

Statin ve fibrat kombinasyonuna bağlı rabdomiyoliz gelişimi ile ilişkili akut böbrek yetmezliği: iki olgu sunumu

*Two cases with acute renal failure related to the development rhabdomyolysis
related to combined use of statin and fibrat*

**Gürsel Yıldız, Yasemin Uygun, Esra Marşan, Meryem Timuçin, Ferhan Candan,
Mansur Kayataş**

Nefroloji Bilim Dalı (Dr. G. Yıldız, Prof. Dr. F. Candan, Prof. Dr. M. Kayataş) ve İç Hastalıkları
Anabilim Dalı (Dr. Y. Uygun, Dr. E. Marşan, Dr. M. Timuçin), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi, TR-58140 Sivas

Özet

Son yıllarda, kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi azalttıkları için statin ve fibrat türevi ilaçların kullanımı artmıştır. Diğer yandan bu ilaçların kullanımına bağlı olarak giderek artan oranlarda rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği (ABY) olguları görülmektedir. Rabdomiyoliz; travmatik veya nontravmatik nedenlere bağlı olarak çizgili kas hücrelerinin hasara uğraması ile oluşan klinik tablodur. Klinik seyir asemptomatik tablodan, hayatı tehdit eden hipovolemik şok, kardiyak aritmiler ve akut böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebilir. Bu yazıda statin ve fibratın birlikte kullanımına bağlı oluşan rabdomiyolize ikincil gelişen iki ABY olgusu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği, statin, fibrat

Abstract

In recent years, the use of statin drugs and fibrat derivative has increased for to reduce mortality and morbidity at the cardiovascular diseases. On the other hand, acute renal failure (ARF) and rhabdomyolysis can be seen growing at rates depending on the use of these drugs. Rhabdomyolysis is the clinical picture depending traumatic or nontraumatic causes of damage of striated muscle cell. Clinical course may show variability from asymptomatic table to the hypovolemic life-threatening shock, cardiac arhythmias and acute renal failure. In this article, two ARF cases are presented linked to the secondary development rhabdomyolysis due to the combined use of statin and fibrat.

Keywords: Rhabdomyolysis, acute renal failure, statin, fibrat

Geliş tarihi/Received: 17 Mart 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 15 Mayıs 2009

İletişim adresi:

Dr. Gürsel Yıldız, Nefroloji Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas.
Eposta: drgursel@yahoo.com

Giriş

Rabdomiyoliz nedenleri arasında ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, kas travması, konvülsif nöbetler, hipertermi, elektrolit dengesizlikleri, kas enzim defektleri, kokain ve alkol kullanımı sayılabilir. Bu nedenler asidoz ve iskemiye neden olarak hücre yıkımına sebep olmaktadır. Beraberinde böbrek damarlarında kasılma, tübüler silendir oluşumu ve miyoglobinin yol açtığı toksisite radomiyolizin neden olduğu akut böbrek yetmezliğinden

sorumludur [1, 2]. Dislipidemi tedavisinde kullanılan statin ve fibrat türevleri, son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi azalttıkları için kullanımları yaygınlaşmıştır. Ancak ilaç-ilaç etkileşimleri temelinde statinlerin bazı ilaçlarla birlikte kullanımları durumunda; örneğin siklosporin ve fibrat ile birlikte kullanımları ile rabdomiyoliz riskinde bir artışı da beraberinde getirdiği anlaşılmıştır [3, 4]. Hiperlipidemi tedavisinde; statinin yüksek doz kullanımı, fibrat ile kombine kullanımı, ileri yaş, kadın cinsiyet, hipotroidi, diyabet, hepatik hastalık ve renal hastalık varlığı rabdomiyolizi kolaylaştırıcı faktörlerdir [5-9]. İlaçlara bağlı gelişen rabdomiyoliz tablosu nadir görülür. Bu tablo asemptomatik seyir gösterebileceği gibi ciddi böbrek yetmezliği ile de sonuçlanabilir [10].

