

Lipid Düşürücü İlaç Kullanımı Sonrası Gelişen İliyo-femoral Derin Ven Trombozu, Bilateral Renal Ven Trombozu ve Akut Renal Yetmezlik: Nadir Bir Olgu

Iliofemoral Venous Thrombosis, Bilateral Renal Venous Thrombosis and Acute Renal Failure After Use of Antilipid Drugs: A Rare Case

Dr. Arif GÜCÜ,^a
Dr. Gündüz YÜMÜN,^a
Dr. Faruk TOKTAŞ,^a
Dr. Cüneyt ERİŞ,^a
Dr. Şenol YAVUZ^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Bursa

Geliş Tarihi/Received: 01.03.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 05.06.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Arif GÜCÜ
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bursa,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.arifgucu@gmail.com

ÖZET Lipid düşürücü ilaçların kullanımı sonrası Akut Renal Yetmezlikle sonuçlanan Rabdomiyoliz, Derin Ven Trombozu ve bilateral Renal Ven Trombozu tablosu nadir karşılaşılan bir durumdur. Biz, Fibrat ve Statin kullanım öyküsü olan ve klinik takibinde Rabdomiyoliz, Derin Ven Trombozu, bilateral Renal Ven Trombozu saptadığımız ve hızla Akut Renal Yetmezlik gelişen bir olguyu sunmak istedik. Hiperlipidemi tanısı olan hasta, altı aydır günde Statin 20 mg ve son bir aydır ek olarak günde 200 mg Fibrat kullanmaktaydı. Acil servisten sol iliyo-femoral Derin Ven Trombozu tanısıyla yatırıldı. Kliniğimizde yatarak tedavisi devam eden olguda Akut Renal Yetmezlik gelişti. Yapılan MR Anjiyografi tetkikinde her iki renal ven proksimalini tutan tromboze görünümü izlendi. Lipid düşürücü ilaçların neden olduğu Rabdomiyoliz, Derin Ven Trombozu ve Renal Ven trombozu birlikteliği nadir görülen bir patolojidir. Bu patolojilerin birlikte neden olduğu Akut Renal Yetmezlik tablosu ise hayatı tehdit eden bir durumdur. Tedavide altta yatan sebebinin düzeltilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Antihiperlipidemik ilaç; derin ven trombozu; rabdomiyoliz

ABSTRACT Rhabdomyolysis, Deep Venous Thrombosis and Renal Venous Thrombosis due to antilipid drug consumption is rarely leads to Acute Renal Insufficiency. In this article we are presenting a case taking antilipid drugs that was discerned with Rhabdomyolysis, Deep Venous Thrombosis and Renal Venous Thrombosis which resulted to acute renal insufficiency. The patient was under follow-up with hyperlipidemia and was receiving 20 mg Atorvastatin for six months daily and 200 mg fibrat for a month daily. CK and D-Dimer levels were high. While the patient was treated for Deep Venous Thrombosis, Acute Renal Failure developed and hemodialysis was initiated. Thrombosis was detected at bilateral renal veins in the renal MR Angiography. Rhabdomyolysis, Deep Venous Thrombosis extending bilateral Renal Vein and due to antilipid agents with acute renal insufficiency is rarely observed. Treatment is directed to correct underlying cause.

Key Words: Antihiperlipidemic agent; deep venous thrombosis; rhabdomyolysis

Damar Cer Derg 2012;21(2):181-4

Lipid düşürücü tedavi amacıyla kullanılan Statinler ve Fibrat derivele-ri, kortikosteroidler, amfoterisin B ve kolşisin Rabdomiyoliz'e neden olabilmektedir. İlaç kullanımına ek olarak Diabetes Mellitus beraberliği Rabdomiyoliz gelişimi riskini arttırmaktadır. Rabdomiyoliz asemptomatik seyredebileceği gibi akut böbrek yetmezliğine neden olacak kadar saldırgan seyredebilir. Böbrek damarlarının vazokonstriksiyonu, lümen içi

silindir oluşumu ve miyoglobulinin yol açtığı direkt toksite akut böbrek yetmezliğinden sorumludur. Biz lipid düşürücü ilaç kullanımı sonrası Rabdomiyoliz, Derin Ven Trombozu (DVT) ve Renal Ven Trombozu (RVT) ile seyreden ve Akut Renal Yetmezlik (ARY) ile sonuçlanan bir olguyu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

