T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KREATİN KİNAZ YÜKSEKLİĞİ SAPTANAN HASTALARIN RENAL MORBİDİTE VE SURVEYLERİNİN MCMAHON SKORU İLE BİRLİKTE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yavuz ALTUNLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2024

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KREATİN KİNAZ YÜKSEKLİĞİ SAPTANAN HASTALARIN RENAL MORBİDİTE VE SURVEYLERİNİN MCMAHON SKORU İLE BİRLİKTE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz ALTUNLU

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Yelda DELİGÖZ BİLDACI

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ……...……...i

KISALTMALAR DİZİNİ ……...……...……..ii

ÖZET……..…….……...iii

ABSTRACT…….……..…….……v

1. GİRİŞ VE AMAÇ…….…….…….…….....……1

2. GENEL BİLGİLER……...……...……3

2.1. Kreatin Kinaz (CK) Yüksekliği ve Nedenleri…….....3

2.1.1 Rabdomiyoliz…….....3

2.1.1.1 Epidemiyoloji……..…….5

2.1.1.2 Patofizyoloji……....……....5

2.1.1.3 Etiyoloji……..…..…....……...7

2.1.1.4 Ezilme Sendromu…….....8

2.1.1.5 Tanı…….....……....9

2.1.1.6 McMahon Skoru…….……...….....…10

2.1.1.7 Tedavi…….....…….....……...11

2.1.2 CK Yüksekliğinin Diğer Nedenleri……...13

3. MATERYAL VE YÖNTEM……...15

3.1 İstatiksel Analizler……..……..……...16

4. BULGULAR……..….....….18

4.1.Hasta Özellikleri…….…..18

4.2 CK yüksekliği tanısı sonrası sağ kalan hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri…….….18

4.3 CK yüksekliği tanısı sonrası takipte KBH gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi…….…….....…21

4.4 CK yüksekliği tanısı sonrası ölen hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri……..…….....23

5. TARTIŞMA……..……..28

6. SONUÇ VE ÖNERİLER……...….….36

7. KAYNAKÇA……..…37

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, en yoğun vaktinde bile zaman ayıran sayın Dr. Öğr. Üyesi Yelda Deligöz Bildacı hocam ve istatistiksel analiz aşamasında bilgi ve tecrübesiyle katkısını gösteren sayın Doç. Dr. Berfu Korucu olmak üzere,

Uzmanlık eğitimim sürecinde katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim üyesi hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemin mimarı olan ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili ailem; annem Hülya Altunlu ve babam Muhsin Zafer Altunlu ’ya,

Asistanlık sürecindeki destekleri için sevgili eşim Sevde Ateş Altunlu’ya ve asistanlık sürecinde beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr Yavuz Altunlu

İzmir-2024

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Rabdomiyolize neden olan farmakolojik ajan örnekleri…….……7

Tablo 2. Rabdomiyoliz tanısında destekleyici laboratuvar bulguları…….....10

Tablo 3. McMahon Skoru …….…..11

Tablo 4. CK yüksekliğine sebep olan Nöromusküler bozukluklar..……14

Tablo 5 . Sağ kalan hastaların Demografik ve Klinik Bulguları ……...……19

Tablo 6. Sağ kalan hastaların Laboratuvar Bulguları …….21

Tablo7. CK yüksekliği sonrası KBH gelişen hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi (Regresyon Analizi)…….....23

Tablo 8. Ölen ve sağ kalan hastaların Demografik ve Klinik Bulguları…….…25

Tablo 9. Ölen ve sağ kalan hastaların Laboratuvar Bulguları ……..……..…27

Tablo 10. Hastaların ölüm nedenleri……...28

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1. Çalışma akış şeması……16

KISALTMALAR DİZİNİ

ABH: Akut Böbrek Hasarı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

CK: Kreatin Kinaz

CK-MM: Kreatin Kinaz M-M İzoenzimi

CK-MB: Kreatin Kinaz M-B İzoenzimi

CK-BB: Kreatin Kinaz B-B İzoenzimi

ATN: Akut Tübüler Nekroz

RRT: Renal Replasman Tedavisi

IV: İntravenöz

HCO3: Bikarbonat

ATP: Adenozin Trifosfat

CO: Karbon Monoksit

IM: İntramüsküler

kg/m²: Kilogram/metrekare (Vücut Kitle İndeksi)

K^+: Potasyum

Na^+: Sodyum

Ca^{2+}: Kalsiyum

Na-K-ATP-az: Sodyum-Potasyum-ATPaz

ADH: Antidiüretik Hormon

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

RBC: Red Blood Cell (Kırmızı Kan Hücresi)

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

RAASi: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi İnhibitörü

SGLT-2 İnhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörü

NSAİİ: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar

KREATİN KİNAZ YÜKSEKLİĞİ SAPTANAN HASTALARIN RENAL MORBİDİTE VE SURVEYLERİNİN MCMAHON SKORU İLE BİRLİKTE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yavuz Altunlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, kreatin kinaz (CK) yüksekliği olan hastaların sağ kalım sonrası altı aylık takiplerinde böbrek fonksiyon testlerini değerlendirerek Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) gelişip gelişmediğini analiz etmek, zeminde KBH mevcut olanların evresinin ilerleyip ilerlemediğini analiz etmek ve mortalite oranlarını incelemek amaçlandı. Hastaların akut dönemdeki Renal Replasman Tedavisi (RRT) ihtiyaçları, McMahon skorları, laboratuvar parametreleri, komorbiditeleri, kullandığı ilaçları, demografik verileri ele alınarak bunların KBH gelişimi veya mortalite üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 01.01.2018 ve 01.01.2023 tarihleri arasında başvuran poliklinik, yataklı servisler, acil servis ve yoğun bakımlarda bulunan 18 yaş ve üzeri, CK düzeyi 5000 U/L ve üzeri olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Musküler Distrofisi olan hastalar, inflamatuvar miyoziti olan hastalar, akut koroner sendrom sebepli CK yüksekliği olan hastalar, rutin hemodiyaliz hastaları ve takipte dosya verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 179 hasta çalışmaya alındı. Sağ kalan 127 hasta kendi içinde istatiksel analize sokuldu ve bu gruba tekli, çoklu regresyon analizleri uygulandı. Bu grupta KBH oranları belirlendi. Ölen 52 hasta sağ kalan grubun tamamı ile istatiksel açıdan karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Sağ kalan grupta 21 hastada (%16,6) takipte KBH geliştiği tespit edildi. Sağ kalan grupta KBH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler çoklu regresyon analizine sokuldu. Bazal glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşüklüğü (p=0,03), CK yüksekliği olan hastalarda KBH gelişimi için anlamlı risk faktörü olarak bulundu. KBH gelişimi için istatiksel olarak anlamlı bulunan diğer değişkenler (yaş, kadın cinsiyet, DM, HT, McMahon skoru, RAASİ kullanımı, diüretik kullanımı, statin kullanımı, idrar protein pozitifliği) çoklu regresyon analizinde anlamını yitirdi. Çalışmadaki tüm hastaların %24,5'inde RRT ihtiyacı geliştiği, tüm hastaların %29'unun öldüğü tespit edildi. Ölen gruptaki McMahon skoru istatiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha yüksek (p<0,01) bulundu. CK

yüksekliğinin seviyesinin artmasıyla KBH gelişimi ve mortalite açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuçlar: Çalışmamız sonucunda bazal GFH'si düşük olan hastaların CK yüksekliği sonrası KBH gelişmesi açısından risk altında olduğu ortaya konmuştur. Akut dönemde RRT ihtiyacı olup sağ kalan hastaların hiçbirinin kalıcı hemodiyaliz hastası olmaması; rabdomiyoliz tedavisinin uygun ve zamanında uygulanması halinde prognozunun iyi olacağını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda hastalar altı aylık izleme alındığından dolayı özellikle RRT sonrası KBH gelişen hastaların uzun süreli izlemde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve kalıcı hemodiyaliz hastası olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. McMahon skorunun mortalite üzerine prediktif etkisi oldukça güvenilirdir.

Anahtar kelimeler: Kreatin Kinaz, McMahon Skoru, Kronik Böbrek Hastalığı

RETROSPECTIVE EVALUATION OF RENAL MORBIDITY AND SURVEYS OF PATIENTS WITH ELEVATED CREATIN KINASE IN CONJUNCTION WITH THE MCMAHON SCORE

ABSTRACT

Dr. Yavuz Altunlu, MD

Department of Internal Medicine, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine

Objective: This study aimed to determine whether patients with elevated creatine kinase (CK) levels develop chronic kidney disease (CKD) by assessing renal function tests at six month follow-up after survival, to determine whether the stage of CKD progressed in patients with background CKD and to investigate associated mortality rates. The analysis included the need for renal replacement therapy (RRT) during the acute phase, McMahon scores, laboratory parameters, comorbidities, medications, and demographic data, with a focus on their influence on the development of CKD and mortality outcomes.

Materials and Methods: Patients aged 18 years or older with CK levels of 5000 U/L or higher, admitted to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital between January 1, 2018, and January 1, 2023, across outpatient clinics, inpatient wards, emergency departments, and intensive care units, were retrospectively analyzed. Exclusion criteria included patients with muscular dystrophy, inflammatory myositis, elevated CK due to acute coronary syndrome, those on routine hemodialysis, and patients whose medical records were inaccessible during follow-up. A total of 179 patients were included in the study. Of these, 127 survivors underwent statistical analysis, with both univariate and multivariate regression applied to assess factors influencing outcomes. CKD rates were determined within this cohort. Additionally, the 52 patients who died were statistically compared to the surviving group.

Findings: In the survivor group, 21 patients (16.6%) developed CKD during the follow-up period. Variables that were statistically significant for CKD development in this group were subjected to multiple regression analysis. A lower baseline glomerular filtration rate (GFR)

(p=0.03) was identified as a significant risk factor for CKD development in patients with elevated CK levels. Other variables that initially showed statistical significance for CKD development, such as age, female gender, diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), McMahon score, RAAS inhibitor use, diuretic use, statin use, and urine protein positivity, lost their significance in the multiple regression analysis. It was also determined that 24.5% of all patients in the study required renal replacement therapy (RRT), and 29% of patients died. The McMahon score was significantly higher in the deceased group ($p<0.01$). No statistically significant association was found between increasing CK levels and the development of CKD or mortality.

Results: Our study demonstrated that patients with low baseline GFR are at increased risk of developing CKD following an elevation in CK. The absence of any survivors requiring RRT during the acute phase who became permanent hemodialysis patients suggests that rhabdomyolysis can have a favorable prognosis if treated appropriately and in a timely manner. However, it is important to note that since patients were followed for only six months, those who develop CKD after requiring RRT may progress to end-stage renal disease (ESRD) and require permanent hemodialysis with longer-term follow-up. Additionally, the McMahon score was shown to be a reliable predictor of mortality in this patient population.

Keywords: Creatine Kinase, McMahon Score, Chronic Kidney Disease

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kreatin kinaz (CK) enerji ihtiyacının yüksek olduğu dokuların hem sitozollerinde hem de mitokondrilerinde bulunan bir enzimdir (1). CK'nın çeşitli alt tipleri mevcuttur; bir kısmı çizgili kasta (CK-MM), bir kısmı kalp kasında (CK-MB), bir kısmı beyin dokusunda (CK-BB) bulunur (2).

Total CK düzeyi hücre nekrozunun belirteçlerinden biridir. Doku hasarı sonrası 2-12 saatte yükselir, 24-72 saatte en yüksek düzeyine çıkar ve 5-7 günde geriler. Total CK düzeyi yaş, cinsiyet, ırk, kas kütlesi, fiziksel aktivite ve iklimsel koşullara bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (3,4).

CK seviyesi; travmatik kas hasarına bağlı olarak yükselebilmektedir. Kas içi enjeksiyonlar ve rabdomiyoliz, ezilme (crush) sendromu buna örnek olarak verilebilir. Ayrıca kalp hastalıkları, bazı merkezi sinir sistemi hastalıkları, sepsis, tiroid bozuklukları, bazı farmakolojik ajanlar, kas distrofileri, periferik arter hastalığı, miyozitler, konvülziyonlar CK yükselmesine neden olabilen diğer durumlardır (1,5).

CK kas hasarının biyobelirteci olarak kullanılmaktadır. İskelet kasının hasarı varlığında CK düzeyinin 5 katına çıkması veya 1000 U/L üzerinde olması durumu rabdomiyoliz tanısını destekler (6,7). Rabdomiyolize bağlı gelişen akut böbrek hasarının patogenezinde CK enziminin direkt bir ilişkisi olmasa da 5000 U/L ve üzeri CK düzeylerinin akut böbrek hasarı (ABH) ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (6,7).

Rabdomiyoliz, iskelet kasının hasar görmesi sonucu hücre içi içeriğinin dolaşıma salınmasıyla karakterize olan klinik bir durumdur. Hücresel içeriğin dolaşıma geçmesi sonucu organ disfonksiyonu, akut böbrek hasarı (ABH) meydana gelebilir (8). Rabdomiyoliz, asemptomatik CK yüksekliğinden başlayarak, hayatı tehdit eden elektrolit dengesizlikleri, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar geniş bir spektrumda etkiler gösterebilir. Kas yıkımı sonucunda kas hücresinde bulunan kreatin kinaz enzimi plazmaya salınır ve plazmada yüksek seviyelere ulaşır (8,9).

Rabdomiyolizin hızlıca tanınması, zamanında ve doğru tedavinin verilmesi için önemlidir. Kas hasarının altında yatan nedeninin ortadan kaldırılması rabdomiyolizin

yönetimindeki ilk basamaktır. Kristaloid solüsyonlar ile agresif ve hızlı intravenöz (IV) sıvı tedavisi rabdomiyolize bağlı akut böbrek hasarının önlenmesinde ve tedavisindeki temel unsurdur. Ayrıca elektrolit dengesizlikleri de tedavi edilmelidir. Genellikle tedaviye erken başlanıldığı takdirde rabdomiyolizin prognozu iyi seyretmektedir. McMahon skoru renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimi ön görmede yol göstericidir (10,11).

