

DERLEME

İlaça Bağlı Miyopatiler

Sema YILMAZ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Konya.

ÖZET

İlaça bağlı miyopati, edinsel kas inflamasyonu yapan hastalıklar içerisinde en sık görülen nedenler arasında yer almaktadır. İlaça bağlı miyopati görülme sıklığı bilinmemekte, yaygın olduğu halde tanı koymada zorluk çekilmektedir. İlaça bağlı miyopati, kas güçsüzlüğü ve miyalji gibi hafif semptomlardan, ciddi kas güçsüzlüğü ile birlikte olan kronik miyopatiden, rabdomiyoliz sonucu gelişen akut böbrek yetmezliğine kadar uzanmaktadır. Bu toksisite, kreatin kinaz yüksekliği ile ilişkilidir. Suçlu ilacın kesilmesiyle klinik bulgular ve serum kreatin kinaz seviyeleri hızlıca normale dönmektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç, Miyopati.

Drug-Induced Myopathies

ABSTRACT

Drug-induced myopathy is among the most common causes of acquired muscle disease. The frequency of drug-induced myopathy is unknown, but this condition is likely to be common and certainly under-diagnosed. Drug-induced myopathy ranges from mild myalgias with weakness to chronic myopathy with severe weakness, or to massive rhabdomyolysis with acute renal failure. This toxicity is associated with creatine kinase concentrations. Withdrawal of the drug should rapidly lead to clinical improvement and normalization of serum creatine kinase concentrations.

Key Words: Drug, Myopathy.

Kaslarda inflamasyonla seyreden hastalıklar, polimiyozit ve dermatomyozit gibi idiyopatik inflamatuvar miyozitlerden, enfeksiyon, metabolik, nörolojik, mitokondriyal, endokrin, ilaç ve vaskülit kökenli miyopatilere kadar geniş bir yelpaze içermektedir.

İlaça bağlı miyopatiler, edinsel kas inflamasyonu yapan hastalıklar içerisinde en sık görülen nedenler arasındadır. Halsizlik, kas güçsüzlüğü ve miyalji gibi spesifik olmayan semptomlardan rabdomiyoliz sonucu gelişen akut böbrek yetmezliğine kadar uzanmaktadır¹.

İlaça bağlı miyopatiler, farklı mekanizmalar sonucunda meydana gelmektedir. Alkol, kokain, glukokortikoidler, lipid düşürücü ilaçlar, kolşisin ve zidovudin gibi direk miyotoksik etki yaparak, D-penisilamin gibi immünolojik mekanizmayla

inflamatuvar miyopatiye neden olarak, kokain ve eroin kullananlarda olduğu gibi iskemik kas kompresyonu ve rabdomiyoliz sonucu dolaylı olarak kas hasarına yol açarlar. Ayrıca diüretiklerde olduğu gibi hipokalemi, fenotiazinle ilişkili distoni durumu ve kokain kullanımına bağlı hipertermi de dolaylı kas hasarı oluşturmaktadır^{2,3}. Sık tekrarlanan kas içi enjeksiyonları da, fibrotik reaksiyon sonrası kas kontraktürleri oluşmakta ve miyopati ile sonuçlanmaktadır⁴.

İlaça bağlı toksik miyopatiye neden olan çok sayıda ilaç olmakla birlikte günümüzde sık kullanılan ilaçlar ve alkol, kokain gibi bağımlılık yapan maddelerin üzerinde durulmalıdır (Tablo I).

Alkol: Alkol; kullanım süresi, klinik ve demografik özelliklere göre akut ve kronik miyopatiye neden olabilmektedir⁵.

