

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PEDİATRİK AKUT RABDOMİYOLİZ HASTALARININ BAŞVURU
ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yeliz KUTAT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serkan KIRIK

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Serkan KIRIK _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her konuda desteğini esirgemeyen, hekimlik mesleğinde örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Serkan KIRIK'a,

Uzmanlık eğitimin boyunca yardımlarından dolayı, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ olmak üzere tüm bölüm hocalarıma sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Her daim desteğini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Mine Bağışlar'a, asistanlığım boyunca hep yanımda olan Dr. Hatice Nur Genç ve Dr. Mediha Bulut'a ve birlikte uyum içinde çalıştığım pediatri poliklinik ve servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Klinik Bilgisi, hastalara yaklaşımı ve öğretme gayreti ile her zaman örnek aldığım en zor zamanlarda asistanlarına ve öğrencisine her türlü desteği veren değerli hocam M. Yusuf SARI'ya

Yaşamım boyunca bana her türlü desteği veren, fedakârlıkta bulunan, en zor dönemlerimde mutluluk kaynağım ve her zaman örnek aldığım canım annem ve babam Gülten KUTAT ve Fehmi KUTAT'a ve her zaman arkamda olan, desteklerini hep hissettiğim, abilerim Yekta KUTAT ve Ahmet KUTAT'a teşekkür ederim.

ÖZET

Rabdomiyoliz, çocuklarda nadir görülen klinik bir tablodur. Pediatrik rabdomiyoliz, hızlı tedavi ile böbrek yetmezliği gibi potansiyel komplikasyonların önlenemediği, pediatristlerin bilmesi gereken bir tanıdır. Travma, egzersiz, ilaçlar ve enfeksiyon gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir, ancak pediatrik popülasyonda enfeksiyon ve kalıtsal bozukluklar rabdomiyolizin en yaygın sebepleridir. Rabdomiyolizin patofizyolojisi karmaşıktır ve hala araştırılmaktadır, ancak kas yaralanması meydana geldiğinde ortaya çıkan kaskadı anlamak, doğru yönetim için çok önemlidir. Erken tanı, uygun hidrasyon ile akut böbrek yetmezliğini (ABY) önlemek için çok önemlidir.

Akut pediatrik rabdomiyolizin nedenleri erişkin rabdomiyolizinden farklıdır ve çocuklarda akut böbrek yetmezliği riski, yetişkinlerde bildirilen riskten çok daha azdır.

Çocuk yoğun bakım ünitemizde Ocak 2016-Ağustos 2021 tarihleri arasında tedavi gören ve 1000 IU/L kreatinin kinaz düzeyi olan hastaları belirlemek için geriye dönük bir inceleme yaptık. İki bin seksen hasta incelendi. Ortanca yaşı 6,5 olan iki yüz yirmi bir hasta (141 erkek ve 80 kadın) çalışmaya dahil edildi. Bizim çalışmamızda pediatrik rabdomiyolizin en sık nedenleri enfeksiyon (31,2) ve travma (36,2) olarak bulundu. Hastaların %24,4'ünde ABY geliştiği görüldü. %37,6 sına eşlik eden kronik hastalık mevcuttu, bu hastalarda en fazla epilepsi (n: 35) ve serebral palsi (n: 32) hastalığı olduğu görüldü. Hastaların %29.1 i ex, %70.9 u taburcu olarak sonlandı.

Günümüzde çocukluk çağı rabdomiyoliz ile ilgili çalışmalar kısıtlı olup, bizim çalışmamızda da, erişkine göre ABY oranları çocuklarda daha düşük olarak görülmüştür. Literatür incelendiğinde önceki çalışmalardan farklı olarak, rabdomiyoliz ile takip edilen ilk çocuk COVID vakası, distoni nedenli rabdomiyolizde kloralhidrat kullanımı değerlendirildi. Pediatrik rabdomiyolizi yönetmek için ortak görüş birliği şu an mevcut değildir, ancak bizim çalışmamız, klinisyenlere öykü alma, fizik muayene, tanı, akut yönetim, takip ve önleme konusunda yardımcı olacak genel bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: pediatrik, rabdomiyoliz, kreatin, kinaz, böbrek yetmezliği

ABSTRACT
CLINICAL FEATURES AND PROGRESS OF PEDIATRIC ACUTE
RHABDOMYOLYSIS

Rhabdomyolysis is a clinical picture which is rarely seen in children. Pediatric rhabdomyolysis is a diagnosis that pediatricians need to be able to recognize because prompt treatment can prevent potential complications, such as acute kidney injury. It can result from a wide variety of disorders, such as trauma, infection, exercise, prolonged seizure and medications, but in the pediatric population, infection and inherited disorders are the most common causes of rhabdomyolysis. The pathophysiology behind rhabdomyolysis is complex and still being researched, but having a firm understanding of the cascade that results when muscle injury occurs is essential for proper management. Early recognition is important to prevent acute renal failure (ARF) through the use of sufficient hydration.

The cause of acute pediatric rhabdomyolysis is different from that of adult rhabdomyolysis. The risk of acute renal failure in children is much less than the risk reported for adults.

We performed a retrospective chart review to identify patients with creatinine kinase levels of 1000 IU/L who were treated in the pediatric intensive care unit between January 2016 and August 2021. Two thousand eighty patients were studied. Two hundred twenty one patients met study eligibility (141 male and 80 female), with a median age of 6,5 years. The most common causes of pediatric rhabdomyolysis were infection (31,2) and trauma (36,2) in our study. AKI developed in 24.4% of the patients. 37.6% of them had accompanying chronic diseases, epilepsy (n: 35) and cerebral palsy (n: 32) were the most common diseases in these patients. 29.1% of the patients ended up ex, 70.9% of them were discharged.

Novel studies on pediatric rhabdomyolysis are limited, and in our study, ARF rates were found to be lower in children compared to adults. When the literature was reviewed, unlike previous studies, the use of chloralhydrate in rhabdomyolysis due to dystonia, the first pediatric case of COVID-19 followed up with rhabdomyolysis, was evaluated. Guidelines for managing pediatric rhabdomyolysis currently do not exist, but our study aims to give clinicians a general approach to aid in history taking, physical examination, diagnosis, acute management, follow-up, and prevention.

Key words: pediatric, rhabdomyolysis, creatine, kinase. renal failure

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Tanım ve Tarihçesi	2
1.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	2
1.1.2.1. Enfeksiyon	4
1.1.2.2. Travma	4
1.1.2.3. Egzersiz	5
1.1.2.4. Malign hipertermi sendromu	5
1.1.2.5. İlaçlar	5
1.1.2.6. Konjenital ve genetik durumlar	6
1.1.2.7. Gıda ve çevresel faktörler	8
1.1.3. Patofizyoloji	11
1.1.3.1. Hücre ölümü	11
1.1.3.2. Hücresel İçeriklerin Serbest Bırakılması	11
1.1.4. Klinik Özellikler	13
1.1.5. Tanı	14
1.1.5.1. Nedene Yönelik Çalışmalar	16
1.1.6. Tedavi ve Yönetim	18
1.1.6.1. Akut Böbrek Hasarının Yönetimi ve Önlenmesi	20
1.1.7. Takip	22
1.1.7.1. Kalıtsal Rabdomiyoliz Yönetimi ve Takibi	22
1.1.8. Taburculuk	22
1.1.9. Önleme	23

2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Hasta Grubu	25
2.2. Verilerin Toplanması ve Analizi	25
2.3. İstatiksel Yöntemler	25
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	40
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	62



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Akut rabdomiyoliz nedenleri	9
Tablo 2.	Hastaların demografik özellikleri	27
Tablo 3.	Hastaların tanıları	28
Tablo 4.	Hastaların laboratuvar değerleri	29
Tablo 5.	Hastaların TİT değerleri	29
Tablo 6.	Hastaların HD, plazmaferez ve hemodiyafiltrasyon alma durumları	30
Tablo 7.	Hastaların kronik hastalık varlığı ve türü	31
Tablo 8.	Hastalara uygulanan tedaviler	32
Tablo 9.	Hastalara yapılan serolojide sonuçların gruplandırılması	32
Tablo 10.	Hastaların seroloji sonuçları	32
Tablo 11.	Hastaların sonlanımı	33
Tablo 12.	Hastaların ABY gelişme durumlarının demografik özelliklerine ve mevsime göre karşılaştırılması	33
Tablo 13.	Hastaların ABY gelişme durumlarının laboratuvar değerlerine ve TİT özelliklerine göre karşılaştırılması	34
Tablo 14.	Hastaların ABY gelişme durumlarının kronik hastalık varlığına göre karşılaştırılması	35
Tablo 15.	Hastaların ABY gelişme durumlarının verilen tedaviye göre karşılaştırılması	36
Tablo 16.	Hastaların ABY gelişme durumlarının seroloji gruplandırılmalarına göre karşılaştırılması	36
Tablo 17.	Hastaların ABY gelişme durumlarının seroloji sonuçlarının göre karşılaştırılması	37
Tablo 18.	Hastaların ABY gelişme durumlarının sonlanıma göre karşılaştırılması	38
Tablo 19.	Hastaların tanıya göre ABY gelişme durumlarının karşılaştırılması	38
Tablo 20.	Hastaların tanıya göre sonlanım durumlarının karşılaştırılması	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Yaşa göre rabdomiyoliz etiyolojisi	3
Şekil 2.	Rabdomiyoliz mekanizması	13
Şekil 3.	Rabdomiyoliz değerlendirilmesi	18
Şekil 4.	Rabdomiyoliz komplikasyonları	21
Şekil 5.	Hastaların tanı aldıkları mevsime göre dağılımı	27
Şekil 6.	Hastalarda ABY olma durumu	30



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut böbrek hasarı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADTK	: Araç dışı trafik kazası
AGE	: Akut gastroenterit
AİTK	: Araç içi trafik kazası
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
ATP	: Adenozin trifosfat
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
Ca	: Kalsiyum
Ca glukonat	: Kalsiyum glukonat
CK	: Kreatin kinaz
CK-MM	: Skletal muscle CK
COVID-19	: Yeni koronavirüs hastalığı
CP	: Serebral palsy
CPR	: Kardiyopulmoner resüsitasyon
CPT I	: Karnitin palmitoiltransferaz I
CPT II	: Karnitin palmitoiltransferaz II
CRP	: C-reaktif proteini
CYP 3A4	: Sitokrom P450
E.Coli	: Escherichia coli
HCO₃	: Bikarbonat
HD	: Hemodiyaliz
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HMG-CoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
IV	: İntravenöz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu

K	: Potasyum
KKH	: Kongenital kalp hastalığı
KKKA	: Kırım kongo kanamalı ateşi
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LSD	: Liserjik asit dietil-amid
MI	: Miyokard enfarktüsü
MLCK	: Miyozin hafif zincir kinaz
Na	: Sodyum
NMS	: Nöromusküler sendrom
P	: Fosfor
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PYR1	: Piryanodin reseptör geni
RSV	: Respiratuvar sinsisyal virüs
SF	: Serum fizyolojik
SPSS	: Statistical package for social science
TİT	: Tam idrar tetkiki
VLCAD	: Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrogenaz
WBC	: Beyaz küre sayısı

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Çocukluk çağında rabdomyoliz genel olarak, akut böbrek hasarı başta olmak üzere sistemik etkilere yol açan, iskelet kası hasarından sonra hücre içeriğinin dolaşıma salınması ile tanımlanır (1). Sağlıklı bireylerde akut başlangıç gösterebileceği gibi, kronik ve inflamatuvar miyopati, kas distrofisi ve metabolik miyopati gibi hastalıklarda da ortaya çıkabilen yaygın bir patolojidir (2). Akut rabdomyoliz etiyolojileri çok geniş bir yelpazede listelenmekle birlikte, yaklaşık her yıl yeni nedenler listeye eklenmektedir (3). Çocuklarda en sık neden virüslerdir, bunu kalıtsal hastalıklar ve travma/egzersiz izlemektedir (4). Virüsler ve kalıtsal hastalıklar yaşamın ilk on yılında daha yaygın bir neden iken, travma ve ilaçlar ikinci dekatta en sık neden olarak zirveye ulaşır (1). Okul çağındaki çocuklar, özellikle erkekler, daha sık etkilenir (5). Akut çocukluk çağı miyoziti, genellikle kendi kendini sınırlar ve birkaç gün içinde çözülen baldır hassasiyeti ve kreatine kinaz (CK) yüksekliği ile benign bir seyir izler (6).

Eski çağlardan beri rabdomyoliz semptom ve bulguları olan vakalardan bahsedilmektedir (7). Rabdomyoliz, potansiyel olarak ölümcül bir durumdur. Hiperkalemi, hiperfosfatemi ve asidoz, elektrolitlerin ve organik asitlerin kan dolaşımına salınmasından kaynaklanır. Bu düzensizlikler, özellikle vakaların %8 ila %20'sinde meydana gelen akut tübüler nekroz varlığında hayatı tehdit edici hale gelebilir (8).

Kas güçsüzlüğü, miyalji ve çay rengi idrar yakınmalarıyla başvuran hastaların plazma CK seviyesinin normalin 5 katı ya da daha fazla olması en karakteristik laboratuvar bulgusudur (9). Klinikte rabdomyolizin yol açtığı pek çok problem mevcuttur (10). Bunlardan birkaçı; **(a)** Miyoglobinin sistemik dolaşıma sızması sonucu renal hasara sebep olması ve vakaların %15-30 oranında akut böbrek yetmezliği, **(b)** potasyumun hücre dışına sızmasıyla yaşamı tehdit eden seviyelere varan hiperkalemi, **(c)** hücre çekirdeklerinin dağılmasıyla pürinlerin dolaşıma katılarak hiperürisemi, **(d)** kas hücrelerinin hasar görmesiyle oluşan hiperfosfateminin sebep olduğu metastatik kalsifikasyon ve hipokalsemi, **(e)** metabolik asidoz ve asidüri görülebilir(11).

Çalışmalarda yüksek plazma CK seviyesi akut böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, plazma CK seviyesi akut böbrek yetmezliği riskinin

doğru bir tahmincisi değildir (12). Çocukluk çağı rabdomyolizi ile ilgili veriler sınırlıdır ve akut böbrek hasarına (ABH) sebep olabildiğinden oldukça önemlidir (13).

1.1.1. Tanım ve Tarihçesi

Tarihte ilk defa, Eski Ahit'te, Mısır'dan çıkışları sırasında Yahudiler arasında bildirgin yedikten sonra rabdomyoliz semptom ve bulguları olan vakalardan bahsedilmektedir (7). Bunun, kuşların Akdeniz üzerinden yaptıkları ilkbahar göçü sırasında tükettikleri baldızan otlarının neden olduğu miyoliz gelişimi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (14). 1812'de Napolyon'un ordusundaki bir cerrah, karbon monoksit kurbanlarında rabdomyolizden kaynaklanan uzuv gangrenini tanımladı. Literatüre ilk defa 1881 yılında Fleischer tarafından "hemoglobininin yeni bir formu" olarak girmiştir (15). 1941 yılındaise Alman Askeri literatüründe, Bywaters tarafından, 2. Dünya Savaşı sırasında 5 vakada, miyoglobininin neden olduğu akut böbrek yetmezliğı tanımlanmış, rabdomyolizden crush sendromu olarak bahsedilmiştir (16).

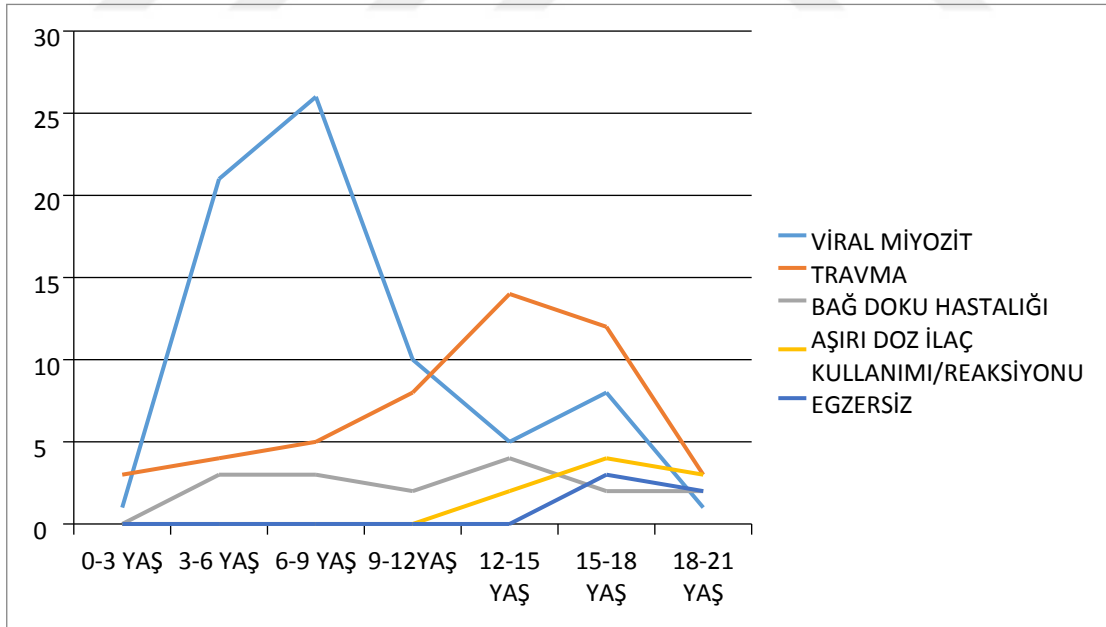
Rabdomyoliz, özellikle ABH dahil olmak üzere sistemik etkilere yol açan, iskelet kası hasarından sonra hücre içi içeriğın dolaşıma salınmasıyla tanımlanır. Kreatinin kinaz seviyesinin normalin beş katı ya da daha yüksek olması tanı için belirleyicidir. Bu laboratuvar bulgusu sıklıkla miyalji ve güçsüzlük bulguları ile birlikte. Bu, kas iltihabının olduğu ancak hücre duvarının sağlam kaldığı miyozitten farklıdır. Miyozitte serum CK seviyesi 1.000 U/L'den daha düşüktür veya normaldir. Çocukluk çağı rabdomyolizin kesin insidansı bilinmemektedir (1). ABD'de her yıl 25.000'den fazla vaka bildirilen ve yetişkinlerde akut böbrek hasarı vakalarının %5-7'sini oluşturan yaygın bir klinik sendromdur (17). Fiziksel, kimyasal veya biyolojik faktörlerin neden olabileceğı kas dokusunun yaralanmasından kaynaklanır. Çizgili kas yıkımı, hasarlı kas hücrelerinden kan dolaşımına yıkım ürünlerinin salınmasına yol açar. Miyoglobin gibi bunlardan bazıları böbrek için zararlıdır ve akut böbrek hasarına yol açabilir (18).

1.1.2. Etiyoloji ve Patogenezi

Rabdomyoliz ile ilgili literatürün çoğı, birkaç pediatrik vaka serisinden elde edilen sınırlı veri ile yetişkin çalışmalarından oluşmaktadır. Çeşitli bozukluklardan kaynaklanabilir. Erişkinlerde en sık neden travma ve ilaçlar iken, çocuklarda enfeksiyon ve konjenital bozukluklardır (19-21).

