



T. C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KREATİN FOSFOKİNAZ ENZİM (CPK)
YÜKSEKLİĞİNE NEDEN OLAN DURUMLARIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burak DEMİRCİOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2023



T. C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Dr. Burak DEMİRCİOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
DR. Öğr. Üyesi Gökçen ÖZ TUNÇER

SAMSUN - 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında büyük desteğini gördüğüm, gerek bilimsel anlamda gerekse diğer konularda çok şey öğrendiğim, eğitimimde emeği geçen başta değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Gökçen ÖZ TUNÇER olmak üzere tüm hocalarıma, istatistiksel analizlerin yapılmasında emeği geçen, çalışmaktan çok mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hastane çalışanlarına, personellerimize, yıllarca emeklerini esirgemeyen ve uzman olmamda maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan canım aileme sonsuz teşekkürler...



BEYAN

“ Çocukluk Çağında Kreatin Fosfokinaz Enzim (CPK) Yüksekliğine Neden Olan Durumların Araştırılması ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarına ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Burak DEMİRCİOĞLU

ÖZET

Amaç: Bu araştırmada amaç serum kreatin fosfokinaz enzim yüksekliğine neden olan durum ve hastalıkların belirlenmesi, prognoz, mortalite ve morbiditenin araştırılması ve bu bilgiler ışığında kreatin fosfokinaz yüksekliği ile gelen hastalara uygun yaklaşımın belirlenmesini sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01.01.2016 - 21.05.2021 tarihleri arasında başvuran 0 - 18 yaş arası hastalardan bakılan serum kreatin fosfokinaz enzim düzeyi 300 U/L 'nin üzerinde gelen hastaların, geriye dönük olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Kayıtları üzerinden anamnez bilgileri, klinik seyir bilgileri, laboratuvar değerleri, direk grafi, ultrasound, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi radyolojik tetkik ve ekokardiyografi sonuçları incelenerek serum kreatin fosfokinaz enzim yüksekliği nedeninin belirlenmesi ve prognozun değerlendirilmesini içeren retrospektif bir çalışmadır. Ayrıca ilk başvuruda serum kreatinin, kalsiyum, bikarbonat ve fosfor değerlerinin tamamı istenen hastalarda McMahon skoru hesaplanarak, çocuk hastalardaki morbidite ve mortalite gelişme riskini tahmin etme başarısı irdelendi.

Bulgular: Toplam 3533 çocuk hastanın 2402'si (%68) erkek iken başvuru anında yaş ortalaması 7,37 yıldı. En sık saptanan nedenler kontüzyo (%42,8), enfeksiyon (%21,5) ve ilaç kullanımıydı (%6,5). Hastaların %20,1'inde etyoloji saptanamadı. Tüm tanılar erkeklerde anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p \leq 0,001$). Rabdomiyoliz 934 (%26,4) hastada görülürken, 45 (%1,3) hastada böbrek yetmezliği ve 87 (%2,5) hastada ölüm görüldü. McMahon skoru bakılan 111 hastada ortalama skor 5,9 iken, böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama skor (8), ölüm gerçekleşen hastalarda ortalama skor (6,94) idi ve böbrek yetmezliği ($p=0,006$) ve ölüm ($p=0,007$) grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Travma, enfeksiyon hastalıkları ve hipoksi ile beraber gelişen rabdomiyolizde böbrek yetmezliği ve ölüm riski daha yüksektir. McMahon skorlama sisteminin prognozu tahmin etmede yol gösterici olabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kreatin fosfokinaz, Rabdomiyoliz, McMahon skoru

ABSTRACT

Objective: In this study is to determine the conditions and diseases that cause elevated serum creatine phosphokinase enzyme, to investigate prognosis, mortality and morbidity, and to determine the appropriate approach for patients with high creatine phosphokinase in the light of this information.

Materials and Methods: Patients between the ages of 0 and 18 who applied to Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between 01.01.2016 and 21.05.2021 and whose serum creatine phosphokinase enzyme level was over 300 U/L were analyzed retrospectively to determine the cause of the serum creatine phosphokinase enzyme elevation and evaluating the patient prognosis. We examined anamnesis information, clinical course, laboratory values, radiologic examination and echocardiography results on Hospital Information Management System Records. In addition, McMahon score was calculated in patients in whom all creatinine, calcium, bicarbonate and phosphorus values were requested at initial presentation and its success in predicting the risk of morbidity and mortality in pediatric patients was examined.

Results: Of a total of 3533 pediatric patients, 2402 (68%) were male and the mean age at presentation was 7.37 years. The most common causes were contusion (42.8%), infection (21.5%) and drug use (6.5%). No etiology was found in 20.1% of the patients. All diagnoses were significantly more common in males ($p < 0.001$). Rhabdomyolysis was seen in 934 (26.4%) patients, renal failure in 45 (1.3%) and death in 87 (2.5%). In 111 patients, the mean McMahon score was 5.9, the mean score was (8) in patients with renal failure and (6.94) in patients who died, and the mean score was significantly higher in the renal failure ($p = 0.006$) and death ($p = 0.007$) groups.

Conclusion: The risk of renal failure and death is higher in rhabdomyolysis caused by trauma, infectious diseases and hypoxia. The McMahon scoring system has been shown to be a guide in predicting prognosis.

Keywords: Creatine phosphokinase, Rhabdomyolysis, McMahon score

KISALTMALAR

ABY:	Akut Böbrek Yetmezliği
ADP:	Adenozin Difosfat
aPTT:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ATP:	Adenozin Trifosfat
BMD:	Becker Musküler Distrofi
CBC:	Tam Kan
CMD:	Konjenital Musküler Distrofi
COVID-19:	Koronavirüs SARS-COV2 Varyantı
CPK:	Kreatin Fosfokinaz
DMD:	DuchenneMusküler Distrofi
EDMD:	Emery-DreifussMusküler Distrofi
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
GSD:	Glikojen Depo Hastalıkları
HİE:	Hipoksik İskemik Ensefalopati
kDa:	Kilo Dalton
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
LGDM:	Limb-GirdleMusküler Distrofi
LSD:	Liserjik Asit Dietilamid
MI:	Miyokard İnfarktüsü
NMH:	Nöromusküler Hastalıklar
PCR:	Fosfokreatin
PT:	Protrombin Zamanı
RML:	Rabdomiyoliz
ROS:	Reaktif oksijen radikalleri
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SMA:	Spinal Musküler Atrofi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
BEYAN.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KREATİN FOSFOKİNAZ ENZİMİ	3
2.2. KLİNİK ÖNEMİ.....	4
2.3. CPK NORMAL DEĞERİ	5
2.4. CPK YÜKSEKLİĞİ	5
2.5. RABDOMİYOLİZ	5
2.6. MCMAHON RİSK SKORU (TABLO 2.5).....	9
2.7. CPK YÜKSEKLİĞİ NEDENLERİ (TABLO 2.6-2.7).....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	43
ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	58
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER.....	81

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Rabdomiyolizin CPK düzeyine göre sınıflandırılması [29].....	6
Tablo 2. 2. Rabdomiyolizde Biyokimyasal Değişiklikler [28]	7
Tablo 2. 3. Rabdomiyolizde İdrar Bulguları [28].....	7
Tablo 2. 4. Diğer Önemli Laboratuvar Testleri [28].....	8
Tablo 2. 5. McMahon Risk Skoru [43].....	10
Tablo 2. 6. Rabdomiyoliz Nedenleri [3].....	21
Tablo 2. 7. Rabdomiyolize Neden Olabilecek İlaçlar [3]	22
Tablo 4. 1. Başvuru yaşı ve aktüel yaş.....	25
Tablo 4. 2. Cinsiyete göre tanı değerlendirilmesi	29
Tablo 4. 3. CPK yüksekliği nedenleri ile yaş, CPK ve McMahon skoru değerlendirilmesi	30
Tablo 4. 4. Tanı ile EKO ihtiyacı, Yüksek CPK, Böbrek Yetmezliği ve Ölüm Durumlarının Değerlendirilmesi	34
Tablo 4. 5. Cinsiyete göre Yüksek CPK, Böbrek yetmezliği ve Ölüm değişkenlerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4. 6. CPK Kontrol Değerlendirmesi.....	39
Tablo 4. 7. McMahon skorunun yüksek CPK, böbrek yetmezliği ve ölüm ile ilişkisi.....	40
Tablo 4. 8. CPK sınıflaması ile ölüm, böbrek yetmezliği ve tanı grupları değerlendirilmesi	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	25
Şekil 2. CPK yüksekliğinin nedenleri	26
Şekil 3. Kontüzyo ilişkili CPK yüksekliği nedenleri	26
Şekil 4. Enfeksiyon ilişkili CPK yükseklik nedenleri.....	27
Şekil 5. İlaç ve kimyasal ilişkili CPK yüksekliği nedenleri	27
Şekil 6. Herediter hastalıklara bağlı CPK yüksekliği	28
Şekil 7. Hipoksi ilişkili CPK yükseklik nedenleri.....	28
Şekil 8. McMahan skoruna bakılan, kontüzyo nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanı dağılımı.....	31
Şekil 9. McMahan skoruna bakılan, enfeksiyon nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanı dağılımı	32
Şekil 10. McMahan skoruna bakılan, hipoksi etkilenimi olan hastaların hipoksi nedenleri.....	32
Şekil 11. McMahan skoruna bakılan, herediter hastalıklar nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanı dağılımı.....	33
Şekil 12. CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen kontüzyo hastalarının tanıları.....	35
Şekil 13. CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen enfeksiyon hastalarının tanıları.....	35
Şekil 14. CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen hastaların hipoksiye maruziyet nedenleri	36
Şekil 15. CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hastaların kontüzyo nedenleri.....	36
Şekil 16. CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hastaların enfeksiyon nedenleri	37
Şekil 17. CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hastaların herediter hastalık nedenleri.....	37
Şekil 18. CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hastaların hipoksi nedenleri.....	38
Şekil 19. CPK değerlerine göre sınıflandırma	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kreatin fosfokinaz (CPK), kreatin ve adenosin difosfat (ADP) arasında yüksek enerjili fosfat transferini geri dönüşümlü olarak yapan bir enzimdir ve bu görevi ile hücre enerji dengesinin merkezi düzenleyicisidir. CPK bu çift yönlü mekanizma ile daha sonra adenosin trifosfata (ATP) dönüşerek enerji ihtiyacını karşılayacak olan fosfokreatini (PCR) oluşturur. Üç farklı izoenzimi olan kreatin fosfokinaz enzimi özellikle iskelet kasında bol miktarda bulunmakla birlikte kalp kası, beyin, prostat, kalın barsak, akciğer, mesane, uterus, plesenta ve tiroid bezi gibi çok farklı doku ve organlarda da bulunmaktadır [1, 2].

Serum CPK enzim düzeyi yaş, cinsiyet ve ırka göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Çok farklı doku ve organlarda bulunuyor olması nedeniyle serum CPK enziminin yükselmesi halinde kaynağı bulmak için detaylı araştırma yapılması gerekmektedir. Travma, egzersiz, kas hastalıkları, enfeksiyonlar, bazı nörolojik ve metabolik hastalıklar, kalp hastalıkları, ilaç kullanımı ve intoksikasyonlar, tiroid hastalıkları, dolaşım bozukluğu ve şok gibi birçok hastalık ve durumda serum CPK değeri yükselebilir [3]. Hastaların prognozu CPK yüksekliğinin nedeni ile ilgili olduğu gibi kronik hastalık varlığı, kullanılan ilaçlar, geçirilmiş enfeksiyonlar, var olan kardiyak patolojiler ve serum CPK yüksekliğinin derecesi ile ilişkilidir. Kas ağrısı, yürüme bozuklukları, çay rengi idrar gibi semptomlar görülebilmekte, akut böbrek yetmezliği, metabolik düzensizlikler (hiperkalemi, hipokalsemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalsemi (geç dönemde), hipofosfatemi (geç dönemde)), dissemine intravasküler koagülasyon, mekanik komplikasyonlar (kompartman sendromu, periferik nöropati) çoklu organ yetmezlikleri, diyaliz ihtiyacı ve ölüm gibi ağır sonuçları olabilmektedir [4].

Klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre rabdomyoliz düşünüldüğü anda tedavi hızla başlamalıdır. Tedavide öncelikle daha fazla kas hasarı yapma ihtimali olan nedenlerin mümkün olduğu kadar ortadan kaldırılması ve en kısa zamanda agresif sıvı tedavisi başlanması gerekmektedir [5]. McMahon Skoru, rabdomyoliz hastalarında renal replasman tedavisi (RRT) veya mortalite gerektiren böbrek yetmezliği riskinin tahmini için kullanılan bir skorelama sistemidir. Bu skorelama

sistemi prognozu daha erken belirlemeye yardımcı olur. McMahon skorunun 6 veya daha yüksek puan olması, akut böbrek hasarı veya diyaliz riskini yüksek olduğunu gösterir, bu nedenle tedavide daha dikkatli olmak gerekmektedir [6].

Bu çalışma kapsamında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1.1.2016 - 21.5.2021 tarihleri arasında başvuran 0 - 18 yaş arası hastalardan bakılan CPK değeri 300 U/L 'nin üzerinde gelen hastaların, geriye dönük olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Kayıtları üzerinden anamnez bilgileri, klinik seyir bilgileri, laboratuvar değerleri, direk grafi, ultrasound, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi radyolojik tetkik ve ekokardiyografi sonuçları incelenerek CPK yüksekliğine neden olan ana etkenin (travma, hastalık, ameliyat vb.) belirlenmesi ve hasta prognozunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Serum CPK düzeyinin normal üst sınırı 200 U/L 'dir, ancak CPK enziminin hafif travmalarda dahi yükselebilmesi ve alım tekniğine çok bağlı olması nedeniyle yalancı yükseklikten ayırt edilebilmesi için referans üst limitinin 1.5 katı sınır olarak belirlenmiştir [6, 7]. Serum CPK düzeyi 1000 U/L ve üzerine çıktığı ve hastalarda semptomu neden olduğu durumlar rabdomiyoliz kabul edilmiştir. Hastalarda gelişen morbidite ve mortaliteler kaydedilip rabdomiyoliz hastalarında renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren böbrek yetmezliği veya mortalite riskinin tahmini için McMahon Risk Skoru kullanılmıştır. Rabdomiyoliz gelişen hastalarda McMahon Skoru ile morbidite ve mortalite riski arasındaki ilişki irdelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KREATİN FOSFOKİNAZ ENZİMİ

2.1.1. Tanım

Kreatin fosfokinaz (CPK), fosfajen (guanidino) kinaz ailesinin bir üyesidir. Bu enzim ailesinin öncelikli görevi ATP hidrolizidir. Kreatin kinaz, omurgalılarda bulunan tek fosfajen kinazdır. Ancak süngerler, poliketler ve derisidikenliler dahil olmak üzere birçok omurgasızda da bulunur [8, 9]. Enerji metabolizmasında görev alan önemli bir transferaz enzimi olan CPK'nın oksidasyonu hücresel enerji üretimi ve metabolizmasında çok önemli bir reaksiyon olan adenosin trifosfat (ATP) ile kreatinin geri dönüşümlü fosforilasyonunu katalizleyerek PCR ve adenosin difosfat (ADP) oluşumunu sağlamaktır [10].

2.1.2. Türleri

Enzim her biri yaklaşık 43 kDa molekül ağırlığında olan iki alt üniteye sahiptir. Bu monomerler "Brain" için "B" harfi ve "Muscle" için "M" harfi ile gösterilir. Enzimin aktif olması için iki monomerin birleşerek dimer yapıyı oluşturması gerekir. Monomerlerin farklı şekilde bağlanması sonucu CK-BB, CK-MB, CK-MM olmak üzere üç farklı CPK izoenzimi oluşur [11, 12].

2.1.3. Bulundukları Yerler

CK-BB; beyin, prostat, kalın barsak, akciğer, mesane, uterus, plasenta ve tiroid bezinde bulunmaktadır. CK-MB kalp kasında bol olmakla beraber iskelet kasında da bulunmaktadır. CK-MM ise iskelet kasında bulunur. Beyin hemen hemen %100 CK-BB taşırken, iskelet kası %96 CK-MM ve %4 CK-MB, miyokard ise %60 CK-MM ve %40 CK-MB içermektedir. Sağlıklı bireylerde serum CPK aktivitesinin yaklaşık %95 'ini CK-MM oluştururken, CK-MB ise yaklaşık %5 'ini oluşturmaktadır. CK-BB normalde serumda saptanamayacak kadar düşük konsantrasyondadır. Bu nedenle nonkardiyak etyolojik faktörlerde artan enzim CK-MM'dir [11-14].

Bu üç izoenzim dışında yaklaşık 352-364 kDa molekül ağırlığında, oktamerik yapıda olan mitokondriyal krista ve membranlar arası boşlukta bulunan bir izoenzimi daha vardır (mt-CK) [15, 16].

2.2. KLİNİK ÖNEMİ

CPK enziminin sitozolik ve mitokondriyal izoenzimleri arasındaki etkileşim hücrel biyoenerji talebini karşılamada önemlidir. Sitozolik CPK ve mitokondriyal CPK ATP konsantrasyonunu düzenleyen fosforile formu olan PCR oluşumunda rol oynar [17].

CPK enzimi kreatine, ATP den yüksek enerjili fosfat bağıncı kırıp fosforu aktararak PCR oluşturur. ATP’de bir fosfat kaybederek ADP’ye dönüşür. Oluşan PCR daha sonra enerji ihtiyacı nedeniyle yine CPK enzim aktivitesi sonucunda yüksek enerjili fosfatı tekrar ADP’ye aktararak ATP oluşturur. CPK bu mekanizma ile PCR havuzunu oluşturur. Özetle CPK kreatin ve ATP arasında geri dönüşümlü ve çift yönlü olarak yüksek enerjili fosfat transferi yapan bir enzimdir. Bu görevi ile hücre enerji dengesinin merkezi düzenleyicisidir [12, 18].

CPK sisteminin hücre içinde, ATP-ADP dengesini sağlamak, böylece mitokondride ATP üretimi ve sitozolde tüketimini uyarmak, proton tamponlama ile ATP hidrolizine bağılı oluşan asidozu önlemek gibi önemli görevleri vardır [17, 19, 20].

CPK ve izoenzimleri birçok doku ve organda bulunması nedeniyle çok farklı hastalık ve sağlık sorununun tanısı ve takibinde kullanılabilmektedir. Kas hastalıklarında özellikle CK-MM izoenzimindeki artışa bağılı CPK yüksekliği görülmektedir. Musküler distrofiler, viral miyozit, dermatomiyozit gibi kas hastalıkları, MiyasteniaGravis, multipl skleroz, çocuk felci ve Parkinson Hastalığında serum CPK düzeyinde artış görülebilir [21, 22]. Miyokard infarktüsü (MI), miyoperikardit gibi kardiyak nedenlerde ise CK-MB yükekliliği ön plandadır [23, 24].

Serebrovasküler hastalıklar, serebral iskemi, menenjit ve ensefalit gibi beyin dokusu hasarı yapan hastalıklarda hem CK-BB hem de CK-MB’de artış olabilmektedir [25]. Tiroid hastalıklarında özellikle subklinik ya da aşikâr hipotiroidilerde CPK yüksekliği saptanabilmektedir [26].

2.3. CPK NORMAL DEĞERİ

Sağlıklı toplumda serumda bulunan CPK enziminin neredeyse tamamı çizgili kas kaynaklıdır. Bu nedenle büyük çoğunluğu CK-MM izomer yapısındadır. Serum CPK değeri yaş, etnik köken, cinsiyet, kas kitlesi ve fiziksel aktivite gibi etkenlere bağlı olarak oldukça değişkenlik gösterir. Genellikle hayatın ilk günlerinde yüksektir, günler içinde normale döner. Erkeklerde kızlara göre, siyahilerde ise siyahi olmayanlara göre daha yüksek değerler görülür [7].

2.4. CPK YÜKSEKLİĞİ

Altta yatan bir bozukluk olduğunu düşünmek için CPK değerinin ne kadar yüksek olması gerektiği konusunda tam bir fikir birliği olmadığından, CPK yüksekliğinin kesin bir tanımı yapılamamıştır [27]. Çok farklı referans aralıkları belirlenmekle birlikte genellikle 200 U/L değerinin normal üst sınır kabul edilmesi uygun görülmüştür [28-30]. Ancak yanlış pozitiflik durumunu en aza indirmek için yapılan çok sayıda çalışma sonunda üst sınırı normalin bir buçuk katının kabul edilmesi önerilmiştir [7, 27, 30].

2.5. RABDOMİYOLİZ

Rabdomiyoliz (RML), miyogloblin, CPK, laktat dehidrojenaz ve potasyum gibi hücre bileşenlerinin dolaşıma salınmasına yol açan potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir kas hücresi hasarı durumudur. RML fiziksel, travmatik, genetik, toksik gibi birçok farklı etyolojinin neden olduğu kas hücrelerinin akut hasarından kaynaklanır. RML'nin klasik klinik triadı; kas güçsüzlüğü, miyalji ve çay rengi koyu idrardır [31]. Ancak bu triad hastaların ancak %10 kadarında görülmektedir. Hastalar genellikle kas ağrısı, kaslarda şişlik, sertlik ya da kramptan yakınırırlar. Halsizlik, ateş, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi sistemik bulgular görülebilir [32].

Serum CPK seviyesi RML tanısının temel taşıdır. CPK seviyeleri tipik olarak kas yaralanmasının başlamasından sonraki 12 saat içinde yükselir; 24-72 saat içinde zirve yapar ve kas yaralanmasının sonlanmasından yaklaşık 5 gün sonra normale döner. CPK'nin yarı ömrü yaklaşık 48 saattir ve seviyeler her gün %40-50 oranında azalmaktadır. Birçok çalışma sonucunda; RML teşhisi için CPK seviyesinin 1.000

U/L'nin üzerine çıkması ya da normal üst sınırın 5 katına yükselmesi gerektiği öne sürülmüştür. CPK enzimi RML 'nin şiddetini belirlemede de kullanılmaktadır. CPK 1.000-5.000 U/L hafif RML, 5.000-15.000 U/L orta RML, 15.000 U/L nin üstü ise ağır RML olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2. 1. Rabdomiyolizin CPK düzeyine göre sınıflandırılması [29]

Tanı	CPK Seviyesi	Klinik Önem	Tedavi ihtiyacı
Normal CPK	~40-200 U/L		
Hafif RML	1,000-5,000 U/L	Düşük böbrek hasarı riski	Şartlara Bağlı
Orta RML	5,000-15,000 U/L	Artmış böbrek hasarı riski	Evet
Ciddi RML	>15,000 U/L	Artmış diyaliz riski	Evet

RML: Rabdomiyoliz, CPK: Kreatin Fosfokinaz

RML'de çeşitli elektrolit anormallikleri de ortaya çıkabilmektedir. Hiperkalemi ve hiperfosfatemi, hipokalsemi, bikarbonat düşüklüğü ve kreatin yüksekliği görülebilir. Kas hücre hasarına bağlı olarak seruma potasyum ve fosfat çıkar. Kalsiyum seviyeleri hasarlı kaslarda kalsiyumun fosfatlarla çökmesine ve paratiroid hormonuna azalan kemik tepkisine sekonder olarak düşük görülebilir. İyileşme aşamasında, hasarlı kaslardan kalsiyum mobilizasyonu, akut böbrek yetmezliğinden kaynaklanan hafif sekonder hiperparatiroidizm ve kalsitrioldeki artış nedeniyle seviyesi önemli ölçüde yükselebilir. Hasarlı kaslar tarafından salınan büyük miktarlarda CPK'nın metabolize edilmesi ile hem üre hem de kreatinin seviyeleri artar (Tablo 2.2).

Tablo 2. 2. Rabdomiyolizde Biyokimyasal Değişiklikler[28]

Kreatin Fosfokinaz (CPK)	↑
Miyoglobin	↑
Kreatinin	↑
Potasyum	↑
Fosfor	↑
Kalsiyum	başlangıçta ↓, sonra ↑
Ürik Asit	↑
pH	↓
Albumin	↓
Anyon Açığı	↑
Hematokrit	↓
İntravasküler Volüm	↓
Platelet	↓
Protrombin Zamanı	↑

İdrar tetkiği hemoglobin miyoglobin ayırımında kullanılırken etyolojiye yönelik önemli bilgiler verebilir (Tablo 2.3). Ayrıca hemogram, koagulasyon testleri, albümin, elektrokardiyografi (EKG) ve toksikoloji gibi ek testler nedeni belirlemek için ya da hayatı tehdit edici sonuçları olabileceği için bakılmalıdır (Tablo 2.4).

Tablo 2. 3. Rabdomiyolizde İdrar Bulguları [28]

Genel İdrar Analizi	
Dipstick	
Kan	Pozitif (3+ ya da 4+)
pH	Asidik (5-6)
Protein	Pozitif
Renk	Kırmızımsı Kahverengi
Mikroskopik Analiz	Kırmızı kan hücresi yok veya az sayıda
İdrar Sediment	Miyoglobin döküntüleri, ölü epitel hücreleri

Tablo 2. 4. Diğer Önemli Laboratuvar Testleri[28]

Arteriyel Kan Gazı	Asit-baz dengesi değerlendirilmeli
EKG	Kardiyak ritim değerlendirilmeli
CBC	Hemoliz ya da enfeksiyon varlığı araştırılmalı
PT, aPTT, D-Dimer, Fibrinojen	DIC varlığı araştırılmalı
Serum Albumin	Hipoalbuminemi=kötü prognostik işaret
Toksikoloji Testleri	İlaca bağlı rabdomiyoliz düşünülüyorsa

EKG: elektrokardiyografi, CBC: tam kan, PT: protrombin zamanı
aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

2.5.1. Rabdomiyolizin Patofizyoloji

RML'nin nedeni ne olursa olsun, kas yıkımının patofizyolojisi ortak bir yol izler. Kas hücreleri doğrudan hücre zarı yıkımı ya da enerjinin az olması nedeniyle etkilenir [33]. Sarkoplazmik membran üzerinde bulunan sodyum-potasyum pompası ve sodyum-kalsiyum değiştirici, kas dinlenim halindeyken hücre içinde sodyum ve kalsiyumun düşük, potasyumun yüksek kalmasını sağlar. Kas hasarı veya hücre içi ATP eksikliği durumunda, sodyum ve kalsiyumun hücre içine akışı olur [34]. Hücre içinde artan kalsiyum; proteazları ve apoptoz yollarını aktive eder. Reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretimi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve nihayetinde hücre ölümüne yol açar [35].