Akut alkolik miyopati, travmatik olmayan rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden birisidir⁶. Kronik alkoliklerde, çoğunlukla erkeklerde gözlenen, aşırı derecede alkol alımından 1-2 saat sonra gelişen bir durumdur. Ataklar asemptomatik kreatin kinaz (CK) yüksekliğinden rabdomiyoliz tablosuna kadar uzanan geniş bir yelpaze göstermektedir. Patogeneizde, alkol ve metabolit-

Geliş Tarihi: 20.03.2008

Kabul Tarihi: 11.09.2008

Dr. Sema YILMAZ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bölümü
Selçuklu/KONYA
İş Tel: 0-332-3236709 (3204)
Cep: 0-532-7482883
e-mail: drsemayilmaz@hotmail.com

lerin kas hücrelerindeki su ve iyon geçişini artırarak, kas hücre membran yapısını etkilemekte ve kas hasarı meydana gelmektedir. Bununla beraber kronik alkoliklerde görülen hipokalemi ve hipofosfatemi de miyopatiye katkıda bulunmaktadır⁵.

Tablo I. Miyopatiye neden olan ilaçlar

Amiodoran	Hidroksiüre	Prokainamid
Amfetaminler	Kokain	Rifampisin
Danazol	Kolşisin	Siklosporin
Emetin	Kortikosteroidler	Simetidin
Etanol	Klorokin	Sülfonamidler
Fenilbutazon	Levodopa	Statinler
Fenitoin	Nikotik asid	Tiopronin
Fenofibrat	Pankuronyum	Vekuronyum bromid
Hidralazin	Penisilamin	Vinkristin
Hidroksiklorokin	Pentazosin	Zidovudin

Akut alkolik miyopati oluşumu alınan alkol dozuyla ve alkol kullanan bireyin aç ve tok olmasıyla ilişkilidir. Açlık, alkol metabolizmasını yavaşlatarak kan alkol seviyesini yükseltmekte sonuçta alkolik miyopatiye bağlı atak sıklığı artmaktadır⁷. Hastalarda kas kramp-ları, hassasiyet ve sıklıkla şişlik gözlenmektedir. Kas inflamasyonu nedeniyle CK ve aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve aldolaz gibi diğer kas enzimleri yükselmiştir⁸. Kas biyopsisinde, kas liflerinde dejenerasyon ve rejenerasyon sonucu oluşan kas liflerinin nekrozu gözlenmektedir.

Akut alkolik miyopati alkol alımının kesilmesiyle tamamen düzelebilir. Bununla beraber kas gücünün normale gelmesi 1-2 haftalık süreci kapsayabilir.

Kronik alkolik miyopati, sinsi başlangıçlı diffüz tutulum gösteren genellikle proksimal kasların güçsüzlüğü ile seyreden bir tablodur. Diffüz kas atrofisi sık gözlenmektedir. Hastalarda kas ağrısı ve hassasiyeti genelde tespit edilmez. Kas enzimleri normal veya hafif yüksektir. Hastalarda genellikle miyoglobulinüriye bağlı renal yetmezlik gözlenmemektedir⁹.

Kronik alkolik miyopati kadın alkolikler için risk oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kadın alkoliklerin vücut kitle indeksine bağlı olarak, erkek alkoliklere oranla alkolün daha düşük kümülatif dozlarında miyopati geliştiği gösterilmiştir¹⁰.

Kronik alkolik miyopati etyolojisi tam bilinmemekle birlikte, iskelet ve kalp kaslarına alkol ve metabolitlerinin direk toksik etkisi, kronik malnütrisyon ve elektrolit bozuklukları miyopati gelişimine katkıda bulunmaktadır. Kronik alkoliklere, periferik nöropati, siroz ve Wernick ensefalopatisi sıklıkla eşlik etmektedir. Yapılan bir çalışmada, uzun süre alkol tüketimine bağlı olarak, kronik alkolik

miyopati ile alkolik kardiyomyopati arasında histolojik ve klinik bulgular açısından yakın bir ilişki tespit edilmiştir¹¹.

Kronik alkolik miyopati hastaların yapılan kas biyopsisinde, miyofibrilleri çevreleyen interstisyel alanlarda inflamasyon, yağ birikimi ve tip II kas liflerinde atrofi tespit edilmiştir. Kas liflerinde nekroza rastlanmaz veya çok az düzeyde rastlanabilmektedir¹².

Kokain: Amerika Birleşik Devletleri'nde kokain, en sık yasa dışı ilaca bağlı tıbbi sorunlara neden olan maddeler arasında bulunmaktadır. Kokain kullananlarda, asemptomatik CK yüksekliğinden rabdomiyoliz tablosuna bağlı olarak gelişen akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan bir klinik tabloya rastlanmaktadır^{13,14}.

