

ASIDOSIS LAKTAT PADA PENGGUNAAN METFORMIN

Oleh

Suriana Dwi Sartika¹, Husaini Umar²

Email : drsurianadwi@gmail.com¹,

¹Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa,

²Divisi Endokrin Metabolik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Bosowa

ABSTRAK

Metformin merupakan obat antihiperglikemik yang paling sering diberikan di dunia dan dianggap sebagai terapi lini pertama untuk diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) yang baru didiagnosis oleh beberapa organisasi profesional. Dalam 50 tahun terakhir pengalaman klinis global, metformin umumnya dianggap aman dengan efek samping yang paling sering yaitu gastrointestinal (diare, mual, dan muntah). Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati ataupun ginjal, pada usia tua, dan pada kondisi pasien dimana dapat meningkatkan resiko asidosis laktat. Beberapa kasus telah dilaporkan mengenai hubungan asidosis laktat dan penggunaan metformin. *Metformin associated lactic acidosis (MALA)* merupakan kejadian yang sangat jarang (sekitar 10 kasus per 100.000 pasien per tahun) namun memiliki angka mortalitas sekitar 30-50%.

Kata kunci : metformine, asidosis laktat, diabetes melitus.

ABSTRACT

Metformin is the most frequently used as antihyperglycemic drug in the world and being first-line therapy for diabetes mellitus type 2. In the last 50 years of global clinical experience, metformin is generally considered safe with the most frequent side effects being gastrointestinal (diarrhea, nausea, and vomiting). Metformin is contraindicated in patients with liver or kidney disorders, in old age, and in those patients where the risk of lactic acidosis is increased. Several cases have been reported regarding the association of lactic acidosis and the use of metformin. Metformin associated lactic acidosis (MALA) is a very rare occurrence (about 10 cases per 100,000 patients per year) but has a mortality rate of about 30-50%.

Keywords: metformine, lactic acidosis, diabetes mellitus.

A PENDAHULUAN

Asam laktat merupakan zat perantara metabolismik yang tidak toksik dan diproduksi oleh semua sel. Banyaknya asam laktat yang terdapat di berbagai jaringan dan organ bervariasi tergantung pada keadaan hemodinamik maupun metabolismik seseorang. Asam laktat darah juga telah lama dikenal sebagai indikator beratnya penyakit dan sebagai prediktor

prognosis. Asidosis laktat adalah suatu keadaan asidosis metabolismik dengan peningkatan asam laktat dan nilai anion gap. Penyebab asidosis laktat adalah hipoksia, penyakit tertentu, dan obat-obatan. Dalam bidang endokrin, penyebab asidosis laktat yang kadang dijumpai adalah diabetes melitus dan penggunaan metformin.

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar DMT2. Peran metformin dalam tingkat seluler melalui aktifasi adenosine-monophosphate activated protein kinase (AMPK). Pada keadaan normal, AMPK diaktifkan oleh adenosine monofosfat (AMP) pada siklus pembentukan energi di dalam mitokondria. Aktifasi AMPK oleh metformin akan menghambat enzim asetil koenzim A caboxylase yang berfungsi pada proses metabolisme lemak. Proses ini akan menyebabkan peningkatan oksidasi lemak dan menekan ekspresi enzim-enzim yang berperan dalam lipogenesis. Selain itu, enzim AMPK di hati akan menurunkan ekspresi *sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP-1)*, suatu faktor transkripsi yang berperan dalam patogenesis resisten insulin, dislipidemia, dan steatosis hati. Jadi, enzim AMPK ini memiliki peran yang dominan pada proses metabolisme glukosa dan lemak di dalam hati dan mungkin berperan pada beberapa mekanisme yang menunjukkan keuntungan metformin seperti peningkatan ekspresi dari hexokinase di dalam otot dan peningkatan glucose transporter (GLUT) dalam sel.