2.5.2. Rabdomiyolizin Komplikasyonları

RML hayatı tehdit edici nedenler sonucu oluşabilirken RML'nin kendisi de hayatı tehdit edebilir. Aşağıda başlıca 4 önemli komplikasyon detaylı irdelenecektir.

2.5.2.1. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

RML vakalarının kabaca %10-60'ının ABY'ye yol açtığı, ABY vakalarının %5-15'inin RML'ye atfedildiği tahmin edilmektedir [36, 37]. ABY'nin oluşumunda birden fazla etken vardır. Miyogloblin, ABY'nin patogenezinde baskın bir rol oynar. Distal kıvrımlı tübüllerde çökelti oluşumu ve proksimal kıvrımlı tübüllerin epitel hücrelerine direk sitotoksik etkisi vardır. Bunun dışında kas dokusunun nekrozu,

büyük miktarda intravasküler sıvının biriktiği ve hipovolemiye neden olduğu bir “üçüncü boşluk” yaratır. Böbrekler renin-anjiyotensin-aldosteron mekanizmasıyla sıvı tutmaya çalışırken dokunun beslenmesi iyice bozulur. Üçüncü bir mekanizma ise kan ve idrar pH’sının asidik olması nedeniyle distal kıvrımlı tübüllerin lümeninde ürik asit kristallerinin çökmesidir [38].

2.5.2.2. Elektrolit Dengesizliği ve Metabolik Asidoz

Hasarlanarak nekroze olan kas hücrelerinden kana bol miktarda potasyum çıkar. Hiperkalemi, kardiyak arreste yol açabilecek ciddi kardiyak aritmilere neden olur. RML’nin ilk aşamalarında oluşan hipokalsemi potasyumun kardiyotoksik etkisini daha da artırır. Ayrıca hücre nekrozu sonucu salınan organik asitlere bağlı gelişen metabolik asidoz kardiyotoksikite riskini daha da artırmaktadır. Kas hücrelerinin yıkımı sırasında, inorganik fosforun plazmaya salınması, hiperfosfatemiyeye ve kalsiyum ile çökerek kalsiyum fosfat birikimine neden olur. RML’nin iyileşme sürecinde ise hiperkalsemi görülebilir [36, 39].

2.5.2.3. Kompartman Sendromu

RML sırasında kas hücrelerinin bozulması ve yoğun kalsiyum ve sodyum akışı, hücrelerde büyük miktarlarda hücre dışı sıvı birikmesini teşvik ederek, lokal ödem oluşumuna ve kas içi basıncın artmasına neden olur. Artan kas içi basınç, bölgenin kan perfüzyonunu ve kanın venöz dönüşünü engeller, böylece lokal ödem yoğunlaşır. Sonucunda fasya ve kemik gibi yapılar nedeniyle sınırlandırılmış olan kas dokusunun kanlanması bozulur [40].

2.5.2.4. Dissemine İntravasküler Koagülopati

Hasarlanan kas hücrelerinden çeşitli protrombotik maddelerin (esas olarak tromboplastin) salınması, pıhtılaşma kaskadını aktive eder ve genellikle asemptomatik olan yaygın damar içi pıhtılaşma sendromunu tetikler [41].

2.6. MCMAHON RİSK SKORU (TABLO 2.5)

McMahon Skoru, RML hastalarında renal replasman tedavisi (RRT) veya mortalite gerektiren böbrek yetmezliği riskinin tahmini için başvuru sırasında hesaplanan bir

skorlama sistemidir. Dahil edilen değişkenler yaş, cinsiyet, altta yatan etyoloji ve ilk laboratuvar (kalsiyum, CPK, fosfat ve bikarbonat) değerleridir. Bu skorlama sisteminin avantajı, ilk başvuru anında CPK'nın >5000 U/L olmasını beklemeden hastanın prognozu hakkında bilgi vermesidir. McMahon skorunun <5 olması, %2-3'lük bir RRT ihtiyacı veya ölüm riskini gösterirken, >10 bir puan, %52-61.2'lik bir RRT veya ölüm riskini gösterir [42].

Tablo 2. 5. McMahon Risk Skoru[43]

Değişken		Puan
Yaş, yıl	≤50	0
	51-70	1,5
	71-80	2,5
	>80	3
Cinsiyet	Erkek	0
	Kadın	1
Başlangıç kreatini	<1,4 mg/dL (<124 µmol/L)	0
	1,4-2,2 mg/dL (124-195 µmol/L)	1,5
	>2,2 mg/dL (>195 µmol/L)	3
Başlangıç Kalsiyum <7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	Hayır	0
	Evet	2
Başlangıç CPK >40000 U/L	Hayır	0
	Evet	2
Rabdomiyoliz nöbet, senkop,	Evet	0
Egzersiz, statin, miyozite bağlı	Hayır	3
Başlangıç Fosfat	<4,0 mg/dL (<1,0 mmol/L)	0
	<4,0-5,4 mg/dL (1,0-1,4 mmol/L)	1,5
	>5,4 mg/dL (>1,4 mmol/L)	3
Başlangıç Bikarbonat <19 mEq/L (19 mmol/L)	Hayır	0
	Evet	2

CPK: kreatin fosfokinaz

2.7. CPK YÜKSEKLİĞİ NEDENLERİ (TABLO 2.6-2.7)

CPK enzimi fizyolojik nedenler dışında travma, enfeksiyonlar, egzersiz, endokrin bozukluklar, metabolik, nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar, ilaçlar, elektrolit anormallikleri, hipoksi ve dolaşım bozuklukları, kardiyak, renal nedenler, ameliyat, malignite ve bağ dokusu hastalıkları gibi nedenlerle yükselmektedir [44, 45]. Bu nedenler alt başlıklar olarak incelenecektir.

2.7.1. Fizyolojik Nedenler

Fizyolojik nedenler içinde egzersiz en önemli CPK yüksekliği yapan nedendir. Egzersizin şiddetinin yanında süresi de önem arz etmektedir. Hafif ya da orta şiddetteki egzersizde vücut normal serum CPK seviyelerini koruyabilir [46]. CPK yüksekliğinin fizyolojik ya da patolojik ayrımını yapabilmek için ayrıntılı anamnez, vücut fonksiyonlarındaki değişimler, klinik ve laboratuvar sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi gereklidir [47].

2.7.2. Travma

Travmatik CPK yüksekliği ve RML özellikle künt travmalar sonrası, crush yaralanmalarda, yüksek voltajlı elektrik çarpmalarında ve 3. derece yanık vakalarında görülür. Patogenezinde, baromiyopati yanında kaslara gelen oksijenin yetersiz kalması (kas iskemisi) ve iskemi-reperfüzyon hasarı rol alır. İskelet kası kalıcı yaralanma olmaksızın iskemiye 2 saate kadar tolere edebilir. 2 ila 4 saatte, geri dönüşümlü hücre hasarı başlar ve 6 saatten sonra genellikle geri dönüşümsüz doku nekrozu başlar. Crush yaralanmalardan farklı olarak yüksek voltajlı elektrik çarpmalarında ve 3.derece yanıklarda direk kas hücresi hasarı görülür [48, 49].

Geçirilmiş ameliyata bağlı RML gelişme riskinin öncelikle uzun süren cerrahilerde ve cerrahi sırasında uzun süre hareketsiz kalma durumlarında arttığı gözlenmiştir. Ayrıca kalp ve aort cerrahisi (koroner arter bypass greftleme, kapak cerrahisi ve aort diseksiyonu onarımı, kardiyak yastık defektleri onarımı gibi) gibi cerrahi girişimlerden sonra kompartman sendromu olmadan da RML oluşabilir [50, 51]. Uzun süreli immobilizasyon ameliyata ve koma durumuna bağlı olabilir ve basıya uğrayan kas kitlesinde iskemi ve iskemi-reperfüzyon mekanizmalarına bağlı RML

görülebılır [52]. Kompartman sendromu ise bir cerrahi acildir. Yanma, yumuşak doku yaralanması, kırık, ekstremitasyon, derin ven trombozu, kas içine kanama gibi kompartman içi hacim artışı ya da sıkı kıyafetler, yarayı sıkı sarma gibi hacmi daraltan etkenlere bağılı olarak kas kitlesinin dolaşımının bozulması sonucu doku nekroza gider [53].

2.7.3. Aşırı Kas Aktivitesi

Aşırı kas aktivitesi deyince akla önce maraton koşusu ya da ağır kaldırma sporları gelir ancak epilepsi, deliryum, titreme ve tetani gibi durumlar da aşırı kas aktivitesi ile ilişkilidir. Tetani, titreme ya da deliryum gibi kas hiperaktivitesi durumlarının görülmesinde uyuşturucular ve toksik maddeler çok önemli bir rol oynar ve en sık görülenleri opioidler, alkol, kokain ve diğeri suistimal edilen maddelerdir. Ayrıca antiemetik olarak sık kullanılan metoklopramid ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle distoni yapabilmektedir. Tüm bu bileşikler, kas lifleri üzerindeki toksik etki yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak CPK enziminin yükselmesini tetikler. Bunların dışında epilepsi ya da statusepileptikus gibi uzun süren kas konvüzyonları da kas hiperaktivitesi yaparak CPK yüksekliğine RML'ye neden olabilmektedir [54-56].

2.7.4. Enfeksiyöz Nedenler

Enfeksiyöz miyozit, bakteri, mantar, parazit ve virüsler dahil olmak üzere çok çeşitli patojenlere bağılı olabilir. Klinik seyirleri akut, subakut veya kronik olabilir. Bakteriyel miyozit genellikle bir fokal kas enfeksiyonu olarak ortaya çıkarken, virüs ve parazitlere bağılı tutulum genellikle daha yaygındır; yaygın miyaljilere veya multifokalmiyozite yol açar [57].

İskelet kası bakteriyel enfeksiyona karşı dirençlidir. Penetran yaralanma, yabancı cisim ile kontaminasyon, cerrahi, iskemi veya immün yetmezlik gibi durumlarda bakteriyel enfeksiyon riski artar. Fungalmiyozitler daha nadiren görülür, genellikle immün yetmezlikle ilişkilidir [58].

Paraziter enfeksiyonlar deriden penetrasyon yoluyla girebilirken oral yolla alınıp gastrik sekresyonlara gösterdikleri direnç nedeniyle ince bağırsağa geçerek buradan migrasyon ile diafragma gibi kaslara penetre olabilmektedir [59]. Ayrıca teniasoliumun larvası beyin, göz ve iskelet kasında enfeksiyona neden olabilmektedir [60].

Virüsler miyalji, miyozit ve RML'nin en sık sebebidir. En sık viral etkenler influenza, parainfluenza, enterovirusler, herpesvirüsler ve parvovirus B19'dur. Viral enfeksiyon mekanizmaları, doğrudan sitopatik/sitolitik etki, moleküler taklit, immün kompleks oluşumu ve immün düzensizliktir. Bununla birlikte, doğrudan miyotoksik etki ve immün aracılı mekanizmalar, kas hasarının ana nedenleridir [61, 62].

2.7.5. İlaç ve Toksinler

İlaça bağlı CPK yüksekliği ve RML, kasları farklı mekanizmalarla etkileyebilen geniş bir grubu kapsar. İskelet kası tarafından ATP üretimini veya kullanımını doğrudan/dolaylı olarak bozan veya ATP üretim hızını aşan enerji gereksinimlerini artıran herhangi bir ilaç RML'ye neden olabilir. İlaça bağlı sarkolemmal hasarın potansiyel mekanizması muhtemelen fosfolipaz A aktivasyonunun neden olduğu sarkolemmal viskozite değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu değişiklikler sarkolemmanın geçirgenliğinin artması ile sonuçlanır, hücre içeriğinin sızmasına ya da hücre içine sodyum girmesine neden olur. Artan hücre içi sodyum iyonu konsantrasyonu, enerji gerektiren bir süreç olan Na-K ATPaz'ı aktive ederek ATP kaynaklarını tüketir ve enerjinin azalması sonucu hücresel taşıma proteinlerini bozar [63-65].

Çocuk yaş grubunda pek görülmesi de statin grubu ilaçlar, immün süpresif ajanlar, alkol tüketimi, liserjik asit dietilamid (LSD), sempatomimetikler ve fensiklidin gibi ilaçlar ve kokain farklı mekanizmalar ile RML'ye yol açabilmektedir [66-69].

Diüretik veya laksatif ilaçların aşırı kullanımı, fazla miktarda potasyum kaybına yol açarak RML'ye zemin hazırlayabilir [70]. Kolşisin son yıllarda birçok romatolojik/nonromatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmakta ve nadiren de olsa

RML'ye neden olabilmektedir [71]. Akne nedeniyle sıkça kullanılmakta olan izotretinoin de çok yüksek CPK düzeylerine ulaşabilen RML'ye yol açabilir [72].

Karbon monoksit intoksikasyonunda, hem hipoksiye bağlı hemde uzun süre hareketsiz kalmaya bağlı bası etkisi ile iki farklı mekanizma sonucu RML meydana gelebilir [73].

Ayrıca yılan akrep arı ya da yaban arısı ve ülkemizde yaygın görülen bir artropod olan keneler sonucu ısırılma durumunda da toksinlere bağlı olarak ya da doğrudan yol açtığı travmaya bağlı RML görülebilmektedir. Artropodlar, lyme, Borreliaburgdorferi gibi enfeksiyöz ajanlarında vücuda penetre olarak enfekte etmesine katkı sağlayabilir [74].

2.7.6. Nöromusküler Hastalıklar

Nöromusküler hastalıklar (NMH) motor nöron, periferik sinirlerler, nöromusküler kavşak ve/veya kasları etkileyebilir [75]. İlerleyici kas güçsüzlüğü, bu bozuklukların en baskın semptomudur. Bazı NMH'ler hareket kaybı, yutma güçlüğü, solunum kasları tutulumu hatta solunum yetmezliğinden ölüm gibi ilerleyici kas bozukluğu ile karakterizedir [76]. Ayrıca eklem kontraktürleri, iskelet deformiteleri (özellikle skolyoz), duyu bozukluğu (nöropatilerde), egzersiz intoleransı, miyalji ve RML görülebilir [77].

Çocukluk çağında görülen çok sayıda NMH vardır. En sık karşılaşılan nöromusküler bozukluklar, kaslar distrofi grubundan Duchennemusküler distrofisidir (DMD). Diğer yaygın bozukluklar arasında spinal kaslar atrofi (SMA) ve Charcot-Marie-Tooth hastalığı bulunur. Diğer kaslar distrofileri ise Becker kaslar distrofi (BMD), miyotonik distrofi, Limb-Girdlemusküler distrofileri (LGDM), Emery-Dreifussmusküler distrofileri (EDMD) ve konjenital kaslar distrofileri (CMD) olarak geniş bir grup hastalığın ortak adıdır. Bunların dışında miyopatiler, myasteniagravis ve Guillain-Barré sendromu da sık görülen NMH arasındadır [77, 78].

SMA, alt motor nöron hastalığıdır ve ilerleyici kas atrofisi gözlenir. SMA'nın, farklı genetik formları olsa da en yaygın görüleni, SMN1 genindeki otozomal resesif mutasyondur [79, 80]. SMA'nın, çocukluk çağında başlayan dört tip (tip 0, I, II ve III SMA) ve yetişkin çağda başlayan bir tip (tip IV) olmak üzere beş farklı formu bulunmaktadır ve bu beş formun kliniğinde dramatik farklılıklar vardır. Tip I SMA, en sık görülen ve iyi tanımlanmış alt tiptir. Bebeklik döneminde başlayan ve ilerleyici, ölümcül bir seyir gösteren yıkıcı bir hastalıktır. SMA'da serum CPK düzeyinde artış olabileceği bilinmektedir. Ancak CPK yüksekliği SMA alt tipleri arasında farklılık göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada özellikle SMA tip III'te daha yüksek düzeylerde seyrettiği görülmüştür [81-85].

Musküler distrofiler genetik geçişli, ilerleyici ve geri dönüşümsüz kas hasarı ve ölümü ile sonuçlanan hastalıklardır. Hastalıkların çoğunda tutulan kaslarda atrofi görülür ancak psödohipertrofi de gözlenebilir. Kaba motor işlevde gecikme, yürüyüş bozuklukları, yerden kalkmada zorluk ve sık düşmeler görülebilir. Musküler distrofilerin genelinde serum CPK düzeyi artmaktadır. Özellikle DMD'li hastalarda genellikle doğumdan itibaren önemli ölçüde yüksektir ve seviyelerin >20.000 U/L olması nadir değildir [86].

DMD ve BMD X kromozomuna bağlı resesif geçişlidir. Bu nedenle sadece erkeklerde hastalık yaparken kadınlar taşıyıcı olabilmektedirler. Hastalığın başlangıç yaşı ve seyir hızı değişmektedir. DMD'deki zayıflık, proksimal alt ekstremit ve gövde zayıflığı, ardından üst ekstremit ve distal kasların tutulumu ile karakterize edilir. Boyun fleksör zayıflığı görülebilir. Ayrıca DMD'li birçok erkek çocuk zıplamada başarısız olurlar. Kas güçsüzlüğü ilerleyerek yürüme bozukluğu gelişir. Hastalar hayatlarının belli bir döneminde tekerlekli sandalyeye mahkûm olur. Kas güçsüzlüğünün ilerleyişi devam ederek solunum kaslarının tutulumu ve ölümle sonuçlanmaktadır [87, 88].

DMD'de kardiyomiyopati insidansı yaşla birlikte artar. Erkek çocuklarda kardiyomiyopati sıklığı 6 yaşında %25, 10 yaşında %59 ve 18 yaşın üzerindeki genç erkeklerde %90'dan fazla görülmektedir. Dilate kardiyomiyopati tipik olarak onlu

yaşların ortalarında başlar ve giderek yeniden şekillenir ve DMD'li hastaların ölümüne katkıda bulunur. Bu nedenle klinik kılavuzlar, ilk kardiyak taramanın DMD tanısı anında, 10 yaşına kadar her 2 yılda bir ve daha sonra yılda bir yapılmasını önermektedir [89].

EDMD de yine X'e bağlı resesif geçişlidir ancak seyri yavaştır. Humeral ve peroneal kasların simetrik tutulumuna bağlı güçsüzlük görülür ve servikal omurga, dirsekler ve aşil tendonunda kontraktür görülür. Atriyumda paralizi olabilir ve buna bağlı tromboemboliler görülebilir, bradikardi nedeniyle pacemaker takılması gerekebilir [90].

LGMD'nin diğerlerinden farklı olarak otozomal dominant ve resesif olarak kalıtılan geniş bir hastalık grubudur. Önce alt ekstremitte proksimal kaslarında ilerleyici güçsüzlük başlar ve merdiven çıkma, koşma, ayağa kalkma gibi hareketler kısıtlanır. Daha sonra üst ekstremitenin proksimal kasları tutulur. Distal kaslar, yüz kasları ve oküler kaslar genellikle etkilenmez [91].

Konjenital miyopatiler, esas olarak kas dokusunu etkileyen klinik, genetik ve histolojik olarak heterojen bir grup hastalığı ifade eder. Genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkar. Kas biyopsisi ile 5 forma sınıflandırılmaktadırlar. En sık görülenleri nemalinmiyopatisi ve çekirdek miyopatisidir. Klinik fenotip genellikle hipotoni, kas zayıflığı (doğumda veya bebeklik döneminde ortaya çıkabilir) ve durağan veya yavaş ilerleyen klinik seyirden oluşur [92-95].

Neonatal ve çok erken başlangıçlı vakalarda, semptomlar genellikle daha belirgindir. Azalmış fetal hareketler, artrogripozis ve clubfoot deformitesi görülebilir. Şiddetli kas hipotonisi, kurbağa benzeri bir duruş, emme gücü ve solunum yetmezliği ile birlikte bulunur. Yaşamın ilk yılındaki diğer tipik semptomlar doğuştan kalça displazisi ve mimikte azalmadır (miyopatik yüz). Çocuk büyüdükçe motor fonksiyonları gecikirken kas hipotonisi sabit kalır. Eklem kontraktürleri, lordoz, skolyoz veya sert omurga gibi kemik ve eklem deformiteleri görülebilir. Düşük vücut

ağırlığı ve kas atrofisi sonucu gelişen ciddi kas kütlesi kaybı diğer ortak özelliklerdir [92, 96].

CPK'nın normal değerlerde olması klinik şüphe halinde nöromusküler bir hastalık varlığını dışlamaz.

2.7.7. Kardiyak Nedenler

Kalp kasında baskın CPK enzimi CK-MB'dir. Ancak az miktarda CK-MM'de bulunmaktadır [97]. Bu nedenle kardiyak hastalıklarda da CPK yüksekliği görülmektedir. MI yetişkinlerde en sık kardiyak neden iken çocuklarda çok nadiren görülür. MI çocuklarda ateroskleroza bağlı değil kalp kasının trombüs, anevrizma, konjenital anomaliler ve kalp yetmezliği gibi beslenmesinin bozulduğu durumlarda görülür. Hipertrofik kardiyomiyopatide ise duvarın anormal mimarisi nedeniyle damar gelişimi yetersiz kalabilmektedir [98].

Miyokardit diğer bir kardiyak CPK yüksekliği nedenidir. Subklinik hastalıktan, kalp yetmezliği ve ani ölüme kadar değişebilen geniş klinik yelpazesi vardır. En sık yakınma takipne ve göğüs ağrısıdır. Ateş, karın ağrısı, kusma eşlik edebilir. Laboratuvar testleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi önemli tanı testleridir. Altın standart ise kardiyak manyetik rezonans görüntülemidir [99].

2.7.8. Metabolik Hastalıklar

Metabolik miyopatiler, her yaşta ortaya çıkabilen, genetik nedenli heterojen bir gruptur. Kasta enerji üretiminde kullanılan substratların depolanması, taşınması ve kullanımındaki kusurlarla karakterizedirler. İskelet, kalp ve düz kas disfonksiyonunun yanı sıra beyin ve endokrin tutulumu, kliniğin daha çok çeşitlenmesine katkıda bulunur. Bu grupta glikojen depo hastalıkları (GSD), yağ asidi oksidasyon defektleri, purin metabolizma bozuklukları ve mitokondriyal miyopatiler yer alır [100].

2.7.9. Otoimmün Miyopatiler

Bu grup hastalıkta miyopatiye cilt, eklem, akciğer, gastrointestinal sistem ve kardiyak tutulumlar eşlik eder [101]. Çok farklı sınıflamalar olsada genel olarak beş ana başlık altında toplanmıştır. Bunlar dermatomiyozit, polimiyozit, antisentetaz sendromu, immün aracılı nekrotizanmiyopati ve inklüzyon cisimciği miyozitidir[102].

2.7.10. Endokrin Miyopatiler

Tiroid, adrenal bezler, hipofiz ve paratiroidi etkileyen birçok endokrin hastalıkları iskelet kası bozukluklarına neden olabilir. Bu bezler tarafından üretilen hormonların eksikliği veya fazlalığı, hormon replasman tedavisi veya hormon disfonksiyonunun düzeltilmesi ile tedavi edilebilen bir kas disfonksiyonuna neden olabilir [103]. Hem hipotiroidi, hemde hipertiroidi miyopati yapabilir. Hipotiroidiye bağlı nöromusküler şikâyet prevalansı %80' e kadar çıkabilmekte ve hastalar genellikle proksimal güçsüzlük, kas sertliği, kramplar, reflekslerde yavaşlama ve miyoödemden yakınırılar [104, 105]. Hipotiroidizm direk olarak RML ile de gelebilir [103].

2.7.11. Malignite

Beyin tipi B-CK, kas dışı hücrelerde hücresel enerji metabolizmasının ana enzimidir. Bu bağlamda, B-CK'nin çok çeşitli solid tümörlerde aşırı eksprese edilmesi ilginçtir. Örneğin, küçük hücreli akciğer karsinoması, kolon ve rektal adenokarsinomu, meme ve prostat karsinoması ve ayrıca nöroblastomlu hastalardan elde edilen tümör örneklerinde bu enzimin oldukça yüksek seviyeleri tespit edilmiştir. Yüksek seviyesinin bir sonucu olarak, B-CK, küçük hücreli akciğer karsinomu için tanısal bir belirteç olarak kullanılabilir. Bazı kanser hastalarında, B-CK dışında Mi-CK'da seruma salınır, bu sayede tümörlerdeki ve/veya serumdaki yüksek CPK seviyeleri tedavi edilmemiş, ilerlemiş veya metastaz yapmış tümörle ilişkilendirilir. Bu nedenle, bu tür hastaların serumunda yüksek düzeyde yüksek CPK seviyeleri, olumsuz bir prognostik gösterge gibi görünmektedir [106].

