



Efficacy of Continuous Renal Replacement Therapy in Metformin Intoxication: Case Report

Metformin Zehirlenmesinde Sürekli Renal Replasman Tedavinin Etkinliği: Olgu Sunumu

Kiraz Tekin Günaydın | Ahmet Şen | Ahmet Akyol

Health Sciences University, Trabzon Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Trabzon, Türkiye.

Sorumlu Yazar | Correspondence Author

Ahmet Şen

ahmetsenau@gmail.com

Address for Correspondence: Health Sciences University, Trabzon Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Trabzon, Türkiye.

Makale Bilgisi | Article Information

Makale Türü | Article Type: Olgu sunumu | Case Report

Doi: <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1436657>

Geliş Tarihi | Received: 15.02.2024

Kabul Tarihi | Accepted: 24.06.2024

Yayın Tarihi | Published: 14.10.2024

Atıf | Cite As

Günaydın KT, Şen A, Akyol A. Efficacy of Continuous Renal Replacement Therapy in Metformin Intoxication: Case Report. Hitit Medical Journal 2024;6(3):385-390. <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1436657>

Hakem Değerlendirmesi: Alan editörü tarafından atanan en az iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Etik Beyanı: Çalışma olgu sunumu olduğundan etik kurul onayına gerek yoktur.

İntihal Kontrolleri: Evet (iThenticate)

Çıkar Çatışması: Yazarlar çalışma ile ilgili çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Şikayetler: hmj@hitit.edu.tr

Katkı Beyanı: Fikir/Hipotez: AŞ Tasarım: AŞ Veri Toplama/Veri İşleme: KTG, AA Veri Analizi: AA Makalenin Hazırlanması: KTG, AA.

Hasta Onamı: Çalışma için hasta ve/veya ailesinden onam alınmıştır

Finansal Destek: Bu çalışma ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Telif Hakkı & Lisans: Dergi ile yayın yapan yazarlar, CC BY-NC 4.0 kapsamında lisanslanan çalışmalarının telif hakkını elinde tutar.

Peer Review: Evaluated by independent reviewers working in the at least two different institutions appointed by the field editor.

Ethical Statement: This study is a case report, ethics committee approval is not required.

Plagiarism Check: Yes (iThenticate)

Conflict of Interest: The authors declared that, there are no conflicts of interest.

Complaints: hmj@hitit.edu.tr

Authorship Contribution: Idea/Hypothesis: AŞ Design: AŞ Data Collection/Data Processing: KTG, AA Data Analysis: AA Manuscript Preparation: KTG, AA.

Informed Consent: Consent was obtained from the patient and/or family for the study.

Financial Disclosure: There are no financial funds for this article.

Copyright & License: Authors publishing with the journal retain the copyright of their work licensed under CC BY-NC 4.0.

Efficacy of Continuous Renal Replacement Therapy in Metformin Intoxication: Case Report

ABSTRACT

Metformin-associated lactic acidosis is seen in conditions that disrupt haemodynamics such as renal failure, hepatic failure, sepsis, septic shock or in acute poisoning. Since the mortality rate of metformin-associated lactic acidosis is high, early diagnosis and treatment is important in reducing mortality. Continuous renal replacement therapy is preferred especially in clinical conditions such as severe metabolic acidosis with haemodynamic instability, intoxication, hyperkalaemia and volume overload. In our patient with lactic acidosis due to metformin intoxication, we aimed to emphasise the efficacy of continuous renal replacement therapy because of the lack of response despite two intermittent haemodialysis and haemodynamic instability.

Keywords: Continuous renal replacement therapy, critical care, metformin, poisoning.