Metformin memiliki bioavailabilitas sekitar 50-60%, kelarutannya dalam lipid rendah, dan volume distribusinya melalui cairan tubuh. Metformin tidak terikat protein plasma, tidak dimetabolisme, dan diekskresi oleh ginjal. Metformin dieliminasi melalui sekresi tubular ginjal dan filtrasi glomerulus. Waktu paruh eliminasi metformin rata-rata adalah 6 jam dan akan memanjang pada gangguan ginjal.

B HASIL DAN PEMBAHASAN

1) Patofisiologi Asidosis Laktat Pada Penggunaan Metformin

Asidosis laktat dapat terjadi akibat peningkatan produksi dan penurunan metabolismenya. Peningkatan produksi terjadi pada kejang ataupun aktivitas berlebihan. Penurunan metabolism laktat terjadi pada gangguan hati ataupun gangguan enzim dalam metabolisme glukosa. Cohen dan Wood mengklasifikasikan asidosis laktat menjadi tipe A (disebabkan oleh hipoksia) dan tipe B1 (disebabkan adanya penyakit tertentu), B2 (disebabkan obat-obatan atau intoksikasi), dan B3 (disebabkan gangguan metabolisme sejak lahir).

Metformin mencapai kadar maksimal plasma dalam 2,5 jam dan memiliki waktu paruh 6,5 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Penurunan kreatinin klirens menyebabkan penurunan klirens metformin. Kadar metformin

dipertahankan dalam dosis terapeutik dalam darah yaitu 0,47-2,5 mg/L atau 4-20 $\mu\text{mol/L}$. Ketika metformin terakumulasi dalam plasma dalam konsentrasi $> 5 \text{ mg / L}$, eliminasi membutuhkan waktu yang lama. Kadar metformin dalam darah akan meningkat 2-4x lebih tinggi pada pasien DM tipe 2 dengan gangguan ginjal sedang hingga berat (GFR 30-60 ml/min/1,73m²) dibandingkan dengan individu normal.

Metformin associated lactic acidosis (MALA) terjadi ketika ketidakseimbangan antara peningkatan produksi laktat dan metabolisme ataupun klirensnya. Kondisi yang dapat meningkatkan risiko asidosis laktat yaitu dehidrasi, syok, penggunaan alkohol, hipoksia, sepsis, dan usia lanjut (dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal dan peningkatan risiko gagal ginjal akut serta kondisi medis lainnya). Segala kondisi yang menyebabkan dehidrasi berat memberikan manifestasi gagal ginjal akut dan hipoperfusi hepar. Metformin dapat terakumulasi disertai peningkatan laktat akibat penurunan klirens oleh hati (penurunan glukoneogenesis) dan ginjal (penurunan filtrasi). Asidosis kemudian memperberat terjadinya muntah dan juga

memperberat dehidrasi. Selanjutnya, dehidrasi dan asidosis dapat berakhir sebagai syok yang kemudian menstimulasi glikolisis anaerob dan produksi laktat. Studi analisis data oleh Cochrane menunjukkan bahwa terjadinya *metformin associated lactic acidosis (MALA)* hanya terjadi jika adanya kondisi yang mendasari yaitu hipotensi, hipoksemia, AKI, ataupun sirosis.

Patogenesis metformin dalam menyebabkan asidosis laktat belum dimengerti sepenuhnya. Metformin memiliki afinitas terhadap membran mitokondria. Akibat afinitas ini, metformin mempengaruhi transpor elektron dan menghambat metabolisme oksidatif. Khususnya ketika kadar metformin tinggi dalam darah, fosforilasi oksidatif terhambat dan metabolisme aerob berubah menjadi anaerob. Metformin juga menghambat absorpsi glukosa di gastrointestinal, menghambat glukoneogenesis, dan meningkatkan produksi laktat di intestinal. Pada sel hepatosit yang diisolasi ditemukan metformin menghambat complex I dari rantai respirasi mitokondria dan mengganggu glukoneogenesis