Rabdomiyosarkom gibi iskelet kası kaynaklı malign tümörlerinde CPK enziminin her üç izoenzimininde arttığı ve bu nedenle hem tanısal amaçlı hem

prognoz belirlenmesi açısından kullanılabileceği görülmüştür [107-109]. Ayrıca lösemi, lenfoma, karsinom, malign melanom, malign nöroektodermal tümör gibi birçok kanser çeşidi kas metastazı yaparak CPK enzim yüksekliğine neden olabilmektedir [110-112].

Birçok kanser hastasının hastalık sürecinde kas atrofisi gelişir. Bunların arasında hastalığın şiddeti, uzun süre hareketsiz kalma, beslenme bozuklukları, aldıkları ağır kemoterapötiklere bağlı şiddetli kusmalar gibi atrofiyi kolaylaştıran nedenler ön plandadır [113]. Kas atrofisi ise serum CPK yüksekliği ile sonuçlanabilmektedir [114]. Ayrıca CPK yüksekliği ve RML, kemoterapötik ajanların yan etkisi olarak gelişebilir [115, 116].

2.7.12. Elektrolit Bozukluğu

Elektrolit dengesizliği çok farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. Şiddetli kusma ve ishal, malnütrisyon, su zehirlenmesi, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, serebral tuz kaybı, diyabetes insipidus, iyatrojenik, Hiperaldosteronizm, diüretik ve laksatif ilaçlar, böbrek yetmezliği, doku hasarı, maligniteler ve daha birçok neden şiddetli elektrolit dengesizliğine neden olabilmektedir.

Hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi ve hiperozmotik koşullar gibi şiddetli elektrolit düzensizlikleri ortaya çıktığında ise RML ile sonuçlanabilir. Burada suçlanan mekanizma, bozulmuş sodyum-potasyum-ATPaz pompa fonksiyonunun bir sonucu olarak hücre zarının bozulmasıdır [117-120]. Ayrıca hiponatreminin hızlı düzeltilmesi de RML'ye yol açabildiği bilinmektedir [121].

2.7.13. Diğer Nadir Nedenler (Hipertermi-Dolaşım Bozukluğu-Renal Nedenler)

Sağlıklı insanda vücut sıcaklığı ortalama 37 °C'dır. Isı regülasyonu tüm hücreler için kritik bir öneme sahiptir. Yoğun ve uzun süreli fiziksel efor sırasında, vücut ısısı 42 °C'nin üzerine çıkabilir ve böylece hücre iskeleti zarar görerek fonksiyonları bozulabilir [122]. Vücut sıcaklığının düşmesi de hücre zarı proteinlerinin yapısını bozar. Ayrıca soğukta kas kan akımı azaldığı için iskemi ve hücre yıkımı görülür

[123, 124]. Hiperterminin nedenleri arasında, aşırı kas aktivitesi, malign hipertermi, nöroleptik malign sendrom, sıcak çarpması ve yanık sayılabilir.

Etkin dolaşımın sağlanması hücrelerin yaşaması için kritik öneme sahip bir diğer kriterdir. Birçok neden dolaşımın bozulmasına neden olmaktadır. En sık nedenler arasında hipovolemi, dolaşım bozukluğu ve şok, tromboemboli bulunmaktadır. Kanama, dehidratasyon, nefrotik sendrom ya da protein kaybettiren enteropatiye bağlı hipoalbuminemi ve sistemik kapiller kaçak sendromu gibi nedenler ise hipovolemiye yol açmaktadır. Şok yine çok farklı nedenlerle görülebilirken en sık görüleni septik şoktur. Şok tablosunda çeşitli modülatörlerin salınması sonucu kapiller geçirgenlik artar ve hipovolemi gelişir. Sonuçta kas hücrelerinin perfüzyonu bozulabilir, hücre hasarı ve RML gelişebilir [125-130].

Birçok çalışmada kronik böbrek hasarlı hastalarda normalden daha yüksek CPK seviyeleri olduğu görülmüştür. Buna yenilenmekte olan hasarlı kas liflerinde artan üretim hızı, hücreler arası sıvı hacminde artış, kalp yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisi gibi nedenler sorumlu tutulmuştur [131-133].

Tablo 2. 6. Rabdomiyoliz Nedenleri[3]

Fiziksel Nedenler	Fiziksel Olmayan Nedenler
Travma ve Kompresyon	Metabolik Sendromlar
Ezilme Yaralanmaları	Lipit Depo Hastalıkları
Motorlu Taşıt Kazaları	Karnitin Döngüsü Bozuklukları
Pozisyon Değiştirmeden Uzun	Lipin-1 Eksikliği
Süre Yatma	Mcardle Hastalığı
Fiziksel İşkence ve İstismar	Fosfofruktokinaz Eksikliği
Pozisyon Değiştirmeden Uzun	Toksinler
Süre Ameliyat	Ağır Metaller
Damar Tıkanıklığı	Böcek Zehirleri
Emboli	Yılan Zehirleri
Tromboz	İlaçlar (Bkz. Tablo 7)
Damar Klemplenmesi	Enfeksiyonlar
Şok Durumları	Coxsackievirus
Ağır Kas Egzersizi	Sıtma
Amfetamin Doz Aşımı	Herpes Virüsleri
Aşırı Kas Aktivitesi	HIV
Deliryum	Lejyonella
Epilepsi	Salmonella
Aşırı Efor	Streptococcus
Tetani	Elektrolit Dengesizlikleri
Elektrik Akımı	Hiperozmotik Koşullar
Kardiyoversiyon	Hipernatremi
Yüksek Voltaj Elektrik Akımı	Hipokalsemi
Yıldırım	Hiponatremi
Hipertermi	Hipokalemi
Egzersiz	Hipofosfatemi
Malign Hipertermi	Endokrin Bozukluklar
Nöroleptik Malign Sendrom	Hiperaldosteronizm
Sepsis	Hipotiroidi
	Ketoasidoz
	Otoimmün Hastalıklar

Tablo 2. 7. Rabdomiyolize Neden Olabilecek İlaçlar[3]

Antipsikotikler ve Antidepresanlar	Bağımlılık Yapan İlaçlar
Amitriptilin	Kokain
Amoksapin	Amfetamin
Doksepin	Metadon
Fluoksetin	D-liserjik asit dietilamid (LSD)
Flufenazin	Antihistaminik
Haloperidol	Difenhidramin
Lityum	Doksilamin
Protriptilin	Diğer ilaçlar
Fenelizin	Alkol
Perfenazin	Amfoterisin B
Promethazine	Azathrioprine
Klorpromazin	Butirofenonlar
Loxapine	Emetics
Promazin	Epsilon-aminokaproik asit
Trifluoperazin	Halothane
Yatıştırıcı Hipnotikler	Müşil
Benzodiazepinler	Moxalactam
Diazepam	Narkotik
Nitrazepam	Oksprenolol
Flunitrazepam	Parasetamol
Lorazepam	Penisilamin
Triazolam	Pentamidin
Barbitüratlar	Fensiklidin
Gluthetimide	Fenilpropanolamin
Antilipemik Ajanlar	Kinidin
Lovastatin	Salisilatlar
Pravastatin	Strychnine
Simvastatin	Süksinilkolin
Bezafibrat	Teofilin
Klozafibrat	Terbutalin
Ciprofibrate	Tiyazidler
Klofibrat	Vazopressin

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın konusu;‘Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne 01.01.2016- 21.05.2021 Tarihleri Arasında Başvuran ve Kreatin Fosfokinaz Enzim (Cpk) Değeri 300 U/L Değerinin Üzerinde Çıkan 0- 18 Yaş Arası Hastalarda CPK Yüksekliğine Neden Olan Durumların Araştırılması’ olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmaya; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne 01.01.2016- 21.05.2021 tarihleri arasında CPK yüksekliği nedeniyle başvuran 0- 18 yaş arasında 3533 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir.

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Etik Kurulu’ndan 15/06/2022 tarihli ve 2021/636 dosya numaralı onay (EK-1) alındıktan sonra başlanmıştır.Çalışmada herhangi bir maddi kaynak kullanılmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 01.01.2016 - 21.05.2021 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne başvuran CPK 300 U/L’nin üzerinde olan hastalar.
2. 0-18 yaş arası hastalar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. 01.01.2016- 21.05.2021 tarihleri dışında başvuru olması
2. 18 yaş üstü hastalar
3. 0-18 yaş arası olmasına rağmen gebelik ya da geçirilmiş sezaryen nedeniyle serum CPK yüksekliği olan hastalar (gebe olanlar ve buna bağlı sezaryen öyküsü olanlar 18 yaş altı olsa dahi çocuk hasta olarak geçmemektedir.)
4. CPK 300 U/L’nin altında olanlar
5. Hastaların tekrarlayan verileri

Çalışmada dahil edilme kriterleri referans alınarak toplamda 3550 hasta dosyası taranmıştır. Bu tarama sonucunda belirlenen kriterleri karşılayan 3533 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların verileri Microsoft Excellprogamında her hasta için oluşturulan alana ayrı ayrı kayıt edilmiştir.

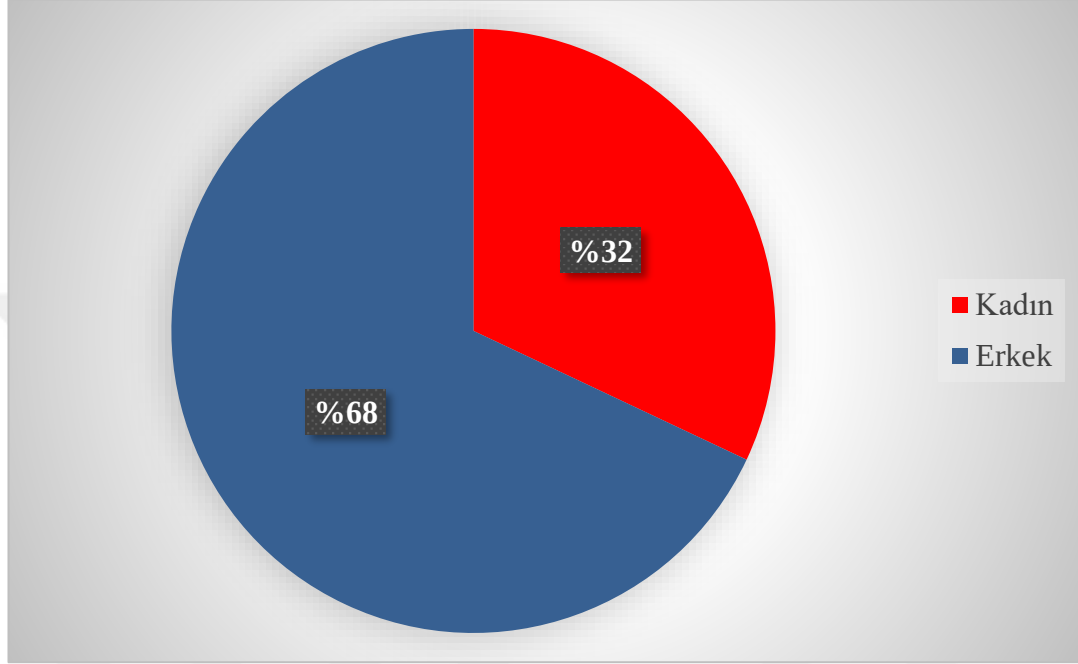
Değerlendirmeye alınan veriler (EK-2);

1. Hastaların demografik özellikleri
2. Başvuru anında CPK düzeyleri
3. Tanı
4. Laboratuar sonuçları
5. Radyoloji tetkikleri
6. Yapılan kardiyolojik tetkikler (EKO)
7. İlaç kullanımı
8. Kronik hastalık varlığı
9. Rabdomyoliz varlığı
10. Rabdomyoliz, böbrek yetmezliği ve ölüm durumu
11. McMahon ölçeği skoru (tanı anında skor için gerekli bilgiler ışığında retrospektif olarak hesaplandı)

İstatistiksel analizler SPSS formac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi ve Kruskall Wallis Testi (post hoc Mann Whitney U Testi) yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-Kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 3533 çocuk hastadan 1131 (%32)'i kız, 2402 (%68)'si erkekti (Şekil 1). Cinsiyet yönünden hasta dağılımındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p \leq 0,001$).



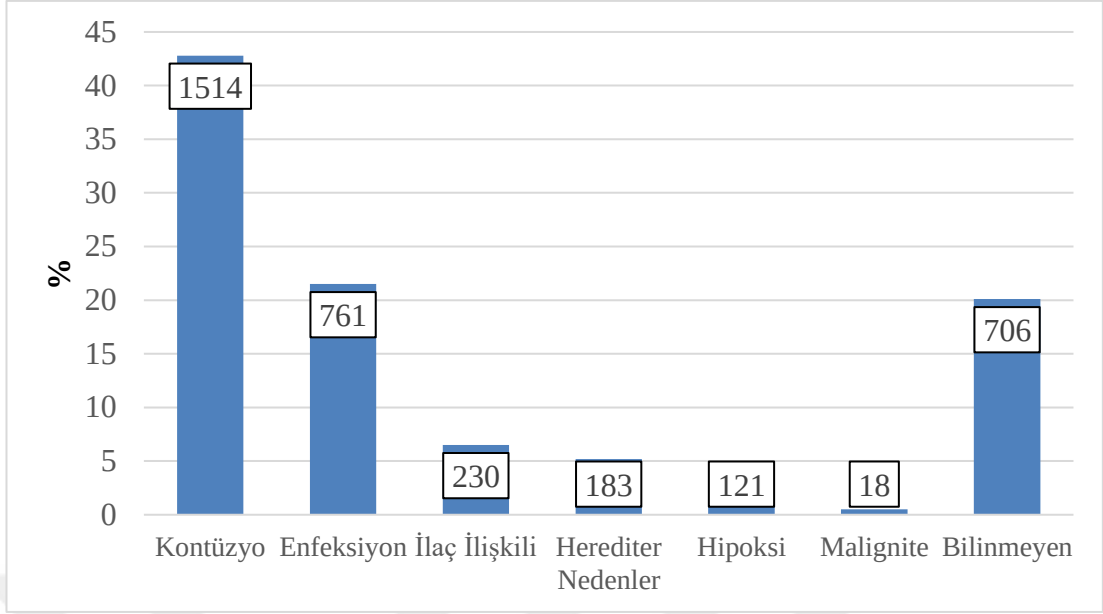
Şekil 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Hastaların merkezimize ilk başvuru anında yaş ortalaması $7,37 \pm 6,24$ yıl, aktüel yaş ortalaması ise $11,49 \pm 6,51$ yıldır (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Başvuru yaşı ve aktüel yaş

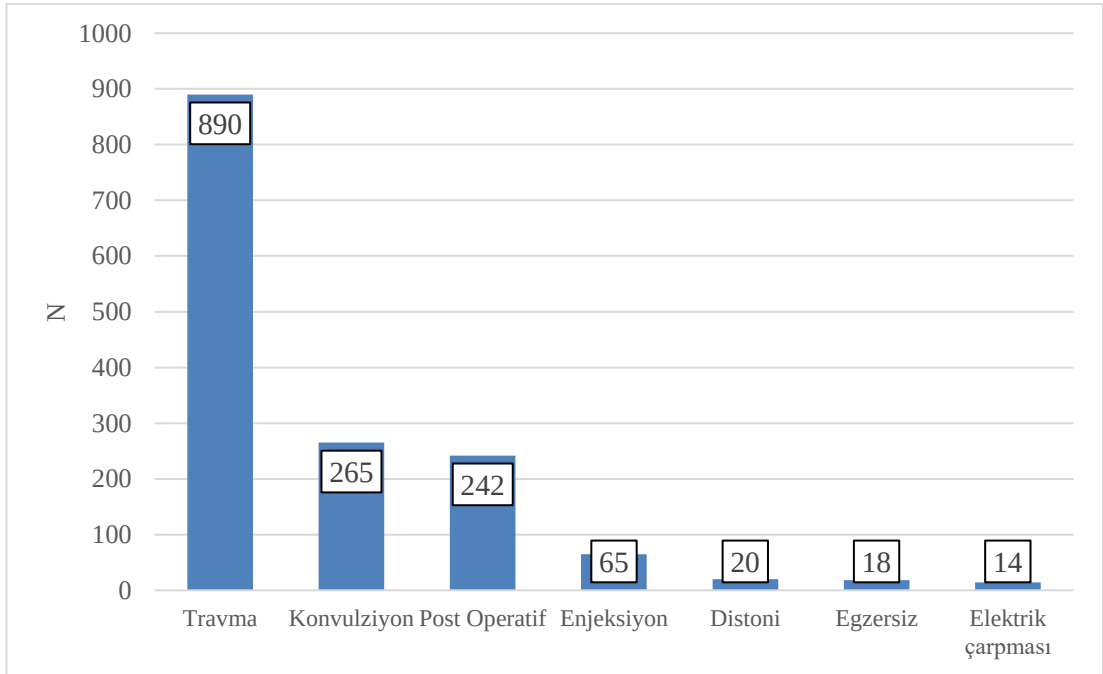
	ORT	$\pm$ SS	Median	Min	Max
Başvuru Yaşı (yıl)	7,37	6,24	5,7	0 (gün)	17,9 (yıl)
Aktüel Yaş (yıl)	11,49	6,51	10	1,4 (yıl)	24,7 (yıl)

CPK yüksekliğinin en sık nedeni %42,8 ile kontüzyo idi. Diğer sık nedenler ise enfeksiyon (%21,5) ve ilaç kullanımıydı (%6,5). En az saptanan tanı ise malignite (%0,5) idi. Hastaların %20,1'inde herhangi bir etyoloji saptanamadı. Tüm nedenler şekil 2 de özetlendi.



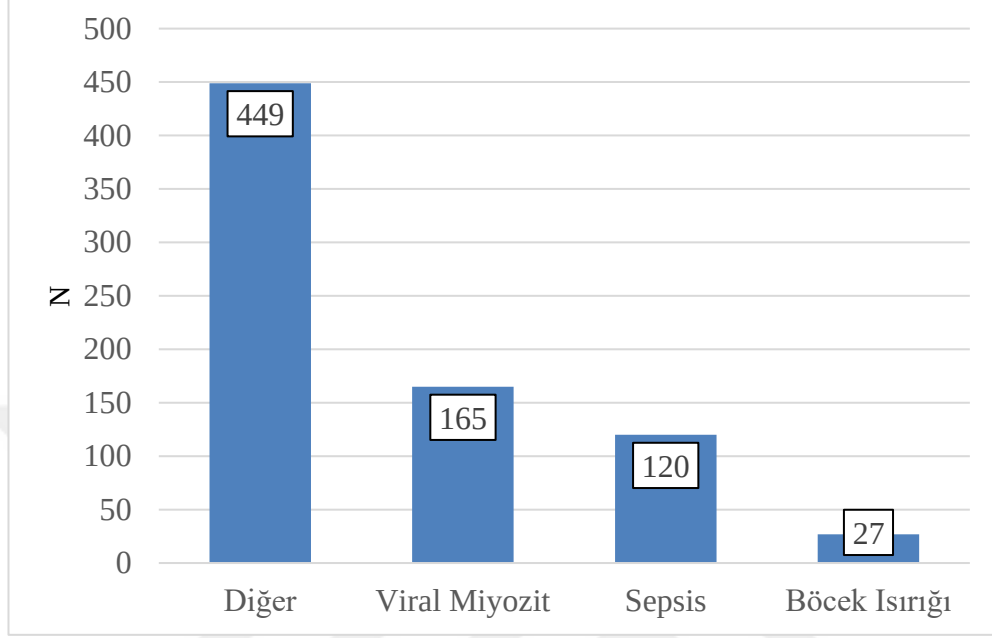
Şekil 2. CPK yüksekliğinin nedenleri

Kontüzyo nedeniyle 1514 hastada CPK yüksekliği saptandı. Bu hastalarda en fazla etken %58,7 ile travma (n=890) ve %17,5 ile konvülsiyon (n=265) iken en az olan sebep ise %0,9 ile elektrik çarpması (n=14) idi (Şekil 3).



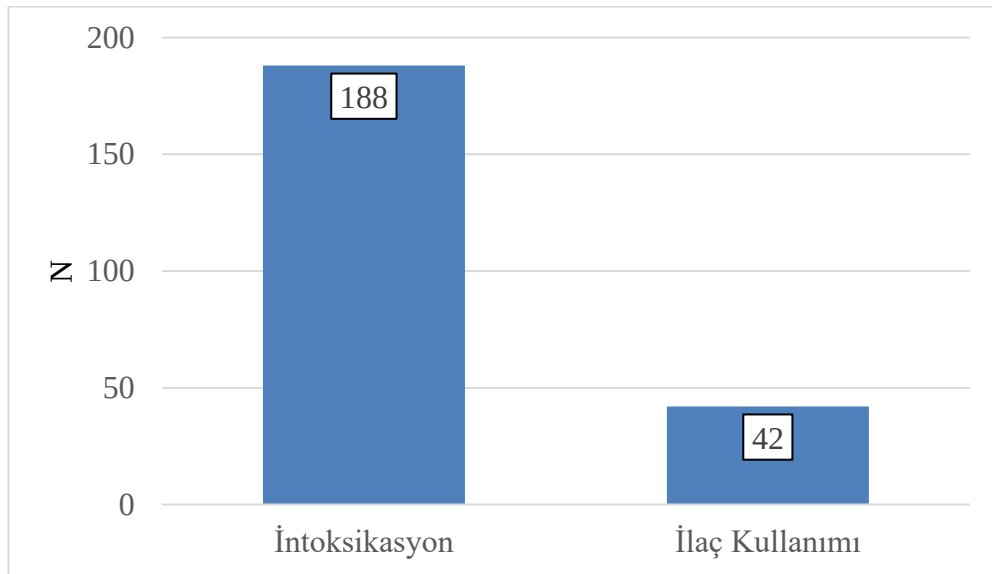
Şekil 3. Kontüzyo ilişkili CPK yüksekliği nedenleri

Enfeksiyon nedeni ile 761 hastada CPK yüksekliği görüldü. Bu hastaların %21.6'sında viral miyozit (n=165), %15.7'sinde sepsis (n=120) görüldürken %3,5'inde ise böcek ısırığına (n=27) bağlı enfeksiyon saptandı (Şekil 4).



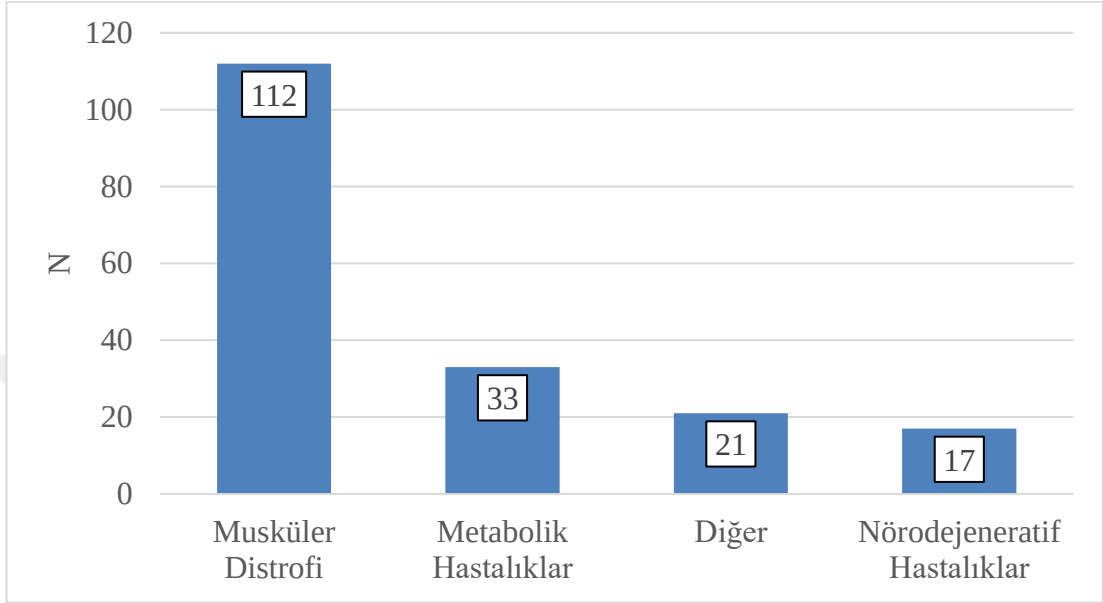
Şekil 4. Enfeksiyon ilişkili CPK yükseklik nedenleri

İlaç ilişkili CPK yüksekliği olan 230 hastanın %81.7'sinde intoksikasyon (n=188) saptandı (Şekil 5). CPK yüksekliğine neden olan ilaçlar incelendiğinde en sık kolşisin (25), korozif madde intoksikasyonu (20) ve izotretinoin (19) kullanımı tespit edildi.



