

# METFORMİN İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI GELİŞEN NADİR BİR TABLO: AĞIR LAKTİK ASİDOZ VE ANİ KARDİYAK ARREST

Gökhan PERİNCEK,<sup>1</sup> Ebru Çakır EDİS,<sup>1</sup> Sibel GÜLDİKEN,<sup>2</sup> Mehmet Şevki UYANIK<sup>3</sup>

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, <sup>3</sup>Dahiliye Anabilim Dalı

Elli beş yaşında erkek hasta tip 2 diyabetes mellitus nedeniyle oral antidiyabetik kullanmakta iken, intihar amacıyla 60 adet metformin HCL içtiği öğrenildi. Genel durum orta, bilinç açık olan hastanın tetkiklerinde pH: 7,29, PaCO<sub>2</sub>: 39, PaO<sub>2</sub>: 44 ve laktat: 23,4 olarak saptandı. Hastaya 5 ampul NaHCO<sub>3</sub> puşe yapıldı ve NaHCO<sub>3</sub> infüzyonu başlandı. Tansiyonu düşük seyretmesi nedeniyle tedaviye dopamin infüzyonu eklendi. Yapılan tedaviye rağmen laktik asidozu artan, genel durumu kötüleşen hasta entübe edildi. Derinleşen laktik asidoz nedeniyle hemofiltrasyon uygulanması planlandı. Hastanın tansiyonunun tedaviye rağmen düşük seyretmesi nedeniyle hemofiltrasyona başlanamadı. Laktik asidozu derinleşen hasta kardiyak arrest sonrası hayatını kaybetti.

**Anahtar Sözcükler:** Hemodiyafiltrasyon; laktik asidoz; metformin.

## A RARE OUTCOME INDUCED BY METFORMIN INTOXICATION: SEVERE LACTIC ACIDOSIS AND SUDDEN CARDIAC ARREST

*A 55-year-old male patient taking oral antidiabetics due to type 2 diabetes mellitus took 60 metformin HCL in a suicide attempt. The patient was conscious and the tests revealed pH: 7.29, PaCO<sub>2</sub>: 39, PaO<sub>2</sub>: 44, and lactate: 23.4. The patient was given 5 ampoules of NaHCO<sub>3</sub> and NaHCO<sub>3</sub> infusion was started. Dopamine infusion was added to the therapy due to hypotension. Lactic acidosis increased nevertheless, and the patient's condition worsened, so intubation was performed. Hemodiafiltration due to increasing lactic acidosis was planned, but was not possible because of continuing hypotension. The patient died after cardiac arrest.*

**Key Words:** Hemodiafiltration; lactic acidosis; metformin.

Metformin, biguanidler grubunda yer alıp özellikle tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalarında sıkça kullanılan güvenilir bir oral antidiyabetik ilaçtır. Bu ajanlar hücrel insülin duyarlılığını artırarak etkilerini gösterirler. Etkilerini hipoglisemi yolundan ziyade antihiperglisemik etki ile gösterdiklerinden, çok yüksek miktarlardaki dozlarda dahi hipoglisemiye neden olmazlar.<sup>[1]</sup> Yakın zamanda yapılan çalışmalar, metforminin tip 2 DM'nin komplikasyonlarını azalttığını ve sülfonilüre ve/veya insülin tedavisinde gözlenen kilo alımının bu tedavi ile gözlenmediğini göstermişlerdir.<sup>[2]</sup> Metformin böbrekler tarafından hem glomerüler filtrasyon hem de tübüler sekresyon ile değiştirilmeden atılır.<sup>[3]</sup>

miye neden olmazlar.<sup>[1]</sup> Yakın zamanda yapılan çalışmalar, metforminin tip 2 DM'nin komplikasyonlarını azalttığını ve sülfonilüre ve/veya insülin tedavisinde gözlenen kilo alımının bu tedavi ile gözlenmediğini göstermişlerdir.<sup>[2]</sup> Metformin böbrekler tarafından hem glomerüler filtrasyon hem de tübüler sekresyon ile değiştirilmeden atılır.<sup>[3]</sup>

**Başvuru tarihi:** 26.10.2008 **Kabul tarihi:** 29.4.2009

**İletişim:** Dr. Gökhan Perincek. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, 22000 Edirne.

**Tel:** +90 - 284 - 235 76 41 / 4810 **e-posta:** drgokhanperincek@myynet.com

Laktik asidoz, metformin tedavisi ile nadir görülen ciddi bir yan etki olup insidansı 100000'de 9'dur.<sup>[4]</sup> Metformin ilişkili laktik asidoza bağlı mortalite oranının %50'nin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, laktat düzeyinin ve serum metformin düzeyinin prognostik değerinin olmadığı belirtilmiştir.<sup>[5,6]</sup> Olgumuzu literatürde az sayıda metformin zehirlenmesi ve buna bağlı gelişen laktik asidoz tablosu olması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

