

# BÖLÜM – III

## ETYOPATOGENEZ

### Rabdomiyolizin etyopatogenezi

#### Rabdomiyolizin fiziksel olmayan nedenleri

Elektrolit dengesizlikleri

Hipopotasemi

Hipofosfatemi

Hiponatremi

Alkol kullanımı

İlaç kullanımı

İnfeksiyonlar

Genetik enzim defektleri

#### Rabdomiyolizin fiziksel nedenleri

Egzersize bağlı rabdomiyoliz

Sıcak çarpması

Kasın baskı altında kalması

Travmatik rabdomiyoliz ve kompartman sendromu

Baromiyopati ve kompartman sendromunun gelişmesi

Sitozolik kalsiyumun artışı

Kas iskemisi ve iskemi-reperfüzyon hasarı

### Rabdomiyoliz zemininde ezilme sendromu ve

### Akut böbrek yetersizliği gelişmesinin patogenezi

Böbrek perfüzyonunun bozulması

Hipovolemi ve hipotansiyon

Vazokonstriktör hormonlar

Kardiyovasküler depresyon

Miyoglobininüri ve yol açtığı sonuçlar

Akut böbrek yetersizliği gelişmesine katkıda bulunabilen farklı nedenler

Reperfüzyon hasarı

Endotoksinler

Hiperfosfatemi, hiperürisemi

Dissemine intravasküler koagülasyon

Diğer faktörler

### ETYOPATOGENEZ DERSLERİ

### III. ETYOPATOGENEZ

#### ÖZET

*Ezilme sendromu seyrinde akut böbrek yetersizliği (ABY) gelişmesinin etyopatogenezi 2 başlık altında incelenir: 1. Değişik etyolojik faktörlerin rabdomiyolize yol açması, 2. Rabdomiyoliz sonucunda ezilme sendromu ve ABY gelişmesi.*

*Rabdomiyolizin etyolojisi fiziksel ve fiziksel olmayan sebepler olarak 2 ana gruba ayrılır: Fiziksel olmayan sebeplerden sık rastlanılanları alkol ve değişik ilaçların (en sık da statinlerin) kullanımı, elektrolit bozuklukları (özellikle hipopotasemi ve hipofosfatemi) ve infeksiyonlardır. Fiziksel sebepler arasında ise depremler, trafik ve maden kazaları, elektrik çarpmaları, aşırı egzersiz ve belirli pozisyonlarda uzun süre kalınması (ameliyatlar sırasında hastaya yanlış pozisyon verilmesi, uzun süreli şuur kayıpları vb.) önem kazanır.*

*Fiziksel nedenlere bağlı rabdomiyolizin patogenezinde kasın baskı altında kalması (baromiyopati) ön planda rol oynar. Baromiyopati sonucunda sarkolemanın geçirgenliği bozulur; kas hücresi içinde yoğun miktarda bulunan potasyum, miyogloblin, kreatin gibi maddeler hücre dışı ortama geçer; sodyum, klorür, su ve kalsiyum hücre içine süzülür, böylece hücre ödemi ortaya çıkar. Söz konusu ödem klinikte "kompartman sendromu" tablosuna yol açar. Membran geçirgenliği artmasının en önemli sonuçlarından biri de hücre içi (sitolik) kalsiyum düzeyinin yükselmesidir. Değişik nedenlere bağlı olarak gelişen ATP eksikliği sonucunda, sarkolemadaki Na-K-ATPase ve Ca-ATPase pompalarında yetersizlik ortaya çıktığı için, sitozolik kalsiyum düzeyi normale çekilemez. Artmış kalsiyum proteolitik enzimleri aktive eder; bu enzimlerin de kas liflerinde lizise yol açması sonucunda rabdomiyoliz ortaya çıkar. Öte yandan, proteolitik enzim aktivasyonu ATP depleksiyonunu daha belirgin hale getirerek sitozolik kalsiyum yüksekliğini devam ettirir; sonuçta bir fasit daire ortaya çıkar. Sitolik kalsiyumun artışı ayrıca mitokondriyal hasara ve reaktif oksijen metabolitlerinin açığa çıkmasına sebep olur; bu faktörler de rabdomiyoliz patogenezinde katkıda bulunur.*

*Baromiyopatiye veya başka nedenlere bağlı olarak gelişen kas iskemisi ile bu iskeminin düzelmesi sırasında gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı da rabdomiyoliz patogenezinde rol alan önemli faktörlerdir.*

*Rabdomiyoliz seyrinde ezilme sendromu ve ABY ortaya çıkmasında değişik etkenler rol oynar. Bunların içinde en önemlisi kompartman sendromuna sekonder hipovoleminin böbrek kanlanması bozmasıdır. Hipovoleminin uyardığı vazokonstriktör hormon ve sitokinler de perfüzyon bozukluğunu artırır. Bunun dışında, kaslardan açığa çıkan miyogloblin hem doğrudan toksik etki ile, hem de tubuler tıkaçlara yol açarak ABY patogenezinde katkıda bulunur. Sayılanlara ek olarak, diğer bazı faktörler de (miyogloblinin açığa çıkan demir iyonları, reperfüzyon hasarı, endotoksinler, hiperfosfatemi, hiperürisemi ve dissemine intravasküler koagülasyon) ezilme sendromu seyrinde ortaya çıkan ABY'nin patogenezinde rol alabilir.*

İlk bölümde de işaret edildiği üzere, rabdomiyoliz, kelime olarak "çizgili kasın erimesi" anlamına gelir; günlük kullanımda bu terimle değişik nedenlere bağlı olarak çizgili kas hücrelerinin hasara uğraması ve ardından hücre içi elemanların sistemik dolaşıma geçmesi kastedilir. Rabdomiyoliz sonrasında gelişen kompartman sendromu, bu

zeminde ortaya çıkan ezilme sendromu ve bu sendromun ana komponentlerinden biri olan akut böbrek yetersizliği (ABY)'nin etyopatogenezi oldukça karmaşıktır. Aşağıda, önce rabdomiyolizin etyopatogenezi gözden geçirilecek, ardından rabdomiyoliz seyrinde gelişen ezilme sendromu ve ABY'nin patogenezi irdelenecektir.

## I. RABDOMİYOLİZİN ETYOPATOGENEZİ

Rabdomiyoliz, temelde, kasın enerji üretimi ile tüketimi arasındaki bir dengesizlik sonucunda ortaya çıkar. Bu bağlamda, enerji üretiminde yer alan maddelerin ve/veya oksijenin kasa yeterli miktarda gelmemesi (örneğin; ezilme hasarı, iskemi), hücresel enerji üretiminde bir bozukluk olması (örneğin, genetik enzim defektleri), hücre içine kalsiyum göçünün artışı (örneğin, malign hipertermi) gibi faktörler rabdomiyolize zemin hazırlar. Öte yandan, kasın aşırı miktarda enerji harcadığı durumlarda (örneğin; kas metabolizmasını artıran sıcak ve nemli ortamlarda yoğun egzersiz yapılması) paralel düzeyde enerji üretilemez ise yine rabdomiyoliz gelişir. Bazen belirli bir sebep bulunamaz; öte yandan, olguların çoğunda etyolojide birden fazla faktör rol alır (*Frisoni, 1998*). Bu nedenle rabdomiyolizin (travmatik–nontravmatik, endojen-eksojen ya da herediter-edinsel gibi) farklı sınıflamalarından hiçbiri tatminkar değildir. Örneğin, herediter enzim defektleri asemptomatik seyrederken bu hastalardaki ağır fizik aktiviteler sonrasında rabdomiyoliz ortaya çıkabilir veya aşırı alkol alan ve hipofosfatemi bulunan bir kişi sızarsa bir grup kas basınç altında kalır, ardından kolaylıkla rabdomiyoliz gelişir (*Poels, 1993*); bu şekilde gelişen rabdomiyolizleri tek bir etyopatogenetik başlık altında incelemek mümkün olmaz.

Rabdomiyolize yol açan değişik faktörler arasından sık rastlananları Tablo-III.1'de gösterilmiştir.