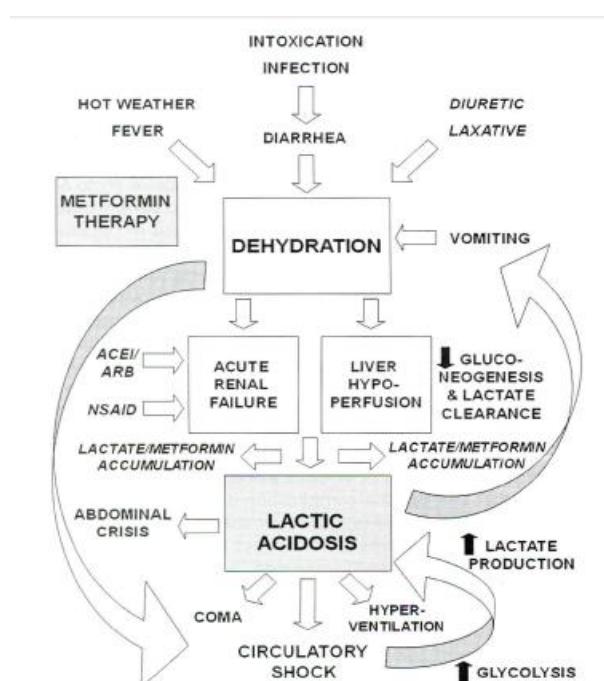
Tabel 1. Kontraindikasi penggunaan metformin
Kontraindikasi Penggunaan Metfomin

Gangguan fungsi ginjal
Umur > 80 tahun
Penyakit hati
Gagal jantung kongestif
Penyakit pulmonal dengan resiko hipoksemia
Penggunaan etanol

Metformin dapat menjadi penyebab utama asidosis laktat hanya didapatkan pada overdosis metformin dengan akumulasi metformin dengan kadar plasma minimal 40 mg/L (10 kali dari kadar terapeutik). Soyal dkk menggambarkan dua kasus percobaan bunuh diri dengan konsumsi metformin , kasus pertama dengan metformin 50 gr dan kedua dengan metformin 80 gr. Kedua kasus menunjukkan peningkatan kadar laktat.

Berdasarkan ADA 2015, laju filtrasi glomerulus merupakan parameter yang dinilai dalam pemberian terapi metformin

dibandingkan serum kreatinin. Pemberian metformin harus dievaluasi kembali pada eGFR < 45 ml/min/1,73 m² dengan pengurangan dosis maksimum hingga 1000 mg/hari. Pemberian metformin dihentikan jika eGFR < 30 ml/min/1,73 m² atau dalam kondisi klinis yang menyebabkan peningkatan kejadian asidosis laktat (sepsis, hipotensi, dan hipoksia) atau resiko tinggi gagal ginjal akut dengan memburuknya eGFR (contohnya pemberian radiokontras pada eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).



Gambar 1. Patogenesis *Metformin Associated Lactic Acidosis (MALA)*⁶

2) Gambaran Klinis

Asidosis laktat dapat memberikan manifestasi klinis yang tidak khas. Manifestasi klinis sesuai dengan penyebab primernya. Asidosis laktat biasanya ditemukan melalui pemeriksaan laboratorium. Namun, sebagian besar kasus dapat memberikan gejala klinis berupa nausea, vomiting, hipotensi, takikardi, hiperventilasi (pernafasan Kussmaul), lethargy, dan gangguan kesadaran. Beberapa pasien juga memberikan keluhan diare yang merupakan efek samping metformin dan dapat memperberat hipovolemi.^{11,12}

3) Diagnosis

Asidosis laktat didiagnosa dengan peningkatan kadar laktat >5 mmol/L, pH $<7,35$, dan peningkatan anion gap. Pada pasien sakit berat, nilai asam laktat masih dianggap normal sampai <2 mmol/l. Batasan peningkatan konsentrasi asam laktat yang digunakan bervariasi antara masing-masing peneliti antara 1,3 – 9,0 sedangkan nilai pH bervariasi antara 7,37 – 7,20 namun kriteria manapun yang digunakan ternyata tetap didapatkan hubungan bermakna antara semakin tingginya konsentrasi asam laktat dalam darah dengan angka mortalitas pada pasien yang dirawat di rumah sakit.¹

