

Hayati Tehlike Oluşturacak Düzeyde Derin Metabolik Asidoz ile Seyreden Metformin İntoksikasyonu

Ayşegül KUŞKU¹

Öz

Metformin hem karaciğerdeki endojen glukoz üretimini baskılayarak hem yağ ve kas dokusu gibi periferik dokularda insülinin duyarlılığını artırarak özellikle insülin direncinin ön planda olduğu Tip 2 Diabetes Mellitusta kullanılan biguanid türevi bir antidiyabetik ilaçtır. Nadir görülse de Metforminin en önemli yan etkisi laktik asidoz geliştirmesidir. Metabolik asidoz bazen hayati tehdit edecek düzeyde olabilir. Tedavisinde mekanik ventilasyon desteği ve renal replasman tedavileri gibi ileri düzey tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Bu yazıda suisid amacı ile yüksek doz metformin alımı sonrası yoğun bakım ünitesinde takip edilen 20 yaşındaki bir olgu tartışılmıştır. Hasta, ilaç alımı sonrasında acil servise getirilmiştir. Derin metabolik asidoz ve solunum sıkıntısı ile yoğun bakım ünitesine alınmıştır. Kan gazı örneklerinde pH:6.93 düzeyine kadar gerilemiş, laktat düzeyi ise 22 mmol/L'ye kadar yükselmiştir. Hastanın destek tedavilere ek olarak uzun süre mekanik ventilasyon desteği ve renal replasman tedavisine ihtiyacı olmuştur. Olgu, 8 günlük yoğun bakım tedavisi sonrasında sağkalım ile taburcu edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Metformin, laktik asidoz, Diabetes Mellitus Tip 2

A Case of Metformin Intoxication Presenting With Severe Life Threatening Metabolic Acidosis

Abstract

Metformin is a biguanide-derived antidiabetic drug that is used in Type 2 Diabetes Mellitus, especially in the insulin resistance frontline, by suppressing endogenous glucose production in the liver and increasing insulin sensitivity in peripheral tissues such as fat and muscle tissue. Although it is rare, the most important side effect of metformin is lactic acidosis. Metabolic acidosis can sometimes be life-threatening. Advanced treatment such as mechanical ventilation support and renal replacement therapy may be needed in treatment. We present a 20 years old patient who is followed up in intensive care unit after a suicide attempt through high dose metformin intake. The patient was admitted to the emergency service after taking the medication. She was hospitalized in intensive care unit due to deep metabolic acidosis and respiratory distress. In arterial blood gas samples, the pH was decreased to 6.93 and the lactate level was increased to 22 mmol / l. In addition to supportive care, the patient needed long-term mechanical ventilation support and renal replacement therapy. The patient was discharged with survival after 8 days of intensive care.

Keywords: Metformin, Lactic acidosis, Diabetes Mellitus type 2

¹Dr. Ayşegül KUŞKU, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. VM Medical Park Florya Hastanesi, Beşyol Mah. İnönü Cad. No: 38, 34295 Küçükçekmece/İstanbul. Tel: +90505 269 30 93,
e-posta: aysegul.kusku@iauh.com.tr
Geliş Tarihi: 27 Temmuz 2018; Kabul Tarihi: 10 Eylül 2018

Giriş

Biguanidler 1950'lerin sonlarına doğru kullanılmaya başlanmış, buformin ve fenformin toksik olduklarından dolayı kullanımdan kaldırılmıştır. Metformin de bir biguanid derivesi olup N', N'-dimetil biguaniddir. Ortalama %60'ı bağırsaktan emilir, plazma yarılanma süresi 1.5-4 saat olup, oral alımdan 1-3 saat sonra plazmada pik yapar. Metabolize olmaz, proteine bağlanmaz. 24-36 saat sonra idrarla atılır. Yarılanma süresi böbrek yetmezliğinde uzar.

