

# Statin Kullanımına Bağlı Rabdomiyolizde ECMO (Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu) Kullanımı

Mine Altınkaya Çavuş ©  
Şerife Bektaş ©  
Dilek Kazancı ©  
Sema Turan ©

## ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) in Rhabdomyolysis Due to Statin Use

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Finansal destek kullanılmamıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest.

**Funding:** Financial support is not used.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from the participants.

Cite as: Altınkaya Çavuş M, Bektaş Ş, Kazancı D, Turan S. Statin kullanımına bağlı rabdomiyolizde ECMO (Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu) kullanımı. GKDA Derg. 2019;25(1):68-71

### Öz

Altmış dokuz yaşında kadın hasta 3 yıldır atorvastatin kullanmaktadır. Gelişen rabdomiyoliz sonucu çoklu organ yetmezliği tedavisinde ECMO kullanılmıştır. Literatürde paylaşılan başarılı bir olguya rağmen, olgumuz mortal seyretmiştir.

**Anahtar kelimeler:** ECMO, rabdomiyoliz, statin

### ABSTRACT

A 69-year-old woman has been using atorvastatin for 3 years. ECMO was used in the treatment of multiple organ failure in developing rhabdomyolysis. Despite a successful case shared in the literature, our case lead a mortal course.

**Keywords:** ECMO, rhabdomyolysis, statin

**Alındığı tarih:** 09.01.2018

**Kabul tarihi:** 16.03.2018

**Ç. içi yayın tarihi:** 26.03.2019

**Mine Altınkaya Çavuş**

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi

Kızılay Sok. Sıhhiye

Ankara - Türkiye

✉ minealtinkaya@yahoo.com

**ORCID:** 0000-0003-2584-0463

**Ş. Bektaş** 0000-0001-6057-723X

**D. Kazancı** 0000-0002-8021-1451

**S. Turan** 0000-0003-2443-0390

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi

Kızılay Sok. Sıhhiye

Ankara - Türkiye

### GİRİŞ

Serum kolesterol düzeylerini düşürmek ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmek için kullanılan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) kolesterol biyosentezi inhibisyonunu yaparlar. Ayrıca, kolesterol düşürücü etkilerle birlikte vasküler fonksiyon üzerine de bir takım yararları vardır. Statinlerin pleiotropik etkileri; antioksidan özellikleri, endotel fonksiyonunu iyileştirmeleri, plak stabilizasyonu, inflammatuar yanıtı inhibe etmeleri ve immünomodülatör olmalarıdır. Ayrıca statinlerin; bazı sistemik hastalıklar ve

kemik üzerine de faydalı etkileri vardır. Statinlerin güvenliği son yıllarda tartışılmaya başlanmıştır. Statin ile tedavi edilen hastalarda çok az önemli yan etki görülmüştür. En önemli yan etkilerinden biri rabdomiyolizdir <sup>[1]</sup>.

Hormonların çoğunun yapı taşı kolesteroldür. Yapılan çalışmalarda, normal değerlerin üzerindeki kan seviyelerinin; mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden koroner kalp hastalığına yol açığı gösterilmiştir <sup>[1]</sup>. Hiperkolesterolemi; koroner kalp hastalığının en önemli risk faktörlerindedir. Modern, gelişmekte ve sanayileşmiş ülkelerde başlıca ölüm nedeni olan koro-

ner kalp hastalığı, perifer arterleri ve serebral dolaşımı da etkileyebilen ve sistemik bir hastalık olan aterosklerozun en önemli klinik bulgusudur <sup>[2]</sup>. Aterosklerotik hastalarda statin kullanımı yaygındır.

Günümüzde 6 çeşit statin bulunmaktadır. Bunlar: atorvastatin (lipitor, ator, tarden, kolestor, saphirevb), fluvastatin (lescol), lovastatin (lovakor), pravastatin (pravachol), simvastatin (zocor, zovatin, lipovas, simvakolvb), rosuvastatin (crestor vb.).

Onaylanmış statin dozları ender olarak önemli yan etkiler ile ilişkilidir. Alerjik reaksiyon (nefes darlığı, hırıltılı soluma, kaşınma, deri döküntüsü), cinsel istek-yetenekte azalma, uyumakta zorluk çekme, ishal, sersemleme ya da baş dönmesi, aşırı gaz ya da geğirme, baş ağrısı, kabızlık, mide yanması-hazımsızlık, karın ağrısı, mide bulantısı-kusma, cilt döküntüleri görülebilir. Statin tedavisi sırasında, miyopati oranı yılda 10.000'de 4 hasta olup, rabdomiyoliz oranı da daha düşüktür <sup>[3]</sup>.