Gearoid M.McMahon ve arkadaşları, 2013 yılında rabdomiyoliz hastalarını inceledikleri çalışmada rabdomiyolizin insidansını, nedenlerini ve sonuçlarını tanımlamışlardır. Çalışmaya hastaneye başvurusundan itibaren üç gün içerisinde CK düzeyi 5000 U/L üzerinde olan tüm hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada Boston, Massachusetts'teki iki büyük eğitim ve araştırma hastanesine yatırılan 2371 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. McMahon ve arkadaşları elde ettikleri verilerden rabdomiyolizi olan hastalarda RRT ihtiyacının gelişme ihtimalini gösteren ve hastanede rabdomiyolize bağlı mortalite riskini gösteren bir risk skoru ortaya koymuşlardır. McMahon Skoru olarak adlandırılan bu skorlamada mortalitesi en düşük grup miyozit, egzersiz ve nöbet kaynaklı rabdomiyoliz olanlar olarak tespit edilmiştir. Bu skorlama sistemindeki bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, başvuru kreatinin düzeyi, başvuru kalsiyum düzeyi, başvuru CK düzeyi, başvuru bikarbonat düzeyi, başvuru fosfor düzeyi ve rabdomiyolizin nedeni olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; hastaların %14,1'inin hastanede yatarken öldüğünü, %8'inin RRT'ye ihtiyaç duyduğunu tespit etmişlerdir (11).

Joanna Simpson ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada CK düzeyi 1000 U/L olan 232 hasta incelenmiştir. Hastaların %15'inde ABH geliştiği ve %12,5'inde RRT ihtiyacı geliştiği tespit edilmiştir. McMahon skoru altı ve üzerinde hesaplananlar RRT için %68 özgül ve %86 duyarlı kabul edilmiş. McMahon skorunun beş ve altında bulunması halinde ABH gelişme ve RRT ihtiyacı olma ihtimali %3 tespit edilmiştir (7,11).

Çalışmamızda amacımız; CK düzeyi 5000 U/L ve üzerinde olan hastaların akut dönemdeki RRT ihtiyaçlarını, ABH gelişme durumlarını, McMahon skorlarını ,6 aylık süreçteki böbrek fonksiyon testlerinin takiplerini incelemek, sağkalım sonrası renal etkilenimlerini, mortalite oranlarını ve mortalite nedenlerini incelemektir. Özet olarak; hastaların komorbiditeleriyle beraber CK düzeylerinin renal morbidite ve mortalite üzerine olan etkisini analiz etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kreatin Kinaz Yüksekliği ve Nedenleri

Kreatin kinaz (CK) enerji ihtiyacının yüksek olduğu dokuların hem sitozollerinde hem de mitokondrilerinde bulunan bir enzimdir. İlk kez 1966 yılında biyobelirteç olarak kullanıma girmiştir. Kreatin ile Adenozin Trifosfat (ATP) arasında geri dönüşümlü bir reaksiyon ile yüksek enerjili fosfat transferi yapar. Reaksiyon sonucunda oluşan kreatin fosfat molekülü kas hücresinin kasılma, gevşeme, transport gibi işlemleri için enerji kaynağı sağlar. CK enzimi iskelet kası, kalp ve beyin hücrelerinin mitokondrilerinde oksidatif fosforilasyonda görev alır (1,2). CK yüksekliği iskelet kasının hasarlandığını gösteren bir biyobelirteçtir. İskelet kasının hasarı sonucunda kas enzimlerinin plazmaya salınımı sonrası hayatı tehdit eden elektrolit dengesizliği, akut böbrek hasarı, çoklu organ yetmezliği, ölüm meydana gelebilir (12,13).

CK'nın çeşitli alt tipleri mevcuttur; bir kısmı çizgili kasta (CK-MM), bir kısmı kalp kasında (CK-MB), bir kısmı beyin dokusunda (CK-BB) bulunur. Bu alt tipler arasında CK-MM'nin yarı ömrü yaklaşık 15 saat, CK-MB'nin yaklaşık 12 saat ve CK-BB'nin yaklaşık 3 saattir. Total CK düzeyi sağlıklı bir erişkinde yaş, cinsiyet, kas kütlesi, ırka bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Total CK düzeyi hücre nekrozunun belirteçlerinden biridir. Doku hasarı sonrası 2-12 saatte yükselir, 24-72 saatte pik yapar ve 5-10 günde geriler (2,14).

CK yüksekliği nedenleri arasında; travma ve yanık, rabdomiyoliz, sepsis ve enfeksiyonlar, nöbet geçirmek, karbon monoksit (CO) zehirlenmesi, intramüsküler (IM) enjeksiyonlar, cerrahi operasyonlar, egzersiz, ilaçlar, miyozitler, hipotiroidi, musküler distrofiler örnek gösterilebilir (8).

2.1.1 Rabdomiyoliz

Rabdomiyoliz kelime anlamı olarak çizgili kas hücresinin parçalanmasını ifade eder. Bu doğrultuda kas hücresi bileşenleri hücre dışı sıvıya ve dolaşıma salınır. CK enziminin dolaşıma salınmasıyla beraber plazma CK seviyesi yükselir. Salınan bileşiklerden en önemlisi miyoglobindir (15). Miyoglobin yapı olarak hemoglobine benzer ve has hücresinde oksijen bağlayıcı bir proteindir. 1958’de ilk kez Max Perutz ve Sir John Cowdery Kendrew tarafından kristalografi ile incelenmiş ve keşfedilmiştir (16). Miyoglobin, plazmadaki taşıyıcı proteinlere gevşek bir şekilde bağlanır ve yalnızca küçük miktarda idrara ulaşır. Kas hücresi yıkımı sonrası

çok fazla miktarlara ulaşan miyoglobin dolaşıma salındığında plazma globulinlerinin taşıma kapasitesi aşılır ve serbest kalan miyoglobin glomerüller tarafından filtrasyona uğrar. Glomerüler filtrasyona uğraması sonrası tübüllere ulaşır ve burada tübül hasarına sebep olarak ATN gelişmesine sebep olur. Sonucunda akut böbrek hasarı meydana gelir (15).

Akut böbrek hasarı, rabdomiyolizin tehlikeli ve yaygın bir komplikasyonudur ve hastaların %13 ila %50'sinde görülür. ABH sonrası renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişebilir (17). CK yüksekliğinin derecesi klinik olarak hastalığın şiddetini nitelendirmede kullanılabilir ancak hastalığın sebep olduğu akut böbrek hasarıyla zayıf bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (18,19).

Rabdomiyoliz, CK enziminin sadece subklinik olarak artışıyla da seyredebilir fakat kas hücresinde ödeme, akut böbrek hasarına, RRT tedavisi ihtiyacına, ölüme kadar gidebilecek tablolara sebebiyet verebilir. Günümüzde rabdomiyoliz özellikle travma sonrası akut böbrek hasarının halen en önemli sebeplerinden biri olarak yer almaktadır. Rabdomiyolize bağlı akut böbrek hasarının prognozu erken teşhis ve hızlı tedaviyle nispeten iyi olarak bilinmektedir (15,20).

Rabdomiyolizin en sık sebeplerinden biri ezilme sendromudur. Ek olarak en sık nedenler arasında egzersiz, alkol kullanımı, ilaç yan etkisi (örn; fenofibrat, HMG-KoA redüktaz inhibitörü (statin) grubu ilaçlar), enfeksiyonlar ve sepsis, tromboemboli, nöbet gösterilebilir. Rabdomiyoliz sonucunda plazmaya salınan CK'nın çok büyük bir kısmı CK-MM izoenzimidir. CK konsantrasyonu miyoglobin konsantrasyonundan daha uzun süre ve daha tutarlı bir şekilde yüksek kalır (8,21).

Ezilme sendromu; akut tübüler nekroz (ATN), hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipovolemik şok, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, enfeksiyonlar, hiperürisemi, kompartman sendromu gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (22).

Rabdomiyoliz'in klasik triadı kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, kahverengi koyu renkli idrar olarak bilinmektedir. Fakat bu semptomlar ve bulgular tüm vakalarda olmayabilir. Dolayısıyla öykünün detaylı sorgulanması tanı için önem arz etmektedir. CK seviyesinin beş katına çıkması veya 1000 U/L üzerinde olması durumu rabdomiyoliz tanısını destekler (7,10). Bir diğer önemli tanı koydurucu test ise serum miyoglobin düzeyindeki artışın tespiti ve idrar testinde

miyoglobinürinin varlığıdır (10,23). Gabow ve arkadaşları tarafından yapılan bir geniş vaka serisinde komorbid durumu olan hastalarda rabdomiyoliz insindasının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (24).

2.1.1.1 Epidemiyoloji

Rabdomiyoliz her iki cinsiyette ve her yaş grubunda görülebilen bir hastalıktır. Prospektif çalışmaların eksikliği ve hafif vakaların raporlanmaması sebebiyle kesin insidansını belirtmek zordur (25).

Hastalık erkeklerde, afrikalı amerikalı ırkında, 60 yaşının üzerinde, vücut kitle indeksi > 40 kg/m^2 olan kişilerde daha sık görülmektedir. Yaşa bağlı etiyoloji değişebilmekle beraber erişkin yaş grubunda en sık nedenler travma ve ilaçlardır (26).

Rabdomiyoliz vakalarının yaklaşık %10-40'ının akut böbrek hasarına (ABH) yol açtığı, ABH vakalarının %5-15'inin ise rabdomiyoliz kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir (27).

2.1.1.2 Patofizyoloji

Kas yıkımıyla birlikte sarkolemmal membran yıkımı ve ATP tükenmesi meydana gelir. Ardından hücre içi kalsiyum miktarı artmaya başlar. Bu durum hücre lizisine ve hücre içi bileşenlerin sistemik dolaşıma salınmasına neden olur (10).

Kas hücresi membranında hücre içine taşınan her iki potasyum (K +) karşılığında hücre dışına aktif olarak üç sodyum (Na +) taşıyan ve negatif membran potansiyelini koruyan Na-K-ATP-az pompası bulunmaktadır. Bu negatif potansiyel, Na^+/Ca^{2+} değiştiricisi aracılığıyla sodyumu (Na^+) kalsiyum (Ca^{2+}) karşılığında içeri alarak, hücre içindeki düşük Ca^{2+} konsantrasyonunu korur. Sıkıca düzenlenmiş olan kalsiyum homeostazisi düzgün hücre fonksiyonu için gereklidir. Bu sayede kas dinlenirken hücre içi kalsiyum seviyesinin düşürülmesi, kas kasılırken ise yükseltilmesi sağlanır (28–30).

Rabdomiyolizin patofizyolojisinin temelinde hücre zarının yıkımı, ATP tükenmesi ve hücre içi kalsiyum homeostazisinin bozulması sonucu hücre içi kalsiyum miktarının artması yatmaktadır (31). Sarkoplazmada artan kalsiyum; devamlı kas kasılmasına, enerjinin

tüketilmesine ve kalsiyuma bağlı proteolitik enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak zar proteinleri yıkılır ve miyositler parçalanır (10,18).

İskemik doku hasarında, hasarın çoğu iskemi sırasında değil, hasarlı dokuya kan akışı yeniden sağlandıktan sonra meydana gelir. Lökositler, hasarlı dokuya ancak yeniden kan akımı başladıktan sonra göç eder ve serbest oksijen radikallerinin üretimi meydana gelir. Serbest oksijen radikalleri hücre zarının lipid tabakasına lipid peroksidasyonu yoluyla zarar verir. Buna reperfüzyon hasarı denir (32,33). Travmatik rabdomiyoliz durumunda kaslar iskemiktir ve sıkışmış durumdadır. Hasta sıkışmış durumdan kurtarılıp yeniden perfüzyon sağlandığında reperfüzyon hasarı meydana gelir. Bu sebeple enkaz altında kalan travma hastalarında IV sıvı infüzyonuna hasta enkazdan kurtarılmadan önce başlanması önerilmektedir (29).

Kas yıkımının en önemli sonuçlarından biri, hasarlı kas hücrelerinden miyoglobin salınımı, miyoglobinemi ve miyoglobinüri gelişimidir. Serum miyoglobin seviyeleri kas hasarından sonra saatler içinde yükselir (23).

Miyosit dejenerasyona uğradıkça, özellikle potasyum, miyoglobin ve CK olmak üzere büyük miktarlarda hücre içi maddeler dolaşıma sızar. 100 gramdan fazla iskelet kası hasar gördüğünde dolaşımdaki miyoglobin seviyeleri plazmanın protein bağlama kapasitesini aşar ve glomerüler filtrasyona uğrayan miyoglobinler renal tübüler obstruksiyona ve direkt nefrotoksik etkisiyle akut böbrek hasarına neden olur (8,18,31).

Miyoglobin ayrıca, böbrek mikrosirkülasyonundan vazodilatatör etkili nitröz oksidi uzaklaştırarak intrarenal vazokonstriksiyona ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasına yol açabilir, bu da böbrek fonksiyonunun azalmasına neden olur (34,35). GFH ayrıca rabdomiyolizde sempatik tonusun artması, prostaglandin sentezinin azalması ve antidiüretik hormon (ADH) seviyelerinin artmasıyla azalır (23).

Miyoglobin, normalde glomerül tarafından filtrasyona uğrar ve daha sonra metabolize edilir. Rabdomiyoliz sonrası konsantrasyonu artan miyoglobin idrarın rengini kırmızımsı kahverengi yapar. Dehidratasyon ve böbrek vazokonstriksiyonu varlığında, tübüler akım azalır, su geri emilimi artar ve miyoglobin çöker. Ardından Tamm Horsfall proteiniyle etkileşime girerek tübüler tıkanıklığa neden olur. Tübül tıkanıklığı esas olarak distal tübül seviyesinde meydana gelir. Direkt tübül sitotoksisitesi esas olarak proksimal tübüllerde meydana gelir. Bu süreç akut böbrek hasarına sebep olur (8,18).

2.1.1.3 Etiyoloji

Rabdomiyolizin etiyoloisi çok çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Erişkinler arasında yapılan birkaç çalışmada rabdomiyolizin en sık nedenlerinin travma, egzersiz ve alkol olduğu bulunmuştur (23).

Doğal afetler ve araç kazaları gibi travmalar sonrası oluşan ezilme yaralanmaları (travmatik rabdomiyoliz) rabdomiyolizin çok yaygın bir nedenidir. Ezilme sendromu olarak da bilinmektedir (36).

Şiddetli egzersiz, nöbetler, status epileptikus gibi nedenler rabdomiyolize sebep olabilir. Kas aktivitesi ne kadar şiddetli ve uzunsa; hasar o kadar fazla olur. Egzersize bağlı rabdomiyolize yatkınlık sağlayan sebepler arasında hipokalemi, orak hücreli anemi, aşırı sıcaklık, efor öncesi yorgunluk örnek gösterilebilir (37).