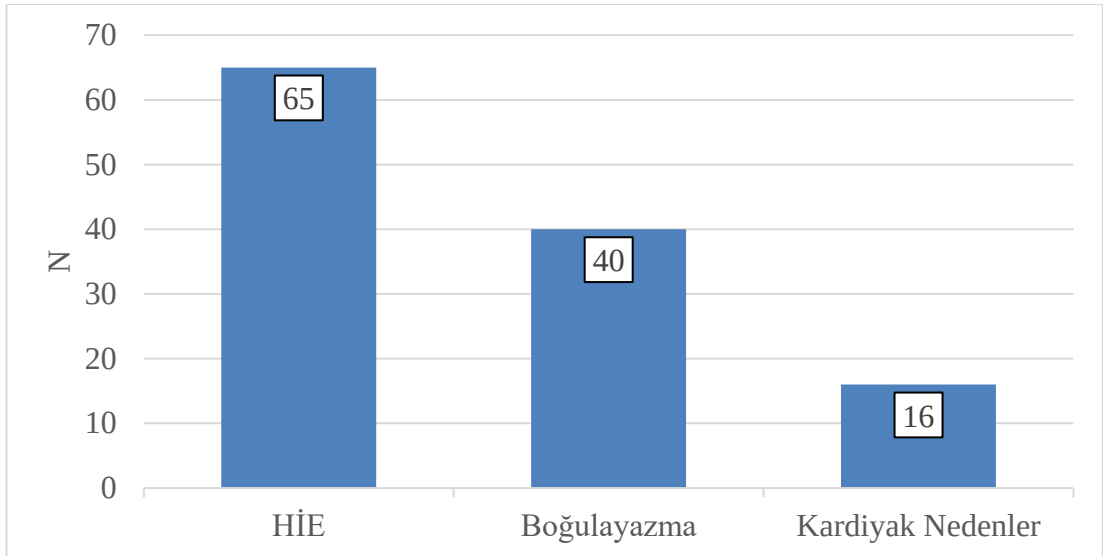
Şekil 5. İlaç ve kimyasal ilişkili CPK yüksekliği nedenleri

Toplamda 183 hastada herediter hastalıklara bağı CPK yüksekliği saptandı. Herediter hastalıklar arasından en fazla saptanan nedenler %61,2musküler distrofi (n=112) ve 18,0 metabolik hastalıklar (n=33) iken en az bildirilen tanı %9,2 ile nörodejeneratif hastalıklar (n=17) idi (Şekil 6).



Şekil 6. Herediter hastalıklara bağı CPK yüksekliği

Hipoksi ilişkili CPK yüksekliği saptanan 119 hastanın %53,7’u HİE (n=65) ve %33,1’si boğula yazma (n=40) iken en az saptanan neden %13,2 ile kardiyak hastalıklar (n=16) idi (Şekil 7).



Şekil 7. Hipoksi ilişkili CPK yükseklik nedenleri

HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati

Cinsiyete göre tanı dağılımı değerlendirmesi tablo 4.2’ de verildi. Cinsiyete göre tanı grupları arasında görülen fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tüm tanılar erkeklerde daha fazla görüldü ($p \leq 0,001$).

Tablo 4. 2. Cinsiyete göre tanı değerlendirilmesi

Tanı	Cinsiyet			P*
		Kız	Erkek	
Kontüzyo	N	462	1052	1514
	%	30,50	69,50	100,00
Malignite	N	4	14	18
	%	22,20	77,80	100,00
Enfeksiyon	N	276	485	761
	%	36,30	63,70	100,00
Hereditör	N	28	155	183
	%	15,30	84,70	100,00
Hipoksi	N	42	77	119
	%	35,30	64,70	100,00
İlacı Bağlı	N	88	142	230
	%	38,30	61,70	100,00

934 hastada (%26,4) serum CPK enzim düzeyi 1000 U/L değerini geçtiği, 45 hastada (%1,3) böbrek yetmezliği geliştiği ve 87 hastada (%2,5) ölümle sonuçlandığı saptandı.

CPK yüksekliği nedenleri ile ilk başvuru yaşı, CPK enzim düzeyi ortalaması ve McMahon skoru ilişkisinin değerlendirilmesi tablo 4.3’te detaylı şekilde verildi. CPK yüksekliği nedenleri arasında başvuru yaşı değişkeni yönünden bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p \leq 0,001$). Bu fark hipoksi grubundaki yaş ortalamasının düşüklüğünden kaynaklanmaktadır. Diğer grupların arasındaki tüm anlamlı sonuçlar tablo 4.3’te verildi (Tablo 4.3).

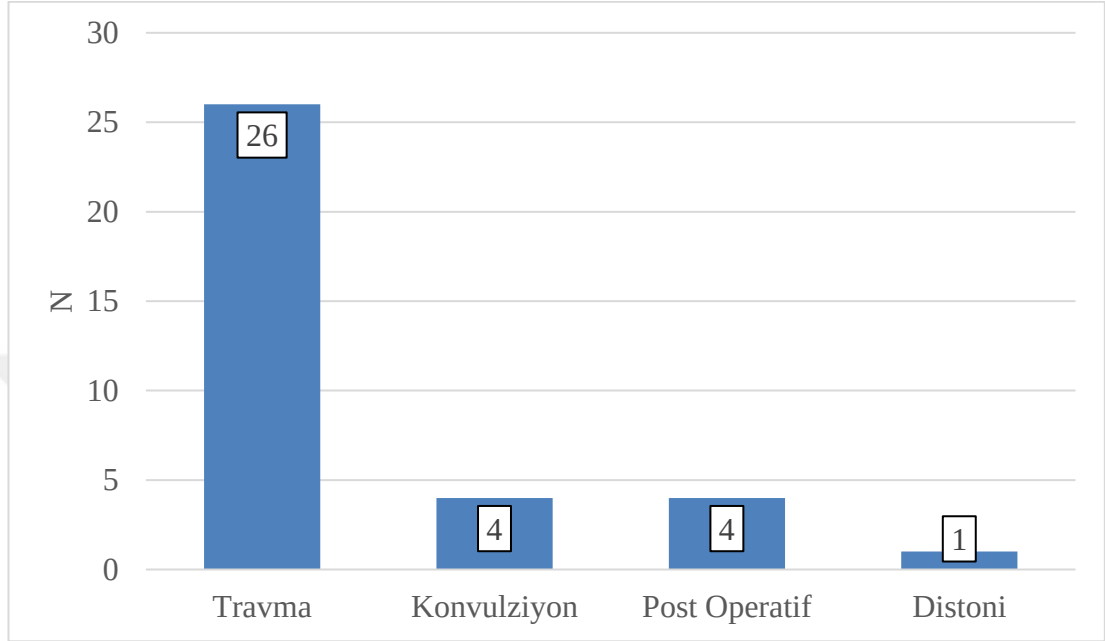
CPK enzim düzeyi ortalamaları yönünden tespit edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p \leq 0,001$). Bu farkın başlıca nedeni hereditör hastalıklar grubundaki anlamlı yüksekliktir. McMahon skoru yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,095$) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. CPK yüksekliği nedenleri ile yaş, CPK ve McMahon skoru değerlendirilmesi

	NO	Tanı	N	ORT	SS	P*	Posthoc [^]
Başvuru	1	Kontüzyo	1514	8,15	6,15		5<1-2-3-4-6
Yaşı	2	Malignite	18	10,52	5,74		
	3	Enfeksiyon	761	6,90	5,9		3<1-6
	4	Hereditör	183	6,98	5,41	$\leq 0,001$	
	5	Hipoksi	119	3,77	6,12		6>3-4
	6	İlaça Bağlı	230	9,18	6,78		
CPK	1	Kontüzyo	1514	1196	5845		1<3-4
	2	Malignite	18	2835	7794		
	3	Enfeksiyon	761	3390	1640		3>1-6
	4	Hereditör	183	6194	8162	$\leq 0,001$	4>1-3-6
	5	Hipoksi	119	2722	2790		
	6	İlaça Bağlı	230	747	921		
McMahon	1	Kontüzyo	35	5	3,01		
	2	Malignite	2	10	7,07		
	3	Enfeksiyon	30	5,15	3,78		
	4	Hereditör	4	4,5	1	0,095	
	5	Hipoksi	33	6,76	2,19		
	6	İlaça Bağlı	1	3	-		

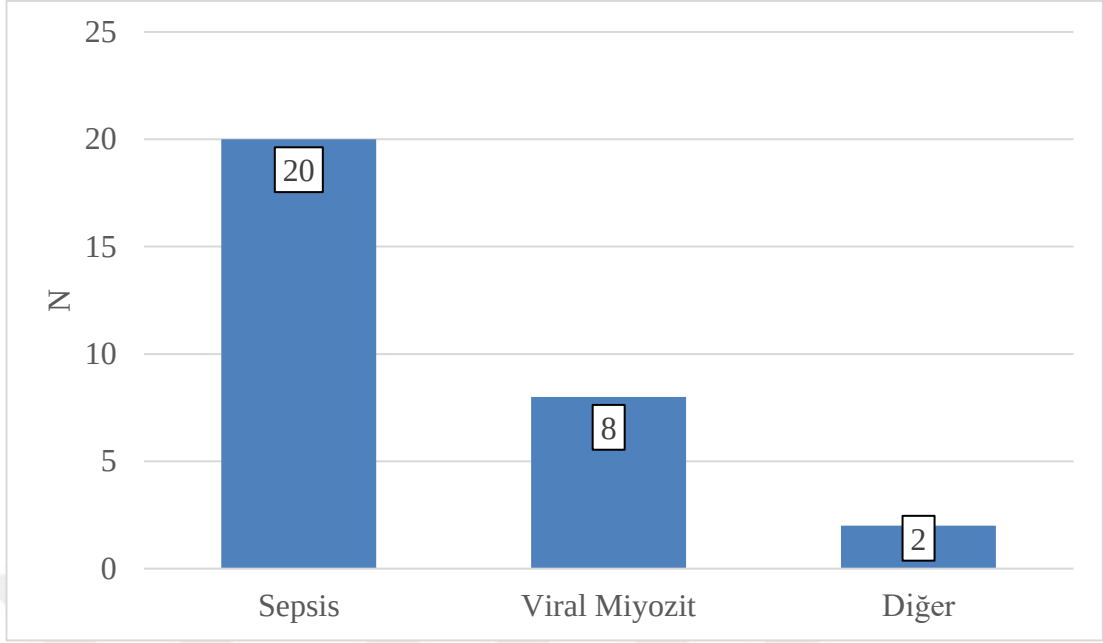
***Kruskall Wallis Testi ^Mann Whitney U Testi**

McMahon skoru değeriendirilen kontüzyo grubundaki hastaların aldıkları tanılar Şekil 8’ de verildi. En fazla %74,2 ile travma (n=26) en az %2,8 ile distoni (n=1) saptandı (Şekil 8).



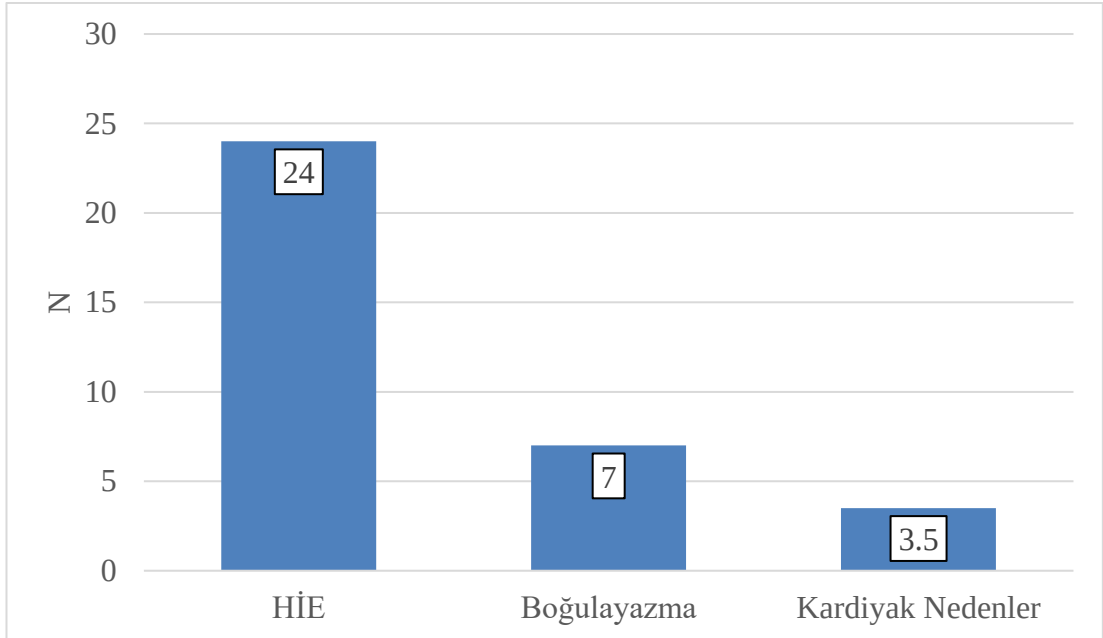
Şekil 8. McMahon skoru bakılan, kontüzyo nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanı dağılımı

McMahon skoru değeriendirilen enfeksiyon nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanıları Şekil 9’ da verildi. En fazla %66,6 ile sepsisin (n=20) CPK yüksekliğine neden olduğu saptandı (Şekil 9).



Şekil 9. McMahon skoru bakılan, enfeksiyon nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanı dağılımı

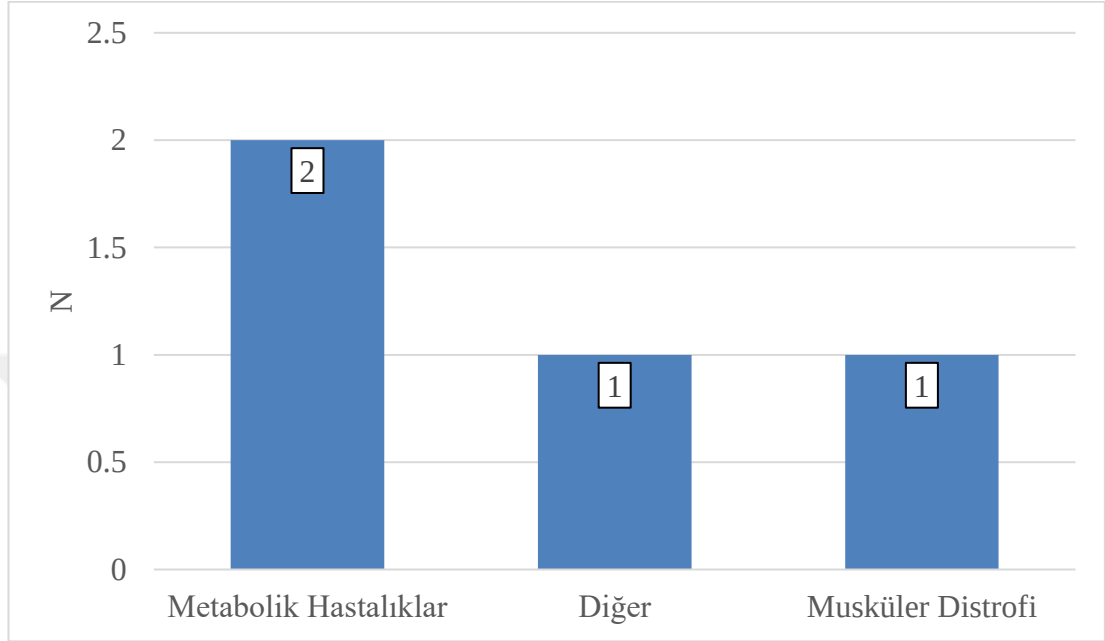
McMahon skoru değerlendirilen hipoksi nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanıları Şekil 10’ da verildi. En fazla %72,7 ile Hipoksik iskemik ensefalopati (n=24) en az %6 ile kardiyak nedenler (n=2) saptandı (Şekil 10).



Şekil 10. McMahon skoru bakılan, hipoksi etkilenimi olan hastaların hipoksi nedenleri

HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati

McMahon skoru değerlendirilen hereditör hastalık nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanıları Şekil 11’ de verildi. En fazla %50 ile metabolik hastalıklar (n=2) ve eşit sayıda diğer hereditör nedenler (n=1) ve musküler distrofi (n=1) saptandı (Şekil 11).



Şekil 11. McMahon skoru bakılan, hereditör hastalıklar nedeniyle CPK yüksekliği saptanan hastaların tanı dağılımı

829 hastaya (%23,5) EKO yapılmıştı. Bu hastaların 98’inde (%11,8) etyoloji tespit edilememişti. CPK yüksekliği nedenleri grupları arasında EKO çekilme ihtiyacı, serum CPK enzim düzeyinin 1000 U/L değerinin üzerine çıkması (Yüksek CPK), böbrek yetmezliği ve ölüm değişkenleri yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p \leq 0,001$). EKO çekilme ihtiyacı duyulması değişkenindeki fark ilaca bağlı (%1,8) ve malignite (%1,1) tanı gruplarında daha az görülmesinden kaynaklanmaktadır. Yüksek CPK değişkenindeki fark malignite (%0,2) ve ilaca bağlı (%5) grupta daha az görülmesinden kaynaklanmaktadır (tablo 4.4). Tanı gruplarına göre böbrek yetmezliği gelişimi incelendiğinde kontüzyo (%34,9), enfeksiyon (%30,2) ve hipoksi ilişkili CPK yüksekliğinde (%27,9) anlamlı olarak daha fazla olduğu görülürken ölüm durumu tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde kontüzyo (%42,2) ve enfeksiyon (%32,5) grubunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

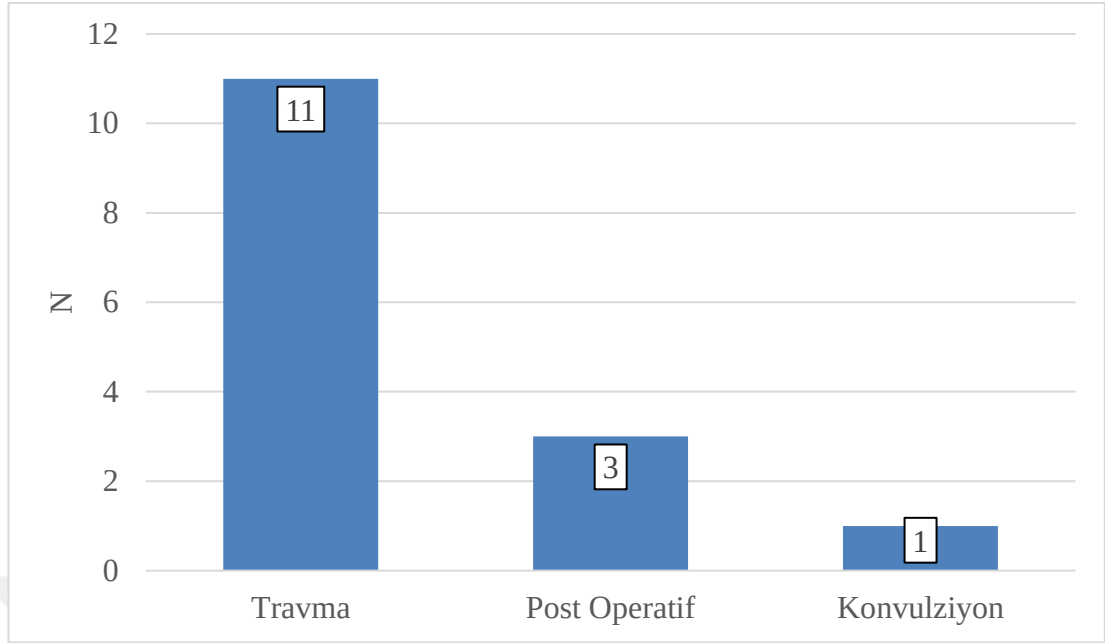
Tablo 4. 4. Tanı ile EKO ihtiyacı, Yüksek CPK, Böbrek Yetmezliği ve Ölüm Durumlarının Değerlendirilmesi

		TANI							P*
		Kontüzyo			Hereditör Hastalıklar		Hipoksi	İlaça Bağlı	
EKO ihtiyacı	Var	N	287	8	248	104	71	13	≤0,001
		%	39,30	1,10	33,90	14,20	9,70	1,80	
	Yok	N	1227	10	513	79	48	217	
		%	58,60	0,50	24,50	3,80	2,30	10,40	
Yüksek CPK (>1000 U/L)	Var	N	336	2	223	125	78	40	≤0,001
		%	41,80	0,20	27,70	15,50	9,70	5,00	
	Yok	N	1178	16	538	58	41	190	
		%	58,30	0,80	26,60	2,90	2,00	9,40	
Böbrek Yetmezliği	Var	N	15	1	13	1	12	1	≤0,001
		%	34,90	2,30	30,20	2,30	27,90	2,30	
	Yok	N	1499	17	748	182	107	229	
		%	53,90	0,60	26,90	6,50	3,80	8,20	
Ölüm	Var	N	35	0	27	7	13	1	≤0,001
		%	42,20	0,00	32,50	8,40	15,70	1,20	
	Yok	N	1479	18	734	176	106	229	
		%	53,90	0,70	26,80	6,40	3,90	8,40	

***Ki-Kare Testi,**

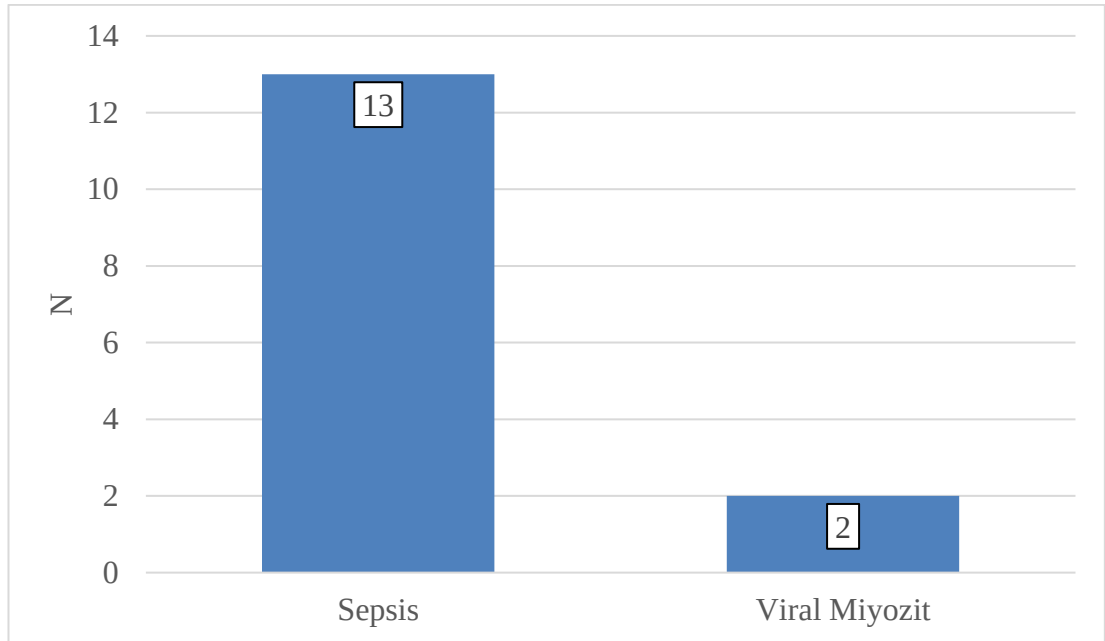
EKO: Ekokardiyografi, CPK: Kreatin Fosfokinaz

CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen kontüzyo grubu hastaların aldıkları tanılar Şekil 12’ de verildi. En fazla %73,3 ile travma (n=11) en az %6,6 ile konvülziyon (n=1) saptandı (Şekil 12).



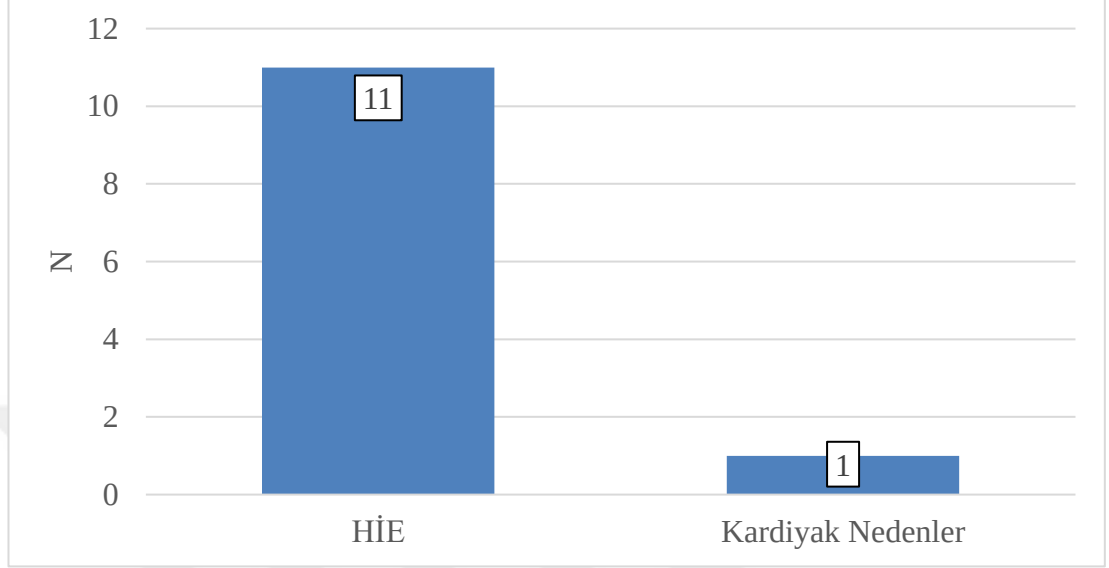
Şekil 12. CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen kontüzyo hastalarının tanıları

CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen enfeksiyon grubu hastaların tanıları Şekil 13’ te verildi. En fazla %86,6 ile sepsis (n=13) ve % %13,4 viral miyozit (n=2) saptandı (Şekil 13).



