

Bölüm 2

RABDOMİYOLİZ

Akif YARKAÇ¹

Fatih ÇİNÇİK²

GİRİŞ

Rabdomiyoliz, kas nekrozu sonucu hücre içi bileşenlerin dolaşma salınması ile karakterize bir sendromdur. Tipik olarak kreatinin kinaz (CK) seviyeleri belirgin şekilde yükselir, kas ağrısı ve miyoglobüri görülür. Hastalığın şiddeti, serum kas enzimlerinin asemptomatik yükselmelerinden, aşırı enzim yükselmeleri, elektrolit bozuklukları ve akut böbrek yetmezliği hatta ölüme kadar gidebilen bir aralıkta değişkenlik göstermektedir.

Bu bölümde, rabdomiyoliz nedenleri, rabdomiyolizin tanısı ve yönetimi, rabdomiyolize bağlı komplikasyonlar ve komplikasyonların önlenmesi tartışılacaktır.

PATOFİZYOLOJİ

Rabdomiyoliz kliniği ve komplikasyonları, çeşitli tetikleyiciler sonrasında kas yıkımının ortaya çıkması ile başlar. Hücre hasarındaki son yolak, hücre içi serbest iyonize sitoplazmik ve mitokondriyal kalsiyumda bir artıştır. Bu durumun ortaya çıkmasında birkaç faktör vardır. Bu faktörler içinde, hücresel enerji kaynağı olan adenozin trifosfat'ın (ATP) tükenmesi ve/veya plazma zarının direkt yaralanma ya da yırtılması sayılabilir (1,2).

¹ Öğr. Gör. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, akifyarkac@hotmail.com

² Arş. Gör. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, fatihcincik38@gmail.com

Artmış hücre içi kalsiyum, hücre içi proteazların aktivasyonu, iskelet kası hücre kontraktilesinin artması, mitokondriyal fonksiyonlarında bozulmalar olması ve reaktif oksijen radikallerinin üretimine neden olur ve sonuçta iskelet kası hücresinin ölümü gerçekleşir (1).

Miyositin bütünlüğünün korunmasında en önemli unsurlardan biri ATPaz pompalarıdır. ATP'nin tükenmesi, Na/K-ATPaz ve Ca-ATPaz'ın fonksiyon bozukluğuna neden olur. Ayrıca yine ATP'nin tükenmesi, miyosit hasarına neden olur ve hücre içi bileşenlerinin, CK ile diğer kas enzimlerinin ve elektrolitlerinin dolaşımına salınımına neden olur.

SINIFLANDIRMASI

Rabdomiyoliz, yaralanma mekanizmasına, göre üç tipe ayrılmaktadır. Yaralanma mekanizmasına bağlı rabdomiyoliz tipleri:

- Travmatik veya kas sıkışması nedeniyle ortaya çıkan rabdomiyoliz CRUSH sendromu, uzun süreli immobilizasyon vb)
- Travmatik olmayan efor nedeniyle ortaya çıkan rabdomiyoliz (kondisyonsuz kişilerde olan aşırı efor, hipertermi veya metabolik miyopatiler vb)
- Travma ya da eforla ilişkili olmayan nedenlere bağlı rabdomiyoliz (ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları vb) (3-7).

Bu sınıflandırmanın yanı sıra rabdomiyolizi, edinsel (travma, ilaçlar, toksinler, fiziksel aktivite vb) ve kalıtsal (kas distrofileri, metabolik ve mitokondriyal bozukluklar ve orak hücre anemisi) olmak üzere iki sınıfta inceleyen yayınlar da mevcuttur (4,5).

EPİDEMİYOLOJİ

Rabdomiyolizin gerçek görülme sıklığı, hafif vakaların net olarak tanınmaması ve raporlamalarda olan eksiklikler nedeniyle net olarak bilinmemekle birlikte; Amerika Birleşik Devletleri kayıtlarında her yıl ortalama 26 bin vaka olduğu bildirilmektedir (8). Erkek olgularda, Afrikalı Amerikalılarda, <10 yaş ve >60 yaş olgularda ve vücut kitle indeksi (VCI) >40 kg/m² olan kişilerde daha sık görülmektedir (9). Rabdomiyoliz nedeniyle akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişen olgularda ölüm mortalitenin yaklaşık %80 olduğu bildirilmiştir (10).

ETYOLOJİ

Edinilmiş ve genetik olarak sınıflandırılabilen birçok rabdomiyoliz nedeni vardır. Edinilmiş nedenler arasında travma, efor, hipoksik yaralanmalar, enfeksiyonlar, hipertermi, ilaçlar ve toksinler sayılabilir. Genetik nedenler arasında ise kas distrofileri, metabolik ve mitokondriyal bozukluklar ve orak hücre anemisi gibi nedenler vardır.

