

e-ISSN: 2345-0592	<b>Medical Sciences</b>	
<b>Online issue</b>	Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
Indexed in <i>Index Copernicus</i>		

## Rhabdomyolysis – an overview of literature

Rytis Trojanas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

### Abstract

Rhabdomyolysis is a rare and complex condition, which is caused by the breakdown of striated muscle fibre. The breakdown of muscle tissue causes the release of intracellular components into the bloodstream. The causes of rhabdomyolysis are diverse, although all share the same pathophysiological mechanism – the essential element is the destruction of sarcolemmic membrane, consequently causing accumulation of creatine kinase and myoglobin in the circulation. The clinical presentation of rhabdomyolysis varies from asymptomatic increase in serum levels of enzymes released from damaged muscles or the classic triad of symptoms including muscle pain, weakness and dark-tea coloured urine to severe cases with volume depletion, metabolic acidosis, electrolyte abnormalities and acute kidney injury. The diagnosis is based on elevated serum creatinine kinase level above 1000 U/l or at least 5 times the upper limit of normal. Other diagnostic tests, which are necessary to perform include serum myoglobin, urinalysis, and a full metabolic panel with serum creatinine and electrolytes. Effective and accurate diagnosis leads to timely and appropriate treatment. The spectrum of treatment includes removing the cause of muscle destruction, early intravenous crystalloid solution infusion and standard correction of electrolyte disbalances. Also, mannitol, loop diuretics and bicarbonate infusion are used for treatment, yet they lack of evidence in literature. The prognosis of rhabdomyolysis is favourable, when diagnosed early and treated aggressively.

**Keywords:** rhabdomyolysis, muscle injury, myopathy, creatine kinase, acute kidney injury.

## Rabdomiolizė – literatūros apžvalga

Rytis Trojanas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

### Santrauka

Rabdomiolizė yra reta bei sudėtinga būklė, kurią sukelia skeleto raumenų skaidulų pažeidimas. Šis pažeidimas lemia intraląstelių komponentų patekimą į kraujotaką. Rabdomiolizės priežastys yra įvairios, tačiau visos panašios savo patofiziologija – esminis elementas yra sarkoleminės membranos suardymas ir to pasėkoje kraujotakoje akumuliuojantys kreatinkinazė ir mioglobinas. Rabdomiolizės klinika varijuoja nuo asimptominės padidėjusios pažeistų raumenų fermentų koncentracijos kraujo serume ar klasikinės triados raumenų skausmo, silpnumo, patamsėjusios šlapimo spalvos iki sunkių atvejų, pasireiškiančių hipovolemija, metaboline acidoze, elektrolitų disbalansu bei ūmiu inkstų pažeidimu. Rabdomiolizės diagnostika remiasi padidėjusia kreatinkinazės koncentracija serume virš 1000 U/l arba bent 5 kartus virš viršutinės normos ribos. Kiti būtini laboratoriniai tyrimai, nustatant diagnozę, yra mioglobino koncentracija serume, bendras šlapimo tyrimas bei biocheminis kraujo tyrimas, įskaitant kreatinino ir elektrolitų koncentracijas serume. Efektyvi bei tiksli diagnostika lemia greitesnį gydymo parinkimą. Gydymo galimybės apima raumenų pažeidimo priežasties šalinimą, greitą kristaloidų infuziją į veną bei standartinę elektrolitų korekciją. Taip pat gydymui skiriama manitolis, kilpiniai diuretikai ir bikarbonatų infuzija, tačiau moksliniais duomenimis nėra įrodyta jų nauda. Rabdomiolizės prognozė yra palanki, jeigu yra greitai diagnozuojama bei gydoma agresyviai.

