

Rabdomiyoliz

Prof. Dr. Halit am
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

Rabdomiyoliz iskelet kasının travma veya travma dışı nedenlerle hasarı sonucu kas hücresi içeriklerinin sarkolemmadan geçerek dolaşım sistemine karışması ile ortaya çıkan klinik ve biyokimyasal değişikliklerle kendini gösteren ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek özellikte klinik sergileyebilen bir sendromdur.

Kas hücresinden dolaşıma katılan hücre içerikleri başlıca; kreatinin kinaz (CK), glutamik oksalasetik transaminaz, laktat dehidrogenaz (LDH), aldolaz, hem pigment miyoglobin, potasyum, posfat, purinler dir.

Rabdomiyoliz geniş bir hastalık serisi(enfeksiyon, kolajen hastalıklar), travmalar, ilaçlar ve toksinlerle ilişkili olarak ortaya çıkabilir.

Rabdomiyoliz olgularında CK nın yüksekliği asemptomatik olabildiği gibi, yüksek seviyelerdeki CK, miyoglobüri ve akut renal yetersizlikle ilişkili olarak yaşamı tehdit eden klinik özellikte olabilir.

Rabdomiyoliz olgusu ilk defa 1881 de Almanyada tanımlanmış, tıp literatürüne geçen ilk bildiri 1916 da Almanyada birinci dünya savaşı bitiminde rapor edilmiştir.

Rabdomiyoliz sendromu ise 1944 de ikinci dünya savaşı sırasında bombardıman sonucu yaralanan olgularda Bywaters ve Beal tarafından tanımlanmıştır.

FİZYOPATOLOJİ

Normal miyosit ler (cizgili kas fibrillerini) kaplayan ince bir membran olan sarkolemmada sellüler elektrokimyasal gradientleri regüle eden birkaç sayıda pompalar mevcuttur. İntersellüler Na konsantrasyonu, sarkolemma daki Na/K-ATPase pompaları ile normal olarak 10 meq/L değerlerinde idame ettirilir.

Na/K-ATPase pompaları hücre içi sodyumu aktif olarak hücre dışına transport ederler. Sonuç olarak hücre içi, hücre dışından daha negatif olarak şarj edilir, çünkü pozitif şarj hücre içinden hücre dışına memranı geçerek transport edilmektedir.

Gradient ayrı iyon Exchange kanalı vasıtasıyla Calsiyum değişimini sağlayarak sodyumu hücre içine çeker. Bununla birlikte düşük hücre içi Ca değerlerinde; aktif kalsiyum exchange

pompaları(Ca ATPase pompaları) vasıtasıyla kalsiyumun sarkoplasmik retikulum ve mitokondrilerin içine girişı sağlanarak normal değeri idame ettirilir.

Yukardaki işlemler; gerekli enerji kaynağı olarak ATP ye bağımlıdır.

ATP nin azalması, Na/K-ATP ve Ca-ATP pompalarında disfonksiyon oluşturarak hücre enerji (ATP) üretimi azalır ve plasma membran fonksiyonların bozulması sonucu Na iyonlarına hücrel permeabilite artar.

Sodyumun sitoplazmada birikimi; hücre içi kalsiyumun (Ca) artmasına neden olur (normal olarak hücre içi Ca, hücre dışı Ca değerlerinden çok daha düşüktür).

Aşırı hücre içi kalsiyumun hücre içi proteolitik enzim aktivitelerini artırması sonucu kas hücreleri yıkılır. Dejenere olan kas hücrelerinden; fazla miktarlarda potasyum, aldolase, fosfat, miyoglobin, kreatin kinaz(CK), laktat dhidrogenaz (LDH), aspartat transaminaz ve urat hücre içinden sızarak dolaşıma katılır.

Rabdomiyoliz-Miyoglobinüri ilişkisi

Miyoglobin plazma konsantrasyonları normalde çok düşüktür (0- 0.003 mg/dl).

İskelet kasının 100 gm dan daha fazla hasarında dolaşımdaki miyoglobin miktarı plazmanın protein bağlama kapasitesini aşarak miyoglobin glomerül filtratta presipite olabilir. Miyoglobin böbrek eşiğı 0.5-1.5 mg/dl dir, 100gm lık kas hasarında bu eşik değeri aşılr ve miyoglobin glomerullerde presipite olabilir.

İdrarda renk değışikliğinin olabilmesi için serum miyoglobin değeri 100mg/dl üzerine olamsı gerekir.

Aşırı miyoglobin; renal tubuler obstrüksiyon, direkt nefrotoksik etkisiyle akut böbrek yetersizliğine(ABY) neden olabilir.

ETYOLOJİ

İlaçlar ve toksinler:

- Etanol, methanol, etilen glikol, eroin, metadon, barbiturat, kokain, amfetamin, ekstasi, benzodiazepin siklik antidepresanlar, propofol , salisilatlar , paralitık ajanlar , kortikosteroidler, statinler ve tolueen gibi ilaçlar rabdomiyolize neden olabilirler.
- **Alkol** :İmmobilizasyon, direkt toksik etki, hipokalemi, hipofosfatemi ile rabdomiyolizi indükler.
- **Kokain**: vasospazm(muskuler iskemi), konvulsiyon, hiperpreksi, kas kompresyonlu koma, direkt miyofibriler hasar.

- **Benzodiazepinler:** MSS depresyonu sonucu immobilizasyon, kas kompresyonu sonucu muskuler yıkım ve hipoksiye neden olurlar.
- **Toksinler;** karbon monoksit entoksikasyonu, yılan sokması, örümcek , yaygın arı sokmaları.
- CO hemoglobine bağlanarak karboksihemoglobin oluşturur ve O2 nin hemoglobine bağlanmasını önleyerek muskuler hipoksiye ve rabdomiyolize neden olurlar.

