



DOI: 10.14744/SEMB.2018.35582

Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(2):252-256

## Olgu Sunumu

# Özkiyım Sonucu Gelişen Metformin İlişkili Laktik Asidoz

Habibe Zehra Vural, Ömer Faruk Köseoğlu, Serhat Soylu, Ülkü Aygen Türkmen

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Metformin Tip2 DM tedavisinde sık kullanılan biguanid grubu bir ilaçtır. Metformin ilişkili laktik asidoz (MİLA) görülme sıklığı düşük olmakla beraber yüksek mortalite oranları ile birliktedir. Bu olgu MİLA tedavisinde hemodiyaliz ve CVVHDF tedavi etkinliğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

25 yaşında kadın hasta karın ağrısı, şuur bulanıklığı ile acil servise getirilmiştir. Detaylı anamnezinde 100 adet 1000 mg metformin tablet aldığı öğrenilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde derin metabolik asidoz, üre kreatinin yüksekliği ve hiperkalemi görülen hastaya acilen hemodiyaliz uygulanmıştır. Sonrasında Glasgow Koma Skalası düşen hasta (GKS:3) entübe edilmiş ve hipotansif olması nedeniyle vazopressor ajan başlanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde  $44 \text{ mg dl}^{-1}$  olarak görülmesi üzerine %10 dextrozlu mayı uygulanmıştır. Anüri ve metabolik kasidoz nedeniyle CVVHDF tedavisi başlanmıştır. Yatış süresi boyunca 12 gün CVVHDF tedavisi uygulanan hasta ybü yatışının 23. gününde şuur açık vitalleri stabil olarak nefroloji servisine ekterne edilmiştir.

Sonuç olarak metformin ilişkili laktik asidoz tanısı konulan hastalarda ilk olarak düşünülmesi gereken tedavi yöntemi hemodiyaliz ve CVVHDF olmalıdır. Hızlı başlanılan ve yeterli süre devam edilen renal replasman tedavileri mortalite oranı yüksek olan bu tabloda umut vericidir.

**Anahtar sözcükler:** Hemodiyaliz; laktik asidoz; metformin intoksikasyonu.

Atıf için yazım şekli: "Vural HZ, Koseoglu ÖF, Soylu S, Aygen Türkmen Ü. Metformin-Associated Lactic Acidosis Developed as a Result of a Suicidal Attempt. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(2):252-256".

**M**etformin, tip-2 diyabetes mellitus tedavisinde oldukça sık olarak kullanılan biguanid grubu oral anti-diyabetik ajandır.<sup>[1]</sup> Metformin hiperglisemi karşıtı bir ajan olup öglisemi sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. Biguanidlerin akut ve kronik kullanımında laktik asidoz görülebilmektedir.<sup>[2]</sup> Metformin kullanımı sonucu gelişen laktik asidozinsidansı 100.000'de 5-9<sup>[3]</sup> olmakla beraber metformin ilişkili laktik asidoz (MİLA), yüksek mortalite oranları ile birliktedir.<sup>[4, 5]</sup>

Metforminin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Küçük molekül ağırlığı (165.8kD) ve plazma proteinlerine önemsiz derecede bağlanması ilacın dağılım hacmini artırmaktadır (63-276 L).<sup>[6]</sup> İlacın eritrositler ve trombositler gibi kan hücre-

lerinde sekestre olması ise eliminasyon yarı ömrünü 17 saate kadar uzatabilmektedir.<sup>[7, 8]</sup> Metforminin atılımında majör mekanizma tübüler sekresyondur ve metformin büyük oranda idrarla değişmeden atılır. Tahmini renalklirensi  $507 \pm 129 \text{ ml/dk}$  olup kreatinin klirensinin 3 katından fazladır. Ancak altta yatan kronik böbrek yetmezliğinin varlığı ve/veya özkiyım amacıyla metforminin yüksek doz alınması gibi durumlarda, renal klirens aşılır ve ilacın atılımı azalır. Bu durumun sonucunda ise yüksek anyon açıklı laktik asidoz meydana gelir.<sup>[9, 10]</sup> İnsanlarda görülen laktik asidoz tip A ve tip B olmak üzere iki kısma ayrılmıştır. Tip A laktik asidoz, dokuların kötü perfüzyonu sonucunda hücrelerin enerji üretimi için oksidatif

