Sinameki Alımı ile İlişkili Rabdomiyoliz Olgusu

A Case of Rhabdomyolysis Taking Senna

Özlem Tolu Kendir¹, Hayri Levent Yılmaz¹, Sevcan Bilen¹, Rıza Dinçer Yıldızdaş², Özden Özgür Horoz²,
Sinem Sarı Gökay¹, Gülsen Kendir³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³İstinye Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Rabdomiyoliz (RML) kas iskelet hasarına bağlı hücre içeriğinin plazmaya salınması sonucu gelişen klinik bir durumdur. Acil birimlerde tanınmalı ve tedavisi gecikmeksizin başlanmalıdır. Bu çalışmada, on dört yaşında subakut sklerozan panensefalit tanısıyla takipli, ateş yakınmasıyla getirilen ikincil RML olgusu sunuldu. Olgu acil birimimizde solunum, dolaşım desteği sağlanıp sıvı ve alkalizasyon tedavileri başlanarak, yoğun bakım birimine yatırıldı. Klinik izleminde genel durumu bozulan olguya, inotrop ve vazopressör ajanlar başlanmış olup, çoğul organ yetersizliği gelişmesi üzerine hemodiyafiltrasyon uygulandı. Hastanın kabızlık nedeniyle sinameki bitkisini beş yıldır lüzum halinde kullandığının öğrenilmesi üzerine literatür taraması yapıldı. Sinameki bitkisinin beyin, karaciğer, böbrek, kalp ve kas üzerinde toksik etkilerinin olduğu renal tübüler nekroz, santral lobüler hepatik nekroz ve kas liflerinde nekroz yaptığı rapor edilmiş olup, bu olgu sunumunda aktarlarda satılan ve halk arasında sıklıkla kullanılan sinameki bitkisinin yaşamsal tehlike oluşturabilecek ikincil RML'ye yol açabileceği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rabdomiyoliz, sinameki, subakut sklerozan panensefalit

Abstract

Rhabdomyolysis (RML) is a clinical condition that results in the release of the cellular content into the circulation due to musculoskeletal damage caused by various causes. For this reason, emergency departments should recognize RML and start treatment without any delay. In this study, we present a case of secondary RML in a 14-year-old patient followed up with the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. Respiratory and circulatory support was provided in the emergency unit and alkalization was started. All medications used by the patient were cut off. Hemodiafiltration treatment was performed in our intensive care unit. It was learned that the patient have used the senna plant regularly for five years because of constipation. It has been reported in the literature that the senna plant has toxic effects on the brain, liver, kidney, heart and muscle, and also may cause renal tubular necrosis, centrilobular hepatic necrosis and muscle fiber necrosis. In this case report, we aimed to emphasize that the senna plant sold by herbalists and used frequently by people may cause secondary RML which may be a life-threatening condition.

Keywords: Rhabdomyolysis, senna, subacute sclerosing panencephalitis

Giriş

Çocuklarda rabdomiyoliz (RML) enfeksiyon, travma, ilaçlar, egzersiz gibi nedenlerle iskelet kas hasarına bağlı hücre içeriğinin plazmaya salınması sonucu oluşan klinik durumdur. Sinameki, sennozid A ve B isimli etken bileşikler aracılığıyla laksatif amaçlı kullanılan bir bitkidir. Bitkinin beyin, karaciğer, böbrek, kalp ve kas üzerinde toksik etkilerinin olduğu renal tübüler nekroz, santral lobüler hepatik nekroz ve kas liflerinde

nekroz yaptığı rapor edilmiştir.¹ Son yıllarda görsel medyanın da katkılarıyla bitkisel ürünlerle tedavi (Fitoterapi) ülkemizde giderek yaygınlaşmaktadır.² Bitkinin en önemli komplikasyonu olan akut böbrek hasarını önlemek için, hasta bu yönden yakın izlenmeli ve gerektiğinde hızlıca sıvı resüsitasyonu başlanmalıdır.^{3,4}

Bu olgu sunumunda, sinameki bitkisinin süregelen kullanımı ile ilişkilendirdiğimiz başarılı yönetilmiş bir ikincil RML olgusu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Tolu Kendir, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta: otolu80@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7580-405X

Geliş Tarihi/Received: 27.11.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.06.2018

©Telif Hakkı 2019 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

tartışıldı. Bitkisel “tamamlayıcı tıp” uygulamalarının bilinçli uygulanmadığı takdirde ölümcül yan etkiler oluşturabileceğine dikkat çekilmesi amaçlandı.