En büyük vaka serilerinden birinde, Gabow ve ark. (19) erişkinlerde rabdomiyoliz için en sık görülen risk faktörlerinin, alkol kötüye kullanımı (%67), yumuşak doku zedelenmesi (%39) ve nöbet aktivitesi (%24) olduğunu bulmuştur. Çoğu çocuk hastanın aksine, Gabow ve arkadaşları tarafından incelenen yetişkin hastaların çoğu, çoklu risk faktörlerine sahip bulunmuş (19). 1988'de, Ward tarafından 157 yetişkin hastada yapılan incelemede travma (%38), iskemi (%14) ve polimiyozit (%8) en sık nedenler olarak saptanmış. Viral enfeksiyonların, hastaların sadece %1'ini oluşturduğu bildirilmiştir (20). Bu bulguların klinik deneyimlerden çok farklı olması, çocuklar için neden, tedavi ve sonuçların yetişkinlerden farklı olabileceğini düşündürmüştür (21). Viral miyozit, yakın tarihli bir pediatrik hasta serisinde rabdomiyolizin en sık nedeni idi ve vakaların %38'ini oluşturuyordu (21).

Çocuklarda yapılan en kapsamlı çalışmada, viral miyozit ve travma, hastaların %64'ünü oluşturuyordu. CK düzeyi 1000 ila 5999 IU/L olan 154 hastanın onunda (%6) daha önce tanı konmamış dermatomiyozit veya kalıtsal metabolik hastalık mevcuttu. 0-9 yaş grubunda önde gelen tanı viral enfeksiyon, 9-18 yaş grubunda önde gelen tanı travma olarak kabul edildi (21).



Şekil 1. Yaşa göre rabdomiyoliz etiyolojisi (21)

1.1.2.1.Enfeksiyon

Erişkinlerde enfeksiyon, tüm rabdomiyoliz vakalarının yaklaşık %5'ini oluştururken pediatrik popülasyonda rabdomiyolizin en sık nedenidir (22). Viral enfeksiyonlardan, influenza A ve B, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), lejyonella, bakteriyel enfeksiyonlarda, A grubu beta hemolitik streptokoklar ve salmonella ve protozoal enfeksiyonlardan sıtma, rabdomiyoliz nedenleri arasında bulunmaktadır (23). Son zamanlarda miyozit ve rabdomiyoliz rotavirüs enfeksiyonu ile de ilişkilendirilmiştir (24, 25). Sık görülen semptomlar arasında baldır ağrısı ve hassasiyeti, yürüme bozuklukları ve yürümeyi reddetme sayılabilir (26).

Viral nedenlere bağlı rabdomiyoliz mekanizmasını çeşitli hipotezler açıklamaktadır. Her şeyden önce, virüsün kas hücrelerine doğrudan saldırısı rabdomiyolize yol açabilir. İkinci neden, bağışıklık sisteminin virüslere tepkisidir, bu da sitokin fırtınasına ve sonunda kas yıkımına yol açar. Üçüncü faktör, kas hücre zarlarını doğrudan etkileyen virüslerin dolaşımdaki toksinleridir. Bununla birlikte, yeni korona virüs hastalığının (COVID-19) neden olduğu rabdomiyolizin mekanizması net olarak bilinmemektedir (27).

1.1.2.2.Travma

Elli yıldan daha kısa süre öncesine kadar, rabdomiyolize yalnızca travmanın neden olduğu düşünülüyordu. Yetişkinlerde hala en sık neden travma olarak biliniyor. Rabdomiyoliz, ezilme yaralanması, kompartman sendromu, elektrik çarpması veya sıcak çarpmasından kaynaklanabileceği gibi doğal afetlerde yaralanan kişilerde de önemli bir sorundur (16). Yüksek voltaj elektrik yaralanmalarının aksine yıldırım çarpmalarında rabdomiyoliz nadirdir (28-30).

Rabdomiyoliz, elektrik çarpması, çocuk istismarı, uzun süreli bilgisayar klavyesi kullanımı, aşırı masaj ve cerrahi prosedürler de dahil, uzun süreli immobilizasyon kaynaklı kompresyon ile bağlantılı olarak da tanımlanmıştır (31-34).

Boğulma tehlikesi geçiren hastalarda, muhtemelen vazokonstriksiyona bağlı iskemi, titreme veya hipoksi ile ilişkili rabdomiyoliz de bildirilmiştir (35). Ayrıca hipotermi ve hipertermi de rabdomiyolizde etiyolojik faktörler olarak gösterilmiştir (36, 37).

1.1.2.3. Egzersiz

Genetik anormalliklerle ilişkili olmayan, egzersize bağılı birçok rabdomiyoliz vakası bildirilmiş olup, çoğu sporcular, askere alınanlar ve koşucular arasında rapor edilmiştir (38). Yüksek nem, antikolinergik ilaçlar, hipokalemi ve performans artırıcı ilaçlar gibi çeşitli faktörler egzersize bağılı rabdomiyolize yatkınlık yaratır (39, 40). Tek bir kas grubuna aşırı vurgu yapmak, egzersizler arasında toparlanma süresine izin vermemek, ağırlık kaldırırken kilo miktarlarını çok hızlı artırmak rabdomiyoliz gelişimi için diğer risk faktörleridir (1). Ayrıca, yokuş aşağı koşmak gibi kas gerilimi tarafından üretilen eksantrik kasılmaların, yalnızca kas fleksiyonu ile meydana gelen eşmerkezli kasılmalardan daha fazla kas hasarına neden olma olasılığı daha yüksektir. Orak hücreli anemi hastalarında yüksek irtifada bulunmak bir risk faktörüdür. Uzun süreli nöbet, tetani ve deliryum titremeleri gibi tekrarlayan veya sürekli kas kasılmalarına neden olan hastalıklar da ciddi kas hasarı ile rabdomiyolize yol açabilir (41).

Sinert ve arkadaşları, egzersize bağılı rabdomiyoliz gelişen 35 erkek mahkum yayınladı (42). Lin ve ark. (43), soğuk havada 5 dakikada 120 şınav yapmak zorunda kalan bir lise öğrencisi sınıfını bildirdi.

1.1.2.4. Malign hipertermi sendromu

Sakroplazmik retikulum piryanodin reseptör geninin (PYR1) kalıtsal mutasyonları olan bireylerde, gen mutasyonu nedeniyle serbest sakroplazmik kalsiyumda ani bir artış, kalıcı kas sertliğine ve rabdomiyolize yol açar. Bu hastalarda, özellikle halotan olmak üzere genel anestezi uygulandığında iskelet kası sertliği, hiperventilasyon ve ateş gelişir. Dekonjestanlar ve benzin buharları gibi anestezi olmayan ajanların da malign hipertermiye neden olduğu bildirilmiştir (44).

1.1.2.5. İlaçlar

Literatürde rabdomiyoliz gelişiminde rol oynayan 200'e yakın ilaç saptanmıştır (45). Statinler, [3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri] doğrudan kas hasarına neden olabilir. Yetişkinlerde daha yaygın olarak kullanılır, ancak ailesel hiperkolesterolemiyi tedavi etmek için 10 yaşından küçük çocuklarda kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından da onaylanmıştır. Statin alan hastalarda en sık görülen kas şikayeti miyaljidir. HMG-CoA

redüktaz inhibitörleri alan hastalarda, özellikle sitokrom P450 (CYP 3A4) inhibitörleri ile birlikte uygulandığında, rabdomiyoliz geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Kortikosteroidler ve zidovudin gibi HIV ilaçlarının da rabdomiyolize neden olduğu bildirilmiştir (46-49).

Yasadışı ilaç kullanımı yetişkinlerde ve adolesanlarda, indirekt kas hasarı ile rabdomiyolizin çok önemli bir nedenidir. Liste, alkol (çoğunlukla nöbetler dahil olmak üzere alkol yoksunluğundan), kokain, amfetamin, ekstazi ve liserjik asit dietil-amidi (LSD) içerir (50). Haloperidol, olanzepin, loksapin ve risperidon gibi antipsikotik ilaçların tümü rabdomiyoliz ile ilişkilidir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin bir kombinasyonunun neden olduğu ciddi serotonerjik sendrom vakaları, miyoglobinin böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (51).

1.1.2.6. Konjenital ve genetik durumlar

Kalıtsal bozuklukların, özellikle tekrarlayan rabdomiyolizli çocuklarda veya yetişkinlerde tanınması önemlidir. Bazı kişiler egzersize yanıt olarak iskelet kası hasarına daha yatkındır ancak bunun nedeni genetik faktörlerle ilişkili olmakla birlikte karmaşıktır. Bu fenomen ile iki genin polimorfizmi arasında bir ilişki olabilir. CK-MM NcoI polimorfizmi, miyositlerdeki farklı CK-MM aktivitesi ile ilişkilidir ve AA genotipine sahip bireyler, egzersize abartılı bir CK yanıtı için altı kat daha yüksek riske sahip olabilir. Bazı çalışmalar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) polimorfizminin de önemli bir faktör olarak rol oynayabileceğini, çünkü DD genotipinin ID ve II genotiplerine kıyasla daha düşük egzersiz toleransı ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca, miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) C49T ve MLCK C3788A genotiplerinin, egzersize yanıt olarak CK'deki artışlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu genlerin rabdomiyolize neden olduğu mekanizmalar bilinmemektedir. Heled ve ark. CK-MM'nin farklı ekspresyonunun meydana gelebileceğini ve bunun daha sonra kas hücrelerini değiştirebileceğini öne sürmüştür. Bu hipotez, CK-MM gen stabilitesinin ve transkripsiyon hızının, mRNA'sının hücre içi lokalizasyonunu etkileyen 3-çevrilmemiş bölgedeki CK-MM polimorfizminin lokalizasyonundan etkilenebileceği önerisine dayanmaktadır. Başka bir teori, CK-MM gen lokasyonunun (kromozom 19q13.2-13.3), kas hastalıkları ve rabdomiyolize uygunluk ile ilişkili diğer iki genin, yani miyotonik

distrofi hastalığı geni ve RYR1 geninin aynı bölgesinde olmasıdır. Bu genler arasındaki fonksiyonel bağlantıya ilişkin ayrıntılı çalışmalar henüz bildirilmemiştir (52, 53).

Düşük egzersiz yoğunluğunda, egzersizi sürdürmek için kullanılan birincil yakıt yağdır. Doğuştan lipit veya karbonhidrat metabolizması kusurları olan hastaların egzersiz toleransının düşük olması muhtemeldir. Açıl CoA esterlerinin β -oksidasyona uğraması için, dış mitokondriyal membran karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I) etkisi ile karnitin ile trans-esterleşmeleri ve daha sonra yeniden esterifiye edildikleri, iç mitokondriyal membran boyunca taşınmaları gerekir. Mitokondriyal iç membrandaki karnitin palmitoiltransferaz II (CPT II) tarafından açıl CoA esterlerine esterleştirilir ve asil-CoA dehidrojenaz tarafından asetil CoA'ya katabolize edilir. Bu enzimlerin herhangi birindeki kusur lipid miyopatilerine yol açabilir (54, 55).

Fosforilaz kinaz eksikliği ve McArdle hastalığı gibi glikojenoliz bozuklukları sıklıkla rabdomiyoliz ile ilişkilidir. McArdle hastalığı (glikojen depo hastalığı tip 5), PYGM geninin her iki alelindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve bu da işlevsel bir protein eksikliği ile sonuçlanır. McArdle hastalığı iskelet kasını etkileyen en yaygın glikojenozdur ve tip II kas liflerindeki miyofosforilaz eksikliği nedeniyle kas dokusunda glikojen birikmesi, ATP'nin tükenmesine ve egzersizle ortaya çıkan miyonekroza yol açar. Hastalarda genellikle egzersiz intoleransı, miyalji ve rabdomiyoliz vardır. İlk olarak 1951'de McArdle tarafından tanımlanmıştır ve erken çocuklukta veya daha sonra ikinci veya üçüncü dekada ortaya çıkabilir. Diğer glikojenozlardan farklı olarak ölümcül değildir. Yorucu aktivitenin ilk birkaç dakikasında hastalarda yorgunluk, halsizlik ve kas ağrıları gelişir, ancak kısa bir dinlenme, egzersiz toleransını iyileştirebilir (54, 55). Tarui hastalığı (glikojen depo hastalığı tipi) ise ilk olarak 1965 yılında tanımlanmıştır ve fosfofruktokinaz-M izoform eksikliğinden kaynaklanır; kas krampları, rabdomiyoliz, miyoglobini ile karakterizedir. Sıklıkla hemolitik anemi ve hiperürisemi ile ilişkilidir. Klinik tablo McArdle hastalığına çok benzer olabilir, ancak karbonhidrat alımı genellikle egzersiz intoleransını şiddetlendirir. Rabdomiyoliz ile ilişkili diğer glikojen metabolizması bozuklukları, fosfoglisarat mutaz ve kinaz eksiklikleri, β -enolaz eksikliği, glikojen sentaz eksikliği ve laktat dehidrojenaz eksikliğidir (56).

Miyoadenilat deaminaz, ağır egzersiz sırasında AMP'yi inozin monofosfat ve amonyağa metabolize eder. Eksikliğinde, hastalarda şiddetli egzersize yanıt olarak

yorgunluk ve miyalji görülür. Avrupa kökenli popülasyonların yaklaşık %1-2'sinde görülen bir genetik bozukluktur (56).

Duchenne'in müsküler distrofisi, kas hücrelerinin sağlam kalmasına yardımcı olan bir protein olan distrofinin yokluğu ile oluşan X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Belirgin hareket bozukluğu ve kısalmış yaşam süresine yol açan ilerleyici bir çocukluk çağı kas hastalığıdır. Survey, yaşamın dördüncü dekadından sonra nadirdir. Distrofin, hücresel yapının korunmasında önemli bir role sahiptir ve hücre iskeleti ile hücre dışı matriks arasında sinyal iletimini sağlar. Yokluğu, distrofik kasta kalsiyum birikmesine yol açarak hücre hasarına neden olur. Plazma CK seviyesi kas kaybı ile belirgin şekilde yükselir ve genellikle baldır kasları ve dilde psödohipertrofi ile pelvik kuşak kaslarını etkiler. Ayrıca, genellikle bilişsel kusurlar ve kardiyak tutulum (dilate kardiyomiyopati ve iletim anormallikleri) ve genellikle ventilasyon desteği gerektiren kısıtlayıcı akciğer hastalığı ile ilişkilidir. Hastalığın daha iyi sonuç veren daha az şiddetli bir çeşidi (Becker distrofisi) yaşamın ilerleyen dönemlerinde başlar. Çok daha az kognitif bozukluk ve kontraktür ile ilişkilidir, ancak kalp tutulumu Duchenne hastalarına göre daha şiddetli olabilir. Klinik tablolarındaki farklılığın yanı sıra, iskelet kasındaki distrofin ekspresyonundaki farklılıklarla ayırt edilebilir (57, 58).

11-hidroksilaz eksikliği gibi kalıcı hipokalemi ile ilişkili kalıtsal hastalıklar da dahil olmak üzere şiddetli hipokalemi de rabdomiyolize yatkınlık oluşturabilir. Potasyum, egzersiz sırasında kaslara kan akışını artıran vazodilatasyona aracılık eder. Ek olarak, hipokalemi kas hücre zarını depolarize eder, glikojen sentezini etkiler ve ısı dağılımını ve katekolaminlere yanıtı bozar (59, 60).

Mello ve arkadaşları tarafından incelenen rabdomiyoliz hastalarının yüzde onunda altta yatan inflamatuvar veya metabolik kas hastalığı, en sık da dermatomiyozit veya polimiyozit tespit edilmiş (61).

1.1.2.7. Gıda ve çevresel faktörler

Meyan, belirgin hiperaldosteronizmden hipokalemiyi indükleyerek abdomiyolize neden olabilir. Bazı mantarların ve bıldırcınların yenmesinin de rabdomiyolize neden olduğu ve çingiraklı yılan, eşek arısı ve kahverengi örümcek ısırıklarının zehiri gibi toksinlerin rabdomiyolize neden olabileceği bildirilmektedir (59, 60). Karbonmonoksit zehirlenmesi de başka bir nedendir (62).

Ayrıca çocuklar, termoregülasyon mekanizmalarının olgunlaşmamış olması ve sıvı alımını artırmak için diğer insanlara bağımlı olmaları nedeniyle özellikle savunmasızdır. Güneş çarpması 40°C'nin üzerinde hipertermi, bilinç bozukluğu, dehidratasyon ve şokla sonuçlanır (41).

Çocuklarda rabdomiyolize neden olabilen diğer bozukluklar arasında status astmatikus, diyabetik ketoasidoz ve tirotoksikoz da vardır (41). Diyabetik ketoasidoz ile takip edilen erişkinlerde de çocuklardada rabdomiyolize rastlanmıştır (63). Ketoasidozda rabdomiyolizin, yüksek serum ozmolalitesi, sodyum ve glikoz seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş (64-66). Potasyum ve/veya fosfat tükenmesi ile birlikte artan hücre içi kalsiyum ve sodyum içeriği olası bir etiyolojik faktör olarak bulunmuş (63). Artan enerji tüketimi nedeniyl tirotoksikozda da bildirilmiştir (67).

Tablo 1. Akut rabdomiyoliz nedenleri (1)

	EDİNSEL SEBEPLER
Viral enfeksiyonlar	· Influenza A · Influenza B · Dang humması · Human herpes virüs 6 · Epstein-Barr virüs · Sitomegalovirüs · Respiratuvar sinsisyal virus · Cocksackie virüs
Bakteriel enfeksiyonlar	· Salmonella · Malarya · Brusella · Mycoplasma pneumoniae · Lejyonella · Streptococcus pyogenes · Staphylococcus aureus
Kas gerginliği/ aşırı aktivite/ travma	· Yorucu ya da uzamış egzersiz · Konvülsif nöbet · Distonik reaksiyonlar · Kas gevşetici ilaçların aniden kesilmesi (baklofen vb.) · Sıcak çarpması · Hipotermi · Crush sendromu · Kompartman sendromu · Cerrahi girişimler
İlaçlar	· Nöroleptikler · Statinler · Malign hipertermiye neden olabilen anestezi ajanları · İzotretinoinler · Lityum · Kolşisin · Kortikosteroidler

EDİNSEL SEBEPLER	
Bağımlılık yapıcı maddeler	- Eroin - Mariuana - Kokain
Toksinler	- Ethanol - Karbonmonoksit - Para-fenilendiamin (kına ve saç boyalarının içeriğinde mevcut) - Birden fazla yaban arısı veya eşekarısı sokması - Yılan zehri
Besinler	- Bildircin yumurtası - Mantarlar - Meyan kökü
Metabolik	- Nonketotik hiperozmolar koma - Tiroid hastalıkları - Diyabetik ketoasidoz - Hipokalemi - Hipofosfatem
Rabdomiyolize Predispozan Kalıtsal Bozukluklar	
Doğuştan Metabolik Hastalıklar	- Yağ asidi Oksidasyon Defektleri - o Karnitin palmitoiltransferaz II eksikliği - o Çok uzun zincirli açil-CoA dehidrogenaz eksikliği - o Mitokondriyal üç işlevli protein kombine enzim eksikliği - Kas fosfatidik asit fosfataz eksikliği (LPIN1 gen mutasyonu) - Mitokondriyal Hastalıklar - o MELAS (mitokondriyal ensefalomyopati, laktik) - o Sitokrom b oksidaz eksikliği - o Sitokrom c oksidaz eksikliği - Glikojen depo hastalıkları - o Miyofosforilaz eksikliği (McArdle hastalığı) - o Fosfofruktokinaz eksikliği (Tauri hastalığı) - o Fosforilaz B kinaz eksikliği - o Fosforilaz mutaz eksikliği - o Laktat dehidrojenaz-A eksikliği - o β-Enolaz eksikliği - o Glikojen sentaz eksikliği
Musküler Distrofiler	- Duchenne/ Becker musküler distrofileri - FKRP-bağımlı distrofiler - Disferlinopati - Sarkoglikanopati - Anoktamin 5
Konjenital Miyopatiler	- Riyanodin reseptör 1–bağımlı miyopati - Selenoprotein N–bağımlı miyopati
İnflamatuvar Miyopatiler	- Sarkoidoz - Polimiyozit - Dermatomiyoit

1.1.3. Patofizyoloji

Rabdomiyolize neden olan tüm bozukluklar, hücre üzerinde mekanik stres ile sonuçlanır, bu da hücre ölümüne, hücre zarı hasarına, hücre hipoksisine ve fosfolipaz A2 gibi parçalayıcı enzimlerin salınmasına ve ardından mitokondriyal yıkıma ve adenozin trifosfat (ATP) tükenmesine yol açar (68).

