

OLGU SUNUMU - CASE REPORT

**SUISİD GİRİŞİMİ SONRASI YÜKSEK ANYON AÇIĞI OLAN
METABOLİK ASİDOZ: METFORMİN ENTOKSİKASYONU****HIGH ANION GAP METABOLIC ACIDOSIS AFTER SUICIDE:
METFORMIN INTOXICATION****Atilla ŞENCAN¹, Tayfun ADANIR², Aynur ATAY¹, Aslı A. ATASOY¹, Murat AKSUN¹,
Güneş TERZİ¹, Nagihan KARAHAN¹**¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir²Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir¹Atatürk Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Turkey²Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Turkey**ÖZET**

Metformin ilişkili laktik asidoz metformin zehirlenmesi olgularında mortalitesi yüksek olan yan etkilerden birisidir. Literatürde metformin ile suisid girişimi çok az vakada tanımlanmıştır. Bizde suisid amaçlı akut metformin zehirlenmesi tanısı alan üç genç olguyu sunmayı amaçladık. Her üç olgunun da zehirlenme bulguları hemodiyaliz, destek tedavisi ve mekanik ventilatör desteği ile başarılı bir şekilde tedavi edilirken, 2. hasta gecikmiş tanı nedeni ile trakeotomi spontan solunumunda ve bilinçsiz olarak taburcu edildi.

Acil serviste, suisid amaçlı ilaç alımından sonra yüksek anyon açıklı metabolik asidoz varlığı olan hastalarda metformin intoksikasyonu düşünülmelidir. Erken tanı ve hemodiyaliz veya hemofiltrasyon yöntemleri ile metabolik asidozun hızlı düzeltilmesi, destek tedavisi ve kan glukoz düzeyinin sürdürülmesi pozitif sonuçlara neden olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Metformin; Zehirlenme; Laktik asidoz; Hemodiyaliz**SUMMARY**

Metformin associated lactic acidosis (MALA) is one of the most deadly side effects in metformin intoxication. Only a few cases of deliberate self-poisoning with metformin have been described in the literature. We report three young patients who took a large dose of metformin in an attempt to suicide. All of the patients were successfully treated with hemodialysis, adequate hemodynamic and ventilatory support. One of the patients was extubated with unconsciously and spontaneous breathing with tracheotomy, because of delayed diagnosis.

Metformin intoxication should be suspected when patients presented by high anion gap metabolic acidosis after suicide attempt by ingesting drugs. Early diagnosis and rapid correction of metabolic acidosis using hemodialysis or hemofiltration, supportive therapy and maintenance of blood glucose provide the possibility of a positive outcome.

KEY WORDS: Metformin; Intoxication; Acidosis, Lactic; Hemodialysis**1. OLGU**

Bulantı, kusma, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı şikayetleri ile acil servisimize getirilen ve kan basıncı 190/70 mmHg, kalp atım hızı 90 atım dk⁻¹ olan 38 yaşında erkek hastada gelişinin 30. dakikasında jeneralize tonik klonik konvülsiyon gelişmesi üzerine alınan kan şekeri düzeyi < 5 mg dl⁻¹ olarak tespit edildi. Hastaya intravenöz damar yolu uygulaması ile birlikte hızlı bir şekilde % 20 Dekstroz 200 ml uygulanması sonrası kan şekeri düzeyi 45 mg dl⁻¹ düzeyine çıkarıldı. Bu süreçte çekilen kranial tomografisinde herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. Hasta yakınlarının daha sonra gelmesi nedeni ile alınan anamnez sonucu hastanın acil servise başvurusundan yaklaşık 5 saat önce intihar amaçlı bir tablette

275 mg naproksen sodyum içeren 2 kutu Apranax (20 tablet/kutu) ve bir tabletinde 850 mg metformin içeren 1 kutu Glukofen Retard (100 tablet/kutu) aldığı öğrenildi. Bunun üzerine hastaya nazogastrik sonda takılarak aktif kömür uygulamasına başlandı. Hastanın takiplerinde hipotansif olması, bilinç durumundaki gerileme ve dispne gelişmesi sonucu Tablo-1'deki ilk kan gazı (yoğun bakıma giriş) ile endotrakeal entübasyon uygulanarak mekanik ventilatör desteğinde yoğun bakım ünitesine alındı. Entübasyon öncesi glaskow koma skoru E2-M4-V2 (gözler ağırlı uyaran ile açılmakta, ekstremitelerde ağırlı uyaran ile çekme yanıtı, anlamsız sesler çıkarmak şeklinde verbal yanıt) idi. Acil servise başvurusunun