Bu yazıda ciddi klinik sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle, statin ve fibrat türevlerinin birlikte kullanımına dikkat çekmek ve literatürü gözden geçirmek amacıyla; statin ile fibrat türevi ilaçları birlikte kullanan, yaygın kas ağrısı, bulantı, kusma yakınmasıyla ile başvuran, öyküsü ve laboratuvar bulguları ile rabdomiyoliz tanısı konan iki ABY olgusu ele alınmıştır.

Olgu 1

Altmış iki yaşında erkek hasta yaygın kas ağrısı, bulantı, kusma ve idrar renginde koyulaşma şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Özgeçmişinde, Tip 2 diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu ve 5 yıldır asetil salisilik asit, ACE inhibitörü, mix tip insulin ve son 1 aydır fenofibrat, statin kullanım öyküsü vardı. Fizik muayenesinde; patolojik bulguya rastlanmadı.

Başvuru laboratuvar değerleri AST: 869 IU/L (15-41), ALT: 318 IU/L (14-54), CK: ölçüm değeri veremeyecek kadar yüksek, LDH: 1854 IU/L, ALP: 44 IU/L, GGT: 32 IU/L, T.BİL: 1,7 mg/dl, BUN: 101 mg/dL, kreatinin: 8,6 mg/dL, Na: 129 mEq/L, K: 5,2 mEq/L, ürik asit: 8,8 mg/dL, Trigliserit: 77 mg/dL, kolesterol: 104 mg/dL, HDLc: 28,1 mg/dL, LDLc: 64 mg/dL idi. Hemogram değerleri normal sınırlarda idi. Arteriyal kan gazı; PH: 7,41, HCO₃: 18,1, PCO₂: 27,8, PO₂: 80, SatO₂ %: 96,2 idi. Tiroid fonksiyon testleri normal ve otoantikörler (antiTPO, ANA, antidsDNA, anti Jo-1) negatif idi. Tam idrar tetkikinde: renk: kahverengi, ph: 7, Dansite: 1005, keton, protein ve glikoz: negatif, idrar mikroskopisinde 176 eritrosit, 2 lökosit saptandı. Hepatit A, B ve C belirteçlerinin tümü negatif, EBV IgM, CMV IgM ve antiHIV negatif idi. Abdomen USG; normal olarak değerlendirildi. Renal USG; sağ böbrek boyut ve parankim kalınlığı normal parankim ekosu grade 2-3 artmış, sol böbrek; boyut ve parankim kalınlığı, normal, parankim ekosu: grade 1-2 artmış idi. EKG; normal sinüs ritmi idi. Bitkisel çay kullanım öyküsü yoktu.

Klinik ve laboratuvar incelemeleri doğrultusunda hastada antihiperlipidemik ilaç kullanımına bağlı rabdomiyoliz nedenli akut böbrek yetmezliği düşünülerek yatırıldı. Antihiperlipidemik ilaçları kesildi, intravenöz (İV) yolla hidrasyon, idrarı alkalize etmek amacıyla HCO₃ infüzyonu ve hemodiyaliz tedavisi başlandı. İzleminde böbrek fonksiyonları düzelen hasta taburcu edildi (Tablo 1).

Olgu 2

58 yaşında bayan hasta, son günlerde giderek artan yaygın vücut ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile acil servisimize başvurdu. Özgeçmişinde Tip 2 DM tanısı mevcuttu ve hiperlipidemi nedeniyle son 1 aydır atrovastatin 20 mg 1x1 ve fenofibrat 200 mg 2x1 kullanım öyküsü vardı. Fizik muayenesinde obez görünüm dışında patoloji saptanmadı.