Statinlerin çok nadir ve önemli bir yan etkisi, kaslar üzerindedir (rabdomiyoliz - kas hücrelerinde harabiyet). Oldukça nadir (%0.08) görülen bu yan etki, çoğunlukla yüksek dozlarda ve yağları düşürücü birden fazla ilaç kullanıldığı zaman olabilmektedir. Rabdomiyoliz kas hücrelerinin haraplanıp içeriklerinin kana karıştığı bir durumdur. Genellikle bacak ve uyluk kasları etkilenir, ender olarak böbrek, organ kaybına ve ölüme yol açar. Kaslarda kramplar, şişme, zayıflık, ağrı, sertlik ve/veya hassasiyet, ateş, koyu idrar, mide bulantısı ve/veya kusma, kırgınlık rabdomiyolizde görülebilir <sup>[3]</sup>.

Bu olgu sunumunda amacımız, atorvastatine bağlı gelişen rabdomiyoliz olgusunda ECMO kullanımını tartışmaktır.

## OLGU

Altmış dokuz yaşında kadın hasta mide bulantısı, kırgınlık, nefes darlığı ve hafif ateş ile acil servisimize başvurdu. Hâlsizlik ve kas ağrıları yakınmaları ile hastanemize başvurusundan 2 gün önce başka bir mer-

keze başvuran hastamız, orada rabdomiyoliz ilişkili akut böbrek yetmezliği tanısı konularak hidrate edilmiş. Hidrasyona bağlı akciğer ödeme giren hastamız 2 defa diyalize alınmış, klinik durumu ağırlaşan hastamız hastanemize transfer edilmiştir.

Hastada; hipertansiyon, primerbilier siroz, alerjik ürtiker, senil osteomalazi bulunmaktaydı. Ayrıca hastada yaygın ateroskleroz mevcuttu. Hasta 3 yıl önce karotis endarterektomisi ameliyatı geçirmiş ve atorvastatin 80 mg kullanmaya başlamıştır. Hastanın alınan anamnezinde 2-3 aydır olan kas ağrıları, hâlsizlik, 1 aydır idrar çıkışında azalma ağızda aseton kokusu ve karnında konstipasyona eşlik eden distansiyon mevcuttu.

Yapılan muayenede; akciğer sesleri: bilateral alt zonlarda ral (+), pretibial ödem (+++), idrar 0,5 ml/kg/h'in altında, bilinç konfü ve ağızda aseton kokusu mevcuttu.

Acil servise ilk başvuru sırasında üre: 88, krt: 3.4, AST: 1590, ALT: 575, LDH: 3014, GGT: 107, ALP: 343, Alb: 2.3, CRP: 11.8, Ca: 1.88, D/T bil: 2.52/5.22, D-dimer: 5384, Hbg: 11,5, Hct: 34.5, WBC: 16.8 (%91.7 nötrofil), Plt: 166000, INR: 1.57, PT: 17.4, APTT: 107.2, CKMb: 692 olarak ölçüldü. Gönderilen kan kültürlerinde üreme olmadı, idrar kültüründe ise antibiyotik duyarlı *E.coli* üredi. Hastaya yapılan ekokardiyografi sonucunda, ejeksiyon fraksiyonu: %40 olarak ölçüldü. Hasta hastanemizin 3. Basamak Yoğun Bakım Ünitesine kabul edildi. Hipotansif (TA: 80/55 mmHg) seyreden hastaya sürekli tansiyon takibi için arteriyel kataterizasyon yapıldı. Hastanın alınan kan gazında; Ph: 7.07, pCO<sub>2</sub>: 35.5, pO<sub>2</sub>: 51 HCO<sub>3</sub>: 9.8, BE: -18.4 ölçüldü ve entübe edildi. APACHE II skoru 45 olarak hesaplandı. Hasta %95.5 mortaliteye sahipti.

Klinik bulgular ve anamnez (hâlsizlik, miyalji, idrar çıkışında azalma) ile rabdomiyoliz tanısı konulan hastanın laboratuvar bulguları (CKMb: 692, AST: 1590, ALT: 575) ile bu tanısı desteklenmiştir. İdrar çıkışı olmayan ve üre, kreatin değerleri yüksek olan hastaya hemodiyaliz için katater takıldı. Hasta diyalize alındı. Hipotansif (TA: 60/42 mmHg), taşikardik (kta:

125), idrar kültürü(+), wbc: 16.8, crp: 11.8 olduğu için rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliğine eşlik eden bir ürosepsis olabileceği düşünülerek, aritmi sıklığı daha düşük olan noradrenalin inotrop olarak seçildi. Hemodinamik stabilite sağlanamayan hasta da dopamin infüzyonu tedaviye eklendi. Hasta buna rağmen, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40 olan hastamız diyalizi tolare edemedi ve hastaya İABP (intraaortik balon pompası) takıldı. Hipotansiyonu devam eden hastaya hastanemize yatışının 3. saatinde ECMO desteği sağlandı. En yüksek debiye kadar çıkılan hasta hiçbir tedaviye yanıt vermedi ve hastaneye başvurusunun 2. günü exitus kabul edildi.

## TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda statin kullanımı kesin kontrendikasyon değildir. Fakat alkol tüketmeyen ve akut hepatit olmayan hastalarda düşük dozlarla başlanmasını önerilmektedir. Literatürde yalnızca birkaç tane kronik karaciğer hastalığı olup, statin ile tedavi edilen ölümcül rabdomiyoliz vakası tanımlanmıştır <sup>[4]</sup>. Son araştırmalar, karaciğer hastalığında dahi, alkol kullanmayan steatohepatit olgularında, artmış kardiyovasküler risk nedeniyle statinlerin tercih edildiği belirtilmiştir <sup>[5]</sup>.

Akoğlu ve ark.'nın <sup>[6]</sup> derlediği bir olguda, hiperlipide mi öyküsü olan 56 yaşındaki bir kadın, yorgunluk, alt ekstremitede güçsüzlük ve kırmızı renkli idrar ile başvurmuş. Bir ay önce fluvastatin 80 mg/gün ve gemfibrozil 1.200 mg/gün kombinasyon tedavisine başlanmış. Fizik muayenede üst ekstremitelerde ve alt ekstremitelerde motor fonksiyon kaybı olan hastada laboratuvar testlerinde ciddi karaciğer enzimi yükselmesi ve anormal böbrek fonksiyonu saptanmış. Karın ultrasonunda hepatik kolestaz, renal parankimal anormallik veya tıkanma görülmeyen hastaya rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği ve karaciğer toksisitesi tanısı konulmuş.

Statinler ile tedavi sırasında, miyopati için sorumlu faktörler hastayla (yaş, kadın cinsiyet, alkolizm, hipotiroidi, sistemik hastalıklar, aile miyopati öyküsü,

yüksek greyfurt tüketimi meyve suyu, büyük fiziksel aktivite, büyük cerrahi vb.) veya diğer ilaçlarla (fibratlar, siklosporin, antifungaller, makrolidler, proteaz inhibitörleri, nefazodon, amiodaron, verapamil, vb.) etkileşimle ilgilidir <sup>[7]</sup>.

Bizim olgumuzda, rabdomiyoliz gelişimine katkıda bulunan faktör; kronik karaciğer hastalığında yüksek doz atorvastatin kullanımınıdır. Günümüzde kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda statinlerin kullanımı ile ilgili yararlar kolesterol düzeyleri ve kardiyovasküler hastalığın önlenmesi, potansiyel hepatotoksisite riskinden daha üstün olmaya devam ediyor. Ancak, akut viral veya alkolik hepatit sırasında, HMGCoA redüktaz inhibitörlerinden, karaciğer fonksiyonu geri dönene kadar kaçınılmalıdır <sup>[8]</sup>. Aslında büyük çalışmalarda aktif karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalar hariç tutulurken, diğer çalışmalar; düşük dozlarla statin başlanması için, hastanın alkol almadığından emin olunması ve iki haftalık terapi sonrası ve ardından 3 ay boyunca ayda 1 kez, sonra yılda 4 kez olacak şekilde serum transaminaz seviyelerini kontrol etmek gerektiğini vurgulamıştır. Serum transaminaz seviyeleri referansla karşılaştırıldığında 2 veya 3 kat artarsa karaciğer enzimleri normale dönene kadar tedavi kesilmelidir ve daha sonra başka bir statin gözden geçirilmelidir <sup>[7,9]</sup>. Olgumuzda ise takipler alınan anamneze göre 6 ay aralıklarla yapılmaktaydı. Hastamızda kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen yetmezlikle birlikte kullanılan yüksek doz statin rabdomiyolize neden olmuştur.

Statinler, kardiyovasküler mortaliteyi önemli ölçüde azaltmada gösterdikleri başarıyla kanıtlanmış en terapötik ajanlardan biridir. Çoğunlukla iyi tolere edilirken, SAMS (Statinle ilişkili kas hastalıkları), statin intoleransının ve tedavinin kesilmesinin en yaygın nedenidir. Genetik yatkınlıklar ve ilaç etkileşimleri gibi bir dizi faktör, SAMS riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Literatürdeki kanıtlar, SAMS'un en olası nedeni olan statin kaynaklı mitokondriyal disfonksiyona <sup>[10,11]</sup> işaret ederken, mitokondriyal disfonksiyona yol açan kesin işlemler henüz tam olarak anlaşılmamıştır <sup>[12]</sup>.