6. saatinde bikarbonat diyalizli hemodiyaliz tedavisine başlandı. Bu süreçte hasta mekanik ventilatöre bağlı olarak, sedasyon ile takip edildi. Yatış süresi içerisinde 2 kez diyalize alınan ve 2. diyaliz sonrası 6. saatte bilinç açık koopere durumda olan hasta diğer vital bulgularda düzelme olması nedeni ile ekstübe edildi. 2. diyaliz sonrası 24. saatte spontan solunumda oda havasında vital bulgularda sorun yaşanmaması nedeni ile hasta iç hastalıkları servisine nakledildi. Hastanın yoğun bakıma giriş ve diyaliz tedavisi sırasındaki tüm arteriyel kan gazı değerleri Tablo-I'de sunulmuştur.

2. OLGU

Kendisinin ve yakınlarının adını bilmediği intihar amaçlı ilaç alım öyküsü nedeni ile acil servise başvuran 23 yaşındaki bayan hastada girişte bilinç açık, kooperasyon kısıtlılığı mevcut, kalp atım hızı 118 atım dk⁻¹, kan basıncı 108/96 mmHg idi. Hastaya intravenöz damar yolu ile 80 ml sa⁻¹ olacak şekilde ringer laktat infüzyonuna ve nazogastrik sonda takılarak aktif kömür uygulamasına başlandı. Hastanın acil servise getirilişinden 12 saat sonra hipotansif olmaya başlaması üzerine alınan arteriyel kan gazında, pH: 7,03, pCO₂: 30,9 mmHg, pO₂: 196,8 mmHg, BE: -20,9 mmol l⁻¹, HCO₃⁻: 8,3 mmol l⁻¹, O₂ sat: %99,1, anyon açığı: 21, kan şekeri 181 mg dl⁻¹ olarak saptandı. Bu dönemde hasta yakınlarından alınan anamnezde hastanın bir tabletinde 850 mg metformin içeren bir kutu Glukophage (100 tablet/kutu) aldığı öğrenildi. Ardından hastaya sodyum bikarbonat replasmanı uygulanması sırasında acil serviste kardiyopulmoner arrest gelişti. Acil endotrakeal entübasyon sonrası kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandı. Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası sinüs ritminde kalp atımları sağlanan hasta yoğun bakım ünitesine transfer edilerek mekanik ventilatör desteğinde takibe alındı. Hasta yoğun bakıma alınmasından sonra 12 saat ara ile 2 kez bikarbonat diyalizli hemodiyaliz tedavisine alındı, bu dönemdeki arteriyel kan gazı değerleri Tablo-II'de sunulmuştur. Hastaya yoğun bakım takibinin 7. gününde

bilinç açılmaması nedeni ile trakeotomi uygulaması yapıldı ve 21.gününde de vital fonksiyonlarda herhangi bir problem olmaksızın gözler spontan açık, motor hareketi ekstremitelere ağırlı uyarın ile çekme şeklinde ve trakeotomili spontan solunumda, glaskow koma skoru E4-M4-Vtrakeotomi şeklinde servisine nakledildi.