Şekil 13. CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen enfeksiyon hastalarının tanıları

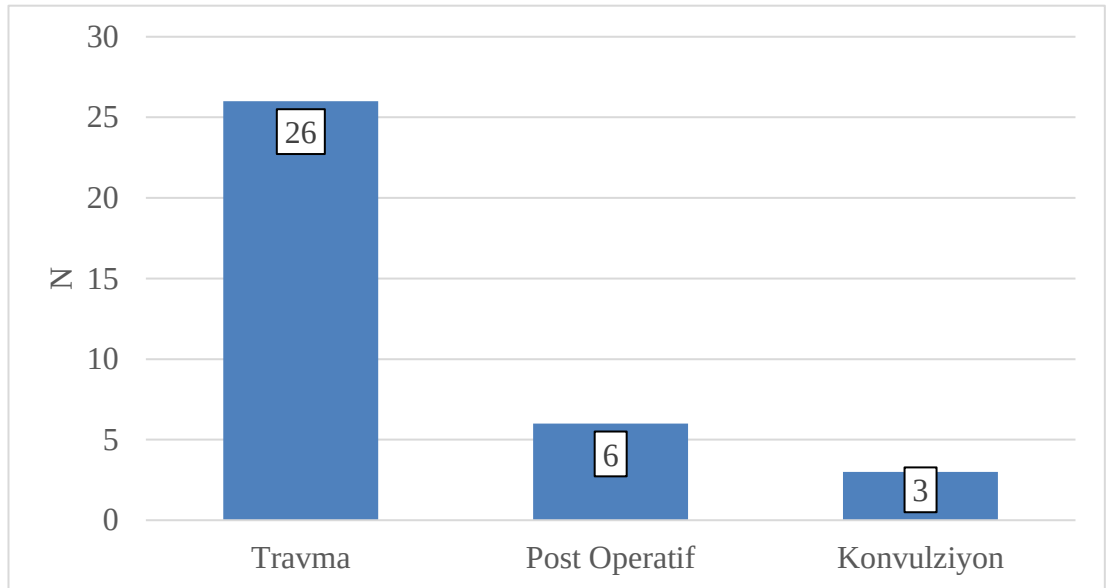
CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen hipoksi grubu hastaların aldıkları tanıları şekil 14’ te verildi. En fazla %91,7 ile HİE (n=11) ve %8,3 ile kardiyak nedenler (n=1) saptandı (şekil 14).



şekil 14. CPK yüksekliği olup böbrek yetmezliği gelişen hastaların hipoksiye maruziyet nedenleri

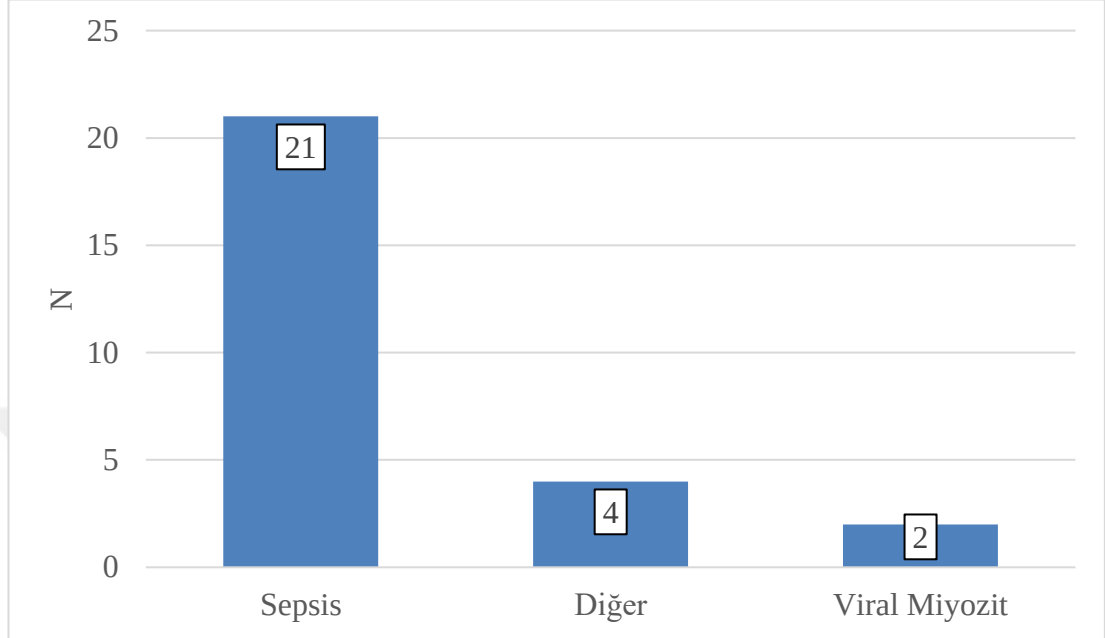
HİE: Hipoksik İşkemik Ensefalopati

CPK yüksekliği olup ölüm gelişen kontüzyo grubu hastaların tanıları şekil 15’ te verildi. En fazla %74,2 ile travma (n=26) en az %8,5 ile konvülziyon (n=3) saptandı (şekil 15).



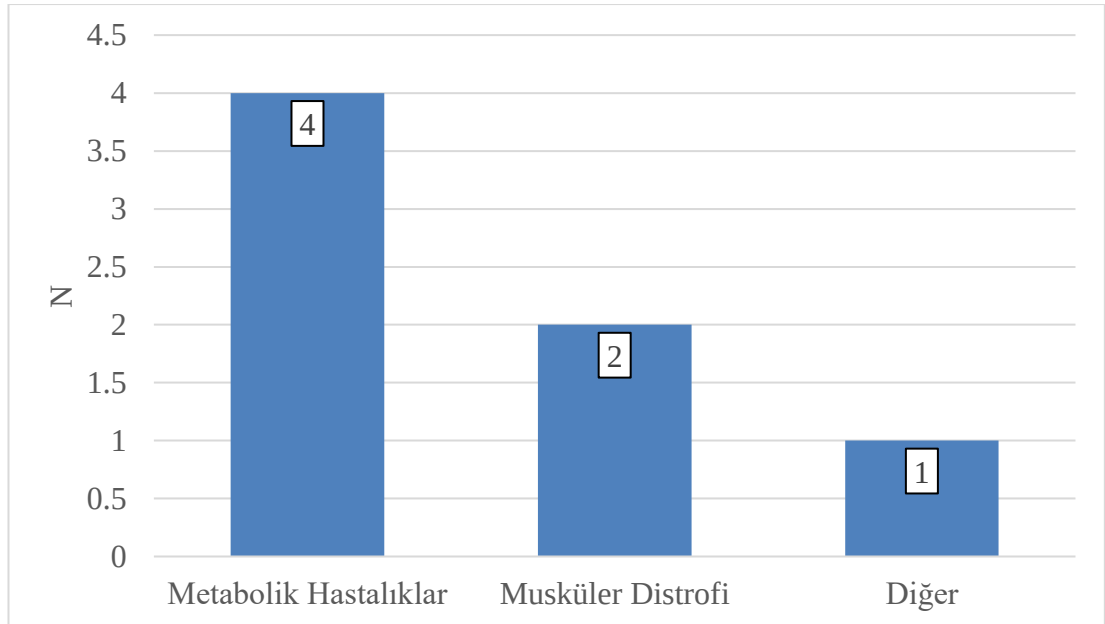
şekil 15. CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hastaların kontüzyo nedenleri

CPK yüksekliği olup ölüm gelişen enfeksiyon grubu hastaların tanıları Şekil 16’ da verildi. En fazla %77,7 ile sepsis (n=21) en az %7,4 ile viral miyozit (n=2) saptandı (Şekil 16).



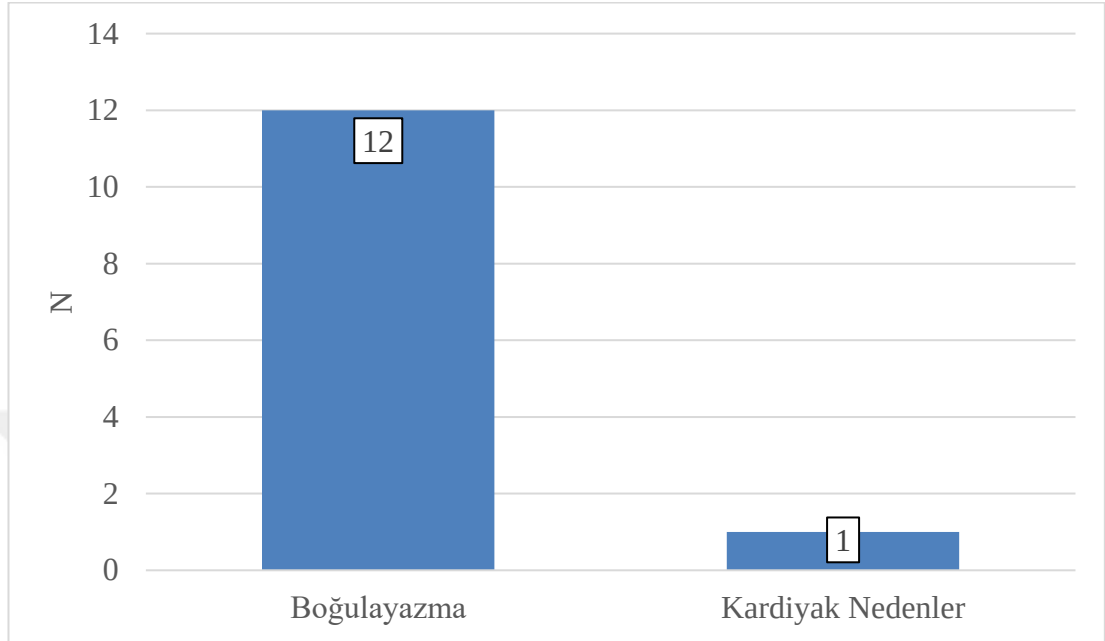
Şekil 16. CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hastaların enfeksiyon nedenleri

CPK yüksekliği olup ölüm gelişen herediter hastalık grubu hastaların tanıları Şekil 17’ de verildi. En fazla %57,1 ile metabolik hastalıklar (n=4) saptandı (Şekil 17).



Şekil 17. CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hastaların herediter hastalık nedenleri

CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hipoksi grubu hastaların tanıları Şekil 18’ de verildi. En fazla %92,3 ile boğulayazma (n=12) saptandı (Şekil 18).



Şekil 18. CPK yüksekliği olup ölüm gelişen hastaların hipoksi nedenleri

Hasta değişkenlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi tablo 4.5’de detaylı şekilde verildi. Böbrek yetmezliği %1,27 iken ölüm oranı %2,5 olarak hesaplandı. Böbrek yetmezliğinin gelişimi yönünden tespit edilen fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,023$). Böbrek yetmezliği kızlarda erkeklere oranla daha fazla saptanmıştır. Diğer değerşkenler yönünden bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Cinsiyete göre Yüksek CPK, Böbrek yetmezliği ve Ölüm değişkenlerinin değerlendirilmesi

		Cinsiyet		Total	p
			Kız	Erkek	
Yüksek CPK (>1000 U/L)	Var	N	294	640	934
		%	31,50	68,50	100,00
	Yok	N	837	1762	2599
		%	32,20	67,80	100,00
Böbrek Yetmezliği	Var	N	22	23	45
		%	48,90	51,10	100,00
	Yok	N	1109	2379	3488
		%	31,80	68,20	100,00
Ölüm	Var	N	32	55	87
		%	36,80	63,20	100,00
	Yok	N	1099	2347	3446
		%	31,90	68,10	100,00

***Ki-Kare Testi**

Hastaların %46,5'inde CPK kontrolünün yapıldığı ve %29,3'ünde CPK değerlerinin normal sınırlara döndüğü saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. CPK Kontrol Değerlendirmesi

		N	%
CPK KONTROL	Var	1645	46,5
	Normal	1036	29,3
	Nomal Değil	609	
	Yok	1888	53,4
	Total	3533	100

McMahon skoru değerlendirilebilen 111 hastanın yüksek CPK ($p=0,817$), böbrek yetmezliği ($p=0,006$) ve ölüm ($p=0,007$) değişkenleri yönünden detaylı değerlendirilmesi tablo 4.7’de verildi. Böbrek yetmezliği olan grubun McMahon ortalama skoru ($8\pm3,8$), böbrek yetmezliği olmayan grubun McMahon ortalama skorundan ($5,44\pm2,71$) daha yüksekti. Ölüm gerçekleşen grubun McMahon ortalama skoru ($6,94\pm3,18$) ölüm gerçekleşmeyen grubun McMahon ortalama skorundan ($5,61\pm3,01$) daha yüksekti. McMahon skoru ortalama $5,9\pm3,08$ ($\min=0$, $\max=15$) saptandı (Tablo 4.7).

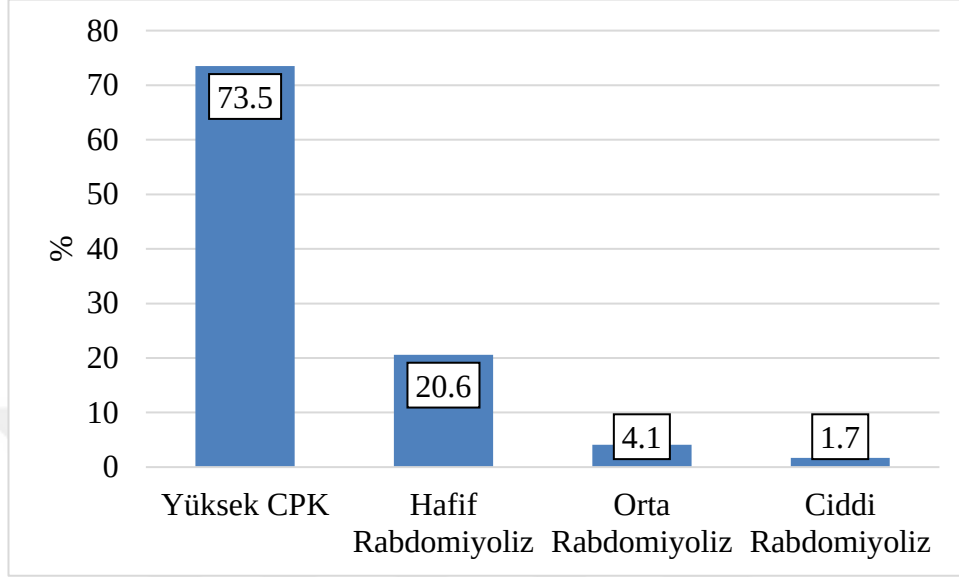
Tablo 4. 7. McMahon skorunun yüksek CPK, böbrek yetmezliği ve ölüm ile ilişkisi

		McMahon			
		N	ORT	SS	P
Yüksek CPK (>1000 U/L)	Var	91	5,91	3,19	0,817
	Yok	20	5,85	2,6	
Böbrek Yetmezliği	Var	20	8	3,8	0,006
	Yok	91	5,44	2,71	
Ölüm	Var	24	6,94	3,18	0,007
	Yok	87	5,61	3,01	

Hastaların serum CPK enzim ortalamaları ve standart sapmaları cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kızlarda ortalama $1695,21\pm8957,84$ U/L, erkeklerde $2168,52\pm9948,46$ U/L olduğu görüldü ve cinsiyetlere göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,292$). McMahon skoru hesaplanabilen 111 hasta cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde; kızlarda ortalama $6,1\pm3,10$ ve erkeklerde ortalama $5,77\pm3,08$ görüldü ve cinsiyet ile McMahon ortalaması arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,491$).

CPK değerlerine göre sınıflandırmaya ait veriler Şekil 19’da verildi. 2599 hastanın (%73,5) CPK düzeyi 300-999 U/L arasında (yüksek CPK grubu), 728 hastanın (%20,6) 1000-4999 U/L arasında (hafif rabdomiyoliz), 146 hastanın (%4,1)

5000-14999 U/L arasında (orta rabdomyoliz), 59 hastanın (%1,7) ise 15000 U/L ve üstünde (ciddi rabdomyoliz) olduğu saptandı (Şekil 19).



Şekil 19. CPK değerlerine göre sınıflandırma

CPK sınıflamasına göre böbrek yetmezliği görülen 45 hastadan 21'inde (%46,7) hafif rabdomyoliz saptanmıştır. Böbrek yetmezliği olup yüksek CPK saptanan hasta bulunmamaktadır (n=0) (Tablo 4.8).

Ölüm oranı en fazla olan grup, hafif rabdomyoliz (%74,7) olan grup saptanmıştır (Tablo 4.8).

Hereditör hastalıklar tanı grubu hariç tüm tanı gruplarında CPK sınıflaması olarak en fazla yüksek CPK grubu saptanmıştır, hereditör hastalıklar grubunda ise hafif rabdomyoliz (%32,8) en fazla görülen CPK sınıflaması olmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. CPK sınıflaması ile ölüm, böbrek yetmezliği ve tanı grupları değerlendirilmesi

			CPK Sınıflama				Total
			Yüksek CPK	Hafif RML	Orta RML	Ciddi RML	
Böbrek Yetmezliği	Var	N	0	21	14	10	45
		%	0,00	46,70	31,10	22,20	100,00
	Yok	N	2599	707	132	50	3488
		%	74,50	20,30	3,80	1,40	100,00
Ölüm	Var	N	0	65	16	6	87
		%	0,00	74,70	18,40	6,90	100,00
	Yok	N	2599	663	130	54	3446
		%	75,40	19,20	3,80	1,60	100,00
Tanı	Kontüzyo	N	1178	301	28	7	1514
		%	77,80	19,90	1,80	0,50	100,00
	Malignite	N	16	0	1	1	18
		%	88,90	0,00	5,60	5,60	100,00
	Enfeksiyon	N	538	169	30	24	761
		%	70,70	22,20	3,90	3,20	100,00
	Hereditör	N	58	60	43	22	183
		%	31,70	32,80	23,50	12,00	100,00
	Hipoksi	N	41	59	19	0	119
		%	34,50	49,60	16,00	0,00	100,00
	İlaça Bağlı	N	190	38	2	0	230
		%	82,60	16,50	0,90	0,00	100,00

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında CPK yüksekliği ile sonuçlanan birçok durum vardır. Etyolojinin çok geniş yelpazede olması bizi, çocuklarda CPK yüksekliği nedenlerinin tek bir çatı altında detaylıca irdelemeye, durum ve hastalıkları belirleyip prognoz, mortalite ve morbidite ile olan ilişkisini araştırmaya sevk etmiştir. Çalışmamızdan elde edilecek sonuçlarda CPK yüksekliği ile başvuran çocuklara uygun klinik yaklaşımı belirlemede katkıda bulunmayı amaçladık. Literatürde her ne kadar CPK yüksekliğine neden olacak durumlar tek tek incelenmiş; CPK yüksekliği ile gelen ayrı ayrı olgu sunumları, travmatik olaylar, metabolik olgu serileri gibi bildirimler olsa da bizim çalışmamız tüm etyolojileri bir arada inceleyen, CPK yüksekliğinin etyolojiye göre dağılımı ve prevalansı gösteren, tüm faktörleri tek çatı altında derleyerek gösteren değerli bir çalışmadır.

Çalışmamız, toplamda 3533 hastanın incelenmesi ile oluşan oldukça geniş kapsamlı bir çalışmadır. Neden ve etyoloji ayrımı henüz yapılmadan total CPK yüksekliği ile gelen evren içinde erkek hastaların ağırlıkta olduklarını tespit edilmiş olup (%68 erkek ve %32 kız, ($p<0,001$)) cinsiyet ile ilgili durumlar daha detaylı incelenecektir.

Dahil edilen tüm çocukların başvuru anında yaş ortalaması 7,37 yıl ve aktüel yaş ortalaması 11,49 yıl olarak tespit edilmiştir.

5.1 Tanı Dağılımlarına Göre Serum CPK Yüksekliği Nedenleri

Literatürde, rabdomiyolizinsıklığının göstermek adına bazı çalışmalar yapılmıştır [134, 135]. Rabdomiyolizli 2371 yetişkin yaştaki hastayı içeren bir çalışmada, en sık ilişkili klinik durumlar olarak travma (% 26), immobilizasyon (% 18), sepsis (% 10), damar cerrahisi (% 8), kalp cerrahisi (% 6) bildirilmiştir [135].

İzgi F.'nin yaptığı çalışmasında acil servise çeşitli nedenlerle başvuran ve serum CPK düzeyi 1000 U/L'yi geçen 435 hastanın ile 355'i erkek (%81,6) ve 80'i kadın (%18,4) olup en sık suçlanan nedenler sırasıyla, enfeksiyon (%23,7), kalp damar

hastalıkları (%23,0), kontüzyo (%23,0), sindirim sistemi ilişkili nedenler (%11,7) ve pulmoner hastalıklardır (%11,5)[136].

Aydın ve arkadaşları 118 yetişkin hasta ile prospektif olarak yaptıkları çalışmada hastaların %66,1'i erkek, %33,9'u kadın olduğu tespit edilmiş en sık etyolojik faktörler ise kalp damar hastalıkları (%24,6), enfeksiyon (%16,1) ve ilaç kullanımı (%13,6) olduğu belirtilmiş [137].

Biz pediatrik kohortumuzda CPK yüksekliğinin çoğunlukla kontüzyonedenli olduğunu gözlemledik (tüm tanıların %42,80'i) (şekil 2).Kontüzyo nedeni ile CPK seviyesi yükselen hasta grubu ayrı ayrı incelendiğinde künt travmalar, konvulziyon ve cerrahi girişim sonrası gelişmiş olduğu tespit edildi (şekil 3). Ayrıca enjeksiyon, distoni, egzersiz ve elektrik çarpması gibi daha hafif travma yaşanan durumlarda da CPK yüksekliği geliştiği görüldü.

Melli ve arkadaşları 2005 yılında 475 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %20,6'sında (n=98) kontüzyo ilişkili CPK yüksekliği saptanırken en sık kontüzyo nedenleri travma (n=42), konvulziyon (n=32) ve immobilizasyon (n=21) idi [134].

Mannix ve arkadaşları 2006 yılında 191 pediatrik hasta ile yaptığı çalışmasında 64 hasta (%33,5) kontüzyo ile ilişkilendirilirken bu hastaların 49'unun (%25,7) travma, 8'inin egzersiz (%4,2) ve 7'sinin konvulziyon (%3,7) olduğu tespit edilmiş [138].

Bizim çalışmamıza benzer olarak intramusküler enjeksiyon gibi hafif şiddetteki travma sonrası serum CPK yüksekliği ve rabdomiyoliz görülen olgu sunumları mevcuttur [139-141]. Yaralanma, kazalar ve crush sonrası gelişen rabdomiyoliz ile CPK yüksekliği rapor eden, hidrasyon tedavisine iyi yanı veren bu olguları sunan çalışmalar vardır [142]. Deprem bölgesi olmamız nedeni ile göçük altında kalma travmaları, kas yaralanmaları ve crush yaralanma ile ilgili olarak da çok sayıda çalışma bulunmaktadır [143]. CK-MB izomeri içeren kalbin yaralanmaları ve torasik travmalarda CPK yüksekliği beklenen ve mortalite ile ilişkilendirilmiş durumlarıdır[144, 145]. Cerrahi girişim sonrası CPK' nın yükseldiğini bilinmektedir.

Uzunköy ve ark. laporaskopik ve açık cerrahide CPK düzeylerini karşılaştırdığı çalışması ile kullanılan cerrahi yöntemin CPK yüksekliğinde etkili olduğu ve laporaskopik girişim ile serum CPK düzeyinin daha düşük tutulabileceğini tartışmışlardır[146]. Cerrahide girişim alanın kas stresini etkilediğini gösteren bir diğer çalışmada da Gökçe ve ark. kapalı inguinal cerrahide serum CPK seviyesinin açık cerrahiye göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir [147]. Kas kasılmasının yoğun olması nedeniyle postkonvülfif hastalarda da CPK'nın yükseldiğini gösteren çalışmalar olmuş, hatta bu değeri konvülfif nöbet ile konversif durumu ayırmada kullanmadaki yerini araştıran çalışmalar dahi bulunmaktadır. Öte yandan, konvülfif nöbetin status durumuna kadar uzadığı bazı olgularda rabdomiyoliz ve böbrek yötmezliği görülebilecek kadar yoğun olabileceğini bildirir bir olgu bildirilmiştir[148]. CPK enzimi başta iskelet kası olmak üzere birçok dokuda bulunduğu ve doku hasarı sonucu serumda yükseleceği bilinmektedir. Kontüzyonun çok çeşitli nedenlerinin olması bu bilgi ile açıklanabilir. Travma tanısının geniş yelpazeye sahip olması, bizim çalışmamızda CPK yüksekliği ile başvuran hastalarımızda en sık tanının travma olmasını açıklamaktadır.