**Raktažodžiai:** rabdomiolizė, raumenų pažeidimas, miopatija, kreatinkinazė, ūmus inkstų pažeidimas.

## 1. Istorija

Pirmoji užuomina apie rabdomiolizę aptikta Senojo testamento Skaičių knygoje, kurioje aprašoma masinis žydų išvykimas iš Egipto, kurio metu dėl didelio kiekio putpelių vartojimo, jiems išsivystė miolizės simptomai (1). Kadangi putpelės pavasario metu Šiaurės Afrikoje maitinasi dėmėtąja mauda (*Conium maculatum*), ypatingai toksišku augalu, kurio toksinai sukelia rabdomiolizę su ūmiu instų pažeidimu (2).

Antroji istorinė užuomina yra susijusi su graikų filosofo Sokrato mirtimi. Nors Platonas dialoge „Faidonas“ teigia, kad Sokratas galėjo mirti išgėręs taurę dėmėtosios maudos ekstrakto, tačiau ne visi „Faidone“ aprašomi klinikiniai simptomai atitinka apsinuodijimą dėmėtąja mauda, todėl tiksliau būtų manyti, kad Sokratas mirė išgėręs nuodų kokteilį, ne tik dėmėtosios maudos ekstraktą (3).

Trečioji nuoroda į rabdomiolizę, pateikianti pirmąjį šio sindromo apibūdinimą, datuojama pirmajame XX a. dešimtmetyje, kada po 1908 m. gruodžio 28 d. Italijos krantuose įvykusio žemės drebėjimo bei cunamio, vienas vokiečių bei du italų chirurgai aprašė išgyvenusių aukų kliniskus simptomus, taip apibūdinami Crush sindromą, tačiau tik italų chirurgas Antonino d'Antona aprašė šoko bei uremijos išsivystymą po trauminių sužalojimų (4).

## 2. Apibrėžimas ir epidemiologija

Rabdomiolizė (rabd/o, mi/o, -lizė) pažodžiui reiškia skersaruožių raumenų suirimą. Ją sukelia raumeninio audinio pažeidimas ir nekrozė, kurio pasekoje intraląsteliniai komponentai patenka į kraujotaką. Dažniausiai sukeliami dėl trauminio ar

netrauminio skeleto raumenų sužalojimo. Kadangi skeleto raumenys sudaro apie 40% kūno masės, jų pažeidimas gali sukelti ląstelių komponentų susikaupimą organizme, kuris nusveria pašalinimo mechanizmą (5).

Rabdomiolizė yra dažnesnė vyrams, afroamerikiečių rasės žmonėms, pacientams, jaunesniems negu 10 metų bei vyresniems negu 60 metų, taip pat turintiems didesnę nei 40 kg/m<sup>2</sup> kūno masės indeksą (6-7).

Nors tikslų rabdomiolizės dažnį sunku apibrėžti, nes dauguma besimptominių bei lengvų simptominių atvejų yra nediagnozuojami, kasmet Jungtinėse Amerikos Valstijose yra hospitalizuojama apie 26 000 rabdomiolize sergančių pacientų (8). Studija, atlikta tarp kariuomenės savanorių per 6 metų periodą, nustatė 22.2 atvejų dažnį 100 000 savanorių per metus (9). Pediatrijoje atlikta 3 metų retrospektyvinė studija nustatė 4 atvejus iš 1500 konsultuotų vaikų (10).

## 3. Priežastys

Rabdomiolizės priežastys yra įvairios, kurios gali būti suskirstytos į dvi grupes: įgytos bei genetinės. 75% atvejų, pirmasis rabdomiolizės epizodas yra sukeltas įgytų priežasčių. 60% atvejų, pacientas turi du ar daugiau ligą lemiančių faktorių. (11).

### 3.1. Įgytos priežastys, sukeliančios rabdomiolizę:

**3.1.1.** Sunkus fizinis krūvis gali lemti ūmią rabdomiolizę, ypač jeigu pacientas nėra pripratęs prie sunkaus krūvio (12). Taip pat pastebėta, kad patyrusiems traukulių priepuolį ar

status epilepticus gali išsivystyti rbdomiolizė (13).

**3.1.2.** Tiesioginė raumenų trauma, kurią lydi rbdomiolizė, gali būti sukelta crush sindromo, traumų, nudegimų, elektros srovės traumų bei ilgai trunkančios imobilizacijos (12).