Kokaine bağlı kas hasarı, metabolizmada artmış sempatik aktiviteye bağlı gelişebilmektedir. Sempatik aktivitenin artması sonucu gelişen arteriel vazokonstriksiyon, iskelet kası, miyokard, beyin ve deride iskemi ve infarkta neden olmaktadır¹⁵. Bununla beraber kokain, katekolaminlerin α -adrenajik reseptörlerden geri alınımını inhibe ederek kas hücrelerine yüksek düzeyde kalsiyum girişine neden olur ve sonuçta kas hücrelerinde hasar meydana gelir¹⁶.

Kokain kullananlarda, şiddetli miyaljiler dışında klinik tabloya ateş, deliryum, nöbet hali, kardiyovasküler kollaps ve göğüs ağrısı da eşlik edebilmektedir. Kas hasarı genelde intravenöz kokain kullanımından 1-2 saat sonra gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada, kokaine bağlı rabdomiyoliz gelişen 39 hastada, kas inflamasyonunu yansıtan CK seviyelerinin ortalama 12 bin seviyesinde olduğu gösterilmiştir¹⁷. Çok yüksek CK seviyelerine sahip hastalar, miyoglobulinüriye bağlı renal yetmezlik açısından risk oluştururlar. Kokaine bağlı rabdomiyoliz oluşumunda diğer risk faktörleri arasında; ateş, ajitasyon, hipotansiyon, nöbet gelişimi, koma, kokain dışında eroin, amfetamin ve fenisiklidin gibi ilaç kullanımı sayılmaktadır¹⁸.

Lipid düşürücü ilaçlar: Hiperlipidemi tedavisinde sık kullanılan ilaçlardan olan statinler, genellikle güvenilir ilaçlardır. Bununla beraber, statin kullanan hastalarda kas güçsüzlüğü, miyalji gibi spesifik olmayan semptomlardan, rabdomiyoliz sonucu gelişen akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan bulgular görülebilmektedir. Statinlere bağlı miyalji gelişme riski %2-11, miyozit riski %0.5, rabdomiyoliz gelişme riski %0.1 civarındadır.

Statinlere bağlı kas semptomlarının ortaya çıkışı, ilaç alımından 1-2 hafta ile 1-2 ay arasında değişmektedir. İlaç kestikten sonra kas gücünün ve CK seviyelerinin normale gelmesi 1-2 gün veya 2-3 haftayı almaktadır¹⁹. Statinlere bağlı rabdomiyoliz gelişiminde bazı ilaçların beraber kullanılması riski artırmaktadır. Hidroksimetil glutaril koenzim-A redüktaz inhibitörü olan statinlerin metabolizmasında sitokrom P 450 sisteminde yer alan CYP3A4 kullanılmaktadır. CYP3A4 inhibitörü olan siklosporin, gemfibrozil,

İlaça Bağlı Miyopatiler

niasin, makrolid antibiyotikler, digoksin, anti-fungal ilaçlar ve varfarin, statinlere bağlı rabdomiyoliz riskini artırmaktadır²⁰. Lipid düşürücü ilaç kullanan 250.000 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, statinlere bağlı rabdomiyoliz nedeniyle hastaneye yatırılma sıklığı 10.000 hasta-yılında %0.44 olarak tespit edilmiştir. Pravastatin ve fluvastatinde rabdomiyoliz gelişimi en az düzeyde olmakla birlikte, serivastatinde rabdomiyoliz görülme sıklığı 10.000 hasta-yılında %5.3 olarak saptanmıştır²¹. Serivastatinle birlikte gemfibrozil alan yaşlı hastalarda, serivastatinle ilişkili rabdomiyoliz sonucu ölüm oranlarının artması üzerine bu ilaç, Ağustos-2001'de piyasadan çekilmiştir²².

