



İlacı Bağlı Rabdomiyoliz: Statin

Drug-Induced Rhabdomyolysis: Statin

Fahriye Naz ERDİL, Serdar ÖZDEMİR, Serkan Emre EROĞLU

FNE: 0000-0001-8669-1188 SÖ: 0000-0002-6186-6110 SEE: 0000-0002-3183-3713

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abstract

Statins are among the drugs of choice in the first-line treatment of hyperlipidemia. Rhabdomyolysis, a well-known side effect of statin therapy, is a syndrome of muscle cell necrosis and releasing cell contents into the intravenous area. Patients consult with myalgia muscle weakness and dark-colored urine complaints. It is known that advanced age, diabetes, hypothyroidism, polypharmacy, and renal failure increase the risk of statin-associated rhabdomyolysis. By starting treatment, drug interactions of statins should be taken into consideration in patients with hyperlipidemia, co-morbidities, and multiple drug use. The following report aims to draw attention to statin-induced rhabdomyolysis and possible triggers for this side effect by presenting a case with a history of atorvastatin, quetiapine, and alprazolam use.

Keywords: statin, rhabdomyolysis, emergency services

Öz

Statinler hiperlipidemi tedavisinde ilk basamakta tercih edilen ilaçlardır. Statin tedavisinin iyi bilinen bir yan etkisi olan rabdomiyoliz kas hücrelerinde nekroz ve hücre içeriğinin intravenöz alana salınması ile oluşan bir sendromdur. Hastalar miyalji kas güçsüzlüğü koyu renkli idrar yapma şikâyetleri ile başvururlar. İleri yaş, diyabet, hipotiroidizm, polifarmasi ve böbrek yetmezliğinin statin ilişkili rabdomiyoliz riskini artırdığı bilinmektedir. Tedaviye başlarken ek hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda statinlerin ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olgu sunumunda atorvastatin, ketiapin ve alprazolam kullanım öyküsü olan olgu üzerinden, statinin indüklediği rabdomiyoliz ve bu yan etkinin görülmesindeki olası tetikleyicilere dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: statin, rabdomiyoliz, acil servis

GİRİŞ

Rabdomiyoliz kas hücrelerinde nekroz ve hücre içeriğinin intravenöz alana salınması ile oluşan bir sendromdur. Hastalar kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, koyu renkli idrar yapma şikâyeti ile başvurabilirler. İleri yaş, hipotiroidizm, polifarmasi ve böbrek yetmezliği rabdomiyoliz riskini artırır (1-4).

Statinler hiperlipidemi tedavisinde ilk basamakta tercih edilen ilaçlardır (5). Statin tedavisinin iyi bilinen bir yan etkisi olan rabdomiyoliz kas hücrelerinde nekroz ve hücre içeriğinin intravenöz alana salınması ile oluşan bir sendromdur. Hastalar miyalji, kas güçsüzlüğü koyu renkli idrar yapma şikâyetleri ile başvururlar. İleri yaş, diyabet, hipotiroidizm, polifarmasi ve böbrek yetmezliğinin statinle ilişkili rabdomiyoliz riskini artırdığı bilinmektedir (2-5). Hiperlipidemik hastada tedaviye başlarken ek hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımı mevcutsa statinlerin ilaç etkileşimleri göz önünde bu-

lundurulmalıdır (5,6). Bu olgu sunumunda statinin indüklediği rabdomiyoliz ve bu yan etkinin görülmesindeki olası tetikleyicilere dikkat çekmek amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Kırk bir yaşında kadın hasta bir haftadır her iki bacağında ağrı ve güçsüzlük şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinde alkol kullanımı, aşırı doz ilaç alımı, travma veya ağır egzersiz öyküsü yoktu. Özgeçmişinde koroner arter hastalığı, yaygın anksiyete bozukluğu ve hiperlipidemi mevcuttu. Hasta her gün asetilsalisilik asit 100 mg, ketiapin 300 mg, 0,5 mg alprazolam ve atorvastatin 20 mg kullanmaktaydı. Başvurusunda tansiyon arteriyel 125/85 mmHg, ateş 36,6 °C, kalp atım hızı 80 atım/dakika olarak bulundu. Fizik muayenesinde her iki alt ekstremitesinde kas gücü tam, duyu ve motor defisiti yoktu. Diğer sistem muayenelerinde patoloji yoktu. Yapılan tetkiklerinde hemoglobin 13,1 gr/





dl, beyaz küre 10,6 bin/ul, trombosit 252 bin/ul, alannin transferaz 229 U/L, aspartat transferaz 773 U/L, alkalin fosfataz 72 U/L, Gama glutamil transferaz 23 U/L, laktat dehidrogenaz 1016 U/L, Sodyum 138 mEq/L, Kalsiyum 9.16 mEq/L, potasyum 5,7 mEq/L, kan üre azotu 14,98 mg /dL, kreatinin 0,69 mg /dl asit 2.8 mg/dL, C-reaktif protein 0,2 mg/dL, kreatin kinaz (CK) 56377 U /L, kan gazı parametreleri normal sınırlarda bulundu. İdrar tetkikinde idrar rengi açık sarı berraktı, eritrosit görülmedi. Yapılan spesifik an-

tikor testleri ve diğer tetkik sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaya statinle ilişkili rabdomiyoliz tanısı ile intravenöz sıvı tedavisine başlandı. Atorvastatin tedavisi kesildi. Takibinde idrar miktarında azalma olmadı, asidemi gelişmedi, böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı ve şikâyetleri azaldı. Tedavisinin dördüncü gününde CK 88 U/L ye geriledi. Bir daha statin grubu ilaç kullanmaması gerektiği anlatılarak taburcu edildi.