**3.1.3.** Užsitiesę išeminiai pokyčiai, sukiantys rbdomiolizę, apima arterijų okliuziją, diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, pjautuvinių ląstelių krizę bei ūmų kompartmento sindromą (14).

**3.1.4.** Metabolinės priežastys: hipokalemija, hipernatremija, hiponatremija, hipofosfatemija, diabetinė ketoacidozė, inkstų tubulinė acidozė, skydliaukės sutrikimai bei neketogeninės hiperosmosinės būklės gali sukelti rbdomiolizę. Dauguma elektrolitų disbalansų yra antriniai, sukelti sunkaus fizinio krūvio (15).

**3.1.5.** Įvairūs vaistai: antipsichotikai, kolchicinas, kortikosteroidai, salicilatai, teofilinas ir tricikliai antidepressantai yra siejami su rbdomiolize (16). Statinai gali sukelti miopatiją bei rbdomiolizę (17). Taip pat, opioidų, kokaino bei alkoholio vartojimas sietinas su rbdomiolize (18).

**3.1.6.** Drebulys, karščiavimas bei tremoras dėl infekcijos gali sukelti rbdomiolizę. Pacientai, užsikrėtę Epstein-Barro virusu, ŽIV, herpes

simplex, gripo A ir B virusais bei legionelioze turi didesnę riziką rbdomiolizei (19).

**3.1.7.** Autoimuninės ligos, pvz. polimiozitas bei dermatomiozitas gali sukelti raumenų ląstelių pažeidimą ir to pasekoje, rbdomiolizę (20).

**3.2.** Genetines priežastis reikėtų įtarti, jeigu rbdomiolizė kartojasi arba yra teigiama šeiminė anamnezė, lydima fizinės veiklos netoleravimo ar dažnų raumenų spazmų (21). Reiktų nepamiršti, kad įgyta priežastis (infekcija, vaistai, sunki fizinė veikla) gali lemti rbdomiolizės išsivystymą pacientams, turintiems paveldėtą metabolinį sutrikimą (11). Genetiniai sutrikimai, sukiantys rbdomiolizę yra trijų tipų: paveldimos miopatijos (pvz. Diušeno raumenų distrofija ir Bekerio raumenų distrofija), fermentopatijos (susijusios su nepakankamu angliavandenių arba lipidų metabolizmu) arba mitochondriopatijos (22).

#### **4. Patofiziologija**

Patofiziologinis mechanizmas pirmą kartą apibūdintas 1941 m., kai po Londono bombardavimo buvo aprašytos aukos, patyrusios trauminę rbdomiolizę. Nustatyta, kad mioglobinas, patekęs į kraujotaką po trauminio skersaruožių raumenų pažeidimo, buvo pagrindinė medžiaga, sukėlusį inkstų pažeidimą bei taip

sukeldavo pacientų mirtį dėl dializės aparatų stokos (23).

Fiziologinėmis sąlygomis, skeleto raumenų ląstelės susitraukimui būtinas nervinis impulsas, kuris sukliamas valingai. Nervinis impulsas perduodamas į ploną raumeninės ląstelės membraną – sarkolemą. Sarkolema yra fizinis barjeras bei mediatorius tarp ląstelės ir išorinių signalų. Sveikuose miocituose sarkolemos paviršiuje yra pompos, reguliuojančios ląstelės elektrocheminius gradientus. Svarbiausia iš jų yra natrio ir kalio suaktyvinta adenozino trifosfazės (Na - K - ATPazės) pompa (24). Normaliomis sąlygomis, natrio jonai yra aktyviai transportuojami iš ląstelės, o kalio jonai – į ląstelę, panaudojant energiją. Kai energija (ATP forma) išsekvojama, Na – K – ATPazės disfunkcija sukelia intraląstelinio natrio koncentracijos padidėjimą. To pasekoje aktyvuojamas natrio ir kalcio ( $2\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ ) keitiklis (25). Antrinis kalcio jonų koncentracijos padidėjimas aktyvina fermentus, pvz. fosfolipazę A2 ir kitas proteazes, kurios suardo ląstelės bei mitochondrijų membranas. Taip pat didelė kalcio koncentracija ląstelėse lemia užsitęsusių raumenų susitraukimą, to pasekoje, ATP dar labiau išsekvojamas (26). Šie mechanizmai užveda miolizės kaskadą su miocitų nekroze, kurios rezultatas yra intraląstelinių komponentų (įskaitant kalį, kalcį, natrij, fosforą, mioglobina bei kreatinkinazę) patekimas į kraujotaką bei tarpląstelinius tarpus. Normaliomis sąlygomis, mioglobinas yra surištas su plazmos globulinais. Tačiau užtenka 100 gramų raumeninio audinio destrukcijos, kad surišimo pajėgumas būtų nusvertas ir mioglobinas precipituotų inkstų