ÖZET

Metformin ilişkili laktik asidoz böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, sepsis, septik şok gibi hemodinamiyi bozan durumlarda ya da akut zehirlenmelerde görülür. Metformin ilişkili laktik asidozun mortalitesi yüksek olduğu için erken tanı ve tedavi mortaliteyi azaltmakta önemlidir. Sürekli renal replasman tedavisi özellikle hemodinamik anstabilite ile seyreden ciddi metabolik asidoz, zehirlenme, hiperkalemi, aşırı volüm yükü gibi klinik durumlarda tercih edilmektedir. Metformin zehirlenmesine bağlı gelişen laktik asidozlu olgumuzda iki kez aralıklı hemodiyaliz uygulanmasına rağmen yanıt alınamaması ve hemodinamik anstabilitesi olması nedeniyle hastaya uygulanan sürekli renal replasman tedavisinin etkinliğini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Metformin, sürekli renal replasman tedavisi, yoğun bakım, zehirlenme.

Giriş

Metformin böbrek fonksiyonları normal hastalarda insülin direncinde ve Tip 2 diyabetik hastalarda hiperglisemi için ilk basamakta kullanılan biguanid grubu oral antidiyabetiktir (1). Antihiperglisemik bir ajan olup ancak tek başına kullanıldığında hipoglisemiye neden olmaz (2). Metformin ilişkili laktik asidoz böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, sepsis, septik şok gibi hemodinamiyi bozan durumlarda ya da akut zehirlenmelerde görülür (3). Laktik asidozda bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal bulgular ve hipotansiyon görülebilir. Metformin ilişkili laktik asidozun mortalitesi yüksek olduğu için erken tanı ve tedavi mortaliteyi azaltmakta önemlidir. Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) özellikle hemodinamik anstabilite ile seyreden ciddi metabolik asidoz, zehirlenme, hiperkalemi, aşırı volüm yükü gibi klinik durumlarda tercih edilmektedir (4). Olgumuzda metformin zehirlenmesine bağlı gelişen laktik asidozda aralıklı hemodiyaliz tedavisi sonrası uygulanan SRRT'nin etkinliğini vurgulamayı amaçladık.

Olgu Sunumu

32 yaşında kadın hasta insülin direnci ve anksiyete nedeniyle kullanmakta olduğu ilaçlarını suisid amaçlı alımından (metformin 1000 mg [100 tablet] ve medazepam 10 mg [20 tablet]) iki saat sonra acil servise bulantı, kusma, uyku hali, sersemlik şikayetleri ile başvurdu. Acil serviste hasta çok sayıda ilaç aldığı için süre bir saatin üzerinde olsa da orogastrik lavaj ve aktif kömür (1 gr/kg), pantoprazol (40 mg intravenöz) ve ondansetron (4 mg intravenöz) uygulandı. Laboratuvar değerlerinde Glukoz: 76 mg/dL, kreatinin: 0,8 mg/dL – Arteriyel kan gazında (AKG); pH: 7,30 PO₂: 30,5 mmHg PCO₂: 41,4mmHg HCO₃: 22,4 mmol/L Laktat: 3,5 mmol/L olarak saptandı (Tablo I ve Tablo II). Hastanın takibinde metabolik asidoz, laktat artışı olması nedeniyle (Tablo I, preHD) acil yoğun bakıma alınarak hemodiyaliz (HD) uygulanması planlandı. Dört saat, antikoagülsüz 200 ml/dk pompa hızı ile HD yapıldıktan sonra AKG'de metabolik asidoz ve laktat düzeyi yüksekliği devam etti (Tablo I, post1HD). Hemodiyaliz sonrası takiplerinde AKG'de pH: 7,16 PO₂: 33,3 mmHg PCO₂: 40,9 mmHg HCO₃: 13 mmol/L Laktat: 27 mmol/L olması nedeniyle tekrar nefroloji kliniğinin önerileri

alınarak ikinci kez HD planlandı. 280 ml/dk akım hızı ve heparinli (6000 U) altı saatlik HD sonrası hastanın kontrol AKG'de, asidoz düzelmedi ve laktat düzeyi normalin çok üzerinde seyretmeye devam etti. Bunun üzerine nefroloji kliniği önerisi ile hasta anestezi yoğun bakım ünitesine alınarak, SRRT uygulanmasına karar verildi. (Tablo I, post2HD)