Anion gap merupakan gambaran selisih antara nilai anion dan kation serum tak

terukur dan bisa dihitung dengan rumus *Anion gap* : $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$. Secara umum nilai normal anion gap berkisar 8-12 mmol/L. Nilai anion gap yang meningkat disertai penurunan pH serum lazim digunakan sebagai dasar diagnosis laktat meskipun pada prakteknya sering dijumpai keadaan dimana konsentrasi asam laktat meningkat dalam serum namun tidak disertai dengan peningkatan nilai anion gap. Iberti Dkk menunjukkan bahwa ternyata anion gap bukan merupakan parameter yang sensitif untuk menilai terjadinya asidosis laktat. Nilai pH serum juga kurang sensitif untuk menilai keadaan asidosis laktat karena dalam beberapa kasus bisa didapatkan pH serum normal pada pasien sakit berat, kemungkinan akibat kompensasi dari pernafasan atau pada saat bersamaan terjadi alkalosis metabolik. Kadar metformin plasma > 5 mg/L biasanya ditemukan pada kasus kecurigaan metformin menyebabkan asidosis laktat.

4) Terapi

Asidosis mempengaruhi oksigenasi jaringan melalui efek Bohr. Hal yang harus diperhatikan dalam terapi asidosis laktat adalah identifikasi serta mengatasi penyakit dasar, intervensi dilakukan dengan tujuan mencapai perfusi dan oksigenasi jaringan (menggunakan cairan, obat vasoaktif, dan ventilasi mekanik pada pasien sakit kritis), penghentian obat-obatan yang menyebabkan

atau memperberat terjadinya asidosis (metformin, antiretroviral), serta memberikan terapi suportif.

a. Terapi suportif untuk memperbaiki sirkulasi dan ventilasi

Terapi penting dalam asidosis laktat adalah pemulihan perfusi ke jaringan. Jika dibutuhkan, vasopressor dan inotropik harus diberikan. Asidemia menimbulkan respon terhadap katekolamin menurun sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi. Dosis tinggi katekolamin dapat memperburuk hiperlaktatemia dengan mengurangi perfusi jaringan atau perangsangan lebih terhadap β_2 -adrenoseptor. Oleh karena itu, dosis harus disesuaikan dengan hati-hati.

Kristaloid dan koloid solusi yang efektif dalam memulihkan perfusi jaringan pada pasien dengan sepsis atau hipovolemia. Namun, adanya laporan mengenai cedera ginjal akut, perdarahan, dan peningkatan mortalitas dalam hubungannya dengan penggunaan HES synthetic-larutan koloid memberikan bukti penggunaannya yang tidak dianjurkan. Jika koloid dibutuhkan, albumin sebaiknya dijadikan pilihan.

Pemberian saline dapat memperburuk non-anion gap asidosis metabolik dan mengurangi kadar kalsium terionisasi (faktor yang bisa menekan fungsi jantung). Kristaloid mengandung

bikarbonat atau prekursor (larutan garam seimbang), seperti sebagai ringer dengan laktat dan Plasma-Lyte (Baxter International) dengan asetat dan glukonat tidak akan menyebabkan non-anion gap asidosis metabolik dan dapat mengurangi risiko cedera ginjal akut tapi kadang dapat menyebabkan alkalosis metabolik. Infus Ringer Laktat dalam jumlah besar dapat meningkatkan laktat darah, tetapi kenaikan kadar laktat sering kecil jika tidak ada kelainan pada klirensnya. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian untuk menentukan kristaloid yang paling aman dan efektif.