Travma

- **Künt travma** (Fiziksel veya otomobilin ani fren yapması sonucu).
- **Ezilme hasarları** (Crush hasarı)(kas kitlesinin akut kompresyonu).
 - o Zelzele,
 - o Bombalama, bina enkazı altında kalarak ezilme.
 - o Ağır cisimler altında kalarak ezilme, maden kazaları
 - o Tren kazaları, motorlu araç kazaları
- **Yüksek voltajlı elektrik çarpmaları**(direkt miyofibriler hasar ile rabdomiyoliz).
- **Üçüncü derece yanıklar** (direkt miyofibriler hasar ile rabdomiyoliz).

Aşırı muskuler aktivite, eksersiz

Aşırı sıcak ortam , yüksek ateş, hipertermi ve aşırı soğuğa maruz kalma

Aşırı ısı kas hasarının nedeni olabileceği gibi, kas hasarına da neden olabilir.

İnsan vücudu maksimum olarak 42 C ılık vücut ısısını ; 45 dk ile 8 saat dk kadar tolere edebilir.

Kas iskemisi

Lokalize ve generalize olarak oluşabilir.

a) Uzamış hareketsizlik

b) Enfeksiyonlar:

Enfeksiyon kaynaklı rabdomiyoliz doku hipoksisi sonucu oluşmaktadır (sepsis, hipoksi, dehidratasyon, elektrolit dedngesizliği, asidoz, hipopotasemi)

Bakteriyal: lejyonella türleri, Salmonellalar, Streptokok türleri, Stafilokok aureus, Leptospiralar, Mikoplazmalar, E.Koli.

Virüsler: İnfluenza tip A, İnfluenza tip B, HİV, coxsackie virüsler, EBV, CMV, HSV, varisella-zoster virüs, West Nile virüs.

Elektrolit ve endokrin bozulukları:

Hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatem.

Hipotiroidi, hipertiroidi, diabetik ketoasidoz, non-ketotik hiper osmoler diabetik koma.

Kalıtsal bozukluklar

Glikogenolitik(neogenik) enzim yetersizlikleri.

Lipid metabolizma bozuklukları

Diğer genetik bozukluklar

Bağ dokusu hastalıkları

Dermatomyosit,
Polimiyosit ve
Sjögren's senromu

KLİNİK ÖZELLİKLER

Rabdomiyolizli olguların %50 sinde klinik bulgular belirsiz veya hiç olmayabilir
Klinik belirtiler; muskuler hasarın şiddetine ve genişliğine göre subklinik veya şiddetli olarak
değişkenlik gösterebilir.Çay veya kola rengi idrar rabdomiyolizin klasik bir belirtisidir.

Esas ana şikayet; kas guruplarını tutan fonksiyon kaybı ve güç kaybı ile birlikte kas
hassasiyeti, şişliği, sertliği ve kramplar olabilir. Kas şişliği hasta İV sıvı tedavisi ile rehidrate
edilene kadar belirgin olmayabilir.Paralizi veya şiddetli güç kaybı; yaygın muskuler nekroz ve hipo
veya kiperkalemi nedeniyle ortaya çıkabilir .

Nonspesifik sistemik semptomlar: kırıklık hissi, ateş, karın ağrısı, bulantı ve kusma ile
kendini gösterebilir.

Nadir olarak; üre veya altta yatan etyoloji (toksin, infeksiyon, elektrolit bozuklukları, ilaç
ve travma) ilişkili sekonder bilinç değişiklikleri görülebilir.Komatöz hastalarda gelişen ektremite
şişlikleri rabdomiyoliz belirtisi olabilir.

Rabdomiyoliz labratuar testler sırasında rastlantısal bir bulgu olarak da karşımıza
çıkabilir, altta yatan neden araştırılmalıdır.

LABORATUAR ARAŞTIRMALAR

Rabdomiyolizin kesin tanısı : serum CK ve idrar miyoglobini gibi laboratuar testlerle yapılmalıdır.
Ek olarak, iskelet kası biyopsisi tanıyı teyit etmek için kullanılabilir.

Serum kreatin kinas(CK):

CK-MM subtipi kas hasarını gösteren en sensitif indikatördür. CK; kas hasarından 2-12
saat sonra yükselmeye başlar ve 1. ila 3. günde pik yapar, 3. günden sonra düşmeye başlar ,ve
bir önceki gün değerinin %40 na düşer.

Yüksek CK değerlerinin düşmemesi ve sürekliliği, devam eden kas hasarını veya
“**kompartment sendromunun**” geliştiğini yansıtır.

Kalp veya beyin hastalığının yokluğunda, serum CK değerinin normalin beş katı (1000
U/L) kadar olması rabdomiyoliz tanısı için kriter olarak kabul edilmektedir.

CK yüksekliği; renal yetersizliği neden olabilecek hastalığın şiddeti ile korelasyon
göstermemektedir

Serum ve idrar miyoglobini:

Miyoglobin seviyeleri ve miyoglobinüri rabdomiyoliz tanısında güvenilir olmasına rağmen , spesifitesi ve sensitivitesi birçok faktörlerle etkilenmektedir.

