

Metformin Kullanırken Diyare ve Akut Böbrek Yetmezliği Gelişen Hastada, Metformine Bağlı Laktik Asidoz: Olgu Sunumu

Lactic Acidosis Secondary to Metformin in a Patient Presenting with Acute Renal Failure due to Diarrhea: Case Report

ÖZ

Metformin biguanid sınıfından, Tip 2 diyabetiklerde, özellikle böbrek fonksiyonları normal hastalarda ilk basamakta kullanılan oral antidiyabetiktir. Metforminin en ciddi yan etkisi laktik asidozdur. Böbrek yetersizliği laktat atılım bozukluğunun en sık sebebidir. Metformin kullanan bir hastada gelişen akut böbrek yetersizliğinin alevlendirdiği laktik asidoz tablosunun sunulması amaçlanmıştır. Atmış sekiz yaşında bayan hasta metformin kullanırken iki haftadır devam eden ishal, bulantı ve kusma yakınmaları ile enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz saptandı. Laktik asit düzeyi yüksek saptanması üzerine metformin kullanımına bağlı Tip B laktik asidoz olarak değerlendirildi. Hasta akut böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyalize alındı. Yatışının 11. gününde tüm kan parametreleri düzelmiş olarak şifa ile taburcu edildi. Metformin böbrek yetersizliği gelişen hastalarda laktik asidoza sebep olabilmektedir, bu hastalarda erken diyaliz klinik durumun hızla düzelmesini sağlar.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akut böbrek yetmezliği, Hemodiyaliz, Laktik asidoz, Metformin

ABSTRACT

Metformin is a biguanide used in the treatment of type 2 diabetic patients with normal renal function. Lactic acidosis is the most serious side effect of metformin. Renal failure is the most common cause of reduced lactate excretion. It is aimed to present a case of metformin-induced lactic acidosis exacerbated by acute renal failure. A 68-year-old female patient used metformin was admitted to the infectious disease department due to diarrhea, nausea and vomiting. Type B lactic acidosis due to metformin was diagnosed after the detection of high anion gap metabolic acidosis and high lactate level on blood gas analysis. Hemodialysis was performed because of acute renal failure. The patient was discharged on the 11th day of the hospitalization with normal serum parameters. Metformin may cause lactic acidosis among patients with acute renal failure; early hemodialysis provides rapid clinical improvement.

KEY WORDS: Acute renal failure, Hemodialysis, Lactic acidosis, Metformin

GİRİŞ

Metformin biguanid sınıfından oral anti-diyabetik bir ilaçtır. Tip 2 diyabetes mellitusta (DM), böbrek fonksiyonları normal olanlarda ilk basamak ilaç seçeneğidir (1). Metformin primer olarak hepatik glikoz üretimini baskılayarak hiperglisemiyi iyileştirir (2). Tip 2 DM'li kişiler normale göre 3 kat fazla glukoneogenez oranına sahiptir; metformin tedavisi bunu üçte bir oranına kadar azaltır (3). Buna ek olarak metformin periferik glikoz alımını artırarak insülin

duyarlılığını artırır. Ayrıca glikozun gastrointestinal sistemden absorpsiyonunu azaltır (4). Metforminin en sık yan etkisi diyare, bulantı ve kusma semptomlarını içeren gastrointestinal sistem yan etkileridir (5).

Laktik asidoz, metformin kullanımının seyrek görülen ama ciddi bir yan etkisidir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi komorbid durumların varlığında daha sık görülmektedir (6). İnsidansı her 100.000 hasta yılında 9'dur (7). Laktat, hepatik glukoneogenez için bir substrat olduğundan, met-

Mustafa YAPRAK¹
Mehmet Nuri TURAN¹
Aygül ÇELTİK¹
Meltem SEZİŞ DEMİRCİ¹
Erhan TATAR¹
Arzu Nazlı ZEKA²
Hüsnü PULLUKÇU²
Mehmet ÖZKAHYA¹

- 1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi : 20.05.2012

Kabul Tarihi: 11.06.2012

Yazışma Adresi:
Mustafa YAPRAK
 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
 Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
 Gsm : 0 505 572 56 67
 E-posta : mustafayaprakdr@yahoo.com

formin kullanımı ile laktatın karaciğer tarafından alımı azalmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde bu hafif artış başka mekanizmalarla, örneğin fonksiyonları normal olan böbrek ile temizlenmekte ve kan laktat düzeyinde anlamlı bir yükselme olmamaktadır (8). Fakat renal fonksiyon bozukluğunda hem metformin klirensi hem de laktat klirensi azalmakta ve her ikisinin de kan seviyeleri yükselmektedir. Laktik asid atılım bozukluğunun en sık sebebi böbrek yetersizliğidir (9). Artmış laktik asidoz riskinden dolayı kreatinin seviyesi kadınlarda 1,4 mg/dl ve erkeklerde 1,5 mg/dl'nin üstünde ise metformin kullanımı önerilmemektedir.