**Yazışma Adresi:** Habibe Zehra Vural, MD. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Turkey

**Telefon:** +90 535 604 76 53 **E-posta:** vuralhabibe@gmail.com

**Başvuru Tarihi:** 28.05.2018 **Kabul Tarihi:** 12.06.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 15.06.2020

©Telif hakkı 2020 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim [www.sislietfaltip.org](http://www.sislietfaltip.org)

**OPEN ACCESS** This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



olmayan solunuma yönlendiği sebebiyle oluşmaktadır. Tip B ise başlangıçta primer perfüzyon kusuru olmayan doku- larda intoksikasyona neden olabilen harici bir ajanla veya laktat klirensinin azalmasıyla oluşmaktadır.<sup>[10, 11]</sup>

Metformin intoksikasyonu; bulantı, kusma, karın ağrısı, hipoglisemi, hipotermi, takipne, taşikardi/bradikardi, hipotansiyon/hipertansiyon, ajitasyon, somnolans, stupor ve komaya kadar gidebilen spesifik olmayan belirtilerle karşımıza çıkabilir. Bu nedenle anamnez ayırıcı tanıya gidebilmek için önem arz etmektedir.<sup>[12, 13]</sup>

Metforminin toksikasyonun klasik triadı; akut renal yetmezlik, yüksek plazma metformin konsantrasyonu ve ciddi laktik asidoz olarak sıralanabilir.<sup>[7]</sup> Etki mekanizması itibarıyla metforminin hepatik glukoneogenezi ve mitokondrilerdeki oksidatif solunum için gerekli olan kompleks I'ın inhibe etmesi, hepatositler ve intestinal hücreler başta olmak üzere hücreleri anaerobik solunuma yönlendirir (Şekil 1). Bunun neticesi olarak da vücutta laktat birikimi görülür. Oluşan laktat, normal renal fonksiyona sahip hastalarda bile yüksek anyon açıklı metabolik asidoza yol açabilir.<sup>[7]</sup> Oluşan ciddi metabolik asidoz durumu nörolojik durumu bozarak hastanın havayolunu tehlikeye sokabilir. Ayrıca metabolik asidoz, kardiyovasküler instabilitiye de yüksek oranda neden olabileceği için hastalar genellikle kontrollü mekanik ventilasyonda takip edilirler.

Metformin preparatlarının ucuz olmaları ve reçetesiz satılması ilaca erişimi oldukça kolaylaştırmaktadır. Ayrıca met-

formin, tip 2 diyabetes mellitus ve non-diyabetik hastalarda obezite tedavisinde kullanılması nedeniyle özellikle genç popülasyon tarafından rahatlıkla erişilebilen bir ilaç konumuna gelmiştir. Kolayca temin edilebilen bu ilaç da erişimi kolay diğer birçok ilaç gibi özkıyım amacıyla kullanılabilir.

Bu olguda, hastanemiz acil servisine özkıyım nedeniyle getirilen toplam 100 gr (1530mg/kg) metformin almış hastanın yoğun bakım takip sürecini paylaşarak ek hastalık öyküsü olmayan kişilerde akut metformin intoksikasyon tedavi protokollerine dikkat çekmeyi amaçladık.

