efficiency dialysis (SLED) and long-term follow-up. *BMC Nephrol* 2018; 19: 77.
8. Perincek G, Edis EC, Güldiken S, Uyanık MŞ. Metformin intoksikasyonuna bağlı gelişen nadir bir tablo: Ağır laktik asidoz ve ani kardiyak arrest. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2009; XX: 42-4.
9. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. 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.
10. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Todino JD, Algren DA, Morgan BW. Metformin overdose with a resultant serum pH of 6.59: survival without sequelae. *J Emerg Med* 2010; 39:77-80.