



Çelebi Kocaoğlu,
Ahmet Özel

Metformin İntoksikasyonuna Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu

Acute Renal Failure Due to Metformin Intoxication: Case Report

Geliş Tarihi/Received : 26.12.2016
Kabul Tarihi/Accepted : 10.04.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Çelebi Kocaoğlu
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun
Bakım Ünitesi, Konya, Türkiye

Ahmet Özel
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji
Kliniği, Konya, Türkiye

Çelebi Kocaoğlu (✉),
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun
Bakım Ünitesi, Konya, Türkiye

E-posta : celebikocaoğlu@hotmail.com

Tel. : +90 532 665 61 08

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-6928-9186

ÖZ Metformin, biguanid bileşikleri grubundan oral bir antidiyabetik ajandır. Metformin ilişkili laktik asidoz, metformin zehirlenmesi olgularında mortalitesi yüksek olan yan etkilerden birisidir. Biz intihar amaçlı aşırı doz metformin alımına bağlı, akut böbrek yetmezliği gelişen ve metilprednizolon ile tedavi edilen bir olguyu sunmayı amaçladık. Bu, literatürde hemodiyaliz uygulanmaksızın, pulse metilprednizolon ile tedavi edilen ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, metformin, pulse metilprednizolon, zehirlenme

ABSTRACT Metformin is an oral antidiabetic agent from the group of biguanide compounds. Metformin-related lactic acidosis is one of the adverse effects with high mortality in the cases of metformin poisoning. We aimed to present a case of attempted suicide that developed acute renal failure due to excessive dose of metformin intake, which was treated with methylprednisolone. This is the first case treated with pulse methylprednisolone in the literature without hemodialysis.

Keywords: Renal failure, metformin, pulse methylprednisolone, poisoning

Giriş

Metformin, biguanid bileşikleri grubundan oral bir antidiyabetik ajandır. Etkisini hem hepatik glukoz üretimini ve gastrointestinal glukoz absorpsiyonunu azaltarak, hem de periferik glukoz kullanımını artırarak yapar (1). Metforminin kan şekerini düşürücü etkisi büyük ölçüde endojen glukoz üretiminde sağladığı %25-30'luk düşüşten kaynaklanmaktadır. Daha az oranda iskelet kasları ve yağ dokusu tarafından glukoz alımını artırarak da plazma glukoz düzeyini düşürmektedir (2). Sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerden farklı olarak insülin salınımını uyarmaz. Bu nedenle hipoglisemiye neden olmaz (3). Vücuttan atılımı böbrekten olmakta ve böbrek yetmezliği durumlarında klirensindeki azalma nedeniyle vücutta birikebilmektedir (4). Metformin ilişkili laktik asidoz, metformin zehirlenmesi

olgularında mortalitesi yüksek olan yan etkilerden birisidir. Literatürde metformin ile intihar girişimi çok az olguda tanımlanmıştır (5). Biz intihar amaçlı aşırı doz metformin alımına bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen ve hemodiyaliz uygulanmaksızın pulse metilprednizolon ile tedavi edilen bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

On dört yaşında kadın hasta, 1 gram metformin içeren müstahzardan intihar amaçlı 25 adet (0,5 gr/kg) aldıktan 2 saat sonra başlayan bulantı-kusma şikayeti ve 4 saat sonra gelişen, 2 dakika süren ve kendiliğinden açılan senkop nedeniyle hastanemiz çocuk acil servisine başvurdu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi ve bilinci açık, vücut

sıcaklığı: 36,6 °C, nabız: 85/dakika, kan basıncı: 100/60 mm/Hg idi. Diğer sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Tam kan sayımında; hemoglobin: 13,7 gr/dL, beyaz küre: 15,050 K/UI, trombosit: 317,000 K/UI idi. Periferik kan yaymasında eozinofili yoktu. Kan biyokimya tetkikinde (Tablo 1); kan şekeri: 90 mg/dL, üre: 34 mg/dL, kreatinin: 1,16 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 31 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 22 U/L idi. Elektrolitleri normal, kan gazında asidozu yoktu. Rutin idrar analizinde; pH: 6, dansite: 1010, lökosit reaksiyonu (-), kan reaksiyonu (+), protein (+) idi. İdrar mikroskopisinde nadir eritrosit görüldü.

Hastanın takibinin ikinci gününde; kreatinin 2,4 mg/dL'ye yükselmesine rağmen, serum elektrolitleri normal, kan gazında asidoz yoktu. Yüksek doz ilaç alımı öyküsünün olması, dehidratasyon bulgusunun olmaması, üre/kreatinin oranının 20'nin altında olması nedeniyle hastada interstisyel nefrit olduğu düşünüldü ve 3 gün intravenöz yolla pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün) verildi. Takibinin üçüncü gününde kreatin düzeyi 0,6 mg/dL'ye geriledi. Elektrolit imbalansı ve/veya asidoz gelişmedi (Tablo 1).