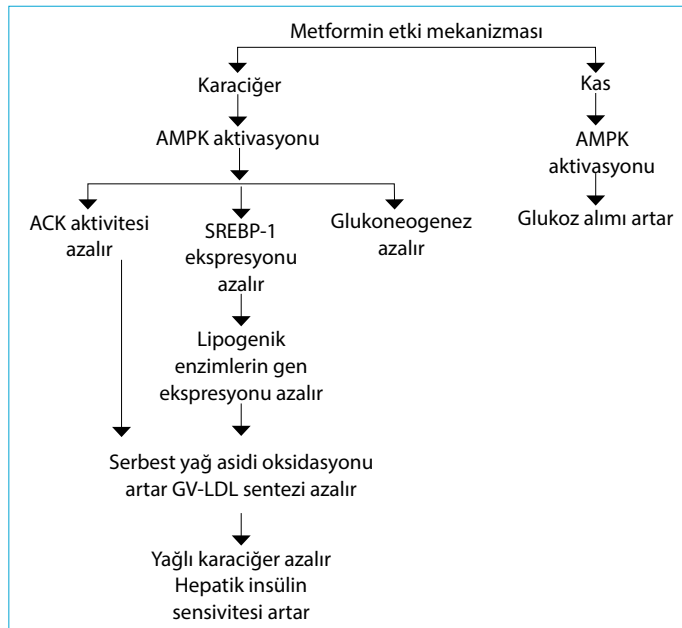
## Olgu Sunumu

Ek hastalık öyküsü bulunmayan 25 yaşında kadın hasta bulantı, kusma, karın ağrısı ve şuur bulanıklığı şikâyetleriyle hastanemiz acil servisine getirilmiştir. Ailesinden 1000 mg metformin tableten 100 adet aldığı öğrenilen hastanın, arter kan gazında ciddi laktik asidoz, kan biyokimyasında üre-kreatinin yüksekliği ve hiperkalemi görülmesi üzerine nefroloji ile görüşülerek acil kliniği tarafından hemodiyalize gönderilmiştir.

Hemodiyaliz sonrası şuur kapanıklığı ve hipotansiyon nedeniyle inotrop desteği başlanılan hasta için kliniğimizden acil serviste konsültasyon istenmiştir. Genel durumu kötü, şuur kapalı, IR -/-, pupiller fiks dilate, GKS: E<sub>1</sub> M<sub>1</sub> V<sub>1</sub> olan ve inotrop tedaviye rağmen hipotansif (68/42 mmHg) seyreden hasta orotrakeal entübe edilerek yoğun bakım servisine alındı.

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanmaya başlanılan hastada hipoglisemi (44 mg dL<sup>-1</sup>) görülmesi üzerine %10 dekstroz iv olarak uygulandı. Ayrıca dopamin infüzyonuna rağmen ortalama arter basıncı <60 mmHg olan hastaya noradrenalin infüzyonu ve sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) tedavisi başlandı (Tablo 1). Hipotermik olan hasta (33.2 °C) üflemleri ısıtıcı ile ısıtıldı.

CVVHDF tedavisine rağmen pH<7.15 seyreden hastaya sodyum bikarbonat infüzyonu başlandı. pH>7.15 olunca sodyum bikarbonat infüzyonu durdurulan hastanın yoğun bakım yatışının 4. gününde şuru açıldı. Ancak spontan ventilasyon denemeleri sonucu yeterli solunum kapasitesi görülemediği üzerine mekanik ventilasyona deksmedetomidin infüzyonu altında devam edildi. Yoğun bakım takip sürecinde 2. günden itibaren karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT) artan (Tablo 2), platelet sayısı azalan hastaya dahiliye ve gastroenteroloji konsültasyonu istendi. Dahiliye tarafından periferik yayma yapılan hastada psödotrombositopeni dışlanmış olup trombositopeni metformin overdozuyla ilişkilendirildi ve havuzlanmış trombosit süspansiyonu



Şekil 1. Metformin etki mekanizması.

AMPK: Adenozin monofosfat aktive protein kinaz; ACK: Asetil CoA karboksilaz; SREPS: Sterol regulatory element binding; GV-LDL: Group V LDL.

replasmanı haricinde öneride bulunulmadı. Gastroenteroloji ise hepatotoksik ilaçlardan kaçınılmasını önerdi.

Enfeksiyon parametrelerinde (CRP, prokalsitonin) artma eğilimi görülen hastanın burun, balgam, idrar ve gaita kültürleri yollanarak enfeksiyon hastalıkları tarafından geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı (meropenem, teikoplanin). Balgam kültüründe acinetobacte rbaumanii üremesi üzerine ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak değerlendirilen hasta, temas izolasyonuna alındı ve kültür antibiyogram duyarlılığına uygun olarak antibiyoterapisine kolistimetat sodyum eklendi.

Yoğun bakım yatışının 17. gününde spontan idrar çıkışı görülen hastada CVVHDF sonlandırıldı ve hastaya aralıklı diüretik tedavisi (furosemid) başlandı. Ek olarak pnömoni tablosu düzelen ve yeterli spontan solunumu olan hasta ekstübe edildi ve hastaya arter kan gaz sonuçlarına göre aralıklı olarak non-invaziv mekanik ventilasyon uygulandı.