Penelitian yang dilakukan oleh Martini dan rekan melakukan perbandingan antara cairan saline dan ringer laktat pada syok hemoragik mengenai respon hemodinamik, respon metabolik, dan koagulasi. Pada penelitian ini menunjukkan ringer laktat dan cairan saline memiliki efek yang sama dalam metabolisme oksigen dan memperbaiki hemodinamik. Normal saline membutuhkan volume resusitasi lebih besar dan berkaitan dengan status asam basa yang lebih buruk serta peningkatan kalium. Cairan saline lebih inferior dibandingkan ringer laktat berdasarkan pada efek vasodilator dan resiko asidosis metabolik dan hiperkalemi.

Pengiriman oksigen ke jaringan tergantung pada curah jantung, aliran

darah regional, konsentrasi hemoglobin, dan tekanan parsial oksigen (PO₂). Transfusi sel darah merah harus diberikan untuk mempertahankan konsentrasi hemoglobin pada kadar di atas 7 g per desiliter. Tekanan parsial oksigen (PO₂) dipertahankan guna menjaga konsentrasi oksigen dan intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanik dapat dilakukan.

b. Memperbaiki mikrosirkulasi

Kelainan pada mikrosirkulasi dapat memberikan kerusakan klinis dan kematian. Beberapa obat (termasuk dobutamin, asetilkolin, dan nitroglycerin) telah terbukti meningkatkan perfusi mikrovaskuler untuk mengurangi hiperlaktatemia, dan bahkan untuk memperbaiki prognosis. Langkah-langkah untuk menyelamatkan mikrosirkulasi cenderung menjadi prioritas di masa depan. Vasopressor juga dapat digunakan jika pasien memiliki tanda hipoperfusi walaupun telah diberikan resusitasi cairan. Pilihan obat yang dapat diberikan adalah dopamin, norepinefrin, epinefrin, vasopressin, dan phenylephinefrine.

c. Obat-obatan

Literatur mengenai efek menguntungkan dari alkalinisasi dalam mengoreksi asidosis metabolismik masih kontroversial. Asidosis laktat berat dengan pH ≤7.15 memberikan efek

merugikan pada organ tubuh. Penggunaan sodium bikarbonat dalam terapi MALA masih diperdebatkan dan kontroversial. Walaupun alkalinisasi memiliki dasar teori namun belum ada studi terhadap hewan ataupun manusia yang memberikan bukti perbaikan terhadap pemberian sodium bikarbonat.

d. Terapi Pengganti Ginjal

Terapi pengganti ginjal adalah modalitas pengobatan yang cukup menjanjikan dalam memperbaiki kondisi pasien sakit kritis dengan asidosis laktat utamanya yang disebabkan oleh metformin. Ada beberapa keuntungan potensial dari terapi pengganti ginjal. Hemodialisis berbasis bikarbonat dapat memberikan pengobatan asidosis melalui difusi bikarbonat dari dialisat ke serum tanpa overload, hipernatremia, atau hiperosmolaritas.

Dua modalitas terapi pengganti ginjal yang dianjurkan yaitu *intermittent hemodialysis (IHD)* dan *continuous renal replacement therapy (CRRT)*. CRRT lebih fisiologis dibandingkan dengan hemodialisis intermittent. Pertama, metformin memiliki berat molekul rendah dan kurangnya protein pengikat, modalitas konvensional dapat menyebabkan eliminasi metformin dalam plasma yang tinggi. Kedua, metformin memiliki volume distribusi yang besar. Seidowsky dkk

menjelaskan membutuhkan 15 jam hemodialisis untuk mencapai kadar terapeutik metformin. Dikarenakan efek permanen dari rebalans asam basa, maka CRRT lebih dipilih dibandingkan IHD. Intensitas optimal terapi CRRT belum jelas terutama untuk koreksi status asam-basa.¹⁸

I. PROGNOSIS

Angka mortalitas berkaitan dengan kadar laktat. Namun untuk kasus MALA, data mengenai hal ini sangat sedikit. Angka mortalitas untuk asidosis laktat adalah 83% sedangkan angka mortalitas untuk kasus MALA telah dilaporkan 30-50%.¹⁷