Metformin temel etkisi bazal hepatik glukoz yapımını baskılaması, postprandial plazma glukoz konsantrasyonunu azaltmasıdır. Metformin periferik glukoz uptake'ini artırır. Bazı çalışmalarda insülin reseptör sayısının arttığı ve insülin duyarlılığının iyileştiği bildirilmiştir. Hipoglisemiyi tetiklememesi, kilo kaybına sebep olmaması, insülin salınımını uyarımaması (dolayısıyla hiperinsülinemi yapmaması), kan lipid düzeylerini düşürmesi sülfonilürelelere karşı belli başlı üstünlükleridir (1). Bu avantajlı özelliklerinden dolayı metformin tip 2 diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (2-4).

Metformin en sık yan etkisi diyare, bulantı, kusma gibi semptomları içeren gastrointestinal sistem yan etkileridir (5). Laktik asidoz ise çok daha seyrek görülen ama bir o kadar da mortal seyreden nadir bir yan etkisidir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi komorbid durumların varlığında daha sık görülmektedir (6). Laktat, hepatik glikoneojenez için bir substrattır, metformin kullanımında laktatın karaciğere alımı azalır. Sağlıklı kişilerde bu hafif artış böbrek atılımı ile temizlenmekte ve kan laktat düzeyinde anlamlı bir yükselme olmamaktadır (7). Renal fonksiyon bozukluğunda hem metformin klirensi hem laktat klirensi azalmakta ve her ikisinin de kan seviyeleri yükselmektedir, dolayısıyla laktik asidoz gelişme riski artmaktadır. Bu çalışmada suisid amacı ile yüksek doz metformin alımı sonrası ciddi laktik asidoz gelişen bir hastanın yoğun bakım süreci irdelenmiştir.

Olgu Sunumu

Yirmi yaşında önceden bilinen sistemik ek bir hastalığı olmayan, depresyon tanısı ile bir süre ilaç kullanmış, fakat düzenli tedavi almamış kadın hasta, suisid amaçlı miktarı belli olmayan metformin (Glikofen 850 mg tb) almış ve bilinç değişiklikleri oluşunca, ilaç alımından yaklaşık 2-3 saat sonra yakınları tarafından acil servise getirilmiştir. Hasta, acil serviste tarafımızca değerlendirilmiştir. Yakınları banyoda suisid amacı ile Metformin tb aldığını, ilaçların bir kısmını yutup bir kısmını kanalizasyona atmaya çalıştığını, tam olarak ne kadar ilaç aldığını tesbit edemediklerini ifade etmişlerdir. Hastanın yapılan ilk fiziki değerlendirmesinde bilinç konfüze, oryantasyon ve kooperasyonu sınırlı idi. Pupiller izokorik ışık refleksleri pozitif idi. Hasta spontan solunumda dispneik, hiperventilasyon durumunda idi. Kalp taşikardik (tepe atımı 125 atım/dakika), kan basıncı 165/100 mmHg idi. Batın muayenesi normal, cilt hiperemik idi. Kan şekeri kontrolünde kan glukoz düzeyinin 42 mg/dL, kan gazı analizinde pH: 7.22, pCO₂: 30.8 mmHg, pO₂: 75.7 mmHg, laktat: 10.6 mmol/L, baz açığı: -13.9 mmol/L, HCO₃⁻: 13.8 mmol/L olarak tespit edildi. Diğer laboratuvar incelemelerinde WBC: 13.13x10³ olup, başka bir patolojik bulgu yoktu. Hasta acil servisteki ilk değerlendirilmesi sonrasında yakın takip ve tedavi amacı ile genel yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yoğun bakımda gerekli tedavisi düzenlenip takibine başlanan hastanın yatışının ikinci saatinde analiz edilen kan gazı tekrarında pH: 6.94, pCO₂: 31.2 mmHg, pO₂: 155 mmHg, laktat: 22 mmol/L, baz açığı: -25 mmol/L olarak bulundu.