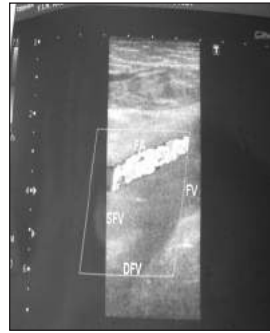
Acil servise sol bacakta çap artışı ve ağrı şikâyetleriyle başvuran 67 yaşındaki erkek hasta DVT ön tanısıyla yatırıldı. Doppler USG incelemesinde, sol popliteal seviyeden başlayan ve iliyofemoral seviyeye uzanan yaygın tromboze görünüm saptandı (Resim 1, 2). Batın USG incelemesinde patoloji saptanmadı. Hastanın acil serviste yapılan biyokimyasal tetkiklerinde; kan şekeri: 184 mg/dL, üre: 51 mg/d L, kreatinin: 1,37 mg/dL, CK: 772 U/L, K⁺: 5,6 mmol/L, Na⁺: 140 mmol/L, olarak ölçüldü. Hemogramında hafif lökositoz dışında patolojik bulgu yoktu. Diabetes Mellitus Tip 2 ve hiperlipidemi tanıları olan hasta altı aydır günde 20 mg Atorvastatin ve son bir aydır günde 200 mg Fenofibrat kullanmaktaydı. Hastaya 1200 U/saat heparin infüzyonu, ampirik antibiyotik tedavisi ve bacak elevasyonu uygulandı. Tedavi sonrası 5. günde yapılan biyokimyasal tetkiklerinde üre: 184 mg/dL, kreatinin: 10,54 mg/dL olarak saptandı. Bu dönemde idrar renginde belirgin koyulaşma ve günlük idrar miktarında azalma gelişmişti. Acil Nefroloji konsültasyonu sonrası hasta dializ programına alındı. Üç seans dializ sonrası üre-kreatinin değerleri 31 - 2,87 mg/dL'ye geriledi. Bu dönemde yapılan biokimyasal tetkiklerinde CK: 975 U/L, K⁺: 4,1 mmol/L, miyoglobulin: 203 ng/mL olarak ölçüldü. Aynı dönemde istenen protein C ve S değerleri normal sınırlardaydı. Yapılan MR Anjiyografi'de Vena Cava Inferior düzeyinden sol renal vende daha belirgin olmak üzere her iki renal ven proksimaline uzanım gösteren ve dolum defektine neden olan trombozu temsil eden görünüm izlendi (Resim 3, 4). Takibinde DVT semptomları gerileyen olgu ARY tedavisinin devamı için Nefroloji kliniğine devretilti. Buradaki takibine dializ sonrası Renal Yetmezlik tablosu geriledi ve olgu dializ programından çıkarılarak medikal tedaviyle taburcu edildi.



1

2

RESİM 1, 2: Vena Cava inferior'da renal ven ağzlarına uzanan trombüs imajı. MR anjiyografi.



3

4

RESİM 3, 4: Sol femoral vende saptanan trombüs imajı. Renkli doppler ultrasonografi.

TARTIŞMA

Dislipidemi tedavisinde kullanılan Statin ve Fibrat türevleri, son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi azalttıkları için kullanımları yaygınlaşmıştır. Ancak ilaç-ilâç etkileşimleri temelinde Statin'lerin Fibrat ile birlikte kullanımları durumunda Rabdomiyoliz riskinde artışa neden olmaktadır.^{1,2} Özellikle şeker hastalığı olan yaşlı hastalarda Rabdomiyoliz görülme sıklığının daha da arttığı bildirilmiştir.³ Bizim hastamızda da Statin ve Fibrat kullanımı dışında ek olarak kontrol altında olan 5 yıllık DM Tip 2 hikâyesi vardı. Graham ve arkadaşları antilipidemik tedavi alan 252460 hasta ile yaptıkları çalışmada Statin monoterapisine bağlı Rabdomiyoliz insidansının her yıl ortalama 10000 kişi başına 0,44, Fibrat monoterapisine için 2,82, Statin ve Fibrat kombine tedavisi için 5,98 olduğunu, diyabetik ve yaşlı hastalarda insidansın daha da arttığını bildirmişlerdir.³

