

Metformin intoksikasyonuna bağlı gelişen nadir bir birliktelik şiddetli laktik asidoz ve akut pankreatit: Olgu sunumu

A rare combination of severe lactic acidosis and acute pancreatitis due to metformin intoxication: A case report

Damla Çağla Patır^{ID}, Işıl Köseli^{ID}, Bahar Engin^{ID}, Harun Akar^{ID}

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik SUAM, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Metformin en sık reçete edilen oral antidiyabetiktir. En ciddi yan etkisi laktik asidozdur. Erken tanı ve erken hemodiyaliz mortaliteyi azaltan en önemli unsurdur. Bu yazıda, bilinmeyen böbrek yetmezliği nedeni ile gelişen yüksek metformin konsantrasyonlarına bağlı laktik asidoz ve akut pankreatitin birlikte görüldüğü bir olgu sunuldu.

Anahtar sözcükler: İlaç ilişkili akut pankreatit; laktik asidoz; metformin.

ABSTRACT

Metformin is the most commonly prescribed oral antidiabetic. Its most serious side effect is lactic acidosis. Early diagnosis and early hemodialysis are the most important factors that reduce mortality. Here, we present a case of lactic acidosis and acute pancreatitis due to metformin intoxication, possibly caused by unknown renal insufficiency.

Keywords: Drug-related acute pancreatitis; lactic acidosis; metformin.

Metformin, tip 2 diabetes mellitusta makrovasküler komplikasyon insidansını azaltan ve en sık reçete edilen oral antidiyabetik ajandır.^[1-3] Alternatif oral antidiyabetik ilaçların ve insülinin aksine metformin, hipoglisemi riskiyle ilişkili değildir.^[3-5] Metformin kullanımı sırasında gözlenen en ciddi yan etki laktik asidozdur. Metformine bağlı laktik asidoz; yüksek kan laktat konsantrasyonu, kan pH'sinde azalma ve anyon açığının artmasıyla birlikte elektrolit bozuklukları ile karakterizedir.^[1] Metformin kullanımına bağlı gelişen laktik asidoz, diğer laktik asidoz tiplerine göre daha iyi bir prognoza sahip olmasına rağmen, rapor edilen mortalite oranları %25-50 gibi yüksek olabilir.^[1,4,6] Mevcut kılavuzlara göre, tahmini glomerüler filtrasyon

hızı (eGFR) <45 mL/dak/1.73 m²'ye düşerse metforminin kullanım dozu gözden geçirilmelidir. Tahmini GFR <30 mL/dak/1.73 m² olan hastalarda ise ilaç kullanımı durdurulmalıdır.^[3,7,8] Teorik olarak bozulmuş böbrek fonksiyonları GFR'yi düşürmekte bu ise vücutta biriken metformini artırmaktadır. Yüksek metformin konsantrasyonları laktik asidoza yol açmaktadır.^[3,8] Akut pankreatit olgularının %2'si ilaç ile ilişkilidir. Literatürde metforminin yol açtığı akut pankreatit olguları çok nadir olarak bildirilmiştir.^[2] Burada, bilinmeyen böbrek yetmezliği nedeni ile gelişen yüksek metformin konsantrasyonlarına bağlı laktik asidoz ve akut pankreatitin birlikte görüldüğü bir olgu sunuldu.

Geliş tarihi: October 01, 2018 **Kabul tarihi:** November 22, 2018

İletişim adresi: Damla Çağla Patır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik SUAM, İç Hastalıkları Kliniği, 35180 Yenisehir, Konak, İzmir, Türkiye.
Tel: 0539 - 273 05 92 e-posta: damlapatir@yahoo.com

Atıf:

Çağla Patır D, Köseli I, Engin B, Akar H. Metformin intoksikasyonuna bağlı gelişen nadir bir birliktelik şiddetli laktik asidoz ve akut pankreatit: Olgu sunumu FNG & Bilim Tıp Dergisi 2018;4(4):197-199.

OLGU SUNUMU

Yetmiş yaşında erkek hasta; bulantı, kusma ve karın ağrısı nedeniyle hastanemiz acil servisine başvurdu. Hastanın ilk muayenesinde Ateş: 37.6 °C, TA: 150/60 mmHg, Nb: 112/dk, solunum sayısı: 30/dk idi. Hastanın fizik muayenesinde epigastrik bölgede hassasiyeti vardı. Defans ve rebaund yoktu. Akciğerde solunum sesleri doğaldı. Hastaya nazogastrik lavaj yapıldığında mide dilatasyon sıvısı gelmekteydi. Hastanın takipnesi vardı. İdrar çıkışı üç saatte 60 cc idi. Kan gazında Ph: 6.9 mmHg, K+: 7 mmol/L, Laktat: 11.9 mmol/L, Bikarbonat: 5.9 mmol/L, PCO₂: 20.6 mmHg olarak saptandı. Hastanın anyon açığı 32 olarak hesaplandı. Hastanın laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde biyokimya ve tam kan sayımında glukoz: 97 mg/dL, kreatinin: 9.7 mg/dL, AST: 10 U/L, ALT: 8 U/L, Na: 124 mmol/L, K: 7.26 mmol/L, Klor: 87 mmol/L, Ca: 8.7 mg/dL, Lipaz: 960 U/L, WBC: 9.100×10⁹/L, HGB: 7.6 gr/dL, PLT: 261×10⁹/L olduğu tespit edildi. Karın ağrısı olan ve lipaz yüksekliği saptanan hastaya kontrastsız abdomen bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapıldı. Akut pankreatit lehine bulgular saptandı. Hastanın detaylı öyküsü alındığında alkol kullanımının olmadığı herhangi bir şüpheli madde veya bitkisel ürün kullanmadığı öğrenildi. Uzun yıllardır diyabet hastası olduğu ve sabah akşam 1000 mg metformin kullandığı öğrenildi. Hastanın aynı zamanda kontrollerini aksattığı öğrenildi ve metformin kullanımı durduruldu. Hastaya şiddetli laktik asidozu nedeni ile iki kere hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Akut pankreatiti nedeni ile hastanın oral alımı kesildi. Hastanın hidrasyonu sağlandı. Metabolik durumu düzelen hasta, hastanemiz dahiliye kliniği servisine yatırıldı. Hastanın servis izleminde pankreatit tablosu düzeldi. Hastaya kronik böbrek yetmezliği tanısı konuldu. Genel durumu ve metabolik tablosu iyileşen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Metformin, biguanid sınıfının en etkili ajanlarından biridir. Farklı mekanizmalarla etki ettiği için tip 2 diabetes mellituslu hastaların çoğunluğunun yönetiminde genelde ilk tercih edilen ilaçtır. Hepatik glukoneogenezi azaltması, glikoz kullanımı olan hücrelere glukoz taşınmasını artırması, iştah ve kalori alımını