1.1.3.1. Hücre ölümü

Hücre zarı yaralandığında, hücre dışı iyonize kalsiyum hücreye girer. ATP üretim ve tüketiminde bozulma nedeniyle, transmembran $3Na^+/2K^+$ /ATPaz pompası artık çalışamaz ve hücrede sodyum birikmesine neden olur. $2Na/Ca^{2+}$ değiştirici, hücredeki fazla sodyumun dışarı pompalanması için etkinleştirilir ve yine hücre içine Ca girişi olur (1). Hücre, bu fazla kalsiyumu ortadan kaldırmak için bir Ca^{2+} /ATPaz pompasına sahiptir, ancak ATP olmadan bunu yapamaz. Fazla kalsiyum, tekrarlayan iskelet kası kasılmasına neden olarak ATP depolarını daha da tüketir (1).

1.1.3.2. Hücresel İçeriklerin Serbest Bırakılması

Kas hücresi ölümü gerçekleştiğinde, klinik belirtilerden, hücre içi içeriğin hücre dışına salınması ve dolaşımı sorumludur. Lokal vasküler hasar, ödem, artan kompartman basıncı ve iskemi dahil olmak üzere içerik tüm çevre dokuları etkiler (1).

a. Hücre içi sıvı, hücre dışı boşluklara salınır, renin anjiyotensin aldosteron sistemini aktive eder, renal kan akışını azalır ve ABH na katkıda bulunur (1).

b. Miyogloblin salınır ve kandaki seviyesi bağlanma kapasitesini aştığında glomerüler filtratta çöker. İki mekanizmayla akut böbrek hasarına (ABH) neden olur; hidrojen peroksit bileşikleriyle reaksiyona girip serbest demire ayrılır bu da reaktif oksijen radikalleri oluşturarak böbrek tübüllerine zarar verir ve böbreğin lipid membran bileşenleri ile doğrudan reaksiyona girerek hasara neden olur (1).

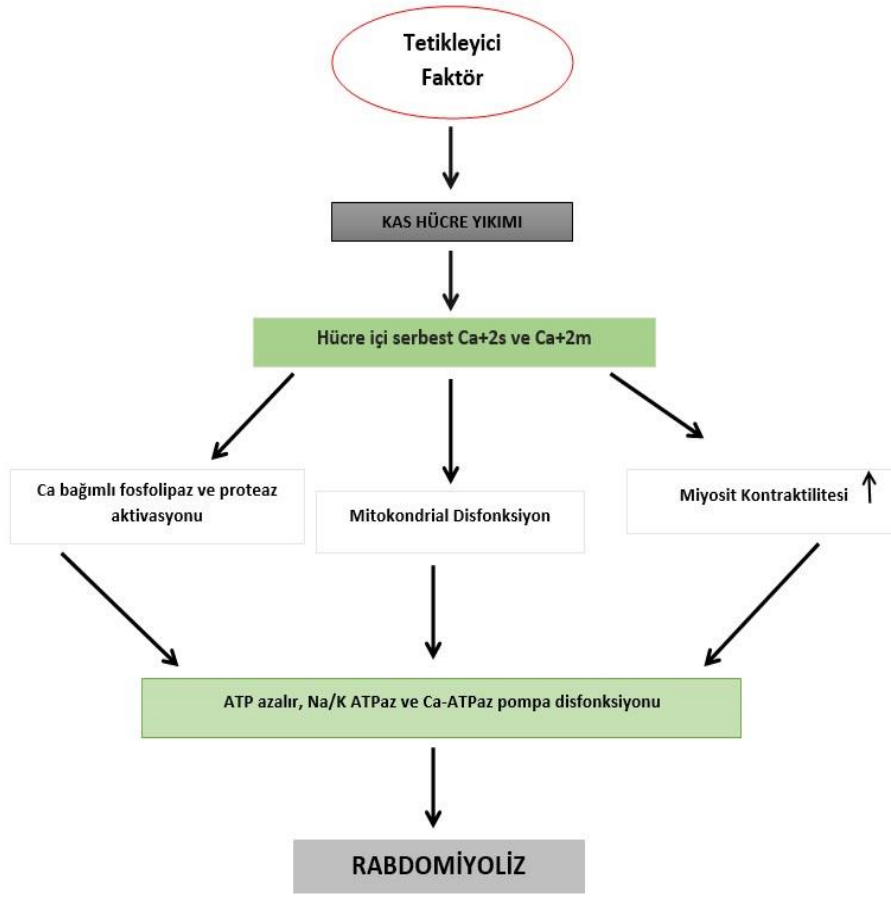
c. Ürik asit, nükleositlerden salınır ve asidik bir ortamda kristal tortular oluşturur, tübüler yıkıma ve akut böbrek hasarına neden olur (1).

d. Fazla potasyum, kalsiyum ve fosfor çeşitli klinik belirtilere yol açabilir. hiperkalemi kas güçsüzlüğüne, felce, taşikardiye, senkopa ve kardiyak iletim bozukluklarına nihayetinde asistoliye kadar neden olabilir. Hiperkalsemi nefrolitiazise, akut böbrek yetmezliğine, kusmaya, kabızlığa, kas güçsüzlüğüne, kısa QT ye,

bradikardiye ve hipertansiyona neden olabilir. Son olarak, hiperfosfatemi akut nefropatiye neden olabilir (1).

e. Aldolaz, CK, laktat dehidrojenaz ve aspartat transaminaz da dolaşıma sızar (1). Nihai sonuç, hücre içi iyon konsantrasyonlarının ve Na/K ATPaz'ın bozulması, hücre içi kalsiyum artışı, kalsiyuma bağımlı proteolitik enzimlerin hiperaktivitesi ve oksidatif serbest radikallerin oluşumudur. Aşırı kalsiyum, miyofibrillerin kalıcı olarak kasılmasına neden olur. Daha fazla hasar, vazokonstriksiyon, hipoksi ve nötrofil agregasyonu gerçekleşir. Hücre zarındaki hasar ve miyofilamentlerin bozulması, CK, miyogloblin, fosfat ve potasyum dahil hücre içi içeriğin sızmasına neden olur. Plazmaya aşırı miyogloblinin salınması, bağlanma proteinlerinin kapasitesini aşar. Bu, miyogloblinin daha sonra glomerulustan süzülmesine neden olup tübüler hasara neden olur (68). Hücre hacmi düzenlemesinin kaybı ve reperfüzyon hasarı, kan akışındaki artışla birlikte kas hücresi şişmesine katkıda bulunur. Hasarlı kaslar birkaç gün içinde 12 litreye kadar sıvı tutabilir (68).

Rabdomiyolizde akut böbrek yetmezliği patofizyolojisi; vazokonstriksiyon, hipovolemi, direkt miyogloblin toksisitesi ve intralüminal birikim oluşumu olmak üzere çok faktörlüdür (69). Birikim oluşumu, özellikle asidik idrarda, miyogloblinin TammHorsfall proteinine bağlanmasından kaynaklanır. Ferrihemat, oksidatif serbest radikallerin seviyesini artıracak ve böbrek parankiminde daha fazla hasara neden olacaktır (68). Düşük idrar pH'sına ek olarak, hiperürisemi de ABH için bir risk faktörü olabilir (ürat nefropatisinde görülene benzer) (62). Ayrıca rabdomiyoliz hastalarında artabilen trombosit aktive edici faktör, endotelinler ve prostaglandin F2 α gibi vazoaktif ajanlar da renal arteriyollerin vazokonstriksiyonuna neden olur (1).



Şekil 2. Rabdomiyoliz mekanizması (70)

1.1.4. Klinik Özellikler

Akut rabdomiyolizin klasik klinik triadı; miyalji, kas güçsüzlüğü ve çay renkli idrardır. Miyalji, pediatrik hastalarda en sık görülen semptomdur ve sıklıkla tek semptomdur (1). Yakın tarihli bir seride 191 pediatrik hastanın sadece bir tanesi, 3 bulgunun tümünü göstermiştir (21). Yaygın, fakat evrensel olmayan semptomlar arasında miyalji, kas hassasiyeti, ödem ve halsizlik bulunur. Ayrıca hastalar ateş, halsizlik, bulantı ve kusma gibi spesifik olmayan şikayetlere de sahip olabilir. Rabdomiyolizin altında yatan nedene (örneğin sepsis, travma, diyabetes mellitus) veya ciddi metabolik dengesizliğe bağlı olarak status epileptikus, şok, koma veya kalp durması ile de gelebilirler (3).

Hastalar rabdomiyoliz için şüpheli belirti ve semptomlarla başvurduğunda, acil müdahaleye gerek olmadığından emin olmak için tam bir muayenenin tamamlanması ve yaşamsal belirtilerin değerlendirilmesi önemlidir. Ekstremitelerde kas güçsüzlüğünü,

hassasiyetini ve ağrıya bağlı gelişen anormal yürüyüşü değerlendirmek için kapsamlı bir nöromüsküler muayene yapılmalıdır. Kompartman sendromu, rabdomiyolizin bilinen bir komplikasyonu olduğundan, ekstremiteler, solukluk, azalmış nabız, hassasiyet ve parestezi açısından değerlendirilmelidir. Zihinsel durum ve göz bebeği boyutu ilaç veya toksin maruziyeti hakkında fikir verebilir. Bazı mitokondriyal bozukluklarda ve kas distrofilerinde pitoz ve oftalmopleji görülebilir. Hepatosplenomegali; Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs ve glikojen depo hastalıklarında görülebilir. Proksimal kas zayıflığı, kas distrofisine de işaret edebilir. Burun tıkanıklığı, döküntüler, lenfadenopati ve farenjit enfeksiyöz bir nedeni ortaya çıkarabilir. Yaralanma, uyuşturucu kullanımı, ısırıklar ve sokmalar için kapsamlı bir cilt muayenesi de yapılmalıdır (1).

Hastanın yakın zamanda anesteziye maruz kalması durumu, malign hipertermi düşündürmelidir. Tetikleyici enfeksiyöz bir nedense, boğaz ağrısı veya üst solunum yolu semptomları gibi semptomlar olabilir. Akut böbrek yetmezliği varsa hastalar oligüri veya anüri ile başvurabilir (1).

Egzersiz ve oruç tutmayla ilişkili semptomların geçmişini anlamak önemlidir, bu, alta yatan kalıtsal bir bozukluğun ortaya çıkarılmasına yardımcı olabilir. Orta ila yüksek yoğunluklu aktivitede dakikalar içinde miyalji ve kramp bildiren hastalar, glikojen depo hastalıkları açısından taranmalıdır. 6 ile 10 dakika dinlendikten sonra semptomların çıkma öyküsü, McArdle hastalığı için şüphelidir. Düşük yoğunluklu ancak 30 dakikadan uzun süren aktiviteden sonra sertlik veya halsizlik öyküsü veya ateş/ısı ile tetiklenen semptomlar, yağ asidi oksidasyon kusuru için şüphelidir. Son olarak, uzun süreli açlıktan sonra rabdomiyoliz semptomları mitokondriyal hastalıklar için şüphelidir (1).

1.1.5. Tanı

Rabdomiyoliz tanısı, rabdomiyolizden şüphelenildiği anda laboratuvar testleri ile yapılır. Tanı doğrulandıktan sonra, hikayeden anlaşılmıyorsa, alta yatan bir nedeni aramak için daha spesifik testlere başvurulmalıdır (1).

Öykü ve muayene bulgularına göre rabdomiyolizden şüphelenildiğinde, gönderilmesi gereken ilk tetkikler, serum CK seviyesi, biyokimya, idrar analizi ve hemogramdır. Bunlar, elektrolit anormallikleri, böbrek fonksiyonu ve lökositoz

hakkında bilgi verir. Elektrolit anormallikleri varsa, bir elektrokardiyografi alınmalı ve şiddete bağlı olarak kardiyak değerlendirme düşünülmelidir (1).

Travma veya rabdomiyolizin diğer nedenlerinin yokluğunda, miyaljisi olan hastanın idrarın rengi değiştiyse başka nedenler de düşünülmelidir. Ayırıcı tanı, hemoglobulinüri, porfiri ve B12 vitamini, piridyum veya rifampin gibi belirli ilaçları alan hastaların yanı sıra pancar köklerinin yenilmesini içerir. Normalin üst sınırının (özellikle CK-MM alt tipinin) beş katını aşan plazma CK seviyesi ve kırmızı kan hücrelerinin yokluğunda idrar ölçüm çubuğu testi pozitif olduğunda tanıdan büyük ölçüde şüphelenilir. Serumun rengini incelemek, miyoglobinüri (normal renk) ve hemoglobinüri (kahverengi veya kırmızı serum) arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir (7).

Diğer laboratuvar anormallikleri arasında laktik asidoz, yüksek laktat dehidrojenaz, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemiyi yer alır. Hipokalsemi erken evrede şiddetli olabilir. Bununla birlikte, iyileşme sırasında hastalarda ikincil olarak hiperkalsemi gelişebilir. Akut böbrek hasarının devam etmesi önemlidir, çünkü bu hastalarda genellikle geçici hiperparatiroidizm söz konusudur. Hasarlı kas hücrelerinden pürin salınımına bağlı olarak hiperürisemi gelişebilir (7).

Rabdomiyoliz tanısı CK yüksekliğine ek olarak serum veya idrar miyoglobini ölçülerek doğrulanabilir. Serum miyoglobinindeki artış, plazma CK seviyesi yükselmeden önce gerçekleşir. Plazma CK seviyesi hasardan 12 saat sonra yükselir ve 23 gün içinde zirve yapar. Serumdaki miyoglobinin kısa yarı ömrü (1-3 saat), plazma miyoglobin düzeylerini güvenilirmez kılar ve ölçümlerin zamanlamasına bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (71). Polimiyozit, dermatomiyozit ve inklüzyon cisimciği miyoziti gibi inflamatuvar miyopatilerde de çok yüksek plazma CK seviyeleri ortaya çıkabilir, ancak Duchenne musküler distrofisi gibi kas distrofilerindeki kadar yüksek olmayabilir. Görünür miyoglobininüri, idrar miyoglobini 250 µg/mL'yi aştığında oluşur ve bu 100 g'dan fazla kas dokusunun yok edilmesine karşılık gelir (72).

Rabdomiyolizli hastalarda akut böbrek hasarı gelişimini öngören parametreleri inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Gabov ve ark. akut böbrek hasarı riskinin = 0,7 (serum potasyum konsantrasyonu) + 1,1 (serum kreatinin konsantrasyonu) + 0,6 (serum albümin konsantrasyonu) - 6,6 olduğu bir tahmin denklemi geliştirdi. Diğer çalışmalar, başvuru anındaki potasyum, fosfor, ürik asit ve kalsiyum düzeylerinin akut

böbrek hasarı gelişimi için bağımsız öngörücüler olduğunu göstermiştir. Başlangıç serum kreatinin konsantrasyonu <1.7 mg/dL olan hastalar, serum kreatinin konsantrasyonu >1.7 mg/dL olanlara kıyasla çok düşük risk altındadır. Daha yüksek plazma CK düzeylerinin ABH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (13). Zirve plazma CK seviyeleri >5000 U/L olduğunda akut böbrek hasarı insidansı yaklaşık %19, ancak CK seviyeleri <5000 U/L olduğunda %8 olarak bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalar, tepe CK seviyeleri ile ABH gelişimi arasında bir ilişki gösterememiştir (18). Rabdomiyoliz kaynaklı ABH hastalarının sadece %4'ü hemodiyaliz gerektirmiştir. Öte yandan Sinert ve ark. metabolik asidoz veya hipovolemi olmayan 35 rabdomiyoliz hastasından oluşan serilerinde ABH oluşmadığını bildirmişlerdir (42).

Çocuklarda ABH riskinin küçük bir seride %42, geniş katılımlı bir seride (N: 191) %5 olduğu tespit edilmiştir (21-23). Yüksek başlangıç CK düzeylerinin çocuk hastalarda ABH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Daha büyük yetişkin çalışmaları, başlangıçtaki CK ve miyogloblin seviyelerinin ABH veya mortalitenin iyi prediktörleri olmadığını göstermiştir. Yaygın intravasküler pıhtılaşma, rabdomiyolizin geç komplikasyonu olabilir. Bu nedenle gecikmiş tanıda, trombositopeni olanlarda koagülasyon çalışmalarının kontrol edilmesi gerekir (1). Rabdomiyolizin, yetişkinlerde tüm akut böbrek hasarı vakalarının yaklaşık %5-20'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Akut renal yetmezlik ile komplike olan rabdomiyoliz hastalarında ölüm oranı, özellikle plazma kreatin kinaz (CK) seviyeleri 100.000 U/L'ye ulaştığında %80 kadar yüksek olabilir (73).