Tablo-III.1. Rabdomiyolize yol açan nedenler (*Brumback, 1992; Frisoni, 1998; Visweswaran, 1999; Vanholder, 2000*)

<i>Fiziksel olmayan nedenler</i>	<i>Fiziksel nedenler</i>
Elektrolit bozuklukları	Travmaya ve/veya basınca maruz kalma
Hipopotasemi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hiponatremi, hipernatremi	Doğal afetler
Alkol, ilaçlar ve toksinler	Trafik ve iş kazaları
Rutin ve yasadışı ilaçlar (Bkz. Tablo-III.2)	İşkence, dayak
Toksinler	Aynı pozisyonda uzun süre kalmak
Yılan ve böcek zehirleri	Kasların hipoperfüzyonu veya iskemisi
Balık zehirleri	Tromboz
İnfeksiyonlar	Emboli
Kasa lokalize infeksiyonlar (piyomiyozit)	Damar klemplenmesi
Metastatik infeksiyonlar (sepsis)	Şok
Toksik şok sendromu	Kasların aşırı uyarılması
<i>Legionella</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Plasmodium falciparum</i> , influenza virus, HIV, herpes virus ve koksakivirüs infeksiyonları	Ağır egzersiz
Herediter nedenler	Epilepsi
Miyofosforilaz eksikliği (Mc Ardle hastalığı)	Delirium tremens
Karnitin palmitoiltransferaz eksikliği	Tetanus
Fosfofruktokinaz eksikliği	Status astmatikus
Endokrin bozukluklar	Elektrik akımı
Hipotiroidi, diyabetik koma ve yol açtığı elektrolit bozuklukları	Yüksek voltajlı elektrik hasarı
Dissemine intravasküler koagülasyon	Yıldırım çarpması
Polimiyozit, dermatomiyozit	Kardiyoversiyon
	Hipertermi
	Aşırı egzersiz
	Yüksek çevre ısısı
	Malign nöroleptik sendrom
	Malign hipertermi
	Sepsis

Tabloda sayılan nedenlerin sıklığı ülkeler arasında farklılık gösterir. Batı ülkelerinde ilaç suistimali önde geldiği halde, gelişmekte olan ülkelere travmatik sebepler çok önem kazanır. Etiyolojik faktörler, ayrıca, başvuru hastasının türüne veya zamanlamaya göre de değişebilir. Örneğin, günlük pratikte nontravmatik sebepler travmatik olanlara kıyasla en azından beş misli daha siktir (*Visweswaran, 1999*); ancak savaşlar veya doğal afetler sırasında travmatik etiyoji çok öne geçebilir. Öte yandan, bir genelleme yapılacak olursa, rabdomiyolizin en sık rastlanan nedenleri alkol, ilaçlar ve aynı pozisyonda uzun süre kalınması sonucunda kasların baskıya uğramasıdır.

Tablo-III.1'de sayılan nedenlerden günlük pratikte sık rastlananları ve önem kazananları aşağıda kısaca irdelenecektir:

## **A. RABDOMİYOLİZİN FİZİKSEL OLMAYAN NEDENLERİ**

### **ELEKTROLİT DENGESİZLİKLERİ**

Rabdomiyolize yol açan en önemli iki elektrolit dengesizliği hipopotasemi ve hipofosfatemidir.

#### **Hipopotasemi**

Serum potasyum düzeyinin 2.0 mEq/L'nin altında olduğu durumlar rabdomiyoliz için zemin hazırlar (*Gabow, 1982*). Hipopotasemi başlıca 2 mekanizma ile rabdomiyolize yol açar:

1. *Fizyolojik vazodilatasyonun yapılamaması*: Normalde, istirahat halinde iskelet kasının kan akımı çok az olduğu halde, kontraksiyon sırasında kan ihtiyacı aşırı derecede artar. Bu artış, kontraksiyon için gerekli olan enerjinin sağlanması, metabolik artıkların taşınması ve ortaya çıkan ısının ortamdaki alınıp cilde götürülmesi açısından çok önem taşır. Kasa fazla miktarda kan gelmesi ancak vazodilatasyon ile gerçekleşir ki, burada vazodilatatör etkinliğe sahip potasyum iyonları anahtar rol alır. Fizyolojik olarak, kasın kontraksiyonu aşamasında hücreden salınan potasyum ile bu iyonun mikroçevredeki yoğunluğu 15 mEq/L'ye kadar ulaşmakta, böylece ortaya çıkan vazodilatasyon kasa yeterli miktarda kan gelmesini sağlamaktadır. Hipopotasemi varlığında ise uygun vazodilatasyon yapılamaz; kanlanma yetersiz kalır, relatif iskemi nedeniyle gereken miktarda enerji üretilmez ve rabdomiyoliz gelişir (*Knochel 1972; Visweswaran, 1999*). Sıcak iklimlerde, ağır vücut eforlarından sonra görülen ve "hiperpireksi" veya "hafif sıcak çarpması" tanıları konan hastaların yaklaşık yarısında hipopotasemi vardır (*Knochel, 1972*). Öte yandan, rabdomiyoliz geliştikten sonra etiyolojik faktör olarak hipopotaseminin saptanabilmesi çok nadirdir, çünkü hasara uğrayan hücrelerden fazla miktarda potasyum dolaşıma geçer ve kan potasyum düzeyi yükselir. Bu nedenle, rabdomiyolizi önlemek amacı ile egzersiz öncesinde potasyum replasmanı yapmak çok tehlikelidir; çünkü yoğun fiziksel aktivite sırasında kaslardan açığa çıkan potasyumun da katkısı ile fatal hiperpotasemiler gelişebilir.

2. *Enerji üretiminin azalması*: Potasyum kas hücrelerinde glikojen sentezinin önemli bir düzenleyicisidir; hipopotasemi varlığında yeterli miktarda glikojen üretilmediği için rabdomiyoliz gelişebilir (*Fabris, 1998*).

#### **Hipofosfatemi**

Hipofosfatemi varlığında ATP ve kreatin fosfat oluşumu azalır; böylece enerji üretiminin yetersiz kalması rabdomiyoliz ile sonuçlanır (*Knochel, 1992*). Rabdomiyoliz etiyojisinde rol alabilmesi için serum fosfor düzeyinin 2.0 mg/dl'nin altında olması gerektiği öne sürülmüştür (*Gabow, 1982*). Hipofosfatemik hastalara parenteral beslenme yapılması rabdomiyoliz riskini daha da fazla artırır; şöyle ki: glukozun kullanılması için (glukoz 6-fosfat oluşumu aşamasında) fosfatlar gereklidir; bu nedenle glukoz verilmesi fosfat depolarını daha fazla azaltarak rabdomiyolize zemin hazırlar (*Zager, 1996*). Öte yandan, kas nekrozunun gelişmesi ile birlikte

hücre içindeki fosfor hücre dışı ortama çıkacağı için serum fosfor düzeyi yükselir ve bu hastalarda rabdomiyoliz etyolojisinde (hipopotasemiye benzer şekilde) hipofosfateminin rolü de saptanamaz.

### Hiponatremi

Rabdomiyolize zemin hazırlayabilen bir başka elektrolit dengesizliğidir. Burada, muhtemelen hücre dışı sıvı osmolaritesinin düşük olması sonucunda kas hücrelerinde aşırı ödem meydana gelmekte ve rabdomiyoliz ortaya çıkmaktadır. Hiponatremik hastalarda, ek olarak hipopotaseminin de bulunması rabdomiyoliz riskini artırır (*Trimarchi, 1999; Visweswaran, 1999*).

### ALKOL KULLANIMI

Batı ülkelerinde sık görülen bir rabdomiyoliz nedenidir. Alkol, özellikle fazla alındığı zaman, pek çok mekanizmayla rabdomiyolize zemin hazırlar (*Knochel, 1975*):

1. Hipofosfatemiye ve hipopotasemiye sebep olarak kasta enerji üretimini aksatır,
2. Sarkolemma düzeyinde doğrudan toksisiteye sebep olabilir,
3. Sızmaya ve böylece immobilizasyona yol açarak baromiyopati yapar,
4. Bazı durumlarda ajitasyon yaparak enerji tüketimini artırır.

Bu hastalarda malnütrisyona sık rastlanması da rabdomiyolizi ayrıca kolaylaştırır.