- a) Serum miyoglobini CK dan önce yükselir ve CK dan evvel düşer (1-6 saate)
- b) Miyoglobinüri görülemiyebilir veya rabdomiyolizden önce düzelir.
- c) Miyoglobin idrarda stik testlerle(orthotolidine) tanımlandığında, idrarda hemoglobin varlığında, globin frakmentide aynı reaksiyonu verdiğiinden yalancı pozitif çıkacabilecektir.
- d) Miyoglobinin idrarda varlığının saptanmasında radyoimmunoassay en spesifik ve sensitiv testtir. Bu test her yerde uygulanır değildir ve neticesi 24 saat sonra çıkmaktadır.

Carbonic anhydrase (CA) III

Rabdomiyolizde yükselmiş Carbonic anhydrase (CA) III seviyeleri görülmektedir. Carbonic anhydrase (CA) III spesifik marker olarak miyoglobin ve CK dan daha spesifiktir. Miyokardiyal hücrelerde bulunmaz. Radioimmunoassay ile ölçülür. sonuç ların çıkması uzun sürer ve cost-efektif değildir.

Kas biyopsisi

Gerekli olmayıp, rabdomiyoliz tanısını teyid etmek için kullanılabilir. Histopatolojik bulgular: İnflamatuar hücrelerin yokluğu ile hücre nukleusunun ve muskuler striaların kaybı ile karakterizedir.

Altta yatan nedenlerin araştırılması:

Dikkatli olarak hikayenin alınması ve fizik muayene rabdomiyolizin altında yatan etyolojiyi ve tanısal olarak en uygun işlemleri sağlayabilir.

- a) Toksikolojik tarama
- b) Serolojik çalışmalar, kültür
- c) Kan biyokimyası (hiponatremi, hipernatremi, hipotasemi,)
- d) Endokrin tetkikler (TSH, T3, T4)(hipotiroidi, hipertiroidi)
- e) Genetik analizler, kas biyopsisi, ön kol iskemik testi
- f) Cafeine Halothan Contracture Test (CHCT)(Malign hipertermi)
- g) MRI

Diğer tetkikler:

Kan gazları (asidoz- Baz dengesi, hipoksi). EKG (hiperkalemi ilişkili kardiyak aritmi varlığı). Tam kan sayımı, kan kimyası, hidroksibütirik aminotransferaz, PT, aPTT, aldolas, LDH, ve diğer yararlı testler

MRI. rabdomiyoliz lokalizasyonunu tespit etmede ve tedavi opsiyonu olarak fasyotomi uygulanacağında yararlı. MRI; kas tutulumunun araştırılmasında CT den ve USG den daha sensitiv dir.

Laboratuar araştırmalarda: hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi, metabolik asidoz, kas enzimlerinin (LDH, aldolas, karbonik anhydras III ve aminotransferaz) artışı görülebilir. Normal alanin aminotransferaz ile birlikte artmış aspartat aminotransferaz rabdomiyoliz oluşumunu gösterir.

Hiperkalsemi, rabdomiyolizde Akut böbrek yetemezliğinin iyileşme döneminde gözlenebilir; kaslarda birikmiş Ca un dolaşıma mobilisasyonu ve sekonder hiperparatiroidi nedeniyle.

Troponin vakaların %50 sinde yüksektir; %50 nin %58 i gerçek pozitif, %33 fals pozitif, %9 tayin edilemeyen nedenlerle yüksek çıkar.

Prerenal azotemi yokluğunda, rabdomiyoliz olgularında kreatinin değerleri artmıştır, üre / kreatinin oranı değerleri azalmıştır (hasarlı kas hücrelerinden kreatinin salınımı ve kreatinine spontan gelişmiş hidrasyon nedeniyle).

KOMPLİKASYONLAR

Rabdomiyoliz komplikasyonları:

- a) Hipovolemi
- b) Elektrolit bozuklukları- Metabolik asidoz- Aritmiler ve kardiyak arest
- c) Kompartman sendromu
- d) Dissemine intravaskuler koagulasyon
- e) Hepatik disfonksiyon
- f) Akut renal yetersizlik

a) Hipovolemi

İnflamasyon ile birlikte nekroz sıvının nekrotik kas dokusuna sızmasına ve önemli miktarlarda sıvının ekstremitelerde birikmesine neden olur(her ekstremitede 10 lt den fazla).

Ekstra sellüler sıvının sızıntısı üçüncü boşluğu oluşturarak, intravaskuler efektif kan volumünün azalmasına ve hipovolemi ve hemodinamik şok oluşturur.

b) Elektrolit bozuklukları- Metabolik asidoz - Kardiyak aritmiler ve kardiyak arest

Hiperpotasemi: Plazma potasyum seviyelerinin 5 mEq/l den yüksek olması hiperpotasemi olarak tanımlanır. Hiperpotasemi; şiddetli kardiyak aritmi ve kardiyak areste neden olabilir. Muskuler kitledeki 100 gm ılık muskuler nekroz, potasyum seviyesini 1mEq/L artırır.

Rabdomiyolizde, özellikle asidemi ve oligüri varlığında en karakteristik elektrolit bozukluğu hiperpotasemi dir.

Hiperpotasemi beraberindeki metabolik asidoz ve hipokalsemi; hiperpotaseminin kardiyak toksisitesini artırarak, malign kardiyak aritmi de predispozisyon oluşturabilirler.

Potasyum < 6 mEq/L değerleri genellikle aseptomatikdir,

Potasyum > 6mEq/L değerleri acil olarak tedavi gerektirir.

Hiperpotaseminin EKG bulguları: T dalgasında pik oluşumu, QT aralığının azalmasıdır, Şiddetli hiperpotasemi EKG bulguları; düşük P dalgası, QRS aralığının genişlemesi ve ventriküler aritmidir .