Hastanın metabolik asidozunun hızlıca derinleşmesi üzerine, hasta sedatize edilerek entübe edildi. Mekanik ventilasyon desteğine başlandı. Sağ juguler venden diyaliz katateri yerleştirildi. Hastaya Nefroloji konsültasyonu sonrası sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) tedavisi başlandı. Ek olarak saatlik kan şekeri takibi ile intravenöz (İV) %10 dekstroz replasmanına başlandı. Laboratuvar analizleri tekrar edildi. Analizde anlamlı bir değişiklik tesbit edilmedi. Kan gazı analizleri ve kan şekeri takibi sıklaştırılarak hastanın tedavisine

devam edildi. Yatışının 24. saatinde remifentanyl infüzyonu ile sedatize, mekanik ventilasyon ve CVVHDF desteği ile takibine devam edilen hastanın kan gazı incelemesinde pH: 6.93 pCO₂: 24.4 mmHg, pO₂: 147 mmHg, laktat: 21 mmol/L, baz açığı: -26.5 mmol/L olarak görüldü. Kan şekeri düzeyi normoglisemik aralıkta olacak şekilde İV dekstroz tedavisine devam edildi. Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve koagülasyon parametreleri normal sınırlar içinde tesbit edildi. İdrar çıkımı normal sınırlar içinde idi. Hasta sık kan gazı analizleri ve karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının yakın takibi ile izlenmeye devam edildi. Takibinin 48. saatinde tüm destek tedavilere rağmen pH: 7.10, pCO₂: 39.3 mmHg, pO₂: 215 mmHg, laktat: 20 mmol/L baz açığı: -16.9 mmol/L idi.

Karaciğer fonksiyonlarında bozulma başlamıştı. AST: 87 IU/L, ALT: 72 IU/L, PT: 31, INR: 3.00 olarak tespit edildi. Bu tespitler sonrasında Gastroenteroloji konsültasyonu yapıldı. İlgili uzmanın önerileri doğrultusunda taze donmuş plazma verildi, remifentanyl ile sedasyona devam edilerek mekanik ventilasyon desteğine devam edildi. Filtre yenilenerek CVVHDF desteğine devam edildi. 72. saatte ise pH: 7.36, pCO₂: 47.2 mmHg, pO₂: 85.3 mmHg, laktat: 8.3 mmol/L, baz açığı: 0.9 mmol/L idi. Biyokimyasal incelemede ise üre: 85 mmol/L, kreatinin: 2.21 mmol/L, AST: 72 IU/L, ALT: 59 IU/L, PT: 23.6 sn, INR: 2.11 olarak bulundu. Hasta Nefroloji ve Gastroenteroloji uzmanı ile tekrar beraber değerlendirilerek sedasyonu sonlandırılarak ekstübasyonu planlandı, CVVHDF tedavisi sonlandırıldı, karaciğer radyolojik olarak değerlendirilerek fonksiyon testlerinin takibine karar verildi. Sedasyon sonlandırılması üzerine hasta yatışının 4. gününde ekstübe edildi. Oral beslenmeye başlandı. Takibinin 5. ve 6. günlerinde karaciğer ve böbrek fonksiyonları normale dönmeye başladı. Hasta, yatışının 8. gününde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma ve Sonuç

Kronik kullanımda metforminin laktik asidoz yapıcı etkisi 100.000 hastada 1-10 arası bulunmuştur. Metformin tedavisi sırasında laktik asidoz gelişen 49 olguluk bir seride ölüm %45 oranında

saptanmıştır (8). Metformin yüksek doz alımı ile ilişkili olgu sunumları oldukça azdır ve genelde ölümle sonuçlanmıştır (9-11). Kliniğimizde tedavi alan olgumuz, şifa ile taburcu olmuştur.

İntoksikasyon vakalarında laktik asidozun derinliğini doz yanıt ilişkisi taşımadığından tahmin etmek güçtür. Laktik asidoz, genelde yüksek dozlarda ve renal yetmezlik gibi ilaç atılımının güçleştiği hallerde gelişir (12). Olgumuzda önceden bilinen karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunmamasına rağmen yüksek dozda metformin alımına bağlı derin laktik asidoz ve buna bağlı sonradan gelişen karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişmiştir.