Travmatik Nedenler

Doğal afetler, trafik kazaları ve çok sayıda ölüme neden olan felaketleri takiben oluşan travma ve ezilme yaralanmaları, rabdomiyolizin yaygın nedenleri arasındadır. Miyoglobini kaynağı ABY oluşumu II. Dünya Savaşı sırasında 1941'de Bywaters and Beal tarafından ortaya konulmuştur (11). Ülkemizde meydana gelen son depremlerde ABY ve sonrasında diyaliz ihtiyacı olan çok sayıda depremzede olmuştur.

Travma hastalarında rabdomiyolizin, akut kompresyon durumu sonrasında kaslarda olan nekrotik kalıntıların dolaşıma katılması ile ortaya çıktığı bilinmektedir (12). Uzun süreli immobilizasyonda da yer çekimine bağlı bası etkisi nedeni ile rabdomiyoliz

ortaya çıkabilmektedir. Bu durum için risk faktörleri arasında; ideal vücut ağırlığının %30 üzerinde ağırlığa sahip olmak, 6 saatten uzun immobilizasyon, hücre dışı hacim kaybı, önceden var olan azotemi, diyabet ve hipertansiyon hastalık öyküsünün olması sayılabilir (12). Travmaya bağlı rabdomiyoliz, yüksek voltajlı elektrik çarpmalarından sonra hastaların %10'unda görülebilir. Ortaya çıkan kas yıkımı, elektriksel bozulmaya ve sarkolemma membranında gözenekler oluşması ve ardından yoğun Ca akışına bağlı gelişmektedir (13).

Travmatik Olmayan Efor ile İlişkili Nedenler

Yorucu egzersiz, status epileptikus gibi epileptik nöbetler, şiddetli ısı ve nem durumu, yüksek kuvvet egzersizleri gibi nedenler rabdomiyolize neden olur. Yorucu egzersizlerde, egzersiz ne kadar uzun olursa, hücre hasarı da o kadar fazla olmaktadır. Burada, mekanik ve termal kas yaralanması ile ATP'nin tükenmesi nedeniyle kombine şekilde hasar ortaya çıkmakta ve sonuçta rabdomiyoliz gelişmektedir (12-14).

Hücrelerin hasar görmeyen önce dayanabilecekleri ısının maksimum büyüklüğü, 45 dakika ile 8 saat arasında 42°C çekirdek vücut ısısı olarak belirlenmiştir (15). Aşırı sıcağa (sıcak çarpması, nöroleptik malign sendrom ve malign hipertermi) maruz kalmış kişilerde, kas hasarı gelişir. Aşırı sıcağa maruz kalmış kişilerde, rabdomiyoliz dışında ateş ve kas sertliği de ortaya çıkabilir (15).

Travma ve Efor ile İlişkili Olmayan Nedenler

İlaçlar ve uyuşturucu maddeler, rabdomiyolizde rol oynayan önemli nedenler arasındadır. İlaça bağlı rabdomiyoliz, ATP üretimine etki edilerek veya sarkolemmanın geçirgenliğinin artırılması ile hücre içi içeriğin sızdırılmasına izin vererek kas hücrelerini etkileyebilen ilaçlar nedeniyle oluşmaktadır. İlaça bağlı rabdomiyoliz, en sık HMG-CoA redüktaz ve statin kullanımına bağlı olarak, ilaç kullanımına başladıktan yaklaşık 2-3 hafta sonra ortaya

çıkabilmektedir. Hastalarda ilaç kullanımı sonrasında kas ağrıları var ise ya da CK seviyeleri normal referans aralığının 3 katı üstüne çıkmaya başladığı zaman rabdomiyoliz akla gelmeli ve ilaç derhal kesilmelidir. Danazol, nikotinic asit, siklosporin, itrakonazol veya eritromisin eş zamanlı kullanımı sonrasında da rabdomiyolizin ortaya çıkma riski artmaktadır. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin gemfibrozil ile kombinasyonu yüksek miyotoksisite riski taşımaktadır (14).

Enfeksiyonlara bağlı rabdomiyoliz için, doku hipoksisi, kasın doğrudan bakteri invazyonu, düşük oksidatif ve glikolitik enzim aktivitesi, lizozomal enzim aktivasyonu ve endotoksin içeren mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (14). Çok sayıda bakteri, virüs, mantar ve parazit, rabdomiyolizle sonuçlanan enfeksiyonun nedeni olabilmektedir.

Elektrolit bozuklukları da rabdomiyolizden sorumlu tutulan bir diğer mekanizmadır. Hipokalemi, hipofosfatemi, özellikle hipernatremi olmak üzere sodyum bozuklukları, hiperosmolar durumlar rabdomiyoliz ile ilişkilendirilmişlerdir. Diüretik kötüye kullanımını ya da hiperemesis gravidarum gibi elektrolit bozukluklarına neden olan durumlar rabdomiyolizi tetiklemektedir (13-15).

Bazı genetik bozukluklar da rabdomiyolize neden olabilmektedir. Bu durum çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır ve hafif-orta eforda bile ya da açlık durumları gibi durumlarda rabdomiyoliz atakları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda sıklıkla metabolik enzim eksiklikleri ve miyopatiler tespit edilmektedir (13-15).