Diüretik tedaviye rağmen yeterli idrar çıkışı görülmeyen ve üre-kreatinin değerleri yüksek seyreden hastaya (Tablo 2) nefroloji konsültasyonu istenildi ve hasta nefroloji tarafından hemodiyaliz programına alındı. Yoğun bakım yatışının 23. gününde genel durumu iyi, şuuru açık, koopere, oryante, hemodinamik açıdan stabil olan, non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı kalmayan ve üre-kreatinin yüksekliği devam eden hasta kalan tedavisinin devamı için nefroloji servisine eksterne edildi.

## Tartışma

Tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde oldukça sık kullanılan bir ajan olan metformin, nadir de olsa laktik asidoza sebe-

biyet verebilmektedir.<sup>[3]</sup> Bu durum normal dozlarda metformin kullanan kişilerde, kronik böbrek yetmezliği veya akut böbrek yetmezliği gelişmesi sebebiyle olmaktadır. Ayrıca özkıym amacıyla akut olarak yüksek doz ilaç alınması durumlarında hayatı tehdit edebilecek düzeyde ciddi laktik asidoz görülebilmektedir.

Metformin toksikasyonu atipik semptom ve belirtilere neden olmaktadır. Olgumuzda da karşılaştığımız gibi hastaların çoğu gastrointestinal semptomlar (bulantı-kusma, diyare, epigastrik ağrı), hipotansiyon/hipertansiyon, bradikardi/taşikardi, hipoglisemi, hipotermi, takipne, nörolojik değişiklikler (konvülsiyon, somnolans, stupor, koma) ile acil servise başvurmaktadır. Bu nedenle iyi bir anamnez ayrıntı tanıya gidilebilmesi açısından özel bir yer teşkil etmektedir.<sup>[12, 13]</sup>

Oluşan metabolik asidoz durumu, yavaş açılan kalsiyum kanallarını deprese ederek kardiyovasküler sistemi olumsuz olarak etkilemektedir. Kardiyovasküler sistem depresyonu sonucunda sistemik vasküler rezistansın azalması, ciddi aritmiler (hiperkalemi etkisiyle), derin hipotansiyon ve kardiyak arrest görülebilir. Bu kardiyak etkiler organ hipoperfüzyonuna sebep olarak hastalarda başta böbrek yetmezliği olmak üzere multi-organ yetmezliğine yol açabilir. Nitekim biz de hastamızda, böbrek yetmezliği başta olmak üzere multi-organ yetmezliği ile karşılaştık.

Arikan ve ark.<sup>[14]</sup> şuuru durumu normal olan, hemodinamik açıdan stabil seyreden, renal fonksiyonları iyi olan ve pH>7.20 olan MİLA'lı hastalara sodyum bikarbonat ve diüretik tedavi uyguladıklarını ve başarılı sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Ancak metabolik asidozun nedenine yönelik tedavi eksik bırakılmıştır. Çünkü plazma bikarbonat değerinin düşmesi oluşan metabolik asidoza vücudun ya-

**Tablo 1.** Kangazı ve enfeksiyon parametreleri

	Acil servis	YBÜ 1. saat	YBÜ 24. saat	YBÜ 2. gün	YBÜ 4. gün	YBÜ 10. gün	YBÜ 17. gün	YBÜ 23. gün
pH	7.03	7.11	6.90	7.26	7.30	7.37	7.40	7.42
pCO <sub>2</sub>	30.4	32.5	56.7	36.3	38.5	49.5	41.4	35.3
pO <sub>2</sub>	93.6	204	79	114	90.4	96.5	151	109
HCO <sub>3</sub>	7.8	10	10.6	15.9	26.9	28	25.5	28.4
BE	-20.7	-17.6	-19.7	-9.8	1.2	3.1	1.3	5.2
sO <sub>2</sub> , %	91.9	98.9	90	97.9	95.6	96.9	99.4	99.7
Lac	19	17	22	8	6.2	1.2	1	1.1
PCT	0.20	0.35	0.50	4.1	4.0	1.2	0.75	0.39
CRP	0.5	0.3	1.3	7.9	168.1	134	27.2	21.1
Hb	11.8	8.1	9.6	10.6	8.5	10.5	8.3	7.5
Hct	36.7	25.9	30.7	32.6	24	29.5	23.9	22.1
WBC	10.94	27	31.52	33.71	31.98	27.69	10.54	8.46
Neu, %	51.4	80.5	90.8	88.1	96.8	87.4	79.3	75
Plt	272	195	124	41	18	48	140	225

PCT: prokalsitonin; Lac: laktat.

