

Hipotiroidi ve Fenofibrat Kullanımına Bağlı Rabdomiyoliz

Rhabdomyolysis Due to Hypothyroidism and Fenofibrate Use

Kenan ÇELİK*, Mehmet Ali ÇIKRIKÇIOĞLU*, Aykut ÖZMEN*, Cumali KARATOPRAK*, Ayşegül SAKİN**, Mehmet ZORLU*, Mustafa ÇAKIRCA*, Muharrem KISKAÇ*

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

ÖZ

Rabdomiyoliz iskelet kasının travmatik veya non-travmatik pek çok hastalıkları sonucunda görülen klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Rabdomiyolizin etiolojisinde; travma, iskemi, toksinler, ilaçlar, metabolik bozukluklar ve enfeksiyonlar yer almaktadır. Fenofibrat sık olarak diyabetik dislipidemide ve hipertrigliseridemide tek başına veya statinlerle kombinasyon hâlinde kullanılır. Tip 2 diabetes mellitusu (DM) ve hipotiroidisi olan, levotiroksin tedavisini son bir aydan beri bırakan ve fenofibrat kullanan hastada gelişen rabdomiyoliz olgusu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: rabdomiyoliz, hipotiroidi, fenofibrat

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a clinical and biochemical syndrome seen as an outcome of many traumatic or non-traumatic diseases of the skeletal muscle. The etiological factors of rhabdomyolysis are trauma, ischemia, toxins, drugs, metabolic disorders, and infections. Fenofibrate is commonly used alone or in combination with statins in hypertriglyceridemia and diabetic dyslipidemia. In this manuscript we presented a rhabdomyolysis patient with type 2 diabetes mellitus (DM) and hypothyroidism who was also using levothyroxine and fenofibrate, but discontinued levothyroxine treatment one month ago and continued taking fenofibrate.

Keywords: rhabdomyolysis, hypothyroidism, fenofibrate

GİRİŞ

Rabdomiyoliz; travma, iskemi, toksinler, ilaçlar, metabolik bozukluklar ve enfeksiyonlar gibi bir çok nedene bağlı iskelet kası hücrelerinin akut nekrozu sonucu, kas hücre içeriğinin dolaşıma sızmasıyla gelişen klinik ve biyokimyasal bir sendromdur ^(1,2) Hipotiroidi de myopati yapabilir. Bu miyopatide proksimal kas güçsüzlüğü, kaslarda katılık, kramplar, reflekslerde yavaşlama olur. Ağır hipotiroidide solunum kaslarında disfonksiyon sonucu hiperkapnik solunum yetmezliği gelişir ⁽³⁾. Fenofibratlar; fibrik asit türevidir ve sık olarak diyabetik dislipidemide ve hipertrigliseridemide tek başına veya statinlerle kombinasyon hâlinde kullanılır. Fenofibrat kullanımı sırasında hafif dispepsi yanı sıra nadiren hepatotoksite ve miyopati görülebilir, kas enzimleri ve transaminaz değerleri ile monitörize edilmeleri gerekir.

Ciddi böbrek yetmezliği veya önceden safra kesesi hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır ⁽⁴⁾. Bu makalemizde Tip 2 DM'si olan ve tiroidektomi operasyonu sonucu hipotiroidi geliştiği için 5 yıldır düzenli olarak levotiroksin kullanırken kendiliğinden bu ilacını son bir aydır bırakan ve hiperlipidemi için fenofibrat kullanan hastada gelişen rabdomiyoliz olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli iki yaşında kadın hasta, 10 gündür mevcut olan yaygın kas ağrısı, yürümede zorluk ve hâlsizlik, bulantı ve iştahsızlık yakınmalarıyla acilimize başvurdu. Hasta 10 yıldır tip 2 diyabetik, 10 yıldır hipertansif ve 5 yıl önce tiroidektomi geçirmiş. Bilinç açık, koopere, bitkin ve kısmen yatağa bağımlıydı. TA 130/70, nabız 80 aritmik, dispne yok, dk. solu-