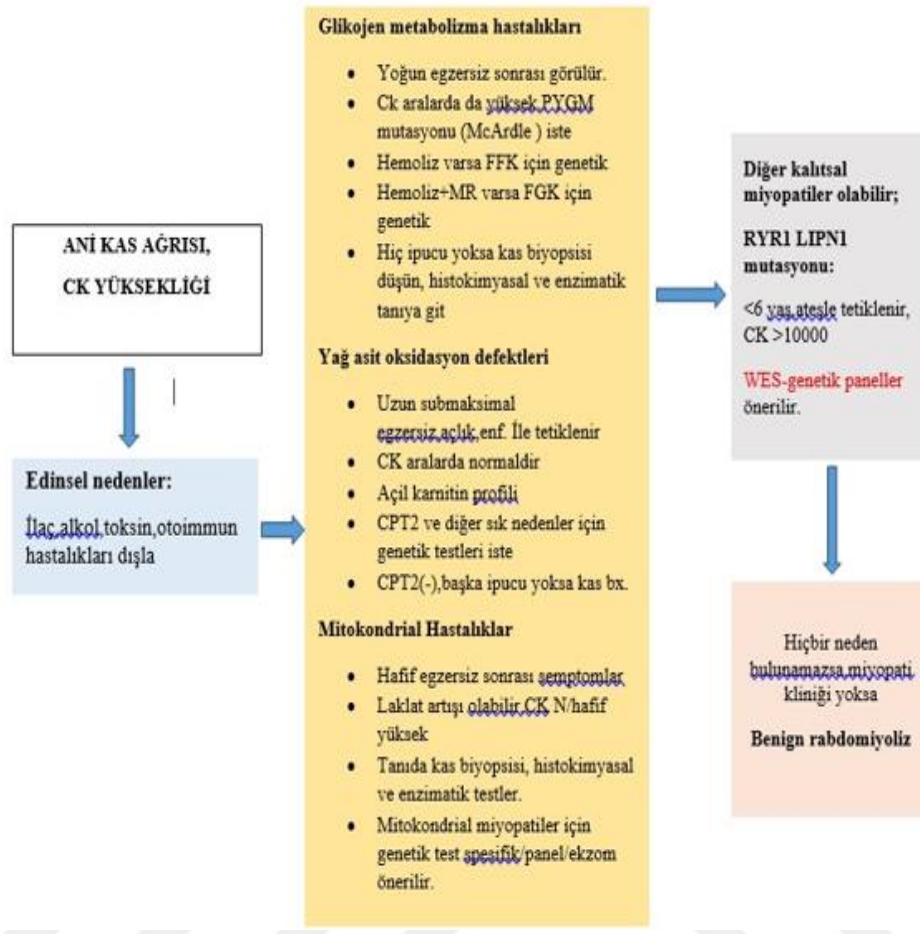
1.1.5.1 Nedene Yönelik Çalışmalar

Enfeksiyöz bir nedenden şüphelenildiğinde, belirli virüslere veya bakterilere yönelik kültürler gönderilebilir. İlaç veya toksinden şüpheleniliyorsa, serum ilaç seviyeleri ve idrar toksikolojisi taraması yapılabilir. Öykü güçlü bir şekilde yönlendiriyorsa veya tanısız değerlendirme destekliyorsa, daha fazla tetkik gerekli değildir. Bununla birlikte, ilk atak, geçmişe, fizik muayeneye, enfeksiyona, egzersize, ilaçlara veya toksinlere atfedilemediğinde, diğer nedenleri araştırmak için daha ileri tetkikler gereklidir. Ailede miyopati öyküsü olanlar ve birden fazla rabdomiyoliz episoduna sahip olanlar da ek araştırmalara tabi tutulmalıdır. Metabolik bir hastalıktan şüphelenildiğinde, tanısız testler şüphelenilen spesifik bozukluğu hedeflemelidir.

Glikojen depo hastalığı şüphesi olanlar için, karaciğer enzimleri, bilirubin, laktat dehidrogenaz ve ürik asit seviyeleri, açlık glikozu, amonyak, laktat ve lipid paneli tarama testleri olarak yapılabilir. McArdle hastalığı için PYGM gen dizilimi gibi spesifik genetik testler düşünülebilir. Yağ asidi oksidasyon defektlerinden şüphelenildiğinde, karaciğer enzimleri, açlık glikozu, amonyak, laktat, ketonlar, toplam ve serbest karnitin ve açıl karnitinler, serbest yağ asitleri, idrar organik ve amino asitleri ve idrar açıl glisin seviyelerine bakılabilir. Spesifik gen testleri de yapılabilir. Mitokondriyal bozukluklardan şüphelenildiğinde, serum laktat, piruvat ve idrar organik asitleri ve aminoasitleri gönderilebilir. Hangi metabolik hastalığın semptomlara neden olabileceğini çözmek zor olduğunda, bunların tümü yapılabilir (1).

İnfluenza B miyoziti ile takipli çocukların kas biyopsilerinde interstisyel ödem ve nötrofilik, mononükleer infiltratlarla kas nekrozu görülür (74). Pozitif immünofloresan boyama da gösterilmiştir, bu da kasın doğrudan viral enfeksiyonunu gösterir (75).

Egzersize bağlı rabdomiyolizden şüpheleniliyorsa, önkol egzersiz testi (iskemik olmayan), kas biyopsisi ve genetik testler dahil olmak üzere daha ileri çalışmalar gerekebilir. Malign hipertermi ile birlikte rabdomiyoliz öyküsü varsa, PYR1 mutasyonu için genetik test gönderilebilir ve kafein kontraktür testi yapılabilir. Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrogenaz (VLCAD) eksikliği gibi lipid metabolizmasındaki kalıtsal anormallikler, lenfositlerin veya fibroblastların özel bir biyokimyasal analizi ve VLCAD geninin moleküler analizi kullanılarak teşhis edilebilir. Önkol iskemik testi, egzersiz öncesi ve sonrası laktik asit ve amonyak seviyelerine bağlı olarak rabdomiyolizin genetik nedenlerini ayırt etmede yardımcı olabilir (tansiyon aleti manşonunun >200 mmHg'ye şişirilmesiyle oluşturulan iskemi ortamında). Genel olarak, metabolik miyopatiden şüphelenilen hastalardan kas biyopsisi ve olası genetik testler yapılmalıdır (7). Ancak kas biyopsisi, semptomdan 6 hafta ile 3 ay sonrasına kadar altta yatan etiyolojinin belirlenmesine yardımcı olmayacaktır (1).



Şekil 3. Rabdomyoliz değerlendirilmesi (70)

1.1.6. Tedavi ve Yönetim

Hastalara rabdomyoliz teşhisi konduğunda, intravenöz (IV) sıvılar, yakın klinik izlem, olası konsültasyonlar ve sık laboratuvar testleri için hastaneye yatırılmaları gerekir. Şiddetli elektrolit anormallikleri, aritmiler veya diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği (ABY) olanlar için yoğun bakım ünitesi gerekebilir. Rabdomyoliz tedavisinde genel amaç böbrek fonksiyonunu korumak ve ABH'yi önlemektir (1).

Serum fizyolojik (SF) en yaygın kullanılan sıvı seçimidir. Laktatlı Ringer solüsyonu ile serum fizyolojik kullanımını karşılaştıran çalışmalar, ABH insidansında veya CK seviyesindeki azalma oranında bir fark göstermemiştir. Birçok çalışma, hasta asidotik ise IV sıvılara sodyum bikarbonat eklenmesini önermektedir (1). Güncel yaklaşım idrar PH'ni takip etmektir.

Hasarlı kaslarda sıvıların sekestrasyonu, ciddi hipovolemi ve prerenal azotemiye yol açabilir. Bu nedenle iv hidrasyon mümkün olan en kısa sürede başlamalıdır. Better

ve ark. (10) yetişkinlerde başlangıçta 1,5 L/saat hızında salin solüsyonu infüzyonu önermektedir. Pediatrik hastalarda, birçok klinisyen başlangıçta 20 mL/kg bolus verdikten sonra idame IV sıvı başlatır. Ek boluslar verilebilir ve IV sıvı hızı idrar çıkışı, serum CK seviyesi ve sıvı dengesine göre ayarlanabilir (1). Hedef idrar çıkışı: 200-250 ml/m², hedef idrar pH >6,5 olmalıdır (70).

Egzersiz, travma ve madde kullanımı gibi diğer nedenler dışlandıktan sonra, varsa şüphelenilen ilaç kesilerek daha fazla kas hasarını önlemeye yönelik önlemler düşünülmelidir (76). Statin kullanan hastalar ve siklosporin alan transplant hastalarında fluvastatin, pravastatin ve rosuvastatine kıyasla daha güvenli ilaç seçeneği olabilir. Rabdomiyoliz ile ortaya çıkan elektrolit anormalliklerine özel dikkat gösterilmeli ve hastaların yakın takip edilmesi önemlidir. Bu nedenle, yoğun bakım ünitesinde hemodinamik izlem gerekebilir. Hiperkalemi insülin, glukoz ve sodyum bikarbonat ile tedavi edilmelidir. Kalsiyum glukonat, dokularda birikebileceğinden ve ciddi ikincil hiperkalsemi ile sonuçlanabileceğinden, şiddetli hiperkalemi ve hipokalsemi olan hastalarla sınırlandırılmalıdır (7). Ciddi hiperkalemi yoksa erken dönemde hiperkalsemi tedavisi ertelenmelidir (70). Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar gibi nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Yaygın damar içi pıhtılaşma gelişen hastalarda taze donmuş plazma verilebilir (1).

Kreatinin kinaz yüksekliğinin nedeni distoni de olabilir. Pediatrik palyatif bakımdaki zorlayıcı bir nörolojik semptomdur (77). Anormal hareket ve duruşla ilişkili, sürekli veya aralıklı kas kasılmaları ile karakterize bir hareket bozukluğu olarak iyi tanımlanmış olsa da, klinisyenler tarafından daha az tanınır (78). Çok çeşitli tedaviler mevcuttur, ancak tedavi seçimi konusunda fikir birliği yoktur. Genel olarak, palyatif bakımda akut distonik ataklar için tercihen birinci ve ikinci basamak tedavi ajanları olarak konservatif önlemleri (ağırlaştırıcı uyaranların giderilmesi) ve benzodiazepinler savunulmuştur. Daha kompleks durumlarda kloralhidrat ve opioidler üçüncü ve dördüncü basamak ajanlar olarak önerilmiştir. Buna karşılık, kimi olgu bazlı çalışmalarda klonidin hidroklorür ve kloralhidrat nöroloji tarafından akut distonik ataklar için birinci ve ikinci basamak ajanlar olarak tercih edilmiştir (79).

1.1.6.1. Akut Böbrek Hasarının Yönetimi ve Önlenmesi

Ana terapötik yaklaşım hidrasyondur ve genellikle agresif olması ve erken başlaması gerekir. Litertür sıklıkla plazma CK seviyeleri 1000 U/L'nin altına düşene kadar idrar çıkışını en az 200 mL/saat tutan bir sıvı hızı önermektedir(10). Çalışmalar, aşırı hacim genişlemesi belirtileri olmadıkça diüretiklerin hiçbir yararı olmadığını göstermiştir (7).

a) Bikarbonat ve mannitolün rolü

Mannitol ve/veya bikarbonat kullanımını destekleyen kanıtların çoğu hayvan çalışmalarından elde edilmiştir ve net değildir. İdrarı alkalize etmek için bikarbonat kullanımına ilişkin öneriler çoğunlukla, erişkinlerde yapılan retrospektif çalışmalara dayanmaktadır (80). Travma sonrası rabdomiyolizli 2000'den fazla hastayla yapılan bir çalışmada, Brwon ve ark. CK seviyesi >30.000 U/L ise bikarbonat ve mannitolün birlikte kullanılmasının yardımcı olabileceğini göstermiştir (81). Benzer bir bulgu Sharp tarafından da saptanmıştır (82). Bununla birlikte, Scharman ve arkadaşları tarafından yetişkin hastaların incelemesinde, normal salin sıvısı ile saatte 300 mL idrar çıkışı elde edilemezse, mannitol eklemenin uygun olacağını belirtmiştir. Hem yetişkin hem de pediatrik literatürde çalışmalar kısıtlıdır (1).

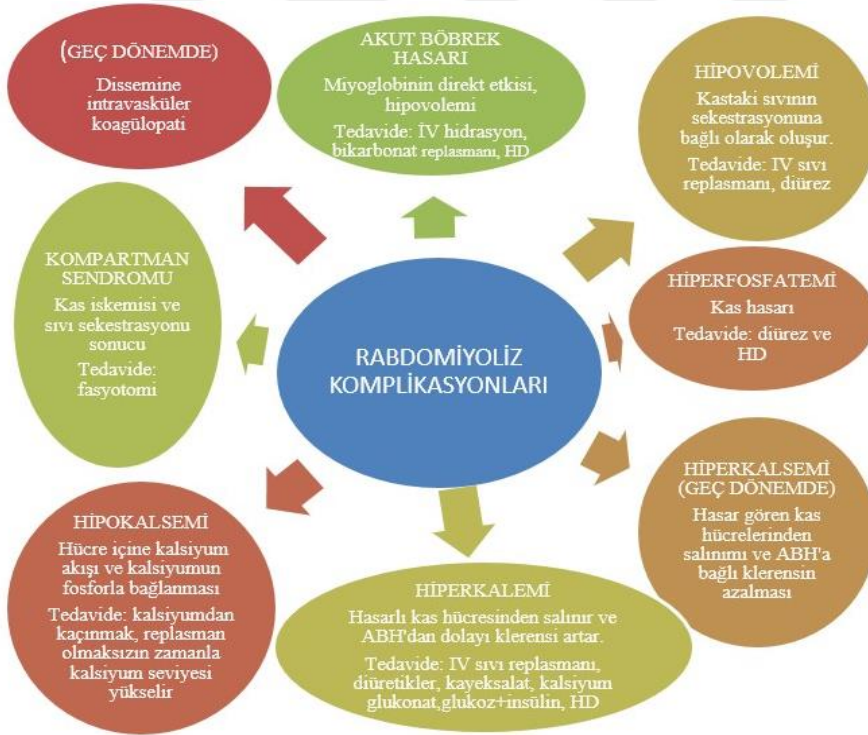
İdrarın alkalileştirilmesi, ferrihemat, miyoglobin birikimlerinin oluşumunu engelleyerek birikim oluşumunu azaltabilir. Zager ve ark. (83) idrar pH'ı 8.0'da, eksojen miyoglobin yükünün %78'inin atıldığını, asidüri olduğunda ise %32'sinin atıldığını göstermiştir. Bikarbonat hiperkalemi riskini azaltabilir, ancak dokularda kalsiyum ve fosfat birikimini artırarak daha fazla hipokalsemiye neden olabilir (7). Hipokalsemi yoksa, arteriyel $pH < 7,5$ ise ve serum bikarbonat 30meq/L den düşükse önerilir (70).

Mannitol ile indüklenen ozmotik diürez, rabdomiyoliz ile ilişkili ABH ın önlenmesinde rol oynayabilecek hem renal hem de ekstrarenal etkilere sahiptir. Böbreklerde mannitol ile uyarılan zorlu ozmotik diürez hem glomerüler filtrasyon hızını hem de proksimal intratübüler idrar akışını artırır ve prostaglandin E ve I salınımını uyarır. Ayrıca intravasküler hacmi arttırıp atriyal natriüretik faktörü uyararak renal perfüzyonu stabilize eder. Öte yandan, bazı çalışmalarda mannitolün rabdomiyoliz hastalarında kullanıldığında retroprotektif bir etkisi gösterilememiş ve diğer çalışmalarda mannitolün özellikle yüksek dozlarda renal vazokonstriksiyon nedeniyle

ABH a neden olabileceği öne sürülmüştür (80). Volüm replasmanı sonrası verilmeli, oligürili hastalara önerilmez (70).

b) Hemodiyalizin rolü

Rabdomiyolizde akut böbrek hasarı insidansı etiyolojiye ve durumun ciddiyetine bağlı olduğundan, hemodiyaliz (HD) ihtiyacı da büyük ölçüde değişmektedir. Bir çalışmada, vakaların sadece %4'ünde HD ihtiyacı olmuştur. Bu hastalarda HD endikasyonlarından biri şiddetli hiperkalemi ve uzun süreli oligoanürik böbrek yetmezliği idi. Sürekli veno-venöz hemofiltrasyon, miyoglobin gibi daha büyük moleküler ağırlıklı maddelerin uzaklaştırılmasında HD'den daha etkili olabilir (84). Miyoglobürik böbrek yetmezliğinin tedavisinde plazmaferezin rolünün olmadığı gösterilmiştir (7).



Şekil 4. Rabdomiyoliz komplikasyonları (7)

1.1.7. Takip

CK, elektrolit ve kreatinin seviyeleri, CK seviyesi düşene, elektrolit seviyeleri normale dönene ve ABY düzelene kadar günde en az iki kez ölçülmelidir. Bununla birlikte, laboratuvar testlerinin sıklığı, CK seviyesinin şiddetine, CK seviyesinin yükselme hızına, ABH varlığına, elektrolit anormalliklerinin varlığına bağlı olarak değişmelidir (1).

Birden fazla rabdomiyoliz epizodu olan hastalarda öykü veya fizik muayene bulgularına göre altta yatan bir miyopati şüphesi varsa, pediatrik nörooji ve genetik konsültasyonları düşünülmelidir. Bu testlerin birçoğunun sonuçlanması günler veya haftalar sürdüğü için genellikle taburculuk sonrasına kadar tanı konulmaz. ABY mevcutsa veya agresif hidrasyona rağmen hastanın idrar çıkışı zayıfsa bir pediatrik nefroloji konsültasyonu yapılmalıdır. Kompartman sendromu endişesi varsa bir çocuk cerrahisi görüşü önerilmektedir (1).

1.1.7.1. Kalıtsal Rabdomiyoliz Yönetimi ve Takibi

Bugüne kadar, kalıtsal rabdomiyoliz formları olan hastalarda, uzun süreli açlık ve yorucu egzersizden kaçınmak rabdomiyolizi önlemek için esas yöntem olmuştur. Karnitinden bağımsız olarak mitokondri tarafından metabolize edilmesini sağlayan orta eşit zincirli trigliseritlerle desteklenmiş düşük yağlı bir diyet, CPT'nin mevcut güncel tedavisidir. LCAD eksikliğinin erken tanınması ve hızlı tedavisi sadece rabdomiyolizi önlemekle kalmaz, aynı zamanda ciddi çoklu organ tutulumu ve kardiyomiyopati oluşumunu önleyebilir (59, 85-87).

Şiddetli infantil sepsis benzeri epizodlar akut dönemde intravenöz glukoz ile kontrol edilebilirken, uzun süreli dönemde karbonhidrattan zengin, uzun zincirli trigliseritleri (palmitat ve oleat) düşük ve orta zincirli trigliserit yağı ile takviye edilmiş sık öğünleri içeren beslenme şekli önerilmektedir (59, 60).

1.1.8.Taburculuk

Taburculuk kriterleri konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak hastalar normal elektrolit seviyeleri, normal kreatinin seviyeleri, iyi oral alım, iyi idrar çıkışı ve düşen serum CK seviyeleri ile asemptomatik (veya büyük ölçüde iyileşmiş) olmalıdır. serum

CK seviyesinin 5.000 U / L'den (<83.50 mkat / L) az olmasını sağlamak da mantıklıdır (1).

Miyalji öyküsü olmayan ve ailesinde miyopati öyküsü olmayan enfeksiyon, ilaç veya travma ile açıklanabilen ilk rabdomiyoliz atağı olan hastalarda, daha fazla değerlendirme gerekli değildir. Bu hastalar, taburcu olduktan 2 ila 3 gün sonra çocuk doktorları ile takip etmelidir. Taburculuk sırasında CK seviyesi hala yüksekse, 4 hafta içinde serum CK seviyesinin kontrolü önerilmektedir. Tekrarlayan rabdomiyoliz yaygın olmasa da (pediyatrik hastalarda yapılan çalışmalar %5-%8 oranında bir insidans bildirmiş), nüks olduğunda, aksi ispatlanana kadar hastanın altta yatan bir miyopatiye sahip olduğu varsayılmalıdır (1).

Çocuklarda bildirilen ölüm oranları %7 ila %10 olarak bulunmuş, ancak hepsi rabdomiyoliz değil, altta yatan etiyolojilerine bağlı olarak ölmüştür (1).

1.1.9. Önleme

Rabdomiyolizin önlenmesi, büyük ölçüde altta yatan nedene bağlıdır. Çocuklarda enfeksiyöz nedenlerden kaçınmak zordur, ancak aşıların ve iyi el hijyeninin önemini kesinlikle vurgulamak gerekir (1).

Eforlu rabdomiyolizi önlemek için sporcular veya herhangi bir egzersize katılanların, özellikle bir süre hareketsizlik veya daha az aktivite döneminden sonra yavaş yavaş egzersize başlamaları önerilir. Egzersiz sırasında ısı ve dehidratasyon gibi faktörlerden kaçınılması da vurgulanmalıdır (1).