II. KESIMPULAN

Asidosis laktat adalah suatu keadaan asidosis metabolik dengan peningkatan asam laktat (kadar laktat >5 mmol/L, pH <7,35) dan peningkatan nilai anion gap. Asidosis laktat dapat terjadi sebagai komplikasi pada penggunaan metformin. *Metformin associated lactic acidosis (MALA)* hanya terjadi jika adanya kondisi yang mendasari yaitu hipotensi, hipoksemia, AKI, ataupun sirosis. Terapi pada asidosis laktat pada penggunaan metformin meliputi terapi suportif untuk memperbaiki sirkulasi dan ventilasi, memperbaiki mikrosirkulasi, obat-obatan, dan terapi pengganti ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Pradana S. Asidosis Laktat dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 6. Jakarta: Interna Publishing. 2014 : 4164- 8.
- Bridges HR, Jones AJ, Michael NP, et al. Effect of Metformin and Other Biguanides on Oxidative Phosphorylation in Mitochondria. *Biochem J.* 2014 ; 462 : 475-87.
- Bruijstens LA, Luin MV, Jungerhens PM, et al. Reality of Severe Metformin induced Lactic Acidosis in Absence of Chronic Renal Impairment. *J Med.* 2008 ; 66 (5) : [8p].
- Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis : From Sour Milk to Septic Shock. *J Int Care Med.* 2005 ; 20 (5) : 255-71.
- DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, et al. Metformin Associated Lactic Acidosis : Current perspective on causes and risk. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2015 ; 65 : 20-9.
- Scheen AJ. Metformin and Lactic Acidosis. *J Act Clin Belgica.* 2011 ; 66 (5): 329-31.
- Klacko D, Connel AW. Use of Metformin in Patients with Kidney and Cardiovascular Diseases. *J Cardiorenal Med.* 2011 ; 1 : 87-95.
- Weisberg LS. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 ; 10 : 1-7.
- Kopec KT, Kowalki MJ. Metformin Associated Lactic Acidosis (MALA) : Case Files of The Einstein Medical Center Toxicology Fellowship. *J Med Toxicol.* 2013; 9 : 61-6.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care In Diabetes. *J Clin and App Research and Ed.* 2015 ; 38 (1): 64-5.
- Kim JN, Young HJ, Lee MJ, et al. Metformin Associated Lactic Acidosis : Predisposing Factors and Outcome. *Endocrinol Metab.* 2015 ; 30 : 78-83
- Cooper DJ, Higgins AM, Nichol AD. Lactic Acidosis In : Oh's Intensive Care Medicine . 7th Edition. United States : Elsevier . 2014 : 158-64.

- Velissaris D, karamouzos V, Ktenopolous N, et al. The Use of Sodium Bicarbonate in The Treatment Acidosis in Sepsis. Critical Care Search and Practice : Hindawi Publishing Corp. 2015 ; 23 : [7p].
- Ingelfinger J. Lactic Acidosis. *N Engl J Med.* 2014 ; 371: 2309-19
- Martini WZ, Cortez DS, Dubick MA. Comparison of Normal Saline and Lactated Ringer Infusion on Hemodinamic, Metabolic Response, and Coagulation in Pigs After Severe Hemorrhagic Shock. *J Trauma, Resc, and Emerg Medi.* 2013 ; 21 (86) : 1-12.
- Reddy AJ, Lam SW, Bauer SR, et al. Lactic acidosis : Clinical Implication and Management Strategies. *Cleveland Clin J Med.* 2015 ; 82 (9) : 615-24.
- Kimmoun A, Novy E, Auchet T, et al. Hemodynamic Consequence of Severe Lactic Acidosis. *J Critical care.* 2015 ; 19 (175) : 1-13.
- Keller G, Martin C, Hernu R, et al. Management of Metformin Associated Lactic Acidosis by Continuous Renal Replacement Therapy. Oregon Health and Science University. 2011 ; 6 (8) : [6p].