

# Ciddi Hiperkalemi ile Seyreden Metformin İntoksikasyonunda Hasta Yönetimi

## Patient Management in Metformine Intoxication with the Severe Hyperkalemia

Şeyda Kübra ESER<sup>a</sup>,  
Rabia KOÇULU<sup>a</sup>,  
Fevzi Bircan ÖZKAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
<sup>b</sup>Acil Tıp Kliniği,  
Siirt Devlet Hastanesi,  
Siirt, TÜRKİYE

Received: 23.07.2018  
Received in revised form: 10.10.2018  
Accepted: 11.10.2018  
Available online: 19.02.2019

Correspondence:  
Rabia KOÇULU  
Siirt Devlet Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Siirt,  
TÜRKİYE/TURKEY  
kurabia@gmail.com

**ÖZET** Bilinen bir hastalığı olmayan, 32 yaşındaki kadın olgu, intihar amaçlı 30 gr metformin içme şikâyeti ile acil servise getirildi. Acil servisteki fizik muayenesinde, bilinç uykuya meyilli ve Glasgow Koma Skalası: 14 idi. Laboratuvar bulguları pH: 7,30, laktat: 4,8 mmol/L, BE: -5,4 mmol/L, HCO<sub>3</sub>: 21 mmol/L, K: 5,5 mmol/L, kreatinin: 1,12 mg/dL idi. İlk değerlendirmenin ardından, nazogastrik sonda takılan olguya gastrik lavajı takiben aktif kömür uygulandı. Olgu, ileri takip ve tedavi amaçlı yoğun bakım ünitesine alındı. Potasyum seviyesi yükselmesi nedeni ile %5 dekstroz+8 ünite kristalize insülin içeren mayi ve pH değerinin düşmesi nedeni ile antiasidoz tablet tedavisi başlandı. Potasyum: 8,2 mmol/L, laktat: 5,9 mmol/L seviyesine kadar yükselirken, olguda hiperkalemiye bağlı elektrokardiyografide atipik değişiklikler gözlemlendi. İlk olarak yakın takip ile medikal tedavi planlandı, hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon düşünülmedi. İlerleyen takiplerinde potasyum: 4,56 mmol/L ve laktat: 0,9 mmol/L seviyelerine kadar geriledi. On iki saatlik izlem sonunda normal değerlere ulaştı. Kırk sekiz saat yoğun bakım takibi sonrasında stabil olan olgu, dahiliye servisinde takip edildikten sonra eve taburcu edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Metformin; hiperkalemi; laktik asidoz

**ABSTRACT** A 32-year-old woman took 30 gr metformin HCL in a suicide attempt. The patient was conscious and Glasgow Coma Scale was 14. The tests revealed pH: 7.30, lactate: 4.8 mmol/L, BE: -5.4 mmol/L, HCO<sub>3</sub>: 21 mmol/L, K: 5.5 mmol/L, creatinine: 1.12 mg/dL. Following the initial evaluation, the patient was placed on the nasogastric tube and activated charcoal was applied following gastric lavage. The patient was admitted to the intensive care unit for further follow-up and treatment. During the intensive care, antiasidosis tablet was started with the reason of potassium level increase and 5% dextrose +8 unit crystallized insulin and decrease of pH value. While potassium raised to 8.2 mmol/L, lactate: 5.9 mmol/L, atypical changes in the patient's electrocardiography (ECG) were observed. Firstly medical treatment was planned close followup, hemodialysis or hemofiltration was not considered. In progressive follow-ups potassium was reduced to 4.56 mmol/L and lactate to 0.9 mmol/L. After 12 hours of follow-up, it reached normal values. The patient was stabilized after 48 hour intensive care unit, discharged to home after at internal medicine.