İlaçlar ve uyuşturucu maddeler rabdomiyolizin yaygın nedenleri arasındadır. (Tablo 1)

Tablo 1: Rabdomiyolize neden olan farmakolojik ajan örnekleri (10,38)

İLAÇLAR	UYUŞTURUCU MADDELER
Lipid düşürücü ajanlar (statin,fenofibrat)	Kokain
Psikiyatrik ilaçlar (Haloperidol,SSRI,Lityum,Klozapin)	Metamfetamin
Antimikrobiyal ajajnlar(Kinolonlar,Amfoterisin-B)	Eroin
Anestezik ilaçlar (Süksinilkolin,propofol)	LSD
Diğerleri (Alkol,Sunitinib,Erlotinib,kolşisin,vazopressin,İzotretionin)	Halüsinojenler

(SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü, LSD: Liserjik Asit Dietilamid)

Çok sayıda bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyon rabdomiyolize yol açabilir. Enfeksiyon kaynaklı rabdomiyoliz için öne sürülen mekanizmalar arasında doku hipoksisi, kasın doğrudan bakteriyel invazyonu, lizozomal enzimlerin aktivasyonu ve endotoksinleri içeren mekanizmalar yer alır (37,39).

Rabdomiyoliz toksinlere maruz kalmanın bir sonucu olarak yılan ve böcek zehiriyle (örneğin eşek arısı ve örümcek) temastan sonra da görülebilmekle beraber belirli balık türlerinin yenmesinden sonra da meydana gelebilir (40).

Yüksek voltajlı elektrik yaralanması ve yıldırım çarpması sonrası sağ kalan hastalarda %10 oranında rabdomiyoliz geliştiği gösterilmiştir. Miyoliz termal yaralanmaya ve sarkolemmanın elektriksel aktivitesinin bozulmasıyla hücre zarında oluşan gözeneklere ve buna bağlı olarak hücre içine kalsiyum akışına atfedilmiştir. (41,42).

Rabdomiyolizin nadir nedenleri arasında glikoz, glukojen, lipid, nükleozid metabolizmasındaki kusurlarla seyreden kalıtsal metabolik hastalıklar gösterilebilir. Bu hastalıklar genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar. Kas güçsüzlüğü ve persistan miyoglobinüri ile karakterizedir (43).

Hipertermi kas hücresine zarar vererek kas kaybına yol açabilen bir durumdur. Hipertermi ile ilişkili rabdomiyolizin bir nedeni, fenotiyazid veya haloperidol tedavisi sonrası yüksek ateş ve CK yüksekliği tespit edilen hastalardaki nöroleptik malign sendromdur (44).

Hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hiponatremi ve özellikle hipernatremi ve hiperosmotik durumların hepsi rabdomiyolize yatkınlık sağlamaktadır. Alkolün miyotoksisitesi kısmen yarattığı elektrolit dengesizliğine (hipokalemi,hipofosfatemi) atfedilmiştir (45).

2.1.1.4 Ezilme Sendromu

Bywaters ve Beall, 1941 yılında 2. Dünya savaşında Blitz bombardımanları sırasında akut böbrek hasarı nedeniyle birçok hastanın ölmesinin ardından, travmatik kas yaralanması ve akut böbrek yetmezliği arasındaki bağlantıyı keşfederek bu sendromu tanımlamışlardır (36).

Ezilme yaralanmaları deprem gibi doğal afetler, trafik kazası, ateşli silah yaralanması gibi durumlarda görülmektedir (29,46).

Yaralanmaya sebep olan dış basınç ortadan kaldırıldığında potasyum, fosfor ve ürik asit dahil hücresel içerikler dolaşıma salınır ve metabolik etkileri ortaya çıkar. Hücre duvarının parçalanması sonucu hücre içine geçen kalsiyum hipokalsemiye neden olur. Hasta çıkarıldıktan sonra 1 saat içinde gelişen hiperkalemiye bağlı disritmi hayatı tehdit edici nitelikte olabilir (47).

Ezilme sendromunun renal etkileri en ciddi komplikasyonlarından biri olarak bilinmektedir. CK düzeyinin >5000 U/L olduğu ezilme sendromlarında ABH gelişme insidansı yaklaşık %20 tespit edilmiştir (6,37).

Ezilme sendromunda inflamatuar mediyatörlerden kaynaklanan akut respiratuar distress sendromu (ARDS) meydana gelebilir. Ayrıca ABH tedavisi için verilen IV kristaloid sıvılar ve şok tablosu nedeniyle pulmoner ödem gelişme riski vardır (46).

Ezilme sendromu'nun tetiklediği sistemik inflamasyon sebebiyle dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu meydana gelebilir. Tüketim koagülopatisine bağlı trombositopeni gözlenir (29,48).

1999 Marmara depreminde ezilme yaralanması sonucu ABH tespit edilen 639 hastanın 97'si öldü (%15,2) ve mortalite oranları diyaliz uygulanan ve uygulanmayan hastalarda sırasıyla %17,2 ve %9,3 idi. Mortalite ile önemli ölçüde ilişkili bulgular sepsis, trombositopeni, DİK, ARDS ve abdominal ve torasik travmalardı (48).

2.1.1.5 Tanı

Rabdomiyoliz tanısında detaylı anamnez ve fizik muayene her hastalıkta olduğu gibi önem arz eder. Tanının laboratuvar testleriyle desteklenmesi gerekmektedir. Tablo 2'de rabdomiyolize bağlı gelişen laboratuvar bulguları özetlenmiştir.

CK yüksekliği rabdomiyoliz tanısındaki en temel unsurlardan biridir. Normalde CK enzimi düzeyleri 100 U/L'nin altındadır. Rabdomiyoliz tanısı için CK enziminin 1000 U/L'nin üstünde olması veya normal sınırının en az 5 katından yüksek olması gereklidir (49,50).

Rabdomiyolize bağlı gelişen CK seviyesindeki artışın, kas yaralanmasının derecesi veya kompartman sendromunun gelişimi ile korele olduğu fakat ABH gelişimi ile zayıf korelasyon gösterdiği bilinmektedir (19,51).

Rabdomiyoliz tanısı sonrası takipte CK enzim takibi yapılması önerilmektedir. CK seviyesinin devamlı artış eğiliminde olması veya seviyesinin tedaviye rağmen düşmemesi devam eden kas hasarını veya ABH gelişimini destekler (10,23).

Tablo 2: Rabdomiyoliz tanısında destekleyici laboratuvar bulguları

Kreatin Kinaz (CK), Miyoglobin	Artar
Potasyum, Fosfor, Ürik asit	Artar
Laktat Dehidrogenaz (LDH)	Artar
Aspartat Aminotransferaz (AST)	Artar
Anyon açığı	Artar
Kalsiyum	Azalır
Trombosit sayısı	Azalır
pH, Bikarbonat	Azalır
Hematokrit	Azalır

Bir diğer önemli tanı koydurucu test serum ve idrardaki miyoglobin yükselişi olup hastalığın erken fazlarında tanı konulmasında yardımcıdır. Miyoglobin kısa bir yarı ömre sahip olup (1-3 saat) yaklaşık 6-8 saat içinde normal seviyesine döner (23,37).

Tam idrar analizinde yüksek büyütmeli alanda 5'ten az kırmızı kan hücresi (KKH) ile kan pozitifliği olması durumunda miyoglobinüri şüphesi vardır. Yükselmiş CK seviyeleri ile miyoglobinüri varlığı rabdomiyoliz tanısını doğrular (30).

İdrar pH'ı asidik olma eğilimindedir. Miyoglobinin globulin bileşeni sebebiyle vakaların %45'inde proteinüri geliştiği tespit edilmiştir. Ancak miyoglobinüri varlığı vakaların tamamında yoktur, bu nedenle miyoglobinüri olmaması rabdomiyoliz tanısını ekarte ettirmez (17).

Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, çay rengi idrar yapma öyküsüyle başvuran hastalarda rabdomiyolizden şüphelenilmelidir. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene rabdomiyolizin etiyoloisini ortaya çıkaracak ve ilave tetkikler için yol gösterici olacaktır. Enfeksiyon varlığı, yoğun egzersiz öyküsü, ilaçlar (özellikle statin ve fenofibrat), nöbet atakları, aşırı sıcağa maruziyet, alkol veya uyuşturucu kullanımı öyküde ilk sorgulanması gereken faktörlerdir. Öyküde tekrarlayan rabdomiyoliz semptomlarının varlığı genetik hastalıklardan şüphelendirecektir (10).

2.1.1.6 McMahon Skoru

McMahon skoru; rabdomiyolize bağlı gelişen akut böbrek hasarında RRT tedavisi ihtiyacını ve mortalite riskini öngörmek amacıyla geliştirilmiş bir puanlama sistemidir. Bu skorlama sistemindeki bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, başvuru kreatinin düzeyi, başvuru

kalsiyum düzeyi, başvuru CK düzeyi, başvuru bikarbonat düzeyi, başvuru fosfor düzeyi ve rabdomiyolizin nedeni olarak belirlenmiştir (11).

Altı ve üzeri McMahon skorunun RRT riskini ön görmesi %86 duyarlılık ve %68 özgüllüğe sahiptir. Skorun 10 puan ve üzerinde olması durumunda ölüm veya RRT ihtiyacı riskinin %52 olduğu tespit edilmiştir. J. Simpson ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada McMahon skorunun beş ve altında bulunması halinde ABH gelişme ve RRT ihtiyacı olma ihtimali %3 tespit edilmiştir (7,11). Bu iki çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif çalışmalar olması, hastaların idrar çıkış ve sıvı dengeleriyle alakalı verilerin olmaması, hastaların yaralanma sonrası hangi zaman aralığında başvurduğunun bilinmemesidir (7,11).

Tablo 3: McMahon Skoru(11)

Değişken	Durum	Skor
Yaş	≤50 51-70 71-80 > 80	0 1.5 2.5 3
Cinsiyet	Erkek Kadın	0 1
Başvuru Kreatinin düzeyi	<1,4 mg/dL 1.4-2,2 mg/dL > 2,2 mg/dL	0 1.5 3
Başvuru Kalsiyum düzeyi <7,5 mg/dL	Hayır Evet	0 2
Başvuru CK> 40000 U/L	Hayır Evet	0 2
Nöbet, senkop, egzersiz, statin veya miyozite bağlı rabdomiyoliz	Evet Hayır	0 3
Başvuru fosfor düzeyi	<4,0 mg/dL <4,0-5,4 mg/dL > 5,4 mg/dL	0 1.5 3
Başvuru Bikarbonat düzeyi <19 mEq/L	Hayır Evet	0 2

2.1.1.7 Tedavi

Rabdomiyolizin tartışmasız tedavisi erken ve hızlı bir biçimde IV sıvı resüsitasyonuna başlanması ve altta yatan nedenin kaldırılmasıdır. (Örneğin bir hastayı ağır bir enkazın altından kaldırmak veya rabdomiyolize sebep olan ilacı kesmek gibi) (23).

Rabdomiyoliz tanısı alan tüm hastalarda devamlı IV sıvı tedavisi verilmeli ve idrar çıkış takibi yapılmalıdır. ABH belirtileri açısından klinik ve laboratuvar takibi yapılması RRT ihtiyacının değerlendirilmesi önemlidir (23). Erken IV sıvı resüsitasyonu akut böbrek hasarının şiddetini önlemede veya azaltmada en temel noktadır. Çalışmalar sıvı tedavisine ne kadar geç başlanırsa ABH gelişiminin o kadar riskli olduğunu göstermiştir (23,52).

Ezilme yaralanmalarında IV sıvı tedavisine hastane öncesinde hatta hasta henüz enkazdan çıkarılmadan dahi başlanmalıdır. Hastaların günlük IV sıvı ihtiyacı yaklaşık 10 litredir. Ancak idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Elektrolit dengesi gözetilerek izotonik, hipotonik sıvılar tercih edilebilir (18,35).

İlk sıvı resüsitasyonu saatte 1-2 L olacak şekilde başlanabilir. Rabdomiyoliz çözülene kadar veya CK düzeyi <5000 U/L altına inene kadar hidrasyon sürdürülür. Aralıklı yapılan CK, elektrolit takibi ve idrar çıkışının miktarı sıvı tedavisinin ayarlanmasında yardımcı olur (10,53).

IV sıvı tedavisi verilirken hastaların volüm durumu ve idrar çıkışı yakından takip edilmeli hipervolemi açısından dikkatli olunmalıdır. Saatlik idrar çıkışı 200-300 mL/saat olacak şekilde IV sıvı tedavisinin dozu titre edilebilir. Potasyum ve laktat içerikli sıvılardan kaçınılmalıdır (54).

Tamm-Horsfall protein-miyoglobin kompleksi asidik idrarda daha fazla çökelir. Asidik idrar ortamında miyoglobin kaynaklı vazokonstriksiyon meydana gelir. İdrar alkalizasyonu yoluyla bu durumlar ve miyoglobinin lipid peroksidasyonu inhibe edilir (18).

İdrar alkalizasyon tedavisinin temel dezavantajı iyonize kalsiyum düzeyini düşürerek rabdomiyoliz kaynaklı hipokalseminin semptomlarını kötüleştirebilmesidir. Genel olarak hipokalsemisi olmayan hastalarda idrar pH'ı 6,5 ve üzerinde olacak şekilde IV sıvıların içinde sodyum bikarbonat tedavisi verilebilir. Knochel, infüze edilen büyük hacimli kristaloidin idrarı yeterince alkalileştirdiğini, idrar pH'ını 6,5 üzerinde tutmak için verilen sodyum bikarbonat miktarının hipokalsemiyi arttıracağını savunmaktadır (23,55,56).

Rabdomiyolize bağlı ABH'nı engellemede idrar alkalizasyonunun IV salin infüzyonundan daha etkili olduğuna dair klinik kanıt yoktur. Brown ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, CK düzeyi 5000 U/L'nin üzerinde olan hastalarda, kombine bikarbonat/mannitol infüzyonu alanlar ile almayanlar arasında ABH, RRT veya ölüm oranlarında bir fark olmadığı bulunmuştur (6,37).

Rabdomiyolizli hastalarda hiperkalemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi, hipokalsemi gibi elektrolit dengesizlikleri sık görülmektedir. Bu elektrolit bozukluklarının standart medikal tedavisi yapılmalıdır. Serum potasyumundaki artış kas yaralanmasından sonraki ilk 12-36 saatte en şiddetlidir. Hiperkalemiye hızlı ve etkili müdahale edilmediği takdirde yaşamı tehdit edici boyutta olabilir. Hiperkalemiye bağlı kardiyak arrest, ezilme yaralanması olan hastalarda erken ölümlerin ana nedenlerinden biridir (10,33).

Semptomatik olmayan hipokalsemi durumlarında tedaviye gerek yoktur. Hastaların %20-30'unda iyileşme aşamasında hiperkalsemi olduğu tespit edilmiştir (37).