azaltması ve bağırsak glikoz emilimini azaltması metforminin etki mekanizmaları arasında sayılabilir.^[9,10] Akut pankreatit birçok etyolojik faktör ile ilişkilendirilmiştir. Alkol ve taş bunlar arasında en sık ilişkilendirilenlerdir. İlaç ilişkili pankreatit %2 oranında görülmektedir. İlaçlar arasında en sık diüretikler, antimikrobiyal ajanlar, HIV tedavisi, azotiopürin, kodein, nöropsikiyatrik ilaçlar sayılabilir. Metformin ile ilgili çok az sayıda olgu bildirilmiştir.^[11] Bizim olgumuzda hastanın kullandığı ilaçlar arasında diüretik bulunmaktaydı fakat hastanın bu ilacı üç aydır kullanmadığı öğrenildi. Metformin kaynaklı akut pankreatit olguları incelendiğinde, akut pankreatitin metforminin aşırı dozuna bağlandığı görüldü. Bizim olgumuzda, altta yatan daha önceden mevcut olan nedeni bilinmeyen böbrek yetmezliği ve bu durumda metformin kullanımına bağlı "metformin ilişkili laktik asidoz" olduğu düşünüldü. Metformin kesilmesi ve hemodiyaliz sonrası hastada pankreatit kliniğinin düzelmesi, amilaz ve lipaz değerlerinin hızla gerilemesi akut pankreatite metforminin neden olduğunu kuvvetle düşündürdü.

Metformin ilişkili laktik asidozlu hastaların tedavisinde etkili bir antidot yoktur. Bu amaçla parenteral sodyum bikarbonat (NaHCO₃), sürekli venovenöz hemodiyalizasyon ve aralıklı hemodiyaliz sık uygulanan yöntemlerdir. Hemodiyaliz, asidozu düzeltir ve aynı zamanda metformini uzaklaştırır. İleri yaş, karaciğer hastalığı, alkolizm, kardiyopulmoner hastalık veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, eş zamanlı olarak laktik asidoz veya metformin birikimi söz konusu olabilmektedir.^[12,13] Serum kreatinin ile ölçüldüğünde böbrek fonksiyonu normal görünebilmesine rağmen, azalmış kas kitlesi olan yaşlı hastalarda, GFR'nin hesaplanması sıklıkla bozulmayı gösterir ve renal fonksiyonu bozuk olan bu hastalarda metformin kontrendikedir.^[13]

Sonuç olarak, metformin reçete edilmeden önce, böbrek fonksiyon testleri titizlikle gözden geçirilmeli, serum üre, kreatinin ve hesaplanan GFR değerleri not edilmelidir. Klavuzlara uygun olarak reçete edildikten sonra, hasta düzenli kontrollere çağırılarak; serum üre, kreatinin ve hesaplanan GFR değerleri düzenli olarak izlenmelidir. Nedeni bilinmeyen pankreatit olgularında metformin kullanımının da bu tabloya neden olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wen YK. Impact of acute kidney injury on metformin-associated lactic acidosis. *Int Urol Nephrol* 2009;41:967-72.
2. Muchnick JS, Mehta JL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pancreatitis. *Clin Cardiol* 1999;22:50-1.
3. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:380-3.
4. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:81-98.
5. Klachko D, Whaley-Connell A. Use of Metformin in Patients with Kidney and Cardiovascular Diseases. *Cardiorenal Med* 2011;1:87-95.
6. 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.
7. KNMP Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy Dutch guidelines for drug-dosing in chronic kidney disease. The Hague, Thieme GrafiMedia, 2012. [Abstract]
8. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:179-90.
9. Lee AJ. Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1996;16:327-51.
10. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003;63:1879-94.
11. Lee JK, Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:6296-313.
12. Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth J Med* 2008;66:185-90.
13. Elyigit F, Akar H, Soyaltın UE, Ekinci F. A rare outcome induced by metformin intoxication: severe lactic acidosis and hepatotoxicity. *BANTAO Journal* 2016;14:45-7.