Alındığı tarih: 05.09.2015

Kabul tarihi: 07.04.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kenan Çelik, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aksaray / İstanbul

e-posta: knn_clk@hotmail.com

num sayısı 16 idi. İkter, siyanoz, çomak parmak, ödem, assit, lenfadenomegali yoktu. Nörolojik muayenede kas gücü proksimal ve distalde 5/5 idi. Ayrıca sistemik nörolojik muayene normal bulundu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Akciğer grafisi normaldi. EKG'de atriyal fibrilasyon vardı. Hastanın idrar miktarında azalma yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; kreatinin 1,34 mg/dL (0,57-1,1), SGOT 1991 U/L (5-34), SGPT 643 U/L (0-55), LDH 2834 U/L (125-220), CK 39065 U/L (33-211), CK-MB 316,5 ng/ml (0-3,4), total kolesterol 228 mg/dl (<200), LDL-kolesterol 134 mg/dl (<130), trigliserid 137 mg/dl (50-150), HDL-kolesterol 58 mg/dl (35-70), CBC normal, CRP 0,65 mg/dl ve sedimentasyonu 5 mm/saat olarak saptandı. Tam idrar tahlilinde idrarda 1 pozitif hemoglobin, 2 pozitif lökosit, 2 pozitif protein, nitrit pozitif, dansite 1022, Ph: 6,5 idi. İdrar sedimentinde; 7 eritrosit, 16 lökosit, 16 yassı epitel, bol miktarda bakteri mevcuttu. Spot idrarda mikroalbumin miktarı 27,3 mg/L (<300 mg/L) idi. Tiroid fonksiyon testlerinde TSH 129,18 uIU/L (0.35-4.94), FT4 <5,15 pmol/L (9-19), FT3 <1,54 pmol/L (2,62-5,7) olarak saptandı. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), hepatit C virüs antikoru (anti-HCV), anti-HIV 1+2 negatif olarak saptandı. RF, ANA, Anti-ds DNA, Anti-ENA SsA (Ro) Antikoru, Anti-ENA SsB (La) Antikoru, Anti-ENA Sm Antikoru, Anti-ENA RNP/Sm Antikoru, Anti-ENA JO-1 Antikoru, Anti-Mi-2 antikoru negatif. Üst batin ultrasonografisi normaldi. Hastada ağır egzersiz veya travma öyküsü yoktu. Kullandığı ilaçlar evinden getirildi. Levotiroksini 5 yıldan beri kullanırken, 1 aydır kendiliğinden bıraktığı öğrenildi. Ayrıca fenofibrat 267 mg/gün, lisinopril-hidroklortiyazid 20/25 mg/gün, insülin aspart 3x12 Ü/gün, insülin glargine 20 Ü/gün. Bu anamnez ve laboratuvar bulguları ile hipotiroidizm ve fenofibrat kullanımına bağlı rabdomiyoliz ve karaciğer toksisitesi düşünüldü. Fenofibrat tedavisi kesilip levotiroksin tedavisi başlandı. İnsulin tedavisine devam edildi. Kreatinin, ALT, AST CK değerleri gittikçe düşerek 6 gün sonra normale döndü (CK 248 IU/L, SGOT 25 U/L, SGPT 24 U/L, kreatinin 0.78 mg/dl). Hâlsizlik, iştahsızlık, bulantı yakınmaları ve kas ağrıları kaybolan hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Rabdomiyoliz; kas nekrozu ve intrasellüler kas içe-

