

OLGU SUNUMU – CASE REPORT

ROSİGLİTAZON VE METFORMİN İLE ZEHİRLENME OLGUSUNUN BAŞARILI TEDAVİSİ

SUCCESSFUL TREATMENT OF INTOXICATION CASE WITH ROSIGLITASONE AND METFORMIN

Cevdet DÜĞER, Ahmet Cemil İSBİR, İclal ÖZDEMİR KOL, Kenan KAYGUSUZ, Sinan GÜRİSOY, İsa KILIÇ, Caner MİMAROĞLU

Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Sivas

Cumhuriyet University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Sivas, Turkey

ÖZET

Metformin yüksek dozlarda laktik asidoza sebep olabilen biguanid grubu bir antidiyabetiktir. Rosiglitazon tiazolidindion grubu insülin duyarlılığını artıran bir antidiyabetiktir.

35 yaşında, kadın hasta, 48 gr metformin, 108 mg rosiglitazonu intihar amaçlı almış ve bilinç kaybı, oligüri, bulantı, kusma şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Hipotansiyon, hipoglisemi ve metabolik asidoz gözlenen hastanın Glasgow koma skalası 5 olması nedeniyle mekanik ventilatöre bağlandı. Devamlı venövenöz hemodiyafiltrasyon ve destek tedavisi verilen, 39 gün mekanik ventilatörde takip edilen hasta yatışının 45.gününde şifa ile taburcu edildi.

İntihar amacı ile aşırı doz ilaç alan yüksek anyon açıklı metabolik asidoz olan hastalarda metformin intoksikasyonundan şüphelenilmesi gerekir. Metformin ilişkili hipoglisemi, hipotermi ve laktik asidoz geri dönüşümlü olduklarından metabolik asidozun erken tanısı ve hemodiyaliz ve hemofiltrasyon ile birlikte kardiyovasküler destek, kan glukozunun ve vücut ısısının korunması hastanın düzelmesine olanak sağlar.

ANAHTAR KELİMELEER: Metformin, rosiglitazon, zehirlenme, devamlı venövenöz hemodiyafiltrasyon

SUMMARY

Metformin is a biguanide antidiabetic high doses of which may cause lactic acidosis. Rosiglitazone is a member of thiazolidinedione antidiabetics group which increases insulin sensitivity.

A 35-year-old female patient was admitted to hospital with the complaints of loss of consciousness, oliguria, nausea and vomiting after a history of 48 g of metformin, 108 mg rosiglitazone uptake for suicide. Hypotension, hypoglycemia and metabolic acidosis were observed in the patient, so he was supported by mechanical ventilation due to the Glasgow coma scale 5. The patient was discharged home on the 45th day after continuous venovenous hemodiafiltration, supplementary treatment and 39 days of mechanical ventilation support.

There must be a suspicion for metformin intoxication in the patients with high anionic gap metabolic acidosis, and who take overdose drugs for suicide. Since metformin associated hypoglycemia, lactic acidosis and hypothermia are reversible, early diagnosis of metabolic acidosis and cardiovascular support with hemodialysis and hemofiltration protect blood glucose level and body temperature, which allow for possible recovery.

KEY WORDS: Metformin, rosiglitazone, intoxication, continuous venovenous hemodiafiltration

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 08/06/2012

Kabul tarihi/Accepted: 23/11/2012

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Cevdet Düğeri, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, 58140, SİVAS

E-posta (E-mail): cevdetduger@gmail.com

GİRİŞ

Metformin, dünyada yaygın olarak kullanılan biguanid grubu antidiyabetik ajanlardandır. Periferik dokularda insülin etkinliğini reseptör sonrası düzeyde artırıp anaerobik glikolizi hızlandırarak glukoz kullanımını artırır. Bu nedenle laktik asit oluşumu artar. Laktik asidoz oluşumunda düşünülen muhtemel patogenezi metforminin birikimiyle intestinal laktat üretiminde artma, ardından portal laktat miktarında artma ve sonrasında karaciğerde oluşan pH düşmesi sonucunda piruvat karboksilaz enziminde azalmaya bağlı laktat metabolizmasının yavaşlamasıdır. Bir diğer etki mekanizması ise glikoneogenezi yavaşlatıp karaciğerden glukoz çıkışını azaltmaktır (1-3).