Statinlere bağlı kas hasarının oluşum mekanizması tam bilinmemekle birlikte, kas hücre enerji üretiminde önemli rol oynayan koenzim Q10 (CoQ10)'nun sentezinin azalması etyopatogeneze sorumlu tutulmaktadır²³. Bununla birlikte CoQ10 sentezinin azalması, bazı çalışmalarda statinlere bağlı kas hasarıyla ilişkili bulunmamıştır²⁴.

Statinlerle ilişkili kas hasarı gelişiminde hastalarda, akut veya kronik böbrek yetmezliği, obstrüktif karaciğer hastalığı ve hipotiroidizm gibi hastalıkların eşlik etmesi miyopati riskini artırmaktadır²⁵.

Statinle ilişkili miyopati riskini önlemede ilaç başlamadan önce bazal serum CK düzeyini tespit etmek önemlidir. Statin tedavisi esnasında yeni başlayan kas güçsüzlüğü ve kas ağrısı hekim tarafından dikkate alınmalıdır. Statine bağlı kas hasarından sorumlu tutulan CoQ10'nun tedaviye eklenmesi olumlu sonuçlara yol açabilmektedir. Yapılan randomize bir çalışmada, statine bağlı kas ağrısı olan hastaların bir kısmına CoQ10 100 mg/gün, diğer kısmına E vitamini 400 IU/günlük dozlarda verilmiştir. 1 ay sonunda CoQ10 alan hastalarda kas ağrısında anlamlı azalma tespit edilirken, E vitamini alan grupta herhangi bir değişiklik saptanmamıştır²⁶. Diğer bir çalışmada, statin tedavisi esnasında 150-200 mg/günlük dozlarda CoQ10'nun verilmesiyle, statinle ilişkili miyopati riskinin azaldığı gösterilmiştir²⁷.

Statinler dışında, klofibrat, niasin, gemfibrozil ve ezetimib gibi diğer lipid düşürücü ilaçlar tek başına kullanıldığında, nadiren miyalji ve serum CK yüksekliğine neden olduğu tespit edilmiştir^{28,29}.

Kortikosteroidler: İlaça bağlı miyopatiye en sık neden olan ilaçlardan birisi de kortikosteroidlerdir. Kas semptomları, uzun süre orta ve yüksek doz oral veya parenteral kısa dönem kortikosteroid kullananlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalarda subakut başlangıçlı genellikle alt ekstremiteyi tutan proksimal kas güçsüzlüğü görülmektedir. Kas güçsüzlüğü nedeniyle hastalar oturdukları yerden kalkarken veya merdiven çıkarken zorlanırlar. Hastalarda kas ağrısı ve hassasiyeti genellikle tespit edilmez³⁰.

Steroid miyopatisi günde 10 mg prednizolon ve eşdeğeri ilaç alan hastalarda genellikle görülmez. Yapılan bir çalışmada, günde 40-60 mg yüksek doz steroid 3-4 hafta alan astım bronşitli hastalarda akut başlangıçlı kas güçsüzlüğü saptanmıştır³¹. Sistemik steroidlere oranla inhale steroid kullanan hastalarda nadiren kas semptomlarına rastlanmaktadır³². Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda miyopati gelişme riski prednizolona oranla deksametazon ve triamsinalonda daha fazla olmaktadır^{33,34}.

Steroid miyopatisi gelişiminde, steroidlerin iskelet kas hücresine direkt katabolik etkisi olmaktadır. Bununla birlikte steroidlerin miyosit apoptozun artışına neden olan IGF-I (İnsulin benzeri büyüme faktörü) ile etkileşime girmesi kas hasarına neden olabilmektedir³⁵. Protein kinaz aktivitesine neden olan hücre içi sinyal molekülü Akt-1'in, glukokortikoid ve IGF-1'in kas hücresinde atrofik ve hipertrofik cevabın oluşmasında önemli rolünün olduğu gösterilmiştir³⁶. Akt-1'in glukokortikoide bağlı supresyonu, kas proteinlerinin yıkımını hedefleyen ubiquitin-ligaz enziminin artışına neden olmaktadır³⁷. Bunun aksine IGF-1, Akt-1 aktivasyonunu artırarak kas atrofisini suprese etmekte ve kas hipertrofisine neden olmaktadır.