KLİNİK

Rabdomiyoliz tespit edilen hastaların çoğu asemptomatiktir. Fakat rabdomiyoliz gelişen olgularda, miyaljiler, kas güçsüzlüğü ve miyoglobinüri nedeniyle kırmızı-kahverengi idrar triadı görülebilir (1). Bu triad, olguların yalnızca %10'unda görülebilmektedir (16-19).

Ağrı, hastaneye yatan rabdomiyoliz olgularının %23-80'i arasında görülmektedir (18-20). Miyalji, tipik olarak uyluk ve omuzlar gibi proksimal kas gruplarında ve alt sırt ve baldır bölgesinde belirgin görülür. Kas ağrısı dışında, kas krampları ve spazmları görülür (16).

Kas zayıflığı, kas hasarının şiddetine göre ortaya çıkabilir. Hospitalize edilen rabdomiyoliz olgularının %12-70'inde kas zayıflığı görülebilmektedir. Kas zayıflığı, sıklıkla şişlik ve ağrıdan sonra ortaya çıkar. En sık proksimal bacak kasları etkilenir (18-20).

Şişlik, rabdomiyoliz görülen olguların %8-52'sinde görülür (19,20). Hastaneye başvuruda daha az iken süreç geçtikçe artar. Bu sıvı toplanması, çukurlaşma sonrasında miyoödem gelişimi ve çukurlaşan ya da rehidrasyonla ortaya çıkan periferik ödem (özellikle ABY gelişen olgularda) sonrasında oluşur.

Rabdomiyoliz olgularında klinik bulgulardan biri de "kırmızı-kahverengi" ya da "çay rengi" olarak tarif edilen miyoglobini sonrasına ortaya çıkan idrar rengidir. Fakat olguların yalnızca %10'unda görülür (16-20).

Miyoglobin, hem içeren bir solunum proteindir. CK gibi hücre hasarı sonrasında dolaşıma salınır ve proteinlere bağlı olarak taşınması nedeniyle de idrardan kolayca atılabilen ve kırmızı-kahverengi idrara neden olan bir monomerdur. Plazma konsantrasyonu %1,5 mg/dL üzerinde olduğunda idrarda görülmeye başlanır (14). Gözle görülür düzeye gelmesi için seviyesinin 100 ila 300 mg/dL üzerinde olması gerekmektedir (21).

Rabdomiyoliz olgularında ciltte iskemiye düşündüren renk değişikliği ve kabarcıklar görülebilir. Fakat bu bulgular, olguların %10'undan daha azında görülür (21).

Şiddetli rabdomiyoliz görülen olgularda, ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma ve taşikardi görülebilmektedir. Elektrolit bozukluğu oluşması ve hiperkalemi nedeniyle kardiyak disritmiler ortaya

çıkabilmekte ve miyoglobüri gibi nefrotoksik ajanlar nedeniyle akut böbrek yetmezliği ve bu duruma bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca rabdomiyoliz, yaygın olarak metabolik asidoz ve artmış anyon açığına neden olabilir (1).

ABY, rabdomiyolizin en önemli komplikasyonlarından biridir. Olguların %15-50'sinde görülebilmektedir (22,23). CK seviyesi 15-20 bin IU/L'nin altında olan olgularda ABY gelişme riski düşüktür. Düşük değerlere sahip olgularda ABY için risk faktörü olan dehidratasyon, sepsis ve asidoz gibi hızlandırıcı faktörler varlığı gereklidir. ABY gelişen olgularda görülen tübüler yaralanmaya, renal iskemi sonrası gelişen volüm yüklenmesi, hemin oluşturduğu tübüler obstrüksiyon ve serbest demir şelat neden olur. Kırmızı-altın renkli dökülen idrar tortusu görülebilir (24).

TANI

Öykü ve Fizik Muayene

Kas ağrısı, halsizlik ve koyu renkte idrar triadı ile başvuran olgularda rabdomiyolizden şüphelenilmelidir. Ancak bu üçlünün birlikte görülme oranı düşüktür. Bu nedenle miyaljileri olan ve idrarda pigmentürisi olan olgularda tanısız değerlendirme yapılmalıdır. Akut kas güçsüzlüğü ve belirgin CK yüksekliği olan olgularda yine rabdomiyoliz akla getirilmelidir.

Öykü, travmatik, travmatik olmayan efor ile ilişkili ve travma ve eforla ilişkili olmayan rabdomiyoliz nedenleri açısından irdelenmelidir.