Altta yatan miyopatisi olanlarda rabdomiyolizin önlenmesi, oruç tutmaktan kaçınma, diyet değişiklikleri ve stres, yoğun aktivite, hastalık zamanlarında hidrasyon gibi bireysel tedavileri içerir (1).

Potansiyel olarak rabdomiyolize neden olduğu bilinen ilaçları alan hastalara, ilaç başlangıcında semptomların görülmesi ve eforlu rabdomiyoliz ile ilgili risk faktörlerinden kaçınılması konusunda danışmanlık verilmelidir. Ek olarak, anestezi uygulanan hastalar, uygulamadan önce kişisel veya ailevi anestezi reaksiyonları öyküsü açısından sorgulanmalıdır (1).

Çalışmamızda, kliniğimize akut rabdomiyoliz ile başvuran pediatrik hastaların başvuru özellikleri ve klinik seyirlerini retrospektif olarak inceleyerek rabdomiyoliz patogenezi ve ilişkili akut böbrek yetmezliği oranlarını daha net bir şekilde ortaya

koymak, bu hastalarda akut böbrek yetmezliği prediktörlerini araştırmak, güncel çalışmalar ve veriler ışığında tedavi çeşitliliğimizi ortaya koyarak, kısıtlı sayıda çalışma bulunan bu akut nörolojik acil durum hakkında literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 2016-2021 yılları arasındaki dönemde akut rabdomiyoliz tanısı ile yatan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları elektronik hasta dosyaları aracılığıyla geriye dönük olarak incelendi.

Çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan /.../2021 tarihinde gerekli onay alındı (Karar no: 2020/05-15-Fırat Üniversitesi). Çalışmamızı Helsinki Deklerasyon kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak planlandık.

2.1. Hasta Grubu

Kliniğimizde, Ocak 2016- Ağustos 2021 tarihleri arasında yatan 2080 hasta tarandı, 5 kat ve daha fazla CK yüksekliği (>1000U/L) olan 250 çocuk hasta tespit edildi. Kronik CK yüksekliğine neden olabilen genetik ve metabolik hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya 221 çocuk hasta dahil edildi.

2.2. Verilerin Toplanması ve Analizi

Çalışmaya alınmasına karar verilen hastaların, cinsiyet, yaş, başvuru mevsimi, hastanede yatış süresi, tedavi yöntemleri, ek hastalık varlığı, başvuru tanısı, CK, LDH, üre, ürikasit, kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, troponin, CRP, TİT, böbrek yetmezliği varlığı, verilen tedavi yöntemleri, viral seroloji ve sonlanım durumları kayıt altına alındı.

2.3. İstatistiksel Yöntemler

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan (minimum-Maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile

değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



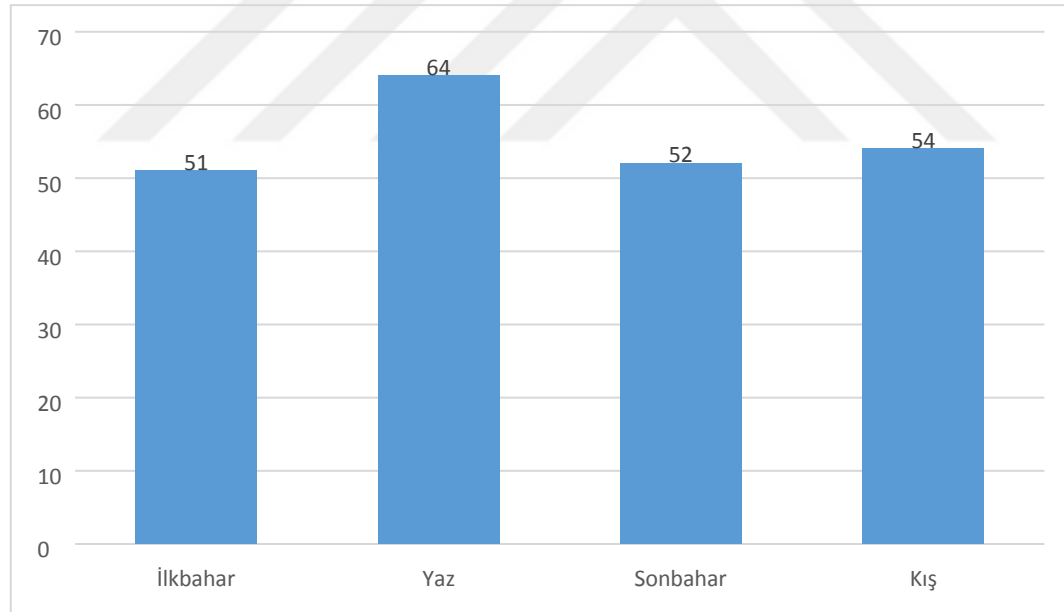
3. BULGULAR

Çalışmaya 80'i (%36,2) kız ve 141'i (%63,8) erkek olmak üzere toplam 221 rabdomiyoliz hastası dahil edilmiştir. Hastaların yaşları $79,1 \pm 65,7$ ay aralığında idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

	Sayı	%
Cinsiyet	Kız	80
	Erkek	141
Ort $\pm$ SS (Min-Maks)		
Yaş (ay)	79,1 $\pm$ 65,7 (2,0-216,0)	

Hastaların 51'i (%23,1) ilkbahar mevsiminde, 64'ü (%29) yaz mevsiminde, 52'si (%23,5) sonbahar mevsiminde ve 54'ü (%24,4) kış mevsiminde tanı almıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların tanı aldıkları mevsime göre dağılımı

Hastaların tanıları tek tek incelendiğinde en fazla oranda alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), idrar yolu enfeksiyonu (İYE), akut gastroenterit (AGE) (%20,8) olduğu sonra sırasıyla araç dışı trafik kazası (ADTK) (%12,7), kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası (post CPR) (%11,3), uzamış nöbet (%7,7), yüksekten düşme

(%7,7), sepsis (%7,2) şeklindedir. Hastalar gruplandırılmış olarak değerlendirildiğinde en fazla tanı travma (%36,2), enfeksiyon (%31,2) ve post CPR (%11,3) şeklindedir (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların tanıları

		Sayı	%
TRAVMA	ADTK	28	12,7
	Yüksekten düşme	17	7,7
	AİTK	13	5,9
	Elektrik çarpması	7	3,2
	Boğulma	5	2,3
	Ateşli silah yaralanması	2	,9
	Ası	2	,9
	Kafa travması	3	1,4
	Bomba yaralanması	1	,5
	Göçük altında kalma	1	,5
	Yıldırım çarpması	1	,5
Toplam		80	36,2
ENFEKSİYON	ASYE, İYE, AGE	46	20,8
	Sepsis	16	7,2
	Miyozit	5	2,3
	KKKA	2	,9
Toplam		69	31,2
ZEHİRLENME	İlaç intox	8	3,6
	Akrep sokması	3	1,4
	Fare zehri içme	2	,9
	Yılan sokması	1	,5
	Mantar zehirlenmesi	1	,5
Toplam		15	6,8
	Post CPR	25	11,3
	Uzamış nöbet	17	7,7
	Distoni	5	2,3
	Postop	5	2,3
	Otoimmün	2	1,0
	Ketoasidoz	1	,5
	Malignite	1	,5
	Yabancı cisim aspirasyonu	1	,5

ADTK: Araç dışı trafik kazası, AİTK: Araç içi trafik kazası, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, AGE: Akut gastroenterit, KKKA: Kırım kongo kanamalı ateşi, CPR: Cardiopulmoner resüstasyon Uzamış nöbet: ILAE terminolojisine göre >5dk nöbeti olan hastalar

Hastaların yatış süresi ortalaması 10,5±10,7 (Min=0-maks=56,0) gün olarak bulunmuştur.

Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların laboratuvar değerleri

	Ort±SS (Min-Maks)
CK (U/L)	7571,0±17873,9 (1002,0-132800,0)
LDH (U/L)	1904,8±2900,4 (211,0-19762,0)
Üre (mg/dL)	64,8±68,7 (9,0-430,0)
Ürik asit (mg/dL)	7,4±6,5 (3-46,5)
Kreatinin (mg/dL)	,9±1,1 (1-7,3)
AST (U/L)	1413,9±8706,2 (21,0-127000,0)
ALT (U/L)	431,1±1069,4 (3,0-10111,0)
Na (mEq/L)	148,4±15,4 (118,0-210,0)
K (mEq/L)	4,5±1,2 (1,8-10,5)
Ca (mEq/L)	8,4±1,3 (4,6-12,0)
P (mEq/L)	5,3±2,7 (8-19,8)
Troponin (ng/ml)	105,7±1292,1 (0-16500,0)
CRP (mg/dL)	76,9±68,9 (0-207,0)
WBC (10 ³ /μL)	12204,6±8593,2 (190,0-49310,0)

CK: Cretinine Kinase, LDH: Laktat Dehidrogenaz, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücreleri

Hastaların 43’ünün (%28,1) TİT’inde protein görülmüştür. Hastaların TİT eritrosit değerleri ortalaması ise 194,3±612,9 olarak görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların TİT değerleri

	Sayı	%
TİT protein	Var	43
	Yok	110
	Ort±SS (Min-Maks)	
TİT eritrosit	194,3±612,9 (0-5173,0)	

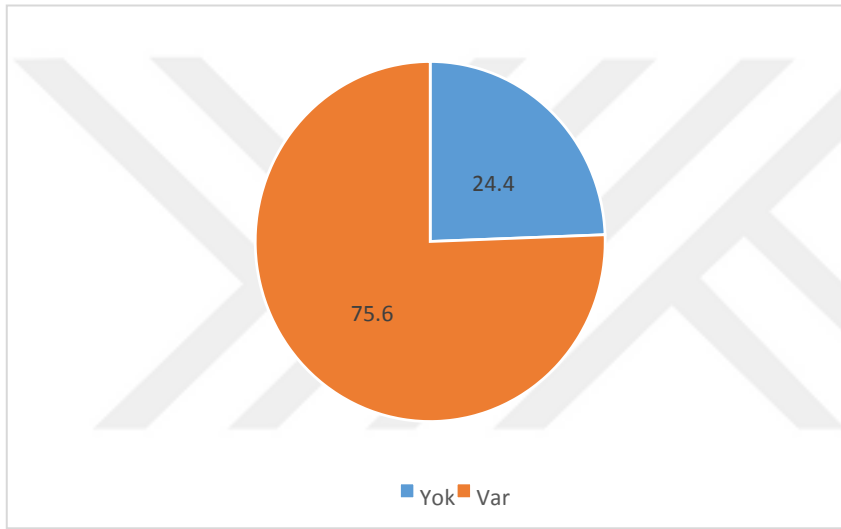
TİT: Tam idrar tahlili

Hastaların 54’ünde (%24,4) ABY vardı (Şekil 6). Hastaların 17’sine (%7,7) HD, 4’üne (%1,8) plazmaferez ve 12’sine (%5,4) hemodiyafiltrasyon uygulanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların HD, plazmaferez ve hemodiyafiltrasyon alma durumları

		Sayı	%
ABY	Var	54	24,4
	Yok	167	75,6
HD	Var	17	7,7
	Yok	204	92,3
Plazmaferez	Var	4	1,8
	Yok	217	98,2
Hemodiyafiltrasyon	Var	12	5,4
	Yok	209	94,6

ABY: Akut böbrek yetmezliği, HD: Hemodiyaliz



Şekil 6. Hastalarda ABY olma durumu

Çalışmaya dahil edilen hastaların 83'ünde (%37,6) kronik hastalık mevcuttu. Bu hastalarda en fazla epilepsi (n=35) ve serebral palsi (CP) (n=32) hastalığı olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların kronik hastalık varlığı ve türü*

		Sayı	%
Kronik hastalık	Var	83	37,6
	Yok	138	62,4
Epilepsi		35	42,2
CP sekel		32	38,6
Hidrocefali		6	7,2
KKH		5	6,0
Kromozom anomalisi		5	6,0
West Sendromu		2	2,4
İmmün yetmezlik		2	2,4
KKY		2	2,4
Anal atrezi		2	2,4
Tip 1 diyabet		2	2,4
Kronik akciğer		2	2,4
Opere PDA		2	2,4
Katarakt		1	1,2
Bilier atrezi		1	1,2
Burkit lenfoma		1	1,2
HİE sekeli		1	1,2
Adrenal yetmezlik		1	1,2
İnvajinasyon		1	1,2
İleus		1	1,2
Opere duodenal atrezi		1	1,2
Ülseratif kolit		1	1,2
Otoimmün hepatit		1	1,2
Osteogenezis imperfekta		1	1,2
Nefrotik sendrom		1	1,2
Hipotiroidi		1	1,2
Malnutrisyon		1	1,2

*Birden fazla kronik hastalığı olan bulunmaktadır. CP: Serebral palsy, KKH: kronik kalp hastalığı, PDA: Patent duktus arteriozus, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

Hastaların tamamına SF, 69'una (%31,2) HCO₃, 65'ine (%29,4) mannitol, 53'üne (%24) diüretik, 51'ine (%23,1) Ca glukonat, 10'una (%4,5) insülin, 6'sına (%2,7) diazepam, 3'üne (%1,4) kloralhidrat ve 1'ine (%0,5) ise triheksifenidil tedavisi uygulanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalara uygulanan tedaviler*

	Sayı	%
HCO ₃	69	31,2
Mannitol	65	29,4
Diüretik	53	24,0
Ca glukonat	51	23,1
İnsülin	10	4,5
Diazepam	6	2,7
Kloralhidrat	3	1,4
Triheksifenidil	1	,5

*Birden fazla tedavi uygulanan hastalar bulunmaktadır. HCO₃: Bikarbonat, Ca: Kalsiyum

Hastaların 23'üne seroloji bakılmıştır ve bunların 15'inde (%65,2) viral, 7'sinde (%30,4) bakteriyel ve 1'inde (%4,3) fungal seroloji gelmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastalara yapılan serolojide sonuçların gruplandırılması

	Sayı	%
Seroloji	Viral	15
	Bakteriyel	7
	Fungal	1

Hastalarda en fazla rhinovirüs (n=5), enterik adenovirüs (n=4), rotavirüs (n=4), enterovirüs (n=4) görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların seroloji sonuçları*

	Sayı	%
Rhinovirüs	5	13,2
Enterik adenovirüs	4	10,5
Rotavirüs	4	10,5
Enterovirüs	4	10,5
E.Coli	3	7,9
Balgamda gram negatif basiller	2	5,3
Adenovirüs	2	5,3
Parainfluenza	2	5,3
S.Pneumoniae ve S.Aureus	1	2,6
COVID 19	1	2,6
Klebsiella	1	2,6
Acinetobacter Baumanii	1	2,6
RSV	1	2,6
Candida Albicans	1	2,6
İnfluenza A	1	2,6
İnfluenza B	1	2,6
Human Bocavirüs	1	2,6

*Birden fazla seroloji pozitifliği bulunan hastalar bulunmaktadır. RSV: respiratuvar sinsityel virüs

Hastaların 64'ü (%29,1) exitus, 156'sı (%70,9) taburcu olmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların sonlanımı

		Sayı	%
Sonlanım	Ex	64	29,1
	Taburcu	156	70,9

Kızların %25'inde erkeklerin ise %24,1'inde ABY gelişmiştir. Cinsiyetler arasında ABY gelişme açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,883$). ABY gelişenlerin yaş ortalaması $85,9\pm64,6$ olarak, ABY gelişmeyenlerin yaş ortalaması ise $76,9\pm66,0$ olarak görülmüştür. ABY gelişme durumu arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,509$).

ABY gelişenlerin yatış süresi ortalaması $10,8\pm9,8$ gün olarak, ABY gelişmeyenlerin yatış süresi ortalaması ise $10,4\pm11,0$ gün olarak görülmüştür. ABY gelişme durumu arasında yatış süresi açısından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,492$). İlkbahar mevsiminde gelenlerin %24,1'inde, yaz mevsiminde gelenlerin %25,9'unda, sonbahar mevsiminde gelenlerin %18,5'inde ve kış mevsiminde gelenlerin ise %31,5'inde ABY gelişmiştir. Mevsimler arasında ABY gelişme açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,480$)(Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların ABY gelişme durumlarının demografik özelliklerine ve mevsime göre karşılaştırılması

		ABY var		ABY yok		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet^a	Kız	20	25,0	60	75,0	0,883*
	Erkek	34	24,1	107	75,9	
		Ort±SS (min-maks)		Ort±SS (min-maks)		
Yaş (ay)		85,9±64,6 (2,0-204,0)		76,9±66,0(2,0-216,0)		0,509**
Yatış süresi (gün)		10,8±9,8 (,0-37,0)		10,4±11,0(,0-56,0)		0,492**
Mevsim^b	İlkbahar	13	24,1	38	22,8	0,480*
	Yaz	14	25,9	50	29,9	
	Sonbahar	10	18,5	42	25,1	
	Kış	17	31,5	37	22,2	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi yapılmıştır. ^aSatır yüzdesi kullanılmıştır. ^b Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

ABY'si olanların CK, LDH, Üre, Ürik asit, Kreatinin, AST, ALT, Na, P, Troponin ve CRP değeri ABY'si olmayanların değerinden anlamlı şekilde daha yüksek; Ca değeri ise anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). ABY olma durumu arasında K ve WBC açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

ABY gelişenlerin idrarında protein olma oranı (%53,3) ABY gelişmeyenlerin idrarında protein olma oranından (%17,6) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Yine ABY'si olanların idrarındaki eritrosit miktarı ABY'si olmayanların eritrosit miktarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,01$)(Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların ABY gelişme durumlarının laboratuvar değerlerine ve TİT özelliklerine göre karşılaştırılması

		ABY var		ABY yok		p*
		Ort±SS (min-maks)		Ort±SS (min-maks)		
				5256,0±12408,4	(1002,0-	
CK (U/L)		14730,4±27834,9(1002,0-132800,0)		100000,0)		<0,001
LDH (U/L)		3940,2±4695,1 (489,0-19762,0)		1234,6±1485,6 (211,0-9257,0)		<0,001
Üre (mg/dL)		152,9±81,3 (26,0-430,0)		36,3±28,3 (9,0-246,0)		<0,001
Ürik asit (mg/dL)		13,6±9,5 (,3-46,5)		5,3±3,0 (1,0-18,4)		<0,001
Kreatinin (mg/dL)		2,3±1,5 (,1-7,3)		,5±,2 (,1-1,0)		<0,001
AST (U/L)		4349,6±17336,2 (21,0-127000,0)		464,7±887,2 (30,0-6961,0)		<0,001
ALT (U/L)		971,0±1849,0 (10,0-10111,0)		256,5±546,4 (3,0-3924,0)		<0,001
Na (mEq/L)		158,8±17,1 (135,0-200,0)		145,0±13,2 (118,0-210,0)		<0,001
K (mEq/L)		4,8±1,7 (2,1-10,5)		4,4±,9 (1,8-9,4)		0,325
Ca (mEq/L)		7,8±1,5 (4,6-12,0)		8,6±1,2 (5,0-10,6)		<0,001
P (mEq/L)		7,5±3,9 (8-19,8)		4,6±1,7 (1,8-11,6)		<0,001
Troponin (ng/ml)		382,8±2486,3 (,0-16500,0)		3,2±9,2 (,0-50,0)		<0,001
CRP (mg/dL)		96,5±75,0 (,0-207,0)		68,8±64,9 (,0-207,0)		0,018
WBC (10e³/µL)		12543,0±9046,1 (1170,0-40540,0)		12095,2±8466,9(190,0-49310,0)		0,907
TİT eritrosit		428,2±986,2 (,0-5173,0)		96,8±317,8(,0-2618,0)		0,01*
		Sayı	%	Sayı	%	
TİT	Var	24	53,3	19	17,6	<0,001*
protein	Yok	21	46,7	89	82,4	