Hipokalsemi: Ca'un yıkılan kas dokusu hücrelerinde birikimi ve renal iskemi sonucu 1.25 (OH)2 D3 sentezinin azalmasıyla Ca hemostazının bozulması sonucu oluşur. Hiperpotaseminin kardiyak toksisitesini artırır. Rabdomiyoliz sürecinde fazla kalsiyum içeren hücrelerin yıkımıyla açığa çıkan Ca nedeniyle hiperkalsemi gelişebilir.

Metabolik asidoz: Dolaşıma salınan fazla miktarlardaki sülfür içeren proteinler hidrojen ve sülfür yüküne yol açarak renal eksratar mekanizmayı bozarak anyon açıklı asidoza neden olular.

Asidoz'un diğer nedenleri ise; iskemi sonrası oluşan laktik asidoz ve üremik asidoz dur.

Metabolik asidoz hiperpotasemiye ağırla eder.

c) **Kompartman Sendromu**

Rabdomiyoliz olgularında nadir rastlanmayan bir klinik bulgudur. Kompartıman sendromu sıklıkla ekstremite kompartımanlarında (üst kol; biceps-brachialis, triceps, alt kol; elbileği-parmak fleksör-ekstansör kasları, gluteal bölgede üç kompartıman, baldır ön-arka ve bacak adalelerinde ki dört kompartıman) gelişir

*Kompartıman sendromunun klinik semptomları: **solukluk, ağrı, o ekstremitedeki nabız zayıflığı veya alınamaması ve motor ve duyu kayıplarını içerir.***

İskelet kaslarının çoğu; faysa, kemikler, ve diğer yapılarla oluşmuş infleksibil kompartımanlar ihtiva ettikleri için belli bir kompiyansa sahiptirler.

Rabdomiyoliz sırasında kas hücrelerinin hasarı ve hücre içinde biriken aşırı Ca ve Na un ekstrasellüler sıvıyı hücre içine çekmesi sonucu oluşan intramuskuler ödem kas içi basıncı artırması ve kas içi perfuzyonunu bozması sonucu oluşan iskemi, kapiler permeabiliteyi bozarak var olan ödemin daha da artışına neden olur. İskemik ve ödemli kas dokusu kompartıman içi basıncı daha da artırarak iskemik döngüyü devam ettirir.

Yüksek kompartıman içi basıncı kas dokusunda ilave hasarlar ve nekroz oluşturur.

Kaslarda daha sonra oluşan hasarlar kendini yüksek CK seviyelerinin devam etmesi ya da ilk etkilenmeden 48-72 saat sonra CK seviyelerinin tekrar yükselmesi ile **ikinci dalga fenomeni** olarak kendini gösterir.

Kas dokusundaki uzamış iskemi ve infarktüs, kaslarda fibröz dokunun artışına ve şiddetli kontraktürlere (**Volkman's contracture**) neden olabilir.

Kas içi basıncının ölçümü fasyotomi kararında bize yardımcı olacak objektif bir parametredir. Hipotansif olmayan kişilerde İM basınç > 50mmHg veya İM basınç 30-50 mmHg ise maksimum 6 saat sonra bile azalma eēilimi göstermez.

Crush Sendromu; Rabdomiyoliz olgularında Crush sendromu gelişim sıklıēı %2 ila 5 dir. Crush sendromlu olguların yaklaşık %50 sinde ABY gelişmekte ve bunların yaklaşık %50 sinde diyaliz gerekmektedir.

1999 Marmara depremindeki 639 Crush sendromlu olgunun 477 sine diyaliz uygulanmıştır.

d) Disemine intravaskular koagulosyon (DİC)

Disemine intravaskular koagulosyon (DİC) rabdomiyolizi komplike edebilir ve hemorajik komplikasyonlar oluşturabilir. Hasarlı kas dokusunda yıkılan kas hücrelerinden salınan protrombotik maddeler (**tromboplastin**), DİC kaskadını tetikleyerek renal parenkim içinde multibil mikrotromus oluşmasına neden olarak renal iskemiye başlatırlar.

e) Hepatik disfonksiyon

Rabdomiyolizli hastaların %25 inde ortaya çıkar.

Hasarlı kas dokusunda salınan Proteazın hepatik inflamasyonla işikisi sonucu oluşabilir.

f) Akut Böbrek yetersizliēi

Renal hasara neden olan mekanizmalar:

Renal vazokonstriksiyon ve iskemi

Muskuler doku nekrozunun 3.c boşluk yaratması ve fazla miktarlardaki damar içi sıvının bu boşluklarda birikmesi sonucu hipovolemi oluşur.

Hipovolemi ; sempatik sistem, renin-anjiotensin ve aldosteron sistemini aktive ederek ve vazokonstriktif moleküllerin (endotelin I, vazopresin) retimini artırıarak ve vazodilatatör prostaglandin üretimini inhibe ederek renal vasküler vazokonstriksiyona neden olarak, renal iskemiye zemin hazırlarlar

Kas hasarının endotoksin ve sitokinlerin sistemik dolaşıma salınımını provake etmesi ve yıkıma uērayan nitrik oksid salınımının azalması; böbrek damar yataklarında vazokonstriksiyonu artırarak renal iskemiye neden olurlar.

Renal iskemi sonucu renal tubuler hücrelerin oksijenasyonunun azalması ; ATP üretiminin azalmasına neden olması sonucu tubuler hücre yıkımı, akut tubuler nekroza ve ABY gelişimine zemin hazırlar.