Rosiglitazon, insülin duyarlılığını artıran oral antidiyabetiklerden tiazolidindionlar grubundandır. İnsülin rezistansı gelişen durumlarda hedef hücrelerinin insülin duyarlılığını artırdıkları ve rezistansı kısmen de olsa azalttıkları bilinmektedir. Esas etkilerini peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gammayı (PPAR- γ) aktive ederek gösterirler (4, 5). PPAR-gamma reseptörleri iştah, kilo, enerji balansı yapan leptin ve insülin sinyalleri üzerinde inhibitör etkisi olan TNF- γ düzeylerini azaltırlar. Ayrıca Lipoprotein Lipaz üzerinden adipozit lipid bağlayıcı protein ve adipozit ve iskelet kasına glukoz transportunu kolaylaştıran GLUT-4 resöptörlerini artırır (4, 5). Yapılan çalışmalarda rosiglitazonun plazma glukoz, insülin, c-peptit, total kolesterol ve trigliserid, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerini anlamlı olarak azalttığı gözlemlenmiştir (5, 6). Sonuç olarak rosiglitazonun hiperinsülinemiyi, hiperglisemiyi ve lipid düzeyini azalttığı bilinmektedir (4-6).

Metformin intoksikasyonunda laktik asidoz, hipotansiyon, hipoglisemi, taşikardi, hipotermi, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, pankreatit görülebilir (2, 3). Rosiglitazon ile tedavi dozlarında karaciğer hasarı beklenen bir durum değildir, ancak rosiglitazon kullanımı sonrası karaciğer hasarından bahseden vaka serileri ve yayınlar da literatüre girmiştir (5, 6, 7). Metforminin günlük en yüksek yetişkin tedavi dozu 1700 mg olup, 63 gr alımı sonrası hayatta kalan vaka bildirilmiştir. Bununla birlikte rosiglitazon günlük dozu 8 mg olup, 20 mg dozlarda tolere edilebildiği vakalar bildirilmiştir (8, 9, 10).

Biz metformin ve rosiglitazonu birlikte alarak intihar girişiminde bulunan ve yoğun bakım ünitemizde devamlı venövenöz hemodiyafiltrasyon (DVVHDF) ve başarılı bir tedavi sonrasında taburcu edilen olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU

35 yaşında, kadın, bilinç kaybı, bulantı, kusma, oligüri şikayetleri ile başka bir hastane acil servisine başvurmuş. Hastanın geldiği zaman Glasgow koma skoru (GKS): 5, kan basıncı: 90/60 mmHg, nabız: 96 dk⁻¹, solunum hızı 24 dk⁻¹, kan şekeri 30 mg dL⁻¹ altında, BUN: 7 mg dL⁻¹, Kreatinin: 1.9 mg dL⁻¹, Na: 128.5 mmol L⁻¹, K: 3.7 mmol L⁻¹, Cl: 94 mmol L⁻¹, ALT: 13 IU L⁻¹, AST: 30 IU L⁻¹, LDH: 223 IU L⁻¹, CK: 82 IU L⁻¹ olarak saptanmış. Hastanın 4-6 L dk⁻¹ maske oksijen ile arteriyel kan gazı: pH: 7.03, PO₂: 85 mmHg, PCO₂: 17.5 mmHg, HCO₃: 4.7 mmol L⁻¹, anyon açığı: 33.5 mmol L⁻¹ saptanmış ve entübe edilerek mekanik ventilatör desteği sağlanmış. Hipoglisemiyi düzeltmek için 40 gr iv. dekstroz verilmiş. Bilincinde herhangi bir düzelme olmayan hastaya, mide lavajı yapıldıktan sonra 60 gr. aktif kömür nazogastrik ile verilmiş. Yaklaşık 2 saat sonra kan basıncı 63/34 mmHg'ye düşen hastaya 10-20 mcg kg⁻¹ dk⁻¹ hızıyla dopamin infüzyonu başlanılmış, şiddetli metabolik asidoz için NaHCO₃ infüzyonu verilmiş. Arteriyel kan basıncının düşük seyretmesi metabolik asidozun devam etmesi ve GKS: 5 düzeyinde kalması üzerine hasta yaklaşık 15 saat sonra kliniğimize sevk edilmiş. Acil servisinde görüldüğünde kooperasyon kurulamayan ve yakınlarından alınan bilgiye göre psikotik bozukluğu olan hastanın yaklaşık 96 adet her biri 500 mg olan (toplam 48 gr) metformin ile 27 adet her biri 4 mg olan (toplam 108 mg) rosiglitazon içerikli ilacı intihar amaçlı oral yoldan aldığı öğrenildi. Yoğun bakım ünitemize geldiğinde vücut ısısı: 35 °C, kan basıncı: 72/48 mmHg olan hastaya 48 saat boyunca 20 µg kg⁻¹ dk⁻¹ hızında dopamin infüzyonuna devam edildi. Metabolik asidozun (pH: 7.04, HCO₃: 10.9 mmol L⁻¹) devam etmesi üzerine bikarbonat infüzyonuna 12 saat boyunca 40 ml sa⁻¹ hızında devam edildi. Hipotermi için ise blanket ile vücut yüzeyine ısıtma uygulandı.