3. OLGU

Servisimize alınmadan 2 gün önce suisid amaçlı bir tablette 850 mg metformin içeren 15 tablet Glucophage alan 20 yaşındaki bayan hasta bir dış merkezde 2 gün takip altına alınıyor. Genel durumunda kötüleşme meydana gelmesi nedeniyle dış merkezle görüşülerek servismizde tedavi altına almak amacı ile hastanemize sevk edildi. Acil servis giriş muayenesinde bilinç uykuya eğilimli, kooperasyon bozukluğu mevcut, kan basıncı 92/54 mmHg, kalp atım hızı 124 atım dk⁻¹ idi. Bu bulgularla hızlı bir şekilde yoğun bakıma alınan hastanın O₂ saturasyonunun % 85'in altına düşmesi ve bilinç kapanması sonucu Tablo-III' deki ilk kan gazı değeri (yoğun bakım giriş) ile endotrakeal entübasyon uygulanarak mekanik ventilatör desteğine alındı. Hastanın entübasyon öncesi glaskow koma skoru E1-M4-V1 (gözler kapalı, ekstremitelerde ağırlı uyarın ile çekme mevcut, verbal yanıt yok) idi. Bu dönemde hastada kan basıncı 74/34 mmHg, kalp atım hızı 140 atım dk⁻¹ idi. Alınan arteriyel kan gazı değerleri ile hastada metformin zehirlenmesine bağlı laktik asidoz tanısı düşünülerek 12 saat ara ile toplam 2 kez bikarbonat diyalizli hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Bu dönemdeki arteriyel kan gazı değerleri Tablo-III'te sunulmuştur. Hasta yoğun bakım ünitesine kabulünden yaklaşık 36 saat sonra bilinç açık, koopere durumda ve vital bulgularda düzelme olması nedeni ile mekanik ventilatörden ayrıldı ve 5. gününde iç hastalıkları servisine nakledildi.

TARTIŞMA

Fenformin, buformin ve metformin diabetes mellitus tedavisinde kullanılan biguanid türü ilaçlar grubundadır.

Tablo-I: 1. Olgu'nun yoğun bakıma giriş ve diyaliz sonrası arteriyel kan gazı değerleri

	Yoğun bakım giriş	1. Diyaliz sonrası	2. Diyaliz sonrası	2. Diyaliz sonrası 6. Saat	2. Diyaliz sonrası 24. Saat
pH	7,01	7,19	7,23	7,34	7,41
PaCO ₂ (mmHg)	35,5	25,6	18,3	24,6	30,2
PaO ₂ (mmHg)	70,3	125	119	86,4	70,9
HCO ₃ ⁻ (mmol l ⁻¹)	9,3	11,6	11,9	16	21,2
BE (mmol l ⁻¹)	-22,9	-17,7	-16,1	-10,4	-3,6
O ₂ sat (%)	78,8	96,8	94,3	95,5	94,2
Laktat (mmol l ⁻¹)	16,2	19,3	17,2	14,6	5,0
Anyon açığı	35,8	45	35,5	31,3	22,8

Tablo-II: 2. Olgu'nun yoğun bakıma giriş ve diyaliz sonrası arteriyel kan gazı değerleri

	Yoğun bakım giriş	1. Diyaliz sonrası	2. Diyaliz sonrası	2. Diyaliz sonrası 6. Saat	2. Diyaliz sonrası 24. Saat
pH	7,12	7,08	7,40	7,28	7,34
PaCO ₂ (mmHg)	28,7	22,6	28,0	18,7	39,8
PaO ₂ (mmHg)	161,6	123,9	111,2	159,7	132,4
HCO ₃ ⁻ (mmol l ⁻¹)	9,6	6,9	17,6	9,1	22,1
BE (mmol l ⁻¹)	-19,8	-23,2	-7,3	-17,7	-3,6
O ₂ sat (%)	99,1	97,2	98,5	99,3	98,9
Laktat (mmol l ⁻¹)	18,7	21,1	16,4	6,4	2,2
Anyon açığı	27	26,5	6,6	18	9,3

Tablo-III: 3. Olgu'nun yoğun bakıma giriş ve diyaliz sonrası arteriyel kan gazı değerleri

	Yoğun bakım giriş	1. Diyaliz sonrası	2. Diyaliz sonrası	2. Diyaliz sonrası 6. Saat	2. Diyaliz sonrası 24. Saat
pH	7,05	7,32	7,40	7,41	7,52
PaCO ₂ (mmHg)	22,7	19,4	27,2	37,3	26,5
PaO ₂ (mmHg)	241,3	163,6	150	169	103,8
HCO ₃ ⁻ (mmol l ⁻¹)	6,4	10,3	17,2	24,1	21,9
BE (mmol l ⁻¹)	-21,9	-13	-5,9	0,4	0,7
O ₂ sat (%)	99,6	99,4	99	99,5	98,7
Laktat (mmol l ⁻¹)	14,3	12,9	9,8	2	0,9
Anyon açığı	38,4	37,8	42,4	18,3	15,9