Miyogloblin silendirlerin oluşumu

Renal iskemi sonucu ATP üretiminin azalmasıyla birlikte epitelyal hücre nekrozu oluşması tubuler lumende ölü hücre birikimini artırır. Bunu takiben preürin deki artmış miyogloblin konsantrasyonu asidik pH ortamında distal tubuler lumen içinde miyogloblin silendirlerini oluştururlar.

Artmış Miyogloblin konsantrasyonlarının lumen içinde silendir oluşturması sonucu distal tubuluslarda oluşan obstrüksiyon basıncın artışına ve dolayısıyla glomerüler filtrasyonunun azalmasına, nekrotik epitelyal hücrelerin, ve proteinlerinin birikiminin artmasına ve silendir oluşumuna katkıda bulunur.

Miyogloblinin renal hücrelere direkt sitotoksik etkisi

Artmış miyogloblin konsantrasyonlarının proksimal tubulularda reabsorbsiyonu sonucu, endositlerde miyogloblinin yıkımından açığa çıkan protein, hem ve demir idrar pH <5.6 altında tubuler hücrelerde aşırı serbest demir yüküne neden olur.

Aşırı oksidatif demir ; serbest oksijen radikallerin salınımına neden olarak, tubulus hücrelerinin sitoplazmalarında oksidatif stres oluşturarak lipidleri, proteinleri ve DNA larını peroksidasyona uğratarak akut tubuler nekroz oluştururlar.

Hem; başlı başına oksidatif stres oluşturarak bu kaskadı destekler. Hem 'in indüklediği superoksid anyon, hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen radikallerinin oksidan hasarı, veya hidroksil radikallerin renal dokuya direkt oksidatif hasarı sonucu renal yetmezliğe neden olur.

Azalan ATP üretimi de miyogloblinin toksik etkisine zemin hazırlar, kolaylaştırır.

Diğer mekanizmalar:

Hiperürisemi ;kanda ve idrardaki asidik pH, hiperürisemi ürik asit kristallerinin distal tubulusların lumeninde birikimine neden olarak tubuler yoğunluğu artırır.

Dissemine intravasküler koagulopati(DİC); Ölen kas hücrelerinden salınan tromboplastin DİC kaskadını tetikleyerek renal parenkim içinde multibil mikrotromus oluşmasına neden olarak renal iskemiye başlatırlar.

İyi tedavi edilmeyen rabdomiyoliz olgularında 3-7 içinde ABY gelişebilir. Travmatik rabdomiyoliz li ve ABY liği gelişmiş olgulardaki mortalite oranı (%59) , ABY gelişmemiş olgulardaki mortalite oranından (%22) daha fazladır.

ABY rabdomiyoliz olgularının %33 ünde gelişmektedir. ABY rabdomiyolizi takip eden günlerde(3-7) en ciddi komplikasyonlardan birisidir. Hipovolemi, asidoz, asidüri, tubuler obstrüksiyon(asidik idrar varlığında miyogloblin ve ürik asit çökerek ve obstrüktif silendirler oluştururlar). Miyogloblinin nefrotoksik etkisi sonucu akut tubuler nekroz(ATN)(idrar pH<5.6) oluşur. Hipovolemi ve asidik idrar yokluğunda miyogloblinin nefrotoksik etkisi azalır.

Rabdomiyolizde ABY nin prediktif parametreleri: CK, kreatinin, potasyum, Ca ve idrarda miyoglobin seviyeleri dir. Tek bir parametre tayin edilmemiştir.

1999 Marmara depremindeki 639 Crush sendromlu nefrolojik problemleri olan ve diyaliz gereken 477 olgunun laboratuvar özellikleri başlıca: Oligüri (idrara <400ml/Gün), BUN> 40 mEq/dL, serum kreatinin > 2.0 mg/dl, ürik asit > 8 mg/dl, potasyum > 6 mEq/dL, fosfor >8mg/dl, ve kalsiyum< 8mg/dl olarak değerlendirilmiştir.

YÖNETİM

I)Genel önlemler

II) Hipovolemi ve ABY nin önlenmesi

Sıvı replasmanı

İdrar alkalinizasyonu,

Diürez'in sağlanması,

Nefrotoksisite önlemi

III) Metabolik asidoz ve elektrolit bozukluklarının ve DIC yönetimi

Hiperkalemi

Metabolik asidoz

Hipokalsemi

Hiperfosfatemi

IV) Kas hasarı yapan irreversibil nedenlerin tedavisi

V) Diyaliz

VI) Kompartıman sendromu yönetimi

I)Genel önlemler

ABCDE - İleri travma yaşam desteği.

A - Hava yolu ve sipinal bütünlüğün sağlanması,

B - Solunum, oksijenisasyon ve ventilasyonun sağlanması,

C - Hemodinamiğin ve kanamanın kontrolünün sağlanması,

D - Nörolojik durum ve etkilenmenin değerlendirilmesi,

E - Çevre faktörleri ve etkilenmenin eliminasyonu

- Fraktürlerin varlığında immobilisasyonun sağlanması.

- Turnike kullanımından kaçınılmalıdır.

II) Hipovolemi ve Akut böbrek yetmezliğinin önlenmesi

A- Hastane öncesi bakım

Hipovoleminin her zaman olması nedeniyle hasarın olduğu bölgede, imkan olduğunda çıkarılmadan önce İV İzotonik sıvı tedavisine başlanmalıdır. Potasyum veya laktatlı sıvılar kullanılmamalıdır(rabdomiyoliz ilişkili hiperkalemi ve laktik asidoz nedeniyle).

İnisiyal olarak 1.5 litre/saat İzotonik sıvının (%0.9 NaCl solusyonu) İV olarak infuzyonu sağlanmalıdır. Sıvı replasmanındaki infuzyon hızı ve miktarının amacı drar atılımının 200-300 ml/saat olmasının sağlanmasıdır.