- En son ne zaman travma öyküsünün olduğu sorgulanmalı,
- Miyotoksik ajan kullanıp kullanmadığı kontrol edilmeli,
- Alkol ve uyuşturucu madde kullanım öyküsü olup olmadığı,
- Uzun süreli immobilizasyona neden olan bir durumunun olup olmadığı sorgulanmalı,
- Öncesinde ameliyat öyküsü sorgulanmalı,

- Enfeksiyon durumu ya da sepsis geçmişi incelenmeli,
- Aşırı egzersiz durumları sorgulanmalı,
- Hipertermi ya da yüksek ısıya maruziyet durumları sorgulanmalı,
- Miyopati ve kas distrofileri ve aile öyküsü sorgulanmalı,
- Rabdomiyolizin daha önce olup olmadığı sorgulanmalı,
- Fiziksel kısıtlama durumu olup olmadığı,
- Epileptik nöbet öyküsü sorgulanmalı,
- Toksin maruziyeti ve endokrik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede, kas zayıflığı, hassasiyeti, ekstremitte ödemi ve travma ya da kompartman sendromu varlığı gibi kas yaralanmasını düşündüren belirtilere odaklanmalıdır.

Laboratuvar

Rabdomiyoliz için klasik laboratuvar tetkiki CK'dır. Miyoglobini tespiti için hem stick testi hem de santrifüjleme ve sonrasında tortunun mikroskopik değerlendirmesi için tam idrar testi gerekmektedir.

Bunun yanında;

Tam kan sayımı, enfeksiyon ve hemoliz kanıtı için,

- Böbrek fonksiyon testleri, ABY tespiti için üre ve kreatinin düzeyleri için,
- Elektrolitler, artmış kalsiyum ve fosfat düzeyini, hiperkalemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemiyi tespit etmek için,
- Karaciğer fonksiyon testleri (özellikle aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)), karaciğer yetmezliğinden ayırt etmek için,

- Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı, d-dimer ve fibrinojen düzeyleri, dissemine intravasküler koagülasyon şüphesi için,
- Kan gazı, metabolik asidozu tespit etmek için,
- Serum albümin düzeyi, istemik vasküler kaçağa neden olan hipoalbuminemi tespiti için,
- Elektrokardiyografiye (EKG), hiperkalemi ve hipokalseminin kardiyak disritmilere neden olup olmadığını tespit etmek için,
- Kan kültürleri ve enfeksiyon çalışması, sepsis varlığını ortaya koyabilmek için,
- Alkol ve madde tespiti, rabdomiyoliz nedenin alkol ve uyuşturucu madde varlığı bağlı olup olmadığını tespit etmek için,
- Elektroensefalogram (EEG), epileptik nöbet şüphesi için,
- Elektromiyografi (EMG) ve manyetik rezonans görüntüleme, rabdomiyoliz tanısı ve etyolojiye yönelik yapılabilen tetkiklerdir.

Kreatinin kinaz (CK)

Serum CK düzeyi, rabdomiyoliz tanısının temel taşı gibidir. Başka CK-MM (Kas-Muscle) alt tipi olmak üzere serum CK düzeyi, iskelet kas hasarının en hassas göstergesidir (14). CK serum düzeyi, kas yaralanmasından sonraki 12 saatlik sürede ortaya çıkmakta; 24-72 saat içinde pik yapmakta ve kas yaralanması ortadan kalktıktan yaklaşık 5 gün sonrasında normal seviyesine dönmektedir (25). CK'nın yarı ömrü yaklaşık olarak 48 saattir ve düzeyleri ardışık her gün %40-50 oranında düşmektedir (26). CK seviyesindeki artış, kas yaralanmasının şiddeti ve kompartman sendromu gelişme riski ile ilişkilidir (27,28).

Normal serum CK düzeyi <100 IU/L'dir. Bir çalışmada, serum CK düzeyi >1000 IU/L veya laboratuvar referans değeri üst sınırının 5 katı üstüne çıktığında rabdomiyolizden şüphelenilmesi gerektiği bildirilmiştir (29). Rabdomiyoliz olgularında seri serum CK seviyeleri ölçülmeli ve değerin düşme eğiliminde olmaması durumunda rabdomiyolize neden olan diğer faktörlerin araştırılması gerektiği bildirilmektedir (30,31).

Miyogloblin

Miyogloblin, CK ile birlikte hasarlı kastan salınmaktadır. Normalde plazma proteinlerine bağlanır ve idrara "kırmızıdan-kahverengiye" kadar spektrumda renk vererek idrardan atılır. Rabdomiyoliz geliştikten sonra seviyeleri 1,5 mg/dL'nin üstüne çıkar ve globülinlere bağlanma kapasitesini aşar. İdrarda gözle görülür seviyelere ulaşması 100-300 mg/dL'nin üzerine çıkması gerekmektedir. Yarı ömrü çok kısa olup (1-3 saat), 6-8 saatte normal değerine dönebilmektedir (32). Miyogloblinin idrar ve serum seviyesi, hastalığın erken döneminde klinisyene bilgi vermesi açısından faydalıdır (14). Ancak hastalığın ilerleyen sürelerinde daha az duyarlı hale gelir. Plazmada CK seviyeleri yükselmeden ortaya çıkar ve CK yükselirken normal düzeyine döner.