Taniya göre CPK dağılımını incelediğimizde ikinci sırada %21,50 ile enfeksiyon hastalıklarının yer aldığını gözlemledik. Bu gruptaki hastalarımız incelendiğinde birçok enfeksiyon hastalığı sonrası CPK yüksekliği geliştiği görülmüştür. Viral miyozit, sepsis hatta böcek ısırığına bağlı olarak bile CPK yükselebilirken en sık kategorize edilemeyen enfeksiyon nedenleri ile CPK yüksekliği geliştiği görülmüştür (şekil 4). Literatüre bakıldığında genellikle olgu sunumları olarak birçok bakteriyel ve viral enfeksiyon sonrası gelişen CPK yüksekliği ve rabdomiyoliz görüldüğü bildirilmiştir. CPK artışı, başta influenza, ebola, dengue ve kırım-kongo kanamalı ateşi olmak üzere birçok viral enfeksiyon sırasında tanımlanmıştır. Ayrıca HIV, kene kaynaklı ensefalit virüsü, kızamık virüsü, coxsackie b virüsü, herpessimpleks virüsü, epsteinbarr virüsü, batı nil virüsü, maymun çiçeği virüsü ve hepatit e virüsüne bağlı CPK yüksekliği olan vakalar bildirilmiştir [149-151]. H7N9 virüsünde CPK yüksekliği ölümcül düzeylere ulaşabilmektedir [152]. HIV ile enfekte olan bir hastada rabdomiyoliz olmadan çok yüksek CPK seviyeleri görülmüş ve bu durumu artan metabolik talebe cevap verilemeyeşine bağlanabileceği düşünülmüş [153].Yine,

Turhan ve ark. Leptospiroz için risk faktörlerini taşıyan bireylerde, ateş, sarılık, kas ağrıları, konjunktival kızarıklık, periorbital ağrı, baş ağrıları gibi şikayetleri olan, transaminaz yüksekliği, üre-kreatinin yüksekliği ve tam idrar tetkikinde anormallikler ile birlikte nötrofili, trombositopeni ve CPK yüksekliği bulunan hastalarda leptospiroz tanı testlerine başvurulması gerektiğini vurgulamışlardır [154]. Hepatit-A enfeksiyona sekonder gelişen miyokardit olgusunda CPK yüksekliği bildirilmiştir [155]. COVID-19 hastalığında da, çocuklarda daha nadir olmak üzere, benign düzeyde CPK yüksekliği gözlenenebileceği rapor edilmiştir [156]. Çocukluk çağıının benign akut miyozitinde CPK yüksekliği genel olarak geçicidir ve kendiliğinden sınırlanır. Çocukluk çağıının benign akut miyoziti genellikle viral enfeksiyonları izleyerek gelişen, ani olarak ortaya çıkan, iki taraflı baldır ağrısı ve yürüyememe olarak ifade edilmektedir. Literatürde tanı koydurucu kesin kriterler bildirilmemektedir. Nörolojik muayenenin normal olması ve yürüyememenin daha çok ağrıya bağlı yürümeyi reddetme şeklinde olması hastalığı tanımlamak için önerilmektedir. Genellikle okul çağıındaki çocukları etkilediği ve kendiliğinden düzelebilen bir klinik tablo olduğu bildirilmektedir [157, 158].

Koubar ve arkadaşları 2017 yılında CPK >1000 U/L olan 362 HIV pozitif hasta ile yaptığı çalışmada 152 hastada (%42,0) enfeksiyöz nedenler tespit edilirken pnömoni (n=75) bakteriyemi (n=26) ve viral enfeksiyonlar (n=25) en sık ayırt edilen enfeksiyonlardı [159].

Blanco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kardiyak, serebrovasküler olaylar ve yakın zamanda geçirilmiş operasyon/travma nedenlerinin dışlandığı 52 rabdomiyolizli hastanın 16'sının (%31) enfeksiyon nedenli olduğu ve bunların yarısında etkenin ortaya konulamadığı, 5 hastada gram negatif ajanların etken olarak tespit edildiği bildirilmiştir [160].

Hindistan'da yapılan bir başka çalışmada toplum kaynaklı bakteriyel sepsis nedeniyle başvuran ve serum CPK düzeyi 2000 U/L nin üzerinde olan 103 yetişkin hasta değerlendirilmiştir. 54 hastada etken saptanamazken yine gram negatif ajanlar saptanabilen en sık etkendi[161].

Tüm bu bilgiler ışığında çok çeşitli enfektif ajanların ve enfeksiyonun sistemik tutulumunun da kas hasarına ve CPK yüksekliğine neden olabildiği anlaşılmaktadır. Ayrıca her iki çalışmada vakaların yaklaşık yarısında etkenin saptanamaması, enfeksiyon kaynaklı CPK yüksekliğinde tanı koymanın zorluğunu göstermektedir. Enfeksiyonda görülen CPK yüksekliğinin diğer bazı nedenleri de ateşe bağlı titreme, özellikle ağır sepsislerde hipotansiyon ve dolaşım bozukluğuna bağlı doku hasarı olabilir. Febril hastalarda prospektif olarak yapılan bir çalışmada hastaların %28'inde yüksek CPK saptanmış fakat bu durumun spesifik bir etyolojiyi işaret etmediği ayrıntılı tanısız araştırma gerektiği vurgulanmıştır [162]. Çalışmamızın retrospektif doğası, geniş hasta sayısı ve enfeksiyon ajanlarının her durumda izole edilememesi, bahsedilen ayrıntılı araştırmanın her hastada yapılamamış olması enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların değerlendirilmesi imkanını ortadan kaldırmıştır.

Hastalarımız arasında, serum CPK yüksekliği gösteren 3. grup (%6,50 oranı ile) ilaç kullanımı ile ilişkili olarak gelişen CPK yüksekliği hastaları olmuştur (şekil 5).

Aydın ve arkadaşlarının 118 hasta ile yaptığı çalışmasında ilaç ilişkili CPK yüksekliği olan 16 hasta (%13,6) ile 3. en sık neden iken B bloker ve statin grubu ilaçlar en sık suçlanan ajanlardı [137].

Manni ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada en sık neden 217 (%45,7) hasta ile ilaç ve kimyasal ilişkili CPK yüksekliği idi. En sık suçlanan ajanlar ise antipsikotikler ve statinler iken kolşisin ise 5. en sık saptanan ilaçtı.

Kesin insidansı bilinmemekle birlikte, ilaca bağlı miyopati, CPK yüksekliği ve rabdomiyolizin yaygın nedenleri arasındadır. İlaça bağlı miyopati, hafif güçsüzlük ve miyaljilerden şiddetli kronik miyopatiye hatta masif rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliğine kadar değişen bir seyir gösterebilir [163].

150'den fazla ajan rabdomiyoliz ile ilişkilendirilmiştir. İlaça bağlı miyopati, birkaç farklı mekanizmadan kaynaklanabilir [164-166]:

*Doğrudan miyotoksisite – Örnekler arasında alkol, kokain, glukokortikoidler, lipid düşürücü ilaçlar, antimalaryaller, kolşisin, izotretinoin ve zidovudin (mitokondriyal miyopatiye neden olan) bulunur.

*İmmünolojik olarak indüklenen inflamatuvar miyopati – D-penisilamin ile ilişkili miyopati bu mekanizmanın bir örneğidir. Statin ilişkili otoimmün miyopati, tek bir ajanın birden fazla mekanizma ile miyopatiye neden olabileceğini göstermektedir.

*Dolaylı kas hasarı – Bu sorun, ilaca bağlı koma ve uzamış immobilizasyon, ilaca bağlı hipokalemi (örneğin, diüretikler), ilaca bağlı hiperkinetik durumlar (örneğin, deliryum titremeleri veya alkole sekonder nöbetler) gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir.

İlaca bağlı CPK yüksekliği genellikle ilacın toksik dozda alınması nedeniyle görülürken miyopati yapabilecek ilaçların uzun süre kullanılmaları da CPK yüksekliği ve rabdomiyoliz yapabilmektedir. Nitekim çalışmamızda ilaca bağlı CPK yüksekliğinde en sık neden intoksikasyon iken uzun süreli ilaç kullanımı da sık görülen diğer bir nedendi. Bizim hastalarımızda en sık suçlanan ilaçlar kolşisin ve izotretinoin idi. Literatür tarandığında bu iki ajan ile ilgili çok sayıda olgu sunumu görülmüştür [167-170].

Çalışmamızda, serum CPK yüksekliğinin tanıya göre dağılımına baktığımızda geri kalan gruplar sırasıyla **% 5,20 oranı ile herediter hastalıklara bağlı CPK yüksekliği, % 3,40 oranı ile hipoksi ilişkili CPK yüksekliği ve % 0,50 oranı ile malignite idi.**

Herediter CPK yüksekliği nedenleri de geniş bir yelpazede yer alır. Çalışmamızda bu heterojen grubu dört ana başlık içinde toplamaya çalıştık. En sık olarak musküler distrofiler görülürken ikinci sırada metabolik hastalıklar görülmekteydi. Musküler distrofi kronik bir süreç olması nedeniyle rabdomiyoliz olarak kabul edilmezken önemli bir CPK yüksekliği nedenidir. Birçok farklı metabolik hastalıkta CPK yüksekliği ve rabdomiyoliz görülebilir. Literatür taramasında rabdomiyoliz ve CPK yüksekliğinin sıklığı ile ilgili net veri bulunamadı ancak çok sayıda vaka bildirimi yapılmıştır[83, 86, 88, 91, 92, 95, 171-173].

Alaygut ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada çocuk nefroloji polikliniğine rabdomiyoliz ile başvuran 8 pediatrik olgu incelenmiş. 5 vakanın 4'ünün tekrarlayan bir tanesinin ise sebat eden CPK yükseklikleri olduğu tespit edilmiş. İleri tetkikler sonucunda 2 hastanın karnitinpalmitoiltransferaz II, 1 hastanın çok uzun zincirli açıl-CoA dehidrojenaz eksikliği, 1 hastanın musküler distrofi ve 1 hastanın ise Meyer-Betz Sendromu tanısı aldığı belirtilmiştir. Bu hastalarının tekrarlayan CPK yükseklikleri görülmesi ortak özelliği idi [174].

Löfberg ve arkadaşları ise 22 tekrarlayan rabdomiyoliz ve bir kez başvuran 26 rabdomiyoliz ve metabolik miyopati bulguları olan hasta incelenmiş. Hastaların %23'ünde enzim eksikliği ve %18'inde diğer kas hastalıkları, musküler distrofiler ve miyopatiler saptanmış [175].

Çalışmamızda azımsanamayacak sayıda hipoksi ilişkili CPK yüksekliği görülürken en sık rastlanan hipoksi nedeni HİE idi (şekil 7). Boğulayazma ise ikinci sırada görülen ve pek de nadir olmayan bir diğer hipoksi ilişkili CPK yüksekliği nedeni idi. Bu sonuçların hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisimizde soğutma tedavisi yapılabiliyor olması ve Samsun ilimizin denize kıyısının olması nedeniyle hipoksi vakalarının daha sık görülmesine bağlı olduğu düşünülebilir. Kronik hipoksinin kendisinin, dolaşımsal hipoksiye neden olarak kas yıkım enzimlerini arttırabildiği gibi, asfiksi, kardiyak arrest ve boğulayazma gibi akut hipoksi durumu da hem kas hemde beyin hasarına bağlı serum CPK yüksekliği gelişebilmektedir [176-178].

Malignite, hızlı hücre turnover ile karakterize bir durum ve özellikler son dönemlerinde yoğun kas destrüksiyonu ile serum CPK yüksekliğinin görülebildiği bir diğer durumdur. Yine tedavide kullanılan yeni nesil ajanlara bağlı da CPK yükselebileceği bildirilmiştir [179]. Malignitenin son döneminde CPK yüksekliği yaygın olmakla birlikte bizim çalışmamızda en alt sırada almasının bir nedeni de kliniğimizdeki onkolojihastalarının takiplerinde CPK enziminin nadiren kullanılıyor olması olarak düşünülebilir.

5.2 Eşlik Eden Klinik Durum ve Mortalite ile Serum CPK Yüksekliği İlişkisi

Çalışmamızda, hastalarımızın ilaç kullanım öyküsünün, kronik hastalık varlığının, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve ölüm görülme durumunu inceledik.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz bazı durumlar şöyledi: Hastaların % 26,4'ünde Rabdomiyoliz, % 1,3'ünde böbrek yetmezliği geliştiği ve hastalarımızın % 2,5'inin kaybedildiğini tespit ettik.

Rabdomiyolizin seyri oldukça değişkendir. Çok hafif kas ağrısı ve geçici kas güçsüzlüğü ile seyredebilirken böbrek yetmezliği, diyaliz ihtiyacı ve ölüm ile de sonuçlanabilir. Rabdomiyoliz ile böbrek yetmezliği ve ölüm arasında genel bir korelasyon olmasına rağmen, serum kas enzim yüksekliğinin derecesi her zaman akut böbrek yetmezliği ve ölüm gelişimini öngöremez. Örneğin bir çalışmada, rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların %58'inde ortalama serum CPK seviyeleri 16.000 U/L'nin üzerinde saptanmışken, böbrek yetmezliği gelişmeyenler hastaların ise %11'inde serum CPK seviyeleri ortalama 16.000 U/L değerini aşmıştı [180]. Bu durum rabdomiyolizde CPK seviyesinin önemli olduğu kadar CPK'nın pik seviyesine ne kadar hızlı yükseldiği ile de ilgili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızdaki zayıflıklardan biri, retrospektif bir çalışma olmasından ve vakaların büyük çoğunluğunun akut başlangıçlı olmasından dolayı rabdomiyolize sekonder böbrek yetmezliği gelişen vakalarda, öncesinde böbrek yetmezliğine neden olacak predispozan faktörlerin olup olmadığını tam olarak ayırt edemeyecek olmamızdı. Bir diğer zayıf noktamız ise ölümün de aynı sebeplere bağlı veri yetersizliği nedeniyle doğrudan rabdomiyoliz ve komplikasyonlarına mı yoksa rabdomiyolize neden olan etyolojik faktöre mi bağlı olduğu tam olarak belirlenememesiydi.

5.3 Serum CPK Yüksekliğine Neden Olan Tanısal Durumlar ile Sekonder Durumlar Arasındaki İlişki.

Hastaların başvuru anındaki yaş ortalamasının etyolojiye göre nasıl değiştiğini inceledik: Çalışmamızda göze çarpan ilk durumlardan biri, serum yüksekliği ile başvuru yaşının en genç olduğu grup (yaş ortalaması 3,77 ile) hipoksi ilişkili CPK yüksekliği olan grup olmasıydı. Bunun nedeni bu gruptaki hastaların büyük

çoğunluğunu hayatının ilk gününde yaşadığı asfiksiye bağlı hipoksik iskemik ensefalopati gelişen hastalar oluşturmıştı.

Tersi olarak, serum yüksekliğin tanı alma yaşının değerlendirmede en yaşı ileri grubun (10,52 yaş ortalaması ile) malignite tanısı alan grup olduğu saptandı. Ataseven ve arkadaşlarının 1992-2017 yılları arasında Ege Üniversitesi'nde 0-19 yaş arası 4602 hasta ile yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 5,6 idi. Benzer şekilde 2005-2015 yılları arasında Erciyes Üniversitesi'nde 794 hasta ile yapılan bir tez çalışmasında ise ortalama tanı yaşı 6,8 idi [181, 182]. Bizim çalışmamızda literatüre göre daha ileri bir yaş çıkmıştır. Bu durum vaka sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Serum CPK düzeyinin hangi etyolojik faktörde ne kadar yükseldiğini inceledik:

Serum CPK düzeylerinin sırasıyla ortalama en yüksek düzeyleri herediter hastalık durumlarında 6194, enfeksiyöz durumlarda 3390, malignite durumlarında 2835, hipoksik durumlarında 2722, travma durumlarında ortalama 1196 ve en son olarak ilaca bağlı durumlarda 747 U/L olarak tespit edildiğini saptadık. Bunun birkaç muhtemel nedenleri şunlardır:

- 1- Herediter hastalıklardaki serum CPK seviyeleri 15-20.000 gibi yüksek değerlere çıkabiliyor olması
- 2- Kontüzyo ve enfeksiyon ilişkili CPK yüksekliklerinde hasta sayısının fazla olması ortalamayı düşürüyor olması
- 3- Hipoksi ilişkili CPK yüksekliğinde hastaların çoğu yenidoğan yaş grubunda olduğundan kas kitlesinin az olması
- 4- En düşük seviyenin ilaç kullanımına bağlı olması ise çocuk yaş grubunda genellikle ciddi rabdomiyoliz yapan ilaçların kullanılmıyor olması olarak düşünülebilir

McMahon skorunun hangi tanı grubunda ne kadar değiştiğini inceledik:

Çalışmamızda, rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği ve ölüm gelişme riskini değerlendirme adına McMahon skorunu inceledik ve tanılar arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik. En yüksek skor ortalamasını 10 puanla malignite ilişkili CPK

yüksekliği olan hastalarda, en düşük skoru ise (3 puan) ilaç toksisitesi ile ilişkili CPK yüksekliği olan hastalarda tespit etmekle birlikte gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu farkın oluşmamasında birkaç neden rol oynayabilir. Öncelikle bu skorlama sistemi 18 yaş üstü hastalar için oluşturulmuştur ve bu nedenle çocuk hasta popülasyonunda daha önce kullanılmamıştır [135]. Bizim çalışmamızı yürüttüğümüz Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde de bu skorlama sistemi rutin kullanılmadığından, hastalardan riski belirlemek için gereken tetkiklerin istenmediğini görmekteyiz. Bu nedenle yalnızca 105 hastamız değerlendirmeye uygundu. Maligniteye bağlı CPK yüksekliği olan yalnızca 2 hastada skorlama yapılabilmiş ve bu iki hastasında terminal dönem olduğu görülmüştü. Bu nedenle skor ortalaması yüksek çıkmış olabilir. İlaç ilişkili CPK yüksekliği olan sadece 1 hasta değerlendirmeye alınabilmektedir. Bu hasta grubu genellikle Çocuk Acil Servisi' mize başvuruyor ve burada skorlama için gereken tetkiklerin hepsi aynı anda istenemeyebiliyor. Bu durum sayının az olmasına neden olmuş olabilir.

5.4 CPK yüksekliğine neden olan faktörlerin EKO çekilme ihtiyacı, CPK seviyesinin 1000 U/L'yi geçtiği durumlar, böbrek yetmezliği ve ölüm ile ilişkisi

CPK yüksekliğine neden olan faktörleri irdelediğimizde bazı tanılarda klinik yaklaşım olarak neredeyse hiç EKO çekilme ihtiyacı duyulmadığı, bazı tanılarda ise tam tersine daha sıklıkla EKO değerlendirilmesi gerektiği gözlemlenmiştir (Tablo 4).

Çalışmamızda, tanı gruplarına göre EKO çekilme ihtiyaçlarının anlamlı olarak değişiklik gösterdiğini farkettilik, Şöyle ki: Serum CPK yükseklik nedeni kontüzyo, enfeksiyon, herediter hastalıklar ve hipoksi etkilenimi olduğu zaman klinisyenin kardiyak etkilenme riskinden daha sık şüphe duyduğu ve EKO çekirme oranlarının daha sık olduğu tespit edilmiştir. Etiyoloji ilaç ilişkili veya malignite olduğu zaman ise serum CPK yüksekliğinin kardiyak patolojiler ile daha az ilişkilendirildiğini gördük.

Literatürde de bizim çalışmamızı destekler nitelikte ciddi kontüzyo olgularında, sepsis ve septik şok olgularında ve hipoksi maruziyeti olaylarında kardiyak etkilenim riskinin daha yüksek olduğu ve ekarte etmek amacıyla EKO çekilmesinin

önerildiğini görmekteyiz[183-186]. Musküler distrofi, metabolik hastalık, konjenital miyopati ve mitokondriyal hastalıklar gibi birçok herediter hastalıkta eşlik eden ya da zamanla gelişen kardiyak patolojiler olduğu ve EKO ile değerlendirilmesi gerektiği bilinmektedir [171-173].

Serum CPK yüksekliğine neden olan durumları araştırdığımız çalışmamızda, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve ölüm gelişiminin etyolojik nedenler arasında değişkenlik gösterdiğini ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Malignite ve ilaç kullanımına bağlı CPK yüksekliğinde rabdomiyolizin diğer etyolojik faktörlere göre daha nadir görüldüğü; kontüzyo, enfeksiyon ve hipoksi mâruziyetinin daha sıklıkla böbrek yetmezliği ve ölüm ile sonuçlandığını gördük. Serum CPK yüksekliği ileberaber vücut stres cevabının artması böbrek yetmezliği ve ölüm gibi daha ağır sonuçlar doğurabileceği literatürde vurgulanmaktadır[146, 147]. Herediter hastalıklarda CPK yüksekliği genellikle kronik bir süreçte geliştiği ve ilaç ilişkili CPK yüksekliğinde ise daha düşük değerler görüldüğü için böbrek yetmezliği ve ölüm sıklığının daha az olduğu düşünebilir. Malignitede ise CPK takibi rutin klinik uygulamamızda kendine yer bulamamıştır. Bu sonuçların görülmesinin bir nedeni de hasta sayısının az olması olabilir.

5.5 Serum CPK Yüksekliğine Neden Olan Etyolojilerin ve Durumların Cinsiyetle İlişkisi

Cinsiyetin anlamlı olarak etyolojilerde değişkenlik gösterdiğini farkettilik. Tüm etyolojilerde; kontüzyo, malignite, enfeksiyon, herediter hastalıklar, hipoksi mâruziyeti ve ilaca bağlı toksisitede vakaların ağırlıklı çoğunluğu erkek hastalardı. Literatürde de özellikle travma, egzersiz ev içi kazaları gibi kontüzyo nedenlerinde, erkek cinsiyetin risk faktörü olarak gösterildiği bilinmektedir [187]. Viral miyozitlerin erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur[188, 189]. Verilerimiz literatür ile uyumlu özelliktedir.

Benzeri olarak çalışmamızda irdelediğimiz vakalar arasında rabdomiyoliz gelişen hastalarda erkek cinsiyetin ağırlıkta olduğunu, fakat anlamlı düzeyde fark etmediğini gördük. Erkeklerde böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı daha fazlaydı ancak

oransal olarak değerlendirildiğinde kızlarda anlamlı olarak daha sık geliştiğini tespit ettik. Cinsiyetler arasında ölüm görülme oranları anlamlı fark göstermemiştir.

Çalışmamızda kız ve erkek cinsiyet arasında ortalama CPK düzeylerinde anlamlı fark göremedik. Buna rağmen böbrek yetmezliği gelişme sıklığının kızlarda daha fazla olduğunu tespit ettik. Gearoid ve arkadaşlarının rabdomiyolizde risk durumlarını belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada kadınlarda daha sık böbrek yetmezliği geliştiğini görmüş ve bu nedenle kadın cinsiyeti risk faktörü olarak belirlemiştir [42]. Benzeri şekilde 191 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği sıklığı oransal olarak kızlarda erkeklere göre yaklaşık 2 katı fazla olduğu görülmüştür [190].

Serum CPK yüksekliği tespit edilen hastalarımızın% 46,5'ine kontrol CPK seviyesi bakıldığı tespit edilmiştir.

Serum enzim kontrolleri yapılan hastaların çoğunda (%29,3) serum CPK düzeyinin normal sınırlara kadar indirildiğini gördük. Literatürle de uyumlu olarak, bu durum, kliniğimizde gerekli hidrasyon ile tedavi ve takibe aldığımız çoğu serum CPK yüksekliği olgularının sınırlandırılabilir, kontrol altına tutulabilir, tedavi edilebilir patolojiler olduğunu göstermektedir[191, 192].

5.6 McMahon skorunun yüksek CPK, böbrek yetmezliği ve ölüm ile ilişkisi

McMahon skoru Gearoid M. McMahon tarafından rabdomiyoliz gelişen hastalarda böbrek yetmezliği ve ölüm gelişimini önceden tahmin etmek ve riskli hastalarda uygun tedavi yaklaşımını belirlemek amacıyla 2013 yılında yayınlanmıştır. 2000-2011 yılları arasında CPK düzeyi 5000 U/L' yi geçen 3501 yetişkin hasta arasından; son dönem böbrek yetmezliği olan, en az 24 saat RRT alan, 3 günden uzun süre CPK yüksekliği olan ve MI' ya bağlı CPK yüksekliği olan hastalar dışlanarak 2371 hasta seçilmiştir. Bu hastalar iki ayrı gruba ayrılmış ve ilk grup (n=1397) risk faktörlerini belirlemek için kullanılırken diğer grup (n=974) belirlenen risk faktörleri ile oluşturulan skora sisteminin test edilmesi için kullanılmış. Değerlendirme için hastaların yaş, cinsiyet ve ırk gibi demografik verileri, yatış süreleri, taburculuktaki sağlık durumları, tanıları, epikrizleri ve ilk başvuru anındaki CPK, kreatinin, fosfat,

kalsiyum, potasyum, bikarbonat, albümin, beyaz küre sayısı, hemoglobin ve trombosit sayısı gibi laboratuvar değerleri incelenmiş. Yapılan detaylı istatistikler sonucunda modele dahil edilen nihai değişkenler; yaş, cinsiyet, başlangıçtaki fosfat, kalsiyum, kreatinin, bikarbonat ve CPK düzeyleri ile rabdomiyoliz nedeni (nöbet, senkop, statinler, miyozit veya egzersize karşı diğer nedenler) olmuş[42].

Nöbet, senkop, egzersiz, statin kullanımı ve miyozit gibi nedenlere bağlı CPK yüksekliğinde risk (%5,1) diğer nedenlerle olan (%21,1) CPK yüksekliğine göre daha düşük saptanmıştır[42]. Yüksek kreatinin, ABY ve KBY gibi kötü sonuçları değerlendirmek için hem güçlü hem de bağımsız bir risk faktörü iken; yüksek fosfat değerleri, kas hasarının daha şiddetli olduğunu ve böbrek fonksiyonunun bozulduğunu gösterebilir; düşük kalsiyum ise, hasarlı iskelet kasında birikimden kaynaklanır ve artmış kas hasarının bir belirteci olabilir. CPK seviyesi 40.000 U/L'nin üzerine çıkmasının risk teşkil ettiği hesaplanmıştır. Yaş ile ilgili olarak ilk risk 50 yaşın üzerinde ortaya çıkarken, 80 yaş ve üzerinde risk en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. Cinsiyet ile ilgili olarak ise kadınların erkeklere göre daha riskli olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada kadın cinsiyetin neden riskli olduğu tartışılmasa da yapılan istatistik morbidite ve mortalite sıklığının kadın cinsiyette anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermiştir ($p<0,01$).