Erken dönemde sağlanan agresif sıvı tedavisi rabdomiyoliz olgularında ABY gelişimini önlemektedir.

Ağrı kesici olarak NSAİD ların kullanımından kaçınılmalıdır, nefrotoksik olabilecekleri nedeniyle ABY gelişimine katkıda bulunabilirler

B- Hastane içi bakım

Agresif İV sıvı tedavisi uygulanarak; rehidrasyon, gerekli diürez ve toksinlerin atılması için yeterli dilusyon sağlanır. İnisiyal tedavi olarak 1.5 L/saat İV izotonik salin (%0.9 NaCL) solusyonu infuzyonu sağlanarak devamında İV olarak 300-500ml/saat gidecek şekilde hemodinamik stabilize sağlanmalıdır. Amaç idrar atılımını 300ml/saat ve üzerinde tutmaktır. İlk 24 saat sıvı dengesi yönünden 4-5 L artıda olunmalıdır.

CK < 1000 U/L olana kadar sıvı tedavisine devam edilir. Dikkatli bir şekilde hikayenin alınarak etyolojinin saptanması ve iyi bir fizik muayene yapılmalıdır.

Serum elektolitleri ve CK seviyeleri izlenilmelidir. Sıvı alınınının ve idrar atılımının (üriner kateter takılarak) takibi yapılmalıdır.

İdrar çıkarmayan olgularda hipovolemi bulguları aranmalı, gereksiz diüretik veya dopamin infuzyonundan kaçınılmalıdır. Buna rağmen idrar çıkarmayan olgulara; çıkardığı sıvı miktarı/gün + 100-1500 ml sıvı verilmelidir.

Akut tubuler nekrozun (ATN) erken tanımlanması yapılarak, aşırı sıvı yüklenmesi olasılığı izlenmelidir(nonkardiyak pulmoner ödem gelişimi!).CVP kateteri ile santralvenöz basınç takibi yapılarak hemodinamik izlem sağlanmalıdır.

Ezilme hasarlı(Crush sendromu) ciddi rabdomiyoliz olgularında hipovolemi tedavisinde izotonik NaCl solusyonu ile birlikte kan ürünlerinin tranfüzyonları da gerekli olabilir.

Sever ve ark'ları tarafından; İdrar atılımının 300 ml/saat sağlanması için 12L/gün sıvı vermek gerekebileceği, günlük sıvı miktarının ; idrar miktarı + 4-5 L olarak hesaplanmasının uygun olduğu bildirilmiştir.

Çocuklarda Crush sendromlu rabdomiyoliz olgularında sıvı tedavisi olarak oluşturulmuş bir konsensus mevcut değildir. İskit ve ark'ları Marmara depreminde çocuk olgulara 6000/ml/gün sıvı verdiklerini bildirmişlerdir.

Dönmez ve ark'ları; İV sıvı tedavisinin 8 olguda kurtarıma sırasında 20ml/kg bolus olarak başladığını ve 2500 ml/m² - 3000ml/m²/gün İV İzotonik sıvı infuzyonu, diüretik ve alkalinizasyon tedavisi uygulandığını ve bu olgularda ABY gelişmediğini bildirmişlerdir.

Ezilme hasarında yeterli hidrasyon sağlanarak hipovolemi önlenmelidir. Yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra; Renal kan akımını ve glomerüler filtrasyonunu artırmak, miyoglobin silendirlerinin obstrüksiyonunu önlemek ve osmolar etki ile sıvıyı intertisyel mesafeden intravasküler alana çekerek hasarlı kas dokusunda oluşan ödemi azaltmak ve dolayısıyla sinir kompresyonunu önlemek için hipertonic solusyon (Mannitol) infuzyonu yararlı olacaktır.

Mannitol hastanın yeterli hidrasyonu sağlanmadan kullanılmamalı ve hasta oligürik olmamalıdır!

% 20 lik Mannitol infüzyonu :

0.5g/kg 15 dk sürede ve daha sonraki süre için 0.1g/kg/saat (5g/saat)(Max:120g/gün) olacak şekilde sağlanmalı ve idrar miktarı > 200ml/saat den fazla olacak şekilde infuzyonu ayarlanmalıdır. Renal parenkimde vazodilatasyon yaparak renal perfuzyonu ve GFR yi düzeltir. Proksimal tubuluslara atki ederek miyoglobin, hem ve demir in atılımını sağlayarak miyoglobin silendirlerin oluşumunu ve miyoglobinin tubuler epitelyal hücrelere direkt toksik etkisini azaltırlar. Antioksidan etki ile tubuler hücrelerde oksidatif stresi azaltırlar.

Mannitol ile %0.9 NaCl solusyonları arasında etkinlik bakımından bir üstünlük saptanamamıştır.

İdrar Alkalisasyonu :

Alkalinizasyon amacı; renal tubuluslarda miyoglobinin toksik etkisini ve silendir oluşumunu, lipid peroksidasyonunu ve hiperkalemi riskini azaltmaktır.

ABY ni önlemek üzere yeterli alkalinisasyon sağlanarak idrar pH > 6.5 tutulur.

Sodyum- bikarbonat 1 amp (44 meq) + 1L %0.5 lik NaCl solusyonu veya Na bikarbonat 2 veya 3 amp (88-132 meq) + 1L %5 Dekstroz solusyonun; 100ml/saat hızda infuzyonu sağlanarak idrar pH>6.5 üzerinde tutulur..