Tam İdrar Analizi

Hastanın tam idrar analizinin stick testinde kan görülüp, mikroskopide her alanda 5'den fazla eritrosit görülmediği durumlarda miyogloblinüriden şüphelenilmelidir. Yüksek plazma seviyeleri ile birlikte değerlendirildiğinde, rabdomiyoliz tanısını doğrular. Ancak düşük duyarlılığı ve özgünlüğü nedeniyle temel bir tanı testi olarak kullanılmamaktadır (32). Rabdomiyolize bağlı ABY'nin özel bir bulgusu olan tübüler oklüzyonla açıklanan %1'den daha az fraksiyone Na atılımı (%FeNa) olabilir. İdrar pH'ı asidik olma eğilimindedir. Miyogloblinin metabolitleri nedeniyle olguların %45'inde idrarda proteinüri görülür (24).

Tam idrar analizinde miyoglobüri saptanmaması rabdomiyolizi ekarte ettirmemektedir (33).

Sıvı ve Elektrolit Anormallikleri

Çeşitli elektrolit anormallikleri rabdomiyoliz ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyonun değerlendirilmesini içeren metabolik panel ve elektrolitler (Na, K, P) seviyeleri rutin olarak istenmelidir. Olgular hipopotasemi ve hipofosfatemi açısından değerlendirilmelidir. Yaklaşık 100 gram kas dokusunun yıkımı bile serum K seviyesinde 1 mEq/L değişikliğe neden olabilmektedir (1). Hiperkaleminin şiddetli kardiyak aritmi ve kardiyak arresi tetikleyebilmesi nedeniyle hızlıca potasyum seviyesi ölçülmeli ve yüksek tespit edilmesi durumunda hızlıca tedavisine başlanmalıdır. Kalsiyum seviyeleri başlangıçta, kalsiyum akışına, kalsiyumun fosfatlarla birlikte hasarlı kaslarda çökmesine ve paratiroid hormon serum seviyelerine bağlı olarak azalmış kemik yanıtına ikincil olarak genellikle düşüktür (34,35). İyileşme aşamasında, serum kalsiyum seviyeleri normale dönmelidir. Bununla birlikte, seviyeleri, hasarlı kaslardan kalsiyum mobilizasyonu, akut böbrek yetmezliğinden kaynaklanan hafif sekonder hiperparatiroidizm ve kalsitrioldeki artışa bağlı olarak da önemli ölçüde yükselebilir. Rabdomiyolizde, böbrekteki tübüler yaralanmadan dolayı hem üre hem de kreatinin düzeylerinde artış görülür. Rabdomiyolizde görülen anyon açığı, kastan salınan fosfatlar ve organik asitler nedeniyle beklenenden daha da fazla olabilmektedir (34,35).

AYIRICI TANI

Koyu renkli idrarın ayırıcı tanısında miyalji, yüksek CK ve diğer enzimlerin yüksek düzeyleri gibi birçok durum vardır. Bu sebeple laboratuvar verileri ile birlikte iyi bir öykü ve fizik muayene ile bu ayırıcı tanılar yapılabilir.

Egzersiz sonrasında fizyolojik yanıt ile klinik olarak anlamlı rabdomiyoliz arasındaki çizgi net değildir. 2000 IU/L'yi aşan CK yükseklikleri ve miyalji varlığı, genellikle yorucu egzersiz türlerinden sonra ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanı sıra, CK yükselmesinin akut olmasıyla birlikte miyoglobüri olması tanıyı desteklemektedir (21).

Yorucu egzersizlerden veya tipik olarak alışlagelmiş egzersiz tiplerinin dışında yapılan egzersizlerden 2-3 gün sonrasında ağrı potansiyel olarak miyofibriler hasar nedeniyle şiddetli olabilmektedir. Şikayet/ bulgu ve belirtiler, egzersiz başlangıcından yaklaşık 5-7 gün sonra ortadan kalkabilir (12).

Serum CK düzeyleri akut miyokard enfarktüsünde yükselse de rabdomiyoliz olgularında tek başına göğüs ağrısı yoktur ve Ekg'de miyokard enfarktüsü bulguları görülmez. Bunun yanı sıra CK-MM kas fraksiyonu yükselirken CK-MB (Muscle-Brain) fraksiyonu çok az yükselir. Kardiyak troponinler için yapılan testlerde kalp kası hasarına oldukça hassas ve spesifik olmalarına rağmen rabdomiyoliz durumlarında da bazen yükseklebilmektedir (12,16).

Hem hematüri hem de hemoglobüri (hemoliz nedeniyle) kırmızımsı-kahverengi idrara neden olabilir ve miyoglobüri ile karıştırılabilir. Kırmızı kan hücreleri için idrarın (tanım gereği hematüride bulunur), hemoliz kanıtı için serumun ve CK'nin (hemolizde yükselmemiş olan veya hematürili hastaların çoğu) dikkatli bir şekilde incelenmesi bu koşulların ayırt edilmesine yardımcı olacaktır (12,16).