Olgu Sunumu

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanısı ile altı yıldır izlenen 14 yaşında erkek hasta, iki gündür dirençli devam eden 39 °C’ye ulaşan ateş yakınmasıyla acil polikliniğimize getirildi. Fizik incelemesinde vücut ısı 39,3 °C, solunum sayısı 24/dk, nabız 130/dk ve kan basıncı 100/50 mmHg, oda havasında oksijen satürasyonu %93 idi. Bilinci açık, spastik tetraplejikti. Eklemelerinde yaygın kontraktürleri vardı. İki taraflı akciğer sesleri eşit duyuluyor ve sağda sekretuar, yer yer ince ralleri mevcut idi. Derin tendon refleksi alınamadı. Babinski negatif idi. Ağırlık=45 kg (10p), boy=153 cm (5p), diğer sistem bakıları normaldi. Hastaya geri solumasız rezervuarlı maske ile oksijen uygulandı.

Laboratuvar incelemesinde beyaz küre=12,78 x10³/μL, hemoglobin=14,4 gr/dL, trombosit=348x10³/μL, şeker=86 mg/dL, sodyum (Na)=146 mEq/L (131-145), potasyum (K)=5,5 mEq/L (3,2-5,7), kan üre azotu=3 mg/dL (5-22), kreatinin (Cr)=0,46 mg/dL (0,3-1), alanin aminotransferaz (AST) 253 U/L (13-38), aspartat aminotransferaz (AST)=173 U/L (8-39), fosfor=1,9 mg/dL, miyoglobini=2677ng/mL (28-72 ng/mL), ürik asit=6,8 mg/dL (3,5-7,3 mg/dL), kreatinin kinaz (CK)=8818U/L (38-277) bulundu. İdrar miyoglobini ise 300 ug/L idi (<70 ug/L). İdrar sedimentinde 1-2 lökosit ve 7-8 eritrosit görüldü.

Hastanın nazogastrik sonda ile beslendiği, yaklaşık altı yıldır isoprinosine, karbamazepin kullandığı öğrenildi. Kullanmakta olduğu ilaçlar kesildi. Antipiretik ajanlar ardından eksternal soğutma uygulandı. Hastanın geldiğinde, dinlemekle sağ akciğerde ralleri olması nedeniyle olası bir aspirasyon pnömonisi dışlanamadığından sefaperazon başlandı. Ön planda ikincil RML düşünüldü. Hastaya 20 mL/kg serum fizyolojik sıvı infüzyonu ardından, 2000 mL/m² alkalize sıvı (bikarbonat litrede 50 mEq olacak şekilde) tedavisi başlandı. İlk iki gün idrar çıkışı izlendi. Ardından idrar çıkışı olmaması üzerine furosemid uygulandı. Yanıtı olmaması nedeniyle sıvı tedavisi 400 mL/m²’ye insensibilite sıvı ihtiyacı eklenecek şekilde düzenlendi. Bu tedaviye de yanıtı olmaması üzerine sürekli renal replasman tedavisi uygulandı. Bikarbonat aldığı dönemde hipokalsemi, kan pH (pH<7,5) ve idrar pH (<6,5), bikarbonat düzeyi (<30 mEq/L) açısından takipleri yapıldı. Yetersiz ve düzensiz solunumu nedeniyle hasta yatışının ertesi gününde entübe edildi. Yatışının üçüncü gününde CK 318768 U/L değerine kadar yükseldi.

Solunum yetersizliği nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı doğması, Glaskow koma ölçeğinin 8, ALT/AST düzeylerinin 701/2512 U/L, total bilirubin=5 mg/dL, protrombin

zamanı=3,5 sn ve serum Cr=2,5 mg/dL olması nedeniyle çoğul organ yetersizliği düşünüldü. Hipotansiyonunun (70-40 mmHg) ortaya çıkması sonucunda adrenalin 0,1 mcg/kg/dk dozunda başlandı. İnvazif arteriyel kan basıncı monitörizasyonuna göre dozu titre edildi. Hastanın servise yatırıldığı gün alınan kan kültüründe üreme olmadı, fakat genel durumunun bozuk olması ve sepsis tablosu ekarte edilemediğinden antibiyoterapisi vankomisin, amikasin, flukonazol ile değiştirildi, ilaç düzeyi takibi yapıldı.

