



Akut Böbrek Yetmezliğinin Nadir Bir Sebebi: Fenofibrata Bağlı Rabdomiyoliz

A Rare Cause of Acute Renal Failure: Fenofibrate-Induced Rhabdomyolysis

Ferhat İçme¹, Tuğba Temrel¹, Havva Şahin Kavaklı¹, Yücel Yüzbaşıoğlu¹, Gülhan Kurtoğlu Çelik¹, Zeynep Saral Öztürk¹

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis; ANKARA

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (4):800-804.

ÖZET

Fibratlar, dislipidemi ve hipertrigliseridemi tedavisinde sık kullanılan, fibrik asit türevi geniş spektrumlu bir ilaç grubudur. Yan etkileri sıklıkla çizgili kaslar, böbrek ve karaciğer ile ilgilidir. Çizgili kas harabiyetiyle meydana gelen rabdomiyoliz bu yan etkilerin potansiyel olarak en ölümcül olanıdır. Literatürde fenofibrat ve statinlerin kombine kullanılmasına bağlı gelişen rabdomiyoliz vakaları olmasına rağmen tek başına fenofibratin sebep olduğu rabdomiyoliz nadirdir. Bu yazıda akut böbrek hasarlanması tespit ettiğimiz hastada ilaç sorgulamasının öneminin vurgulanması ve fenofibrat kullanımına bağlı gelişen rabdomiyolizin yönetiminin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır..

Anahtar Kelimeler: Fenofibrat; rabdomiyoliz; akut böbrek yetmezliği.

ABSTRACT

Fibrates are derivative of fibric acid and broad spectrum drugs which are commonly used in the treatment of dyslipidemia and hypertriglyceridemia. Side effects are often related with striated muscles, kidney and liver. Rhabdomyolysis developing with striated muscle destruction is potentially the most lethal of these side effects. Although several cases of rhabdomyolysis have been reported due to the combination of statin and fenofibrate, fenofibrate alone rarely causes rhabdomyolysis. The purposes of this paper are to present a patient whom we diagnosed with acute renal injury due to use of fenofibrate in order to emphasize the importance of questioning drugs which have been used, and to review management of rhabdomyolysis due to fenofibrate use.

Key Words: Fenofibrate; rhabdomyolysis; acute renal failure

GİRİŞ

Fibratlar, dislipidemi ve hipertrigliseridemi tedavisinde sık kullanılan, fibrik asit türevi geniş spektrumlu bir ilaç grubudur. Tek başlarına kullanılabilirler gibi statin türevi ilaçlarla kombine olarak ta kullanılabilirler. Yan etkileri sıklıkla çizgili kaslar, böbrek ve karaciğer ile ilgilidir.¹ Çizgili kas hücrelerinin hasara uğraması ve bunun ardından hücre içi elemanların sistemik dolaşıma geçmesi sonucu meydana gelen rabdomiyoliz, bu yan etkilerin potansiyel olarak en ölümcül olanıdır¹.

Kalp ve beyin hasarlanması olmaksızın normalin üst değerinin 5 katı ve daha fazla üstündeki CK değerleri rabdomiyoliz olarak kabul edilmektedir². Rabdomiyolize bağlı gelişen akut böbrek yetmezliğinin patogenezi ise tam olarak açıklanamamıştır. Fakat hem pigmentlerinin neden olduğu tübül içi tıkanma, tübüllerdeki hücre hasarı ve sıvı eksikliğine bağlı gelişen böbrek iskemisi suçlanan mekanizmalar arasındadır^{3,4}. Literatürde antihiperlipidemik ilaçların kombine kullanımına bağlı rabdomiyoliz gelişimini bildiren çalışmalar mevcut olmasına rağmen tek başına fenofibratlara

bağlı gelişen ve diyaliz gerektirecek kadar ciddi olan vakaların sayısı fazla değildir^{5,6,7,8}.