### İLAÇ KULLANIMI

Günümüzde oldukça sık rastlanan rabdomiyoliz nedenlerinden biri de değişik ilaçların toksik etkisidir. Tablo-III.2’de rabdomiyolize yol açan başlıca ilaçlar sıralanmıştır.

Tablo-III.2. Rabdomiyolize yol açan başlıca ilaçlar (*Grob, 1990; Vanholder, 2001*)

Alkol	Ekstazi
Amfetamin	Fibratlar
Amfoterisin B	HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)
Antimalaryal ilaçlar	Eroin
Karbon monoksit	İsonikotik asit hidrazid
MSS depressanları	Laksatifler
Kokain	Meyan kökü
Kolşisin	Narkotikler
Kortikosteroidler	Fensiklidin
Diüretikler	Zidovudin
Siklosporin-A	

MSS: Merkezi sinir sistemi, HMG-CoA: hidroksimetil glutaril koenzim A

Bunların içinde günlük pratikte en fazla önem kazananı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)’dir; serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyi normalin üç mislinden daha fazla yükselirse bu ilacı hemen kesmelidir. Statinlerle birlikte danazol, nikotik asit, gemfibrozil, siklosporin-A, itrakonazol veya eritromisin de uygulanmakta ise rabdomiyoliz riski artar. Günlük pratikte sık kullanılan kortikosteroidler, INH ve amfetaminin de rabdomiyolize yol açabileceğini tekrarlayalım.

### İNFEKSİYONLAR

İnfeksiyonlar hem doğrudan kası tutarak (piyomyozit), hem de TNF- $\alpha$  ve interlökin-1 (IL-1)’in serum düzeylerinin artmasına sebep olarak rabdomiyoliz yapabilir (*Visweswaran, 1999*). Ayrıca, infeksiyonların yol açtığı sepsis seyrinde ortaya çıkan hemodinamik problemler de rabdomiyoliz patogeneğinde rol alabilir.

Viral, bakteriyel ve riketsiyal infeksiyonlar rabdomiyolize neden olabilir (Tablo-III.1); ancak günlük pratikte rabdomiyolize en sık yol açan infeksiyon influenzadır (*Singh, 1996*).

## GENETİK ENZİM DEFEKTLERİ

Rabdomiyolizin önemli, fakat çok sık rastlanmayan sebeplerinden biri kalıtsal hastalıklardır. Bu hastalıklar sırasında glukoz, glikojen, lipid ve nükleozid metabolizmasındaki defektlerden dolayı yeterli enerji üretilmez ve hücre bütünlüğü korunamaz. Bu enzim defektleri klinikte genellikle asemptomatiktir; ancak viral infeksiyonlar, egzersiz veya açlık gibi predispozan faktörlerin varlığında semptomatik rabdomiyoliz görülmesine zemin hazırlar (*Poels, 1993*). Atakların tekrarlayıcı olması, çocuklukta başlaması ve aile hikayesinin de bulunması ile tanı kolayca konur.

Öte yandan, bu hastalarda ABY'nin sıklığı nisbeten azdır, çünkü hem rabdomiyoliz hafiftir, hem de yoğun egzersiz yapıldığı zaman kasta ağrı ortaya çıkar; egzersize devam edilemeyeceği için de ABY gelişmez (*Honda, 1983*). Genetik problemler içinde en sık rastlanana miyofosforilaz enzimi eksikliğine bağlı McArdle hastalığıdır. Nisbeten sıkça görülen diğer enzim defektleri ise Tablo-III.1'de gösterilmiştir.

## B. RABDOMİYOLİZİN FİZİKSEL NEDENLERİ

### 1. EGZERSİZE BAĞLI RABDOMİYOLİZ

Ağır fiziksel egzersiz, rabdomiyolizin en sık sebeplerinden biridir. Sıcak ve nemli havada, antrenmansız kimselerin yaptığı egzersizin rabdomiyolize yol açma riski daha da fazladır (*Zager, 1996*). Egzersiz sırasında rabdomiyolizde rol alan mekanizma muhtemelen kas lifinin aşırı gerilmesine bağlı mekanik hasardır. Bu durumda hem kan akımı yetersiz kalır, hem de artmış metabolizmaya bağlı olarak fazla miktarda glikojen ve yüksek enerjili fosfat tüketilir; enerji üretim ve tüketimi arasındaki dengesizlik sonucunda rabdomiyoliz gelişir.

Egzersiz sırasında lokal olarak kas ısısının artması da iki mekanizma ile bu olayları artırır: 1. Enzimatik olaylar ortamın ısısı ile yakından ilgilidir; böylece yüksek ısıda doku hasarı daha hızlı gelişir, 2. Yüksek ısıda metabolizma hızlanır; ATP tüketimi artar ve enerji krizi belirginleşir (*Zager, 1986*).

Yoğun egzersiz, ciltte vazodilatasyona ve böylece hücre dışı sıvı hacminde azalmaya sebep olarak da rabdomiyoliz patogenezine katkıda bulunur.

### 2. SICAK ÇARPMASI

Hipertermi, ağır rabdomiyolize yol açabilir; özellikle ağır egzersiz sırasında aşırı sıcağa maruz kalınırsa (yukarıda da açıklandığı üzere) rabdomiyoliz riski artar. Ayrıca, hipertermi sırasında respiratuar alkaloz da sık görülür; glikolizde çok önemli bir enzim olan fosfofruktokinaz aktivitesi yüksek kan pH'sında artacağı için, glikolitik ara ürünlerin ortaya çıkması inorganik fosforun hücre içinde sekestre olmasına yol açar; sonuçta ağır hipofosfatemi ve rabdomiyoliz gelişir (*Visweswaran, 1999*).

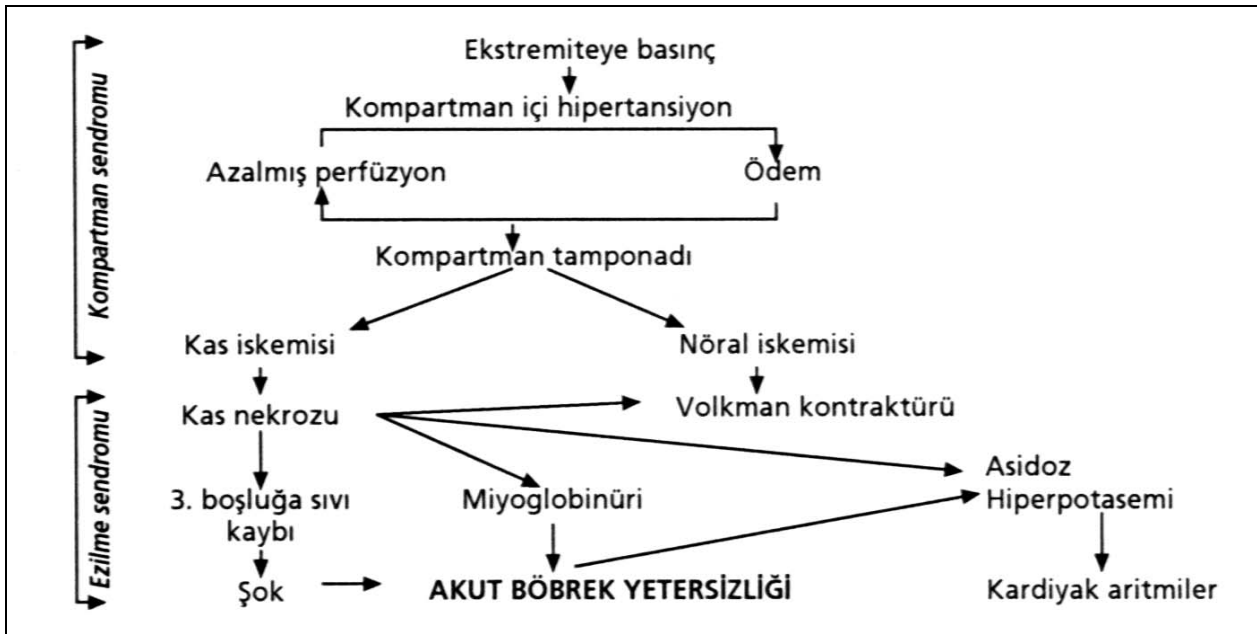
İlginç olarak, ağır ve uzun sürmüş hipotermi de rabdomiyoliz nedeni olabilir.