glomerulų filtrate, galiausiai sukeldamas kanalėlių okliuziją bei inkstų pažeidimą (27).

## 5. Klinika

Rabdomiolizės klinika gali varijuoti pirklausomai nuo raumenų pažeidimo dydžio – nuo asimptominių atsipalaidavusių iš pažeistų ląstelių fermentų kreatinkinazės (CK), laktatdehidrogenazės (LDH) bei aspartataminotransferazės (AST) padidėjimo iki grėsmingų būklių, susijusių su intravaskulinio tūrio sumažėjimu, metaboline acidoze, ūmiu inkstų pažeidimu, įvairiais elektrolitų disbalansais, įskaitant hiperkalemiją, hiperfosfatemiją bei hipokalcemiją (5).

Klasikinė simptomų triada – raumenų skausmas, bendras silpnumas bei tamsi šlapimo spalva – stebima mažiau negu 10 % pacientų (28). Pacientai skundžiasi raumenų skausmu, edema, sustingimu ar mėšlungiu. Dažniausiai įtraukiamos proksimalinės raumenų grupės, pvz. šlaunų, pečių, nugaros apatinių raumenų bei dvilypis raumuo (29).

Net iki 50 % atvejų neturi skundų, susijusių su skeleto raumenimis, tačiau jiems stebimi bendri simptomai, pvz. silpnumas, karščiavimas, pilvo skausmas, tachikardija, pykinimas bei vėmimas, taip pat patamsėjusi šlapimo spalva (11,19,29).

Kardiologiniai simptomai gali atsirasti dėl elektrolitų disbalanso bei varijuoja nuo ritmo sutrikimų iki asistolijos (30).

Rabdomiolizės sukelti sunkūs metaboliniai sutrikimai – ūmi inkstų kanalėlių nekrozė, hiperkalemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, hipovolemija, diseminuota intravaskulinė

koaguliacija bei kompartmento sindromas – koreliuoja su raumenų pažeidimo apimtimi ir priklauso nuo kitų rizikos faktorių, pvz. genetinės predispozicijos, hipotenzijos, sepsio, kūno temperatūros svyravimų, nefrotoksinių vaistų vartojimo, žmogaus fizinės būklės bei hormonų (31).

Nepriklausomai nuo etiologijos, rbdmiolizės mirštamumas išlieka aukštas ir siekia iki 8 % (32).

## 6. Laboratorinė diagnostika

Rbdmiolizės laboratorinė diagnostika labiausiai remiasi serumo kreatinkinazės koncentracijos nustatymu. Kreatinkinazės koncentracija pradeda didėti per 12 val. nuo raumenų pažeidimo, pasiekia didžiausią koncentraciją per 24-72 val. ir stabilizuojasi apie 5 dieną po pažeidimo. Kreatinkinazės pusinės eliminacijos laikas yra apie 48 val., todėl koncentracija mažėja 40-50 % kasdien po penktosios dienos nuo pažeidimo (33). Normali serumo kreatinkinazės koncentracijos viršutinė riba vyrams yra 171 U/l, o moterims – 145 U/l (34). Rbdmiolizės diagnozė remiasi kreatinkinazės koncentracijos padidėjimu >1000 U/l arba daugiau negu 5 kartus virš viršutinės normos ribos (35). Pacientams su kreatinkinazės koncentracija >5000 U/l bei kreatinino koncentracija >1,5 mg/dL rekomenduojama sekti inkstų funkciją (36).