**Keywords:** Metformin; hyperkalemia; lactic acidosis

**M**etformin; Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde, insülin direncini yenmek için kullanılan bir ilaçtır. Biguanidler grubunda yer alan bu ilaç etkisini, karaciğerde glukoneogenezi baskılayıp karaciğer glukoz üretimini azaltarak ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artırarak glukoz kullanımını artırarak göstermektedir. Direkt insülin salınımını uyarıcı etkisi olmadığından çok yüksek dozlarda dahi hipoglisemiye neden olmamaktadırlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saat olan metformin, glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla böbreklerden değişmeden atılmaktadır.<sup>1-3</sup>

Laktik asidoz; metformin tedavisinin iyi bilinen, nadir ama mortalitesi yüksek komplikasyonlarından biridir. Genellikle altta yatan renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği ya da ilacın aşırı kullanımına bağlı olarak gelişmektedir.<sup>4,5</sup>

Hiperkalemi, serum potasyum konsantrasyonunun 5,5 mmol/L'nin üzerinde olması durumudur. Metformin intoksikasyonu olan hastalarda laktik asidoza bağlı gelişen metabolik asidoz sonucu potasyum hücre dışına çıkabilmekte ve hiperkalemi gelişebilmektedir.<sup>6</sup> Ancak, literatürde ciddi laktik asidoz ve metabolik asidoz gelişmeden izole ciddi hiperkalemi ile seyreden metformin intoksikasyonuna rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, ciddi laktik ve metabolik asidoz bulunmayan olguda ciddi hiperkalemi ile birlikte seyreden metformin intoksikasyonu yönetiminin sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Ek hastalığı olmayan 32 yaşındaki kadın olgu, intihar amaçlı 30 adet 1.000 mg metformin alımından bir saat sonra acil servisimize getirildi. Fizik muayenesinde bilinç uykuya meyilli, olgu oryante-koopere idi. Bununla birlikte karın ağrısı, mide bulantısı ve kusma şikâyetleri mevcuttu. Acil serviste 2000 cc çeşme suyu ile gastrik lavaj yapıp 1 g/kg'dan aktif kömür uygulandı. Acil serviste alınan; venöz kan gazında pH: 7,30, laktat: 4,8 mmol/L, potasyum: 5,5 mmol/L, biyokimya tetkikinde kreatinin: 1,12 mg/dL, glukoz: 135 bulundu. Hemogram ve koagülasyon tetkikinin sonuçları ise normal sınırlarda saptandı. İzleminde olgu yoğun bakım ünitesine transfer edildi.

Yoğun bakım ünitesinde yapılan ilk muayenesinde bilinç uykuya meyilli, Glasgow Koma Skalası: 14 idi. Rutin hemodinamik monitörizasyon yapıldı. Noninvasiv kan basıncı:100/54 mmHg, kalp tepe atımı:102 atım/dk, solunum sayısı: 18 dk, vücut sıcaklığı: 36,5°C olduğu gözlemlendi. İdrar sondası takılan olgunun diürezisi mevcuttu. Tekrarlanan laboratuvar tetkiklerinde pH: 7,28, pCO<sub>2</sub>: 32 mmHg, pO<sub>2</sub>:82 mmHg, spO<sub>2</sub>: %93, laktat: 5,4 mmol/L, BE: -14 mmol/L, HCO<sub>3</sub>:14, potasyum: 5,7 mmol/L, üre: 32,21 mg/dL, kreatinin: 1,12 mg/dL,