Augustin ve ark.'nın <sup>[13]</sup> 13 yaşında kız çocuğu ile derlediği literatürdeki başka bir olguda, hasta kamp gezisinden döndükten sonra yorgunluk, baş ağrısı ve kas sertliği nedeniyle acil servise başvurmuş. Yirmi dört saat içinde, genel ödem ve düşük doymuşluk ile YBÜ'ye nakledilmiş ve burada kardiyosolunum arresti gelişmesi üzerine, periferik venoarteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyon (VA-ECMO) yerleştirilmiş. Hastaya, miyokard disfonksiyonu, rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği ve hemofiltrasyon için ECMO ile başarıyla destek sağlanmıştır. Literatürdeki bu olguda viral infeksiyon sonucu derin miyokardiyal disfonksiyon ve miyoglobüri ile başvuran hastalarda ECMO kullanılabileceği belirtilmiştir.

Literatürde 2018'de yayınlanan Perdue ve ark.'nın <sup>[14]</sup> olgu sunumunda, periferik VA-ECMO (veno-arteriyel ekstrakorporal membran oksijenizasyonu) desteği sağlanan 24 yaşında, ek hastalığı olmayan, sepsis tanısı konulan bir hastadan söz edilmiş. Hastanın genç, altta yatan eşlik eden morbiditesinin olmaması nedeniyle ECMO desteğinin başarılı olduğu vurgulanmıştır. Yaşlı, birden fazla eşlik eden hastalığı olan vakalarda bu desteğin yetersiz kalabileceği belirtilmiştir.

Olgumuzda gelişen rabdomiyoliz; hastamızın birçok komorbiditesinin olması (ileri yaş, dm, primer bilier siroz, yaygın ateroskleroz), hastanemize başvurusunda gecikme, gelişen miyokardiyal disfonksiyon, ürosepsis, kardiyojenik akciğer ödemi, renal yetmezlik nedeniyle mortal seyretmiştir ve yapılan ECMO desteği yetersiz kalmıştır.

## SONUÇ

ECMO kullandığımız bu statine bağlı gelişen rabdomiyoliz olgusunda, olumlu sonuçlar elde edemesek de, literatürde bu şekilde tedavi alıp olumlu sonuçlar elde edilen hastalar olduğu için bu tedavi seçeneğinin göz önünde bulundurulabileceğine dikkat çekmek istedik. Olgumuzda, hastaneye başvuru geciktiği için çoklu organ yetmezliğine gidiş engellenemedi ve yapılan tüm girişimler sonuçsuz kaldı.

## KAYNAKLAR

1. Ferah I, Avşar Ü, Albayrak A. Are statins reliable drugs as mentioned? Indications and risks for statins. *J Clin Anal Med.* 2014;5(4):341-6. <https://doi.org/10.4328/JCAM.1488>
2. Endo A. Theorign of thestatins. *Atheroscler Suppl.* 2004;53(3):125-30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.033>
3. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):61-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.011>
4. Baek SD, Jang SJ, Park SE, Ok TJ, Leem J, Lee HS, et al. Fatal rhabdomyolysis in a patient with liver cirrhosis after switching from simvastatin to fluvastatin. *J Korean Med Sci.* 2011;26:1634-7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.12.1634>
5. Tandra S, Vuppalaanchi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009;11:272-8. <https://doi.org/10.1007/s11936-009-0028-2>
6. Akoglu H, Yilmaz R, Kirkpantur A, Arici M, Altun B, Turgan C. Combined organ failure with combination antihyperlipidemic treatment: a case of hepatic injury and acute renal failure. *Ann Pharmacother.* 2007;41:143-7. <https://doi.org/10.1345/aph.1H251>
7. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med.* 2009;150:858-68. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00009>
8. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med.* 2004;71:58-62. <https://doi.org/10.3949/ccjm.71.1.58>
9. Needham M, Mastaglia FL. Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:4-15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.09.011>
10. Paiva H, Thelen KM, Van CR, Smet J, De PB, Mattila KM, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: A randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:60-8. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.03.006>
11. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: Relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:44-53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.036>
12. Ramachandran R, Wierzbicki SA. Statins, muscle disease and mitochondria. *Journal of Clinical Medicine* 2017;6(8):75.
13. Augustin SL, Horton S, Thuys C, Bennett M, Claessen C. Brizard theuse of extracorporeal life support in the treatment of influenza-associated myositis/rhabdomyolysis. *C. Perfusion.* 2006;21(2):121-5. <https://doi.org/10.1191/0267659106pf850oa>
14. Perdue SM, Poore BJ, Babu AN, Stribling WK. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation support in severe septic shock with associated acute cardiomyopathy. *J Card Surg.* 2018;33:50-2. <https://doi.org/10.1111/jocs.13508>