Normali mioglobino koncentracija kraujo serume yra 30-80 µg/l, o šlapime – 3-20 µg/l. Rbdmiolizės atveju, serumo mioglobino koncentracija didėja ir nusveria kraujo plazmos globulinų surišimo galimybes, todėl mioglobinas, filtruojamas inkstuose, patenka į šlapimą bei

nudažo jį rusva arbatos spalva (37). Bendras šlapimo tyrimas analizatoriumi bei šlapimo mikroskopija rodo mioglobinuriją, kai analizatorius nustato kraujo pėdsakus, tačiau mikroskopuojant nenustatoma eritrocitų. Taip įvyksta todėl, nes analizatorius neskiria mioglobino ir hemoglobino (38). Mioglobinurija, esant padidėjusiai kreatinkinazės koncentracijai, patvirtina rbdmiolizės diagnozę (39).

Papildomi tyrimai yra reikalingi rbdmiolizės rizikos veiksniams bei komplikacijoms įvertinti – rutiniškai nustatoma elektrolitų (kalio, kalcio, fosforo) koncentracija serume bei inkstų funkciją atspindinti kreatinino koncentracija serume. Koagulograma turėtų būti vertinama dėl diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos išsivystymo. Esant elektrolitų disbalansui, ypač hiperkalemijai, skiriama elektrokardiograma įvertinti dėl širdies laidumo sutrikimų (40).

## 7. Gydymas

Rbdmiolizės gydymas neturi patvirtintų gairių, tačiau ekspertai sutinka, kad esminiai rbdmiolizės gydymo žingsniai yra skysčių terapija bei raumeninio audinio pažeidimo priežasties šalinimas. Ankstyvas ir agresyvus intraveninių skysčių infuzijos skyrimas yra skirtas ūmaus inkstų pažeidimo prevencijai. Taip pat, gydymui naudojami natrio bikarbonatas, manitolis bei furosemidas (41). Raumenų pažeidimo priežasties šalinimas apima potencialiai rbdmiolizę sukeliančių vaistų nutraukimą, paciento temperatūros kontrolę, infekcijos gydymą bei kitų priežasčių šalinimą (42).

- 7.1.** Skysčių terapija turėtų būti skiriama per pirmąsias 6 val. nuo raumenų pažeidimo. Skysčių terapijos tikslas yra išlaikyti diurezę 300 ml/h arba daugiau. (43). Vienoje studijoje infuzijos tirpalui naudotas Ringerio laktatas rodė geresnius rezultatus lyginant su 0,9% NaCl tirpalu – pacientų šlapimo pH (7,25 palyginti su 5,5) bei serumo pH (7,44 palyginti su 7,36) buvo aukštesni (44). Tačiau tyrimo imtis buvo tik 28 pacientai, taip pat nebuvo pateikta serumo kreatinino koncentracija, todėl sunku įvertinti ūmaus inkstų pažeidimo dažnį tarp dviejų grupių (43). Svarbu sekti pacientų būklę, kadangi masyvi skysčių infuzija gali lemti stazinį širdies nepakankamumą ir plaučių edemą, ypač vyresnio amžiaus pacientams su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais (45).
- 7.2.** Natrio bikarbonato infuzija yra paremta tuo, kad rūgštinė aplinka didina mioglobino toksiškumą, todėl šarminis šlapimas gali sumažinti mioglobino nusėdimą ir redukciją bei lipidų peroksidaciją, taip sumažindamas inkstų kanalėlių pažeidimą (28,42). Todėl manoma, kad šlapimo pH virš 6,5 gali užkirsti kelią ūmaus inkstų pažeidimui (46). Taip pat, natrio bikarbonato infuzija koreguoja hiperkalemiją bei metabolinę acidozę (47).
- 7.3.** Manitolis teoriškai gerina diurezę, inkstų perfuziją, mioglobino šalinimą ir tiesiogiai veikia inkstų parenchimą kaip antioksidantas. Manitolis turėtų būti

skiriamas, jeigu taikant tik skysčių terapiją, nepasiekama 300 ml/h diurezė. Manitolio reiktų vengti pacientams su anurija, todėl diurezės įvertinimui gydymas turėtų būti pradamas tik skysčių terapija (48).