Hipotansif olması nedeniyle hemodiyaliz uygulanamayan hasta yatışının 1. gününde metformin ve laktat atılımı için DVVHDF ile akım hızı 125 ml dk⁻¹ olacak şekilde 2 lümenli femoral dializ katateri ile 24 saat boyunca hemodiyafiltrasyona (HDF) alındı. HDF için bikarbonat bazlı hemofiltrasyon solüsyonu kullanıldı. Kan basınçlarının hemodiyalize (HD) müsaade ettiği 24 saatte sonraki zamanlarda 15 gün boyunca her biri 4 saat süren dört seans 250 ml dk⁻¹ akım hızıyla hemodiyalize alındı.

Yatışının 2. gününde CK: 34777 IU L⁻¹, AST: 297 IU L⁻¹, ALT: 146 IU L⁻¹, Kreatinin 3.9 mg dl⁻¹, BUN: 44 mg dl⁻¹, GGT: 103 IU L⁻¹ olarak ölçüldü. Karaciğer en-

zimlerindeki bu orta derecedeki yükselme yanında ultrasonografide karaciğerdeki hafif yağlanma bulguları tespit edildi. Yatışının 9. gününde cerrahi yöntemle trakeostomi uygulandı. AST'de 14. günde, ALT'de 15. günde ve GGT'de ise 30. günde düzelme oldu. CK 4. günden sonra düşme eğilimine girdi. GKS günden güne yükselerek hastanın bilinci yatışının 20. gününde açılmaya başladı (Tablo 1).

Tablo 1. Karaciğer enzimleri ve Glasgow koma skor (GKS) değişimleri

	ALT (IU L ⁻¹)	AST (IU L ⁻¹)	GGT (IU L ⁻¹)	GKS
1.gün	13	30	80	5
2.gün	146	297	103	5
7.gün	297	392	190	6
14.gün	60	45	115	10
15.gün	27	39	97	11
20.gün	21	30	72	13
30.gün	17	18	49	15
45.gün	18	13	46	15