FDA tarafından diabetes mellitus tedavisinde ABD'de ilk olarak onay verilen fenformin tedavi dozlarında ciddi laktik asidoza neden olmuştur (1). Daha sonra kullanılmaya başlanılan metformin, fenforminden daha az sıklıkta laktik asidoza yol açması nedeni ile tip 2 diabetes mellitusun tedavisinde oral antihiperglisemik ajan olarak güvenle kullanılmaktadır (2). Metformin hepatik glukoz üretimini ve gastrointestinal glukoz absorpsiyonunu azaltarak, periferik glukoz utilizasyonunu artırarak etki gösterir (3).

Metformin oral alım sonrası 3 saat içerisinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşmakta ve 6 saat sonra gastrointestinal sistemden tam olarak absorbe edilebilmektedir. Vücuttan atılımı renal sistem aracılığı ile olmakta ve renal yetmezlik durumlarında klirensindeki azalma nedeni ile birikebilmektedir (4-5). Oral biyoyararlanım doza bağımlı olmakla birlikte %40-60'dır ve yüksek dozlarda daha düşük biyoyararlanıma sahiptir (4). Bu düşük biyoyararlanımın ilacın intestinal duvarda tutulumuna bağlı olduğu düşünülmektedir (6). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda ortalama plazma yarılanma ömrü 2-6 saat arası olarak tespit edilmiştir (5).

Hastalarda anoreksi, letarji, bulantı-kusma, epigastrik ağrı gibi nonspesifik semptomlar yanında orta dereceli renal yetmezlik, hipotansiyon, hipotermi, solunum yetmezliği ve kardiyak disritmilerin eşlik ettiği hayatı tehdit edici semptomlar gelişebilmektedir (7).

Metformin zehirlenmesine ilişkin esas sorun metformin ilişkili laktik asidozdur (MALA= Metformin-associated lactic acidosis). İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte yıllık acil servise başvuran her 100.000 hastadan 3-9 tanesinin MALA tanısı ile geldiği bildirilmiştir (8-9).

MALA patogenezinde metforminin gastrointestinal sistemde birikimi sonucu intestinal laktat üretimi artışının etkili olduğu düşünülmektedir (10). Bu durumda portal laktat konsantrasyonunda artış ve ardından karaciğer pH'sında azalma meydana gelmekte ve sonuçta piruvat karboksilaz enziminde azalmaya bağlı olarak laktat metabolizması da azalmaktadır. Ayrıca metforminin yüksek konsantrasyonları periferik olarak kaslarda glukoz up-take'ini artırarak nonoksidatif metabolizmada artışa neden olmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda da kandaki laktat üretimi artmaktadır (Tip B Laktik Asidoz) (11). MALA oluşumundan sonra meydana gelen kardiyovasküler yetmezlik doku perfüzyonunu azaltmakta ve laktat üretimi artmaktadır (Süperempoze Tip A Laktik Asidoz). Metformin kan konsantrasyon düzeyi ve laktat düzeyi MALA'da mortalite belirleyicisi olmayabilir (12). Ancak bazı yayınlarda MALA gelişiminde hipoksik faktörlerin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir (13). 2. olguda hipotansiyon öncesi meydana gelen ciddi asidoz MALA oluşumunda metforminin primer etken olduğu hipotezini desteklemektedir.

Metformin zehirlenmesine yaklaşımda esas amaç destek tedavisidir. Ancak asidozun tedavisi için sodyum bikarbonat infüzyonu tek başına yeterli değildir. Laktat klirensi ve asidozun tedavisinde hemodiyaliz önerilmektedir (14). Sodyum bikarbonat kullanımı oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sola kayması, aşırı sodyum yükü, rebound metabolik alkaloz gibi yan etkiler nedeni ile tartışmalıdır (15). Biguanid ilişkili laktik asidozlu hastaların tedavisi için yapılan geniş kohort çalışmada bikarbonat infüzyonunun yetersiz olduğu gösterilmiştir (16). Bizim 2. olgumuzda bikarbonat infüzyonuna rağmen kan pH'sında düzelme olmayıp hastada kardiyopulmoner arrest gelişimi bu olgularda daha agresif tedavi planı ile yaklaşım gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır.