McMahon skorum sisteminde maksimum 19 puan alınabilir. 5 puan ve altındaki değerlerde ölüm ve RRT gerektiren böbrek yetmezliği riski %3 iken üzerindeki değerlerde bu risk %52'ye yükselmektedir (duyarlılık %86, özgüllük %68). Demografik veriler ve laboratuvar değerleri gibi kolay ulaşılabilen değişkenlerin kullanılması testin daha kolay uygulanabilmesini sağlarken hem mortaliteyi hem de morbiditeyi ön görebilmesi nedeniyle birçok skorum sisteminden daha kullanışlıdır[6, 193, 194].

Simpson ve arkadaşları da 2016' da retrospektif bir çalışma yaparak CPK düzeyi 1000 U/L'yi geçen 232 yetişkin hastanın RRT gerektiren böbrek yetmezliği ve ölüm riskini tek başına CPK düzey takibi ve McMahon skorum sistemini karşılaştırarak değerlendirmişler. Hastaların ortalama yaşı 40 iken, en sık travma ve majör cerrahi

girişim sonrası CPK yüksekliği görülmüş. Erkeklerin %55'inde (n=99, toplam 180 erkek hasta), kadınların ise %63'ünde (n=33, toplam 52 kadın hasta) mortalite ve morbidite gelişmiş ve toplam 29 hastaya RRT yapılmış. Elde edilen bu veriler zirve CPK seviyesi (%83 duyarlılık, %55 özgüllük) ve McMahon skorlama sistemi (%86 duyarlılık, %68 özgüllük) ile ayrı ayrı değerlendirildiğinde tek başına CPK takibinin yapılmasının yeterli olmadığı kabul edilmiş. Ayrıca CPK'nın yükselmeye devam edebilmesi ve artık zirve değerine ulaştığında böbrek hasarının gelişmiş olabileceği için erken teşhis için kullanışlı olmadığı düşünülmüş. Çalışma ayrıca McMahon skoru ile ilgili olarak da CPK'nın geç yükselebileceği ve bu nedenle bir hafta boyunca tekrarlayan ölçümlerinin yapılması aksi takdirde geç yükselen CPK'ya bağlı artan riskin fark edilmeyebileceği belirtilmiş. Rabdomiyoliz ile başvuran tüm hastalarda ilk başvuru anında gerekli tetkiklerin tamamı alınarak McMahon skoru hesaplanması önerilmiş. Yüksek riskli olan hastaların, başvuru CPK'sı düşük olsa bile zamanla yükselebileceği için iyi değerlendirilmesi,övolemik ve en az 1-2 ml/kg/saat idrar çıkışı olacak şekilde sıvı resüsitasyonu yapılması hedeflenmiş. Hastaların sıvı tedavisinin alındığı ve çıkardığı sıvı takibi yapılarak düzenlenmesi gerektiği belirtilmiş [195].

Bizde çalışmamızda McMahon skorunu geriye dönük tarayarak değerlendirdik. Kliniğimizde saptadığımız ve çalışmamıza dahil ettiğimiz 3533 hastanın yalnızca 111 tanesinde McMahon skoru hesaplanabildi. Az hasta dahil edilebilmesinin nedeni McMahon skorunun çocuk hasta popülasyonunda kullanımının yaygın olmaması ve değerlendirme için gereken tüm parametrelerin tamamının ilk başvuru sırasında alınamamış olmasıydı. Yine de elde edilen sonuçlar böbrek yetmezliği ve ölüm gelişen hastalarda McMahon skorunun yukarıda bahsedilen 2 çalışmanın sonucu ile benzer şekilde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda böbrek yetmezliği ve ölüm gelişmeyen CPK yüksekliği olan grup ile karşılaştırıldığında ise daha düşük ortalama skor elde edilirken fark anlamlı değildi. Her ne kadar sonuç anlamlı çıkmasa da puanın düşük olması da yine literatür ile uyumludur. Bu skorlama sisteminin kullandığı parametreler riski belirlemede pediatrik yaş grubunda da doğru sonuçlar ortaya koymaktadır.

McMahon skorunun tüm olumlu yanlarına rağmen yalnızca yetişkin hastalarda çalışma yapılmıştır. Çocuk yaş grubunda hasta özellikleri çok değişkenlik göstermektedir. Vücut kitle indeksi ve kas kitlesi yaş ile çok değişkenlik göstermektedir [196-198]. Anatomik olarak yetişkinlerden hem dolaşım hem de genitoüriner sistemi genellikle daha immatürdür. Dehidratasyon, sepsis, solunum dolaşım yetmezliği gibi nedenlerle morbidite ve mortalite gelişim riski daha yüksektir. Tüm bu nedenler göz önüne alındığında; McMahon risk skorum sistemi benzeri bir skorum çocuk hasta popülasyonu için geliştirilirse daha verimli sonuçlar alınabilir. Bu amaçla daha geniş kapsamlı çocuk yaş grubunun dinamiklerini gözeterek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır

Çalışmamız, serum CPK yüksekliğini farklı etyolojilere göre irdeleyen çocuk hasta popülasyonunun her yaş grubundan toplam 3533 hasta sayısı ile literatürdeki en kapsamlı çalışmalardan biridir. Ayrıca etyolojik ve klinik olarak irdelenen faktörler coğrafyalar arası farklılık göstermektedir. Bu çalışma ülkemiz için önemli bir tanımlayıcı veriyi derlemiştir. Tüm bu yönleriyle literatür verilerine ayrı bir bakış sunacağına inanmaktayız.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışma 3533 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Bu nedenle hastaların verileri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Kayıtları incelenerek anamnez, klinik seyir, ameliyat notları, laboratuvar değerleri ve radyolojik tetkiklerin detaylı taraması sonucu elde edilmiştir. Elde edilen veriler ışığında CPK yüksekliği etyolojik olarak tanımlanmaya ve birbirinden ayrılmaya çalışılmış, ayrıca gelişen morbidite ve mortalitelerde yine bu veriler ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Geçmişe yönelik olarak verilerin taranması yetersiz alınan anamnez notları, yetersiz ve progresyonu tam olarak anlatamayan klinik seyir, genellikle semptomatik yaklaşım yapılması nedeniyle etyolojiyi tam olarak aydınlatacak laboratuvar ve radyolojik tetkik eksikliği vb. nedenlerden dolayı yetersiz kalabilmektedir. Özellikle morbidite ve mortalitenin belirlenmesi için kısıtlı veriler elde edilebilmiştir. Bunun en önemli nedenleri hastaların vital bulguları, hemşire gözlemleri ve aldığı çıkardığı sıvı takibi gibi çok değerli bilgilere ulaşılamamış olmasıdır. Nedenlerden bir diğeri ise sevk olan hastaların ya da hastanemiz dışında vefat edenlerin bilgilerine ulaşılamamış olmasıdır. Malignite nedeniyle takip edilen hastalarımızın rutin takiplerinde CPK değeri genellikle alınmamaktadır. Bu hasta grubumuzun sayısının az olması elimizde olmayan ancak yeterli değerlendirme yapmamıza engel olan bir diğer kısıtlılığımızdır. Risk değerlendirmede önemi büyük olan McMahon skorumu sisteminin yaygın kullanılmaması ve buna bağlı olarak her CPK yüksekliğinde skorumu için gereken tetkiklerin alınmaması nedeniyle McMahon skoru değerlendirilen hasta sayısının az olması bir diğer kısıtlılığımızdır. Bu skorumunun erişkin yaş grubu için tasarlanmış olması, çocukluk yaş grubunun fizyolojik değişikliklerini yansıtmaması ise bir diğer kısıtlılıktır. Hastalarımız konvülsiyon, distoni, viral miyozit ve intoksikasyon gibi nedenlerle genellikle doğrudan başvurdıklarından McMahon Skoru değerlendirmesi için gerekli incelemelerin aynı anda istenemediği dikkati çekmiştir. Hastanemiz Karadeniz bölgesinde oldukça geniş bir coğrafyaya hizmet vermekte olan üçüncü basamak bir merkezdir ve yoğun hasta sevk almaktadır. Bu durumda irdedeğimiz kohort toplumu tam olarak yansıtmıyor, daha ciddi sorunları olan bir grubu temsil ediyor olabilir.

6. SONUÇLAR

Serum CPK yüksekliği ile giden birçok hastalık ve durumun olduğu bilinmektedir. Her ne kadar her hastalık grubu için ayrı ayrı, her risk faktörü durumları için ayrı ayrı serum CPK yükseklikleri tarif edilmiş ve incelenmiş olsa da sunduğumuz mevcut çalışma, çocukluk çağı serum CPK yüksekliği nedenleri, oranları, prognoz ile olan ilişkileri, morbidite ve mortalite verilerini detaylı ve birarada sunan bilginiz dahilinde tek pediatrik çalışmadır.

Çalışmamızdan literatüre yenilik ve katkı sağlayacak, klinisyenlerin de dikkat etmesi gerektiğini düşündüğümüz vurgulayıcı sonuçları şöyledir:

- Kontüzyo nedeni ile gelişen CPK yüksekliği ciddi oranla ölümle ilişkilidir. Bu nedenle kontüzyo ile gelen çocuklarda CPK yüksekliğinin tespit ve takibi önemlidir.
- Enfeksiyon hastalıkları ve hipoksik durumunda da ortaya çıkan CPK yüksekliğinin mortalite için ciddi uyarıcı faktör olduğu görülmüştür. Enfeksiyon ya da hipoksi mâruziyeti ile başvuran çocuklarda CPK yüksekliği yakın takip edilmelidir.
- Rabdomiyoliz ile başvuran tüm hastalar için başvuru sırasında McMahon skoru hesaplanmalıdır. Yüksek risk (skor 6) olarak kabul edilen tüm hastalar, başvuru kreatin kinazından bağımsız olarak renal koruyucu tedaviler açısından değerlendirilmelidir.
- McMahon skoru yüksek olan hastaların böbrek yetmezliği ve ölüm açısından yüksek riskli olduğu unutulmamalıdır.
- McMahon skora sistemi prognozu tahmin etmede en değerli belirteçlerden biridir. Bu nedenle CPK yüksekliği ile başvuran hastalarda ilk başvuru anında bakılması mortalite ve morbidite gelişimini önemi ölçüde azaltabilir.

- Bu skarlama sistemi erişkin hastalar için tasarlanmış olmuş çocukluk yaş grubunun fizyolojik farklılıklarını ve zamanla değişen dinamiklerini gzeteden bir skarlama sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.
- Bunun bu bireylerde prognozu değiştirip değiştirmeyeceğini belirlemek için prospektif geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Bais R, Edwards JB. Creatine Kinase. CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 1982;16(4):291-335. doi: 10.3109/10408368209107030.
2. Lev EI, Tur-Kaspa I, Ashkenazy I, Reiner A, Faraggi D, Shemer J, et al. Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons. Clin Chim Acta. 1999;279(1-2):107-15. Epub 1999/03/04. doi: 10.1016/s0009-8981(98)00180-6. PubMed PMID: 10064122.
3. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. Crit Care. 2005;9(2):158-69. Epub 2005/03/19. doi: 10.1186/cc2978. PubMed PMID: 15774072; PubMed Central PMCID: PMCPMC1175909.
4. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. Muscle Nerve. 2015;51(6):793-810. Epub 2015/02/14. doi: 10.1002/mus.24606. PubMed PMID: 25678154; PubMed Central PMCID: PMCPMC4437836.
5. Stanley M CV, Aeddula NR, et al. . Rhabdomyolysis. [Updated 2022 Jan 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448168/>. 2022.
6. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. Dis Mon. 2020;66 (8):101015.
7. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. Eur J Neurol. 2010;17(6):767-73. Epub 2010/04/21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x. PubMed PMID: 20402744.
8. McLeish MJK, G. L. Relating structure to mechanism in creatine kinase. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2005;40(1):1-20. Epub 2005/04/05. doi: 10.1080/10409230590918577. PubMed PMID: 15804623.
9. Mühlebach SM, Gross M, Wirz T, Wallimann T, Perriard JC, Wyss M. Sequence homology and structure predictions of the creatine kinase isoenzymes. Mol Cell Biochem. 1994;133-134:245-62.
10. Nanji A. Serum creatine kinase isoenzymes: a review Muscle Nerve. 1983;6:83-90.

11. Perryman MB, Strauss, A. W., Buettner, T. L., & Roberts, R. . Molecular heterogeneity of creatine kinase isoenzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Protein Structure and Molecular Enzymology*, 747(3), 284–290 [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(83\)90107-3](https://doi.org/10.1016/0167-4838(83)90107-3). (1983).
12. Turgan N HS, Çelik H. Clinical Significances And Pediatric Reference Ranges Of Some Enzymes In Clinical Chemical Diagnosis. . *Ssk Tepecik, H, & Derg6(2-3)*, 35–39 1996.
13. Aujla RS, Patel R. Creatine Phosphokinase. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
14. Özgüven T ÜM. Hekimlikte Biyokimya: Hangi test istenmeli? *Kreatin Kinaz*. . İstanbul: Nobel tıp; 190-191. 1997.
15. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(2):164-80. Epub 2005/10/21. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.09.004. PubMed PMID: 16236486.
16. Schlegel J, Wyss M, Schürch U, Schnyder T, Quest A, Wegmann G, et al. Mitochondrial creatine kinase from cardiac muscle and brain are two distinct isoenzymes but both form octameric molecules. *Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(32):16963-9. doi: 10.1016/s0021-9258(18)37484-2.
17. Barclay CJ. Energy demand and supply in human skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38(2):143-55. Epub 2017/03/14. doi: 10.1007/s10974-017-9467-7. PubMed PMID: 28286928.
18. Ercan B TL, Atik U. Kreatin Kinaz İzoenzimleri ve Klinik Önemleri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;3:236-245. 2003.
19. Iyengar MR. Creatine kinase as an intracellular regulator. *J Muscle Res Cell Motil*. 1984;5(5):527-34.
20. Kemp GJ, Manners DN, Clark JF, Bastin ME, Radda GK. Theoretical modelling of some spatial and temporal aspects of the mitochondrion/creatine kinase/myofibril system in muscle. *Mol Cell Biochem*. 1998;184(1-2):249-89. Epub 1998/09/24. PubMed PMID: 9746325.
21. Falsaperla R, Parano E, Romano C, Praticò AD, Pavone P. HyperCKemia as a biomarker for muscular diseases. *Clin Ter*. 2010;161(2):185-7. Epub 2010/05/26. PubMed PMID: 20499036.

22. Renard D. Serum CK as a guide to the diagnosis of muscle disease. . Pract Neurol. 2015;15(2): p. 121.
23. Bagai A, Schulte PJ, Granger CB, Mahaffey KW, Christenson RH, Bell G, et al. Prognostic implications of creatine kinase–MB measurements in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. American Heart Journal. 2014;168(4):503-11.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.008>.
24. Manda Y, Baradhi K. Myopericarditis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022
25. Nussinovitch M, Klinger G, Soen G, Magazanik A, Volovitz B, Varsano I, et al. Increased creatine kinase brain isoenzyme concentration in cerebrospinal fluid with meningitis. Clin Pediatr (Phila). 1996;35(7):349-51.
26. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. Endocr Res. 2005;31(3):171-5. Epub 2006/01/06. doi: 10.1080/07435800500371706. PubMed PMID: 16392619.
27. Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). Muscle Nerve. 2013;47(6):805-15. Epub 2013/04/30. doi: 10.1002/mus.23755. PubMed PMID: 23625835.
28. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. Dis Mon. 2020;66(8):101015. Epub 2020/06/14. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101015. PubMed PMID: 32532456.
29. Farkas J. Rhabdomyolysis Internet Book of Critical Care (IBCC)2019 [updated 2021Accessed on November 04, 2022]. Available from: <https://emcrit.org/ibcc/rhabdo/#Preamble>.
30. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. Cleve Clin J Med. 2016;83(1):37-42. Epub 2016/01/14. doi: 10.3949/ccjm.83a.14120. PubMed PMID: 26760521; PubMed Central PMCID: PMC4871266.
31. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. J Neurol. 2020;267(4):877-82. Epub 2019/01/09. doi: 10.1007/s00415-019-09185-4. PubMed PMID: 30617905.

32. Szugye HS. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatrics In Review*. 2020;41(6):265-75. doi: 10.1542/pir.2018-0300.
33. Bosch X PE, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361(1):62–72. 2009.
34. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016;20(1):135. Epub 2016/06/16. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5. PubMed PMID: 27301374; PubMed Central PMCID: PMC4908773.
35. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med*. 2007;18(2):90-100. Epub 2007/03/07. doi: 10.1016/j.ejim.2006.09.020. PubMed PMID: 17338959.
36. Kuok CI, Chan WKY. Acute kidney injury in pediatric non-traumatic rhabdomyolysis. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(10):3251-7. Epub 2021/04/15. doi: 10.1007/s00467-021-05057-0. PubMed PMID: 33851263.
37. Woodrow G BA, Turney JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1995;17 467–74. 1995.
38. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med*. 2008;19(8):568-74. Epub 2008/12/03. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.037. PubMed PMID: 19046720.
39. Singh D, Chander V, Chopra K. Rhabdomyolysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005;27(1):39-48. Epub 2005/04/19. doi: 10.1358/mf.2005.27.1.875435. PubMed PMID: 15834458.
40. Better OS, Rubinstein I, Reis DN. Muscle crush compartment syndrome: fulminant local edema with threatening systemic effects. *Kidney Int*. 2003;63(3):1155-7. Epub 2003/03/13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00822.x. PubMed PMID: 12631101.
41. Bonventre J, Shah S, Walker P, Humphrey SM. Rhabdomyolysis induced acute renal failure. In: Jacobson H, Striker G, Klahr S, editors. *The principles and practice of nephrology*. (2nd Ed). St. Louis: Mosby; 1995. p. 569–73.

42. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A Risk Prediction Score for Kidney Failure or Mortality in Rhabdomyolysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(19):1821-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9774.
43. Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, Menon DK, Lavinio A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2016;33(12):906-12. doi: 10.1097/eja.0000000000000490. PubMed PMID: 00003643-201612000-00005.
44. Sever MS. Rhabdomyolysis. *Acta Clin Belg*. 2007;62 Suppl 2:375-9. Epub 2008/02/21. doi: 10.1179/acb.2007.084. PubMed PMID: 18284003.
45. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest*. 2013;144(3):1058-65. Epub 2013/09/07. doi: 10.1378/chest.12-2016. PubMed PMID: 24008958.
46. Brancaccio, P., N. Maffulli, and F.M. Limongelli, Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull*, 2007. 81-82: p. 209-30.
47. Kenney K, Landau ME, Gonzalez RS, Hundertmark J, O'Brien K, Campbell W. Serum creatine kinase after exercise: drawing the line between physiological response and exertional rhabdomyolysis. *Muscle Nerve*. 2012;45(3):356-62.
48. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin*. 2004;20:171- 92.
49. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis following electrical injury. *Semin Neurol*. 1995;15:329-34.
50. Mognol P, Vignes S, Chosidow D, Marmuse JP (2004) Rhabdomyolysis after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg* 14:91–94.
51. Omar AS, Ewila H, Aboulnaga S, Tuli AK, Singh R. Rhabdomyolysis following Cardiac Surgery: A Prospective, Descriptive, Single-Center Study. *BioMed Research International*. 2016;2016:7497936. doi: 10.1155/2016/7497936.
52. Penn AS RL, Fraser DW. Drugs, coma and myoglobinuria. *Arch Neurol*. 1972;26:336-43.
53. Iong B, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Acute Compartment Syndrome in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2019;56(4):386-97. Epub 2019/01/28. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.12.021. PubMed PMID: 30685220.

54. R.C. Allison, L. Bedsole, The other medical causes of rhabdomyolysis, *Am. J. Med. Sci.* 326 (2003) 79–88.
55. 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):656-62. Epub 2017/02/27. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.016. PubMed PMID: 28235546.
56. Kataria M, Traub M, Marsden CD. Extrapyramidal Side-Effects Of Metoclopramide. *The Lancet.* 1978;312(8102):1254-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92126-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92126-8).
57. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):46-52. Epub 2008/07/16. doi: 10.1128/cmr.00001-08. PubMed PMID: 18625683; PubMed Central PMCID: PMCPMC2493084.
58. Low DE, Norrby-Teglund A. Myositis, pyomyositis, and necrotising fasciitis. In: Long S, Pickering P, eds. *The principles and practice of pediatric infectious diseases*, 4th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2012:462–8.
59. Zimmerman WJ, Steele JH, Kagan I. Trichiniasis in the US population, 1966–70. Prevalence and epidemiological factors. *Health Serv Rep.* 1973;8:606–23.
60. Sotelo J. Neurocysticercosis. In: Kennedy PGE, Johnson RT, eds. *Infections of the nervous system*. London: Butterworths & Co; 1987:145–55.
61. Muley A, Doshi PR, Kumar S, Kanojiya S, Doshi MV, Patel K. Postinfectious (Varicella Zoster) myositis and mixed polyneuropathy. *J Integr Health Sci.* 2019;7:61–4.
62. Narayanappa G, Nandeesh BN. Infective myositis. *Brain Pathol.* 2021;31(3):e12950. Epub 2021/05/28. doi: 10.1111/bpa.12950. PubMed PMID: 34043257; PubMed Central PMCID: PMCPMC8412094.
63. Haskins N: Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care. *Nurs Crit Care* 1998, 3:283-238.
64. Knochel J: Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993, 5:725-731.
65. Jackson M, Jones D, Edwards R: Experimental skeletal muscle damage: the nature of the calcium activated degenerative processes. *Eur J Clin Invest* 1984, 14:369-374. .

66. Akmal M, Valdin J, McCarron M, Massry S: Rhabdomyolysis with and without acute renal failure in patients with phencyclidine intoxication. *Am J Nephrol* 1981, 1:91-96.
67. Singhal P, Rubin B, Peters A, Santiago A, Neugarten J: Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with cocaine abuse. *Clin Toxicol* 1990, 28:321-330.
68. Welch RD, Todd K, Krause GS: Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1991, 20:154-157.
69. Zager R: Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989, 60:619-629.
70. Shintani S, Shliigai T, Tsukagoshi H: Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. *Eur Neurol* 1991, 31:396-398.
71. Fernández-Cuadros ME, Goizueta-San-Martin G, Varas-de-Dios B, Casique-Bocanegra LO, Manrique-de-Lara-Cadiñanos P, Albaladejo-Florin MJ, et al. Colchicine-Induced Rhabdomyolysis: Clinical, Biochemical, and Neurophysiological Features and Review of the Literature. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disorders*. 2019;17(12).
72. Fayiga FF, Reyes-Hadsall SC, Sebastiany LC, Arutyunyan S, Wong A, Duarte AM. Isotretinoin Associated Rhabdomyolysis: Monitoring Creatine Kinase and Educating Patients. *Skin appendage disorders*. 2021;7(6):493-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000517831>.
73. Sungur M, Guven M. Rhabdomyolysis due to carbon monoxide poisoning. *Clinical Nephrology*. 2001;55:336-7.
74. Singh S, Mann BK. Insect bite reactions *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2013;79(2):151–64. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.107629>.
75. Morrison BM, Griffin JW. CHAPTER 15 - Neuromuscular Diseases. In: Irani DN, editor. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009. p. 121-6.
76. Meng H. Chapter 10 - Neuromuscular Disorders. In: Meng H, editor. *Self-Assessment Questions for Clinical Molecular Genetics*: Academic Press; 2019. p. 543-67.

77. Dowling JJ, Gonorazky DH, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):804-41. Epub 2017/09/11. doi: 10.1002/ajmg.a.38418. PubMed PMID: 28889642; PubMed Central PMCID: PMC5900978.
78. Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol*. 2012;72(1):9-17. Epub 2012/07/26. doi: 10.1002/ana.23548. PubMed PMID: 22829265.
79. Dubowitz V. *Muscle disorders in childhood*. Saunders. 1995:540.
80. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *Journal of Medical Genetics*. 1978;15(6):409–13.
81. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiology of Disease* 1996;3(2):97-110.
82. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155–65.
83. Alsaman AS, Alshaikh NM. Type III spinal muscular atrophy mimicking muscular dystrophies. *Pediatr Neurol*. 2013;48(5):363-6. Epub 2013/04/16. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.027. PubMed PMID: 23583053.
84. Pino MG, Rich KA, Kolb SJ. Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. *Biomark Insights*. 2021;16:11772719211035643. Epub 2021/08/24. doi: 10.1177/11772719211035643. PubMed PMID: 34421296; PubMed Central PMCID: PMC8371741.
85. Rudnik-Schöneborn S, Lützenrath S, Borkowska J, Karwanska A, Hausmanowa-Petrusewicz I, Zerres K. Analysis of creatine kinase activity in 504 patients with proximal spinal muscular atrophy types I-III from the point of view of progression and severity. *Eur Neurol*. 1998;39(3):154-62. Epub 1998/05/30. doi: 10.1159/000007926. PubMed PMID: 9605392.
86. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):13. Epub 2021/02/20. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3. PubMed PMID: 33602943.