Brown ve ark; CK seviyeleri 5000U/L den daha fazla olan travma nedenli rabdomiyoliz olgularında Na-Bikarbonat ile alkalisasyonun ABY, diyaliz ve mortaliteyi önlemediğini tespit etmişlerdir.

İdrar pH'ı ile presipite olan miyogloblin yüzdesi arasındaki ilişki

İdrar pH	Presipite olan Miyogloblin %'si
8.5	7.5
6.4*	4*
5.5	23
5.0	46
< 5	73

Diüretik tedavi:

Yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra uygulanmalıdır. Sodyum bikarbonat tedavisinden sonra serum pH>7.45 veya pH<6.5 ise, idrar pH'nı alkali etmek amacıyla "azetazolamide" (karbonik anhidraz inhibitörü) verilerek idrar pH ve serum pH 'ı izlenir.

Loop diüretiklerini (Furasemid) kullanırken, idrarı asidifiye edebileceği, ototoksik gibi yan etkileri olduğu unutulmamalıdır.

Diğer tedaviler

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda antioksidan ve demir bağlayıcı preparatların; miyogloblinin direkt toksik etkisi kadar serbest oksijen radikallerinde renal hasarı azalttığı gözlemlenmiştir. ABY'ni önleyici etkileri araştırılmaktadır.

III) Metabolik asidoz ve elektrolit bozukluklarının tedavisi

Hiperpotasemi fatal olabilir düzeltilmelidir.EKG değişiklikleri olan, ciddi hiperpotasemik hastalarda Ca infuzyonu ile serum potasyumu düşürülebilir.

Kalsiyum infuzyonu hiperfosfatemili hastalarda etkin olmayabilir, fosfata bağlanarak metastatik kalsifikasyona yol açar.

İnsülin ile birlikte glukoz ifuzyonu(1000 ml - %5 Dekstroz + 12-14 IU İnsülin) veya Na-bikarbonat (50-100 nmol/gün) infuzyonu veya inhale beta-2 agonistleri ekstrasellüler potasyumu intrasellüler mesafeye çekerek plasma potasyumunu düşürürler.

ABY varlığında Kayekselat; oral veya rektal kullanılarak potasyum dolaşımından uzaklaştırılır.

Hiperpotasemik rabdomiyolizli hastalarda entubasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimlerinde nöromusküler blokaj için suksinilkolin kullanımından kaçınılmalıdır.

Süksinilkolin masif potasyum salınımı sonucu hiperpotasemik olgularda kardiyak areste neden olur.

Potasyum yüksekliğinde ve devamında, persistan asidoz, sıvı yüküne rağmen oligürik renal yetersizlik varlığında, hastada pulmoner ödem ve konjestiv kalb yetersizliği gelişmişse; **diyaliz** düşünülmelidir.

Hipokalsemi nadiren semptomatik dir, semptomlar varsa düzeltilmelidir.

Hiperfosfatemi, hipofosfatemi genellikle tedavi gerektirmez. Klinik olarak nadiren belirgin olup, serum fosfat seviyeleri 7mg/dl den fazla olduğunda oral fosfat bağlayıcıları ile tedavi edilmelidir.

Dissemine intravasküler koagülasyon(DİC) altında yatan neden tedavi edildiğinde kendiliğinden düzelir. Hemorajik komplikasyonlar, trombosit, K vitamini ve taze donmuş plazma tedavisi gerekebilir.

Hiperürisemi hasarlı kas hücrelerinden salınan purinlerin hepatik konversiyonu sonucu oluşur, İV sıvı ile hidrasyon sağlanarak eksresyonu sağlanır. Spesifik bir tedavisi yoktur.

Metabolik asidoz :

Kan pH< 7.2 veya serum bikarbonat seviyesi 15 nmol/L altında agresif İV sıvı tedavisi ile tedavi edilmelidir. Na-Bikarbonat infuzyonu var olan hipokalsemiyi derinleştirebilir.

IV) Kas hasarı yapan irreversibil nedenlerin tedavisi

Elektrolit ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi(Hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi,)

Hipotiroidi, hipertiroidi, diabetik ketoasidoz tedavisi

Hipertermi ; eksternal soğutma yöntemleri ve musküler hiperaktiviteyi azaltmak için benzodiazepinler kullanılabilir.Malin hipertermilerde anestezi kesilmeli ve hasta Dantrolene sodyum ile tedavi edilmeli (inisyal doz: 2.5-4 mg/kg, idame doz:1mg/kg 6saatte bir, 48 saatlik devam edilecek).

İlaçların ve toksinlerin eliminasyonu ve detoksifikasyonu sağlanmalıdır(gastrik lavaj, antidotlar ve/veya hemodiyaliz).

V) Diyaliz

Renal replasman tedavileri başlıca; **aralıklı hemodiyaliz, yavaş-sürekli hemodiyaliz, hemofiltrasyon, REDY/sorbent hemodiyaliz, periton diyalizi ve plazma değişimidir.**

Potasyum yüksekliğinde ve devamında, persistan asidoz, sıvı yüküne rağmen oligürik renal yetersizlik varlığında, hastada pulmoner ödem ve konjestif kalb yetersizliği gelişmişse; diyaliz düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyonları düzelene kadar diyaliz desteğine devam edilmelidir.

Rabdomiyolizli ve ABY gelişmiş olguların % 4 ünde hemodiyaliz gerekmiştir.

Yoğun bakımda bulunan kritik hastalar için öncelikle yavaş-sürekli hemodiyaliz-hemofiltrasyon gibi renal replasman tedavileri uygulanmalıdır.