*Mann Whitney U testi, **Kikare analizi yapılmıştır. CK: Cretinine Kinase, LDH: Laktat Dehidrogenaz, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücreleri, TİT: tam idrar tahlili

ABY'si olanların %48,1'inde ABY'si olmayanların ise %34,1'inde kronik hastalık vardı. ABY olma durumu arasında kronik hastalık varlığı ve kronik hastalıkların türlerinin varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların ABY gelişme durumlarının kronik hastalık varlığına göre karşılaştırılması

		ABY var		ABY yok		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Kronik hastalık	Var	26	48,1	57	34,1	0,064
	Yok	28	51,9	110	65,9	
Epilepsi		11	42,3	24	42,1	0,986
CP sekel		12	46,2	20	35,1	0,337
Hidrosefali		0	,0	6	10,5	0,170
KKH		2	7,7	3	5,3	0,646
Kromozom anomalisi		1	3,8	4	7,0	0,573
West sendromu		0	,0	2	3,5	0,334
İmmün yetmezlik		1	3,8	1	1,8	0,531
KKY		0	,0	2	3,5	0,334
Anal atrezi		0	,0	2	3,5	0,334
Tip 1 diyabet		2	7,7	0	,0	0,096
Kronik akciğer		0	,0	2	3,5	0,334
Opere PDA		0	,0	2	3,5	0,334
Katarakt		0	,0	1	1,8	0,497
Biliver atrezi		0	,0	1	1,8	0,497
Burkitt lenfoma		1	3,8	0	,0	0,313
HİE sekeli		0	,0	1	1,8	0,497
Adrenal yetmezlik		0	,0	1	1,8	0,497
İnvaginasyon		0	,0	1	1,8	0,497
İleus		0	,0	1	1,8	0,497
Opere duodenal atrezi		0	,0	1	1,8	0,497
Ülseratif kolit		1	3,8	0	,0	0,313
Otoimmün hepatit		1	3,8	0	,0	0,313
Oteogenezis imperfekta		0	,0	1	1,8	0,497
Nefrotik sendrom		1	3,8	0	,0	0,313
Hipotiroidi		1	3,8	0	,0	0,313
Malnutrisyon		0	,0	1	1,8	0,497

*Kikare analizi yapılmıştır. Sütun yüzdesi kullanılmıştır. CP: Serebral palsi, KKH: kronik kalp hastalığı, PDA: Patent duktus arteriozus, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

ABY görülenlerde HCO3 kullanılma oranı (%53,7) ABY görülmeyenlerde HCO3 kullanılma oranından (%24) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

ABY görülenlerde diüretik kullanılma oranı (%38,9) ABY görülmeyenlerde diüretik kullanılma oranından (%19,2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). ABY görülenlerde Ca glukonat kullanılma oranı (%42,6) ABY görülmeyenlerde diüretik kullanılma oranından (%16,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların ABY gelişme durumlarının verilen tedaviye göre karşılaştırılması

	ABY var		ABY yok		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
HCO ₃	29	53,7	40	24,0	<0,001
Mannitol	18	33,3	47	28,1	0,467
Diüretik	21	38,9	32	19,2	0,003
Ca glukonat	23	42,6	28	16,8	<0,001
İnsülin	5	9,3	5	3,0	0,067
Diazepam	1	1,9	6	3,6	0,525
Kloralhidrat	1	1,9	2	1,2	0,570
Triheksifenidil	0	,0	1	,6	0,569

*Kikare analizi yapılmıştır. Sütun yüzdesi kullanılmıştır. HCO₃: bikarbonat, Ca: kalsiyum

Viral serolojisi pozitif olanların ABY olma oranı %33,3 olarak, bakteriyel serolojisi pozitif olanların ABY olma oranı %28,6 olarak ve Fungal enfeksiyonu olan bir hasta da ABY olmuştur. Seroloji grupları arasında ABY geçirme açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların ABY gelişme durumlarının seroloji gruplandırılmalarına göre karşılaştırılması

		ABY var		ABY yok		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Seroloji	Viral	5	33,3	10	66,7	0,571
	Bakteriyel	2	28,6	5	71,4	
	Fungal	1	100,0	0	,0	

*Kikare analizi yapılmıştır.

Serolojilerin sonuçlarının varlığı arasında ABY varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların ABY gelişme durumlarının seroloji sonuçlarının göre karşılaştırılması

		ABY var		ABY yok		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Rhinovirüs	Var	1	20,0	4	80,0	0,633
	Yok	13	39,4	20	60,6	
Enteroadeno	Var	2	50,0	2	50,0	0,616
	Yok	12	35,3	22	64,7	
Rota	Var	2	50,0	2	50,0	0,616
	Yok	12	35,3	22	64,7	
Enterovirüs	Var	1	25,0	3	75,0	0,604
	Yok	13	38,2	21	61,8	
E.Coli	Var	1	33,3	2	66,7	0,896
	Yok	13	37,1	22	62,9	
Balgamda gram negatif basiller	Var	1	50,0	1	50,0	0,692
	Yok	13	36,1	23	63,9	
Adenovirüs	Var	1	50,0	1	50,0	0,692
	Yok	13	36,1	23	63,9	
Parainfluenza	Var	0	,0	2	100,0	0,522
	Yok	14	38,9	22	61,1	
S.Pneumoniae ve S.Aureus	Var	0	,0	1	100,0	0,439
	Yok	14	37,8	23	62,2	
COVID 19	Var	0	,0	1	100,0	0,439
	Yok	14	37,8	23	62,2	
Klebsiella	Var	0	,0	1	100,0	0,439
	Yok	14	37,8	23	62,2	
Acinetobacter Baumanı	Var	0	,0	1	100,0	0,439
	Yok	14	37,8	23	62,2	
RSV	Var	0	,0	1	100,0	0,439
	Yok	14	37,8	23	62,2	
Candida Albicans	Var	1	100,0	0	,0	0,368
	Yok	13	35,1	24	64,9	
İnfluenza A	Var	1	100,0	0	,0	0,368
	Yok	13	35,1	24	64,9	
İnfluenza B	Var	0	,0	1	100,0	0,439
	Yok	14	37,8	23	62,2	
Human Bocavirüs	Var	0	,0	1	100,0	0,439
	Yok	14	37,8	23	62,2	

*Kikare analizi yapılmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. RSV: respiratuvar sinsityel virüs

ABY'si olanların exitus olma oranı (%63) ABY'si olmayanların exitus olma oranından (%18,1) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların ABY gelişme durumlarının sonlanıma göre karşılaştırılması

		ABY var		ABY yok		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Sonlanım	Ex	34	63,0	30	18,1	<0,001
	Taburcu	20	37,0	136	81,9	

*Kikare analizi yapılmıştır. Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

Travma olanların %12,5'inde, enfeksiyonların %34,8'inde, zehirlenmesi olanların %53,3'ünde, distonisi olanların %20'sinde, post CPR'ların %36'sında, uzamış nöbeti olanların %5,9'unda ve postop olanların %20'sinde ABY gelişmiştir. Buna göre en fazla ABY zehirlenme tanısında görülmüştür. Tanılar arasında ABY gelişme açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,003$)(Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların tanıya göre ABY gelişme durumlarının karşılaştırılması

	ABY var		ABY yok		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Travma	10	12,5	70	87,5	0,003
Enfeksiyon	24	34,8	45	65,2	
Zehirlenme	8	53,3	7	46,7	
Distoni	1	20,0	4	80,0	
Post CPR	9	36,0	16	64,0	
Uzamış nöbet	1	5,9	16	94,1	
Postoperatif	1	20,0	4	80,0	
Otoimmün	0	,0	2	100,0	
Ketoasidoz	0	,0	1	100,0	
Malignite	0	,0	1	100,0	
Yabancı cisim aspirasyonu	0	,0	1	100,0	

*Kikare analizi yapılmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır.

Travma olanların %17,5'i, enfeksiyonların %34,8'i, zehirlenmesi olanların %60'ı, post CPR'ların %48'i, uzamış nöbeti olanların %11,8'i ve postop olanların %60'ı exitus olmuştur. Buna göre en fazla exitus zehirlenme ve postop tanılarında görülmüştür. Tanılar arasında ABY gelişme açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,001$)(Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların tanıya göre sonlanım durumlarının karşılaştırılması

	Ex		Taburcu		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Travma	14	17,5	66	82,5	0,001
Enfeksiyon	24	34,8	45	65,2	
Zehirlenme	9	60,0	6	40,0	
Distoni	0	,0	5	100,0	
Post CPR	12	48,0	13	52,0	
Uzamış nöbet	2	11,8	15	88,2	
Postoperatif	3	60,0	2	40,0	
Otoimmün	0	,0	2	100,0	
Ketoasidoz	0	,0	1	100,0	
Malignite	0	,0	1	100,0	
Yabancı cisim aspirasyonu	0	,0	1	100,0	

*Kikare analizi yapılmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır.

4. TARTIŞMA

Akut rabdomiyoliz iskelet kasının travmatik, toksik ve metabolik faktörlerle ilişkili olarak hasarlanması ve hücresel içeriğin dolaşıma karışması ile karakterize yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir durum olarak tanımlanır (88). Dolaşımda tespit edilebilen kas hücresi içeriğini CK, Glutamik Okzaloasetik Transaminaz, Aldolaz gibi enzimler, hem pigmenti olan miyogloblin, potasyum ve fosfat gibi elektrolitler ve purinler oluşturmaktadır (88, 89). Klinik seyir asemptomatik CK yüksekliğinden, miyogloblinüri ve akut böbrek yetersizliğine kadar ilerleyici olabilir (17).

Kas ağrıları, halsizlik ve çay rengi idrar klasik bulgular olmakla beraber spesifik değildir ve her zaman mevcut olmayabilir. Bu nedenle tanı, tedavi eden hekimin zihninde herhangi bir anormal laboratuvar değerine ilişkin yüksek düzeyde şüphe bulunmasına dayanır. Yüksek plazma CK seviyesi, kas yaralanmasına ilişkin en hassas laboratuvar bulgusudur; hiperkalemi, akut böbrek yetmezliği ve kompartman sendromu yaşamı tehdit eden başlıca komplikasyonları temsil eder. Durumun yönetimi, hızlı ve agresif sıvı resüsitasyonunu, neden olan ajanların ortadan kaldırılmasını ve ortaya çıkabilecek herhangi bir komplikasyonun tedavisini ve önlenmesini içerir (88).

Çalışmamızda, kliniğimize akut rabdomiyoliz ile başvuran pediatrik hastaların başvuru özellikleri ve klinik seyirlerini retrospektif olarak inceleyerek rabdomiyoliz patogenezi ve ilişkili akut böbrek yetmezliği oranlarını daha net bir şekilde ortaya koymak, bu hastalarda akut böbrek yetmezliği prediktörlerini araştırmak, güncel çalışmalar ve veriler ışığında tedavi çeşitliliğimizi ortaya koyarak, kısıtlı sayıda çalışma bulunan bu akut nörolojik acil durum hakkında literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Rabdomiyoliz hastalığı cinsiyete göre değişiklik gösterebilmektedir ama bu değişiklik daha çok etiyolojiye bağlıdır. Bazı etiyolojiler kızlarda bazıları ise erkeklerde daha fazla olabilir. Mannix ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada 191 rabdomiyoliz tanısı olan çocuk incelenmiştir. Bu çalışmada 191 hastanın 128'i (%67) erkek ve 63'ü (%33) kız olduğu görülmüştür. Yine bir başka çalışmada 45 rabdomiyolizli çocuk hasta incelenmiştir ve hastaların %77,7'sinin erkek olduğu, %22,3'ünün ise kız olduğu görülmüştür (90). Bizim çalışmamızda da literatüre yakın bir şekilde hastaların %63,8'inin erkek ve %36,2'sinin ise kız olduğu görülmüştür. Rabdomiyolizin erkeklerde daha fazla görülmüş olması travma riskinin erkek çocuklarda daha fazla

olması ile alakalı olabilir. Nitekim çalışmamızda etiyolojik olarak değerlendirme yapıldığında en fazla travmanın olduğu görülmektedir.

Akut rabdomiyolizin çocuklarda görülme yaşı incelendiğinde Yao ve ark. (91) tarafından yapılan çalışmada hastaların yaş ortancası 11 yıl olarak görülmüştür. Yine benzer şekilde Mannix ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada da yaş ortancası 11 yıl olarak görülmüştür. Buna karşın Yalçinkaya ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada ise rabdomiyoliz tespit edilen hastaların yaş ortalaması 44 ay olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 79,1 ay olarak görülmüştür. Literatürde bu şekilde farklılığın olması çalışmanın yapıldığı bölgenin şartları, hastanenin özellikleri ile alakalı olabilir.

Literatürde rabdomiyoliz olgularının dönemsel ilişkisinin olduğu net olarak gösterilememiştir. Rabdomiyoliz olgularının değerlendirildiği bir çalışmada rabdomiyoliz vakaları ile mevsim arasında ilişki görülmemiştir (92). Bizim çalışmamızda da her ne kadar yaz aylarında vaka sayısının daha fazla olduğu görülse bile diğer mevsimlerde görülen oranlar da yaz mevsimindeki orana yakındır. Çalışmamızda yaz aylarındaki vaka sayısının hafif yüksek olması yine etiyolojimizdeki travma faktörü ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Rabdomiyolizin etiyolojisi incelendiğinde erişkinlerde en sık nedenlerin madde kullanımı, alkol kullanımı, tıbbi ilaçlar, kas hastalıkları, travma, nöroleptik malign sendrom (NMS), nöbetler ve hareketsizlik olduğu görülmektedir (88). Fakat buna karşın pediatrik hastalarda ise en sık nedenler viral miyozit, travma, bağ dokusu bozuklukları, egzersiz ve aşırı dozda ilaç kullanımıdır (21). Aslında çocuk rabdomiyoliz vakalarında çeşitlilik oldukça fazladır (19). Bizim çalışmamızda da enfeksiyon, travma, zehirlenmeler, uzamış nöbet, distoni, post cpr, otoimmün, malignite, ketoasidoz, yabancı cisim aspirasyonu gibi çeşitli nedenler gösterilmiştir.

Rabdomiyoliz travmatik olayların akabinde görülebilmektedir. Bilhassa künt travmalar sonrası, crush yaralanmalarda ve yüksek voltajlı elektrik çarpmalarında görülür (17, 29, 93). Burda bahsi geçen Crush yaralanmalar şiddetli travma sonucunda görülmektedir. Depremler, bombalamalar, bina çökmesi, mayın patlaması ve tren kazaları sonrasında görülür (93-96). Travmatik rabdomiyolizin patogenezi ayrıntılı olarak incelendiğinde, kasın direkt olarak baskıya maruz kalması yani baromiyopatinin olmasının yanı sıra kasları besleyen damarlarda bulunan oksijenin yetersiz kalması (kas

iskemisi) ve iskemi-reperfüzyon hasarı rol alır. Aynı şekilde yüksek voltajlı elektrik çarpmalarında ve yüksek dereceli yanık olgularında direkt miyofibril hasarı görülmektedir. Mannix ve ark. tarafından yapılan çalışmada rabdomiyoliz vakalarının %25,7'si travma nedeniyle oluşmuştur (21). Ward ve ark (20) tarafından yapılan çalışmada rabdomiyoliz vakalarının %38'i travma nedeni ile oluşmuştur. Waternberg ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada da 19 pediatrik rabdomiyoliz vakası incelenmiştir ve bu vakaların 5'i (%26,3) travma nedeni ile oluşmuştur (3). Bizim çalışmamızda da hastaların %36,2'inde travma görülmüştür. Çalışmamızın sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Travmaya bağlı rabdomiyolizin önlenmesinde bazı önlemlerin alınması faydalı olacaktır. Travmaya neden olan etkenlerin bazıları (ADTK, AİTK, düşme, elektrik çarpması vs.) insan kaynaklı iken bazıları da (yıldırım çarpması, depremten dolayı göçük altında kalma vs.) insan kaynaklı değildir. Ama buna rağmen tüm nedenler önlenabilir olarak değerlendirilmelidir. Trafik kurallarına daha fazla dikkat edilmesi araç kazalarında önemli derecede düşüşe yardımcı olacaktır. Bunun yanında doğal felaketlerin oluşumu önlenemez olsa bile alınacak çeşitli tedbirler ve afet sonrası planlı müdahaleler bu tarz rabdomiyoliz vakalarında önemli düşüşe sebep olacaktır.

Rabdomiyoliz; bakteriyel, viral, fungal ve parazit enfeksiyonları sonrasında rapor edilmiştir (97). Enfeksiyona bağlı rabdomiyoliz için önerilen mekanizmalar arasında doku hipoksisi (sepsis, hipoksi, dehidratasyon, asidoz, elektrolit bozuklukları ve hipofosfateminin nedeni olduğu), kasın doğrudan bakteri istilası, düşük oksidatif ve glikolitik enzim aktivitesi, lizozomal enzimlerin aktivasyonu ve endotoksinleri içeren mekanizmalar yer alır (97-99). Rabdomiyolize neden olan enfeksiyon çeşitleri birbirinin içine girmiş de olabilir. Başlangıç solunum yolu enfeksiyonu olan hastalık zamanla miyozite ve oradan da rabdomiyolize kadar ilerleyebilir. Çoğunlukla hastaların geçirilmiş veya geçirilmekte olan solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte gelişen halsizlik, kas ağrısı ve hassasiyeti, yürümede güçlük gibi şiddet bakımından çok farklı bir yelpazede olan semptomlar ile prezente olan, CK yüksekliğinin birlikte bulunduğu, rabdomiyoliz açısından yakın izlem ve önlem alınması halinde selim seyirli bir hastalıktır (100, 101). Klinisyen açısından en önemli komplikasyonlar rabdomiyoliz ve buna bağlı gelişen böbrek yetmezliğidir (102). Mannix ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada rabdomiyoliz vakalarının %38,2'sinde miyozit etiyolojisi görülmüştür. Yao ve ark. (91) tarafından yapılan çalışmada 55 rabdomiyoliz hastası değerlendirilmiştir ve bunların

%16,4'ünde enfeksiyon etiyolojisi görülmüştür. 19 rabdomiyoliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada bunların 2'sinin (%10,5) miyozit etiyolojisine sahip olduğu görülmüştür (3). Bizim çalışmamızda da vakaların %31,2'inde enfeksiyon etiyolojisi görülmüştür.

Enfeksiyon etiyolojisi ayrıntılı incelendiğinde %20,8'inin ASYE, İYE, AGE nedenli, %7,2'si sepsis, %2,3'ü miyozit ve %0,9'u KKKA nedenli olduğu görülmüştür. Viral nedenler incelendiğinde ise viral nedenlerin %13,2'sinde rhinovirüs, %10,5'inde enterik adenovirüs, %10,5'inde rotavirüs, %10,5'inde enterovirüs görülmüştür.