87. Bidkar PU, Satya Prakash MVS. Chapter 45 - Neuromuscular Disorders. In: Prabhakar H, editor. *Essentials of Neuroanesthesia*: Academic Press; 2017. p. 733-69.
88. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(8):759-64. Epub 2015/03/11. doi: 10.1111/jpc.12868. PubMed PMID: 25752877.
89. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2533-46. Epub 2016/05/28. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.081. PubMed PMID: 27230049.
90. Younger DS, Gordon PH. DIAGNOSIS IN NEUROMUSCULAR DISEASES. *Neurologic Clinics*. 1996;14(1):135-68. doi: [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(05\)70247-4](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70247-4).
91. Bönnemann CG. Limb-girdle muscular dystrophy in childhood. *Pediatr Ann*. 2005;34(7):569-77. Epub 2005/08/12. doi: 10.3928/0090-4481-20050701-14. PubMed PMID: 16092631.
92. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo C, Baldacci J, et al. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):101. Epub 2017/11/17. doi: 10.1186/s13052-017-0419-z. PubMed PMID: 29141652; PubMed Central PMCID: PMC5688763.
93. Jungbluth H, Voermans NC. Congenital myopathies: not only a paediatric topic. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(5):642-50. Epub 2016/08/19. doi: 10.1097/wco.0000000000000372. PubMed PMID: 27538056.
94. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(2):97-116. Epub 2014/01/25. doi: 10.1016/j.nmd.2013.11.003. PubMed PMID: 24456932; PubMed Central PMCID: PMC5257342.
95. Tubridy N, Fontaine B, Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol*. 2001;14(5):575-82. Epub 2001/09/20. doi: 10.1097/00019052-200110000-00005. PubMed PMID: 11562568.
96. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, Robb SA, Maggi L, Gowda V, et al. Congenital myopathies: Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology*.

- 2015;84(1):28-35. Epub 2014/11/28. doi: 10.1212/wnl.0000000000001110. PubMed PMID: 25428687; PubMed Central PMCID: PMC4336094.
97. Shoji S. [Creatine kinase (CK)]. *Nihon Rinsho*. 1995;53(5):1136-40. Epub 1995/05/01. PubMed PMID: 7602768.
98. Kondo C. Myocardial perfusion imaging in pediatric cardiology. *Ann Nucl Med*. 2004;18(7):551-61. Epub 2004/12/14. doi: 10.1007/bf02984576. PubMed PMID: 15586628.
99. Dasgupta S, Iannucci G, Mao C, Clabby M, Oster ME. Myocarditis in the pediatric population: A review. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(5):868-77. Epub 2019/08/23. doi: 10.1111/chd.12835. PubMed PMID: 31432626.
100. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. *Pract Neurol*. 2018;18(1):14-26. Epub 2017/12/11. doi: 10.1136/practneurol-2017-001708. PubMed PMID: 29223996.
101. Can G. İnflamatuar miyozitler: İdiyopatik mi? Çakışma mı? Paraneoplastik mi?. *Ege Tıp Dergisi*. 2019; 51-57.
102. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):976-94. Epub 2018/10/21. doi: 10.1007/s13311-018-00676-2. PubMed PMID: 30341597; PubMed Central PMCID: PMC6277300.
103. Rodolico C, Bonanno C, Pugliese A, Nicocia G, Benvenga S, Toscano A. Endocrine myopathies: clinical and histopathological features of the major forms. *Acta Myol*. 2020;39(3):130-5. Epub 2020/12/12. doi: 10.36185/2532-1900-017. PubMed PMID: 33305169; PubMed Central PMCID: PMC67711326.
104. Horak HA, Pourmand R. Endocrine myopathies. *Neurol Clin*. 2000;18(1):203-13. Epub 2000/02/05. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70186-9. PubMed PMID: 10658176.
105. Katzberg HD, Kassardjian CD. Toxic and Endocrine Myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1815-28. Epub 2016/12/07. doi: 10.1212/con.0000000000000407. PubMed PMID: 27922495.

106. Wallimann T, Hemmer W. Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol Cell Biochem.* 1994;133-134:193-220. Epub 1994/04/01. doi: 10.1007/bf01267955. PubMed PMID: 7808454.
107. Fernández JE, Rodríguez F, Recio MA, Vélez C, Aránega AE, Alvarez L, et al. Detection of creatine kinase isoenzymes as tumoral markers of rhabdomyosarcoma. *Enzyme.* 1992;46(4-5):245-8. Epub 1992/01/01. doi: 10.1159/000468795. PubMed PMID: 1292934.
108. Fernández JE, Prados J, Melguizo C, Rodríguez F, Alvarez L, Aránega A. Creatine kinase isoenzymes as markers of differentiation in rhabdomyosarcoma cells in culture. *Pathol Res Pract.* 1994;190(12):1169-73. Epub 1994/12/01. doi: 10.1016/s0344-0338(11)80443-7. PubMed PMID: 7792206.
109. Sawabe S, Hara K, Maekawa M. [High creatine kinase MB concentration and activity in patients with rhabdomyosarcoma]. *Rinsho Byori.* 1999;47(11):1079-82. Epub 1999/12/11. PubMed PMID: 10590688.
110. Acinas García O, Fernández FA, Satué EG, Buelta L, Val-Bernal JF. Metastasis of malignant neoplasms to skeletal muscle. *Rev Esp Oncol.* 1984;31(1):57-67. Epub 1984/01/01. PubMed PMID: 6545428.
111. Ménard O, Parache RM. [Muscle metastases of cancers]. *Ann Med Interne (Paris).* 1991;142(6):423-8. Epub 1991/01/01. PubMed PMID: 1772183.
112. Ouyang ZZ, Peng TS, Cao QH, Ouyang Y, Li JX, Wei QX, et al. T-cell lymphoma with rhabdomyolysis: case report and literature review. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(11):e6278. Epub 2018/10/12. doi: 10.1590/1414-431x20176278. PubMed PMID: 30304093; PubMed Central PMCID: PMC6180351.
113. Yang J, Cao RY, Li Q, Zhu F. Muscle Atrophy in Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1088:329-46. Epub 2018/11/06. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_15. PubMed PMID: 30390259.
114. Nakanishi N, Takashima T, Oto J. Muscle atrophy in critically ill patients : a review of its cause, evaluation, and prevention. *J Med Invest.* 2020;67(1.2):1-10. Epub 2020/05/08. doi: 10.2152/jmi.67.1. PubMed PMID: 32378591.
115. Vicente, E., et al., Acute rhabdomyolysis as a complication of paclitaxel-gemcitabine chemotherapy for ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,* 2009. 145(2): p. 226.

116. Bilen, M.A., et al., Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab-nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody. *J Immunother Cancer*, 2016. 4: p. 36.
117. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2009;67(9):272–283.
118. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J*. 2011;18(3):233-45. Epub 2011/06/11. PubMed PMID: 21660912.
119. Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1821-31. Epub 2014/11/06. doi: 10.1056/NEJMra1215672. PubMed PMID: 25372090.
120. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(8):1553. doi: 10.1681/ASN.V1181553.
121. Timarchi H, Gonzalez J, Olivero J: Hyponatremia-associated rhabdomyolysis. *Nephron* 1999, 82:274-277.
122. Lim CL, Byrne C, Lee JK. Human thermoregulation and measurement of body temperature in exercise and clinical settings. *Ann Acad Med Singap*. 2008;37(4):347-53. Epub 2008/05/08. PubMed PMID: 18461221.
123. Koçer M, Karakısa H, Avcı A, Satar S. Rabdomiyoliz. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2016;25(23783):586-607. doi: 10.17827/aktd.253567.
124. Varon J, Varon S, Fromm R, Sternbach G: Hypothermia - ABCs of diagnosis and treatment. *Med Interam* 1994, 13:189-192.
125. Boyer O, Baudouin V, Bérard E, Dossier C, Audard V, Guignon V, et al. [Idiopathic nephrotic syndrome]. *Arch Pediatr*. 2017;24(12):1338-43. Epub 2017/11/25. doi: 10.1016/j.arcped.2017.09.022. PubMed PMID: 29169714.
126. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1179-85. Epub 2010/06/24. doi: 10.1007/s00431-010-1235-2. PubMed PMID: 20571826; PubMed Central PMCID: PMC2926439.
127. Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med*. 2010;153(2):90-8. Epub 2010/07/21. doi: 10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00005. PubMed PMID: 20643990; PubMed Central PMCID: PMC2926439.

128. Sanghavi R, Aneman A, Parr M, Dunlop L, Champion D. Systemic capillary leak syndrome associated with compartment syndrome and rhabdomyolysis. *Anaesth Intensive Care*. 2006;34(3):388-91. Epub 2006/06/29. doi: 10.1177/0310057x0603400308. PubMed PMID: 16802499.
129. Santillanes G, Rose E. Evaluation and Management of Dehydration in Children. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(2):259-73. Epub 2018/04/07. doi: 10.1016/j.emc.2017.12.004. PubMed PMID: 29622321.
130. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005;32(2):140-63. Epub 2005/04/13. doi: 10.1002/mus.20304. PubMed PMID: 15825186.
131. Kiranmayi B, Lakshmi AN, Tagore R, Kambar C. Evaluation of cardiac markers in chronic renal failure. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015;14:46-52.
132. Alam G. Biochemical markers of myocardial ischemia in renal failure. *Hosp Physician*. 2002;1:27-31.
133. Odum E, Wakwe V. Clinical Significance of Creatine Kinase-MB Elevation in Patients with Chronic Kidney Disease before Initiation of Hemodialysis *Cardiology and Angiology: An International Journal*. 2017;6(4): p. 1-7.
134. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):377-85. Epub 2005/11/04. doi: 10.1097/01.md.0000188565.48918.41. PubMed PMID: 16267412.
135. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(19):1821-8. Epub 2013/09/04. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9774. PubMed PMID: 24000014; PubMed Central PMCID: PMC5152583.
136. İzci F. Acil Servise Başvuran Ve Kreatin Kinaz Seviyesi 1000 İu/L Üzerinde Olan Hastaların Analizi [Yüksek lisans]: Konya Eğitim Araştırma Hastanesi; 2019.
137. Aydın Y, Çakmak F, Akdeniz Y S, İpekci A, Kuşku K S, Öztürk M, et al. Acil Serviste Kreatinin Kinaz (CK) Yüksekliği Saptanan Hastaların Analizi. *Journal of Anatolian Medical Research*. 2018;3:1-24.

138. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute Pediatric Rhabdomyolysis: Causes and Rates of Renal Failure. *Pediatrics*. 2006;118(5):2119-25. doi: 10.1542/peds.2006-1352.
139. Düğeroğlu H. İntramusküler Enjeksiyon Sonrası Gelişen Rabdomiyolize Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2018;10(6):29-31.
140. Bank-Mikkelsen O, Steiness E, Arnold E. Serum diazepam and serum creatine kinase after intramuscular injection of diazepam in two different vehicles. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978;67:91–5.
141. Konikoff F, Halevy J, Theodor E. Serum kinase after intramuscular injections. *Postgrad Med* 1985;61:595–8.
142. Dubus T. Analysis of 134 Cases with Chest Trauma. *Türk Toraks Dergisi*. 2012;13(2):56-9.
143. Evrenkaya TR, Atasoyu ME, Tülbek MY. Enkaz altında 135 saat: gölcük depreminden bir travmatik rabdomyoliz olgusu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2000;1:60-2.
144. Ekim Sağlam Gürmen CMT. Attention: Cardiac contusion. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022; 28(5):634-40.
145. İmamoğlu Oya Uncu ÖM, Erginel Turgay, Tunçay Erhan, Dalkiliç Gülay, Acar Hakan, Vural Selahattin, Olcay Ergin. Toraks Travmalarında Yaklaşım: 110 Olgunun Değerlendirilmesi. *Turkish Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery*. 1999;7(6):450-3.
146. Uzunköy A, Akinci Ö, Coşkun A, Koçyiğit A, Ganidağlı S. Laparoskopik ve açık abdominal operasyonlarda travmaya metabolik ve endokrin yanıt. *End Lap ve Min İnvzv Cer*. 1999;6:44-50.
147. Gökçe AH, Coşkun İ, Gökçe FS. Açık ve Kapalı İnguinal Herni Operasyonlarında Stres Nedeniyle Yükselen Parametrelerin Karşılaştırılması. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2019.
148. Turan MN, Dursun H, Ağan F, Karacaoğlu A. A Rare Cause of Acute Kidney Injury; Rhabdomyolysis due to Epileptic Seizure. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;25.

149. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):473-94. Epub 2008/07/16. doi: 10.1128/cmr.00001-08. PubMed PMID: 18625683; PubMed Central PMCID: PMCPMC2493084.
150. Pipitò L, Cascio A. Monkeypox virus infection and creatine phosphokinase increase: A case from Italy. Travel Med Infect Dis. 2022;50:102412. Epub 2022/08/16. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102412. PubMed PMID: 35970435; PubMed Central PMCID: PMCPMC9533948.
151. Runnstrom M, Ebied AM, Khoury AP, Reddy R. Influenza-induced rhabdomyolysis. BMJ Case Rep. 2018;11(1). Epub 2018/12/21. doi: 10.1136/bcr-2018-226610. PubMed PMID: 30567189; PubMed Central PMCID: PMCPMC6301448.
152. Zheng S, Wu J, Yu F, Wang Y, Chen L, Cui D, et al. Elevation of creatine kinase is linked to disease severity and predicts fatal outcomes in H7N9 infection. Clin Chem Lab Med. 2017;55(8):e163-e6. Epub 2016/12/19. doi: 10.1515/cclm-2016-0741. PubMed PMID: 27988501.
153. Babiker ZO, Wingfield T, Galloway J, Snowden N, Ustianowski A. Extreme elevation of ferritin and creatine kinase in primary infection with HIV-1. Int J STD AIDS. 2015;26(1):68-71. Epub 2014/04/17. doi: 10.1177/0956462414531936. PubMed PMID: 24737882.
154. Beka H, Yılmaz M, Köksal MO, Meşe S, Eraksoy H, Somer A, et al. Anti-hıv reaktif hastalarda doğrulama testi sonuçlarının değerlendirilmesi Ankem Dergisi. 2018;32(2):72-7.
155. Metahan Ö, Koçak G, Özgen Ü. Hepatit A Enfeksiyonu Sonucu Gelişen Miyokardit. Journal of Turgut Ozal Medical Center. 2006;13(1).
156. Sağlık Bakanlığı TC. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. Erişim:https://covid19bilgisaglikgovtr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberipdf (Erişim Tarihi: 1607 2020) [Internet]. 2020.
157. Danış A, Köken ÖY, Kayılıoğlu H, Dedeoglu Ö, Aksoy A, Yuksel D. Pediatrik akut enfeksiyöz miyozitlerin klinik ve laboratuvar özellikleri: 26 hastanın değerlendirilmesi. Güncel Pediatri. 2020;18(1):95-103.
158. Toker RT, Bodur M, Okan M. Çocukluk Çağının Benign Akut Miyoziti. Osmangazi Tıp Dergisi. 2019.

159. Koubar SH, Estrella MM, Warriar R, Moore RD, Lucas GM, Atta MG, et al. Rhabdomyolysis in an HIV cohort: epidemiology, causes and outcomes. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):242. doi: 10.1186/s12882-017-0656-9.
160. Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, Echeverria L, Garcia A, Vallejo M. Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious causes. *Southern Medical Journal*. 2002;95(5).
161. Kumar AA, Bhaskar E, Palamaner Subash Shantha G, Swaminathan P, Abraham G. Rhabdomyolysis in community acquired bacterial sepsis--a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2009;4(9):e7182. Epub 2009/09/30. doi: 10.1371/journal.pone.0007182. PubMed PMID: 19787056; PubMed Central PMCID: PMC2747002.
162. Cohen O, Leibovici L, Mor F, Wysenbeek AJ. Significance of elevated levels of serum creatine phosphokinase in febrile diseases: a prospective study. *Rev Infect Dis*. 1991;13(2):237-42. Epub 1991/03/01. doi: 10.1093/clinids/13.2.237. PubMed PMID: 2041954.
163. Zuckner J. Drug-related myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(4):1017-32. Epub 1994/11/01. PubMed PMID: 7855322.
164. Sieb JP, Gillessen T. Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve*. 2003;27(2):142-56. Epub 2003/01/28. doi: 10.1002/mus.10244. PubMed PMID: 12548521.
165. Lane RJ, Mastaglia FL. Drug-induced myopathies in man. *Lancet*. 1978;2(8089):562-6. Epub 1978/09/09. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92894-5. PubMed PMID: 79927.
166. Hur J, Liu Z, Tong W, Laaksonen R, Bai JPF. Drug-Induced Rhabdomyolysis: From Systems Pharmacology Analysis to Biochemical Flux. *Chemical Research in Toxicology*. 2014;27(3):421-32. doi: 10.1021/tx400409c.
167. Rivillas JA, Santos Andrade VA, Hormaza-Jaramillo AA. Myositis Induced by Isotretinoin: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2020;21:e917801. Epub 2020/01/21. doi: 10.12659/ajcr.917801. PubMed PMID: 31958335; PubMed Central PMCID: PMC6993278.
168. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)*.

2010;48(5):407-14. Epub 2010/07/01. doi: 10.3109/15563650.2010.495348. PubMed PMID: 20586571.

169. Al Megalli M, Bashir S, Qadah H, Ameen O, Al-Harbi TM. Colchicine-Induced Acute Myopathy: Case Study From Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(12):e20290. Epub 2022/01/15. doi: 10.7759/cureus.20290. PubMed PMID: 35028201; PubMed Central PMCID: PMCPMC8744365.

170. Tapal MF. Colchicine myopathy. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(2):105-6. Epub 1996/01/01. doi: 10.3109/03009749609069217. PubMed PMID: 8614764.

171. Marian AJ, Roberts R. Molecular basis of hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*. 1994;21(1):6-15. Epub 1994/01/01. PubMed PMID: 8180512; PubMed Central PMCID: PMCPMC325126.

172. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(4):385-94. Epub 2013/10/02. PubMed PMID: 24082366; PubMed Central PMCID: PMCPMC3783139.

173. Tril VE, Burlutskaya AV, Polischuk LV. Metabolic cardiomyopathy in pediatrics. *Rev Cardiovasc Med*. 2019;20(2):73-80. Epub 2019/07/28. doi: 10.31083/j.rcm.2019.02.5151. PubMed PMID: 31344999.

174. Alaygut D, Torun Bayram M, Kasap B, Soylu A, Türkmen M, Kavukcu S. Rhabdomyolysis with different etiologies in childhood. *World J Clin Pediatr*. 2017;6(4):161-8. Epub 2017/12/01. doi: 10.5409/wjcp.v6.i4.161. PubMed PMID: 29184760; PubMed Central PMCID: PMCPMC5691034.

175. Löfberg M, Jänkälä H, Paetau A, Härkönen M, Somer H. Metabolic causes of recurrent rhabdomyolysis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1998;98(4):268-75. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb07307.x>.

176. Yeşilbaş O, Şevketoğlu E, Kıhtır HS, Ersoy M, Petmezci MT, Akkuş CH, et al. Nadir bir yapısal miyopati: Nemalin miyopatisi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2019;54(1):49-52.

177. GG Çelik AG, M Sohtaoğlu, N Uzun, FK Savrun, ME Kızıltan. Çocuk yaş grubunda elektromiyografik incelemelerde endikasyon ve sonuçların karşılaştırılması. *Yeni Symposium*. 2016;54(2):17-20.

178. Narin F, Başarslan F, Akgün H, Aynur A, Baykan A, Saraymen R, et al. Hipoksi ile oluşturulan myokardiyal hasar üzerine melatoninin etkisi. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2004;13(1):64-72.
179. Shalata W, Massalha I, Agbarya A. Is alectinib-induced elevation of creatine phosphokinase a predictive factor for response? Report of two cases and review of the literature. Anticancer Drugs. 2021;32(4):456-9. Epub 2021/01/21. doi: 10.1097/cad.0000000000001043. PubMed PMID: 33470619.
180. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. Arch Intern Med. 1988;148(7):1553-7. Epub 1988/07/01. PubMed PMID: 3382301.
181. Kara L. Çocukluk çağı kanserlerinde görülen nörolojik komplikasyonlar [Yüksek Lisans]: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.
182. Ataseven E, Kantar M, Anacak Y, Kamer S, Ertan Y, Caner A, et al. Epidemiology and survival of childhood cancers in Ege University Hospital. Ege Journal of Medicine. 2019;58.
183. Almiş H, Yakinci C, Kayhan E, Kaplan F, Karakurt C. Yine, yeni, yeniden: Çocuklarda elektrik çarpmaları. Sakarya Tıp Dergisi. 2014;4(4):182-5.
184. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. Critical Ultrasound Journal. 2012;4(1):8. doi: 10.1186/2036-7902-4-8.
185. Ravikumar N, Sayed MA, Poonsuph CJ, Sehgal R, Shirke MM, Harky A. Septic Cardiomyopathy: From Basics to Management Choices. Curr Probl Cardiol. 2021;46(4):100767. Epub 2021/01/04. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100767. PubMed PMID: 33388489.
186. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(11):1270-6. Epub 2003/12/04. doi: 10.1164/rccm.200306-816CC. PubMed PMID: 14644922.
187. Demir ÖF, Aydın K, Turan F, Yurtseven A, Erbil B, Güllalp B. Analysis of pediatric forensic cases presented to emergency department. Turkish Archives of Pediatrics. 2013;48(3).

188. Costa Azevedo A, Costa ESA, Juliana Silva C, Poço Miranda S, Costa M, Martinho I. Benign acute childhood myositis: A 5-year retrospective study. *Arch Pediatr*. 2022;29(7):490-3. Epub 2022/09/16. doi: 10.1016/j.arcped.2022.08.009. PubMed PMID: 36109287.
189. Magee H, Goldman RD. Viral myositis in children. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):365-8. Epub 2017/05/14. PubMed PMID: 28500193; PubMed Central PMCID: PMC5429052.
190. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics*. 2006;118(5):2119-25. Epub 2006/11/03. doi: 10.1542/peds.2006-1352. PubMed PMID: 17079586.
191. Çapkın M, Bilak Ş, Bilgin B, Reyhan AH. Çocuk hastada idiyopatik orbital miyozit ve tedavisi. *Gaziantep Medical Journal*. 2016;22(3):175-8.
192. Yakut A, Kayataş K, Demirtunç R, Sezgin G. Rabdomiyoliz ile takip edilen hastaların taburculuk kararında kreatinin kinaz düzeyinin önemi: Olgu sunumu. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2013;5(2):26-30.
193. Haroun MW, Dieiev V, Kang J, Barbi M, Marashi Nia SF, Gabr M, et al. Rhabdomyolysis in COVID-19 Patients: A Retrospective Observational Study. *Cureus*. 2021;13(1):e12552. Epub 2021/02/13. doi: 10.7759/cureus.12552. PubMed PMID: 33575135; PubMed Central PMCID: PMC7869906.
194. Zhang A, Xia X, Yuan X, Liu Y, Niu H, Zhang Y, et al. Severe Chlamydia psittaci Pneumonia Complicated by Rhabdomyolysis: A Case Series. *Infect Drug Resist*. 2022;15:873-81. Epub 2022/03/15. doi: 10.2147/idr.S355024. PubMed PMID: 35281577; PubMed Central PMCID: PMC8910519.
195. Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, Menon DK, Lavinio A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(12):906-12. Epub 2016/11/02. doi: 10.1097/eja.0000000000000490. PubMed PMID: 27259093.
196. Johnsen SH, Lilleng H, Bekkelund SI. Creatine kinase as predictor of blood pressure and hypertension. Is it all about body mass index? A follow-up study of 250 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(11):820-6. Epub 2014/10/04. doi:

10.1111/jch.12422. PubMed PMID: 25279588; PubMed Central PMCID: PMCPMC8031622.

197. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol.* 2018;9:634. Epub 2018/06/19. doi: 10.3389/fphys.2018.00634. PubMed PMID: 29910741; PubMed Central PMCID: PMCPMC5992463.

198. Vasquez CR, DiSanto T, Reilly JP, Forker CM, Holena DN, Wu Q, et al. Relationship of body mass index, serum creatine kinase, and acute kidney injury after severe trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(1):179-85. Epub 2020/04/14. doi: 10.1097/ta.0000000000002714. PubMed PMID: 32282754; PubMed Central PMCID: PMCPMC7830741.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

EK-2. İntihal Raporu





T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.0DM.0.20.08/04-419

27.06.2022

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Gökçen ÖZ TUNÇER

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz 01.01.2016 - 21.05.2021 Tarihleri Arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Ve Kreatin Fosfokinaz Enzim (CPK) Değeri 300 U/L Değerinin Üzerinde Çıkan 0 - 18 Yaş Arası Hastalarda CPK Yüksekliğine Neden Olan Durumların Araştırılması başlıklı OMÜ KAEK 2021/636 Karar nolu Biyokimya çalışması + Radyoloji çalışması + Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 12.01.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK

ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%5

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLA
R

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%2

2

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

Submitted to Erciyes Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%1

4

www.mdcalc.com

İnternet Kaynağı

<%1

5

Submitted to Marmara University

Öğrenci Ödevi

<%1

6

www.turkiyeklinikleri.com

İnternet Kaynağı

<%1

7

www.selcukmedj.org

İnternet Kaynağı

<%1

8

www.utsakcongress.com

İnternet Kaynağı

<%1

9

acikerisim.uludag.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

10	www.noropsikiyatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<%1
11	"Poster Session Clinical", European Journal of Heart Failure, 2013. Yayın	<%1
12	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<%1
13	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
14	Brian Michael I. Cabral, Sherida N. Edding, Juan P. Portocarrero, Edgar V. Lerma. "Rhabdomyolysis", Disease-a-Month, 2020 Yayın	<%1
15	assets.researchsquare.com İnternet Kaynağı	<%1
16	openaccess.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
17	www.scilit.net İnternet Kaynağı	<%1
18	acamedicine.org İnternet Kaynağı	<%1
19	helvia.uco.es İnternet Kaynağı	<%1
20	mersinsempozyumu.mersinakademi.com.tr İnternet Kaynağı	<%1

21

9lib.net

İnternet Kaynağı

<%1

22

dspace.trakya.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

23

dspace.unitru.edu.pe

İnternet Kaynağı

<%1

24

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

25

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish
Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<%1