2.1.2 CK Yüksekliğinin Diğer Nedenleri

CK yüksekliği bazen kas ağrısı kas güçsüzlüğü gibi semptomlar olmadan ve rabdomiyoliz veya miyopati gibi bir durum olmaksızın ortaya çıkabilir. Kramp ve yorgunluk gibi minimal kas semptomları görülebilir. Bu durum "asemptomatik hiper-CK-emi" olarak adlandırılır (57).

Toplumda %1-2 oranında makro CK enzim kompleksi görülebilir. Bu hastalar asemptomatik veya minimal semptomatik olabilmekle beraber yüksek moleküler kütleye sahip makro CK bulundururlar. Bu atipik enzim kompleksinin klirensi normal CK'ya göre daha düşüktür ve kanda CK düzeyi yüksek bulunur. Otoimmün hastalıklar ve malignite ile ilişkilendirilmiştir (57,58).

CK yüksekliği yapan birçok ilaç mevcuttur. Özellikle günümüzde sık kullanılan statinler kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz ve CK yüksekliğine sebep olabilirler. Statin kullanan hastaların %5'inde CK yüksekliği görülmektedir. Genellikle normalin 2-10 katı kadar CK düzeyini yükseltirler. Statinleri bıraktıktan sonra normale dönmesi haftalar, ayları bulabilir (59,60).

Statine bağlı CK yüksekliğinin patofizyoloisinde; kas membranında kolesterol içeriğin azalmasına bağlı olarak frajilitenin artması, membran proteinlerinin üretiminin inhibisyonu, mitokondride oksidatif fosforilasyonda görevli olan ubikinon'un tükenmesi ve buna bağlı mitokondriyal disfonksiyon yatmaktadır (57).

Hipotiroidizm, kramplara kas ağrısına ve hafif-orta düzeyde CK yüksekliğine sebep olabilir. Tiroid hormon replasmanı sonrası CK düzeyleri genellikle 1-2 ay içinde normal düzeye gelir (61,62).

CK seviyesi egzersiz sonrası geçici olarak yükselebilir. Yoğun egzersiz sonrası 24 saat içinde normalin 30 katına kadar yükselebilir. Yedi gün içinde normal seviyesine gelmesi beklenir. CK seviyesinin yüksekliği egzersizin süresine ve türüne bağlı değişiklik gösterebilir (57,63).

Nöromusküler hastalıklara bağlı CK yüksekliğinin tanısında elektromiyografi, sinir iletim çalışmaları ve kas biyopsisi kullanılmaktadır (64). İdiyopatik inflamatuar miyopatiler asemptomatik CK yüksekliği ile ortaya çıkabilir (65,66).

Hipomiyopatik dermatomiyozit ve inklüzyon cisimcikli miyozit, hastalığın erken evresinde kas güçsüzlüğü olmaksızın CK yüksekliği ile ortaya çıkabilir (67). Antisentetaz sendromunun kas tutulumunda CK yüksekliği interstisyel akciğer hastalığı ile ortaya çıkabilir (67).

Tablo 4: CK yüksekliğine sebep olan Nöromusküler bozukluklar (57)

Musküler Distrofiler	İnflamatuar Miyopatiler	Diğerleri
Duchenne Musküler Distrofisi	Dermatomiyozit	Pompe Hastalığı
Limd Girdle	İnklüzyon cisimcikli miyozit	Sarkoid Miyopati
Miyotonik Distrofi	Antisentetaz sendromu	Motor Nöron Hastalıkları
Miyofibriler Miyopati		Charcot-Marie-Tooth Hastalığı
Becker Musküler Distrofisi		Mitokondriyal Miyopatiler
		McArdle Hastalığı

CK'nın CK-MB olarak bilinen alt tipi kalp kasında bulunur ve CK-MB subtipinin yüksekliği miyokardiyal hasarı gösterir. Beyin dokusunda bulunan CK-BB subtipinin yüksekliği inme geçiren hastalarda yüksek bulunabilir (63,68).

Hiponatremi, hipokalemi, hipofosfatemi gibi elektrolit bozuklukları miyosit yıkımına sebep olarak CK yüksekliğine sebep olabilir. Çölyak hastalığı hafif düzeyde CK yüksekliğine sebep olabilir (69).

3.MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 01.01.2018 ve 01.01.2023 tarihleri arasında başvuran poliklinik, yataklı servisler, acil servis ve yoğun bakımlarda bulunan CK düzeyi 5000 U/L ve üzeri olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız retrospektif kesitsel bir vaka kontrol çalışmasıdır. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.04.2024 tarihli 2024/13-21 protokol kararı ile uygun bulunmuştur.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 01.01.2018 ve 01.01.2023 tarihleri arasında başvuran ve izlenen CK düzeyi 5000 U/L ve üzeri olan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri hastane veri tabanı üzerinden taranarak laboratuvar tetkikleri ve sağkalımları incelendi. Dışlama kriterleri; Muskuler Distrofisi olan hastalar, inflamatuvar miyopati veya miyoziti olan hastalar, akut koroner sendrom sebepli CK yüksekliği olan hastalar, rutin hemodiyaliz hastaları ve takipte dosya verilerine ulaşılamayan hastalar olarak belirlendi. Çalışmamızda 318 hasta incelenmeye alınmış olup, 7 hasta rutin hemodiyaliz hastası olması, 8 hasta inflamatuvar miyozit hastası olması, 12 hasta akut koroner sendrom sebebiyle CK yüksekliği olması ve 112 hasta eksik dosya verisi olması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı,179 hasta çalışmaya alındı.

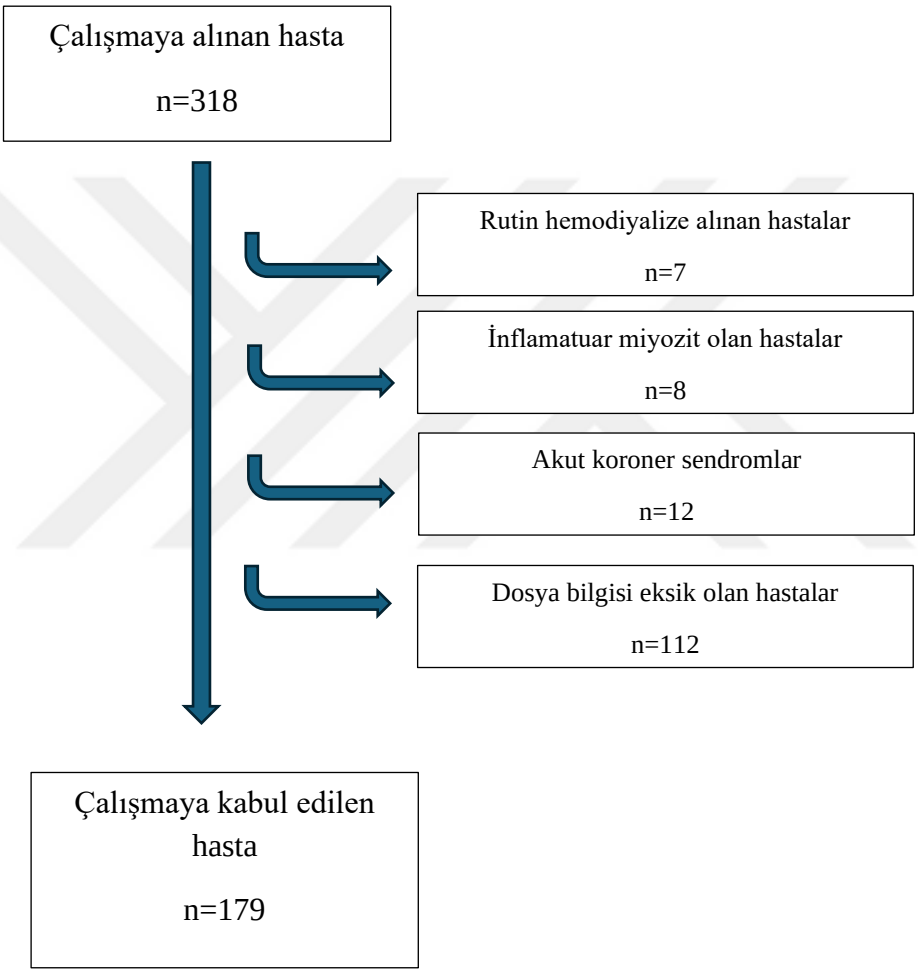
Hastaların başvuru esnasındaki laboratuvar sonuçları incelenerek McMahon skorları hesaplandı. Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri ve kan glukoz düzeyleri incelenerek diyabetes mellitus komorbiditelerinin varlığı incelendi. Antihipertansif ilaç kullanımı olan hastalar hipertansiyon komorbiditesi var olarak kabul edildi. GFH <90 ml/dakika/1,73m^2 olan hastalar KBH kabul edildi. Metformin, Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi İnhibitörü (RAASi), Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörü (SGLT-2 İnhibitörü), Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ), Statinler, Diüretikler, Kolistin ilaçlarını kullandığı bilinen veya hastane yatışında bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların bilgileri kaydedildi.

Başvuru esnasındaki sodyum, potasyum, klor, kreatinin, C reaktif protein (CRP), albümin, hemoglobin, fosfor, magnezyum, kalsiyum, ürik asit, pH, bikarbonat, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayısı, idrar pH, idrar eritrosit, idrar lökosit, idrar protein ve sonuçları kaydedildi. Hastaların bazal kreatinin değerleri incelenerek bazal tahmini glomerüler filtrasyon hızları hesaplandı (GFH). Başvuru esnasında ve hastaneye yatışında RRT tedavisi

ihtiyacı olup olmaması kaydedildi. Başvuru esnasındaki GFH değerleri bazal değerlerine göre değerlendirilerek kronik böbrek hastalığı evresi kaydedildi.

Hastaların CK düzeyi yüksekliğinden sonraki 6. ay GFH değerleri kaydedildi. Ölüm gerçekleşen hastalarda epikrizler incelenerek ölüm nedenleri kaydedildi.

ŞEMA 1: Çalışma akış şeması



3.1 İstatiksel Analizler

İstatiksel analizler SPSS 22,0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapıldıktan sonra parametrik ve non parametrik veriler belirlenerek sonuçlar ortalama (mean) veya ortanca (min-max) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunuldu. Hastalar ölenler ve sağ kalanlar olarak iki gruba ayrıldı. Sağ kalan grupta KBH gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla istatiksel olarak anlamlı olan değişkenler tek

değişkenli regresyon analizine sokuldu. Bağımsız risk faktörü olarak belirlenen değişkenlerden oluşturulan model çok değişkenli regresyon analizine sokularak KBH gelişmesi için en önemli risk faktörleri belirlendi.

Regresyon analizlerinde sonuçlar; %95 güven aralığı (CI) birlikte sunuldu.

Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hasta Özellikleri

Çalışmaya toplamda 179 hasta dahil edilmiş olup %29'unun (n=52) çeşitli nedenlerle hastaneye yatış sonrası takipte öldüğü, %71'inin (n=127) sağ kaldığı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen 179 hastanın %21,2'si (n=38) kadın, geri kalan %78,8'i (n=141) erkek olarak tespit edildi. Kadınların %31,5'inin (n=12) öldüğü, erkeklerin %28,3'ünün (n=40) öldüğü kaydedildi.

Sağ kalan 127 hasta (%71) ve ölen 52 hasta (%29) iki ayrı gruba ayrılarak demografik, klinik ve laboratuvar değerleriyle değerlendirildi. Sağ kalan hastalar grubu kendi içinde iyileşenler ve Kronik Böbrek Hastalığı gelişenler olarak ikiye ayrıldı. Zeminde KBH mevcut olan hastalarda KBH evresinin ilerlemesi de KBH gelişimi olarak kabul edildi. Ölen hastalar sağ kalan hastalarla kıyaslanarak istatiksel değerlendirmeye alındı.

179 hastanın 121'inde (%67,5) tanı esnasında ABH olduğu tespit edildi. ABH tespit edilen 121 hastanın 44'ünde (%36,3) RRT ihtiyacı gelişti.

4.2 CK Yüksekliği Tanısı Sonrası Sağ Kalan Hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri

CK yüksekliği sonrası sağ kalan 127 hastanın; 26'sı (%20,4) kadın ve 101'i (%79,6) erkekti. Altıncı ay takibinde normal böbrek fonksiyonlarına dönen hastalar iyileşmiş olarak kabul edildi. 106 hastanın (%83,4) iyileştiği tespit edildi. 21 hastanın (%16,6) takibinde kronik böbrek hastalığı geliştiği tespit edildi. İyileşen gruptaki hastaların medyan yaş değeri 38,5 (28,7-50,5) olarak, kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların medyan yaş değeri 65 (51,5-74) olarak hesaplandı. KBH gelişen grupta iyileşen gruba göre medyan yaş değerlerinin istatiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek ($p < 0,01$) olduğu saptandı (Tablo 5). İyileşen gruptaki hastaların %17'si (n=18) kadın %83'ü (n=88) erkek, KBH gelişen gruptaki hastaların %38'i (n=8) kadın, %62'si (n=13) erkek olarak kaydedildi. Kadın cinsiyette KBH gelişmesi, erkek cinsiyete göre istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek ($p=0,03$) bulundu (Tablo 5). DM, HT, KBH komorbiditelerinin varlığında iyileşen grupla KBH gelişen grup kıyaslandığında; bu komorbiditelerin varlığı ile KBH gelişmesi istatiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) bulundu (Tablo 5).