Peritoneal diyalizin klirensi düşük olduğundan, hiperkatabolik ve hiperpotasemik, rabdomiyolizin devam ettiği olgularda, yeni oluşan solut yükleri aynı hızda elemine edemediği için kullanılmamaktadır.

Hemorajik diyatezi olan olgularda kanama olasılığı daha az olması nedeniyle periton diyalizi tercih edilebilir.

Kardiyovasküler stabilizasyonu kötü hastalarda yavaş-sürekli hemodiyaliz veya periton diyalizi edilmektedir.

Marmara depreminde Crush sendromlu nefrolojik problemleri olan ve diyaliz gereken olguların laboratuvar özellikleribaşlıca: Oligüri(idrar <400ml/Gün), BUN> 40 mEq/dL, serum kreatinin > 2.0 mg/dl, ürik asid > 8 mg/dl, potasyum > 6 mEq/dL, fosfor >8mg/dl, ve kalsiyum< 8mg/dl dir. Marmara depreminde **639 olguda crush sendromu** gelişmiş olup maksimum **477 sinde diyaliz** gereksinim duyulduğu bildirilmiştir.

VI) Kompartman sendromu yönetimi

Kompartman sendromu varlığında invazif veya noninvazif (Dopler ultrason) ile kompartıman içi basınç ölçülmelidir.

Kompartıman içi basınç 40mmHg aştığında fasyotomi (direkt cerrahi dekompresyon) için ortopedik konsültasyon sağlanmalıdır. Etkilenmeden sonra ilk 6 saat içinde uygulanan fasyotomi de şifa tama yakındır. Daha sonraki uygulamalarda morbitide riski artar.

Yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra Mannitol İV infüzyon tedavisi kompartıman içi basıncı azaltır.

Fasyotomi endikasyonları;

- İlk 12 saat içinde
- Kompartıman içi basınç > 30-50 mmHg üzerinde
- Kompartıman basınç ile diyastolik kan basıncının 30 mg/dl den az olması
- Ekstremitenin distalinde nabızların alınamaması,
- Yaygın olarak perfüzyon bozukluğu

Kompartıman sendromunda cerrahi müdahale sonrası **hiperbarik oksijen tedavisinin** yararlı olduğu bildirilmiştir.

PROGNOZ

ABY ve hiperpotasemi rabdomiyolizin prognozunu kötüleştiren majör komplikasyonlardır.

Rabdomiyoliz olgularında gelişen ABY çok vakada geri dönüşümlüdür. Ağır hasarlı, ABY gelişen rabdomiyoliz olgularında mortalite yaklaşık olarak %20 dir, bu oran çoklu organ yetersizliği gelişen olgularda artar.

Klinik serilere göre ABY gelişen rabdomiyoliz olgularında mortalite oranı %7 ila %80 arasında değişmektedir.

Diyaliz ; oligürik ABY li olguların %85 inde ve non-oligürik olguların %30 unda gerekmiş olup, diyaliz gereken ABY olgularında mortalite %50 ila %80 arasında değişmektedir.

Marmara depreminde diyaliz gerektiren hastalardaki mortalite oranı yaklaşık olarak % 17 dir.

Travmatik rabdomiyolizli ve ABY liği gelişmiş olgulardaki mortalite oranı (%59), ABY gelişmemiş olgulardaki mortalite oranından (%22) daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Rabdmiyoliz olgularında, altında ki nedene bakılmaksızın mortalite oranı %8 kadardır

Kaynaklar:

- 1) Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. Annu Rev Med 1982;33:435-43
- 2) Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine.1982.;66:141-52
- 3) Zager RA. Combined mannitol and deferoxamine therapy for myoglobinuric renal injury and oxidant tubuler stress: mechanistic and therapeutic implications. J Clin Invest. 1992 90:711-19
- 4) Bouachour G, Cronier P, Gouello J P, Tulemonde J L. Hyperbaric oxygen therapy in the manegement of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial
- 5) Homsı E, barreiro MF, Orlando JM, Higa EM. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. Ren Fail 1997; 19(2):283-8
- 6) Visweswaran P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. Crit Care Clin 1999;15:415-28
- 7) Sever MS, Erek E, Vanholder R. The Marmara Earthquake-Epidemiological analysis of the victims with nephrological problems. Kidney Int 2001;60:114-23
- 8) Dönmez O, et al: Crush synrome of children in the Marmara Earthquake. Turkey. Pediatr İnt 2001; 43:678-82
- 9) İskit, SH, Alpay H, Tuğtepe H,et al: Analysis of 33 pediatric travma victims in the Marmara, Turkey earthquake . J Pediatr Surg 2001; 36:368-72
- 10) Brown C, Rhee P, Chan L, et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis:do bicarbonate and mannitol make a difference? J Trauma 2004; 56: 1191-96
- 11) Russel TA. Acute renal failure related to rhabdomyolysis : pathophysiology diagnosis and collaborative management. Nephrol Nurs J 2005;27:409-417
- 12) Martyn JAJ, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemin in acquired pathologic states etiologic factors and molecular mechanisms. Anesthesiology 2006;104:158-69
- 13) Sever MS, Vanholder R,Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. N Eng J Med. 2006;354:1052-63
- 14) Yiannis S. Chatzizisis, Gesthimani Misirli, et al. The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. Eurpean Journal of İnternal Medicine. 2008; 19: 568-74
- 15) Khan FH. Rhabdomyolysis: a review of the literature. The Journal of Medicine.2009;67:272-83
- 16) Gianfranco C, Ivan C, Giuseppe L. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. Clin Chem Lab Med 2010;48(6): 749-56