### 3. KASIN BASKI ALTINDA KALMASI

Rabdomiyolizli olguların yaklaşık %40'ında bir şekilde kasın baskıya uğraması söz konusudur (*Odeh, 1991*). Bu mekanizma ile gelişen kas hasarına *baromiyopati* (basıncın yol açtığı kas hastalığı) adı da verilir. Günlük hayattaki travmalar (örneğin; trafik kazaları, maden göçükleri vb.), uzun süren ameliyatlarda hastalara yanlış pozisyon verilmesi ve diğer nedenlere (alkolizm, intoksikasyonlar, koma vb.) bağlı olarak aynı pozisyonda uzun süre hareketsiz kalınması rabdomiyolize zemin hazırlar (*Szewczyk, 1998*). Öte yandan, kasın baskı altında kalmasının önde gelen sebebi felaketler, özellikle de depremlerdir; ekstremitelerde açıkta, korunmasız durumda bulunan kasların enkaz altında ezilmesi ile sıklıkla rabdomiyoliz ortaya çıkar; bu durum aşağıda ayrıntılı şekilde irdelenecektir.

## TRAVMATİK RABDOMİYOLİZ VE KOMPARTMAN SENDROMU

Rabdomiyolizin, yol açtığı kompartman sendromunun, bu zeminde ortaya çıkan ezilme sendromunun ve bu sendromun ana komponentlerinden biri olan akut böbrek yetersizliği (ABY)'nin etyopatogenezi oldukça kompleksdir. Aslında, sayılan tabloların aynı bir hastalığın değişik evreleri olduğu savı uzun yıllar önce öne sürülmüştür (*Mubarak, 1975; Owen, 1979*); bu ilişkiler ana hatları ile Şekil-III.1. de özetlenmiştir.



Şekil-III.1. Rabdomiyolize bağlı kompartman sendromu ve ardından ezilme sendromu zemininde gelişen ABY'de gözlenen bazı bulgu ve komplikasyonların ana hatları. Olayın hemen başlangıcında kompartman içi basınç artışının yol açtığı ödem ve iskele kapiler geçirgenliği artırır ve böylece damar dışına plazma sızması mevcut ödeme katkıda bulunur; sonuçta, bir fasit daire ortaya çıkar. Giderek artan kompartman içi basınç kas nekrozuna yol açar veya mevcut nekrozun boyutunu artırır. Bu nekrotik dokudan salgılanan maddeler (miyogloblin, proton, potasyum vb.) sistemik bulguların (ezilme sendromununun) ortaya çıkmasında rol alır (*Kikta, 1987'den değiştirilerek*).

Travmatik rabdomiyolizin patogenezinde, baromiyopati yanında, kaslara gelen oksijenin yetersiz kalması (kas iskemisi) ve iskemi-reperfüzyon hasarı da rol alır. Aslında bu olaylar birbiri içine girmiştir ve kesin çizgiler ile ayrılması mümkün değildir. Şöyle ki, baromiyopati bir süre sonra kasın iskemik kalmasına yol açar, kasın üzerindeki basıncın kaldırılması da reperfüzyon hasarını başlatır. Bu klasik bilgiye rağmen, anlamayı ve öğrenmeyi kolaylaştırabilmek amacı ile rabdomiyolizin patogenezi a). Baromiyopati ve b). Kas iskemisi / iskemi-reperfüzyon hasarı başlıkları altında ayrı ayrı irdelenecektir. Bu olayların her birinde önde gelen mediyatör veya tetikleyici faktör olan sitozolik kalsiyum düzeyinin artışı baromiyopati başlığı altında ayrıntılı olarak incelenecek, kas iskemisi ile iskemi-reperfüzyon hasarında (tekrardan kaçınmak amacıyla) bu konuya tekrar değinilmeyecektir.

### a) Baromiyopati ve kompartman sendromunun gelişmesi

İskelet kası gerilmeye veya basınca karşı, deriye kıyasla 100 ile 1000 misli daha duyarlıdır (*Better, 1990*). Herhangi bir nedene bağlı olarak kaslar belirli süreler ile baskı altında kaldığında önce ödem ve degeneratif lezyonlar, bir süre sonra da rabdomiyoliz ortaya çıkar. Bu patoloji kliniğe çoğu kez "kompartman sendromu" tablosu ile yansır (Bkz. "Temel Bilgiler" bölümü).

Travmatik rabdomiyolizlerin hemen hepsinde kasların üzerine künt ve uzun süreli bir basınç söz konusudur. Önceden, bu sürenin en azından 4 saat olması gerektiği öne sürülmüş (*Michaelson, 1992*), ancak Japonya'daki Kobe Depremi'nde 1 saat (*Oda, 1997*), Marmara Depremi'nde ise yarım saat (*Sever, 2001*) süren ezilme periyodlarında bile kas hasarının ortaya çıkabildiği saptanmıştır.

Yapılan çalışmalara göre, ezilme sonucunda kasın baskıya uğraması ile hücre membranında bulunan özel kanallar [gerilim ile aktive olan (stretch-activated) kanallar] uyarılır ve sarkolemmanın geçirgenliği artar (*Better, 1990*). Böylece elektrokimyasal gradyanlarına göre, sodyum, klorür ve kalsiyum intraselüler alana; potasyum, purinler, fosfat, laktik asit ve diğer organik asitler, miyogloblin, tromboplastin, kreatin fosfokinaz ve (kan dolaşımında kreatinine dönüşen) kreatin ise ekstraselüler alana geçer (Tablo-III.3). Normalde, hücre dışına göre, hücre içindeki osmotik ve onkotik basınçların daha yüksek olması intraselüler alana hızla sıvı geçişinde çok önemli rol alır. Bu alana süzülen sıvının miktarı değişkendir; ancak, deneysel modellerde hücre dışı sıvının tümünün saatler veya günler içinde hasara uğramış kas hücreleri içine göçebileceği gösterilmiştir (*Better, 1990*).

*Tablo-III.3. Rabdomiyoliz sırasında kas hücresi içine ve dışına olan sıvı ve solüt hareketinin yol açtığı sonuçlar (Better, 1990; Abassi, 1998).*

Hareket eden madde	Sonuç
<i>Hücre dışı kompartmandan hücre içine akış</i>	
Su ve sodyum klorür	Hipovolemi ve hemodinamik şok, prerenal ve daha sonra intrarenal böbrek yetersizliği, kas hücresinde ödem
Kalsiyum	Hipokalsemi, (hiperpotasemi ile artan) kardiyotoksiste, sitozolik kalsiyum düzeyinin artışı, sitotoksik proteazların artışı
<i>Hasara uğramış kas hücresinden, hücre dışı kompartmana çıkış</i>	
Potasyum	Hiperpotasemi, (hipokalsemi ve hipotansiyon ile artan) kardiyotoksiste
Purinler	Hiperürisemi, ürikozüri, nefrotoksiste
Fosfat	Hiperfosfatemi, hipokalsemi ve metastatik kalsifikasyon
Laktik asit ve diğer organik asitler	Metabolik asidoz ve asidüri
Miyogloblin	Miyogloblinüri, nefrotoksiste
Tromboplastin	Dissemine intravasküler koagülasyon ve glomerullerde trombus oluşumu
Kreatin fosfokinaz	Serum düzeylerinin çok artması
Kreatin	BUN ile uyumsuz derecede serum kreatinin artışı

Suyun hücre içine girmesi ile birlikte kas içindeki basınç ortalama arteriyel basıncı aşar (kompartman sendromu); bu basınç düzeyinin 240 mmHg'yi bile aşabileceği rapor edilmiştir (*Owen, 1979*). Deneysel çalışmalar, kompartman sendromu gelişmesinde nitrik oksidin de önemli bir rol aldığını ortaya koymuştur; kasın hasara uğramasının hemen ardından indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) artmakta, nitrik okside (NO)'ya bağlı aşırı bir vazodilatasyon ortaya çıkmakta ve kasa gelen kan miktarının artması da kompartman sendromuna katkıda bulunmaktadır (*Rubinstein, 1998*). Nitekim, hem Kobe (*Adachi, 1998*), hem de Marmara (*Derici, 2002*) Depremleri'nin ardından yapılan tek merkez analizlerinde kontrol grubuna kıyasla, ezilme sendromlu hastalarda plazma nitrat düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur. Söz konusu bulgunun ortaya çıkmasında NO üretimi artışının veya nitrat ekskresyonu azalmasının ya da her iki faktörün birlikte bulunmasının rol alabileceği öne sürülmüştür.