Başvuru laboratuvar değerleri; ALT: 902 IU/L (14-54), AST: 400 IU/L (15-41), LDH: 700 IU/L, CPK: 9657 IU/L, ALP: 57 IU/L, GGT: 24 IU/L, T.BİL: 1,2 mg/dl, BUN: 56 mg/dL, kreatinin: 3,1 mg/dL, Na: 132 mEq/L, K: 6,3 mg/dL, TG: 307 mg/dL, kol: 134 mg/dL, HDLc: 10 mg/dL, LDLc: 63 mg/dl idi. Hemogram değerleri normal sınırlarda idi. Tiroid fonksiyon testleri normal ve otoantikörler (antiTPO, ANA, antidsDNA, anti Jo-1) negatif idi. Tam idrar analizinde; renk: kahverengi, dansite: 1004, keton, protein ve

glikoz: negatif, mikroskopide; 3 eritrosit, 2 lökosit vardı ve kan gazı analizi normal idi Hepatit A, B ve C belirteçlerinin tümü negatif, EBV IgM, CMV IgM ve antiHIV negatif idi. Abdominal USG normal, renal USG'de böbrek boyut ve parankim kalınlıkları normal, ekojeniteleri grade 1 olarak artmış rapor edildi. EKG; normal sinüs ritmi idi. Bitkisel çay kullanım öyküsü yoktu.

Hasta, klinik ve laboratuvar değerleri doğrultusunda antihiperlipidemik ilaç kullanımına bağlı rabdomyoliz sonucu oluşan ABY düşünülerek yatırıldı. Antihiperlipidemik ilaçları kesilen ve İV hidrasyon, idrarı alkalize etmek amacıyla HCO₃ infüzyonu başlandı. İzleminde renal fonksiyonları tamamen düzelen hasta taburcu edildi (Tablo 1).

Tablo1. Olguların bazı laboratuvar değerlerinin seyri.

	CK (IU/L)		Kreatinin(mg/dL)		ALT(IU/L)		AST(IU/L)		LDH(IU/L)	
	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 1	Olgu 2
1.gün	++*	9678	3,2	1,9	264	400	858	902	1159	1114
3.gün	30848	3311	6,6	1,8	291	363	818	588	1700	674
7.gün	16093	1571	8,4	1,7	297	293	480	297	1607	700
10.gün	1808	1169	6,4	1,3	194	176	115	157	1274	685
15.gün	198	157	4,8	1,2	96	143	34	44	1011	549
21.gün	66	90	1,3	0,8	56	19	36	16	290	176

*Cihazın okuma sınırının çok üzerindedir.

Tartışma

Miyopati, statin tedavisinde doza bağımlı olarak, oldukça nadir (% 0,1- 5) rastlanan, asemptomatik seyredilen ve ilaca devam edildiğinde rabdomyoliz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek ciddi bir yan etkidir. Rabdomyoliz normalin üst sınırının 10 katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve birlikte kas bulgularının olduğu ciddi miyopati olarak tanımlanabilir [11, 12]. Olgularımızda kreatin kinaz değerleri, ilk olguda ölçülemeyecek kadar çok yüksek, diğer olguda ise 9657 IU/L ölçüldü ve birlikte yoğun kas ağrısı ve kuvvetsizlik söz konusuydu. Ayrıca hastaların geçmiş aylarda çeşitli sağlık merkezlerinde yaptırmış olduğu lipid profilleri ve sağlık karnelerinden geçmişe yönelik kullandığı ilaçlar incelendiğinde; gereksiz ve yüksek dozlarda statin kullanımının yanı sıra fibrat kombinasyonunun da gereksiz olduğu tesbit edildi.

Rabdomyolizin başlıca nedenleri; ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, kas travması, hipertermi, elektrolit dengesizlikleri, kas enzim defektleri, alkol ve kokain kullanımındır. Batı ülkelerinde en sık neden ilaçlar iken, gelişmekte olan ülkelerde başlıca neden travmalardır [13]. Rabdomyolizin kolaylaştırıcı faktörler; ileri yaş, aşırı alkol alımı, enfeksiyonlar, diyabet, hipotroidi, travma ve fibratların (özellikle gemfibrozil) statin, makrolid grubu antibiyotikler, antifungaller, verapamil, amiodaron, siklosporin, nikotinik asit gibi ilaçlarla birlikte kullanımındır [5-9]. Graham ve ark. 252,460 lipid düşürücü tedavi alan hastada yaptıkları çalışmada; statin monoterapisine bağlı rabdomyoliz insidansının ortalama yıllık her 10,000 kişi başına 0,44, fibrat monoterapisi için 2,82, statin ve fibrat kombine tedavisi için 5,98 olduğunu ve özellikle şeker hastalığı olan yaşlı hastalarda insidansın daha da arttığını bildirmişlerdir [8]. Bu çalışmada belirtildiği gibi artmış risk faktörleri arasında; bizim iki olgumuzda da statin ile fenofibratın kombine kullanımı ve tip 2 DM mevcut idi.