**Tablo 2.** Biyokimyasal testler ve kanama parametreleri

	Acil Servis	YBÜ 1. saat	YBÜ 24. saat	YBÜ 2. gün	YBÜ 4. gün	YBÜ 10. gün	YBÜ 17. gün	YBÜ 23. gün
Üre	15.83	10.65	11.36	31	42	122.09	90	107.62
Kre	2	1.63	1.34	1.33	1.15	1.79	2.93	3.79
eGFR	34	47	57	58	67	43	26	20
AST	21	59	106	308	501	64	20	27
ALT	13	37	74	148	223	85	11	11
T. Bil	0.80	0.96	1.02	1.42	1.83	3.26	1.16	0.89
D.Bil	0.16	0.74	0.72	0.75	0.80	1.05	0.41	0.26
Albümin	3.75	3.02	2.61	3.41	3.31	2.74	2.80	2.94
PT	32.2	22.2	23.6	14.4	12.9	13.3	12.7	13.3
aPTT	178	38.7	59.5	33.8	31.5	32.4	28.9	30.1
INR	2.9	1.95	2.01	1.22	1.08	1.12	1.05	1.14
Glukoz	49	241	139	147	158	89	115	108
Na <sup>+</sup>	140	139	154	146	132	140	138	139
K <sup>+</sup>	4.29	3.21	2.88	4.35	4.14	2.86	3.64	3.75
Ca <sup>+2</sup>	9.70	7.10	7.80	8.60	8.40	7.10	9.30	8.50
Cl <sup>-</sup>	105	92	97	95	101	101	102	100
CK-MB	18.20	14.30						
Trop I	0.010	0.020						
β-hCG	0.48	0.44						

Trop: Troponin; T, bil: Total bilirubin; D.bil: Direk bilirubin.

nıdır; yani arter kan gazı sonucunda görülen bikarbonat eksikliği bir sonuçtur. Ayrıca metformin ve laktatı plazmadan elimine etmeksizin uygulanan sodyum bikarbonat, aşırı sodyum yüküne ve vazodilatasyona sebebiyet verebilir. Ek olarak sodyum bikarbonat uygulamasının sonrasında alkali düzeye doğru ilerleyen pH değeri, hemoglobin-oksijen dissosiyasyon eğrisini sola kaydırarak hemoglobinin oksijene afinitesini artırır ve doku düzeyinde hipoksi oluşumuna sebebiyet verir. Bunun sonucunda da hücre içi asidoz durumu paradoksal olarak artar. Bu nedenle bu olguda pH>7.15 görüldüğünde bikarbonat infüzyonu stoplanmış ve hemodinamik stabilite sağlanana kadar CVVHDF ile tedaviye devam edilmiştir.

Ayrıca MİLA gelişmiş hastalarda koagülopati görülme sıklığı oldukça artmıştır.<sup>[15]</sup> Akıncı ve ark.<sup>[15]</sup> gelişen koagülopati durumunu karaciğerde üretilen koagülasyon faktörlerinin sentezinin azalması ile açıklamışlardır. Nitekim olgumuzda, başlangıçta ölçülen koagülasyon parametreleri normal değerlerin üzerinde görülmektedir (Tablo 2).