Kompartman içi basıncın henüz artmaya başladığı erken dönemlerde arteriyel kan akımı devam ettiği halde, düşük basınçlı venaların obstrüksiyona uğraması ve bir süre sonra da venöz trombozların gelişmesi ödemi ve böylece kompartman basıncını daha fazla artırır. Arteriyovenöz basınç gradyanının azalması ile birlikte, doku perfüzyonu bozulur; giderek belirginleşen bir iskemi ortaya çıkar (*Kikta, 1987; Mac Lean, 1993; Shaw, 1994*).



Perfüzyon bozukluğu miyoglobinin depoladığı oksijenin ve yüksek enerjili fosfat depolarının tükenmesine yol açar; bu şekilde gelişen enerji krizi hücre nekrozunda ön planda rol alır. Hücrenin nekroza uğraması ile miyoglobinin ve diğer toksik maddelerin hücre dışı ortama çıkması kasta bulunan kapillerlerin duvarında hasara yol açar. Söz konusu hasara bağlı olarak plazmanın hücre dışına sızması ile kompartman içi basınç daha fazla artar; sonuçta bir fasit daire ortaya çıkar ve rbdomyolizinin boyutu giderek artar. Nekrozun ilerlemesi ile ana damarlarda da tromboz ve ardından amputasyon gerektiren gangrenler gelişebilir (*Kikta, 1987*).

Öte yandan, kompartman sendromu gelişmesine katkıda bulunan faktör sadece baromiyopati değildir. Sayılan fizyopatolojik olaylar göz önüne alınır, primer vasküler hasarın veya penetran travmalar sonucunda gelişen kas içi kanamaların da kompartman basıncını artırabileceği ortaya çıkar. Bu nedenle, bazı ortopedik ameliyatlar sonrasında veya künt travmalara bağlı olarak gelişen kas içi hematomlarda da tipik bir kompartman sendromu tablosu ortaya çıkabilir; hastada kanama diyatezinin bulunması bu riski artırır.

Kompartman sendromuna yol açan önemli sebeplerden biri de fraktürler, özellikle de tibia fraktürleridir. Öte yandan, açık kırıkların fasyalarda defekte yol açarak dekompresyon yapacağı ve böylece de kompartman sendromunu önleyebileceği öne sürülmüştür; ancak bu sav her zaman geçerli değildir (*Matsen 1975; Schwartz, 1989*).

Bazı durumlarda yatrojenik uygulamalar da kompartman sendromunun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Retrospektif incelemelerde, sirküler alçı ve pansumanların kompartman içi basıncı daha fazla artırarak dolaşımın iyice bozulmasına yol açtığı dikkat çekmiştir. O sebeple, kırıkları bulunan hastaların sirküler olmayan gevşek ateller ile taşınması daha akılcıdır (*Whittaker, 1974*). Yine bu mantıkla, kompartman sendromundan şüphelenilen hastalarda bütün dairevi pansuman ve sargılar hemen kaldırılmalıdır (*Matsen, 1978*).

#### SITOLİK KALSİYUMUN ARTIŞI

Baromiyopatinin ardından hücre içinde kalsiyum konsantrasyonunun arttığına yukarıda değinilmişti. Sitolikte düzeyi artan kalsiyum yalnızca travmatik etyolojide değil, iskemik, metabolik ve toksik nedenlere bağlı rbdomyolizde de doku hasarını tetikleyen en önemli mediyatördür. Söz konusu kalsiyum artışında değişik faktörler rol alır (*Knochel, 1981; Christensen, 1987; Odeh, 1991; Bonventre, 1993; Zager, 1996*):

A. Normalde, hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu hücre içine göre bir miktar daha yüksektir (Tablo-III.4). Ancak, yalnızca sitozol (sitolik: sitoplazmanın mitokondri ve endoplazmik retikulumdan arda kalan kısmı) göz önüne alınır, hücre dışına göre, hücre içi kalsiyum çok daha yüksek konsantrasyona erişir ve plazma ile sitolik kalsiyum düzeyleri arasında yaklaşık 1:10.000 oranında bir gradyan ortaya çıkar (*Bonventre, 1993*). Bu nedenle, sarkolemmanın geçirgenliğinin artması durumunda kalsiyum iyonları büyük bir hızla hücre içine geçer.

B. Sarkolemma hasara uğrayınca hücre içine fazla miktarda sodyum da girer; hücre membranı düzeyinde Na<sup>+</sup>-K-ATPase aktivitesi bozulduğu için sodyum hücre dışına atılamaz; bu kez Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> pompası harekete geçer; böylece sodyum dışarı atılırken, kalsiyum hücre içine alınır ve sitolik kalsiyum düzeyi artar.

C. Herhangi bir sebebe bağlı olarak ATP azalması durumunda Ca-ATPase pompası yeterince fonksiyone edemez, hücre dışına kalsiyum atılması bozulur; böylece miyositteki serbest kalsiyum miktarı artar. Ek olarak, ATP depleasyonu kalsiyumun sarkoplazmik retikulumda sekestre edilmesine de engel olur.

D. Mitokondri ve sarkoplazmik retikulum hasara uğrarsa bu organellerde depolanmış bulunan fazla miktardaki kalsiyum sitozola geçerek kalsiyum düzeyini yükseltir.

Tablo-III.4. Hücre dışı ve hücre içi sıvılarda anyon ve katyon düzeyleri

HÜCRE DIŞI		HÜCRE İÇİ	
ANYON (mEq/L)	KATYON (mEq/L)	ANYON (mEq/L)	KATYON (mEq/L)

Cl	103	Na	142	Cl	3	Na	10
HCO <sub>3</sub>	27	K	5	HCO <sub>3</sub>	10	K	155
SO <sub>4</sub>	2	Ca	5	SO <sub>4</sub>	20	Ca	3
PO <sub>4</sub>	1	Mg	3	PO <sub>4</sub>	95	Mg	26
Org. anyon	6			Org. anyon	11		
Protein	16			Protein	55		
TOPLAM	155		155		194		194

Org. anyon: Organik anyon

#### Sitozolik kalsiyum artışının sonuçları:

Sitozolde kalsiyum artışı:

1. Proteaz, fosfolipaz ve diğer bazı yıkıcı enzimlerin aşırı aktivitesine sebep olur; bu enzimler miyofibrilleri lizise uğratarak rabdomiyolize yol açar. Proteolitik enzimler, ayrıca, hücre membran bütünlüğünü bozar; membranlardan daha fazla kalsiyumun içeri girmesine neden olur. Söz konusu enzimlerin mitokondriyal fonksiyonları ve ATP üretimini engellemesi ile hücre içi enerji depoları iyice azalır ve kalsiyumun dışarı atılması durur; sonuçta tüm fizyopatolojik olaylar daha belirgin hale gelir ve bir fasit daire ortaya çıkar (Tablo-III.3).

2. Sitozolik kalsiyumun proteolitik enzimleri aktive etmesi önemli ölçüde enerji sarfına yol açar, hücre içi ATP depoları tükenir; enerji krizi daha da belirgin hale gelir (Slater, 1998).

3. Kalsiyumun zarar verdiği mitokondriler fazla miktarda süperoksit üretir; oksidan stres hücre düzeyinde hasara sebep olur (Zager, 1996).

4. Normal şartlarda, kas hücresinde depolarizasyonu başlatan olay sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun salınmasıdır. Tersine olarak, kasın gevşemesi için kalsiyumun hücre içi depolarına geri dönmesi gerekir ki, bu işlem sırasında da ATP kaynaklı enerji üretimine gerek vardır (Zager, 1996). ATP eksikliği yüzünden kalsiyum iyonları depolara geri dönemez ve sitozolde sürekli yüksek konsantrasyonda kalacak olursa, kas kontraksiyonu uyarılır; böylece aşırı enerji tüketimi ortaya çıkar; bu durum da hücre hasarına katkıda bulunur.