Tip 2 DM nedeniyle metformin kullanan bir hastada diyareye bağlı gelişen akut böbrek yetersizliğinin alevlendirdiği laktik asidoz tablosunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Atmış sekiz yaşında bayan hasta 2 gr/gün metformin kullanırken son 2 haftadır devam eden ishal, bulantı ve kusma yakınmaları ile enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Tip 2 DM nedeniyle metformin 1 gr 2X1, hipertansiyon nedeniyle valsartan-hidroklorotiazid 320/25 mg 1X1 kullanmakta idi.

Hastanın yapılan muayenesinde bilinç açık, koopere ve oriente idi. Antihipertansif ilaçları kesilmesine rağmen kan basıncı 130/80mmHg civarında seyretti. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayenesi olağan idi. Batın muayenesinde epigastrik hassasiyet mevcuttu.

Yapılan tetkiklerinde üre: 117 mg/dL, kreatinin: 8,59 mg/dL, Ürik asid: 12,1 mg/dL, Na: 135 mE/L, K:3,8 mE/L, Cl: 100 mg/dL, Ca: 9,1 mg/dL, P: 8,5 mg/dL olarak saptandı. Dışkı direkt bakısında lökosit görülmedi, parazit saptanmadı ve dışkı kültüründe enteropatojenik üreme olmadı. Ultrasonografide böbrek boyutları ve parankim kalınlığı normal bulundu. Hastada hipovolemi ve akut böbrek yetersizliği (ABY) düşünülerek intravenöz (IV) sıvı tedavisine başlandı. Aldığı metformin ve valsartan-hidroklorotiazid kesildi. Kan şekeri insülin ile regüle edildi. Sıvı tedavisine rağmen idrar çıkışı olmayan hastanın, kan gazında anyon açığı artmış metabolik asidoz saptandı. İshal ve kusmanın hastanın mevcut metabolik durumuna katkısının olup olmadığını saptamak için hesaplanan delta (Δ) anyon gap'in

Δ bikarbonata oranı 1,42 saptandı. Bakılan laktat düzeyi 9,88 mmol/L saptanması üzerine metformin kullanımına bağlı Tip B laktik asidoz olarak değerlendirildi. Metformin ve laktat klirensini sağlamak ve metabolik asidozu düzeltmek amacıyla hasta bikarbonatlı hemodiyalize (HD) alındı. Takibinde hastanın idrar çıkışı başladı. İkinci gün asidozu devam eden hasta tekrar HD'ye alındı. Üçüncü gün kan gazında asidozu düzelen, laktatı normale gelen hasta bikarbonat düzeyi düşük olduğu için tekrar HD'ye alındı. Kan gazı takipleri ve diyaliz tedavisi Tablo I'de verildi. Dördüncü gün kan gazı normal sınırlarda saptandı. Daha sonraki günlerde HD ihtiyacı olmadı. Hastaya sonrasında metformin kullanmaması, DM tedavisi için insülin kullanması önerildi. Yatışının 11. gününde tüm kan parametreleri düzelmiş olarak şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Metformin kullanımının en ciddi yan etkisi olan laktik asidoz oldukça nadir görülen bir komplikasyon olmasına rağmen özellikle böbrek yetersizliği olan veya metformin kullandığı sırada böbrek yetersizliği gelişen hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Metformin kullanırken diyareye bağlı ABY gelişen bir olguda erken HD tedavisinin iyileşme sağladığı belirtilmiş ve diyare gibi artmış sıvı kaybının olduğu veya yeterli sıvının alınmadığı durumlarda metformin tedavisinin geçici olarak kesilmesi önerilmiştir (10). Pertek ve ark. tarafından sunulan bir olguda metformin kullandığı sırada ilaçlara bağlı (diüretik, NSAİİ ve kolşisin) gelişen akut böbrek yetersizliğinin alevlendirdiği laktik asidoz gözlenmiştir. Bikarbonat ve sıvı tedavisine yanıt alınmayan hastanın HD ile etkin olarak tedavisi yapılmıştır (11). Daha önce sunulan başka bir olgunun metabolik asidozu daha derin (pH: 6,87, HCO₃: 3 mmol/l, Laktat: 15 mmol/l) ve kliniği bizim olgumuza oranla daha ağırdır. Bu olguda da IV sıvı ve NaHCO₃ ile birlikte yapılan bikarbonatlı HD ile hızlı iyileşme sağlanmış ve mükemmel sonuç alınmıştır (12). Laktik asidoz tedavisinde IV sodyum bikarbonat (NaHCO₃) kullanımı tartışmalıdır. Eğer ağır asidoz varsa (pH<7,1) NaHCO₃ kullanımı önerilmektedir, fakat teorik olarak bir takım dezavantajları mevcuttur (13). Bu dezavantajlar arasında hemogloblin disosiyasyon eğrisinin sola kayması, rebound metabolik alkaloz, serum potasyum ve kalsiyum dağılımında değişimler, sodyum yük-