İnflamatuar miyopatisi olan hastalarda, miyaljilerle birlikte yüksek CK serum düzeyleri görülebilir. Bu hastalarda, hastalığın kronik olması, genellikle haftalar ve aylar içinde gelişen simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, rabdomiyolizli hastalara kıyasla laboratuvar değerlerinin stabil olarak seyretmesi ve CK

seviyesinin uzun süreli olarak kanda yüksek seyretmesi ile ayrılmaktadır (12,16).

Sırt ağrısı ile başvuran hastalarda, rabdomiyoliz, renal kolik ile karıştırılabilir. Bu hastalarda eritrositüri görülebilir. Bununla birlikte, ürolitiazis, CK'nın belirgin yükselmeleri ile ilişkili değildir ve miyoglobüri mevcut değildir (12,16).

RABDOMİYOLİZE BAĞLI BÖBREK YETMEZLİĞİ

Rabdomiyoliz olgularında %7-10 oranında Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) gelişme durumu vardır (3). Rabdomiyolizin glomerüler filtrasyon hızını bozduğuna dair mekanizmalar arasında renal vazokonstriksiyon olması, direkt ve iskemik tübül hasarı ve tübüler obstrüksiyon yer almaktadır (14,15,24).

Renal vazokonstriksiyon, rabdomiyolize bağlı gelişen ABY'nin karakteristik bir özelliğidir. Hasarlı kas dokusunda sıvı birikiminin olması, intravasküler hacimde azalmanın olması ve bu dehidratasyona bağlı olarak renin anjiotensindeki, antidiüretik hormon ve sempatik sinir sistemin homeostatik aktivasyona neden olur ve bunların aktive olması ile birlikte vazokonstriksiyonla renal su ve tuz atılımı engellenmeye çalışılır (14,24). Miyoglobin, normalde glomerüller tarafından serbestçe filtre edilen ve daha sonrasında metabolize edilen bir proteindir. Konsantrasyon düzeyini aştıktan sonra filtrasyonu bozulur ve idrarda çıkmaya başlar. İdrar, kırmızımsı kahverengi renk vermeye başlar. Dehidratasyon ve renal vazokonstriksiyon varlığında, tübüler akış bozulur ve su geri emilimi artarak miyoglobin çökelir. Bu çökelti Tamm-Horsfall proteinleri ile etkileşime girerek çökelmenin daha da asidik hale gelmesine ve sonuç olarak tübül obstrüksiyonuna neden olur (5,16,24).

McMahon Skoru

DEĞİŞKEN	PUAN
Yaş	1,5
51-70	2,5
71-80	3
>80	1
Kadın cinsiyet	1
Nöbet, senkop, statin veya miyozite sekonder olmayan rabdomiyoliz olması	3
Başvuru kreatinin düzeyi	
1.4-2.2 mg/dL	1,5
>2.2 mg/dL	3
Başvuru Kalsiyum düzeyi <7.5 mg/dL	2
Başvuru CK düzeyi >40000 U/L	2
Başvuru Bikarbonat düzeyi < 19 mEq/L	2
Başvuru fosfor düzeyi	
4- 5.4 mg/dL	1,5
>5.4 mg/dL	3

McMahon skoru, rabdomiyoliz hastalarında renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği ya da ölüm riski tahmin etmek için kullanılan bir skorlama sistemidir (36). Bu skorlamada olguların yaş, cinsiyet, alta yatan etiyojik faktör, başlangıç laboratuvar değerleri (Ca, CK, P ve bikarbonat) yer alır. Bu skorlamanın en önemli özelliği, tedavi öncesi CK düzeyinin 5000 IU/L'nin üzerine çıkmasını beklemeden hasarla karşılaşılacak biyolojik substratla ilgili bilgi vermesi ve ABY gelişecek hastayı tahmin etmesidir. Bu skorlama sisteminin iki farklı sağlık merkezinde doğrulanması yapılmıştır (36,37). Fakat daha fazla çalışma ile doğrulamaya ihti-

yacı vardır. McMahon skoru < 5 renal replasman tedavisi ihtiyacı veya ölüm riskinin %2-3 olduğunu gösterirken; skor >10 olgularda ise renal replasman tedavisinin ve ölüm riskinin %52-61,2 olduğunu gösterir. Skor >5 olan olgular için ABY ve diyaliz ihtiyacını gösterir. Dolayısıyla bu skora sahip olgularda böbrek koruyucu tedavi düşünülmelidir (36,37).

TEDAVİ

Rabdomiyolize neden olan etyolojik nedenin ortadan kaldırılması tedavinin esasıdır. Ayrıca ABY ve elektrolit bozukluklarına müdahale bir sonraki önemli tedavi basamağıdır. ABY'yi önlemede genel tedavi önerisi yeterli hidrasyon ve intratübüler nekrozun oluşumunun önlenmesidir.