Tablo I Hastanın acil, HD ve SRRT tedavileri sürecindeki kan gazı değişiklikleri

	Acil	preHD	Post1HD	Post2HD	postSRRT	sonAKG
pH	7,30	7,10	7,16	7,19	7,45	7,48
PO ₂ (mmHg)	30,5	48,6	33,3	45,6	40,5	38,9
PCO ₂ (mmHg)	41,4	38,8	40,9	29,7	42,9	51,2
Laktat (mmol/L)	3,5	11,2	22	27	3,1	1,1
HCO ₃ (mmol/L)	22,4	14,6	13	12,5	30	35
Glukoz (mg/dL)	73	149	72	72	105	120

Tablo I: Acil: Hastanın Acil servise geliş değerleri. preHD: Hemodiyaliz tedavisinden önceki değerler. Post.1HD: Birinci Hemodiyaliz tedavisi sonrası değerler. Post.2HD: İkinci Hemodiyaliz tedavisi sonrası değerler. postSRRT: SRRT sonrası değerler. sonAKG: Hastanın taburcu edilmeden önceki kan gazı değerleri.

Hasta yoğun bakıma spontan solunumda, bilinci açık, Glasgow koma skoru (GKS): 15 olarak getirildi. Acil yoğun bakım takibinde hipotansif seyrettiği (TA: 67/35 mmHg) için norepinefrin infüzyonu uygulanmaktaydı. Monitörize edilen hastanın vital bulguları TA: 94/56 mmHg, Nabız:90/dk, SpO₂: %99 olarak saptandı ve Glukoz: 96 mg/dL olarak ölçüldü. Sağ femoral venden çift lümenli 12F x 20 cm ikinci HD kateteri takıldı.

Nefroloji kliniğinin önerileri doğrultusunda SRRT tedavisi başlandı ve antikoagülasyon amaçlı sitrat kullanıldı. Cihazdan ve hastadan alınan kan gazı kontrolleri ile iyonize kalsiyum düzenlendi. Başlangıçtan iki saat sonra alınan kan gazında hasta serumunda iCa (HiCa) düzeyi: 0,76 olduğu için kalsiyum infüzyon hızı %10 artırıldı. Filtredeki iCa (FiCa) düzeyi: 0,20 olduğu için sitratlı pompa hızı 0,3 mmol/L azaltıldı. İki saat sonraki kan gazında HiCa: 0,85 geldiği için kalsiyum infüzyonu %5 artırıldı. FiCa: 0,27 yani hedef

aralıkta olduğu için değişiklik yapılmadı. Devamında 4 saat aralıklarla cihazdan ve hastadan alınan kan gazlarında HiCa ve FiCa düzeyleri hedef aralıkta olduğu için değişiklik yapılmadan takip edildi. (HiCa hedef aralığı: 1-1,2 mmol/L, FiCa hedef aralığı: 0,25-0,35 mmol/L)

Tablo II Hastaya ait laboratuvar değerleri

	Glu	BUN	Krea	ALT	AST	Ca	Na	K	CRP	PCT
Acil	76	10	0,84	10	24		138	4	<2	
YBÜ	88	6	1,05	30	68		138	3,3	<2	3,3
preSRRT	86	9	1,54	34	39	7,6	138	3,4		
SRRT	105	16	1,54	35	55	9,4	134	3,4	3,16	
postSRRT	145	14	1,22	30	38	11,6	134	3,5	8,37	0,15
Taburcu	127	15	0,92	24	19	8,7	137	3		

Tablo II; Glu: Glukoz, BUN: Kan Üre Azotu, Krea: kreatinin, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, Ca: Kalsiyum, Na: Sodyum, K: Potasyum, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, preSRRT: SRRT öncesindeki değerler, SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi, postSRRT: SRRT sonrasındaki değerler.