RAASi, diüretik, statin kullanan hastalarda KBH gelişmesi istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek (p<0,01) saptandı (Tablo 5). NSAİİ, Metformin, SGLT-2 İnhibitörü, kolistin kullanımı olanlarda KBH gelişmesi açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5). Başvuru anında RRT gerektiren hastalarda KBH gelişmesi açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Sağ kalan hastaların Demografik ve Klinik Bulguları

	İyileşenler (n=106)	**KBH gelişenler (n=21)**	**p değeri**
Yaş (medyan)	38,5 (28,7-50,5)	65 (51,5-74)	**<0,01**
Cinsiyet Kadın Erkek	 18 (%17) 88 (%83)	 8 (%38) 13 (%62)	**p=0,03**
DM	10 (%9,4)	6 (28,5)	**p=0,016**
Hipertansiyon	16 (%15)	12 (%57)	**<0,01**
KBH	3 (%2,8)	10 (%47)	**<0,01**
RAAS İnhibitörü Kullanımı	13 (%12)	11 (%52)	**<0,01**
Diüretik Kullanımı	12 (%11,3)	12 (%57,1)	**<0,01**
KBH Evresi GFH 90-60 GFH 60-30	 2 (%1,8) 1 (% 0,9)	 8 (%38) 2 (%9,5)	**<0,01**
NSAİİ Kullanımı	13 (%12,2)	4 (%19)	p=0,40

Statin Kullanımı	7 (%6,6)	7 (%33,3)	**<0,01**
Metformin Kullanımı	6 (%5,6)	2 (%9,5)	p=0,51
SGLT-2 İnhibitörü Kullanımı	1 (%0,9)	1 (%4,7)	p=0,20
Kolistin kullanımı	3 (%2,8)	1 (%4,7)	p=0,64
RRT uygulanması	11 (%10,3)	5 (%23,8)	p=0,09

İyileşen gruptaki hastaların bazal GFH medyan değeri 120 (115-120) ml/dk/1,73m^2, kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların bazal GFH medyan değeri 95 (70-106) ml/dk/1,73m^2 olarak hesaplandı. Bazal GFH'nin yüksek olmasının KBH gelişimi için koruyucu olduğu istatiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulundu (Tablo 6). McMahon Skoru medyan değeri iyileşen grupta 4,5 (3-6), kronik böbrek hastalığı gelişen grupta 6,5 (4,0-9,5) olarak bulundu. KBH gelişen grupta iyileşen gruba göre McMahon skorunun yüksek oluşu istatiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulundu (Tablo 6). İyileşen gruptaki CK düzeyi medyan değeri 7740 U/L (6316-11750), KBH gelişen gruptaki CK düzeyi medyan değeri 6572 U/L (5845-16700) olarak hesaplandı. KBH gelişimi açısından CK düzeyi açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,74) (Tablo 6). İyileşen grupta idrarda protein pozitifliği 42 hastada (%39,6), KBH gelişen grupta idrarda protein pozitifliği 14 hastada (%66,6) tespit edildi. İdrarda protein pozitifliği açısından iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı (p=0,03) bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Sağ kalan hastaların Laboratuvar Bulguları

	İyileşenler (n=106)	**KBH gelişenler (n=21)**	**p değeri**
Hemoglobin (Mean±sd)	11,9±2,4	11,3±2,4	0,25
Albümin (Mean±sd)	3,2±0,7	3,2±0,6	0,95
Kalsiyum (Mean±sd)	8,5±0,7	8,3±0,8	0,42
Fosfor (Mean±sd)	3,7±1,4	4,1±1,5	0,28
Ürik Asit (Mean±sd)	6,3±3,0	6,3±1,8	0,99
McMahon Skoru (Medyan)	4,5 (3-6)	6,5 (4,0-9,5)	**0,005**
CK (Medyan)	7740 (6316-11750)	6572 (5845-16700)	0,74
Bazal GFH (Medyan)	120 (115-120)	95 (70-106,5)	**<0,01**
Bikarbonat (Medyan)	21 (18,3-23)	20 (15,3-23)	0,19
AST (Medyan)	188 (128-329)	144 (120-385)	0,61
CRP (Medyan)	83,5 (31-156,8)	116 (26,5-195)	0,61
İdrar Ph (Medyan)	5,5 (5-6)	5,0 (5,0-5,5)	**0,04**
İdrar Dansite (Medyan)	1022 (1014-1032)	1020 (1010-1024)	0,17
İdrar Eritrosit (Medyan)	24,5 (2-142)	50 (8-81)	0,68
İdrar Lökosit (Medyan)	4 (1-11)	3 (2-23)	0,95

İdrar Protein Pozitifliği	42 (%39,6)	14 (%66,6)	**0,03**

4.3 CK yüksekliği tanısı sonrası takipte KBH gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi

Çalışmamızda iyileşen gruba göre KBH gelişen grup kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bulunan parametreler belirlenerek, CK yüksekliği sonrası KBH gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli regresyon analizi uygulandı. Sonuçlara göre erkek hastaların kadın hastalara göre 0,33 kat (OR=0,33(CI 0,12-0,918) ve p=0,03) KBH gelişme riskine sahip oldukları ortaya kondu. Yaşın bir birim yükselmesinin 1,07 kat ile hafif risk artışına (OR=1,076 (CI 1,041-1,111) ve p<0,01) sebep olduğu saptandı. CK yüksekliğine bağlı KBH gelişiminde; DM komorbiditesinin olmasının 3,84 kat (OR=3,84 (CI 1,217-12,11) ve p=0,02), HT komorbiditesinin olmasının 7,5 kat (OR=7,5 (CI 2,719-20,69) ve p<0,01), RAAS inhibitörü kullanımının 7,8 kat (OR=7,86 (CI 2,797-22,141) ve p<0,01), diüretik kullanımının 10,4 kat (OR=10,44 (CI 3,645-29,922) ve p<0,01), statin kullanımının 7,07 kat (OR=7,07 (CI 2,156-23,192) ve p=0,01) risk artışına sebep olduğu ortaya kondu. McMahon skorundaki bir birimlik artışın riski 1,29 kat arttırdığı (OR=1,29 (CI 1,088-1,534) ve p=0,04), tam idrar tetkikinde protein pozitifliğinin olmasının riski 3,88 kat (OR=3,88 (CI 1,033-14,633) ve p=0,04) arttırdığı istatiksel olarak ortaya kondu. İdrar pH değerinin bir birim artışı yani idrarın alkali olma eğilimi, risk oranını 0,31 kat azaltmakta olup (OR=0,31 (CI 0,096-1,011) ve p=0,05) bu ilişkinin istatiksel olarak sınırda anlamlı olduğu tespit edildi. Bazal glomerüler filtrasyon hızındaki her bir birimlik artışın risk oranını 0,916 kat azalttığı (OR=0,916 (CI 0,884-0,950) ve p<0,01) ortaya kondu (Tablo 7).

Tek değişkenli regresyon analizinde istatiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız risk faktörleri çok değişkenli regresyon analizine sokuldu. Bu risk faktörleri aynı anda değerlendirilerek, her bir faktörün bağımsız olarak KBH gelişimi üzerindeki etkisi incelendi. Sonuçlara göre KBH gelişiminde bazal glomerüler filtrasyon hızındaki her bir birimlik artışın risk oranını 0,92 kat azalttığı (OR=0,92 (CI 0,86-0,99) ve p=0,03) ortaya kondu (Tablo 7). CK yüksekliği sonrası KBH gelişiminde bazal GFH düşüklüğü en önemli risk faktörü olarak belirlendi. Çok değişkenli regresyon analiz sonuçları, KBH gelişimi riskinde özellikle bazal GFH'nin önemli olduğunu diğer faktörlerin ise çok değişkenli analizde etki gücünü kaybettiği görüldü.

Tablo 7: CK yüksekliği sonrası KBH gelişen hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi (Regresyon Analizi)

	Tek değişkenli regresyon analizi (Univariate)			**Çok değişkenli regresyon analizi (Multivariate)**		
	OR	**%95 CI**	**p değeri**	**OR**	**%95 CI**	**p değeri**
Yaş	1,076	1,041-1,111	**<0,01**	0,99	0,93-1,053	0,79
Cinsiyet Erkek vs Kadın	0,33	0,12-0,918	**0,03**	0,34	0,049-2,316	0,27
DM	3,84	1,217-12,11	**0,02**	1,02	0,13-7,6	0,98
HT	7,5	2,719-20,69	**<0,01**	1,20	0,114-12,79	0,87
Bazal GFH	0,916	0,884-0,950	**<0,01**	0,92	0,86-0,99	**0,03**
RAAS İnhibitörü Kullanımı	7,86	2,797-22,141	**<0,01**	0,77	0,044-13,71	0,86
Diüretik Kullanımı	10,44	3,645-29,922	**<0,01**	2,02	0,24-16,79	0,51
Statin Kullanımı	7,071	2,156-23,192	**0,01**	0,74	0,081-6,90	0,79
McMahon Skoru	1,292	1,088-1,534	**0,04**	0,98	0,74-1,29	0,91
İdrar Ph	0,312	0,096-1,011	0,05	0,08	0,006-1,23	0,07
İdrar Protein Pozitifliği	3,889	1,033-14,633	**0,04**	0,88	0,14-5,49	0,89

4.4 CK yüksekliği tanısı sonrası ölen hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri

Bu analizde ölüm gerçekleşen hastalar sağ kalanlarla kıyaslanarak değerlendirildi. Ölüm gerçekleşen 52 hastanın %23'ü kadın, %77'si erkek olarak kaydedildi. Cinsiyet açısından ölenler ile sağ kalanlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,69). Ölen hastalar arasında diyabet oranı sağ kalanlara göre daha yüksekti (sırasıyla %21,1'e %12,6) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,14).

Ölüm gerçekleşen gruptaki medyan yaş değeri 56,5 (30-73,5), sağ kalan gruptaki medyan yaş değeri 43 (29-56) olarak hesaplandı. Ölen hastalardaki yaşın sağ kalanlara göre yüksek olması istatiksel olarak anlamlı (p=0,03) bulundu (Tablo 8). Hipertansiyon oranı ölenlerde anlamlı derecede daha yüksek (p=0,02) bulundu. Kronik böbrek hastalığına sahip olanlar arasında ölüm oranı daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01). KBH varlığının mortalite riski üzerinde güçlü bir etkisi olduğu görülmektedir. KBH'nın ileri evresine sahip olanlar arasında ölüm oranı daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01). Diüretik kullanımı ölenler arasında daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,08). NSAİİ kullanımının sağ kalanlar arasında daha yüksek olduğu, ancak ölenler arasında düşük bir oran gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,02). (Tablo 8).

Ölenler arasında statin, metformin kullanımı daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,14 ve p=0,11) (Tablo 8). Kolistin kullanımı ölenler arasında sağ kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek (p=0,02) bulundu (Tablo 8). RRT uygulanması, ölen hastalar arasında sağ kalanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0,01) (Tablo 8).

Tablo 8: Ölen ve Sağ kalan hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Ölenler (n=52)	**Sağ kalanlar (n=127)**	**p değeri**
Yaş (medyan)	56,50 (30-73,5)	43 (29-56)	**0,03**
Cinsiyet Kadın Erkek	 12 (%23) 40 (%77)	 26 (%20,4) 101 (%79,6)	0,69
DM	11 (%21,1)	16 (%12,6)	0,14
Hipertansiyon	20 (%38,4)	28 (%22)	**0,02**
KBH	20 (%38,4)	13 (%10,2)	**<0,01**
Diüretik Kullanımı	16 (%30,7)	24 (%18,9)	0,08
KBH Evresi GFH 90-60 GFH 60-30	 16 (%30,7) 4 (%7,6)	 10 (%7,8) 3 (%2,3)	**<0,01**
NSAİİ Kullanımı	1 (%1,9)	17 (%13,3)	**0,02**
Statin Kullanımı	10 (%19,2)	14 (%11)	0,14
Metformin Kullanımı	7 (%13,4)	8 (%6,3)	0,11
SGLT-2 İnhibitörü Kullanımı	1 (%1,9)	2 (%1,5)	0,86
Kolistin kullanımı	6 (%11,5)	4 (%3,1)	**0,02**

RRT uygulanması	28 (%53,8)	16 (%12,6)	**<0,01**

Ölen hastaların hemoglobin düzeyleri, sağ kalanlardan anlamlı derecede düşük (p=0,01) bulundu (Tablo 9). Ölen hastalarda albumin ve kalsiyum düzeylerinin daha düşük olduğu; fosfor ve ürik asit düzeylerinin ölen hastalarda daha yüksek olduğu tespit edildi. (p<0,01) (Tablo 9). McMahon skoru, ölen hastalarda istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek (p<0,01) bulundu. Düşük bazal GFH değerlerinin mortalite açısından istatiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0,01) (Tablo 9). Bikarbonat seviyesinin ölen hastalarda daha düşük olduğu (p<0,01), AST düzeylerinin de ölenlerde daha yüksek olduğu tespit edildi. Her iki sonuç da istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,01) (Tablo 9). Ölen grup ve sağ kalan gruptaki CK düzeyleri kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,14) (Tablo 9).

Tablo 9: Ölen ve sağ kalan hastaların Laboratuvar Bulguları

	Ölenler (n=52)	**Sağ kalanlar (n=127)**	**p değeri**
Hemoglobin (Mean±sd)	10,8±2,5	11,8±2,4	**0,01**
Albümin (Mean±sd)	2,8±0,6	3,2±0,7	**<0,01**
Kalsiyum (Mean±sd)	7,8±0,9	8,4±0,7	**<0,01**
Fosfor (Mean±sd)	6,6±3,2	3,7±1,4	**<0,01**
Ürik Asit (Mean±sd)	10,3±4,5	6,3±2,9	**<0,01**
McMahon Skoru (Medyan)	11,5 (9,5-14)	4,5 (3,0-6,5)	**<0,01**
CK (Medyan)	8277 (6295-25400)	7589 (6120-12100)	0,14
Bazal GFH (Medyan)	100 (72,7-120)	120 (108-120)	**<0,01**
Bikarbonat (Medyan)	16,5 (13-18)	21 (18-23)	**<0,01**
AST (Medyan)	642 (213-1915)	185 (128-328)	**<0,01**
CRP (Medyan)	110 (35,5-208,5)	84 (31-154)	0,18
İdrar Ph (Medyan)	5,0 (5,0-5,75)	5,5 (5,0-6,0)	0,45
İdrar Dansite (Medyan)	1020 (1017-1027)	1014 (1021-1030)	0,9
İdrar Eritrosit (Medyan)	22 (6-61)	31 (2-136)	0,7
İdrar Lökosit (Medyan)	7 (2-35)	4 (2-12)	0,14

İdrar Protein Pozitifliği	27 (%51,9)	56 (%44)	0,38

Tablo 10: Hastaların ölüm nedenleri

Septisemi	16
Kardiyak sebepler	8
Multipl Organ Yetmezliği Sendromu	8
Böbrek yetmezliği ve RRT'ye bağlı komplikasyonlar	12
Diğer nedenler (Kanama, Emboli vs.)	8

5. TARTIŞMA

CK yüksekliği etiyolojisi oldukça geniş olan ve nihayetinde akut böbrek hasarına sebebiyet verebilecek klinikle karakterize bir durumdur (20). Rabdomiyoliz; CK yüksekliğine sebep olan en sık nedenlerden biri olup erkenden tanınması ve tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak bilinmektedir(23) Travmatik rabdomiyoliz ezilme sendromu olarak bilinmektedir. Bywaters ve Beall tarafından travmatik kas yaralanması ve akut böbrek hasarı arasındaki ilişki keşfedilmiştir (36).

Çalışmamızda CK düzeyi 5000 U/L üzeri olan hastalar incelenmiştir. Joanna Simpson ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada 5000 U/L ve üzeri CK düzeylerinin RRT ihtiyacı gerektirecek akut böbrek hasarına sebep olabileceğini ve hastalığın ciddiyetini yansıtabileceğini iddia etmişlerdir (7).