Statinlerin hangi mekanizma ile miyopati yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Kabul gören mekanizmalardan biri; statinlerin hücre içi enerji komponenti olan ubiquinonun sentezini bozarak, kas hücresinin mitokondrisindeki ubiquinon sentezini azalttığı ve böylece normal hücre solunumunu bozarak rabdomyolize neden olduğudur [14-16]. Statinlerin sitokrom P-450 hepatik enzim sistemi ile metabolize edilen diğer bazı ilaçlarla birlikte alınması miyopati riskini arttırdığından, bu enzim sistemi ile statin etkileşiminin miyopati ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kas hasarı sonrası oluşan miyogloblin nefrotoksiktir. Kas hücrelerinden salınan büyük miktardaki miyogloblin glomerullardan

filtre olur ve renal tübüllerden geri emilerek direkt renal hasara yol açar. Miyogloblin ayrıca renal tubuler obstruksiyon ile de renal hasara neden olmaktadır [17]. Miyogloblin rabdomiyoliz olgularında idrarının koyu renginden de sorumludur.

Sonuç olarak; statin ve fibrat türevi ilaçların kullanımının yaygınlaştığı günümüzde, potansiyel ve ölümcül olabilen yan etkilerinden dolayı, bu grup ilaçları kullanırken kesin endikasyonlarıyla kullanılmasına özen gösterilmesi, hastaların yan etkiler konusunda bilinçlendirilmesi, rabdomiyolizi kolaylaştırıcı faktörler yönünden değerlendirilmesi ve ilaçları kullanma sürecinde sıkı takip edilmesi gerektiği görüşündeyiz.

Kaynaklar

- 1- Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377-85.
- 2- Haas CE , Magram Y , Mishra A, Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 538-42.
- 3- Rodriguez ML, Mora C, Navaro JF, Cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 598.
- 4- Aydın Unal, Edip Torun, Murat Hayri Sipahioglu, Bulent Tokgoz, Mehmet Gungor Kaya, Oktay Oymak, Cengiz Utas. Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. *Inter Med* 2008; 47: 1017-19.
- 5- Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, Blough D, Stergachis A, Chan KA, Platt R, Shatin D. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16: 352-8.
- 6- Ireland JH, Eggert CH, Arendt CJ, Williams AW. Rhabdomyolysis with cardiac involvement and acute renal failure in a patient taking rosuvastatin and fenofibrate. *Ann Intern Med* 2005; 142: 949-50.
- 7- Kursat S, Alici T, Colak HB. A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism. *Clin Nephrol* 2005; 64: 391-3.
- 8- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.
- 9- Antos KA, Williams CD, Baker SK, Philip PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 2006; 119: 400-9.
- 10- Polderman KH. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1030-3.
- 11- Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16.876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007; 107: 433-43.
- 12- ACC/AHA/NHLBI "Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins" *Circulation* 2002; 106: 1024.
- 13- Vanholder M, Sever MS, Ereke E, Lameire N, Acute renal failure related to crush syndrome: Towards an era of seismo nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 517-21.
- 14- Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK, HMG CoA reductase inhibitor-induced myotoxicity; pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecularweight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145: 99-110.
- 15- Gadbut AP, Caruso AP, Galper JB. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cells to lovastatin and pravastatin. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2397-402.
- 16- Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, Himberg JJ The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851-4.
- 17- Rosenson RS: Current overview of statin induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116: 408-16.