Steroid miyopatisinin tanısında özel bir test bulunmamaktadır. Kas enzimleri normal seviyededir. Elektromiyografi genellikle normal olmakla birlikte, bazı hastalarda düşük amplitüdü motor unit potansiyellerine rastlanmaktadır. Yapılan kas biyopsisinde nekroz ve inflamasyon olmaksızın, non-spesifik tip II b kas fibrillerinde atrofi saptanmıştır³⁸. Tanıda steroid tedavisini alma süresi ve hangi tip steroid kullanıldığı önemli olmakla birlikte diğer miyopati yapan nedenler dışlanmalıdır. Tedavide steroid tedavisine ara vermek veya kullanılması gerekiyorsa steroid tipini değiştirmek gerekmektedir. Miyopati yapma riski fazla olan deksametazonun yerine daha az riske sahip prednizolon kullanılabilir³⁹. Steroidin kesilmesiyle kas gücü 3-4 hafta içinde normal düzeyine gelmektedir.

Kolşisin: Kolşisine bağlı gelişen nöromiyopati, yüksek doz kısa süreli veya terapötik dozda uzun süreli kolşisin alımında ortaya çıkmaktadır⁴⁰. Kronik kolşisin nöromiyopatisi, genellikle 1-2 yıl 0.5-1 mg/günlük dozlarda kolşisin alan hastalarda görülmektedir.

Kolşisine bağlı nöromiyopatinin etyopatogenezi tam bilinmemekle birlikte, kolşisinin metafazda mikrotübül sistemini inhibe ederek, periferik sinirlerde aksonal transportu bozması ve lizozomal degranülasyonu önlemesi kas ve nöron hasarına neden olabilmektedir⁴¹. Ayrıca kronik böbrek yetmezliğinde, plazma kolşisin seviyesi artışıyla nöromiyopati gelişme riski artmaktadır⁴².

Kolşisine bağlı miyopati gelişen hastalarda genellikle alt ekstremiteyi tutan proksimal kas güçsüzlüğü görülmektedir. Serum CK seviyeleri normalin 10-20 katı

kadar artış göstermektedir. Elektromiyografide keskin pozitif dalgalar ve polifazik miyopatik potansiyellere rastlanmaktadır. Sinir ileti testlerinde derin tendon reflekslerin azalmasının eşlik ettiği asemptomatik aksonal polinöropati görülmektedir. Kas biyopsisinde, kas hücrelerinde nekrozun eşlik etmediği, lizozom ve otofajik vakuollerin birikimiyle oluşan vakuolar miyopatik değişikliklere rastlanmaktadır⁴¹.

Kolşisin kesilmesiyle, kas güçsüzlüğü ve CK seviyesi 1-2 gün veya 1-2 haftada normale gelirken, nöropatinin iyileşmesi daha yavaş olmaktadır.

Antimalaryal ilaçlar: Bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçların nadiren nöromiyopati ve kardiyomiyopati oluşturma riskleri bulunmaktadır. Klorokin ve hidroksiklorokin gibi antimalaryal ilaçlara bağlı miyopati gelişme riski 100 hasta-yılında 1 olarak saptanmıştır⁴³. Kas hasarı, antimalaryal ilaçların dozu ve süresiyle ilişkili değildir.

Hastalarda kas ağrısı olmaksızın proksimal kas güçsüzlüğü görülmektedir. Kas güçsüzlüğünün başlaması, 1-10 yıl arasında değişebilmektedir. Hastalarda, periferik sinir tutulumuna bağlı derin tendon reflekslerinde azalma da görülmektedir⁴⁴.

Antimalaryal ilaçlara bağlı gelişen miyopati patogeneğinde, klorokin ve hidroksiklorokin lizozomlarda birikmesi sonucu lizozomal enzimlerin inhibisyonu gelişir. Bunun sonucunda, fosfolipid ve glikojenin lizozomlarda birikmesiyle biyopsilerde görülen myeloid ve kurvilinear cisimciklere rastlanmaktadır⁴⁵.