Rabdomiyoliz ARY gelişiminin önemli bir nedenidir ve tüm ARY vakalarının %8'inden sorumludur.^{4,5} Rabdomiyoliz sırasında ARY gelişmesinde çeşitli faktörler rol oynar. Kaslardan açığa çıkan miyogloblin hem direkt toksik etki ile hem de tübüler tıkaçlara yol açarak ARY gelişmesine sebep olur.⁶ Reperfüzyon hasarı, endotoksinler, hiperfosfatemi, miyoglobinden açığa çıkan demir iyonları da ARY gelişimine katkıda bulunur. Rabdomiyoliz tanısında klinik, idrar renginin koyulaşmasına rağmen idrarda eritrositin olmaması, kreatin kinaz seviyelerinin en az normalin 5 katı olması, LDH, AST, ALT, fosfor ve potasyum artışı, kalsiyumun azalması beklenir. En belirgin laboratuvar bulgusu miyogloblin artışıdır fakat 6 saat içinde plazmadan temizlenir. CK ise en yüksek değerine travmadan sonraki 2-24 saat içinde ulaşır ve yarı ömrü 48 saattir. Bizim hastamızda da CK, miyoglobulin, LDH, fosfor ve K⁺ değerinin yüksek olması Rabdomiyoliz tanısını destekliyordu.

Statin'lerin hangi mekanizma ile miyopati yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Kabul gören mekanizmalardan biri; Statin'lerin hücre içi enerji komponenti olan ubiquinonun sentezini bozarak, kas hücrelerinin mitokondrisindeki ubiquinon sentezini azalttığı ve böylece normal hücre solunumunu bozarak Rabdomiyolize neden olduğu görüşüdür.⁷⁻⁹ Statin'lerin 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 tübüler obstruksiyon

ile de renal hasara neden olmaktadır.⁶ Miyogloblin Rabdomiyoliz olgularında idrarının koyu renginden de sorumludur.

Gözlemsel çalışmalarda statinlerin DVT ve pulmoner emboli gibi venöz tromboembolik olay riskinde azalmaya neden olduğu, fibratların ise bu olayların riskini artırdığı rapor edilmiştir. Fibrat'ların hem prokoagülan hem de antikoagülan bazı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerden hangisinin daha baskın olduğu ve Fibrat'ların venöz tromboembolik olay riskini hangi mekanizmalarla artırdığı yeni araştırmalara konu olacaktır. Sonuç olarak çeşitli metodolojik kısıtlamalarla birlikte bu metaanaliz Satin'lerle azalan venöz tromboembolik olay riskinin Fibratlarla arttığını göstermiştir. Yapılacak randomize kontrollü çalışmalarda bu konunun aydınlatılması gerekmektedir. Lipid düşürücülerle yapılan çalışmaların birincil sonuçları arasında venöz tromboembolik olayların da alınması ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Hatta venöz tromboembolik olay riski yüksek hastalarda Statin kullanımının etkilerinin ayrıca incelenmesi de gerekecektir.¹⁰

RVT tanısı klinik olarak şüphelenilir ve radyolojik tetkiklerle doğrulanır. Klinik bulgular gibi radyografik bulgularda venöz oklüzyonun şiddetine, oluş hızına ve kollaterallerin gelişmesine göre değişir. Doppler USG, BT, Manyetik Rezonans, radyo izotop "scan" teknikleri ve arteriyografi tanıda yararlıdır.¹¹ Bizim olgumuzda çekilen MR Anjiyografi sonucu Vena Cava Inferior'da ve her iki renal ven proksimalinde dolum defekti (trombüs) izlendi.

Sonuç olarak, bizim sunduğumuz olguda anti-lipid ilaç kullanımı Rabdomiyoliz ve DVT etkeni olmuş ve tromboz her iki renal ven proksimaline kadar ilerleyerek RVT'a neden olmuştur. Bu etken birleşerek hastanın hızla ARY'e girmesini sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez ML, Mora C, Navaro JF. Cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):598.
2. Unal A, Torun E, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kaya MG, Oymak O, et al. Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. *Inter Med* 2008;47(11):1017-9.
3. 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(21):2585-90.
4. Deighan CJ, Wong KM, McLaughlin KJ, Harden P. Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. *QJM* 2000;93(1):29-33.
5. Sauret JM, Marinidess G, Way Gordon K. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65(5):907-12.
6. Rosenson RS. Current overview of statin induced myopathy. *Am J Med* 2004;116(6):408-16.
7. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. HMG CoA reductase inhibitor-induced myotoxicity: pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecular-weight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145(1):99-110.
8. Gadbut AP, Caruso AP, Galper JB. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cells to lovastatin and pravastatin. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27(10):2397-402.
9. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, et al. 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(10):851-4.
10. Squizzato A, Galli M, Romualdi E, Dentali F, Kamphuisen PW, Guasti L, et al. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31(10):1248-56.
11. Laville M, Aguilera D, Maillet PJ, Labeeuw M, Madonna O, Zech P. The prognosis of renal vein thrombosis: a review of 27 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3(3):247-56.