glukoz:126 mg/dL olarak saptandı. Potasyum seviyesindeki yükselme eğilimi nedeni ile idame sıvısı %5 dekstroz+ 8 ünite kristalize insülin (100 mL/h) ile değiştirildi. pH değerindeki düşme eğilimi nedeni ile de tedaviye antiasidoz tablet 3\*1 eklendi. Tekrarlanan ölçümlerde, laktat seviyesinde yükselme ile birlikte potasyum seviyesinde de ciddi yükselme gözlemlendi. Potasyum: 8,2 mmol/L, laktat: 5,9 mmol/L seviyesine kadar yükseldi. Bu sırada pH: 7,32 ve üre-kreatinin değerleri normal sınırlarda idi. Olgunun elektrokardiyografi (EKG)'sinde Qtc mesafesi 440 msn ve D2, D3, AVF, V1-V5 derivasyonlarında ST depresyonu vardı. Bu EKG'de bir repolarizasyon anormalliği olduğu ve bunun hiperkalemi nedeni ile olduğu düşünüldü. Olguya bir ampul kalsiyum glukonat intravenöz yoldan yavaş olarak yapıldı. Olgu hemodinamik açıdan stabildi. Bu nedenle aralıklı hemodiyaliz ya da devamlı venovenöz hemofiltrasyon [continuous veno-venous hemofiltration (CVVH)] düşünülmedi. Sonraki ölçümlerde potasyum: 5,74 mmol/L, laktat: 5,4 mmol/L seviyesine kadar geriledi (Tablo 1, 2).

Ünitemize kabulünden 12 saat sonra olgunun tüm laboratuvar tetkikleri normal sınırlar içerisine geriledi. Hemodinamik stabilitesini koruyan olgu, 48 saatlik gözlemin ardından dâhiliye servisine nakledildi. Dâhiliye servisinde de 3 günlük tedavi ve takibin ardından olgu komplikasyonsuz olarak eve taburcu edildi.

Olgu taburcu edilmeden önce olgu sunumu için bilgilendirilmiş ve yazılı onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

Metforminin yüksek dozda kullanımı derin laktik asidoz, hipotansiyon, taşikardi, taşipne, renal yetmezlik, koma ve kardiyak arrest gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır.<sup>1,7</sup> Bu yan etkilerden laktik asidoz; terapötik dozların (2.000-3.000 mg) üzerindeki dozlarda, renal yetmezlik veya karaciğer yetmezliği gibi durumlarda daha kolay ortaya çıkabilmektedir.<sup>4,5,8</sup> Ortaya çıktığında ise ölümcül seyredebilmektedir. Literatürde, ne kadar metformin kullanıldığında bu yan etkilerin gelişeceğine dair bir bilgi bulunmamaktadır. Lalau ve ark.nın yaptığı bir çalışmada; metformine bağlı laktik asidoz gelişen hastalarda, hayatta kalanlar ile ölenler

**TABLO 1:** Saatlere göre kan gazı sonuçları.

	0.	2.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	12.	18.	24.	30.	42.
Ph	7,30	7,28	7,32	7,32	7,32	7,33	7,35	7,36	7,41	7,46	7,44	7,43	7,46	7,39
PO2	36	82	90	90	80	80	85	86	83	84	77	83	85	36
PCO2	42	32	29	30	29	28,5	30	30	33	27	30,4	32,4	28,5	45
SPO2	61	93	96,4	95,8	94,9	96,3	96,4	96,4	96,4	97,1	97	96,5	97,2	67,7
BE	-5,4	-14	-10	-10	-9	-5,3	-5,1	-4,9	-3,1	-3,9	-3,2	-2,6	-3	2,4
HCO3	21	14	15	14,8	14,5	18,3	19,2	20,1	20,8	21,9	20,3	21	20,1	26,9
Laktat	4,8	5,4	5,9	5,7	5,6	3,3	3,2	3,2	1,7	0,9	0,8	0,7	0,7	0,9
K*	5,5	5,7	8,2	7,5	7,2	7,43	6,42	5,49	4,95	4,56	4,4	4,2	4,51	4,39

\*K: Potasyum.