Tablo 1. Hastanın Hastane Yatışı Sırasında Yapılan Spesifik Antikor Testlerinin ve Diğer Tetkiklerin Sonuçları

Testin adı	Test sonucu	Beklenen değer
HBsAg	0,14 S/CO	0,00-0,99 S/CO
Anti-HAV Ig M	0,5 S/CO	0,00-0,79 S/CO
Anti-HCV	0,06 S/CO	0,00-0,99 S/CO
Anti-HIV	0,09 S/CO	0,00-0,99 S/CO
Ferritin	23,40 ng/mL	5-204 ng/mL
Vitamin B12	157 pg/mL	187-883 pg/mL
Folat	4,3 ng/mL	3-20 ng/mL
TSH	2,15 uIU/mL	0,35-4,94 uIU/mL
T3	2,87 pg/mL	1,71-3,71 pg/mL
Sedimentasyon	11 mm/saat	0-20 mm/saat
Anti beta-2 glikoprotein 1 IgG	Negatif	
Anti beta-2 glikoprotein 1 IgM	Negatif	
Anti ds DNA	Negatif	
Anti kardiyolipin IgG	Negatif	
Anti kardiyolipin IgM	Negatif	
Anti trombin-3 aktivitesi	Negatif	
HLA B27	Negatif	
Anti nötrofilik stoplazmik antikor	Negatif	
Anti mitokondriyal antikor	Negatif	
Anti nükleer antikor	Negatif	
Anti düz kas antikor	Negatif	
Cyclic citrullinated peptide	< 0,5 U/mL	0-5 U/mL
Anti scl 70	Negatif	
Romatoid faktör	<1 IU/mL	0-30 IU/mL
Kompleman 3	101 mg /dL	83-193 md/dL
Kompleman 4	21,2 mg /dL	15-57 mg /dL
Troponin	0,002 ng/mL	<0,0262 ng /mL
Protrombin zamanı (INR)	0,96	0,8-1,3
Aktif parsiyel tromboplastin zamanı	29,6 sn	25-40 sn

TARTIŞMA

Olgu sunumuzda 41 yaşında özgeçmişinde ketiapin ve alprazolam kullanım öyküsü olan vakamız CK yüksekliği ile prezente oldu. Rabdomiyoliz düşünülen hastanın, malign nöroleptik sendrom tanısı için eşlik eden bulgusu olmaması nedeni ile etyolojisinin atorvastatin kullanımı olduğu düşünüldü. Statin türevi ilacın kullanımının durdurulması ile klinik ve laboratuvar olarak tam iyileşme görüldü.

Artan küresel dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık insidansı nedeniyle, kolesterol düşürücü ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sonuçta rabdomiyoliz gibi ciddi yan etkilerin görülme sıklığının artmasına yol açacaktır. Kanada'da statinlere yapılan perakende harcamalar 1998'de 0,5 milyar dolardan 2007'de 1,9 milyar dolara yükselmiş ve dönemin en hızlı büyüyen terapötik ilaç sınıfı olduğu bildirilmiştir. Bir derlemede, 1999 ile 2013 yılları arasında yayınlanan ve genel ölüm oranının %15 olduğu bildirilen toplam 112 statin kaynaklı rabdomiyoliz vakası belirlenmiştir. Rabdomiyoliz en sık erkeklerde ve 45 yaş üstünde görülmektedir. Literatürde bildirilen statine bağlı rabdomiyoliz vakalarının çoğu, simvastatin ve atorvastatinin fibratlar veya fusidik asit gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanılması sonucu ortaya çıkmıştır (6). Rabdomiyolizi takiben kas gücü veya diğer fonksiyonel sonuçlar hakkında literatürde sınırlı bilgi mevcuttur. Ayrıca, ilaca bağlı gelişen bu rabdomiyoliz için uygulanan tedavilerin standart olmaması ve uzun vadeli fonksiyonel iyileşme ile ilgili bilgilerde bir boşluk olması mevcut literatürün kümülatif olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (7).