Yatışının 11. gününde ateşi dirençli seyretmemeye başladı, sıklığı azaldı. Tüm biyokimyasal değerleri ve yaşamsal bulguları normal değerlere ulaştı. Genel durumu iyileşen hasta yatışının 16. gününde şifa ile taburcu edildi.

Öyküsü ayrıntılı alındığında süregelen kabızlığı olduğu için aktardan alınan sinameki bitkisini beş yıldır düzenli olarak hergün tükettiği öğrenildi. Kan, idrar ve saç örneği toksikolojik taramasında sinameki bitkisi metabolitleri saptandı. Hastanın poliklinik takipleri devam etmekte olup, benzer yakınması yoktur ve laboratuvar değerleri normal seyretmektedir.

Tartışma

RML enfeksiyon, kalıtsal hastalıklar, travma, ısı, çeşitli ilaçlar, toksinler, nöbet, iskemi ve egzersiz gibi nedenler ile ilişkili kas iskelet hasarına bağlı hücre içeriğinin plazmaya salınması sonucu oluşan klinik durumdur.^{3,5,6} Travma dışında RML’nin fizyopatolojisi net olmamakla beraber kas iskelet hasarına neden olan mekanizmalar içerisinde hücre zarı hasarı, hipoksi, adenosin trifosfat azlığı, Na-K pompasını değişikliğe uğratan elektrolit bozuklukları da sayılabilir.^{3,6}

Kas nekrozu gelişmesi ardından henüz CK yükselmemişken miyoglobiniemi olur. Miyoglobini yarılama ömrü 1-3 saat kadar kısa olması nedeniyle tanı için serum CK yüksekliği daha çok kullanılan bir yöntemdir. Yavaş parçalanır (yarılama ömrü yaklaşık 48 saat) böbrek yoluyla ya da diyaliz yöntemi ile uzaklaştırılmaz.^{4,7} Serum miyoglobini düzeyi >30 mg/dL ve CK düzeyinin normalin beş katına ulaşması tanı için yeterlidir. Miyoglobini >100 mg/dL olduğunda idrarı kirli kırmızı kahverengi renge boyar.^{3,5} RML’de birincil amaç akut böbrek hasarını önlemek amacıyla erken ve atılğan sıvı yönetimi ile hacim deplezyonunun önüne geçilmesidir. Hacim replasmanının amacı, böbrek perfüzyonunu korumak ya da arttırmaktır. Bu uygulama heme pigment konsantrasyonunu sulandırarak azaltır, kısmen tıkanıklık gösteren intratubuler tıkaçları yıkayarak ve üriner K atılımını artırır. Ayrıca Plasma CK konsantrasyonu kas hasarı şiddeti ile korelasyon gösterir ve 5000 ünite/L üzerindeki konsantrasyonlar risk altındaki hastaları tanımlar.^{3,4}

Bu olgunun laksatif amaçlı kullanılan Cassiaangustifolia ve Cassiaacutifolia bitkilerinin yapraklarının karışımı ile hazırlanan

ve etken bileşikleri sennozit A ve B olan sinameki bitkisinin uzun süreli alımına bağlı ikincil RML olgusu olabileceği düşünüldü. AST değeri=2,512 U/L, laktat dehidrojenaz=550 (115-304 U/L), miyogloblin >3,804 ng/mL'ye kadar yükseldi. Ülkemizde bitkisel ürünlerle tedavi, (Fitoterapi) özellikle görsel medyanın katkısıyla son yıllarda yaygınlaşmaktadır.² Bitkisel ilaçlar veya geleneksel bitkisel tıbbi ürün olarak T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan veya gıda desteği olarak T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'ndan izin alınarak eczanelerde satılmaktadır. Halk bu ürünleri daha çok kalite kontrolü yapılamayan aktarlardan temin etmektedir.²