#### b) Kas iskemisi ve iskemi-reperfüzyon hasarı

İskemi, tüm dokularda olduğu gibi kaslarda da hasara ve nekroza yol açar; nitekim, arteriyel turnike uygulaması ile deneysel rabdomiyoliz modeli oluşturmak mümkündür. Bu mantıktan yola çıkarak ezilme sendromunun erken döneminde rabdomiyoliz gelişmesinde dolaşım bozukluğunun ön planda rol alabileceği öne sürülmüştür. Bu varsayım tamamen yanlış olmamakla birlikte kısmen geri plandadır; çünkü (yukarıda da bahsedildiği gibi), rabdomiyolizli pek çok hastada distal nabızlar rahatlıkla palpe edilebilir; ayrıca ortopedik cerrahide sık olarak karşılaşıldığı üzere, kaslar 3-4 saat süren total iskemilere bile çok iyi tolere eder (Better, 1990; Rubinstein, 1998). Yapılan deneysel araştırmalara göre, iki saatlik mutlak iskemiden sonra, iskelet kasında metabolik fonksiyonlarda tam bir iyileşme görülür; altı saatlik iskemi sonrasında kasların yaklaşık yarısında lezyonlar geri döner; iskemi süresi ancak yedi saati aşarsa dönüşümsüz kas hasarı ortaya çıkar (Whitesides, 1975; Harris, 1986). Yukarıda da bahsedildiği üzere, iskemik hasarın oluşmasında da sitozolik kalsiyum düzeyinin artışı tetiği çeken faktörlerden biridir.

İlginç bir şekilde, parsiyel iskeminin zararlı etkisi komplet iskemiye kıyasla daha fazladır; bu durumda iyileşme daha geç ve güç olur. Görünür çelişkinin sebebi parsiyel iskemide metabolik yan ürünlerin sürekli olarak dolaşıma geçmesi ve böylece sistemik yan etkilerin çok daha sık görülmesidir (Slater, 1998).

Özetle, iskemi rabdomiyoliz patogenezinde kritik bir rol oynar; erken dönemde hücreyi hipoksiye duyarlı hale getirerek dolaylı olan zararlı etki, geç dönemde doğrudan rabdomiyoliz ile sonuçlanır.

Öte yandan, hücre nekrozu (veya rabdomiyoliz) çoğu kez iskeminin hemen başlangıcında ortaya çıkmaz; asıl lezyon doku perfüzyonunun yeniden sağlandığı aşamada ya da reperfüzyon sırasında gelişir; *iskemi-reperfüzyon hasarı* adı verilen söz konusu durum şu varsayım ile açıklanır: Doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı olarak travmatize kasa yeterli miktarda kan gelmediği için kas, aşağıda bahsedilecek olan, fizyopatolojik olaylardan kısmen korunmuştur; kanın gelmeye başlamasıyla birlikte (reperfüzyon) asıl hasar ortaya çıkar. İskemi-reperfüzyon hasarının en önemli mediyatörleri sitozolik kalsiyum, serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonu ve hasarlı bölgeye göç eden polimorfonükleer lökositlerdir.

a) *Sitozolik kalsiyum*: İskemi aşamasındaki damar oklüzyonu kanın iskemik dokuya ulaşmasını engellemekte, böylece sitozole kalsiyum göçü kısmen az olmaktadır; reperfüzyonun başlaması ile birlikte sitozolik kalsiyumda görülen artış (yukarıda açıklanan mekanizmalar ile) rabdomiyolizi tetikler (*Odeh, 1991*).

b) *Oksijenden türemiş serbest radikaller*: Serbest radikaller tek sayıda elektron içeren organik veya inorganik moleküllerdir; çok aktif oldukları için hücre içi fizyolojik olaylarda önemli rol oynarlar. Mitokondriyal kaynaklı serbest oksijen radikali üretimi normalde az miktarda olduğu halde, reperfüzyon sırasında çok artar ve böylece doku hasarı ortaya çıkar. Serbest radikaller hyaluronik asit ve deoksiribonükleik asit gibi hücre içi ve hücre dışı moleküllere zarar verir; makrofajlar ile reaksiyona girerek onları aktive eder veya hasara uğratar; ayrıca lipid peroksidasyonuna yol açar (*Gamelin, 1988; Odeh, 1991*).

c) *Lipid peroksidasyonu*: Reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin hücre membranının lipid componentlerini okside ederek hasara uğratmasına lipid peroksidasyonu adı verilir. Bu hasar sarkolemmanın bütünlük ve geçirgenliğini bozduğu için, hücre içine sodyum, kalsiyum ve suyun girmesine, sonuçta hücre lizisine katkıda bulunur. Hemoglobin ve miyoglobinin porfirin halkası içinde bulunan demir iyonları bu süreci katalize eder ve lipid peroksidasyonunun yaygınlaşmasına sebep olur (*Shah, 1988*).

d) *Polimorfonükleer lökositlerin göçü*: İskemik kalmış dokular, polimorf nötrofillerin bu dokulara göçünü uyaran lökotrien B<sub>4</sub>, kompleman faktör C5a ve trombositleri uyarıcı faktör gibi maddeler salgılar. Bölgeye gelen polimorflar küçük damarlara yapışarak mikrosirkülasyonu tıkar, ayrıca proteolitik enzimler salgılayarak ve serbest radikaller oluşturarak yeni bir "hasar dalgası" na yol açar (*Odeh, 1991*). Bu sırada iNOS ortaya çıkması da kastaki hiperperfüzyona katkıda bulunur ve hasarın daha belirgin olmasına sebep olur.

e) *Ortam pH'sının değişmesi*: Reperfüzyon hasarının bir diğer mekanizması da ortamın pH'sını değiştirmek suretiyledir. Doku iskemisi ile ortaya çıkan hücre içi ve hücre dışı asidozun koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (*Zager, 1993; Bonventre, 1993*); reperfüzyon ile doku düzeyindeki asidoz hafifleyince hücre hasarı belirginleşir.

Teorik düzeyde anlatılan reperfüzyon hasarının kliniğe yansımaları şu şekildedir: Çok sayıda rabdomiyolizli olgunun ortaya çıktığı bazı depremlerden sonra, hemen erken dönemde ilginç (ve üzücü) bir nokta dikkat çekmiştir: Enkaz altında kaldığı sürece oldukça iyi olan hastalarda, kurtarılanın (yıkıntı altından çıkarılmanın) hemen ardından hızla kompartman sendromu, hipovolemik şok, hemokonsantrasyon ve hatta ölüm ortaya çıkabilir (*kurtuluş ölümü*). Enkaz altındaki iyiliğin temel nedeni, molozun kasları tampon edici etkisi ve toksik maddelerin dolaşıma geçmesini önlemesidir. Basıncın ortadan kalkması ile hem plazma sıvısı hızla hasara uğrayan kasların içine süzülerek hipovolemiye yol açar; hem de reperfüzyon hasarı gelişir; ardından da hastanın genel durumu hızla bozulur. Bu sebeple felaketzedelerin tedavisine enkazın altında buldukları dönemde başlanması önem kazanır.

## II. RABDOMİYOLİZ ZEMİNİNDE EZİLME SENDROMU ve AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ GELİŞMESİNİN PATOGENEZİ

Ezilme sendromu teriminin kapsamına cerrahi ve/veya medikal pek çok belirti ve bulgunun (hipovolemik şok, ABY, hiperpotasemi, asidoz, kalp yetersizliği, solunum yetersizliği ve infeksiyonlar vb.) girdiğine önceki bölümlerde değinilmişti. Sayılan tüm bulgular içinde en sık rastlanana ve en önemli olanı ABY'nin gelişimi aşağıda irdelenecektir.

Bir genelleme yapılacak olursa, ezilme sendromu seyrinde ortaya çıkan ABY'nin büyük bir çoğunluğu akut tubuler nekroz'a bağlıdır; bu nedenle metin içinde (aksi söylenmediği sürece) ABY terimi ile akut tubuler nekroz kastedilecektir.