Metabolik asidozun nedeni olan ilaç aşırı dozunu ortadan kaldırmak, serum potasyum düzeyini normale getirmek ve oluşan laktatı elimine etmek için hemodiyaliz veya sürekli rena replasman tedavileri (CVVHDF vb.) tercih edilir.<sup>[16, 17]</sup> Olgumuzda uygulandığı gibi hemodinamik açıdan instabil olan hastalarda sürekli acil olarak uygulanan renal replasman tedavileri, hemodinamik parametrelerde daha iyi stabilite

sağladığı için genellikle öncelikli olarak tercih edilir. Sürekli renal replasman tedavilerinde toksin ve laktat eliminasyonu için daha uzun bir süre gerekmele birlikte sağladığı göreceli hemodinamik stabilite hasta açısından olumlu bir durumdur. Ancak yapılan çalışmalarda her iki yöntem arasında mortaliteye etkileri bakımından anlamlı fark görülmemiştir.<sup>[5]</sup> MİLA'da metforminin geniş dağılım hacmi ve kan hücrelerinde akümüle olması gibi nedenlerden dolayı olgumuzda olduğu gibi uzun süreli ve/veya aralıklı renal replasman tedavileri gerekebilir.<sup>[18-21]</sup> Hastamızda da yatış süresi boyunca toplam 12 gün aralıklı olarak CVVHDF uygulanmıştır. Hastamızdan olgu sunuma yapılmak üzere bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Sonuç

Sonuç olarak reçetesiz olarak zayıflama amacı ile de kullanılabilen metformin ile MİLA tanısı koyulan hastalarda ilk olarak düşünülmesi gereken tedavi yöntemi hemodiyaliz veya sürekli renal replasman tedavileri olmalıdır. Hızlıca başlanılan ve yeterli süre devam edilen renal replasman tedavileri mortalite oranı yüksek olan bu durumda bile umut vermeye devam etmektedir.

## Açıklamalar

**Bilgilendirilmiş onam:** Olgu sunumunun ve beraberindeki görüntülerin yayınlanması için hastanın ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

**Hakemli:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – Ö.F.K.; Tasarım – H.Z.V.; Kontrol – Ü.A.T.; Materyal – S.S.; Veri toplama ve/veya işleme – Ö.F.K.; Analiz ve/veya yorumlama – H.Z.V.; Kaynak taraması – Ö.F.K.; Yazan – H.Z.V.; Kritik revizyon – Ü.A.T.

## Kaynaklar

- Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:412–8.
- Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995;18:779–84.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002967.
- Biradar V, Moran JL, Peake SL, Peter JV. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): clinical profile and outcomes in patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2010;12:191–5.
- Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int* 2011;15 Suppl 1:S68–S71.
- Acquistapace G, Rossi M, Garbi M, Cosci P, Canetta C, Manelli A, Ricevuti G. Acute metformin intoxication: 2012 experience of Emergency Departement of Lodi, Italy. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1489–97.
- Protti A, Lecchi A, Fortunato F, Artoni A, Greppi N, Vecchio S, Fagiolari G, Moggio M, Comi GP, Mistraletti G, Lanticina B, Faraldi L, Gattinoni L. Metforminoverdosecausesplateletmitochondrialdysfunction in humans. *Critical Care*. 2012; 16:R180.
- Piel S, Ehinger JK, Elmér E, Hansson MJ. Metformin induces lactate production in peripheral blood mononuclear cells and platelets through specific mitochondrial complex I inhibition. *Acta Physiol (Oxf)* 2015;213:171–80.
- Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359–71.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574–9.
- Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998;21:2036–7.
- Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010;14:R226.
- Soyoral YU, Begenik H, Emre H, Aytemiz E, Ozturk M, Erkok R. Dialysis therapy for lactic acidosis caused by metformin intoxication: presentation of two cases. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:1995–7.
- 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;32:559–62.
- Akinci B, Yener S, Bengi G, Yesil S. Alterations of coagulation in metformin intoxication. *Hormones (Athens)* 2008;7:325–9.
- Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998;53:698–701.
- 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;27:285–8.
- Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, Greco P, Fiaccadori E. Treatment of Metformin Intoxication Complicated by Lactic Acidosis and Acute Kidney Injury: The Role of Prolonged Intermittent Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2017;70:290–6.
- Turkcuer I, Erdur B, Sari I, Yuksel A, Tura P, Yuksel S. Severe metformin intoxication treated with prolonged haemodialyses and plasma exchange. *Eur J Emerg Med* 2009;16:11–3.
- Rifkin SI, McFarren C, Juvvadi R, Weinstein SS. Prolonged hemodialysis for severe metformin intoxication. *Ren Fail* 2011;33:459–61.
- Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haeffner K, Brandis M, Pohl M. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2005;164:362–5.