riğinin sistemik dolaşıma salınmasıyla karakterize bir sendromdur ⁽¹⁾. Klinik olarak ciddi kas ağrısı, güçsüzlük ve miyoglobüri ile prezente olurlar. En sık nedenleri, travma, iskemi, toksinler, ilaçlar, metabolik bozukluklar ve enfeksiyonlardır ^(1,2). Rabdomiyolizin en sık komplikasyonu oligürik veya nonoligürik akut böbrek yetmezliğidir ve hastaların %10-40'ında meydana gelir ⁽²⁾. Serum CK değerini yükselten kas travmaları, müsküler distrofiler, ağır egzersiz, miyokard infarktüsü, polimiyozit, rabdomiyoliz gibi olaylar arasında hipotiroidiye bağlı miyopati de yer almaktadır. Hipotiroidi hastalarında CK yüksekliğinin nedeni tam bilinmemekle birlikte, birkaç teori ileri sürülmektedir. Bunların başlıcaları; CK aktive edici varlığı, CK klirensinin azalması, ATP eksikliğinden dolayı kastan CK salınımının artması, karbonhidrat metabolizmasını bozulması ve hipotermi olarak sayılabilir ⁽⁵⁾. Rabdomiyoliz tanısında uygun kliniğin olması, idrar renginin koyulaşmasına ve hemoglobinin pozitif olmasına rağmen, idrarda sedimentinde eritrositin olmaması, CK seviyelerinin normalin en az 5 katı olması, LDH, AST, fosfor ve potasyum artışı, kalsiyumun azalması beklenir. En belirgin laboratuvar bulgusu kanda miyoglobin artışı ve miyoglobüridir. Ancak 6 saat içinde plazmadan temizlendiği için tanı değeri azdır ⁽⁶⁾. M. Şükri Sever'in yaptığı bir çalışmada ise, crush (ezilme) sendromuna bağlı rabdomiyoliz tanısında; kliniğin uygun olması, idrar incelemesinde rengin koyu kahve rengi olması ve miyoglobüri saptanması rabdomiyoliz tanısında çok yararlı ve pratik bir bulgudur, ancak tüm rabdomiyolizlerde miyoglobüri görülmeyebilir. Ayrıca, travmaya uğramış bir hastada, idrar renginin koyuluğu başka nedenlerle de ortaya çıkabilir. İdrar tahlilinde, sedimentte eritrosit bulunmaksızın, dipstik testi ile (+) reaksiyon miyoglobüriyi, hematüriyi (veya hemoglobüriyi) akla getirir, ama bu test ile sayılan 3 olasılık arasında ayırıcı tanı yapılamaz. Kan bulguları içinde (teorik olarak) rabdomiyoliz tanısını koymada en güvenilir test plazma miyoglobin düzeyinin artmasıdır; ancak, pratik uygulamada bu yöntem işe yaramaz, çünkü miyoglobinin metabolizması hızlıdır ve hasta başvurduğu zaman, çoğu kez kandaki düzeyi normale gelmiştir. Tanıda en pratik yöntem serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyinin (laboratuvar normalinin 5 katından daha fazla) artışıdır. Ayrıca AST, ALT, LDH artışı (ki bu enzimlerin artışının rabdomiyoliz tanısında üstünlüğü

olmadığı) ve akut böbrek yetmezliği nedeniyle kreatinin, fosfor, potasyum artışı ve kalsiyum azalması olabilir ⁽⁷⁾. Olgumuzda CK değerlerinin 39065 U/L U/L oluşu, AST, ALT, LDH, kreatinin değerlerinin yüksek oluşu rabdomiyoliz tanısını destekliyordu. Hastamızda mevcut yakınmalar 10 gündür olduğu, diğer laboratuvar bulguları rabdomiyolizi desteklediği ve miyogloblin 6 saat içinde plazmadan temizlendiği için kanda ve idrarda miyogloblin bakılmaya gerek duyulmadı.

Olguda bilinen hipotiroidi dışında fenofibrat kullanım öyküsü mevcuttu. Diyabet ve hipertansiyonu olmayan fenofibrat kullanımı sonucu rabdomiyoliz gelişen 76 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların 23'ü fenofibrat monoterapisi alıyordu. Diğer hastalar statinle veya fenofibratla etkileşime giren bir ilaçla kombineydi. Hastaların 16'sında kronik böbrek yetmezliği ve 6'sında ise hipotiroidi mevcuttu. Fenofibratın hangi mekanizma ile rabdomiyoliz yaptığı net bilinmiyordu ⁽⁸⁾. Bu çalışmada, gösterildiği gibi bizim olgumuzda da hipotiroidi yanında fenofibrat kullanımı rabdomiyolize sebep olabilir.