Laktik asidoz kan pH'ının 7.35'in altında ve serum laktik asit düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması ile tanımlanır. İki alt tipi bulunur. Tip A doku hipoksisi ile ilişkili form olup daha çok sepsiste görülür. Tip B ise hipoksi olmadan gelişen biçimdir. Metformin zehirlenmesi Tip B ile ilişkili olan formdur (9-11). Olgumuzda düşük kan pH değeri ve yüksek kan laktat düzeyi ile Tip B laktik asidoz gözlenmiştir.

Metformin intoksikasyonunda kullanılan spesifik bir antidot yoktur (12). Tedavide sıklıkla uygulanan yöntemler parenteral NaHCO₃ infüzyonu, sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHF) ya da aralıklı hemodiyalizdir (9,10,13). Tedavi rejiminde altın standart yöntem konusunda ortak görüşler olmasa da, laktik asidozun tedavisinde parenteral NaHCO₃ tek başına yetersiz kalmaktadır (13). Ayrıca NaHCO₃ tedavisinin bilinen yan etkileri olan hipokalemi, derinleşme, ketoanyon metabolizmasında aksama ve artmış karbondioksit atılımına bağlı hücre içi asidozda derinleşme ve santral sinir sisteminde paradoksal asidoz gelişmesi, miyokard depresyonu tedavinin bir dezavantajıdır. (Baro ve ark. 2012) yaptıkları çalışmada, erken başlanan hemodiyafiltrasyonun prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (16).

Mekanik ventilasyon desteğinin başlıca endikasyonlarını; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), bronş astması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesi, göğüs travması,

kardiyovasküler cerrahi, ilaç aşırı dozları, ciddi nörolojik-nöromusküler fonksiyon bozuklukları, kafa travması, ciddi pnömoni, sepsisdir (17-21). Bu tür derin asidozlarda da mekanik ventilasyon desteği bir gerekliliktir. Hastamızın yoğun bakımdaki takibinde tedaviye rağmen hızla derinleşen metabolik asidozu, bilinç bozukluğu gelişmesi nedeni ile sedatize edilerek mekanik ventilasyon desteğine başlandı. Hastaya CO₂ atılımını artırarak ciddi seviyelerde olan HCO₃ düşüşünü kompanze edebilmek amacı ile solunum frekansını yüksek tuttuğumuz kontrollü modda, solunum desteği verildi.

(Misbin ve ark. 1998), laktik asidoz gelişen 47 metformin kullanan hastanın değerlendirmesinde; %64'ünde önceden var olan kardiyak hastalık ve bunların yarısından fazlasında konjestif kalp yetmezliği, %28'inde renal yetmezlik, %6'sında kronik pulmoner yetmezlik ve hipoksi tespit etmişlerdir ve bu hastaların %17'sinin 80 yaşın üstünde olduğunu bildirmişlerdir. Sadece %8.5 olguda predispozan faktör olmadığı belirtilmiştir (22).

Metformin ilişkili hepatotoksisite çok nadir görülmesine rağmen literatürde birkaç olgu bildirilmiştir (17-19). Hastalara daha çok bulantı, kusma, zayıflık ve sarılığın eşlik ettiği kan transaminazlarının yüksekliği ile tanı konulur. Metforminin hepatotoksik patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Metformin tedavisinin kesilmesi sonrası transaminazların normal düzeye inmesiyle birlikte portal ve parenkimal inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (20).