Bitkinin kullanımı sıvı elektrolit kaybı, metabolik dengesizlik, karın ağrısı, hematüri, kilo kaybı, malabsorbsiyon gibi yan etkilere yol açabilir.² Uzun süreli kullanımda barsakta emici tabakada kayıp, anatomide değişiklik, kas hasarı görülebilir.² Enflamatuvar barsak hastalığı, intestinal obstrüksiyon, sıvı elektrolit dengesizliği ve akut batın olgularında kullanılmamalıdır.^{2,8,9}

Sayın² ülkemizde 16 farklı ildeki aktarlardan alınan sinameki bitkilerinin kalite kontrol analizlerini yaptıkları çalışmalarında aktarlardan temin edilen sinameki örneklerinin çoğunun Farmakope standartlarına uygun olmadıkları ve bitkinin konu ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmayan kimseler tarafından satıldığını göstermişlerdir. Konu ile ilgili denetimlerin yapılması ve ürünlerin standartlara uygun hale getirilip, eczanelerde ambalajlanmış şekilde satılması gerektiğini vurgulamışlardır.² Olgumuzun ebeveynleri de bitkiyi ambalajı olmaksızın aktarlardan elde ettiklerini ve bitki kullanımı ile ilgili hiçbir eğitilmiş sağlık çalışanından bilgi almadıklarını belirttiler.

Sinameki bitkisi on yaş altı çocuklarda kullanılması uygun olmayıp, iki yaş altı çocuklarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Önerilen standart bir doz olmamakla beraber sürekli yumuşak dışkı için uygun doz "verilebilecek en az doz"dur.^{9,10} Bitkinin iki haftadan fazla kullanımı doktor kontrolünde olmalıdır.⁹ Olgumuz da doktor kontrolü olmaksızın ve uygun olmayan doz-süre bitkisel ürün kullanımına bir örnek teşkil etmektedir.

Literatürde hayvan çalışmalarında fazla miktarda alındığında beyin, karaciğer, böbrek, kalp ve kas üzerinde toksik etkilerinin olduğu renal tübüler nekroz, santral lobüler hepatik nekroz ve kas liflerinde nekroz yaptığı ve ensefalomiyopatiye yol açtığı gösterilmiştir.^{1,11,12} Hayvan diyetlerinde sinameki oranı artırıldığında kas dejenerasyonu gelişmeden akut karaciğer hasarlanması ve ölüm olabildiği bildirilmiştir. Bitkinin elektron transport zincirini bloke ederek mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu bozduğu düşünülmektedir.¹

Barbosa-Ferreira ve ark.'nın¹³ yaptığı deneysel modelde subakut sinameki uygulaması sonucunda ratlardaki en önemli bulgunun iskelet kas hasarı olduğu tespit edilmiştir. Bizim olgumuzda süregelen bir kullanım olduğu, ailenin çocuğun kabızlık durumuna göre aralıklı olarak sinameki verdikleri

öğrenildi. Ancak verilen doz ile ilgili net bilgi alınamadı ve verilen sinamekinin analizi yapılamadı. Literatür taraması yapıldığında akut zehirlenmelere bağlı hepatomiyensefalopati olguları özellikle Hindistan'dan bildirilmiş olup, deneysel modelde subakut alımda da toksikasyon bildirilmiştir. Literatür taraması yaptığımızda bizim olgumuz süregelen kullanım ile ilişkili ilk RML olgusu gibi görünmektedir.^{13,14} Hastamızdan doku analizi yapılamamış olmakla birlikte saç örneğinde bitki varlığı gösterildi, standardize edilemediğinden birim değeri hesaplanamadı. Hastamızın diğer kullanmakta olduğu ilaçlar da RML açısından araştırıldı. Yalnızca karbamazepin ile ilgili bir olgu sunumunda akut kullanım sonrası toksik epidermal nekroliz (TEN) ve rabdomiyoliz görüldüğü tespit edildi. Ancak karbamazepin ile ilişkili TEN'in komplikasyonu olarak rabdomiyoliz; TEN ilişkili immün ve sellüler yanıtın mitokondri işlevini bozarak Na-kalsiyum homeostazisini değiştirip iskelet kas yıkımına neden olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁵ Ancak bizim hastamız uzun yıllardır (6 yıl) karbamazepin kullanmaktaydı ve ilacın kan düzeyi normal sınırlardaydı. Bu nedenle karbamazepin ilişkili bir RML düşünülmeli.