Bazı ilaç intoksikasyonları da rabdomiyolize neden olabilir (61). Yapılan çalışmalarda 150'den fazla ilacın rabdomiyolize sebep olabileceği bildirilmiştir (45). O ilaçlardan bazıları şu şekildedir: Alkol, Statinler Fibratlar, Opioidler, Metadon, Amfetaminler, Benzodiazepinler, Barbitüratlar, Antidepresanlar, Antipsikotikler, Antihistaminikler, Amfoterasin B, Parasetamol, Diüretikler, Kortikosteroidler, Azatioprin, Salisilatlar, Teofilin, Vazopressin, Fenitoin, Kinidin (103). Mannix ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada rabdomiyoliz vakalarının %4,2'sinde ilaç aşırı kullanımı ve %2,1'inde ise ilaç reaksiyonu etiyolojisi görülmüştür. Yao ve ark. (91) tarafından yapılan çalışmada da hastaların %7,2'sinin etiyolojisi ilaç zehirlenmesi şeklinde bulunmuştur. 475 pediyatrik ve yetişkin hastanın gözden geçirildiği bir çalışmada, ilaçlar rabdomiyolizin en yaygın nedeni olarak görülmüştü ve vakaların %46'sını oluşturuyordu. Uyuşturucular, alkol, antipsikotikler, statinler, SSRI'lar ve zidovudin en sık karışan maddeler olarak görülmüştür (61). Bizim çalışmamızda da rabdomiyoliz hastalarının %3,6'sında ilaç intoksikasyonu etiyolojisi görülmüştür. İlaç intoksikasyonlarının 6/8 sı intihar amaçlı, bunlardan 1'i antidepresan, 3'ü kolşisin kullanımına bağlı idi.

Yapılan çalışmalarda arılar, yılanlar ve örümcek ısırıklarından rabdomiyoliz üreten toksik zehirlenmeler bildirilmiştir (104-106). Ersoy ve ark. (107) tarafından yapılan bir olgu çalışmasında akrep zehirlenmesi sonrasında rabdomiyoliz vakasının olduğu bildirilmiştir. Mohanty ve ark. (108) tarafından yapılan bir başka çalışmada da yılan ısırığı sonrasında rabdomiyoliz tespit edildiği belirtilmiştir. Aynı zamanda besinler de etiyolojik tetikleyici olabilir. Doğal meyan kökü; hiperaldosteron benzeri bir sendromu ve bunun sonucunda rabdomiyolize neden olan hipokalemiyi indükleyebilir (109).

Yapılan bir çalışmada yaklaşık bir buçuk yıldır rosuvastatin kullanan 48 yaşındaki erkek hasta, her gün nar suyu içmeye başladıktan 3 hafta sonra rabdomiyoliz geliştirdi (110). Yapılan bir başka çalışmada da kabartma tozu yutan bir hamile kadında metabolik alkaloz, hipokalemi ve rabdomiyoliz geliştiği görülmüştür (111). Bizim çalışmamızda da vakaların 3'ü (%1,4) akrep sokması, 2'si (%0,9) fare zehri içme, 1'i (%0,5) yılan sokması ve 1'i (%0,5) mantar zehirlenmesi nedeniyle rabdomiyoliz gelişmiş kişilerdi.

Doğrudan kas yaralanması da iyatrojenik müdahalelere bağlı olabilir. Örneğin, bir hastada 15 kardiyoversiyon denemesi ve uzun süreli göğüs kompresyonlarından sonra rabdomiyoliz ve miyoglobinin b6brek yetmezliği g6r6lm6şt6r (112). Literat6de CPR sonrasında rabdomiyolizin g6r6ld6đ6 6ok az 6alışma vardır. Olan 6alışmalar da genellikle olgu sunumu şeklinde dir. Minor ve ark. (113) tarafından yapılan bir olgu sunumunda 50 yaşında bir erkek incelenmiştir. Bu hasta iç yerinde ventrik6ler fibrilasyon ile MI ge6irmiş ve hemen res6sitasyon başlanmış. Ventrik6ler fibrilasyon sin6s ritmine d6n6şmeden 6nce doksan dakikalık CPR ve 14 kardiyoversiyon uygulanmış. Sonrasında iki haftalık hemodiyaliz gerektiren geri d6n6ř6ml6 miyoglobinin b6brek yetmezliği ortaya 6ıkmış. Ardından Teknesyum-99m pirofosfat ile yapılan taramada kardiyoversiyon b6lgelerinde geniş kas yaralanması g6r6lm6ştir. Tekrarlanan kardiyoversiyonu i6eren uzun süreli res6sitatif 6abalar, miyoglobinin b6brek yetmezliğine zemin hazırlayabilir sonucuna ulaşılmıştır. Aynı şekilde 6avuş6đlu ve ark. (114) tarafından yapılan 6alışmada da 61 yaşındaki erkek hastada CPR sonrası rabdomiyoliz g6r6lm6ştir. Gupta ve ark. (115) tarafından yapılan 6alışmada da 69 yaşında bir kadın hastada CPR sonrası rabdomiyoliz g6r6lm6ştir. Bizim 6alışmamızda da hastaların %11,3'6nde CPR sonrası rabdomiyoliz g6r6lm6ştir. Yapılan 6alışmalarda genel olarak olgu sunumları olduğu i6in rabdomiyoliz vakaları i6indeki post CPR etiyoloji prevalansı belirlenememiştir. Ama bizim 6alışmamızda 221 vaka incelendiğinden diğer 6alışmalardan farklı olarak 6ok geniş yelpazede etiyolojik spektrum g6rebildik. Bu, 6alışmamızda yer alan hasta sayısının fazlalığı ile a6ıklanabilir. 6alışmamızın 6st6nl6đ6 olarak g6r6lebilir.

Epileptik n6bet sonrası rabdomiyoliz ve b6brek hasarları g6r6lebilmektedir. Epileptik n6bete bağlı rabdomiyoliz g6r6lme sıklığı az olmakla beraber literat6rde %3-7 civarında olduğu ifade edilmiştir. Fakat rabdomiyoliz status epileptikusta tek bir n6bet

atağı geçirenlere göre daha yaygındır (61, 98, 116). Turan ve ark. tarafından yapılan bir olgu sunumunda epileptik konvülsiyon nedeniyle ilk başvurusunda böbrek fonksiyonları normal saptanan ancak nihayetinde rabdomiyolize bağlı akut böbrek hasarı olduğu görülmüştür (117). Melli ve ark. (61) tarafından yapılan çalışmada 475 rabdomiyoliz hastasının 32'sinde (%6,7) nöbet etiyolojisi görülmüştür. Gabow ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada da 87 hastanın 21'inde (%24,1) etiyoloji olarak nöbet olduğu belirlenmiştir. Mannix ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada ise hastaların %3,7'sinde nöbet etiyolojisi görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların %7,7'sinde nöbet etiyolojisi görülmüştür. Hastaların nöbet süreleri 30 dakikadan uzundu.

Yoğun kas egzersizi de rabdomiyoliz nedenleri arasında değerlendirilmektedir (103). Egzersiz ne kadar yorucu veya uzun sürerse, o kadar fazla hasar oluşur (88). Aşırı kas aktivitesi, ATP üretiminin talebi karşılayamadığı bir duruma neden olur ve ardından hücresel enerji kaynaklarını tüketerek kas hücre zarlarının bozulmasına neden olur. Eforla rabdomiyoliz riskini artıran faktörler hipokalemi (genellikle aşırı terlemeden kaynaklanır) ve orak hücre özelliği (özellikle yüksek irtifa ile birlikte), aşırı sıcaklık ve nem, egzersize bağlı astım veya efor öncesi yorgunluktur (118). Dikkate değer, düşük yoğunluklu egzersizle ilişkili rabdomiyoliz vakaları da bildirilmiştir (119).

Waternberg ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada 19 rabdomiyoliz hastasının 2'sinde (%10,5) distoni etiyolojisi görülmüştür. Paret ve ark. (120) tarafından yapılan bir olgu sunumunda 6 yaşındaki bir erkek çocukta distoni tanısı görülmüştür ve buna bağlı rabdomiyoliz vakası gelişmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %2,3'ünde distoni etiyolojisi görülmüştür.

Artmış serum CK düzeyleri rabdomiyolizin işaretidir (19). Kreatinin kinazın yarı ömrü 1.5 gündür, 12 saatte düzeyleri artar, ilk 3 gün içinde pik seviyesine ulaşır ve 5 gün içinde normal düzeyine iner. Kreatinin kinaz seviyesi ile kas hasarının şiddeti arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmaktadır. Kreatin kinaz ATP'nin enerji deposu olarak fonksiyon görür. Belirgin kalp ya da beyin hasarı olmadan Kreatinin kinaz seviyesinin normal değerinin (1000 U/L) beş kat üstüne çıkması tanıyı doğrular. Yüksek CK düzeyleri ile akut böbrek yetmezliği arasında doğrudan bir ilişki vardır (121). CK düzeylerinin birkaç yüz binden 3,000,000 U/L'e kadar yüksek değerlere çıktığını gösteren olgular bildirilmiştir (122). Bizim çalışmamızda da Kreatinin kinaz değeri $7571,0 \pm 17873,9$ (1002,0-132800,0) olarak bulunmuştur. ABY gelişenlerde CK

14730±278349, gelişmeyenlerde 5256±12408 olarak bulundu. ABY gelişenlerde, gelişmeyenlere göre anlamlı yükseklik saptandı.

Egzersiz sonucunda oluşan rabdomiyoliz vakalarında eğer altta yatan predispozan bir etken bulunmuyor ise ABY çok sık görülmez. Rabdomiyoliz vakalarının %10-60'ında ABY görülürken, ABY olgularının %10'nda sebep rabdomiyolizdir (123). Rabdomiyolize bağlı ABY'ye katkıda bulunduğu bilinen faktörler arasında hipovolemi, asidoz veya asidüri, tübüler obstrüksiyon ve miyoglobinin nefrotoksik etkileri bulunur (19). ABY, renal hipoperfüzyonu potansiyalize eden (renal vazokonstriksiyon yoluyla) dolaşımdaki plazma hacminin azalmasının bir sonucu olarak ve asidik idrar, miyoglobin ve ürik asit çökeltileri ve obstrüktif döküntülerin varlığında oluşur (124). Melli ve ark. (61) tarafından yapılan çalışmada 475 rabdomiyoliz vakası incelenmiştir ve bu çalışmanın sonucunda hastaların %46'sında ABY geliştiği belirlenmiştir. Watemberg ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada 19 rabdomiyoliz hastası değerlendirilmiştir ve bu çalışmada vakaların 8'inde (%42,1) ABY gelişmiştir. Mannix ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada 191 rabdomiyoliz hastasının 9'unda (%4,7) ABY gelişmiştir. Park ve ark. (90) tarafından yapılan çalışmada 45 rabdomiyoliz hastası dahil edilmiştir ve bu hastaların 6'sında (%13,3) ABY gelişmiştir (90). Kuok ve Chan (125) tarafından yapılan bir çalışmada 54 rabdomiyoliz hastasının 10'unda (%18,5) ABY gelişmiştir. Bizim çalışmamızda da 221 rabdomiyoliz hastasının 54'ünde (%24,4) ABY gelişmiştir. Görüldüğü üzere literatürde ABY gelişme prevalansı çok geniş yelpazede sıralanmıştır. Bu durum çalışmanın yapıldığı örneklem grubu ile alakalı olabilir. Çünkü bazı çalışmalarda travma etiyoisi fazla iken bazılarında daha düşük olabiliyor ya da diğer etiyojik durumlar daha farklı oranda ABY tablosuna ilerleyebiliyor. Sonuç olarak çalışmamızın sonuçlarının genel literatür prevalans sınırları içinde olduğu söylenebilir.

Rabdomiyoliz tedavisinin temel amacı, yeterli sıvı resüsitasyonunu sürdürmek ve akut böbrek hasarını önlemektir. Rabdomiyolizin altta yatan nedenini belirlemek ve ortadan kaldırmak, rabdomiyoliz hastalarının tedavisinde ilk adımdır. Rabdomiyoliz yönetimi, hava yolu, solunum ve dolaşımın sürekli değerlendirilmesini, sık muayeneleri, son organ perfüzyonunu iyileştirmek için uygun hidrasyonu, idrar çıkışının yakından izlenmesini, elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesini, kompartman sendromu gibi komplikasyonların tanımlanmasını ve yaygın damar içi pıhtılaşmayı içermelidir (126).

Hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi gibi elektrolit anormalliklerine sıklıkla rastlanır ve yakından izlenmelidir. Şiddetli hiperkalemi acil serviste başlangıçta kalsiyum glukonat, sodyum bikarbonat, insülin, glukoz veya nebulize "-agonistleri ile tek başına veya kombinasyon halinde tedavi edilmelidir (10). Tedavide en sık kullanılan sıvı serum fizyolojiktir. Park ve ark. (90) tarafından yapılan çalışmada hastaların %86,6'sına hidrasyon tedavisi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların tamamına SF tedavisi, %31,2'sine HCO₃ tedavisi, %29,4'üne mannitol, %24'üne diüretik tedvisi, %23,1'ine Ca glukonat tedavisi, %1,4'üne kloralhidrat ve %0,5'ine ise triheksifenidil tedavisi uygulanmıştır.

Rabdomiyoliz hastalarında akut böbrek hasarı olmasa bile ölüm oranı yaklaşık %20'dir ve böbrek hasarı ile ölüm oranı yaklaşık %50'dir. Bu ölümlerin hepsi direkt rabdomiyolize bağlı değil bazıları ise gelişen komplikasyonlara bağlı olarak görülmektedir (127, 128). Mannix ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada 191 rabdomiyoliz hastasının 13'ü (%6,8) exitus olmuştur. Melli ve ark. (61) tarafından yapılan çalışmada hastaların %3,4'ü ölmüştür. Bizim çalışmamızda ise rabdomiyoliz hastalarının %29,1'i exitus olmuştur.

Akut böbrek yetmezliği gelişen rabdomiyoliz hastalarının genel olarak laboratuvar değerleri ABY gelişmeyen hastalara kıyasla daha kötü olduğu bilinmektedir. Kuok ve Chan tarafından yapılan çalışmada ABY gelişen hastaların CK, üre ve kreatinin değerleri ABY gelişmeyen hastaların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer laboratuvar parametreleri ise her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile yüksek bulunmuştur. Rodrı'guez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ABY gelişen rabdomiyoliz vakalarının ALT (alanin aminotransferaz), AST(aspartat aminotransferaz) ve CK değerleri daha yüksek Ca değeri ise daha düşük bulunmuştur (125, 129). Watanabe'nin yapmış olduğu çalışmada ABY bulunan rabdomiyoliz vakalarının CK, AST, üre ve kreatinin değeri ABY olmayan rabdomiyoliz vakalarının değerlerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (13). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde ABY gelişen grubun CK, üre, ürik asit, ALT, AST değerleri ABY gelişmeyenlerden anlamlı şekilde düşük Ca değeri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Akut böbrek yetmezliği gelişen pediyatrik hastalar hastanede yatış sırasında daha kötü prognoza sahiptir ve kronik böbrek hastalığına ilerleme açısından önemli bir riske

sahiptir (130). Bu hastalarda görülen böbrek hasarı direkt olarak idrar tahlillerine de yansımaktadır. Kuok ve Chan tarafından yapılan araştırmada ABY gelişen grubun idrar testinde protein ve eritrosit görülme oranı ABY gelişmeyenlerin oranlarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (125). Watanabe (13) tarafından yapılan çalışmada da ABY gelişen hastaların idrar protein miktarı ABY gelişmeyen hastaların protein miktarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ABY gelişen hastaların TİT protein oranı ve eritrosit miktarı ABY gelişmeyen hastalarinkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Böbreklerde daha fazla hasarı azaltmak için yüksek riskli hastalarda uygun önlemler alınmalıdır. Yatak başı yapılabilen idrar tahlilinin daha yüksek ABY riski olan hastaları belirlemede yararlı bir araç olduğu görülmektedir. Acil serviste veya başvuru sırasında erken riski belirlemek için hızlı ve invaziv olmayan bir araç olarak TİT kullanılabileceği düşünülmüştür.

Rabdomiyoliz hastalarında rabdomiyolize bağlı ABY'ye katkıda bulunduğu bilinen faktörler arasında hipovolemi, asidoz veya asidüri, tübüler obstrüksiyon ve miyoglobinin nefrotoksik etkileri yer alır. Bundan dolayı tedavide sıvı replasmanı ve bikarbonat ve mannitol gibi protokoller uygulanır (88). Kuok ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmada tedavinin bir parçası olarak intravenöz sıvı (%70.0'a karşı %25.0, $p = 0.011$) ve sodyum bikarbonat (%40.0'a karşı %2.3, $p = 0.003$) ABY olan ve ABY olmayan gruplar arasında farklılıklar gözlemlendi. Bizim çalışmamızda da ABY gelişen rabdomiyoliz vakalarına HCO_3 , diüretik ve Ca glukonat kullanma oranı ABY gelişmeyen hastaların oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Akut rabdomiyolizde ABH önemli morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. CK'de belirgin yükselme ve yoğun bakım ünitesine kabul ile rabdomiyoliz, sonucu önemli ölçüde etkiler. Akut böbrek hasarı olmasa bile ölüm oranı yaklaşık %20'dir ve böbrek hasarı ile ölüm oranı yaklaşık %50'dir (127, 128). Rodriguez ve ark. (129) tarafından yapılan bir çalışmada hastane içi ölüm oranı %14 ($n=18$) idi. ABY gelişen hastalarda ($n = 14$) ABY olmayan hastalardan ($n = 4$) mortalite anlamlı olarak daha yüksekti (%19.2'ye karşı %3.6, $p = 0.008$). Meijer ve ark. (131) tarafından yapılan bir çalışmada ABY gelişen rabdomiyoliz hastalarındaki mortalite oranı %59 olarak ABY gelişmeyen rabdomiyoliz hastalarında ise bu oran %22 olarak bulunmuştur. Watanabe tarafından yapılan çalışmada ABY gelişen 9 rabdomiyoliz vakasının 4'ü (%44,4) ABY gelişmeyen rabdomiyoliz vakalarının ise 2'si (%22,2) ölmüştür (13). Bu oranlar

arasında her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa bile ABY gelişen hastalardaki mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Hojıs ve ark. (132), ABY ve rabdomiyolizi olan hastalarda, rabdomiyoliz olmayan ABY hastalarına göre, organ yetmezliği ve mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da ABY gelişenlerin mortalite oranı (%63) ABY gelişmeyenlerin mortalite oranından (%18,1) anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum hem ABY'nin mortaliteye katkısı olduğu hem de ABY olanlarda rabdomiyoliz etiyojisinin varlığının mortaliteye katkısı olduğunu göstermektedir.