Statin tedavisinin ilk senesi içinde rabdomiyoliz gelişme riski daha fazladır. Lipid düşürücü tedavi alan çoğu hastada birden fazla ek hastalık ve çoklu ilaç kullanımı mevcuttur. Bu durum potansiyel yan etkileri artırmaktadır. Atorvastatin büyük çoğunlukla CYP3A4 enzimlerini ile metabolize olmaktadır. Bu enzimi inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanılması durumunda statinin metabolizmasını etkileyerek rabdomiyoliz görülme riski artabilir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışma, statin kaynaklı rabdomiyoliz vakalarının %50'den fazlasının ilaç etkileşimlerinden kaynaklandığını göstermiştir (6,7). Ketiapin gibi antipsikotik ilaçların nöroleptik malign sendrom yaparak CK'yı yükselttiği, miyalji, kas güçsüzlüğü, ateş gibi semptomlara neden olduğu bilinmektedir. Ketiapin intoksikasyonlarında veya tedavi dozunda kullanımı

esnasında bildirilmiş rabdomiyoliz vakaları mevcuttur (8). Hastanın kullandığı alprazolam yine CYP3A4 üzerinden metabolize olan bir diğer ilaçtır. Atorvastatinin metabolizmasını etkileyerek serum düzeylerini ve potansiyel yan etkilerini artırmış olabilir. İntramüsküler enjeksiyon kas hasarı yaparak CK seviyelerini yükseltebilmektedir. Statin kaynaklı otoimmün miyozit bu vakada akla gelebilecek ön tanılardan biridir. Bu vakada statinin kesilmesi ile CK seviyelerinde azalma olması ve hastanın şikâyetlerinin gerilemiş olması statinin indüklediği rabdomiyoliz tanısını desteklemektedir.

İlaç piyasasında altı statin üretilmektedir: pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin ve lovastatin. Yedinci bir statin ilacı olan serivastatin, yaklaşık 100 rabdomiyolize bağlı ölümle ilişkili olduğunun tespit edilmesinin ardından 2001 yılında üreticisi tarafından piyasadan çekilmiştir. Literatürde statinle ilişkili rabdomiyoliz vakaları en yaygın olarak sırasıyla 40 mg/gün ve 10 mg/gün dozlarında simvastatin ve atorvastatinle bildirilmiştir (9). 193.000'den fazla katılımcıyla yapılan bir çalışmada atorvastatin ve simvastatinin kardiyovasküler hastalıktan ikincil korunma için güvenli olduğu bildirildi; ciddi yan etki oranları %2 ve %3 idi (10). Bahsedilen çalışmanın konumuz ile ilgili en çarpıcı sonucu atorvastatin veya simvastatin ile ilaca bağlı rabdomiyoliz bildirilmiş olması idi. Bu sonuçları ilaçların küresel olarak kullanım ve doktorların reçete alışkanlıkları da göz önüne alındığında bu belirli statinlerin artmış rabdomiyoliz riski taşımasından ziyade, daha yaygın olarak reçete edildikleri için daha fazla sayıda vaka görülmüş olabilir.

Sonuç olarak; statinler reçete edilirken gelişebilecek ilaç etkileşimleri dikkatlice değerlendirilmeli, olası yan etkilerden rabdomiyoliz hakkında klinisyenler dikkatli olmalı, hastaları olası yan etkiler ve süreç hakkında bilgilendirmelidir.

Hasta onamı: Olgunun yayımlanması için hastadan yazılı onam alınmıştır.

Received/Geliş Tarihi: 17.05.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 30.06.2023

KAYNAKLAR

- Özdemir S, Ocal O, Aksel G. Evaluation of rhabdomyolysis patients who opted for emergency services. North Clin Istanbul. 2017 Oct 20;4(3):257-



261. doi: 10.14744/nci.2017.85619.
2. Altunok İ. Novel coronavirus infection and rhabdomyolysis. *J. Exp. Clin. Med.*. 2022; 39(2): 593-594.
 3. Ak R, Doganay F, Ozdemir S, Akoglu EU, Öztürk TC. Excessive cola-based drink consumption as a criminal for hypokalemia and rhabdomyolysis. *Marmara Med J.* 2016; 29(2): 121-123.
 4. Özdemir S. Re: A case of acute renal failure requiring emergency hemodialysis due to hypothermia-associated rhabdomyolysis. *J Surg Med.* 2022; 6(1): 82-83. Doi: 10.28982/josam.953596
 5. Yıldırım T, Ede H, Özdemir ZT, Börekçi E. Statine Bağlı Rabdomiyoliz: Olgu Sunumu. *Bozok Tıp Dergisi.* 2015; 5(2): 75-79.
 6. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can.* 2014 Spring;66(2):124-32. doi: 10.3138/ptc.2012-65.
 7. Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdulah R. A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug Healthc Patient Saf.* 2021 Nov 8;13:211-219.
 8. Eroğlu EÖ, Yıldız Mİ, Yazıcı MK. Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome Induced by Low Dose Quetiapine in a Patient Treated with Donepezil. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2021 Jun 3;58(2):166-168. doi: 10.29399/npa.27421.
 9. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2019 Dec 20;9(1):22. doi: 10.3390/jcm9010022.
 10. März W, Wollschläger H, Klein G, Neiss A, Wehling M. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE trial). *Am J Cardiol.* 1999 Jul 1;84(1):7-13. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00183-6.