Hastanın yatışının 35. gününe kadar mekanik ventilasyon SIMV modunda, solunum sayısı 10 dk⁻¹, PEEP 5 mmHg, FiO₂: %30 olarak sağlanmışken, sonrasında günden güne yavaş şekilde solunum sayısı azaltılarak, yatışının 39. gününde mekanik ventilatörde spontan modda basınç desteği 5 mmHg iken arteriyel kan gazı; pH: 7.47 mmHg, PaO₂: 76 mmHg, PaCO₂: 38 mmHg, HCO₃: 26 mmol L⁻¹, SaO₂: % 96 olması üzerine mekanik ventilatör desteği sonlandırıldı. Trakeostomi kanülü yatışının 40. gününde çekilen, yatışının 45. gününde oda havasında arteriyel kan gazı; pH: 7.41, PaO₂: 79 mmHg, PaCO₂: 38 mmHg, HCO₃: 22.2 mmol L⁻¹, SaO₂: %96, BUN: 25 mg dL⁻¹, Kreatinin: 0.6 mg dL⁻¹, glukoz: 148 mg dL⁻¹, Na: 148 mmol L⁻¹, K: 3.8 mmol L⁻¹, Cl: 99 mmol L⁻¹, Ca: 9.1mg dL⁻¹, AST: 13 IU L⁻¹, ALT: 18 IU L⁻¹, T. Protein: 6 g dL⁻¹, Albümin: 2.8 g dL⁻¹, CK: 413 IU L⁻¹ değerleri olan hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Toksik dozlarda metformin alınması durumunda ciddi hipoglisemi, anoreksi, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi nonspesifik semptomlarla birlikte hipotansiyon, hipotermi, solunum yetmezliği ve kardiyak disritmilerin eşlik ettiği hayatı tehdit eden semptomlar gelişmektedir. Normalde metformin ve rosiglitazon hipoglisemi yapmaz ancak bu hastada hipogliseminin nedeninin metformin ve rosiglitazonun aşırı dozunun neden olduğu belgindir (11, 12).

Çok yüksek doz metformin alınması ağır laktik asidoz yolu ile ölümcül komplikasyonlara neden olur. Met-

formin ile hangi yüksek dozlarda laktik asidoz gelişeceği tam olarak bilinmemektedir. Ancak söylenebilecek olan laktik asidozun aşırı yüksek dozlarda ve renal yetmezlik gibi ilaç atılımının yetersiz olduğu durumlarda oluştuğudur (13). Hastanemizde laktat düzeyi bakılamamaktadır, ancak gelişen yüksek anyon açıklı metabolik asidozun laktik asidoz olduğunu düşündük. Çünkü metformin aşırı dozu ile laktik asidoz gelişebileceği iyi bilinmektedir (1).

Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 3.7 saat olan rosiglitazonun günlük tedavi dozu 2-12 mg arasında olup, hafif böbrek yetmezliği atılım ve eliminasyonunda önemli bir değişiklik meydana getirmemektedir. Bundan dolayı, rosiglitazon dozunu ayarlarken böbrek fonksiyonlarını çok fazla dikkate almak gerekliliği bulunmamaktadır. Ancak, karaciğer yetmezliği olan olgularda eliminasyon yarı ömrü 6 saate kadar uzayabildiğinden doz ayarlamasında değişiklik yapmak son derece önemli ve gereklidir (14). Tiazolidindionlar genel olarak karaciğer hasarı yapabilen ilaçlar olup, rosiglitazonda bu durum daha az gözlenmektedir (15, 16). Rosiglitazonun da ciddi karaciğer hasarına yol açabildiğini belirten yayınlar literatürde yer almaktadır (6, 7, 14).

Metformin toksisitesinin başlangıç tedavisi ventilasyon ve dolaşımın desteklenmesine yönelik düşünülmelidir. Hastamızın geldiğinde hipotermik olması, olası laktik asidoza ve ciddi hipoglisemiye bağlı olabileceğini düşündürdü. Metformine bağlı laktik asidozlu hastalarda vücut ısısının korunması çok önemlidir. pH 7.30'un altında olduğunda solunumu kontrol altına alınmalı ve hastalara bikarbonat verilmesi düşünülmelidir. Tek başına NaHCO₃ infüzyonu asit-baz metabolizmasını düzeltmeye yetmediğinden hemodiyaliz, metforminin uzaklaştırılması ve asidoz için önerilir. Metformin intoksikasyonunda hızlı detoksifikasyon sağlanması ve metabolik asidozun hızla düzelmesinden dolayı seçilecek ilk yöntem geleneksel hemodiyalizdir (17). Başlangıçta hastamızın hemodiyalizi tolere edemeyecek durumda olması ve aralıklı hemodiyalize göre hemodinamik denge yönünden daha üstün olması nedeniyle hipotansif olduğu dönemde DVVHDF uygulandı. Metformin intoksikasyonlarında tedavi süresince bikarbonat replasmanı dezavantajları nedeniyle sakıncalı olduğu için bikarbonat diyalizli hemodiyaliz planlanmalıdır. Metforminin yaygın dağılımı nedeni ile hemodiyaliz ve hemofiltrasyon, metformin uzaklaştırılmasını maksimize etmek için sürdürülmelidir (18-20).