Rabdomiyolize neden olan etkenin ortadan kaldırılması, miyoglobinin sürekli salınımını da engelleyecektir. Potansiyel olarak zararlı ilaç kesilmeli, vücut sıcaklığı normale döndürülmeli, altta yatan enfeksiyöz patoloji ortadan kaldırılmalıdır. Yapılan literatür çalışmalarında aşağıdaki tedaviler ortak görüş olarak bildirilmektedir:

- Sıvı replasmanı erken dönemde(tercihen rabdomiyolizin başlangıcından sonraki ilk 6 saat) başlatılmalıdır.
- Tıbbi bir durum, bu hedefi karşılamak için yeterli sıvı vermeyi engelliyorsa, en azından ilk 24 saatte 300 ml/saat veya üzerinde idrar çıkışı olacak şekilde bir hızda sıvı verilmelidir.
- İntravenöz sodyum bikarbonat tedavisi sadece sistemik asidozu düzeltmek için verilmelidir. Miktar ve oran hastaya göre ayarlanmalıdır.
- Mannitol, yeterli sıvı uygulamasına rağmen, 300 ml/saat ve üzerinde idrar çıkışı olması istenildiği zaman uygulanmalıdır (38,39).

Sıvı Replasmanı

Erken ve agresif sıvı replasmanı, rabdomiyoliz nedeniyle oluşan ABY'yi önlemek ve tedavi etmek için temel teşkil etmektedir. Sıvı replasmanında hedef, böbrek perfüzyonunu ve fonksiyonunu korumak, tübül iskemisini önlemek ya da minimum seviyede tutmak ve glomerüler filtrasyonu korumak olmalıdır. Literatürdeki çalışmalar, sıvı replasmanına başlamada geçen süre ile ABY gelişiminin doğru orantılı olduğunu göstermiştir. Hastalar, rabdomiyolizin şiddetine göre günlük 10 L'ye kadar replasmana ihtiyaç duyarlar. Rabdomiyoliz olgularında sıvı replasmanının saatlik infüzyon hızı 1-2 L olmalıdır. CK seviyesi <5000 IU/L oluncaya kadar normal hidrasyona devam edilir. Seri CK ölçümleri, terapötik sıvı replasmanı hızının ayarlanmasında önemlidir. Hastalarda hacim durumu ve idrar çıkışı dikkatlice değerlendirilmelidir (40).

İdrarın Alkalizasyonu

İdrarın alkalizasyonu prensibi, hayvan deneyi modeli sonuçlarına dayanmaktadır. Bu deneylerde:

- Tamm-Horsfall protein- miyogloblin kompleksini çöktürme ve asidik idrarda atılmasını kolaylaştırma ve bu nedenle alkalize intratübüler dökülmeyi önlemek mekanizmasına dayanmaktadır.
- Miyogloblin ve lipid peroksidasyonu sonucu oksijen radikalleri döngüsü, idrarın alkali olması ile inhibe edilir. Böylece tübüler hasar azaltılmaya çalışılır.
- Miyogloblin kaynaklı vazokonstriksiyon sadece asidik ortamda gözlenir (24).

Alkalizasyonun temel dezavantajı, rabdomiyoliz sürecinin başlangıcında, hipokalsemik fazda semptomların şiddetlenmesine

neden olan iyonize kalsiyumdaki azalmadır. Genellikle başlangıç serum CK >5000 IU/L ise ve şiddetli kas hasarı mevcut ise;

- Hipokalsemi mevcut değilse,
- Arteriyal pH 7,5'den az ise,
- Serum bikarbonat düzeyi 30 mEq/Lden az ise,
- İdrar pH'ı 6,5'lik düzeyin üzerinde ayarlanmak isteniyorsa bikarbonat infüzyonu verilmesi önerilir.

Mannitol

Mannitol, kas dokusunda bulunan sıvıyı interstisyel alandan çeken, kas ödemi azaltabilecek ve hipovolemiyi dengeleyecek osmotik bir ajandır. Mannitol diüretik etkisiyle idrar çıkışını artırır ve intratübüler pigment atılımını önler. Bunun yanı sıra, mannitolün, rabdomiyolizde yararı net olarak ortaya konulamamıştır. Mannitol hem hacim tükenmesine yol açabilir hem de mannitol ile serbest su kaybolduğundan hipernatremi ortaya çıkabilir. Yüksek dozlarda (günde > 200 gram mannitol) veya böbrek yetmezliği olan olgularda hiperosmolaliteye, hacim genişlemesine ve hiperosmolar hiponatremiye neden olabilir. Hiperosmolalite, potasyumun hücrelerden pasif hareketine neden olabilir ve plazma potasyum konsantrasyonunu yükseltebilir. Mannitol uygulamasının kullanımı, belirgin şekilde şiddetli rabdomiyolizi (CK > 30.000 IU/L) olan hastalarda fayda sağlayabilir; ancak mannitol uygulamasıyla ilişkili kesin kanıt yoktur (41).