Erken dönemde CVVHF veya hemodiyaliz başlanan hastalarda sağkalım oranı daha yüksek olmaktadır (9,12,13,15). Yüksek volümlü CVVHF veya hemodiyaliz bir yandan laktik asidozu tedavi ederken bir yandan da dolaşımdaki metformini uzaklaştırarak, ileri düzeyde laktik asidoz oluşumunu azaltır (13). Bu olguda hızlı ve yüksek dozdan başlanan NaHCO₃ tedavisine rağmen, laktat düzeyinin hızlıca artarak laktik asidozun derinleşmesi üzerine, erken dönemde CVVHF tedavisi başlanmıştır. Sık kan gazı ve

diğer biyokimyasal veriler ile asidoz ve laktat düzeyi takip edilmiş, CVVHF tedavisine devam edilmiştir. Tedavinin etkinliğinin düşmemesi için diyaliz filtresi gerekli aralıklarla yenilenmiştir. Özellikle laktat gibi büyük moleküllerin kandan temizlenmesinde filtrelerin uygun aralıklarda yenilenmesi zorunludur.

Sonuç olarak, metformin zehirlenmesinin ölümcül komplikasyonu laktik asidozdur ve tedavisinde en önemli ve etkin yöntem CVVHF'dir. Bu vakada da bu hususlara dikkat edilerek tedavi planlaması yapılmış, hastanın da genç ve eşlik eden hastalıklarının olmaması nedeni ile sağkalım sağlanmıştır.

KAYNAKLAR:

- 1.Hulisz DT, Bonfiglio MF, Murray RD. Metformin-associated lactic acidosis. J Am Board Fam Pract 1998; 11: 233-236.
- 2.Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. JAMA 2000; 283: 1695-1702.
- 3.Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: 127-134.
- 4.Di Cicco RA, Allen A, Carr A, et al. Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. J Clin Pharmacol 2000; 40: 1280-1285.
- 5.Bolen S, Feldman L, Vassy, Wilson L, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007 ; 147: 386-399.
- 6.Khurama R, Mahk IS. Metformin safety in cardiac patients. Herat 2010; 96: 99-102.
- 7.Maharani U. Diabetes Mellitus & Hypoglycemia (49 th ed). In: Papadakis MA, Mc Phee SJ (Eds), Current Medical Diagnosis and Treatment. Mc Graw-Hill Medical 2009: p.1092-1093.

- 8.Lalav JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999; 20: 377-384.
- 9.Panzer U, Kluge S, Kreyman G, Wolf G. Combination of intermittent hemodialysis and high volume continuous hemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2157-2158.
- 10.Lalau JD, Mourlhon Ç, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998; 21: 2036-2037.
- 11.Heaney D, Majjal A, Junor B. Bicarbonate hemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1046-1047.
- 12.Soderstorm J, Murray L, Daly FF, Little M. Toxicology case of the month: oral hypoglycemic overdose. *Emerg Med J* 2006; 23: 565-567.
- 13.Barrueto F, Meggs WS, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 177-180
- 14.Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. *Postgrad Med J* 2004; 80: 239-240.
- 15.Galea M, Jelacin N, Bramham K, White I. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. *Br J Anaesth* 2007; 98: 213-215.
- 16.Baró-Serra A1, Guasch-Aragay B, Martín-Alemay N et al. The importance of early haemodiafiltration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin. *Nefrologia* 2012; 32: 664-669.
- 17.Nammour FE, Fayad NF, Peikin SR. Metformin-induced cholestatic hepatitis. *Endocr Pract* 2003; 9: 307-309.
- 18.Babich MM, Pike I, Shiffman ML. Metformin-induced acute hepatitis. *Am J Med* 1998; 104: 490-492.
- 19.Deutsch M, Kountouras D, Dourakis SP. Metformin hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 2004; 140: W25.
- 20.Aksay E, Yanturalı S, Bayram B et al. A Rare Side Effect of Metformin: Metformin-Induced Hepatotoxicity. *Turk J Med Sci* 2007; 37: 173-175.
- 21.Kacmarek RM. Indications for ventilatory support. In: Raoof S, Khan FA (Eds). *Mechanical Ventilation Manuel*. 1sted. Philadelphia: Versa Press, 1998: p. 3.
- 22.Misbin R, Green R, Stadel B et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-266.