Rabdomiyolizin prognozu altta yatan etiyoloji ve hastanın komorbid durumlarına göre değişkenlik göstermektedir. Vaka raporları ve küçük retrospektif çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre erken ve agresif tedavi ile rabdomiyolizin prognozu iyi seyretmektedir (70). Literatürde CK yüksekliğine bağlı ABH ve mortalite ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcut olmasına rağmen sağ kalım sonrası KBH gelişimi açısından az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda CK yüksekliği sonrası ölen hastalar ayrı grup halinde istatiksel olarak değerlendirilmiş (n=52) ve sağ kalan hastalarla (n=127) karşılaştırılmıştır. Sağ kalan hastaların (n=127) ek komorbid durumları ve kullandığı ilaçlar, tanı anındaki laboratuvar parametreleri de ele alınarak, altıncı ay böbrek fonksiyon testleri incelenmiş, KBH gelişmesi veya mevcut KBH'sinin evresinin ilerlemesi açısından analiz edilmiştir.

Sağ kalanlardan 21 hastada (%16,6) takipte KBH geliştiği veya mevcut KBH'sinin evresinin ilerlediği kaydedilmiştir.

Yaş hem KBH gelişimi hem de mortalite için istatiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda, KBH gelişen hastaların medyan yaşı, iyileşenlere kıyasla belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla 65 yaş ve 38,5 yaş, $p < 0,01$). Benzer şekilde, ölen hastaların medyan yaşı da sağ kalanlardan anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 56,5 yaş ve 43 yaş, $p = 0,03$). Bu bulgular, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması ve komorbiditelerin artmasının hastalık prognozu üzerindeki etkisini vurgulayan önceki çalışmalarla tutarlıdır (71).

Çalışmaya toplam dahil edilen 179 hastanın %21,2'si (n=38) kadın geri kalan %78,8'i erkek (n=141) olarak kaydedilmiştir. Erkek/Kadın oranı 3,7 tespit edilmiştir. Literatürde de geniş prospektif çalışmalar olmasa da retrospektif çalışmalara göre rabdomiyoliz erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Ek olarak Afrikalı-Amerikalı ırkında daha sık görülmesi, kas kitlesinin artmasıyla rabdomiyolizin sıklığının arttığını düşündürmektedir (26).

Çalışmamızda KBH gelişen hastalarda kadın oranı, iyileşenlere göre daha yüksek bulundu (%38'e %17, p = 0,03). Ancak, mortalite açısından cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,69). Bu durum, kadın cinsiyetin KBH gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini, ancak ölüm oranı üzerinde cinsiyetin belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Literatürde KBH için erkek ve kadın cinsiyetin insidansı, prevalansı açısından farklı bulguları destekleyen çalışmalar mevcuttur. 2010 yılında yapılan geniş çaplı bir sistematik analizde toplam 32 ülkede yapılmış olan 33 çalışma incelenmiş ve 20 yaş üstü bireylerde KBH'nin erkeklerde %10,4, kadınlarda ise %11,8 olduğu tespit edilmiş (72). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada KBH evre 1-4'ün kadınlarda prevalansı %14,9, erkeklerde ise %12,3 tespit edilmiş (73). Başka bir çalışmada östrojenin kadınlar için koruyucu olduğu öne sürülmüş ve erkeklerde KBH'nin daha sık olduğu iddia edilmiştir (74,75). Bir meta analizde KBH progresyonunun erkeklerde kadınlara göre daha hızlı olduğu sonucuna varılmış (76). Cinsiyetin KBH gelişimi ve progresyonu üzerine etkisini net değerlendirmek amaçlı daha fazla çalışma faydalı olacaktır (77).

Çalışmamızda hastalarda HT olması, KBH gelişimi açısından istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0,01). Ayrıca, ölen hastalarda HT prevalansı sağ kalanlardan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %38,4, %22, p = 0,02). DM, KBH gelişimi ile istatiksel açıdan ilişkili bulunmuştur (sırasıyla %28,5, %9,4, p = 0,016), ancak mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (p = 0,14). DM ve HT, KBH gelişiminde çok güçlü bir risk faktörü olarak bilinmektedir (77). Çalışmamızda ölen hastalar arasında diyabet oranı sağ kalanlara göre daha yüksek bulundu (%21,1'e %12,6). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,14). Diyabetin rabdomiyoliz ve CK yüksekliği olan hastalar üzerine mortalite üzerindeki etkisi konusunda kesin bir yargıya varmak için daha fazla veri gerekmektedir.

RAAS, kan basıncının iyi bilinen bir düzenleyicisi ve hedef organ hasarının belirleyicisidir. Bu sistem, kalp, kan damarları ve böbrekler üzerindeki etkileri aracılığıyla sıvı ve elektrolit dengesini kontrol eder. Anjiyotensin II, RAAS'ın ana efektörüdür ve

vazokonstriktör etkisini özellikle efferent arterioller üzerinde göstererek glomerüler hidrostatik basıncı arttırır. Bu etkiler KBH başlangıcına ve ilerlemesine sebep olabilir. RAAS aktivitesini inhibe eden ilaçlar böbrek koruyucudur ve kronik nefropatilerin ilerlemesini yavaşlatabilir (78). Çalışmamızda ise RAAS inhibitörü kullanan hastalarda CK yüksekliği sonrası KBH gelişiminin iyileşen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,01). Bu durum RAAS inhibitörü ilaç kullanan hastaların KBH'ye zemin hazırlayan HT, nefrotik sendrom gibi komorbiditelerinin oluşu ve bu zeminde rabdomiyolize bağlı ABH gelişmesi sonrası böbrek fonksiyonlarının kalıcı olarak etkilenmesiyle ilişkili olabilir.

NSAİİ kullanımının; sağ kalanlar arasında daha yüksek olduğu, ancak ölenler arasında düşük bir oran gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,02). Bu durum ölen gruptaki hastalarda komorbiditeler sebebiyle NSAİİ kullanımının yasaklanmasıyla ilgili olabilir. NSAİİ'lerin renal prostaglandin inhibisyonu, ABH, nefrotik sendrom, renal papiller nekroz yaptığı literatürde bilinmektedir (79). Dolayısıyla yaşa bağlı bazal GFH'si düşük olan hastalar ve KBH, DM, HT gibi komorbiditesi olan hastalara NSAİİ kullanımı klinisyenler tarafından önerilmemektedir.

Statin kullanımı ile mortalite arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. KBH gelişen grupta statin kullanımının iyileşen gruba göre yüksek olması istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Bu durum statin kullanan hastaların metabolik sendroma yatkınlığı ile açıklanabilir. Literatürde bilindiği üzere metabolik sendrom KBH oluşumunda önemli bir risk faktörüdür (80). Ancak KBH gelişen hastalarda risk faktörleri incelendiğinde çoklu regresyon analizinde anlamını yitirmiştir. (Tablo 7). Statin kullanımı, McMahon skoruna göre rabdomiyolize bağlı RRT ihtiyacı gelişme ve rabdomiyolize bağlı mortalite riski açısından iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (11).

Kolistin kullanımı ölenler arasında sağ kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek (p=0,02) bulundu. Kolistinin nefrotoksisitesi literatürde daha önce bildirilmiştir. Ayrıca, kolistin kullanılan hastalar genellikle çoklu ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis kliniğinde olduklarından, bu hastalar mortalite açısından daha yüksek risk taşıyor olabilirler (81).

RRT uygulanması, ölen hastalar arasında sağ kalanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,01). Bu durum, böbrek fonksiyonlarının ağır derecede bozulduğu hastalarda

mortalite riskinin daha yüksek olduğunu ve bu hastaların yoğun böbrek yerine koyma tedavisine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar ele alındığında %24,5'inde RRT ihtiyacı geliştiği (n=44) tespit edildi. RRT uygulanan hastalarda mortalite oranı %63,6 (n=28), sağ kalımın ise %36,4 (n=16) olduğu kaydedildi. Sağ kalan hastaların %68,7'sinin (n=11) tamamen normal böbrek fonksiyonlarına döndüğü, %31,3'ünde (n=5) ise izlemde KBH geliştiği tespit edildi. Bu bulgular doğrultusunda CK yüksekliği ve rabdomiyoliz sonrası hastaneye yatışta akut dönemde RRT ihtiyacının gelişmesi izlemde KBH gelişmesi açısından istatiksel olarak anlamlı bulunmamış olup, ölen hastalarda RRT ihtiyacının sağ kalan gruba göre istatiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğu ($p<0,01$) tespit edildi. Rabdomiyoliz hastasında IV sıvı tedavisinin ne kadar erken başlanırsa prognozun o kadar iyi olduğu ve ABH gelişme riskinin dolayısıyla RRT riskinin o kadar az olduğu literatürde bilinmektedir (52). Joanna Simpson ve arkadaşlarının yaptığı rabdomiyoliz hastalarının incelendiği çalışmada CK düzeyi 1000 IU/L ve üzeri olan hastalar incelenmiş, RRT ihtiyacının %12,5 olduğu tespit edilmiştir (7). Çalışmamızda bu oranın belirgin daha yüksek olmasının sebebi CK düzeyi 5.000 IU/L ve üzeri olan hastaların çalışmaya alınması ve belli grupların çalışma dışı bırakılması olabilir. Literatürde 5000 U/L ve üzeri CK düzeylerinde ABH oranlarının yükseldiği bildirilmiştir (37).

Rocker G ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında yoğun bakım ünitesinde yatan, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların mortalite riskleri incelemiş ve RRT uygulanmasının istatiksel olarak mortalite riskini 2 kata yakın derecede azalttığını ortaya koymuşlardır (82). Lijie Ma ve arkadaşları RRT uygulanan hastalarda mortalite için risk faktörlerini inceledikleri meta-analizde 47 makaleyi incelemişler ve DM varlığı, yaşın ileri olması, hipoalbüminemi, önceden bilinen kardiyovasküler hastalık varlığı durumlarının RRT uygulanan hastalarda mortalite riskini istatiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını ortaya koymuşlardır (83). Çalışmamızda da ölen hastalarda albümin ortalama değeri 2,8±0,6 g/dl olup sağ kalan hastalara oranla istatiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ($p<0,01$) , ölen popülasyonun medyan yaş değeri 56,50 (30-73,5) olup sağ kalan hastalara oranla istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Bu bulgulara Lijie Ma ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz doğrultusunda bakıldığında; çalışmamızda ölen hastalarda RRT uygulanmasının sağ kalan hastalarda RRT uygulanmasına oranla istatiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek ($p<0,01$) bulunmasını açıklayabilir.

Günümüzde rabdomiyoliz halen ABH'nin sık sebeplerindendir ve klinisyenler tarafından doğru ve hızlı tedavisi etkin bir şekilde sağlanmaktadır. Hastalığın doğası ve komplikasyonları çok iyi bilinmektedir. Çalışmamızda sağ kalan hasta popülasyonu incelendiğinde, RRT ihtiyacı gerektirecek kadar ABH gelişmesine rağmen, uygun ve doğru zamanda uygulanan tedavilerin hastaların rutin hemodiyaliz hastası olmasını engellediği düşünülebilir. Ayrıca sağ kalan grupta iyileşen hastaların %10,3'ünde (n=11) RRT ihtiyacı gelişmiş, KBH olan hastaların %23,8'inde (n=5) RRT ihtiyacı gelişmiş olsa da bu fark istatiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,09) (Tablo 5). RRT ihtiyacı gelişse bile sağ kalan hastaların en kötü ihtimalle KBH olduğu, hiçbirinin kalıcı hemodiyaliz hastası olmadığı tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda hastalar 6 ay süreyle izlendiğinden dolayı RRT öyküsü olan ve KBH gelişen hastaların uzun süreli izlemde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve kalıcı hemodiyaliz ihtiyacı için aday olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda rabdomiyoliz sonrası ölen ve sağ kalan hastaların hemoglobin seviyeleri karşılaştırıldığında, ölen hastaların ortalama hemoglobin seviyelerinin (10,8±2,5 g/dL) sağ kalanlara göre (11,8±2,4 g/dL) anlamlı derecede düşük olduğu (p=0,01) görülmüştür. Bu bulgu, düşük hemoglobin seviyelerinin rabdomiyoliz sonrası mortalite riskini artırabileceğini göstermektedir. Özellikle düşük hemoglobin seviyeleri, doku oksijenasyonunu bozarak organ fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine yol açabilir. Bu durum, rabdomiyoliz gibi kas yıkımı ve toksik metabolitlerin birikimiyle karakterize bir hastalıkta, organ hasarını ve dolayısıyla mortaliteyi artıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Seung Seok Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda yatan Hb düzeyi <10,5 g/dL olan hastalarda ABH riski ve ABH'ye bağlı mortalite riskinin arttığı tespit edilmiştir (84).

Çalışmamızda düşük albümin seviyeleri, ölen hastalarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p <0,01). Düşük albümin seviyeleri, inflamasyon ve malnütrisyonun bir göstergesi olup, çeşitli çalışmalarda mortalite riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. Beddhu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, düşük serum albümin seviyelerinin böbrek yetmezliği olan hastalarda ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir (85).

Kalantar-Zadeh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada KBH olan hastalarda yüksek fosfor düzeylerinin mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir(86). McMahon ve arkadaşları ise fosfor düzeyini de skorlama hesabına eklemiştir (Tablo 3). Çalışmamızda da literatürü destekleyici yönde; ölen hastalardaki fosfor düzeyi ortalama değeri 6,6±3,2 olarak tespit edilmiş ve istatiksel olarak ölen grupta daha yüksek olması (p<0,01) anlamlı

bulunmuştur. Ölen hastalarda hipokalsemi istatiksel olarak anlamlı derecede (p<0,01) daha yaygındır ve McMahon skorunun prediktif değerini desteklemektedir (11).

Ürik asit; pürin metabolizmasının son ürünüdür. Yüksek plazma ürik asit düzeyleri böbrekte yük oluşturarak intrarenal presipitasyona yol açar ve akut böbrek hasarına sebep olur. Hiperürisemide bunu önlemek amacıyla allopürinol ve idrar alkalizasyonu tedavisi uygulanmaktadır. RRT ihtiyacı gelişebilir. Çalışmamızda iyileşen ve KBH gelişen hastalar karşılaştırıldığında ürik asit düzeyleri arasında istatiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak ölen ve sağ kalan hastaların karşılaştırılmasında; ölen grupta ürik asit düzeyleri istatiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu (ortalama 10,3±4,5 mg/dl) (p<0.01) tespit edilmiştir (87).