Bikarbonat bazlı hemodiyaliz planlanması metforminin vücuttan temizlenmesi ve asidozun düzeltilmesi MALA tedavisinin ana komponentlerinden biridir (15,17). Özellikle doku hipoperfüzyon belirtilerinin oluşması ve hemodinamik parametrelerdeki bozulma sonucu yapılan diyaliz ile pek çok olguda düzelme olduğu belirtilmiştir (18-19).

Metformin zehirlenmesi ile acil servise başvuran her üç olguda ek hastalığı bulunmayan genç olgulardı. 1. olguda doku hipoksi bulguları olmaksızın yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ile karşılaşıldı ve erken tanının sağlanması, bikarbonat bazlı hemodiyaliz tedavisinin hızlı bir şekilde planlanması ile olumlu bir sonuç elde edilmiştir. 2. olguda ise hasta acil serviste görüldüğünde doku hipoksi belirtileri ile birlikte yüksek anyon açıklı metabolik asidoz tablosu mevcuttu. Hastada tanının gecikmesi ve gecikmiş sodyum bikarbonat replasmanına yetersiz yanıt alınması sonucu gelişen kardiyak arrest kötü prognoza neden olmuştur. 3. olguda da hastanın suisid anamnezine rağmen yetersiz gözlem ve destek tedavisi MALA oluşumuna neden olmuş ve yoğun bakımımızda hızlı diyaliz uygulanması sonucu zehirlenme bulgularının gerilemesi ile hasta taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak; acil servise başvuran yüksek anyon açıklı hastalarda suisid amaçlı metformin alımı akılda tutularak ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Metformin intoksikasyonu tanısı alan olgularda da doku hipoksi ve hipoperfüzyon belirtileri oluşmadan önce hemodiyaliz ve sürekli renal replasman tedavileri hızlı bir şekilde planlanmalıdır.

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Atilla ŞENCAN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Turkey

e-posta (e-mail): atillasencan2000@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Misbin RI. Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med.* 1977 Nov;87(5):591-5.
2. Wysowski DK, Armstrong G, Governale L. Rapid increase in the use of oral antidiabetic drugs in the United States, 1990-2001. *Diabetes Care.* 2003 Jun; 26(6):1852-5.
3. Garber AJ. Metformin: mechanisms of antihyperglycemic action, other pharmacodynamic properties, and safety perspectives. *Endocr Pract.* 1997 Nov-Dec; 3(6): 359-70.
4. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 1996 May; 30(5): 359-71.
5. Robert F, Fendri S, Hary L, Lacroix C, Andréjak M, Lalau JD : Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabetes Metab.* 2003 Jun; 29(3): 279-83.
6. Dunn CJ, Peters DH. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs.* 1995 May; 49(5): 721-49.
7. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 May 15;63(10):929-38.
8. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Eng J Med.* 1998 Jan 22; 338(4):265-6.
9. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care.* 1999 Jun; 22(6): 925-7.
10. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care.* 1992 Jun; 15(6):755-72.
11. Jurovich MR, Wooldridge JD, Force RW. Metformin-associated nonketotic metabolic acidosis. *Ann Pharmacother.* 1997 Jan; 31(1):53-5.
12. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care.* 1995 Jun; 18(6):779-84.
13. Lalau JD, Lacroix C, De Cagny B, Fournier A. Metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. A critical analysis of its pathogenesis and prognosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9 Suppl 4:126-9.
14. Berner B, Hummel KM, Strutz F, Ritzel U, Ramadori G, Hagenlocher S, et al. Metformin-associated lactic acidosis with acute renal failure in type 2 diabetes mellitus. *Med Klin (Munich).* 2002 Feb 15;97(2):99-103.
15. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 May;12(5):1046-7.
16. Luft D, Schmülling RM, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanid-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia.* 1978 Feb;14(2):75-87
17. Panzer U, Kluge S, Kreymann 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 Aug;19(8):2157-8
18. 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 Sep;6(5):598-601.
19. Guo PY, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial.* 2006 Jan-Feb;19(1):80-3.