Olgumuzda AST ve ALT enzimleri çok yüksekti. AST'nin rabdomiyolizde yükselmesi doğal olmakla birlikte, ALT'nin de yüksek olması dikkat çekiciydi. Karaciğer enzim yüksekliği ile tiroid bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, hipertiroidi ve hipotiroidi de total bilirübin, AST ve ALT değerlerinde artış saptanmış ⁽⁹⁾. Rabdomiyolizin karaciğer enzimleri üzerine ilişkisini inceleyen retrospektif bir çalışmada, hastaların %93,1'inde AST artışı ve %75'inde ise ALT artışı mevcuttu ⁽¹⁰⁾. Olgumuzda bilirübin düzeylerinde artış yoktu, ancak AST yanında belirgin ALT yüksekliği vardı. Olasılıkla hem hipotiroidinin hem de fenofibratın hem de rabdomiyolizin karaciğer enzimleri üzerine etkisiyle AST'nin yanında ALT'de artmış olabilir. Fenofibrat toksisitesi dm, ileri yaş, hipotiroidi, kadın cinsiyet, hepatik renal yetersizlik, fazla alkol alımı, egzersiz, travma ve cerrahi ile artış göstermektedir ^(11,12). Fenofibrat atılımı genellikle renal yolla olmakta ve renal yetersizlik hariç birikim yapmamaktadır ^(13,14). Hastanın DM ve hipotiroidisinin olması, rabdomiyolize bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle fenofibrat atılımının azalmış ve bu nedenle de karaciğer toksisite oluşmuş olabilir. EKG, CK-MB değerlerinin ve troponin değerinin normal olması miyokard hastalığı

gını dışlatmıştır. Tiroid hormon tedavisi uygulanması ve fenofibrat tedavisinin kesilmesi ile kliniğin düzelmesi ve kas enzimlerinin normale dönmesi rabdomiyolizin hem hipotiroididen hem de kullandığı fenofibrat tedavisinden kaynaklandığını desteklemektedir. Klinik ve laboratuvar bulgularının fenofibratın kesilmesine ve tiroid hormon tedavisine yanıt vermesi nedeniyle kas biyopsisi ve Elektromiyografi (EMG) yapılmadı.

Sonuç olarak, antihiperlipidemik ilaçları reçete edecek hekimler rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği gibi potansiyel olarak ölümcül yan etkilerin bilincinde olmalıdırlar. Bu ilaçları kullanan olgularda böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile kas enzimlerini titizlikle takip etmelidirler. Ayrıca bu ilaçları kullanacak kişilerin rabdomiyolize eğilimi arttıran durumlar açısından ve olgumuzda olduğu gibi özellikle tiroid fonksiyon testleri açısından araştırılması gerekir. Olgu zaten tiroid hormonu replasman tedavisi alıyorsa bu tedaviyi kesmemesi için uyarılmalıdır. Ayrıca antihiperlipidemik ilaçların risklerinin ve yan etkilerinin semptom ve bulgularının anlatılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vanholder R, Sever MS, Erek E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-61.
2. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148:1553-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1988.00380070059015>
3. Özyılmaz E. Respiratory Failure. *Cukurova Medical Journal* 2014;39(3):428-42.
4. Yüksel H. Hiperlipidemide fibratlar. *Türkiye Klin Dahili Kardiyoloji Derg* 2006; 2:7.
5. Goldman J, Matz R, Mortimer R, Freeman R. High elevations of creatine phosphokinase in hypothyroidism. *JAMA* 1977;325-6.
6. Honda N. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int* 1983;23:888-98. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1983.112>
7. Sever MŞ. Crush (ezilme) Sendromu ve Marmara Depreinden Çıkarılan Dersler, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul: 2012
8. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:1169-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-009-0723-7>
9. Ajala MO, Ogunro PS, Fasanmade OA. Relationship between liver function tests and thyroid hormones in thyroid disorders. *Niger Postgrad Med J* 2013;20(3):

188-92.

- 10. Weibrecht K, Dayno M, Darling C, Bird SB.** Liver aminotransferases are elevated with rhabdomyolysis in the absence of significant liver injury. *J Med Toxicol* 2010;6(3):294-300.
<http://dx.doi.org/10.1007/s13181-010-0075-9>
- 11. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al.** Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.98.19.2088>
- 12. Hodel C.** Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett* 2002;128:159-68.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00010-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00010-3)
- 13. Dovignon J.** Fibrates: A review of important issues and recent findings. *Can J Cardiol* 1994;10(S):61B-71B.
- 14. Miller DB, Spence JD.** Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998;14:156-62.
<http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199834020-00003>