Bu yazıda akut böbrek yetmezliği tespit ettiğimiz hastada ilaç sorgulamasının önemini vurgulamayı ve fenofibrat kullanımına bağlı gelişen rabdomiyolizin yönetimini gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU

Elli sekiz yaşında bayan hasta karın ağrısı, bel ağrısı ve halsizlik şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın yapılan fizik bakısında bilinç açık halsiz ve toksik görünümde, tansiyon arteriyel: 190/90 mm/Hg, vücut ısısı: 36.8 °C, nabız: 90 vuru/dk, diğer fizik bakı bulguları normaldi. Çekilen elektrokardiyografi normal sinüs ritmindeydi. Yapılan ilk laboratuvar incelemesinde; beyaz küre sayısı (WBC): 14.5 K/uL, glukoz: 257 mg/dl, üre: 101 mg/dl, kreatinin (Cr): 2.51 mg/dl, aspartat aminotransferaz (AST): 2369 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 394 U/L, potasyum (K⁺): 5.6 mmol/L olarak tespit edildi. Kan gazı analizleri normaldi. Spot idrarda 4 pozitif hemoglobin mevcuttu. Hasta alınan ilk öyküsünde bildiği herhangi bir hastalığının olmadığını söylemişti. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğunun etiyojisi açısından hastadan daha detaylı öykü alınıp laboratuvar parametreleri genişletildi.

Hastanın öyküsü tekrar alındığında iki hafta önce tespit edilen kolesterol yüksekliği için fenofibrat içeren bir ilaç başlandığı ve son iki gündür idrar miktarının azaldığı öğrenildi. Hastanın ara sıra kullandığı ağrı kesici ilaçlar dışında başka bir ilaç alım öyküsü yoktu. Laboratuvar sonuçlarında kreatin kinaz (CK): 75346 U/L, LDH: 3035 U/L Myoglobin: 3000 ng/ml, PT:11.8 sn, INR:0.89, total protein:7.9 g/dl, albümin:4.3 g/dl

total bilirubin:0.37 mg/dl, fosfor: 5.4 mg/dl, sedimentasyon 1mm/saat, viral hepatit markırları ve brusella negatif idi. Tüm batin ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Mevcut bulgularla hastada fenofibrat kullanımının yol açtığı rabdomiyoliz ve RIFLE sınıflamasına göre⁹ akut böbrek hasarlanması düşünüldü. Fenofibrat tedavisi kesildi. Hastaya 10 µg/dk gliserol trinitrat infüzyonu başlandı. Santral venöz katateri takıldı ve santral venöz basıncı (CVP) 1cm/H₂O olarak ölçüldü. Kontrollü olarak %0,9 NaCl infüzyonuna başlandı. Mesane sondası takılarak saatlik idrar takibi yapıldı. İdrar alkalinizasyonu için 1 L %0,9 NaCl'ün içine 44 mEq sodyum bikarbonat (NaHCO₃) ilave edilerek NaHCO₃ infüzyonuna başlandı. Sıvı replasmanı sağlandıktan sonra diüretik tedavi eklendi. Elektrolitler ve böbrek fonksiyon testleri takip edildi. Hastanın acil servisteki takiplerinin 24. saatinden sonra saatlik idrar çıkışının olmaması ve üre: 117 mg/dl, Cr: 2.98 mg/dl, K⁺: 6.8 mmol/L olarak ölçülmesi üzerine acil hemodiyalize alındı. Hasta dahiliye kliniğine devredildi. Dahiliye servisinde aldığı çıkardığı takibine ve CVP ölçümlerine göre sıvı tedavisine devam edildi. Haşimato hipotroidisi (FT3:3.22 pg/ml, FT4:0.18 ng/ml, TSH:15.06 uIU/ml, TPO:600IU/ml) tespit edilen hastaya levotiroksin sodyum 25 µgr başlandı. Hastanın acil serviste yapılan diyalizinden sonrada üre, Cr ve CK değerlerinin yükselmeye devam etmesi sebebiyle (Tablo 1) nefroloji kliniği tarafından yatışının 1, 2, 5, ve 8. günlerinde tekrar diyalize alındı ve toplamda 1 ay haftada 2 gün geçici diyaliz önerilerek yatışının 10. günü taburcu edildi. Birinci ayın sonunda üre:68 mg/dl Cr:1.3 mg/dl CK:133 U/L olan hasta diyaliz programından çıkarıldı.