## OLGU SUNUMU

Elli beş yaşında erkek hasta üç yıldır tip 2 DM nedeniyle oral antidiyabetik kullanmakta idi. İntihar amacıyla 60 adet metformin HCL 500 mg içtiği öğrenildi. Hasta yoğun bakım ünitemize alındığında genel durumu orta, bilinci açık, oryante ve koopereydi. Yapılan incelemelerde pH: 7,29, PaO<sub>2</sub>: 44,9 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 39 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 18 mmol/l, anyon açığı: 20, laktat: 23,4 mg/dl, kan şekeri: 351 mg/dl, üre: 23 mg/dl, kreatin: 1,8, ALT: 52 U/l, AST: 39 U/l, LDH: 411 U/l, Na: 139 mmol/l, K: 6,9 mmol/l, Cl: 101 mmol/l olarak saptandı. Tam kan sayımı normal sınırlarda bulundu. İdrar çıkışı olmayan ve tansiyon arteriyeli (TA) 80/40 mmHg olarak saptanan hastanın hipotermisi mevcuttu. Hastada ön planda metformine bağlı laktik asidoz düşünüldü ve parenteral 5 ampul NaHCO<sub>3</sub> puşe yapıldı, 10 ampul NaHCO<sub>3</sub> infüzyonla verilmeye başlandı. TA düşüklüğü nedeniyle tedaviye saatte 1000 ml izotonik sodyum klorür eklendi. Hastanın yarım saat arayla kan şekeri takibi yapıldı, hipogliseminin aksine hiperglisemik seyrettiği saptandı. Sıvı takviyesine rağmen TA'si yükselmeyen hastanın tedavisine 10 mg/kg/dk dopamin infüzyonu eklendi ve TA değerine göre kademeli olarak dopamin dozu arttırıldı. Yapılan NaHCO<sub>3</sub> tedavisine rağmen laktik asidozu artan hastanın taşipne ve dispnesinin gelişmesi, desatürasyonunun olması üzerine entübe edildi ve mekanik ventilatöre (MV) bağlandı.

Hastanın entübe edildikten sonra alınan arter kan gazında pH: 7,0, laktat 81 mg/dl olması üzerine hemofiltrasyon tedavisine başlanmasına karar verildi ve hastaya çift yollu femoral diyaliz katateri takıldı. Yapılan sıvı ve dopamin tedavisine rağmen TA'sı düşük seyreden hastada hemofiltrasyona başlanamadı ve mevcut tedaviye devam edildi. Kontrol arter kan gazında laktik asidozu derinleşen (Tablo I) hasta ani gelişen kardiyak arrest sonrası hayatını kaybetti.

## TARTIŞMA

Metforminin yüksek doz alımı ile ilişkili olgu sunumları oldukça azdır ve genelde ölümle sonuçlanmıştır.<sup>[7-9]</sup> Metformine bağlı laktik asidozun mekanizması tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Ancak, piruvat karboksilazı baskılayarak laktat metabolizmasını azalttığı ve karaciğerde pH'ı azaltma yolları ile laktat üretimini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca, glukoz kullanımını azaltır ve hepatositlerden laktik asit salınımını artırır.<sup>[10]</sup>

Metforminin yüksek dozda alınması derin laktik asidoz yolu ile ölümcül komplikasyonlara neden olur. Metforminle ne kadar yüksek dozda laktik asidoz gelişeceğinin doz yanıt ilişkisi taşımadığından dolayı tahmin edilmesi güçtür. Laktik asidoz, genelde yüksek dozlarda ve renal yetmezlik gibi ilaç atılımının güçleştiği hallerde gelişir.<sup>[11]</sup> Hastamızda karaciğer ve renal yetmezlik bulunmamasına rağmen yüksek dozda metformin alımına bağlı olarak derin laktik asidoz tablosu gelişmiştir.

Metformin zehirlenmesinin diğer klinik yansımaları pankreatit, hipoglisemi, hipotermi, hipotansiyon, taşipne, taşikardi, derin laktik asidoz, renal yetmezlik, koma ve kardiyak arresttir.