**TABLO 2:** Saatlere göre biyokimya tetkiki sonuçları.

	0.	2.	6.	12.	18.	24.	36.
Glukoz	135	126	114	80	98	128	102
Üre	25	32,21	38	42	42	47	42
Kreatinin	1,12	1,12	1,11	1,02	1	0,96	0,8
Potasyum	5,5	5,6	7,5	4,8	4,3	4,5	4,7
Kalsiyum	9,35	9,15	8,97	9,6	9,2	9,56	8,8
Sodyum	136	136	138	138	135	135	137

arasında plazma metformin konsantrasyonlarına bakıldığında, hayatta kalanlarda daha yüksek gözlemlenmiştir.<sup>9</sup> Başka bir çalışmada, yine serum laktat ve metformin düzeyinin mortalite açısından prognostik değerinin olmadığını gösterilmiştir.<sup>10</sup> Her iki çalışmada da mortalite daha çok komorbiditeler ile ilişkilendirilmiştir. Olgumuzda da teröpatik dozun çok üstünde metformin kullanımı olmuştur. Ancak, ciddi laktik asidoz ve renal yetmezlik gelişmemiştir. Ama ne yazık ki hastanemiz koşullarının teknik yetersizliği nedeni ile olguda serum metformin düzeyi bakılamamıştır.

Laktik asidoz, serum laktat seviyesinin 4-5 mmol/L seviyesinin üstüne çıkılması ile tanı konulan artmış anyon açıklı metabolik asidoz nedenidir. Laktik asidoz iki grupta sınıflandırılmaktadır ve gelişmesinde birçok etken rol oynayabilmektedir. Tip A doku perfüzyon bozukluklarında, Tip B ise ilaçlar, toksinler, metabolik hastalıklar ve maligniteler gibi nedenlerle oluşabilmektedir. Metformin intoksikasyonu da Tip B laktik asidoz nedenidir.<sup>11</sup> Metformine bağlı laktik asidoz tedavisi semptomatiktir ve ne yazık ki spesifik bir antidotu yoktur. Bu durum geliştiğinde başa çıkmanın en etkili yolu

aralıklı hemodiyaliz ve CVVH'dir. Aralıklı hemodiyaliz ya da CVVH, hem laktatın hem de dolaşımdaki serbest metforminin temizlenmesini sağlamaktadır.<sup>12-14</sup> Fakat bu tedavilerin yapılabilmesi için hastanın hemodinamik açıdan stabil olması gerekmektedir. Literatürdeki bazı hastalarda ise tedaviye rağmen tansiyon düşük seyrettiğinden hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon yapılamamıştır.<sup>7</sup> Olgumuzda metforminin aşırı dozda alınmasına bağlı çok derin olmayan bir laktik asidoz ve beraberinde ciddi potasyum yüksekliği vardı. Laktat ve potasyum seviyeleri en yüksek noktada iken, pH normal seviyelerde idi. Olgumuzun klinik durumunda ve hemodinamik parametrelerinde herhangi bir kötüleşme olmadığından, EKG'deki atipik değişikliklerinin de medikal olarak tedavi edilmesi ve olgunun yakın gözlem altında tutulması hedeflenmiştir.

Potasyum hücre içi sıvının önemli katyonlarından biridir. Hücre içinde ozmatik basıncın sağlanmasında, sıvı hacminin düzenlenmesinde, asit-baz dengesinin korunmasında, kas-sinir uyarılmasında ve kalp kasının sinir iletilisinde/kasılmasında etkilidir. Hiperkalemi serum potasyum konsantrasyonunun 5,5 mmol/L'nin üzerine çıkması durumudur. Ciddi hiperkalemi ise serum potasyum konsantrasyonunun 6,5 mmol/L'nin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Hiperkalemi; ventriküler fibrilasyon/asistol/kardiyak arrestte kadar gidebilen, aritmilere neden olan, hemen tedavi edilmesi gereken bir acildir. Gelişimine göre; diyetle alınan potasyum miktarının artması, renal potasyum atılımının azalması veya hücre içindeki potasyumun hücre dışına çıkması olarak üç grupta incelenmektedir. Tedavide serum