Metabolik Anormalliklerin Tedavisi

Hiperkalemik kardiyak arrest ya da kardiyak aritmi hayatı tehdit edici komplikasyonların başında gelir. Şiddetli hiperkalemiyi tedavi etmek için hemodiyaliz gerekebilir. Çok büyük potasyum yükü nedeniyle diyalizden sonra bile sık şekilde potasyum düzeyinin izlenmesine gerek olabilmektedir. Diyaliz sonrası rebound hiperkalemi gelişebilmektedir (41).

KLİNİK SEYİR

Rabdomiyolizin klinik seyiri büyük ölçüde etyolojik faktör ile ilişkilidir. Vaka raporları ve küçük retrospektif çalışmalar ile elde edilen sonuçlar incelendiğinde; rabdomiyolizin erken ve agresif şekilde tedavi edildiğinde mükemmel bir klinik seyre sahip olduğu ortaya konulmuştur. Rabdomiyoliz kaynaklı ABY geliştiren, ciddi yaralanması olan hastaların ölüm oranı %7-80 arasında değişen geniş bir spektruma sahiptir (5). Rabdomiyoliz kaynaklı ABY gelişen hastaların, hastanede yatış süreleri daha uzundur. Diyaliz, oligürik ABY hastalarının yaklaşık %85'inde ve oligürik olmayan ABY hastalarının %30'unda gerekmektedir. Diyaliz gerektiren ABY hastalarında ölüm oranı %50 ila %80 arasındadır Buna rağmen çoğu durumda, ABY tamamen geri dönüşümlüdür ve çoğu hastada birkaç ay içinde böbrek fonksiyonları normale döner (5).

KAYNAKLAR

1. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 2007; 18:90.
2. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009; 67:272.
3. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:141.
4. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:377.
5. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006 Jul;92(7):987-93. doi: 10.1136/hrt.2005.071282. PMID: 16775113; PMCID: PMC1860726.
6. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 18;58(17):1819-24. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.026. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21962825.
7. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J* 2015; 15:58.

8. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2019; 37:518.
9. Chavez LO, Leon M, Einay S, Varon J. Beyond muscle destruction: A Systematic Review of Rhabdomyolysis For Clinical Practice. *Critical care* . 2016; 20:135.
10. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med*. 2008 Dec;19(8):568-74.
11. Bywaters EGL, Beall D. Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *British Medical Journal* 1941; 1:427-432.
12. Cleak MJ, Eston RG. Delayed onset muscle soreness: mechanisms and management. *J Sports Sci*. 1992 Aug;10(4):325-41. doi: 10.1080/02640419208729932. PMID: 1518094.
13. Coban YK. Rhabdomyolysis, compartment syndrome and thermal injury. *World J Crit Care Med*. 2014 Feb 4;3(1):1-7.
14. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis –an overview for clinicians. *Critical care* 2005; 9:158-169.
15. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1553-1561.
16. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Navarro V, Vasavada BC, Sacchi TJ. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol*. 2004 Jul;96(1):35-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.04.053. PMID: 15203259.
17. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2014 Aug;24(8):651-9.
18. Kruger D, Han J. Assessing acquired rhabdomyolysis in adults. *JAAPA*. 2017 Jan;30(1):20-26.
19. Cervellini G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem*. 2017 Aug;50(12):656-662.
20. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve*. 2015 Jun;51(6):793-810.
21. Koch AJ, Pereira R, Machado M. The creatine kinase response to resistance exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2014 Mar;14(1):68-77.
22. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Nov;84(6):377-385.

23. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(6):637-41.
24. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):62-72.
25. Ward M. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148:1553–1557.
26. Khan Sana F. Chapter 11. Rhabdomyolysis. In: *CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension*. 2^e ed. The McGraw-Hill Companies; 2018:143–148.
27. Fernandez WG, Hung O, Bruno GR, Galea S, Chiang WK. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2005;23(1):1–7.
28. De Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JPH. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 2003;29(7):1121–1125.
29. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol*. 2020 Apr;267(4):877-882.
30. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med*. 2006 May;119(5):400-9.
31. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2337-41.
32. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Contemporary Reviews in Critical Care Medicine*. CHEST 2013;144(3):1058–1065.
33. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* 2005; 84:377–385.
34. Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR. The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Engl J Med* 1981; 305:117.
35. Akmal M, Bishop JE, Telfer N, et al. Hypocalcemia and hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis with and without acute renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:137.
36. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A Risk Prediction Score for Kidney Failure or Mortality in Rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med* 2013 October 28;173(19):1821–1828.
37. Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, Menon DK, Lavinio A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and

- validation of the McMahon Score in a 10-year cohort. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:906–912.
38. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Critical care* 2014; 18:224.
39. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: A Systematic Review. *Ann Pharmacother* 2013; 47:90–105.
40. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, et al. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984; 144:277–280.
41. Bieber Scott D, Jonathan Ashley Jefferson. “Chapter 12. Rhabdomyolysis.” *Nephrology Secrets*. 4th ed. Elsevier; 2019:89–93.