Tablo 1. Biyokimyasal testlerin günlük izlem çizelgesi

	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	CK (U/L)	Myoglobin (ng/ml)	K ⁺ (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
Baş vuru*	101	2.51	75346	3000	5.6	394	2369
1. gün*	115	3	99818	3000	5.1	457	2461
2. gün*	129	3.83	68039	3000	4.7	353	1337
3. gün	117	3.8	20015	3000	4.1	304	967
4. gün	172	5.3	13513	1835	4.6	256	557
5. gün*	193	6.5	5559	942	4	203	270
6. gün	137	4.8	3115	675	4.6	161	138
7. gün	153	5.4	1719	326	3.9	123	79
8. gün*	188	5.9	1120	208	4.5	97	52
9. gün	164	5.6	526	111	4.2	69	34
10. gün	179	6.11	284	74.4	4.6	57	35
Birinci aydaki kontrol	68	1.3	133				

Normal değerler: üre:10-48.5 mg/dl, Cr: 0.5-1.2 mg/dl, Myoglobin:0-58 ng/ml, CK: 26-192 U/L, K⁺: 3.5-5.1 mmol/L ALT: 0-33 U/L, AST: 0-33U/L, LDH:210-425 U/L, FT3: 1.8-4.6pg/ml, FT4: 0.9-1.7 ng/ml, TSH: 0.27-4.2 uIU/ml , TPO: 0-5.61IU/ml

*Diyalize alındı

TARTIŞMA

Yetişkinlerde rabdomiyolizin en sık sebepleri alkol ve ilaç kötüye kullanımındır. Bunu ilaçlar, kas hastalıkları, travma, nöroleptik malign sendrom, nöbetler, enfeksiyon, hareketsizlik, aşırı fiziksel aktivite ve sıcağa bağlı hastalıklar takip etmektedir¹⁰. İlaçlardan fibratların kullanımı nadiren rabdomiyolize sebep olmaktadır⁴. Antilipidemik tedavi alan 252460 hasta ile yapılan bir çalışmada fibrat monoterapisine bağlı rabdomiyoliz insidansının her yıl ortalama 10000 kişide 2.82 olduğu, bayan, diyabetik ve yaşlı hastalarda insidansın daha da arttığı bildirilmiştir¹¹. Ayrıca hipotroidi de rabdomiyolizin nadir nedenlerinden biridir ve genellikle hafif orta derecede rabdomiyolize sebep olur. Hastamızın elli sekiz yaşında ve bayan olması dışında risk faktörleri yoktu. Biz hastanın kullandığı fenofibratin hipotroidiyle birlikte rabdomiyolizi daha da kötüleştirmiş olabileceğini düşünüyoruz.

Rabdomiyolizin en önemli komplikasyonları, akut böbrek yetmezliği, metabolik bozukluklar, dissemine intravasküler koagülasyon ve mekanik komplikasyonlar (kompartman sendromu, periferik nöropati)'dir.⁹ Metabolik bozukluklardan akut dönemde hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperürisemiye, geç dönemde hipofosfatemi ve hiperkalsemiye sık rastlanır⁹. Hastamızda başlangıçta böbrek hasarlanması ve ciddi karaciğer enzim yükselmesi mevcuttu. Potasyum normalin hafif üstündeydi. İlk 24 saatlik takipte böbrek fonksiyonlarında ve potasyum seviyelerinde diyalizi gerektirecek kadar belirgin yükselme tespit edildi.

Hepatosit zedelenmesi ve ölümünü gösteren ALT ve AST, hepatosit sentez fonksiyonunu gösteren PT ve albümin, hepatositlerin katabolik aktivitesini gösteren direk ve indirek bilirubin hepatobiliyer hastalıkların spesifik laboratuvar bulgularıdır¹². Hastamızda AST'nin yaklaşık 80 kat,

ALT'nin yaklaşık 10 kat artmasına rağmen, PT, INR, albümin ve bilirübin gibi karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olan testler artmamıştı. Bu yüzden hastada hepatobilier hastalık düşünmedik ve AST ve ALT artışını rabdomiyolize bağlı kas yıkımına bağladık.