Antimalaryal ilaçlara bağlı gelişen miyopatide, kas enzimleri normal seviyede veya normalin 2-3 katı artış göstermektedir. Elektromiyografide miyopatik ve nöropatik değişiklikler gözlenmektedir. Yapılan kas biyopsisinde tip II kas fibrillerinde atrofi, ışık mikroskopunda vakuoller, elektron mikroskopunda tanısal myeloid, kurvilinear cisimcikleri ve glikojen artışı tespit edilmektedir. Sinir biyopsisinde toksik nöropati bulgularına ve nöral perisitlerde kurvilinear cisimciklerine rastlanmaktadır.

Antimalaryal ilaçlara bağlı kardiyomiyopatide ileti sisteminde anormallikler ve konjestif kalp yetmezliği görülmektedir. Elektrokardiyografide spesifik olmayan T dalga değişiklikleri, ekokardiyografide ventrikül duvar kalınlığında kalınlaşma ile karakterize restriktif kardiyomiyopatiye rastlanmaktadır⁴⁶. Yapılan endomiyokardial biyopsi iskelet kası hücrelerine benzer şekilde miyosit dejenerasyonu ve kurvilinear cisimcikler içermektedir⁴⁷.

Antimalaryal ilaçların kesilmesiyle 1-2 ay sonra kas güçsüzlüğü, nörolojik bozukluklar ve konjestif kalp yetmezliği normale dönebilmektedir.

Penisilamin: Doğal penisilin hidrolizasyonu sonucu elde edilen penisilaminin, ilaca bağlı lupus, Goodpasture sendromu, Myastenia Gravis, pemfigus ve inflamatuvar miyopati gibi çeşitli otoimmün hasta-

lıklarla yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, romatoid artrit, skleroderma ve Wilson hastalığı olanlarda bu ilacın kullanılmasıyla daha sık miyopati görülmektedir⁴⁸.

Penisilamine bağlı kas hasarı, ilacın dozu ve süresiyle ilişkili bulunmamıştır. Hastaların çoğunda simetrik proksimal kas güçsüzlüğü görülmektedir. Bazı hastalarda dermatomiyozite özgü raş ve disfajiye rastlanabilmektedir⁴⁹. Hastalarda kas inflamasyonu nedeniyle kas enzimlerinde artış görülmektedir. Elektromiyografide miyopatik değişiklikler gözlenmektedir. Yapılan kas biyopsisinde perifasiküler hücresel infiltrasyon, kas liflerinde nekroz ve rejenerasyon tespit edilmiştir.

Penisilaminin kesilmesiyle 1-2 ay sonra kas güçsüzlüğü ve kas enzimleri normale dönebilmektedir. Bununla birlikte kas güçsüzlüğünün ciddi seyrettiği durumlarda 40-60 mg/günlük dozda prednizolon tedavisinin yararlı olduğu gözlenmiştir⁴⁸.

Kaynaklar

1. Zuckner J. Drug-related myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:1017-32.
2. Lane RJ, Mastaglia FL. Drug-induced myopathies in man. *Lancet* 1978; 2:562-6.
3. Sieb JP, Gillessen T. Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve* 2003; 27:142-56.
4. Von Kemp K, Herregodts P, Duynslaeger L. Muscular fibrosis due to chronic intramuscular administration of narcotic analgesics. *Acta Clin Belg* 1989; 44: 383-7.
5. Haller RG, Knockel JP. Skeletal muscle disease in alcoholism. *Med Clin North Am* 1984; 68:91-103.
6. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:141-9.
7. Song SK, Rubin E. Ethanol produces muscle damage in human volunteers. *Science* 1972; 175:327-33.
8. Lafair JS, Myerson RM. Alcoholic myopathy with special reference to the significance of creatine phosphokinase. *Arch Intern Med* 1968; 122:417-21.
9. Martin F, Ward K, Slavin G. Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. *Q J Med* 1985; 55:233-51.
10. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995; 274:149-54.
11. Fernandez-Sola J, Estruch R, Grau JM. The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1994; 120:529-36.
12. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989; 320: 409-15.
13. Pogue VA, Nurse HM. Cocaine-associated acute myoglobinuric renal failure. *Am J Med* 1989; 86:183-6.
14. Singhal PC, Rubin RB, Peters A. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with cocaine abuse. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28:321-30.
15. Zamora-Quezada JL, Dinerman H, Stadecker MJ. Muscle and skin infarction after free-basing cocaine (crack). *Ann Intern Med* 1988; 19:1137-43.
16. Parks JM, Knochel JP. Case report: Cocaine-associated rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 1989; 297:334-6.