Yaklaşık olarak 16 saat SRRT yapılan hastanın kontrol AKG sonuçları giderek düzeldi. Uygulanan SRRT sonlandırıldığında, kan gazı değerleri normal sınırlarda bulunurken laktat düzeyinde anlamlı bir düşüş görüldü (Tablo I, postSRRT). Vital bulguları ise TA: 99/63 mmHg, Nb: 92/dk, SpO₂: %99 olarak saptanırken kan Glukoz değeri 105 mg/dL olarak ölçüldü. Yatışının ikinci gününde norepinefrin infüzyon dozu azaltılarak kapatıldı. Hasta yoğun bakım ünitesinde üç gün kaldı. Yoğun bakım süresince GKS:15 puandaydı. Sıvı tedavisi serum fizyolojik infüzyonu ile yapıldı. Servis takibinde taburculuk öncesi kan gazı değerleri normal sınırlarda ve laktat düzeyi 1,1 mmol/L olarak bulundu (Tablo I, sonAKG). Vital bulguları ise TA: 92/61 mmHg, Nb: 91/dk, SpO₂: %95 olarak saptandı ve kan Glukoz değeri 120 mg/dL olarak ölçüldü. Hasta şifa ile taburcu edildi. Tedavi sürecindeki klinik ve laboratuvar verilerinin akademik amaçlı bir yazıda kullanılması için hastadan onam alındı.

Tartışma

Metformin ilişkili laktik asidoz böbrek ve karaciğer

yetmezliği gibi komorbid durumların dışında daha çok akut zehirlenmelere bağlı ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda da gösterildiği üzere kan gazı ve laktat değerlerinin mortalitede etkili olması nedeniyle laktik asidozun prognozu kötü seyretmektedir (3,5). Olgumuzu kabul ettiğimizde kan gazı değerleri normal olsa da kısa bir sürede laktat düzeyi (27 mmol/L) yükseldi. Ancak SRRT tedavisi ile AKG ve laktat düzeyi normal seviyelere geriledi. Hasta yoğun bakım ünitesinden servis katına devredildiği zaman kan gazı değerleri normal aralığa gerilemişti ve laktat düzeyi 1,1 mmol/L olarak hasta taburcu edildi.

Metformin tek başına kullanıldığı durumlarda hipoglisemi görülmez ancak diğer antidiyabetiklerle kullanıldığında hipoglisemi görülebilmektedir. Akut metformin zehirlenmelerinde diğer durumları da düşünerek hipoglisemi açısından kan şekeri takibi önerilir (2). Hipoglisemi açısından yakın takip edilen olgumuzda hipoglisemi saptanmadı.

Zehirlenmelerde suda çözünebilir ve proteine bağlanması düşük oranda olan ilaçlar RRT ile temizlenebilmektedir. Birçok antibiyotiğin aşırı alımlarında bu yöntem başarılı olmaktadır (6). Olgumuzda aşırı dozda alınan metformin plazma proteinlerine ihmal edilebilir düzeyde bağlandığından RRT ile plazmadan uzaklaştırılabilir. Metformin zehirlenmelerinde laktat düzeyi >15 -20 mmol/L ve pH <7,00 - 7,10 ise, hastada şok bulguları varsa ve destek tedavilerinin yetersiz kaldığı hastalarda renal replasman tedavisi (RRT) düşünülmelidir. Öncelikle aralıklı HD tercih edilmeli ancak hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda SRRT uygulanmalıdır (7). Olgumuzda da iki seans hemodiyaliz sonrasında bilinç düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmemesine rağmen laktat seviyesinin 20'nin üzerinde, kan gazında pH değerinin 7,19 gelmesi ve norepinefrin infüzyonu uygulanmasına rağmen kan basıncı değerlerinin düşük seyretmesi üzerine SRRT tedavisine geçilmesi uygun görüldü.