Olgumuzun klinik görünümünün çok şiddetli olması beş yıl boyunca sinameki alımı ile ilişkilendirilebilir. Benzer şekilde uzun süreli kullanım sonuçları ile ilgili araştırmalar yapılmalıdır. İnsanlarda sinamekiye bağlı karaciğer, kas hasarı akut tübüler nekrozu olan benzer olgu sunumları olup kontrollü çalışmalar henüz yoktur.^{1,16} Soyuncu ve ark.¹⁷ süregelen sinameki kullanımı ile ilgili portal ven trombozu olgusu bildirmişlerdir. Bizim olgumuz da literatür ile uyumlu klinik seyri oldukça ağır olan bir örnektir.

Sonuç olarak eğitilmiş sağlık çalışanına danışılmadan aktarlardan ambalajsız kontrolsüz alınan bitkilerin yaşamsal öneme sahip yan etkileri olabilir. Olgumuz buna bir örnek olup, konu ile ilgili denetimlerin artırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.T.K., Dizayn: Ö.T.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.T.K., H.L.Y., Ö.Ö.H., G.K., Analiz veya Yorumlama: Ö.T.K., H.L.Y., G.K., R.D.Y., S.B., S.S.G., Literatür Arama: Ö.T.K., Yazan: Ö.T.K., H.L.Y., Ö.Ö.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Vashishtha VM, John TJ, Kumar A. Clinical&Pathological features of acute toxicity due to cassia occidentalis in vertebrates. Indian Journal Medicine Res. 2009;130:23-30.
2. Sayın E. Piyasada aktarlarda satılan sinameki örnekleri üzerinde yapılan araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ocak 2015.
3. Rabdomiyolizis. İçinde: Çocuk Acil Tıp: Kapsamlı ve Kolay Yaklaşım (Edt): Karaböcöoğlu M, Yılmaz HL, Duman M. Cilt II, İstanbul Tıp Kitabevi, 2012;649.
4. Councelman FL. Rhabdomyolysis. In :Tintinalli JE, ed. Emergency Medicine a Comprehensive Study Guide. 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill 2000;1841-4.
5. Yurteri G. Pilotlarda asemptomatik rabdomiyoliz. Türkiye Klinikleri J Case Rep. 2016;24:294-7.
6. Huang LY, Lin CM, Chiou CC, Lin WS, Cheng SM. Rhabdomyolysis as a potential complication of carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis. Clinical Biochemistry. 2012;45:153-1532.
7. Sarı O, Arslan E, Aydoğan Ü. Koç B. Halsizlik yorgunluk yakınması olmadan egzersiz sonrası gelişen bir rabdomiyoliz olgusu. Euras J Fam Med. 2013;2:44-7.
8. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia Commission. 2011;7:1236-8.
9. Demirezer Ö. Tedavide Kullanılan Bitkiler "FFD Monografileri". Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 53-56.
10. Merz B, Werner C. Assessment report on cassia senna L. and cassia angustifolia, folium. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use 2007; Doc. Ref. EMEA/HMPC/51868/2006 Corr: 32
11. Panwar RS, Kumar N. Cassia occidentalis toxicity causes recurrent out breaks of brain disease in children in Saharanpur. Indian Journal Medicine Res. 2008;127:413-4.
12. Rowe LD, Corrier DE, Reagor JC, Jones LP. Experimentally induced cassia emeriana poisoning in cattle and goats. American Journal of Veterinary Research. 1987;48:992-7.
13. Barbosa-Ferreira M, Daglı ML, Maiorka PC, Gorniak SL. Subacute in toxication by senna occidentalis seeds in rats. Food Chem Toxicol. 2005;43:497-503.
14. David CL. Effects of Cassiaobtusifolia (sicklepod) extract sandan thraquinones on musclemitochondrial function. Toxicon. 1989;27:519-29.
15. Huang LY, Lin CM, Chiou CC, Lin WS, Cheng SM. Rhabdomyolysis as a potential complication of carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis. Clinical Biochemistry. 2012;45:1531-2.
16. Jagannati M, Ramya I, Sathyendra S. Occupation-related chromium toxicity a rarecause of renal failure and rhabdomyolysis. Indian Journal of Enviromental Med. 2016;20:150-2.
17. Soyuncu S, Yıldıray C, Nokay AE. Portal vein thrombosis related to Cassia angustifolia. Clin Toxicol. 2008;46:774-7.