İlaça Bağlı Miyopatiler

17. Roth D, Alarcon FJ, Fernandez JA. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med* 1988; 319:673-7.
18. Brody SL, Wrenn KD, Wilber MM, Slovis CM. Predicting the severity of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1990; 19:1137-43.
19. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165:2671-6.
20. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163:553-64.
21. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585-90.
22. Staffa JA, Changa J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346:539-43.
23. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33:226-9.
24. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V. Muscle CoQ10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol* 2005; 62:1709-12.
25. Al-Jubori MA, Briston PG, Sinclair D. Myxoedema revealed by simvastatin induced myopathy. *BMJ* 1994; 308:588-601.
26. Kelly P, Vasu S, Gelota M. CoQ10 improves myopathic pain in statin treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(3): 1-7.
27. Koumis T, Nathan JP, Rosenberg JM, Cicero LA. Strategies for the prevention and treatment of statin-induced myopathy: is there a role for CoQ10 supplementation? *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 515-9.
28. Litin SC, Anderson CF. Nicotinic acid-associated myopathy: A report of three cases. *Am J Med* 1989; 86:481-3.
29. Magarian GJ, Lucas LM, Colley C. Gemfibrozil-induced myopathy. *Arch Intern Med* 1991; 151:1873-4.
30. Affi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J* 1968; 123:158-64.
31. Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: Incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:234-42.
32. Herzog AG. Proximal myopathy associated with inhaled steroids. *JAMA* 1999; 281:37-45.
33. Braunstein PW, DeGirolami U. Experimental corticosteroid myopathy. *Acta Neuropathol* 1981; 55:167-72.
34. Kelly FJ, McGrath JA, Goldspink DF, Cullen MJ. A morphological / biochemical study on the actions of corticosteroids on rat skeletal muscle. *Muscle Nerve* 1986; 9:1-10.
35. Singleton JR, Baker BL, Thorburn A. Dexamethasone inhibits insulin-like growth factor signalling and potentiates myoblast apoptosis. *Endocrinology* 2000; 141:2945-50.
36. Stitt TN, Drujan D, Clarke BA. The IGF-1/ P13K/ Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* 2004; 14:395-403.
37. Price SR. Increased transcription of ubiquitin-proteasome system components: molecular responses associated with muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35:617-28.
38. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol* 1983; 18:155-66.
39. Dropcho EJ, Soong SJ. Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. *Neurology* 1991; 41:1235-9.
40. Uri DS, Biavis M. Colchicine neuromyopathy. Clinical, electromyographic, magnetic resonance, and histologic features. *J Clin Rheumatol* 1996; 2:163-9.
41. Kuncel RW, Duncan G, Watson D. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987; 316:1562-8.
42. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ. Renal function predicts colchicine toxicity: Guidelines for prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991; 18:264-9.
43. Avina-Zubieta JA, Johnson ES, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Incidence of myopathy in patients treated with antimalarials. A report of three cases and a review of the literature. *Br J Rheumatol* 1995; 34:166-70.
44. Wittes R. Neuromyopathy associated with amodiaquine hydrochloride. *CMAJ* 1987; 137:635-6.
45. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J med* 1987; 82:447-55.
46. Iglesias Cubero G, Rodriguez Reguero J, Rojo Ortega JM. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. *Br Heart J* 1993; 69:451-2.
47. Ratliff NB, Estes ML, Myles JL. Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med* 1987; 316:191-8.
48. Halla JT, Fallahi S, Koopman WJ. Penicillamine-induced myositis. Observations and unique features in two patients and review of the literature. *Am J Med* 1984; 77:719-22.
49. Carroll GJ, Will RK, Peter JB. Penicillamine induced polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1987; 14:995-1001.