Laktik asidoz kan pH'sının 7,35'in altında ve serum laktik asit düzeyinin 2 mmol/l olması ile tanımlanır. İki alt tipe ayrılır; bunlardan tip A, doku hipoksisi ile ilişkili olan form olup daha çok sep-

**Tablo 1.** Arter kan gazı takip sonuçları

	pH	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub>	%SaO <sub>2</sub>
Yoğun bakıma kabul AKG	7,29	44	39	18	74
2. saat AKG (MV'e bağlı)	7,0	87	21	5	98
6. saat AKG (MV'e bağlı)	6,8	85	38	7	92

\*MV: Mekanik ventilatör; \*AKG: Arter kan gazı.

siste oluşur. Tip B ise hipoksi olmadan gelişen ve metformin zehirlenmesi ile ilişkili olan formdur.<sup>[9,11]</sup> Olgumuzda hipotansiyon, taşipne, hipotermi, renal yetmezlik ve kardiyak arrest tablosu ile tip B laktik asidoz gözlenmiştir.

Metformine bağlı laktik asidozun tedavisinde kullanılan etkili bir antidot yoktur.<sup>[1]</sup> Ancak, bu amaçla sıklıkla uygulanan yöntemler parenteral NaHCO<sub>3</sub>, HCO<sub>3</sub>'lı devamlı venovenöz hemodiyalizasyon (CVVHF) ve aralıklı hemodiyalizdir.<sup>[8,9,12]</sup> En iyi tedavi rejimi hakkında ortak görüş bulunmamasıyla birlikte sodyum bikarbonat, laktik asidozun tedavisinde tek başına başarısızdır. Sağ kalım, erken dönemde başlanan CVVHF veya hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek düzeydedir. Yüksek volümlü CVVHF veya hemodiyaliz laktik asidozu tedavi eder ve dolaşımda bulunan metformini uzaklaştırarak ileri düzeyde laktik asidoz oluşumunu azaltır. Hasta hemodiyalizi tolere edemeyecek düzeyde hemodinamik açıdan stabil olmayabilir. Bu durumda hemofiltrasyon daha iyi bir seçenek olarak görülmektedir.<sup>[12]</sup> Olgumuzda tedaviye önce parenteral NaHCO<sub>3</sub> tedavisiyle başlanmış, tedaviye rağmen laktik asidoz tablosunun derinleşmesi üzerine hemofiltrasyon planlanmış fakat TA'nın düşük olması nedeniyle uygulanamamıştır.

Konuyla ilgili literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, metformine bağlı gelişen laktik asidoz tablosunda olan hastaların sağ kalımı sağlayan en önemli tedavi basamağını, yüksek volümlü hemodiyaliz ve hemofiltrasyonun oluşturduğu görülmektedir.<sup>[1,6,7,11]</sup> Sunulan olgulardan en ilginç, Panzer ve ark.'nın<sup>[7]</sup> sunduğu olgudur; laktik asidoz tedavisinde önce hemodiyalize başlanmış, hastanın TA'sında düşme olması üzerine hemofiltrasyona geçilmiştir. Hemofiltrasyon tedavisi devam ederken laktik asidozun artması üzerine, yeni bir diyaliz kateteri takılarak ikinci bir cihazla yüksek volümlü hemofiltrasyona devam edilmiştir. Bizim olgumuzda da hemofiltrasyon planlanmış, ancak sıvı ve inotropik desteğe rağmen hemofiltrasyon bile uygulanamayacak kadar TA'ları düşük seyretmiştir (60/40 mmHg).

Sonuç olarak, laktik asidoz metformin zehirlenmesinin tanımlanmış ölümcül bir komplikasyonudur. Tedavinin temelleri erken tanı, laktik asidozun düzeltilmesi, kardiyovasküler sistem deste-

ği ve vücut ısısının normalizasyonudur. En önemli ve etkin tedavi CVVHF uygulamasıdır. Bu olgu sunumuyla, metformin zehirlenmesinde çok hızlı laktik asidoz tablosu, destek tedavisine rağmen hemofiltrasyon uygulanamayacak kadar düşük hipotansiyon ve kardiyak arrest gelişebileceğine dikkat çekmek istedik.

#### KAYNAKLAR

1. Soderstrom J, Murray L, Daly FF, Little M. Toxicology case of the month: oral hypoglycaemic overdose. *Emerg Med J* 2006;23(7):565-7.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
3. Akçasu A, Banoğlu N, Berkarda Ş, Doğan N, Eroğlu L, Göçer F ve ark. Glisemi modifikatörleri. In: Dökmeçi İ, editor. Farmakoloji ilaç uygulamalarında temel kavramlar. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 1992. s. 543-53.
4. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22(6):925-7.
5. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999;20(4):377-84.
6. Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. *Postgrad Med J* 2004;80(942):239-40.
7. Panzer U, Kluge S, Kreyman G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(8):2157-8.
8. Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998;21(11):2036-7.
9. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(5):1046-7.
10. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998;53(7):698-701.
11. Galea M, Jelacin N, Bramham K, White I. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. *Br J Anaesth* 2007;98(2):213-5.
12. Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(2):177-80.