Çalışmaya dahil edilen 179 hastadan 52 hastanın (%29) öldüğü, 127 hastanın (%71) sağ kaldığı tespit edilmiştir. McMahon ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan geniş çalışmada rabdomiyolize bağlı gelişen akut böbrek hasarının prognozunu ve mortalitesini ön görmek amaçlı bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3) (11). McMahon skorunun yükselmesi rabdomiyoliz hastasında RRT ihtiyacını ön görmekle beraber aynı zamanda mortaliteyi de ön görmektedir(11). Dolayısıyla RRT ihtiyacı gelişen hastaların daha mortal seyretmesi McMahon skorunun güvenilirliğini desteklemektedir. Çalışmamızda ölen hastaların medyan McMahon skoru 11,5 (9,5-14) bulundu ve sağ kalan hastalara kıyasla istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,01). Bu durum 10 ve üzeri McMahon skorunun mortalite üzerine prediktif etkisini destekler niteliktedir (11). Ölüm nedenleri arasında en sık neden septisemi olarak kaydedilmiştir. Belirtilen hasta grupları çalışma dışı bırakıldığında dahi CK yüksekliği ve rabdomiyolizin mortalitesinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda KBH gelişen ve gelişmeyen grupta CK düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (p:0.76) Ayrıca CK düzeyinin artması ile mortalite ile ilişkilendirilememiştir. Giorgia Melli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 475 rabdomiyoliz hastası incelenmiş ve serum kreatinin düzeyleriyle CK düzeyi arasında doğrusal bir korelasyon olduğu tespit edilmiş. ABH gelişmesi ve CK düzeyi arasında benzer şekilde doğrusal korelasyon olduğu tespit edilmiş ancak CK düzeyi ve ölüm arasında bir korelasyon olup olmadığına dair analiz bulunmamaktadır (17). McMahon ve arkadaşlarının 2013 yılında geliştirdiği McMahon skoru, CK düzeylerini de içeren bir risk skoru olarak bu ilişkiyi daha doğrudan ele almıştır. 40.000

U/L ve üzeri CK düzeyleri skorlamaya göre ölüm ve RRT ihtiyacı açısından risk teşkil etmektedir (11).

ABH'nin KBH'ye ilerlemesi açısından literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. LJ Lo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RRT ihtiyacı olmasa dahi ABH gelişiminin; zeminde KBH olan hastalarda KBH evresinin ilerlemesi açısından güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. 1996 ve 2003 yılları arasında hastanede yatan RRT'ye ihtiyaç duyan 343 ABH tablosunda olan hasta ile 703 RRT ihtiyacı olmayan ABH tablosundaki hasta karşılaştırılmış. RRT ihtiyacı geliştirecek ciddi ABH tablosundaki hastaların 8 yıllık izlemde evre 4 KBH geliştirme riskinin 28 kat fazla olduğu bulunmuştur (88). ABH'nin KBH'ye geçişini açıklayan patolojik süreçler arasında; böbrek hasarının süresi ve şiddeti, G2/M fazında bulunan tübüler hücrelerin fenotipindeki değişiklikler, interstisyel fibrozis, endotel ve perisit etkileşimlerinin azalmasına bağlı mikrovasküler seyrelme etkili olarak gösterilmiştir (89). James M. ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasındaki bulgulara göre; KBH olmayan hastalarda, ABH sonrası KBH gelişme riski, hiç ABH gelişmeyen hastalardan daha yüksek bulunmuştur (90).

Çalışmamızda sağ kalan gruptaki hastaların %16,5'inde 6 aylık izlemde KBH gelişmiş veya KBH'si varsa evresinde ilerleme olmuş olup, KBH gelişimi için istatiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde incelenmiştir. Buna göre; yaş, kadın cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, bazal GFH düşüklüğü, RAAS inhibitörü kullanımı, diüretik kullanımı, statin kullanımı, McMahon skorunun yüksekliği, idrar protein pozitifliği gibi faktörler tek başına değerlendirildiğinde, KBH gelişimi için anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 7). Bu değişkenler çok değişkenli regresyon analiziyle incelendiğinde; sadece bazal GFH düşüklüğünün anlamını koruduğu, diğer faktörlerin bağımsız olarak bir risk faktörü olmadığı görüldü. Bazal GFH'si düşük olan hastalarda gelişen CK yüksekliği özellikle rabdomiyoliz sonrası böbrek fonksiyon testlerinin takip edilmesi faydalı olacaktır. Çoklu regresyon analizinde yaş faktörü anlamını yitirse de GFH formülünde yaşın olduğunu unutmamak gerekir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 5 yıl içinde poliklinik, yataklı servisler, acil servis ve yoğun bakımlarda bulunan CK düzeyi 5000 U/L ve üzeri olan 179 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. CK yüksekliği ve rabdomiyolizin ABH'nin sık sebeplerinden biri olduğu literatürde bilinmektedir. Rabdomiyolizin tarihçesi eskiye dayanmaktadır ve günümüzde klinisyenler tarafından komplikasyonları çok iyi anlaşılmış olup erken tedavinin önemi bilinmektedir. CK yüksekliği sonrası KBH gelişmesi açısından literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların altı aylık izlemde KBH geliştirmesi ve mortalitesi analiz edilmiştir.

McMahon skorunun mortalite üzerine prediktif etkisi oldukça güvenilirdir. Rabdomiyoliz sonrası RRT ihtiyacı gelişmesinin yüksek oranda olması hastalığın renal komplikasyonlarının ciddi olduğunu göstermektedir.

Günümüzde deprem ve trafik kazası gibi travmatik rabdomiyoliz vakalarının sık meydana geldiği bilinmektedir. Sağ kalan popülasyonun analizinde elde ettiğimiz bulgular, rabdomiyoliz ve CK yüksekliğinde klinisyenlerin uygun ve erken biçimde tedavi uygulaması halinde prognozun iyi olacağını destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızdaki çoklu regresyon analizi sonuçlarına göre sağ kalan hasta grubunda CK yüksekliği sonrası 6 aylık takipte KBH gelişimi için özellikle bazal GFH düşüklüğü olanlar istatiksel olarak anlamlı derecede risk altındadır. İstatiksel olarak anlamlı bulunan diğer değişkenler (yaş, kadın cinsiyet, DM, HT, McMahon skoru, RAASİ kullanımı, diüretik kullanımı, statin kullanımı, idrar protein pozitifliği) çoklu regresyon analizinde anlamını yitirmiştir. Özellikle Bazal GFH'si düşük olan hastaların rabdomiyoliz, CK yüksekliği sonrası Nefroloji polikliniğinde 3-6 ay sonra takibe çağırılması olası KBH'nin prognozu ve tedavisi için önemli olabilir.

Çalışmamızdaki popülasyon tek merkezli ve 5 yılı kapsadığından dolayı hasta sayısı kısıtlıdır. KBH gelişmesi açısından bulgularımızın desteklenmesi adına daha büyük popülasyonlu ve prospektif çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

KAYNAKÇA

1. B Ercan, L Tamer, U Atik. Kreatin Kinaz İzoenzimleri... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Jul 29]. Available from: https://scholar.google.gr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=B+Ercan%2C+L+Tamer%2C+U+Atik.+Kreatin+Kinaz+%C4%B0zoenzimleri+ve+klinik+%C3%B6nemleri.+Mersin+%C3%9Cniversitesi+T%C4%B1p+Fak%C3%BCltesi+Dergisi+2003%3B+3%3A+236-245.+&btnG=

2. Lang H, chemistry UWC, 1982 undefined. Creatine kinase, an enzyme of many forms. Citeseer [Internet]. 2012 [cited 2024 Aug 7];6(2):53–65. Available from: https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=c7361ac918236b90818e5c1a79e952abbaff0fdf

3. Roberts R, Henry P, … SWTA journal of, 1974 undefined. Quantification of serum creatine phosphokinase isoenzyme activity. ElsevierR Roberts, PD Henry, SAGJ Witteeveen, BE SobelThe American journal of cardiology, 1974•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jul 29]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002914974902574

4. medicine MWA of internal, 1988 undefined. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Aug 8]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/610166

5. Bontempo J. Laura, Kaji H. Amy. Rabdomyolysis. İn... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Jul 29]. Available from: https://scholar.google.gr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Bontempo+J.+Laura%2C+Kaji+H.+Amy.+Rabdomyolysis.+%C4%B0n+Marx%2C+Hochberger%2C+Walls.+Rosen%E2%80%99s+Emergency+Medicine+7.th+Edition.+Philadelphia%3A+Mosby%3B+2010%3A+1650-1658.&btnG=

6. Brown C, Rhee P, Chan L, … KEJ of T, 2004 undefined. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? journals.lww.comCVR Brown, P Rhee, L Chan, K Evans, D Demetriades, GC VelmahosJournal of Trauma and Acute Care Surgery, 2004•journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Aug 7]; Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/FullText/2004/06000/Preventing_Renal_Failure_in_Patients_with.4.aspx

7. Simpson J, Taylor A, … NSEJ of, 2016 undefined. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: a retrospective. journals.lww.comJP Simpson, A Taylor, N Sudhan, DK Menon, A LavinioEuropean Journal of Anaesthesiology| EJA, 2016•journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Aug 7]; Available from:

https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/fulltext/2016/12000/Rhabdomyolysis_and_acute_kidney_injury__creatine.5.aspx/1000

8. Vanholder R, SU M, … EEJ of the A, 2000 undefined. Rhabdomyolysis. journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Jul 29]; Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2000/08000/Rhabdomyolysis.22.aspx

9. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD, Clarkson PM, et al. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. CiteseerPM Clarkson, AK Kearns, P Rouzier, R Rubin, PD ThompsonMedicine & Science in Sports & Exercise, 2006•Citeseer [Internet]. 2006 [cited 2024 Jul 29];38(4):623–7. Available from: https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=2c346b3fd818d1e88f3d14e718ed85135ee4e908

10. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma E V. Rhabdomyolysis. Disease-a-Month. 2020 Aug 1;66(8):101015.

11. McMahon G, Zeng X, medicine SWJ internal, 2013 undefined. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Aug 6]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/1733454

12. Wallimann T, Dolder M, Schlattner U, … ME… RM in, 1998 undefined. Creatine kinase: an enzyme with a central role in cellular energy metabolism. Elsevier [Internet]. 2012 [cited 2024 Aug 7];6(2):53–65. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352866198000349

13. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: https://scholar.google.gr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Antman+EM%2C+Braunwald+E.+Acute+myocardial+infarction+%C4%B0n+Heart+Disease%2C+Braunwald+E.+A Textbook+of+Cardiovascular+Medicine.5th+ed.+Philadelphia%3A+W.B.Saunders%3B+1997%3A1184-1268.&btnG=

14. Lang H. Creatine kinase isoenzymes: pathophysiology and clinical application. 2012 [cited 2024 Aug 7]; Available from: https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=VVvmCAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=creatine+kinase+enzyme&ots=R9Hc0Og_Eq&sig=rwn3olEjiAd38ainGBtFxdQ_mmw

15. international RZK, 1996 undefined. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. ElsevierRA ZagerKidney international, 1996•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 8]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815593423

16. perspectives RHCSH, 2012 undefined. Evolution of hemoglobin and its genes. perspectivesinmedicine.cshlp.orgRC HardisonCold Spring Harbor perspectives in medicine, 2012•perspectivesinmedicine.cshlp.org [Internet]. 2012 [cited 2024 Aug 8];2(12). Available from: https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/12/a011627.short

17. Melli G, Chaudhry V, Medicine DC, 2005 undefined. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Aug 6]; Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2005/11000/rhabdomyolysis__an_evaluation_of_475_hospitalized.5.aspx

18. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. New England Journal of Medicine. 2009 Jul 2;361(1):62–72.

19. Fernandez W, Hung O, Bruno G, … SGTA journal of, 2005 undefined. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675704002633

20. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. Ren Fail. 1995;17(4):467–74.

21. international RZK, 1996 undefined. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. ElsevierRA ZagerKidney international, 1996•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jul 29]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815593423

22. Yamamoto Y, Kako Y, Niwayama M, Yokota J, Setou N, Maruyama S, et al. Crush syndrome in disaster. med.or.jpJ YokotaJapan Medical Association Journal, 2005•med.or.jp [Internet]. 2005 [cited 2024 Aug 6];48(7). Available from: https://www.med.or.jp/english/activities/pdf/jmaj/v48no07.pdf#page=18

23. Bagley W, Yang H, medicine KSI and emergency, 2007 undefined. Rhabdomyolysis. Springer [Internet]. 2007 Oct [cited 2024 Jul 29];2(3):210–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-007-0060-8

24. GABOW P, KAEHNY W, Medicine SK, 1982 undefined. The spectrum of rhabdomyolysis. journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Aug 8]; Available from: https://journals.lww.com/md-journal/citation/1982/05000/the_spectrum_of_rhabdomyolysis.2.aspx

25. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, de Visser M. Rhabdomyolysis: Review of the literature. Neuromuscular Disorders. 2014;24(8):651–9.

26. Chavez L, Leon M, Einav S, care JVC, 2016 undefined. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Springer [Internet]. 2016 Jun 15 [cited 2024 Aug 8];20(1). Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s13054-016-1314-5

27. 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.

28. Med FKNJ, 2009 undefined. Rhabdomyolysis: a review of the literature. academia.eduFY KhanNeth J Med, 2009•academia.edu [Internet]. [cited 2024 Aug 8]; Available from: https://www.academia.edu/download/45890896/rhabdomyolysis-review.pdf

29. Malinoski D, Slater M, clinics RMC care, 2004 undefined. Crush injury and rhabdomyolysis. criticalcare.theclinics.com [Internet]. 2004 [cited 2024 Aug 8];20:171–92. Available from: https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(03)00091-5/abstract

30. Parekh R, Care D, Pract CTEM, 2012 undefined. Rhabdomyolysis: advances in diagnosis and treatment. drhem.comR Parekh, DA Care, CR TainterEmerg Med Pract, 2012•drhem.com [Internet]. [cited 2024 Aug 8]; Available from: https://www.drhem.com/education/wp-content/uploads/2018/10/0312-Rhabdomyolysis.pdf

31. rheumatology JKC opinion in, 1993 undefined. Mechanisms of rhabdomyolysis. journals.lww.comJP KnochelCurrent opinion in rheumatology, 1993•journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Aug 8]; Available from: https://journals.lww.com/co-rheumatology/abstract/1993/05060/mechanisms_of_rhabdomyolysis.6.aspx?casa_token=3It6YPU2a0oAAAAA:ORi1YOW3vx-HG9XHkBjLFRbPCUxuRGkdfyzEApj5MyRulhuvybi5xdyTSC_BHB7zkYg6uJQWDWfXTJe7Dk49TwvkA3-t

32. Epstein FH, Odeh M. The Role of Reperfusion-Induced Injury in the Pathogenesis of the Crush Syndrome. New England Journal of Medicine. 1991 May 16;324(20):1417–22.