Rabdomiyoliz seyrinde ortaya çıkan tubuler nekrozun patogenezinde çok sayıda faktör önemli rol alır. Bunlar:

- A. Böbrek perfüzyonunun bozulması,
- B. Miyoglobüri ve yol açtığı olaylar ve
- C. Diğer faktörler şeklinde özetlenebilir.

### **A. BÖBREK PERFÜZYONUNUN BOZULMASI**

Böbrek perfüzyonunun herhangi bir nedene bağlı olarak bozulması ile membran polaritesi kaybolur, hücrelerarası interaksiyon bozulur ve zincirleme ortaya çıkan pek çok diğer olay (sodyum transportunun bozulması, fosfolipaz aktivasyonu, purin depleasyonu, asidoz, hücre iskeletinin bütünlüğünün bozulması vb.) iskemik ABY patogenezinde rol alır (*Bonventre, 1993; Thadhani, 1996*).

Rabdomiyoliz sırasında ortaya çıkan böbrek perfüzyon bozukluğunda değişik faktörler rol oynar.

#### **1. Hipovolemi ve hipotansiyon**

Erken dönemde, rabdomiyolizli hastaların hemen hepsi hipovolemiktir. Bu hipovolemiden ön planda 4 faktör sorumludur:

a) *Kompartman içine sıvı birikimi*: Yukarıda da değinildiği gibi, ezilme sendromunda travmaya uğramış kaslar içinde aşırı miktarda (bazen 10 litreden fazla) sıvı birikir; hatta bu miktar tüm ekstraselüler sıvı hacmine eşit olabilir. Vücut dışına hiç sıvı kaybı olmasa bile, bu 3. boşluk etkisi hipovolemi ve hipotansiyona yol açarak böbrek perfüzyonunu bozar.

b) *Sıvı kayıpları*: Depremlerde enkaz altında kalan felaketzedeler ön planda cilt yoluyla, ayrıca diğer yollarla da sıvı kaybeder; sıvı alımı mümkün olmadığı için de dehidratasyon tablosu ortaya çıkar. Felaket, (Marmara Depremi'nde olduğu gibi) sıcak yaz aylarında ortaya çıkarsa bu faktör çok daha belirgindir.

c) *Kanama*: Herhangi bir nedene bağlı kanama hem hipovolemiye katkıda bulunur, hem de yol açtığı anemi vasıtasıyla iskemiyi belirgin hale getirir.

d) *Vazodilatasyon*: Rabdomiyoliz sırasında hasara uğrayan kaslarda anlamlı vazodilatasyon görülür. Bu vazodilatasyonda ön planda NO artışı rol alır (*Rubinstein, 1998; Abassi, 1998*). Söz konusu vazodilatasyon hem kaslarda kan göllenmesine sebep olur, hem de (aşağıda anlatılacağı üzere) sistemik vazokonstriktörlerin salınmasına yol açarak renal hipoperfüzyonu belirgin hale getirir.

#### **2. Vazokonstriktör hormonlar**

Rabdomiyolizin kendisi pek çok inflamatuvar mediyatörü aktive eder; ayrıca hipovolemi tarafından uyarılan değişik hormonlar (angiotensin-II, katekolaminler, endotelin, tromboksan-A2 ve arginin vazopressin) renal vazokonstriksiyona ve mezangial kontraksiyona yol açarak filtrasyon olayını bozar.

#### **3. Kardiyovasküler depresyon**

Ezilme sendromlu hastalarda kalp atım hacminin azalması da renal hipoperfüzyona zemin hazırlar (*Better, 1997; Abassi, 1998*). Bu duruma ön planda hiperpotasemi ve hipokalseminin kardiyodepressif etkileri yol açmaktadır.

Yukarıda sayılan faktörlerin yol açtığı böbrek perfüzyon bozukluğu erken dönemde düzeltilemez ise iskemik akut tubuler nekroz ortaya çıkar. İskemik tubulus nekrozundaki anahtar olay da (rabdomiyolizde olduğu gibi) renal ATP oluşumunun azalmasıdır (*Bonventre, 1993; Zager, 1996*). Bu azalmada hem bizzat renal iskemi, hem de ATP prekürsörü olan adenosin, inosin ve hipoksantin gibi maddelerin hasara uğramış tubulus epitellerinden dışarı sızması önem taşır. ATP oluşumunun azalması iyon pompalarının fonksiyonlarını bozar; böylece sitozolik kalsiyum miktarının artışı tubuler nekroza katkıda bulunur (*Abassi, 1998*).

## **B. MİYOGLOBİNÜRİ VE YOL AÇTIĞI SONUÇLAR**

Miyoglobin, nefronal düzeyde başlıca 3 mekanizma ile toksik etki gösterir:

1. *Renal vazokonstriksiyon*: Miyoglobin vazokonstriktör etkiye sahiptir; bu etki muhtemelen bir NO çöpçüsü ("scavenger") olmasından ve böylece vazodilatatör etkili NO'yu tüketmesinden kaynaklanmaktadır (*Maree, 1994; Zager, 1996; Holt, 2000*). Söz konusu etki hipovolemi ve hipotansiyon durumunda daha belirgindir (*Vetterlein, 1995*). Ek olarak, miyoglobinin salınmasına öncülük ettiği endotoksin ve sitokinler de vazokonstriksiyona katkıda bulunabilir.

2. *İnatubuler silindir oluşumu*: Miyoglobin tıkaçlarının yol açtığı tubulus obstrüksiyonu da rabdomiyolize bağlı ABY patogenezinin katkıda bulunur. Bu olayda birkaç faktör rol alır (*Santangelo, 1982; Zager, 1996; Visweswaran, 1999*):

a) Yukarıda bahsedilen vazokonstriksiyon sonucunda glomeruler filtrasyon miktarı azalınca tubuler akım yavaşlar ve tubulus hizasında sodyum ve suyun geri emiliminin artmasına bağlı olarak intraluminal miyoglobin konsantrasyonu artar,

b) Dehidrate hastalarda idrar dansitesinin yüksek olması miyoglobinin de konsantrasyonunu artırır,

c) İdrarın asit olması miyoglobin ile Tamm-Horsfall proteinleri arasındaki interaksyonu uyarır. (Miyoglobinin sulu solüsyonlarda çökmesi ve silindir oluşturması ancak ortamda Tamm-Horsfall proteinleri varsa mümkün olur).

Tüm bu faktörlerin katkısıyla silindir oluşması tubuler obstrüksiyona yol açar. Nekrotik epitel hücrelerinin tubulus lumeni içine düşmeleri de obstrüksiyona ayrıca katkıda bulunur.

3. *Miyoglobinin tubuler toksisitesi*: Miyoglobinin tubuluslar üzerine doğrudan toksik etkisinin varlığı tartışmalıdır. Pek çok yazar miyoglobinin kendisinin değil, ancak idrar pH'sının 5.5'in altına düşmesinden itibaren dönüştüğü miyoglobin ferrihematin toksik olduğunu öne sürer; birlikte olan dehidratasyon ve asidemi bu toksisiteyi artırmaktadır (*Honda, 1983*). Ayrıca, hasara uğramış kaslardan miyoglobin ile birlikte salgılanan diğer toksik maddelerin de tubulus nekrozuna katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (*Frisoni, 1998*).

Miyoglobinin kendisinin ve/veya metabolitlerinin nefronal düzeydeki toksisitesi farklı mekanizmalar sonucunda ortaya çıkar:

a) Hem proteininin tubulus hücrelerine geri emilmesi bu hücreleri iskemiye daha duyarlı hale getirir, zararlı sitokinlerin ve serbest radikallerin oluşumunu uyarır; bu olaylar akut tubuler nekroza zemin hazırlar (*Knochel, 1998*).

b) Miyoglobinin içerdiği demir iyonu ABY patogenezinin katkıda bulunabilir; şöyle ki, glomeruler filtrata geçen miyoglobin proksimal tubulustan geri emilir. Bu maddenin içerdiği porfirin halkası tubulus hücresi içinde metabolize olur ve serbest demir iyonu açığa çıkar. Normalde, serbest demir hızla depo demiri olan ferritin haline

çevrilir. Rabdomiyoliz sırasında ise proksimal tubulusa (ferritine çevirebilme kapasitesinden daha fazla miktarda) demir gelir; böylece tubulus içindeki serbest demir düzeyi artar. Demir, elektronları kolaylıkla kabul eden veya bırakan bir metaldir; böylece oksijen içeren ve içermeyen serbest radikalleri oluşturabilir; sonuçta ortaya çıkan oksidan stres tubulus hücresinde hasara yol açar (*Paller, 1988; Visweswaran, 1999*). Demir iyonu, ayrıca, ATP depolarını tüketerek enerji krizine sebep olabilir; böylece tubuler nekroza zemin hazırlar (*Zager, 1996; Abassi, 1998*).