Rabdomiyolizin tedavisinde ilk ve en önemli basamak ilk 24-72 saat agresif sıvı verilmesidir⁹. Bunun dışında yararlı olduğunu gösteren prospektif kontrollü çalışma olmamasına rağmen¹³, böbrek yetmezliğinin gelişmesini önlemek için idrar pH'sı 6.5 olana kadar 1 litre % 0.9 NaCl içine 44-88 mEq NaHCO₃ ekleyip 100 cc/h başlanmasını ve diüretiklerle forse diürezi öneren çalışmalarda mevcuttur¹⁴. Bu tedavilere rağmen böbrek yetmezliği gelişen hastalara hemodiyaliz uygulanabilir. Bizde hastamızda rabdomiyoliz tanısını koyar koymaz CVP katateri taktık ve CVP düzeline kadar agresif sıvı tedavisine devam ettik. Ayrıca CVP düzeldikten sonra diüretik tedavi başlayıp idrar alkalinizasyonu amacıyla bikarbonat verdik. Fakat bu tedaviler yeterli olmayınca hastayı hemodiyalize aldık. Yaptığımız sıvı resüsitasyonunun yanında idrar alkalinizasyonu ve forse diürezin hastayı böbrek yetmezliğinden koruyamamasının tedavinin etkisiz olmasından kaynaklanabileceği gibi, hastanın acil servise başvuru anındaki CK ve myoglobin değerlerinin çok yüksek olmasına bağlıda gelişmiş olabileceği düşüncesindeyiz.

SONUÇ

Fibrat türevi ilaçlar reçete edilirken gerekli endikasyonlarda kullanılmalı, oluşabilecek yan etkiler iyi bilinmeli ve kullanıldıkları sürece karaciğer ve böbrek fonksiyonlarıyla kas enzimleri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca özellikle acil servislerde çalışan her doktor da risk faktörleri olan her hastada bazen tek bir ilaç öyküsünün bile tanı koyulmasında yeterli olabileceğini bilerek tam ve eksiksiz öykü almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Melli G, Chaundry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis ; an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84:377-85.
2. Counselman FL, Lo MB. Rhabdomyolysis. In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*. 7th ed: 622-24. New York: McGraw-Hill. 2010.
3. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*. 1996; 49:314-26.
4. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med*. 1991; 324:1417-22.
5. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007; 99:3-18.
6. Clouatre Y, Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Fenofibrate induced rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:1047-48.
7. Ünal A, Sipahioğlu MH, Tokgöz B, Akçakaya M, Coşkun R, Oymak O, ve ark. Antihiperlipidemik Tedavi Sonrası Gelişen Rabdomiyoliz: Üç Olgu Sunumu. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2009;1-4.
8. Ünal A, Sipahioğlu MH, Tokgöz B, Akçakaya M, Coşkun R, Oymak O, ve ark. Fenofibrate-Induced Acute Renal Failure Due to Massive Rhabdomyolysis after Coadministration of Statin in Two Patients. *Inter Med*. 2008; 47:1017-19.
9. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Meta RL, Palavsky S. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: 204.
10. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine*. 2005; 84:377-85.
11. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid lowering drugs. *JAMA*. 2004; 292:2585-90.
12. O'Mara SR, Gebreyes K. Hepatic disorders, Joundice and hepatic failure. In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*. 7th ed. New York: McGraw-Hill. 2010; 566-74.
13. Kellum JA, Cerda J, Kaplan LJ. Fluids for prevention and management of acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008; 31:96-110.
14. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. *J Emerg Med*. 2000;19: 51-6.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Ferhat İçme
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Servis
ANKARA
e-mail: ferhaticme@gmail.com

geliş tarihi/received :24.09.2012
kabul tarihi/accepted:07.12.2012