Akut rabdomiyolize neden olan etiyojik faktörlerin farklılığı hastalarda ABY gelişme ve mortalite ihtimalini farklılaştırmaktadır. Melli ve ark. tarafından yapılan çalışmada Yasadışı uyuşturucu/alkol etiyojisi olan 163 hastanın 106'sında (%65) ABY gelişmiş ve 5'i (%3) ölmüştür, travma etiyojisi olan 42 hastanın 19'unda (%45,2) ABY gelişmiş, 1'inde (%2,4) ölüm gerçekleşmiştir (61). Wu ve ark. (133) tarafından yapılan çalışmada nöbet etiyojisi olan hastaların %86'sında, sepsis etiyojisi olanların %42,8'inde ABY gelişmiştir. Bizim çalışmamızda tanılar arasında ABY gelişme açısından anlamlı farklılık görülmüştür ve en fazla oranda zehirlenme, post CPR ve enfeksiyon etiyojilerinde ABY gelişmiştir. Bununla beraber yine çalışmamızda tanılar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmüştür ve en fazla oranda ölüm zehirlenme, postop ve post CPR etiyojilerinde ölüm gerçekleşmiştir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı nedenleri arasında tek merkezde yapılması ve geriye yönelik dosya incelemesi ile yapılması sayılabilir

Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen rabdomiyoliz olgularında en fazla travma (%36,2) ve enfeksiyon (%31,2) etiyojisinin olduğu görülmüştür. Hastaların %24,4'ünde ABY geliştiği görüldü. %37,6 sına eşlik eden kronik hastalık mevcuttu, bu hastalarda en fazla epilepsi (n: 35) ve serebral palsi (n: 32) hastalığı olduğu görüldü. Hastaların %29.1 i ex, %70.9 u taburcu olarak sonlandı. ABY gelişimi mortalite için en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır. Rabdomiyoliz tanısının hızlı bir şekilde konulması ve tedavisinin süratle yapılması, hastalarda ABY gibi önemli komplikasyonun gelişmesini önleyecektir ve bu da mortalitede azalmaya yardımcı olacaktır. Acil serviste veya başvuru sırasında erken riski belirlemek için hızlı ve invaziv olmayan bir araç olarak TİT kullanılabileceği düşünölmüştür.

5. KAYNAKLAR

1. Szugye HS. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatr Rev* 2020; 41(6): 265-275.
2. Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 725-731.
3. Watemberg N, Leshner RL, Armstrong BA, Lerman-Sagie T. Acute pediatric rhabdomyolysis. *J Child Neurol* 2000; 15: 222-227.
4. Rennie LM, Hallam NF, Beattie TF. Benign acute childhood myositis in an accident and emergency setting. *Emerg Med J* 2005; 22: 686-688.
5. Zafeiriou DI, Katzos G, Gombakis N, Kontopoulos EE, Tsantali C. Clinical features, laboratory findings and differential diagnosis of benign acute childhood myositis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1493-1494.
6. Noma S. Acute myositis associated with influenza. *Nippon Rinsho* 2006; 64(10): 1921-1923.
7. Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1): 7-18.
8. Tozzo C, Mazzearella V, Splendiani G. Acute renal failure caused by nontraumatic rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1997; 19: 439-442.
9. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol* 2020; 267(4): 877-82.
10. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 825.
11. Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem*. 2017; 50(12): 656-662.
12. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 821-858.
13. Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatric Nephrology* 2001; 16(12): 1072-1075.

14. Billis AG, Kastanakis S, Giamarellou H, Daikos GK. Acute renal failure after a meal of quail. *Lancet* 1971; 2: 702.
15. Fleischer R: Ueber eine neue Form von Haemoglobinurie beim Menschen. *Berl Klin Wochenschr* 1881; 18: 691-694.
16. Bywaters EG, Delory GE, Rimington C, Smiles J. Myohaemoglobin in the urine of air raid casualties with crushing injury. *Biochem J* 1941; 35: 1164–1168.
17. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Phys* 2002; 65: 907-912.
18. Fernandez WG, Hung O, Bruno GR, Galea S, Chiang WK. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 1–7.
19. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982; 61: 141–152.
20. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1553–1557.
21. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2119-2125.
22. Dell KM, Schulman SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 363–365.
23. Salcedo J, Blanco JR. Acute rhabdomyolysis by Q fever. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1999; 17: 250–251.
24. Hattori H, Torii S, Nagafuji H. Benign acute myositis associated with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr* 1992; 121: 748-749.
25. Minami K, Tamur A, Komori Y. Acute encephalopathy and rhabdomyolysis following rotavirus gastroenteritis. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 90-91.
26. Agyeman P, Duppenhaler A, Heininger U. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004; 32: 199-203.

27. Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. *N Am J MedSci* 2015; 7: 122-124.
28. Menegaux JC. Renal insufficiency in crush injuries of the muscles. Bywaters' crush syndrome. *J Chir* 1962; 83: 113–115.
29. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 2004; 20: 171-192.
30. Bocca G, van Moorselaar JA, Feitz WF, van der Staak FH, Monnens LA. Compartment syndrome, rhabdomyolysis and risk of acute renal failure as complications of the lithotomy position. *J Nephrol* 2002; 15: 183–185.
31. Celik A, Ergun O, Ozok G. Pediatric electrical injuries: a review of 38 consecutive patients. *J Pediatr Surg* 2004; 39(8): 1233-1237.
32. Schwengel D, Ludwig S. Rhabdomyolysis and myoglobinuria as manifestations of child abuse. *Pediatr Emerg Care* 1985; 1: 194-197.
33. Jolly BT, Talbot-Stern J. Rhabdomyolysis secondary to keyboard overuse: occupational hazard of the computer age. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 644-646.
34. Lai M-Y, Yang S-P, Chao Y, Lai MY, Yang SP, Chao Y, et al. Fever with acute renal failure due to body massage-induced rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 233-234.
35. Bonnor R, Siddiqui M, Ahuja TS. Rhabdomyolysis associated with near drowning. *Am J Med Sci* 1999; 318: 201-202.
36. Raifman MA, Berant M, Lenarsky C. Cold weather and rhabdomyolysis. *J Pediatr* 1978; 93: 970-971.
37. Fink E, Brandom BW, Torp KD. Heatstroke in the super-sized athlete. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 510-513.
38. Tietjen DP, Guzzi LM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure following the Army Physical Fitness Test. *Mil Med* 1989; 154: 23–25.
39. Kuipers H. Exercise-induced muscle damage. *Int J Sport Med* 1994; 15: 132–135.

40. Schiff HB, MacSearraigh ET, Kallmeyer JC. Myoglobinuria, rhabdomyolysis and marathon running. *Q J Med* 1978; 47: 463–472.
41. Hue V, Martinot A, Fourier C, Cremer R, Leteurtre S, Leclerc F. Acute rhabdomyolysis in the child. *Arch Pediatr* 1998; 5: 887–895.
42. Sinert R, Kohl L, Rainone T, Scalea T. Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emer Med* 1994; 23(6): 1301-1306.
43. Lin AC, Lin CM, Wang TL, Leu JG. Rhabdomyolysis in 119 students after repetitive exercise. *Br J Sports Med* 2005; 39(1): 3-5.
44. Loke J, MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca²⁺ release channels. *Am J Med* 1998; 104: 470–486.
45. Coco TJ, Klasner AE. Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 206-210.
46. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 352–358.
47. Goldman JA, Fishman AB, Lee JE, Johnson RJ. The role of cholesterol-lowering agents in drug-induced rhabdomyolysis and polymyositis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 358–359.
48. Seehusen DA, Asplund CA, Johnson DR, Horde KA. Primary evaluation and management of statin therapy complications. *South Med J* 2006; 99: 250–256
49. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585–2590.
50. Deighan CJ, Wong KM, McLaughlin KJ, Harden P. Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. *QJM* 2000; 93: 29–33.
51. Miller F, Friedman R, Tanenbaum J, Griffin A. Disseminated intravascular coagulation and acute myoglobinuric renal failure: a consequence of the serotonergic syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 277–279.

52. Heled Y, Bloom MS, Wu TJ, Stephens Q, Deuster PA. CK-MM and ACE genotypes and physiological prediction of the creatine kinase response to exercise. *J Appl Physiol* 2007; 103: 504–510.
53. Rivera MA, Dionne FT, Wolfarth B, Chagnon M, Simoneau JA, Perusse L, et al. () Muscle-specific creatine kinase gene polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 1444–1447.
54. Lucia A, Nogales-Gadea G, Perez M, Martin MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 568–577.
55. Burr ML, Roos JC, Ostor AJ. Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 639–647.
56. Gross M, Rotzer E, Kolle P, Mortier W, Reichmann H, Goebel HH, et al. A G468-T AMPD1 mutant allele contributes to the high incidence of myoadenylate deaminase deficiency in the Caucasian population. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 558–565.
57. Finsterer J, Stollberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Can J Cardiol* 2008; 24: 786–792.
58. Hoffman EP, Kunkel LM, Angelini C, Clarke A, Johnson M, Harris JB. Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. *Neurology* 1989; 39: 1011–1017.
59. Nielsen C, Mazzone P. Muscle pain after exercise. *Lancet* 1999; 353: 1062
60. De Keyser J, Smits J, Malfait R, Ebinger G. Rhabdomyolysis in hypokalaemic periodic paralysis: a clue to the mechanism that terminates the paralytic attack? *J Neurol* 1987; 234: 119–121.
61. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377-385.
62. Vandholder R, Sever MS, Ereke E. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553-1561.
63. Casteels K, Beckers D, Wouters C. Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2003; 41: 29-31.

64. Moller-Peterson J, Andersen PT, Hjorne N. Nontraumatic rhabdomyolysis during diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1986; 29: 229-234.
65. Singhal PC, Abramovici M, Ayer S. Determinants of rhabdomyolysis in the diabetic state. *Am J Nephrol* 1991; 11: 447-450.
66. Wang LM, Tsai ST, Ho LT. Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 26: 209-214.
67. Lichtstein DM, Arteaga RB. Rhabdomyolysis associated with hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2006; 332: 103-105.
68. Gonzalez D. Crush syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33: 34-41.
69. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 314-326.
70. Aktan G. Rabdomiyoliz. 5. Ulusal Nöromuskuler Hastalıklar Kongresi. 24-26 Eylül Samsun (çevrimiçi)/ Türkiye.
71. Olerud JE, Homer LD, Carroll HW. Incidence of acute exertional rhabdomyolysis. Serum myoglobin and enzyme levels as indicators of muscle injury. *Arch Intern Med* 1976; 136: 692-697.
72. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 581-587.
73. Paletta CE, Lynch R, Knutsen AP. Rhabdomyolysis and lower extremity compartment syndrome due to influenza B virus. *Ann Plast Surg* 1993; 30: 272-273.
74. Ruff RL, Secrist D. Viral studies in benign acute childhood myositis. *Arch Neurol* 1982; 39: 261-263.
75. Gamboa ET, Eastwood AB, Hays AP. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology*. 1979; 29: 1323-1335.
76. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97: 89-94.

77. Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Licht DJ. Management of common neurologic symptoms in pediatric palliative care: seizures, agitation, and spasticity. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54: 709–733.
78. Rasmussen LA, Grégoire MC. Challenging neurological symptoms in paediatric palliative care: An approach to symptom evaluation and management in children with neurological impairment. *Paediatr Child Health* 2015; 20: 159–65.
79. Slater T, Hughes G, Lumsden DE, Laddie J. Management of dystonia in paediatric palliative care. *Archives of Disease in Childhood* 2019; 104(1): 102-103.
80. Eneas JF, Schoenfeld PY, Humphreys MH. The effect of infusion of mannitol/sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Int Med* 1979; 139: 801–805.
81. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004; 56: 1191–1196.
82. Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2004; 188: 801–806.
83. Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989; 60: 619–629.
84. Schenk MR, Beck DH, Nolte M, Kox WJ. Continuous veno-venous hemofiltration for the immediate management of massive rhabdomyolysis after fulminant malignant hyperthermia in a bodybuilder. *Anesthesiology* 2001; 94: 1139–1141.
85. Voermans NC, van Engelen BG, Kluijtmans LA, Stikkelbroeck NM, Hermus AR. Rhabdomyolysis caused by an inherited metabolic disease: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Med* 2006; 119: 176–179.
86. Cox GF, Souri M, Aoyama T, Rockenmacher S, Varvogli L, Rohr F, et al. Reversal of severe hypertrophic cardiomyopathy and excellent neuropsychologic outcome in very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1998; 133: 247–253.
87. Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, Roe DS, Wallace M, Garritson BK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. *Neurology* 2008; 71: 260–226.

88. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *The Journal of Medicine* 2009; 67: 272-283.
89. Onur Ö, Güneysel Ö, Eroğlu S, Denizbaşı A, Ünlüer E. Rabdomiyolize bağlı gelişen akut tubuler nekrozda kas kitlesinin önemi: Olgu sunumu. *Marmara Medical Journal* 2006; 19(1): 30-2.
90. Park Y, Song JY, Kim SY, Kim SH. Clinical characteristics of rhabdomyolysis in children: single center experience. *Child Kidn Dis* 2018; 22(2): 52-57.
91. Yao Z, Yuan P, Hong S, Li M, Jiang L. Clinical features of acute rhabdomyolysis in 55 pediatric patients. *Front Pedia* 2020; 8: 1-7.
92. Yalçınkaya A, Tekgüç H, Dursun O. Kritik Hasta Çocuklarda Rabdomiyoliz CAYD 2014; 1(2): 61-64.
93. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis following electrical injury. *Semin Neurol* 1995; 15: 329-34.
94. Jones RN. Crush syndrome in a Cornish tin mine. *Injury* 1984; 15: 282-83.
95. Bentley G, Jeffereys T. The crush syndrome in coal miners. *J Bone Joint Surg Br* 1968; 50: 588-594.
96. Knottenbelt JD. Traumatic rhabdomyolysis from severe beating-experience of volume diuresis in 200 patients. *J Trauma* 1994; 37: 214-19.
97. Friman G, Ilback NG, Beisel WR. Effects of *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* and *Francisella tularensis* infections on oxidative, glycolytic and lysosomal enzyme activity in red and white skeletal muscle in the rat. *Scand J Infect Dis* 1984; 16: 111-119.
98. Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, Echeverria L, Garcia A, Vallejo M. Rhabdomyolysis of infectious and non-infectious causes. *South Med J* 2002; 95: 542-4.
99. Brncic N, Viskovic I, Sasso A, Kraus I, Zamolo G. *Salmonella* infection associated acute rhabdomyolysis. Some pathogenic considerations. *Arch Med Res* 2002; 33: 313-315.

100. Tippet, Emma; CLARK, Ronald. Benign acute childhood myositis following human parainfluenza virus type-1 infection. *Emergency Medicine Australasia*, 2013; 25.3: 248-251.
101. Sangeeta J, Kolber, MR. A stiff-legged gait: benign acute childhood myositis. *CMAJ* 2009; 181(10): 711-713.
102. Middleton P, Alexander R, Szymanski M. Severe myositis during recovery from influenza. *The Lancet* 1970, 296.7672: 533-535.
103. Koçer M, Karakısa H, Avcı A, Satar S. Rabdomiyoliz. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4): 586-607.
104. Betten DP, Richardson WH, Tong TC, et al. Massive honey bee envenomationYinduced rhabdomyolysis in an adolescent. *Pediatrics* 2006; 117: 231-235.
105. Bush SP, Jansen PW. Severe rattlesnake envenomation with anaphylaxis and rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 845-848.
106. Elbahlawan LM, Stidham GL, Bugnitz MC, et al. Severe systemic reaction to *Loxosceles reclusa* spider bites in a pediatric population. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21: 177-180.
107. Ersoy S, Yılmaz F, Sönmez BM, Kara AY, Güçlü A. A Case of Acute Myocarditis and Rhabdomyolysis after a Scorpion Sting. *J Emer Med Case Rep* 2017; 8(1): 10-12.
108. Mohanty V, Dhar M, Panda PK, Walia R. Two case reports of deadly Himalayan bites with tertiary level care: A snake and a possible scorpion. *Int J Crit İllness and İnj Sci* 2019; 9(2): 96-102.
109. van den Bosch A, Van der Klooster JM, Zuidgeest DM, Ouwendijk R, Dees A. Severe hypokalaemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice. *Neth J Med* 2005; 63: 146-148.
110. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, Thompson PD. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol* 2006; 98: 705Y706.

111. Grotegut CA, Dandolu V, Katari S, Whiteman VE, Geifman-Holtzman O, Teitelman M. Baking soda pica: a case of hypokalemic metabolic alkalosis and rhabdomyolysis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 484Y486.
112. Hojs R, Sinkovič A, Hojs-Fabjan T. Rhabdomyolysis and acute renal failure following cardioversion and cardiopulmonary resuscitation. *Renal Failure* 1995; 17(6): 765-768.
113. Minor RL, Chandran PK, Williams CL. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure following cardioversion and CPR for acute MI. *Chest* 1990; 97(2): 485-486.
114. Cavusoglu Y, Entok E, Gorenk B, Kudaiberdieva G, Unalir A, Goktekin O, et al. Reversible myoglobinuric renal failure following rhabdomyolysis as a rare complication of cardioversion. *Pacing and Clin Electrophysiol* 2003; 26: 645-646.
115. Gupta S, Thallapally VK, Thirumalareddy J. Rhabdomyolysis Causing Renal Failure Following Cardiopulmonary Resuscitation, Cardioversion, and Myocardial Infarction: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 2021; 13(1): 1-4.
116. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(6): 637-41.
117. Turan MN, Dursun H, Ağan FZ, Karacaoğlu AG. Akut Böbrek Hasarının Nadir Bir Nedeni; Epileptik Nöbete Bağlı Rabdomiyoliz A Rare Cause of Acute Kidney Injury; Rhabdomyolysis due to Epileptic Seizure. *Turk Neph Dial Transpl* 2016; 25(1): 60-61.
118. Harrelson GL, Fincher AL, Robinson JB. Acute exertional rhabdomyolysis and its relationship to sickle cell trait. *J Athl Train* 1995; 4: 309-312.
119. Gagliano M, Corona D, Giuffrida G. Low-intensity body building exercise induced rhabdomyolysis: a case report. *Cases J* 2009; 2: 7.
120. Paret G, Tirosh R, Ben-Zeev B, Vardi A, Brandt N, Barzilay Z. Rhabdomyolysis due to hereditary torsion dystonia. *Pedia Neurol* 1995; 13(1): 83-84.
121. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 757–767.

122. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis. *Eur J Int Med* 2007; 18: 90-100.
123. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest* 2013; 144: 1058-1065.
124. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. *Crit Care* 2005; 9: 158-169.
125. Kuok CI, Chan WKY. Acute kidney injury in pediatric non-traumatic rhabdomyolysis. *Pediatric Nephrology* 2021; 36: 3251–3257.
126. Gunal AI, Celiker H, Dogukan A, Ozalp G, Kirciman E, Simsekli H, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7): 1862-1867.
127. Brinley A, Chakravarthy B, Kiester D, Hoonpongsimanont W, McCoy CE, Lotfipour S. Compartment Syndrome with Rhabdomyolysis in a Marathon Runner. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2018; 2(3): 197-199.
128. Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Głowska F. Assessment of the Risk of Rhabdomyolysis and Myopathy During Concomitant Treatment with Ticagrelor and Statins. *Drugs* 2018; 78(11): 1105-1112.
129. Rodríguez E, Soler MJ, Rap O, Barrios C, Orfila MA, Pascual J. Risk factors for acute kidney injury in severe rhabdomyolysis. *PLoS One* 2013; 8: e82992.
130. Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, Chawla LS. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 476–483.
131. Meijer AR, Fikkers BG, De Keijzer MH, Van Engelen BG, Drenth JPH. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1121–1125.
132. Hojris R, Ekart R, Sinkovic A, Hojris-Fabjan T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care unit. *Ren Fail* 1999; 21: 675–684.
135. Wu CT, Huang JL, Lin JJ, Hsia SH. Factors associated with nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure of children in Taiwan population. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 657–660.

- 136.** Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics*. 2006; 118(5): 2119-25.
- 137.** Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1): 7-18.
- 138.** Szugye HS. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatr Rev* 2020; 41(6): 265-275