- 7.4.** Pakaitinė inkstų terapija pašalina mioglobina iš kraujotakos, taip sumažindama tolimesnį inkstų pažeidimą. Tačiau nors pacientų laboratoriniai rodikliai taikant inkstų pakaitinę terapiją pagerėjo, mirštamumo dažnis nesikeitė. Todėl inkstų pakaitinė terapija turėtų būti taikoma tik esant pavojingiems elektrolitų disbalansams, kaip komplikacijoms dėl ūminio inkstų pažeidimo, kurie neatsako į standartinį gydymą (49).

## **8. Prognozė**

Pacientų su rbdmiolize prognozei naudojama McMahan skalė, kuri rodo pacientų mirtingumo riziką bei riziką išsivystyti ūmiam inkstų pažeidimui. McMahan skalė įtraukia paciento amžių, lytį, etiologiją ir pradinius laboratorinius rodiklius (kalcij, kreatinina, kreatinkinazę, fosforą bei bikarbonato jonus) (50). McMahan skalė virš 6 balų buvo didesnio jautrumo (86% palyginti su 83%) ir specifiškumo (68% palyginti su 55%) prognozuojant inkstų pakaitinės terapijos poreikį negu kreatinkinazės koncentracija > 5000 U/l. McMahan skalėje 5 balai ir mažiau rodo 2-3% tikimybę inkstų pakaitinės terapijos poreikiui, o virš 10 balų rodo 52-61,2% inkstų pakaitinės terapijos arba mirties tikimybę (51).

## 9. Išvados

Rabdomiolizė išlieka reta, bet iššūkių sukeliančia būkle. Nespecifiniai simptomai, įvairi etiologija ir sunkios sisteminės komplikacijos lemia diagnostikos ir gydymo problemas. Mioglobino sukeltas ūminis inkstų pažeidimas yra svarbiausias patofiziologinis mechanizmas, kurį reikia neatidėliotinai koreguoti intensyvia skysčių terapija. Tačiau, farmakologinio gydymo galimybės (manitolis ir natrio bikarbonatas) neturi stiprių įrodymų ir yra diskutuotinos. Pakaitinė inkstų terapija pagerina mioglobino šalinimą su šlapimu, tačiau neturi įtakos pacientų mirštamumui. Nustatyti rabdomiolizės gydymo gaires reikia daugiau atsiktinių imčių tyrimų, kurie įrodytų farmakologinių priemonių naudą.

## 10. Literatūros sąrašas

1. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J.* 2015 Spring;15(1):58-69.
2. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med.* 2010 Jun;48(6):749-56.
3. A.D. Dayan, What killed Socrates? Toxicological considerations and questions, *Postgrad. Med. J.* 85 (2009) 34–37.
4. Better OS. History of the crush syndrome: from the earthquakes of Messina, Sicily 1909 to Spitak, Armenia 1988. *Am J Nephrol.* 1997;17(3-4):392-4.
5. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Dis Mon.* 2020 Aug;66(8):101015.
6. Chakravartty S, Sarma DR, Patel AG. Rhabdomyolysis in bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg.* 2013 Aug;23(8):1333-40.
7. Iwera RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Sep;80(3):363-71.
8. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med.* 2019 Mar;37(3):518-523.
9. Alpers JP, Jones LK, Jr. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis. *Muscle Nerve* 2010 Oct;42(4):487-491.
10. Chamberlain MC. Rhabdomyolysis in children: a 3-year retrospective study. *Pediatr Neurol* 1991 May-Jun;7(3):226-228.
11. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014 Aug;24(8):651-9.
12. Heard H, Barker J. Recognizing, diagnosing, and treating rhabdomyolysis. *JAAPA.* 2016 May;29(5): 29-32.
13. Gupta P, Singh VP, Chatterjee S, Agarwal AK. Acute renal failure resulting from rhabdomyolysis following a seizure. *Singapore Med J.* 2010 Apr;51(4):e79-80.



14. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med.* 2009 Oct;67(9):272-83.
15. O'Connor FG, Deuster PA. Rhabdomyolysis. In: *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2011:700–705.
16. Counselman FL, Lo BM. Rhabdomyolysis. In: *Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, et al., eds. Tintinalli's Emergency Medicine Manual.* 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2011:622–624.
17. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 17;97(8A):27C-31C.
18. Kosmadakis G, Michail O, Filiopoulos V, Papadopoulou P, Michail S. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis in narcotic drug users. *Int J Artif Organs.* 2011 Jul;34(7):584-8.
19. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005 Apr;9(2):158-69.
20. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med.* 2007 Oct;2(3):210-8.
21. Allison RC, Bedsole DL. The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci.* 2003 Aug;326(2):79-88.
22. Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Feb 24;3(4):303-12.
23. Peiris D. A historical perspective on crush syndrome: the clinical application of its pathogenesis, established by the study of wartime crush injuries. *J Clin Pathol.* 2017 Apr;70(4):277-281.
24. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth.* 2007 Jul;99(1):132-8.
25. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med.* 2007 Mar;18(2):90-100.
26. Better OS, Abassi ZA. Early fluid resuscitation in patients with rhabdomyolysis. *Nat Rev Nephrol.* 2011 May 17;7(7):416-22.
27. Hendgen-Cotta UB, Flögel U, Kelm M, Rassaf T. Unmasking the Janus face of myoglobin in health and disease. *J Exp Biol.* 2010 Aug 15;213(Pt 16):2734-40.
28. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2;361(1):62-72.
29. 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 Aug;50(12):656-662.
30. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med.* 2008 Dec;19(8):568-74.
31. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve.* 2002 Mar;25(3):332-47.
32. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Nov;84(6):377-385.

33. Khan Sana F. Chapter 11. Rhabdomyolysis. In: CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension . 2e ed. The McGraw-Hill Companies; 2018:143–148.
34. Sumien N, Shetty RA, Gonzales EB. Creatine, Creatine Kinase, and Aging. *Subcell Biochem.* 2018;90:145-168.
35. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol.* 2020 Apr;267(4):877-882.
36. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P, Polderman KH; ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 May 15;181(10):1128-55.
37. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care.* 2014 May 28;18(3):224.
38. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Aug;11(8):1553-61.
39. Parekh R, Care DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: advances in diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract.* 2012 Mar;14(3):1-15; quiz 15.
40. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest.* 2013 Sep;144(3):1058-1065. doi: 10.1378/chest.12-2016.
41. Stanley M, Adigun R. Rhabdomyolysis. [Updated 2021 Feb 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
42. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care.* 2016 Jun 15;20(1):135.
43. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2013 Jan;47(1):90-105
44. Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J.* 2007 Apr;24(4):276-80.
45. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med.* 2001 May;27(5):803-11.
46. Altintepe L, Guney I, Tonbul Z, Türk S, Mazi M, Ağca E, Yeksan M. Early and intensive fluid replacement prevents acute renal failure in the crush cases associated with spontaneous collapse of an apartment in Konya. *Ren Fail.* 2007;29(6):737-41.
47. Better OS, Rubinstein I. Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Ren Fail.* 1997 Sep;19(5):647-53.
48. Sever MS, Vanholder R; RDRTF of ISN Work Group on Recommendations for the Management of Crush Victims in Mass Disasters. Recommendation for the management of crush victims in mass

- disasters. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27 Suppl 1:i1-67.
49. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 15;(6):CD008566.
50. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med*. 2013 Oct 28;173(19):1821-8.
51. 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 Dec;33(12):906-912.