Kan basıncı takipleri normal seyreden hastanın idrar çıkışı 1,8 cc/kg/saat ile 1 cc/kg/saat arasında seyretti. Bilinç durumunda kötüleşme olmadı. Metformin intoksikasyonunda sık gözlenen diyare ve dispepsi gelişmedi. Pulse metilprednizolon 3 gün verildikten sonra tedaviye 2 mg/kg/gün, 3 dozda oral prednizolonla devam edildi. Dört günlük takibi sonrası kreatinin değerlerinin düzelmesi üzerine hasta taburcu edildi. On gün sonraki kontrolde kan şekeri: 79 mg/dL, üre: 31 mg/dL ve kreatinin: 0,73 mg/dL, AST: 14 U/L, ALT: 21 U/L olan hastanın steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Yazıda hasta mahremiyetini ihlal veya kimlik bilgilerini ifşa edici herhangi bir bilgi bulunmadığı için hasta onayı alınmamıştır.

Tartışma

Metformin tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan biguanid grubundan bir ilaçtır. Oral alım sonrası

3 saat içerisinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmakta ve 6 saat sonra gastrointestinal sistemden tam olarak absorbe edilebilmektedir (6). Yüksek doz metformin alımında anoreksi, letarji, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi nonspesifik semptomlar yanında orta dereceli böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hipotermi, solunum yetmezliği ve kalp ritim bozukluklarının eşlik ettiği hayatı tehdit edici semptomlar gelişebilmektedir (6). Bizim hastamızda bulantı, kusma, böbrek yetmezliği varken, diğer eşlik etmesi muhtemel bulgular görülmedi. Keza, interstisyel nefrit olgularında periferik kanda eozinofili, idrarda hematüri ve proteinüri görülmesi muhtemel bulgulardır. Bizim olgumuzda eozinofili olmamasına karşın, idrar analizinde hematüri ve proteinüri tespit edildi.

Wills ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada tek seferde aşırı doz metformin alan hastalarda, metformin kaynaklı ciddi laktik asidoz insidansı %9,1 olarak bildirilmiştir. Li Cavoli ve ark. (8) tarafından 1014 böbrek hastası arasında yapılan bir başka araştırmada, hiperglisemi kontrolü için metformin kullanan 47 hastada laktik asidozun eşlik ettiği akut böbrek yetmezliği tespit edildiği bildirilmiştir. Mustafa ve ark. (9) tarafından bildirilen bir başka metformin intoksikasyonu olgusunda ise laktik asidoz ve hipotermi ile seyreden, akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, bizim olgumuzda da ilk başvuruda alınan kan gazında laktat düzeyinde yükseklik vardı.

Literatürdeki metformine bağlı laktik asidoz ve akut böbrek yetmezliğinin geliştiğini bildiren yazılarda, tedavide genellikle hemodiyaliz uygulandığı bildirilmiştir (10,11). Bu bildirilerin aksine bizim hastamızın kan kreatinin düzeyleri hemodiyaliz yapılmadan, pulse metilprednizolon tedavisi ile normale döndü. Metforminin böbrek üzerine olan etkilerinin renal hipoperfüzyona veya metforminin doğrudan renal toksik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (11). İlaçlar interstisyel nefritin en sık nedenlerindedir. Biz de hastamızda metformine bağlı

Tablo 1. Hastanın takibinde biyokimya ve kan gazı parametrelerinin seyri

Gün	Şeker (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	pH	HCO ₃ (mmol/L)	Laktat (mmol/L)
1	83	31	22	24	1,16	136	3,9	7,42	18	3,2
2	79	24	22	34	2,4	136	4,5	7,44	22	1,7
3	116	16	12	36	0,6	138	4,3	7,40	24	1,5
4	124	12	14	31	0,63	138	5,2	-	-	-

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, HCO₃: Bikarbonat

interstisyel nefrit geliştiğini ve pulse steroid tedavisinden fayda gördüğünü düşündük.

Biz bu olgu sunumunda, metformin intoksikasyonunun akut böbrek yetmezliği ile seyredebileceğini vurgulamak ve özellikle ılımlı seyreden olgularda hemodiyaliz öncesinde pulse metilprednizolon tedavisinin denenebileceği konusunda tecrübemizi paylaşmak istedik.

Etik

Hasta Onayı: Yazıda hasta mahremiyetini ihlal veya kimlik bilgilerinin ifşa edici herhangi bir bilgi bulunmadığı için hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ç.K., A.Ö., Konsept: Ç.K., A.Ö., Dizayn: Ç.K., A.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Ç.K., A.Ö., Analiz veya Yorumlama: Ç.K., Literatür Arama: Ç.K., A.Ö., Yazan: Ç.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-72.
- Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:2063-9.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in noninsulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-4.
- Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica* 1994;24:49-57.
- Yamada T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Lactic acidosis due to attempted suicide with metformin overdose: A case report. *Diabetes Metab* 2016;42:290-1.
- Scheeen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359-71.
- Wills BK, Bryant SM, Buckley P, Seo B. Can acute overdose of metformin lead to lactic acidosis? *Am J Emerg Med* 2010;28:857-61.
- Li Cavoli G, Tortorici C, Bono L, Giammarresi C, Ferrantelli A, Zagarrigo C, et al. Acute kidney injury associated with metformin. *Am J Emerg Med* 2011;29:568-9.
- Mustafa E, Lai L, Lien YH. Rapid recovery from acute kidney injury in a patient with metformin-associated lactic acidosis and hypothermia. *Am J Med* 2012;125:1-2.
- Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haefner K, Brandis M, Pohl M. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2005;164:362-5.
- Acquistapace G, Rossi M, Garbi M, Cosci P, Canetta C, Manelli A, et al. Acute metformin intoxication: 2012 experience of Emergency Department of Lodi, Italy. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1489-97.