33. Desforges JF, Better OS, Stein JH. Early Management of Shock and Prophylaxis of Acute Renal Failure in Traumatic Rhabdomyolysis. New England Journal of Medicine. 1990 Mar 22;322(12):825–9.

34. Clarkson M, Friedewald J, Eustace J, Rabb H. Brenner and Rector's The Kidney. 2008 [cited 2024 Aug 8]; Available from: https://doctorlib.info/nephrology/kidney/30.html

35. Abassi Z, Hoffman A, nephrology OBS in, 1998 undefined. Acute renal failure complicating muscle crush injury. europepmc.orgZA Abassi, A Hoffman, OS BetterSeminars in nephrology, 1998•europepmc.org [Internet]. [cited 2024 Aug 8]; Available from: https://europepmc.org/article/med/9754609

36. Bywaters E, J DBBM, 1941 undefined. Crush injuries with impairment of renal function. Springer [Internet]. [cited 2024 Aug 6]; Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-1-84800-145-9_6?pdf=chapter%20toc

37. Huerta-Alardín A, Varon J, care PMC, 2004 undefined. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis–an overview for clinicians. SpringerAL Huerta-Alardín, J Varon, PE MarikCritical care, 2004•Springer [Internet]. 2004 Apr [cited 2024 Aug 9];9(2):158–69. Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/cc2978

38. Silvestri N, nerve GWM&, 2013 undefined. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). Wiley Online Library [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 Aug 14];47(6):805–15. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.23755?casa_token=Gz8S-NI4QiUAAAAA:wnCNLtA4bKrSusBONr2YI2f7-Wa-5l0NjWi42y2KMeRKV5aGdhLz5totY_hNH0MiUG2UqwjxeFCuT3M

39. Jr RB, journal TRS medical, 2002 undefined. Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious causes. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540011/

40. Rheumatology DGC opinion in, 1990 undefined. Rhabdomyolysis and drug-related myopathies. journals.lww.comD GrobCurrent opinion in Rheumatology, 1990•journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://journals.lww.com/co-rheumatology/citation/1990/02060/Rhabdomyolysis_and_drug_related_myopathies.6.aspx

41. Brumback R, neurology DFS in, 1995 undefined. Rhabdomyolysis following electrical injury. thieme-connect.comRA Brumback, DL Feeback, RW LeechSeminars in neurology, 1995•thieme-connect.com [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2008-1041040.pdf

42. Slater M, of RMJ of the AC, 1998 undefined. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://journals.lww.com/journalacs/fulltext/1998/06000/Rhabdomyolysis_and_Myoglobinuric_Renal_Failure_in.17.aspx

43. Tonin P, Lewis P, Servidei S, Dimauro S. Metabolic causes of myoglobinuria. Wiley Online LibraryP Tonin, P Lewis, S Servidei, S DimauroAnnals of Neurology: Official Journal of the American Neurological, 1990•Wiley Online Library [Internet]. 1990 [cited 2024 Aug 9];27(2):181–5. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.410270214

44. Eiser A, Neff M, Medicine RSA of I, 1982 undefined. Acute myoglobinuric renal failure: a consequence of the neuroleptic malignant syndrome. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/601889

45. Med JKAJ, 1992 undefined. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. cir.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://cir.nii.ac.jp/crid/1574231875928287872

46. Hiss J, Kahana T, Care CKJ of T and A, 1996 undefined. Beaten to death: why do they die? journals.lww.comJ Hiss, T Kahana, C KugelJournal of Trauma and Acute Care Surgery, 1996•journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/fulltext/1996/01000/Beaten_to_Death__Why_Do_They_Die_.6.aspx

47. Sever M, Erek E, Vanholder R, … GKC, 2003 undefined. Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster. europepmc.orgMS Sever, E Erek, R Vanholder, G Kantarci, M Yavuz, A Turkmen, H Ergin, MY TulbekClinical nephrology, 2003•europepmc.org [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://europepmc.org/article/med/12779093

48. Erek E, Sever M, … KSND, 2002 undefined. An overview of morbidity and mortality in patients with acute renal failure due to crush syndrome: the Marmara earthquake experience. academic.oup.comE Erek, MS Sever, K Serdengeçti, R Vanholder, E Akoğlu, M Yavuz, H Ergin, M TekçeNephrology Dialysis Transplantation, 2002•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Aug 9]; Available from: https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/17/1/33/1838085

49. Stahl K, Rastelli E, neurology BSJ of, 2020 undefined. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. SpringerK Stahl, E Rastelli, B SchoserJournal of neurology, 2020•Springer [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Aug 9];267(4):877–82. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-019-09185-4

50. Sauret J, Marinides G, physician GWA family, 2002 undefined. Rhabdomyolysis. aafp.org [Internet]. 2002 [cited 2024 Jul 29]; Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2002/0301/p907.html

51. De Meijer AR, Fikkers BG, De Keijzer Baziel MH, Van Engelen GM, Drenth JPH. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive

care survey. SpringerAR de Meijer, BG Fikkers, MH de Keijzer, BGM van Engelen, JPH DrenthIntensive care medicine, 2003•Springer [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2024 Aug 9];29(7):1121–5. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-003-1800-5

52. Ron D, Taitelman U, … MMA of internal, 1984 undefined. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Aug 12]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/604090

53. Rhabdomyolysis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Aug 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rhabdomyolysis-clinical-manifestations-and-diagnosis

54. Prevention and treatment of heme pigment-induced acute kidney injury (including rhabdomyolysis) - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Aug 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-heme-pigment-induced-acute-kidney-injury-including-rhabdomyolysis

55. Ron D, Taitelman U, … MMA of internal, 1984 undefined. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Aug 12]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/604090

56. medicine JKTA journal of, 1982 undefined. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 12]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934382905228

57. Moghadam-Kia S, … COCC journal of, 2016 undefined. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2024 Aug 13]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871266/

58. Wyness S, Hunsaker J, La'ulu S, … LR clinica chimica, 2011 undefined. Detection of macro-creatine kinase and macroamylase by polyethylene glycol precipitation and ultrafiltration methods. ElsevierSP Wyness, JJH Hunsaker, SL La'ulu, LV Rao, WL Robertsclinica chimica acta, 2011•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 14]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898111000325?casa_token=_4tmKDf_Y6YAAAAA:yYv9GR2yZyCmVfyVPyj48eMwW7jwaosm4E9ts7Fbzkt8H1sQ4zyuB_yBu_tCg3W4C8fPgHJimg

59. Arora R, Liebo M, cardiovascular FMJ of, 2006 undefined. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. journals.sagepub.comR Arora, M Liebo, F MaldonadoJournal of cardiovascular pharmacology and therapeutics, 2006•journals.sagepub.com

[Internet]. 2006 Apr [cited 2024 Aug 14];11(2):105–12. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1074248406288758

60. Association RTJ of the AP, 2006 undefined. Safety issues with statin therapy. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 14]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1544319115315077

61. Mastaglia F, Ojeda V, … HSA and N, 1988 undefined. Myopathies associated with hypothyroidism: a review based upon 13 cases. Wiley Online LibraryFL Mastaglia, VJ Ojeda, HB Sarnat, BA KakulasAustralian and New Zealand journal of medicine, 1988•Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Aug 13]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1445-5994.1988.tb00185.x

62. medicine JRM, 1990 undefined. Acute Exertional Rhabdomyolysis in Hypothyroidism: The Result of a Reversible Defect in Glycogenosis? academic.oup.comJE RiggsMilitary medicine, 1990•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Aug 13]; Available from: https://academic.oup.com/milmed/article-abstract/155/4/171/4847444

63. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci-or asymptomatic hyperCKemia. Wiley Online LibraryT Kyriakides, C Angelini, J Schaefer, S Sacconi, G Siciliano, JJ Vilchez, D Hilton-JonesEuropean journal of neurology, 2010•Wiley Online Library [Internet]. 2010 [cited 2024 Aug 14];17(6):767–73. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x

64. medicine SRC in laboratory, 1989 undefined. Serum enzymes in disease of skeletal muscle. europepmc.orgSB RosalkiClinics in laboratory medicine, 1989•europepmc.org [Internet]. [cited 2024 Aug 14]; Available from: https://europepmc.org/article/med/2686911

65. D'Adda E, Sciacco M, Fruguglietti ME, Crugnola V, Lucchini V, Martinelli-Boneschi F, et al. Follow-up of a large population of asymptomatic/oligosymptomatic hyperckemic subjects. J Neurol. 2006 Nov;253(11):1399–403.

66. Merlini L, Sabatelli P, Columbaro M, Bonifazi E, Pisani V, Massa R, et al. Hyper-CK-emia as the sole manifestation of myotonic dystrophy type 2. Wiley Online LibraryL Merlini, P Sabatelli, M Columbaro, E Bonifazi, V Pisani, R Massa, G NovelliMuscle & Nerve: Official Journal of the American Association of, 2005•Wiley Online Library [Internet]. 2005 Jun [cited 2024 Aug 14];31(6):764–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.20289?casa_token=KmzJheFZznYAAAAA:xAYlkofihOG8xnLeCdAt4zdFtxyRjv2TFm_o-WY1Xq9tNc9KCZyhm7S_F5oJEtusW2fPr0uZWguXuS8

67. Fernandez C, Maues De Paula ; A, Figarella-Branger ; D, Krahn ; M, Giorgi ; R, Chabrol ; B, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia.

AAN EnterprisesC Fernandez, AM De Paula, D Figarella-Branger, M Krahn, R Giorgi, B Chabrol, MF MonfortNeurology, 2006•AAN Enterprises [Internet]. 2006 [cited 2024 Aug 14]; Available from: https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/01.wnl.0000216144.69630.6e?casa_token=GtdOVOz5zGUAAAAA:b-8sr9hyZAYCoLq9S6JEK5B6xlKADkZDNFV6DBBzc03NNH2LiQNcONXY4WaQYaJ9AqiqYzFbvK2Prg&casa_token=fziqvO4OcNkAAAAA:ztsn-BrpIIQX5lfRHEcBVZIIyTeBlUzVp4Zlgi8gNmqBkwW4s20rTxuih8DFbpvCg00pM9fWIgPbTQ

68. Kodatsch I, Finsterer J, Stöllberger C. Serum creatine kinase elevation in a medical department. Acta Med Austriaca. 2001 Jan 1;28(1):11–5.

69. Morandi L, Angelini C, Prelle A, Pini A, … BGN, 2006 undefined. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. SpringerL Morandi, C Angelini, A Prelle, A Pini, B Grassi, G Bernardi, L Politano, C BrunoNeurological Sciences, 2006•Springer [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 Aug 14];27(5):303–11. Available from: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-006-0701-0&casa_token=t3MGwPZYQCQAAAAA:6y9lx9GRB4s2Oqa3c-QkgLBiajQYZlKjOcwfcaQVlbXmWxfyq6-YPhmJhZq7Ybv23gG964wPYMHcmyZi

70. Keltz: The role of diagnostic and prognostic factors - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Aug 26]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20role%20of%20diagnostic%20and%20prognostic%20factors&publication_year=2014&author=E.%20Keltz&author=F.Y.%20Khan&author=M.G.%20Rhabdomyolysis

71. Stevens L, Li S, Wang C, Huang C, Diseases BB… of K, 2010 undefined. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 26]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638609014577

72. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. 2015 Nov 1;88(5):950–7.

73. Kidney Disease Surveillance System [Internet]. [cited 2024 Sep 22]. Available from: https://nccd.cdc.gov/ckd/default.aspx

74. Silbiger SR, Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. American Journal of Kidney Diseases. 1995 Apr 1;25(4):515–33.

75. Iseki K, Nakai S, Shinzato T, Nagura Y, Akiba T. Increasing Gender Difference in the Incidence of Chronic Dialysis Therapy in Japan. Therapeutic Apheresis and Dialysis [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2024 Sep 22];9(5):407–11. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1744-9987.2005.00318.x

76. Neugarten J, Golestaneh L. Influence of Sex on the Progression of Chronic Kidney Disease. Mayo Clin Proc. 2019 Jul 1;94(7):1339–56.

77. supplements CKK international, 2022 undefined. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 26]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171621000666

78. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. Kidney Int. 2005 Dec 1;68(SUPPL. 99):S57–65.

79. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med. 1999 May 31;106(5):13S-24S.

80. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults. Ann Intern Med. 2004 Feb 3;140(3).

81. Jun J, Practice HGNC, 2011 undefined. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. karger.com [Internet]. [cited 2024 Aug 26]; Available from: https://karger.com/nec/article/117/3/c284/830553

82. Rocker G, Cook D, Sjokvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, et al. Clinician predictions of intensive care unit mortality. Crit Care Med [Internet]. 2004 May [cited 2024 Aug 28];32(5):1149–54. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2004/05000/clinician_predictions_of_intensive_care_unit.10.aspx

83. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017 Jul 1;238:151–8.

84. Han S, Baek S, Ahn S, Chin H, … KNTT journal of, 2015 undefined. Anemia is a risk factor for acute kidney injury and long-term mortality in critically ill patients. jstage.jst.go.jp [Internet]. [cited 2024 Aug 26]; Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/237/4/237_287/_html/-char/en

85. Beddhu S, Kaysen G, Yan G, diseases MS… of kidney, 2002 undefined. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 26]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638602001117

86. adherence KKZP preference and, 2013 undefined. Patient education for phosphorus management in chronic kidney disease. Taylor & Francis [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Aug 26];7:7–379. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/PPA.S43486

87. Conger JD. Acute uric acid nephropathy. Medical Clinics of North America. 1990;74(4):859–71.

88. Lo L, Go A, Chertow G, McCulloch C, international DFK, 2009 undefined. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. ElsevierLJ Lo, AS Go, GM Chertow, CE McCulloch, D Fan, JD Ordoñez, C HsuKidney international, 2009•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Aug 27]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815540817

89. Tan HL, Yap JQ, Qian Q. Acute Kidney Injury: Tubular Markers and Risk for Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. Blood Purif [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Aug 27];41(1–3):144–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764483/

90. James M, Hemmelgarn B, Wiebe N, Lancet NPT, 2010 undefined. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. thelancet.comMT James, BR Hemmelgarn, N Wiebe, N Pannu, BJ Manns, SW Klarenbach, M TonelliThe Lancet, 2010•thelancet.com [Internet]. [cited 2024 Aug 27]; Available from: https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(10)61271-8/abstract