Renal fonksiyon bozukluğunun ve CPK'nın yüksek seyretmesinin rabdomiyolize neden olabileceği akılda tutulmalı ve tedaviye yönelik önlemler alınmalıdır. Yüksek doz rosiglitazon alan hastalarda da özellikle hepato-

toksitite gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Aşırı doz ilaç sonrası gelişen yüksek anyon açıklı metabolik asidoz durumlarında metformin intoksikasyonundan şüphelenilmesi gerekir. Metformin ilişkili hipoglisemi, hipotermi ve laktik asidoz geri dönüşümlü olduğundan metabolik asidozun erken tanısı, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon ile birlikte kardiyovasküler destek, kan glukozunun korunması ve vücut ısısının korunması olumlu sonuç için olanak sağlar.

Sonuç olarak, metformin ve rosiglitazonla yüksek dozda zehirlenmiş olguların yakın takip, renal replasman ve destek tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002; 15: 398-402.
2. Arıkan Ş, Tuzcu A, Bahçeci M, Kaplan MA, Gökalp D. Massive Metformin Overdose in Two Subjects with Suicidal Behavior: Brief Communication. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012; 32: 559-562.
3. Şencan A, Adanır T, Atay A, Atasoy AA, Aksun M, Terzi G, Karahan N. Suisid Girişimi Sonrası Yüksek Anyon Açığı Olan Metabolik Asidoz: Metformin Entoksikasyonu. *Anestezi Dergisi* 2011; 19: 56-59.
4. Spiegelman BM. PPAR-g. Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-514.
5. Wolffenbuttel BH, Sels JP, Huijberts MS. Rosiglitazone. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:467.
6. El-Naggar MH, Helmy A, Moawad M, Al-Omary M, Al-Kadhi Y, Habib. Late-onset rosiglitazone-associated acute liver failure in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 713-718.
7. Floyd JS, Barbehenn E, Lurie P, Wolfe SM. Case series of liver failure associated with rosiglitazone and pioglitazone. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2009; 18: 1238-1243.
8. Gjedde S, Christiansen A, Pedersen SB, Rungby J. Survival following a metformin overdose of 63 g: a case report. *Pharmacol Toxicol*. 2003; 93: 98-99.
9. Suchard JR, Grotsky TA. Fatal metformin overdose presenting with progressive hyperglycemia. *West J Emerg Med*. 2008; 9: 160-164.
10. Choi HK, Tan GS, Sundar G. Rosiglitazone toxicity: accidental overdose leading to macular edema. *Retinal Cases & Brief Reports*: 2010; 4: 73-77.
11. Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haefner K, et al. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 362-365.
12. Zitzmann S, Reimann IR, Schmechel H. Severe hypoglycemia in an elderly patient treated with metformin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 108-110.
13. Soderstrom J, Murray L, Daly FF, Little M. Toxicology case of the month: oral hypoglycaemic overdose. *Emerg Med J* 2006; 23: 565-567.
14. Gürlek ÖA. Yeni geliştirilen oral hipoglisemik ajanlar. *Türkiye Tıp Dergisi* 2001;8(Ek1): 45-49.
15. Marcy TR, Britton ML, Blevins SM. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2004; 38: 1419-1423.
16. Isley WL. Hepatotoxicity of thiazolidinediones. *Expert Opin Drug Saf*. 2003; 2: 581-586.
17. Tulunay M, Yılmaz AA. Zehirlenmelerde ekstrakorporeal tedavi. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care* 2009; 7: 42-62.
18. Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998; 21: 2036-2037.
19. Perincek G, Edis EÇ, Güldiken S, Uyanık MŞ. Metformin intoksikasyonuna bağlı gelişen nadir bir tablo: ağır laktik asidoz ve ani kardiyak arrest. *J Kartal TR* 2009; 20: 42-44.
20. Barreto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 177-180.