potasyum düzeyine göre; potasyumu hücre içine sokmak için glukoz+insülin solüsyonu, potasyumun emilimini azaltmak için potasyum değiştirici reçineler, kalbi korumak için kalsiyum glukonat/klorid, asidozu azaltmak için sodyum bikarbonat ve diyaliz kullanılabilmektedir.<sup>6,15</sup> Metformin intoksikasyonunda ortaya çıkan laktik asidoza bağlı gelişen metabolik asidoz sonucu potasyum hücre dışına çıkabilmekte ve hiperkalemi gelişebilmektedir. Olgumuzda artan laktat seviyelerine bağlı hafif bir metabolik asidoz tablosu vardı. Buna bağlı, hücre dışına çıkımdan kaynaklandığını düşündüğümüz hiperkalemi ve EKG’de, hiperkalemiye bağlı nadir olarak görülen ST depresyonu vardı. Bu nedenle mevcut tedavi; potasyumun hücre içine sokulması, metabolik asidozun yenilmesi ve kalbin korunmasına yönelik planlanmıştır. 8,2 mmol/dL gibi yüksek potasyum seviyelerine rağmen tipik hiperkalemi EKG bulgularının görülmemesinin, hiperkaleminin EKG bulgularının sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.<sup>16,17</sup> Olgunun bilinen komorbid bir hastalığının olmaması, böbrek fonksiyonlarının iyi olması, yaşının genç olması sayesinde ise ciddi hiperkalemi, mortalite/morbiditeye neden olmadan medikal tedavi ve yakın

klirik gözlem ile diyalize gerek kalmadan tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak; metformin ilişkili ciddi hiperkalemi ve laktik asidoz nadir görülen, fakat hızlı ve dikkatli bir biçimde tedavi edilmezse ölümcül seyredebilen komplikasyonlardır. Bu olgu ile erken tanı, hızlı müdahale ve hasta baz alınarak yapılan doğru tedavi sıralamasının mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## **KAYNAKLAR**

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
2. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014;20(6):953-66.
3. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. Mechanisms of metformin action: in and out of the gut. *J Diabetes Investig*. 2018;9(4):701-3.
4. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12(6):R149.
5. Chowdhury W, Lodhi MU, Syed IA, Ahmed U, Miller M, Rahim M. Metformin-induced lactic acidosis: a case study. *Cureus*. 2018;10(2):e2152.
6. Weiner ID, Linas S, Wingo C. Disorders of potassium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2<sup>nd</sup> ed. Barcelona: Mosby, Elsevier; 2000. p.109-23.
7. Perinçek G, Çakır Edis, Güldiken S, Uyanık MŞ. [A rare outcome induced by metformin intoxication: severe lactic acidosis and sudden cardiac arrest]. *Kartal Eğitim ve Araştırma Tıp Dergisi*. 2009;20(1):424.
8. Soderstrom J, Murray L, Daly FF, Little M. Toxicology case of the month: oral hypoglycaemic overdose. *Emerg Med J*. 2006;23(7):565-7.
9. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf*. 1999;20(4):377-84.
10. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(2):129-35.
11. Warner A, Vaziri ND. Treatment of lactic acidosis. *South Med J*. 1981;74(7):841-7.
12. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, Coevoet B, Debussche X, Westeel PF, et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989;27(6):285-8.
13. Barreto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(2):177-80.
14. Duger C, İşbir AC, Kol İÖ, Kaygusuz K, Gürsoy S, Kılıç İ, et al. Successful treatment of intoxication case with rosiglitazone and metformin. *Journal of Anesthesia-Jarss*. 2013;21:190-3.
15. Peterson LN, Levi M. [Disorders of potassium metabolism]. In: Schrier RW, ed. *Süleymanlar G, çeviri editörü. Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları*. 6<sup>th</sup> ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p.171-215.
16. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med*. 2000;18(6):721-9.
17. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3246-51.