### **C. AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ GELİŞMESİNE KATKIDA BULUNABİLEN DİĞER NEDENLER**

Ezilme sendromu zemininde ABY gelişmesinde daha geri planda rol oynayan diğer faktörler şöyle özetlenebilir:

#### **1. Reperfüzyon hasarı**

Böbrek dokusunun iskemik kaldığı durumlarda (rabdomiyoliz bahsinde de anlatıldığı gibi) asıl hasar bizzat iskemik sırasında değil, ancak hasarlı dokuya kan akımının tekrar geldiği aşamada (reperfüzyon aşamasında) görülür. Bu sırada lökositler kandan dokuya geçer, oksijenin de ortama gelmesi ile birlikte serbest radikaller ortaya çıkar. Serbest radikaller hem doğrudan, hem de lipid peroksidasyonuna yol açarak dolaylı bir şekilde renal hasarın gelişmesine katkıda bulunur (*Shah, 1988; Paller, 1988; Holt, 2000*). Öte yandan, post-iskemik ABY gelişiminde söz konusu oksidan hasarın önemi konusunda fikir birliği yoktur (*Gamelin, 1988; Bonventre, 1993*).

#### **2. Endotoksinler**

Rabdomiyolizin yol açtığı hipovolemi ve diğer nedenlere bağlı doku perfüzyon bozukluğu tüm sistemlerde etkisini gösterir ve iskemilere sebep olur. Gastrointestinal sistemde de iskemik strese bağlı gastrit, mezenterik iskemik, iskemik kolit, pankreatit, akalküloz kolesistit ve iskemik hepatit gibi komplikasyonlar gelişir. Bu durumda gastrointestinal kanaldan emilen endotoksinler inflamatuvar reaksiyonlara yol açar ve hemodinamik labilite artar; ardından multipl organ yetersizliği sendromu görülür (*Odeh, 1991*).

#### **3. Hiperfosfatemi, hiperürisemi**

Hasara uğramış kaslardan miyogloblin ile birlikte fazla miktarda fosfat ve ürik asit de dolaşıma geçer. Hiperfosfatemi böbrek dokusunda kalsiyum fosfat tuzlarının çökmesine yol açarak, hiperürisemi ise ürik asit tıkaçları vasıtasıyla tubuler obstrüksiyona sebep olarak patogeneizde rol alabilir (*Better, 2000*); ancak, bu mekanizmalar herkes tarafından kabul edilmez (*Knochel, 1998*).

#### **4. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)**

Rabdomiyolizde hasara uğrayan kaslardan tromboplastin açığa çıkar; bu madde DİK gelişmesini uyarır; DİK ise glomerul yumağında mikrotrombüslere sebep olarak ABY ortaya çıkmasına katkıda bulunur (*Zager, 1996*).

#### **5. Diğer faktörler**

Rabdomiyoliz pek çok sistemik komplikasyona yol açan bir tablodur. Bu aşamada ortaya çıkan infeksiyonlar (özellikle de sepsis) hem doğrudan, hem de tedavide kullanılan antibiyotikler vasıtasıyla dolaylı bir şekilde ABY'ye sebep olabilir. Diğer komplikasyonların tedavisinde kullanılan pek çok ajan (nonsteroidal antiinflamatuvarlar, anestetikler, kan ve kan ürünleri vb.) de değişik mekanizmalar ile renal hasara katkıda bulunabilir (*Clive, 1984; Bennett, 1996*). Nitekim, posttravmatik rabdomiyolize bağlı ABY'lerde hastaların en azından üçte birinde nefrotoksik ilaçların dikkatsiz bir şekilde kullanıldığı ve ABY patogenezinde yer aldığı öne sürülmüştür (*Morris, 1991*). Sayılan ilaçlar içinde aminoglikozid antibiyotikler ile ağrı ve ödemi gidermek için sıkça kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ajanların ön planda suçlandığına dikkat çekelim. Marmara

Depremi'nin ardından ortaya çıkan ezilme sendromlu hastaların tedavisinde her 2 grup ilacın da oldukça sık kullanıldığını biliyoruz.

### ETYOPATOGENEZ DERSLERİ

Marmara Depremi büyük kaos ve paniğe yol açmış olan bir felakettir. Bu şartlar altında, felaketzedelerde ezilme sendromunun etyopatogenezine yönelik ayrıntılı araştırmalar yapmak ve buradan sonuçlar çıkarmak mümkün olmamıştır. Ancak klasik bilgiler ışığında etyopatogenezle ilgili şu noktalar vurgulanabilir:

**Rabdomiyoliz, günlük pratikte çok önemli bir akut böbrek yetersizliği (ABY) sebebi olmadığı halde, depremler sırasında sık olarak ezilme sendromu zemininde ABY'ye yol açar; böylece morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırabilir. Bu gerçek Marmara Depremi'nde bir kez daha dikkat çekmiştir. Kısa süre içinde çok sayıda hastanın ortaya çıkması ise tedavide lojistik problemlere sebep olmaktadır.**

Rabdomiyoliz patogenezinde rol alan en önemli faktör kasın belirli bir süre ile baskı altında kalmasıdır. Önceden bilinenin aksine, kasın çok kısa (yarım saat) süreyle bile enkaz altında sıkışması sonucunda rabdomiyoliz gelişebildiği Marmara Depremi sırasında saptanmıştır. Bu nedenle çok erken dönemde kurtarılan felaketzedelerde de ezilme sendromu ve komplikasyonlarının ortaya çıkabileceği bilinmeli ve kas travması olan hastalar yakın gözetim altında tutulmalıdır.

**Rabdomiyolize bağlı tüm fizyopatolojik olaylar ve bu zeminde gelişen komplikasyonlar hastanın kurtarıldığı ilk saatlerde çok belirgindir. Kurtarma ekiplerinin bu komplikasyonlar hakkında fikir sahibi olmaları şarttır. Sağlık personeli içermeyen sivil savunma ekiplerinin, hastanın enkazdan çıkarılması aşamasında sağlık ekipleri ile işbirliği yapması erken komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde çok önem taşır.**

Ezilme sendromu seyirinde ortaya çıkan ABY'nin patogenezinde değişik faktörler yer alır; bunların içinde hipovolemi ön planda rol oynar. O nedenle, enkaz altında kalan ve canlı olduğu saptanan hastalara mümkün olan en erken zamanda uygun sıvılar ile volüm replasmanı yapılması ABY'yi önlemek bakımından yararlıdır. Felaket, Marmara Depremi'nde olduğu gibi yaz aylarında ortaya çıkarsa erken sıvı tedavisi çok daha fazla önem kazanır.

**Bu hasta grubunda ABY patogenezine katkıda bulunabilen önemli faktörlerden biri tedavi amacıyla nefrotoksik ilaçların kullanılmasıdır. Bu ilaçlar hem doğrudan ABY'ye yol açar, hem de başka nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmış ABY'nin iyileşmesini geciktirir. Gözlemlerimize göre, Marmara Depremi ertesinde pek çok klinikte ABY gelişmesi riski olan veya zaten böbrek yetersizliği gelişmiş hastalarda bu tür ilaçlar özensiz bir şekilde kullanılmıştır. Konsültan hekimlerin bu konuya çok dikkat etmeleri ve nefroloji veya dahiliye konsültasyonu istenen hastaların tedavi tabelalarını bizzat gözden geçirmeleri şarttır. Söz konusu ilaçların kullanıldığı saptanırsa, cerrahi ekiplerden bu ilaçların kesilmesi istenmelidir.**