Tablo I: Kan gazı takipleri ve diyaliz tedavisi.

Günler	pH	PCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mmol/L)	Laktat (mmol/L)	AG* (mmol/L)	PO ₂ (mmHg)	HD**
1. gün	7,179	12,1	9,6	9,88	32	106	Evet
2. gün	7,326	17,4	14,3	8,06	20	79,5	Evet
3. gün	7,459	25,7	21,1	2,53	11	82,6	Evet
4. gün***	7,493	34,6	26,9	1,05	10	49,5	Hayır

*AG: Anyon Gap, **HD: Hemodiyaliz, *** Venöz Kan Gazı

lenmesi, miyokard kontraktilitesinde azalma, karbondiyoksit üretiminde artış ve bolus enjeksiyonlardan sonra oluşan reflex vazodilatasyon sayılabilir (14). Biz hastamıza pH değeri 7,1'in altında olmadığından, hastanın genel durumu iyi olduğundan ve erken HD planladığımızdan IV NaHCO₃ tedavisi uygulamadık. Ancak derin asidozu olan hastalarda veya acil HD yapılamayacak durumlarda IV NaHCO₃ tedavisinin verilmesi düşünülebilir.

Metformin ilişkili laktik asidozda ölüm oranı %50 olarak bildirilmiştir (15). Laktik asidozun mortalitesi düşünüldüğünde özellikle diyare, oral alım bozukluğu veya iyotlu madde kullanımı gibi böbrek yetersizliğine sebep olabilecek durumlarda ve akut konjestif kalp yetersizliğinde metformin tedavisinin geçici olarak kesilmesi akılcı bir yaklaşım gibi gözükmektedir.

Metformin tedavi dozunda bile akut böbrek yetersizliği gelişen hastalarda laktik asidoza sebep olabilmektedir, bu hastalarda erken diyaliz metformin ve laktat klirensini artırarak klinik durumun hızla düzelmesini sağlar.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S13-61
2. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR: Metformin: An update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33
3. Hundal R, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi S, Schumann W, Petersen K, Landau B, Shulman G: Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 2063-2069
4. Collier CA, Bruce CR, Smith AC, Lopaschuk G, Dyck DJ: Metformin counters the insulin-induced suppression of fatty acid oxidation and stimulation of triacylglycerol storage in rodent skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E182-E189
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL: Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147: 386-399
6. Khurana R, Malik IS: Metformin: Safety in cardiac patients. *Heart* 2010; 96: 99-102
7. Stang M, Wysowski D K, Butler-Jones: Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22: 925-927
8. Maharani U: Diabetes Mellitus & Hypoglycemia (49th ed). In: Papadakis MA, McPhee SJ (eds), *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2010. McGraw-Hill Medical, 2009; 1092-1093
9. Shu AD, Myers Jr MG, Shoelson SE: Chapter 29: Pharmacology of the Endocrine Pancreas. In: Golan ED (ed), *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005;540-541
10. El-Hennawy AS, Jacob S, Mahmood AK: Metformin-associated lactic acidosis precipitated by diarrhea. *Am J Ther* 2007; 14: 403-405
11. Pertek JP, Vidal S, Mariot J, Galy-Floc'h M, Azoulay E: Metformin-associated lactic acidosis precipitated by acute renal failure. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22:457-460
12. Di Grande A, Vancheri F, Giustolisi V, Giuffrida C, Narbone G, Licata M, Le Moli C, Riccobene S, Burgio A, Bartolotta S, Nigro F, Cannone V: Metformin-induced lactic acidosis in a type 2 diabetic patient with acute renal failure. *Clin Ter* 2008; 159: 87-89
13. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ: The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998; 53: 698-701
14. Schelling JR, Howard RL, Winter SD, Linas SL: Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 580-582
15. Hermann LS, Melander A: Biguanides: basic aspects and clinical uses. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA (eds): *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1997; 841-864