Kanama riski olmaması, daha uzun filtre ömrü sağlaması ve heparine göre daha güvenli hasta takibi yapmamızı sağladığı için SRRT'yi sitrat antikoagülasyonu ile yapmayı tercih ettik (8). Sitrat antikoagülasyonu artmış kanama riskinde, heparin ilişkili trombositopenide ve hiperkalsemide tercih edilebilmektedir. Heparin kullanımı ile ortaya çıkan

hücresel ve enzimatik mekanizmalarda öngörülemez bir doz-etki ilişkisi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yollarda zararlı olabilecek ve tahmin edilemeyen girişimlere neden olabilmektedir. Heparin hastanın kanama riskini artırırken, hastada kullanılan diyaliz devresinin ömrünü de kısalttığı belirtilmektedir (9). Olgumuzun hemodinamik olarak stabil olmaması, şok bulgularının ve eşlik eden metabolik asidoz tablosunun varlığı nedeniyle hastaya sitratlı SRRT uygulamaya karar verildi. Ayrıca yapılan çalışmalarda sitrat ile diyaliz devresi ömrü daha uzun, kanamanın daha az ve kan transfüzyonu ihtiyacının da daha az olduğu belirtilmiştir (9).

Sürekli RRT uygulamalarında sitrat kullanımı, cerrahi uygulanan hastalarda, genç hastalar ve sepsisli hastalarda ve ileri derecede organ yetmezliği olan hastalarda daha yararlı bulunmuştur (9). Olgumuz da genç hastaydı, organ yetmezliği olmamasına rağmen tedavinin başlangıcında uygulanan hemodiyaliz tedavilerine rağmen laktat düzeyi normalin çok üstünde seyretti. Bu nedenle sitratlı SRRT'nin daha etkili olacağı düşünüldü.

Ayrıca şiddetli metabolik asidozu ($\text{pH} < 7,10 - 7,20$) olan hastalara sodyum bikarbonat tedavisi önerilmektedir. Ancak hipokalsemi, hipernatremi, laktat artışı gibi dezavantajları göz ardı edilmemelidir. Laktat metabolize edildiğinde bikarbonat oluşturduğu için laktik asidoza neden olan asıl sebep düzeltilirse sodyum bikarbonat tedavisine gerek kalmamaktadır (10). Olgumuzda şiddetli asidemi görülmediği için erken dönemde HD ve sonrasında SRRT uygulanması ile asidoz tablosu sodyum bikarbonat uygulamadan kontrol altına alınabilmiştir.

Sonuç

Tip 2 diyabet ve insülin direncinde tek başına ya da diğer antidiyabetiklerle kombine olarak kullanılan metforminin daha çok akut zehirlenmede ve diğer komorbid durumların varlığında laktik asidoz oluşturma potansiyeli vardır. Çok yüksek laktat seviyelerinde, destek tedavilerine rağmen devam eden şok bulguları olan hastalarda SRRT düşünülmelidir. Ayrıca zehirlenme vakalarında diğer nedenleri ekarte edip erken tanı koymak, doğru tedavi yöntemleri uygulamak mortaliteyi önemli derecede azaltmaktadır. Metformin zehirlenmelerinde literatürde ciddi asidemi ve laktik asidozda RRT kullanımının

önerildiği, özellikle hemodinamisi anstabil ve hipotansif hastalarda SRRT kullanımının fayda sağlayacağı belirtilmektedir. Olgumuzda da bu şekilde hızlı bir klinik düzelme elde edildiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387:1063-1074.
2. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995;49:721-749.
3. Lalau JD. Lactic Acidosis Induced by Metformin. *Drug Saf* 2010;33:727-740.
4. Oral M, Cakar Turan KS. Should renal replacement therapy be continuous or intermittent? *Journal of the Turkish Society of Intensive Care* 2010;8 Suppl 1:28-37
5. Uusalo P, Järvisalo MJ. Mortality and renal prognosis in isolated metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy and citrate-calcium-anticoagulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020;64:1305-1311.
6. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(12):997-1038.
7. Calello D, Liu KD, Wiegand TJ, et al. EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015;43:1716-1730
8. Kindgen-Miles D, Bradenburger T, Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24:450-454.
9. Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Critical Care* 2011, 15:202
10. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392:31-40.