

KATKI Pediatri Dergisi

KATKI Journal of Pediatrics

Cilt/Vol 1 • Sayı/No 2 • Nisan-Mayıs-Haziran 2025

Yayın Sahibinin Adı	Hacettepe Üniversitesi
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü	Prof. Dr. Gülsev KALE
Editör	Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK, Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE
Sayı Editörü	Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ
Yayın Kurulu	Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK Prof. Dr. Hasan ÖZEN Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE
Yayın Türü:	Yerel Süreli Yayın
Yayın Dili:	Türkçe
Yayınlanma Biçimi:	Her 3 ayda bir yayımlanır
Yayın Tarihi:	Nisan-Mayıs-Haziran 2025
Yayın Yönetim Yeri:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İnternet Adresi	www.hapeged.org
E-Posta	pediatribasast@hacettepe.edu.tr
Tasarım	Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi Müdürlüğü

Katkı Pediatri Dergisi

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı Katkı Pediatri Dergisi'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulundan izin alınmadıkça başkalarınca yayınlanamaz, çoğaltılamaz.

Katkı Pediatri Dergisi**Yürütme Kurulu**

Dr. Zeynep Özüm KADIOĞLU GÜNDÜZ
Dr. Fatih Enes BOZKURT
Dr. Ece İrem DEVECİ
Dr. Taha İkrım ÖZSÜMBÜL
Dr. Merve Deniz GENÇ
Dr. Eylül Nazlı SUNGUR
Dr. Egemen Yağız CEYLAN
Dr. Osman AYHAN

Katkı Pediatri Dergisi**Danışma Kurulu**

Prof. Dr. GülseV KALE
Prof. Dr. Zuhıl AKÇÖREN
Prof. Dr. Selin AYTAÇ EYÜPOĞLU
Prof. Dr. Benan BAYRAKCI
Prof. Dr. Yelda BİLGİNER
Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ
Prof. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ
Prof. Dr. Hülya DEMİR
Prof. Dr. Orhan DERMAN
Prof. Dr. Ali DÜZOVA
Prof. Dr. Tefvik KARAGÖZ
Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK
Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT
Prof. Dr. Alev ÖZÖN
Prof. Dr. Özlem TEKŞAM
Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI
Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE
Prof. Dr. Ali VARAN
Prof. Dr. Songül YALÇIN
Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU
Prof. Dr. Şule YİĞİT

İçindekiler

1. İlaç Ateşi	5
Uzm. Dr. Seda Güzelhan, Prof. Dr. Ali Bülent Cengiz	
2. Santral Ateş	10
Uzm. Dr. Ömür Babayigit, Prof. Dr. Göknur Haliloğlu	
3. Malign Hipertermi	16
Uzm. Dr. Betül Seda Güzelhan, Prof. Dr. Ali Bülent Cengiz	
4. Postoperatif Ateş	26
Uzm. Dr. Sibel Laçinel Gürlevik	
5. Ateş Tedavisinde Kullanılan İlaçlar: Aspirin	33
Uzm. Dr. Pembe Derin OYGAR	
6. Ateş tedavisinde kullanılan ilaçlar: Parasetamol	39
Uzm. Dr. Sibel Laçinel Gürlevik*, **Prof. Dr. Mehmet CEYHAN	
7. Ateş tedavisinde kullanılan ilaçlar: İbuprofen	46
Uzm. Dr. Sibel Laçinel Gürlevik	
8. Ketoprofen ve Diğer Ateş Düşürücüler	51
Prof. Dr. Ateş Kara	
9. Çocuklarda Kombine ve Ardışık Antipiretik Tedavi	57
Uzm. Dr. Pembe Derin OYGAR	

İlaç Ateşi

Drug Fever

Dr. Betül Seda Güzelhan*, Dr. Ali Bülent Cengiz**

*Uzman Doktor., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

ÖZET

İlaç ateşi, ilaç uygulaması sonrası ortaya çıkan ve ilacın kesilmesiyle düzelme gösteren ateşli bir reaksiyondur. Tanı, dikkatli muayene ve laboratuvar testleriyle konulmalı, ateşin diğer nedenleri dışlanmalıdır. İlaç ateşi, hastanede uzun yatışlar ve gereksiz antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir ve genellikle izole bir semptom olarak nadir görülür. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, genellikle immün aracılı veya aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilidir. Tipik belirtiler arasında ilacın uygulanmasından 7-10 gün sonra ateşin başlaması, genel iyilik hali, rölatif bradikardi ve hafif laboratuvar anormallikleri bulunur. İlaç ateşine en sık neden olan ilaç grupları antimikrobiyaller, antikonvülsanlar, antiaritmikler ve kalp ilaçlarıdır. Tanı, ilacın kesilmesinden sonra ateşin hızla düzelmesiyle doğrulanır. İlaç ateşi, genellikle iyi tolere edilir ve kaynakları bilinmeyen ateşlerin yaklaşık %1,3'ünden sorumlu olabilir.

Anahtar kelimeler: İlaç ateşi, immün aracılı reaksiyon, aşırı duyarlılık reaksiyonu.

ABSTRACT

Drug fever is a febrile reaction that occurs after drug administration and resolves upon discontinuation of the drug. Diagnosis requires careful examination and laboratory tests to rule out other causes of fever. Drug fever is associated with prolonged hospital stays and unnecessary antibiotic use and is generally rare as an isolated symptom. Although its mechanism is not fully understood, it is typically related to immune-mediated or hypersensitivity reactions. Typical features include the onset of fever 7-10 days after drug administration, general well-being, relative bradycardia, and mild laboratory abnormalities. The drug groups most frequently associated with drug fever include antimicrobials, anticonvulsants, antiarrhythmics, and cardiac medications. Diagnosis is confirmed by the rapid resolution of fever after discontinuation of the drug. Drug fever is usually well-tolerated and may account for approximately 1.3% of fevers of unknown origin.

Key words: Drug fever, immune-mediated reaction, hypersensitivity reaction.

İlaç ateşi (*drug fever*, DF), ilacın uygulanmasıyla ortaya çıkan ve ilacın kesilmesinden sonra ortadan kaybolan ateşli bir reaksiyondur. Tanı için hasta dikkatli fizik muayene ve uygun laboratuvar testleri ile değerlendirilmiş ve ateşin diğer nedenleri dışlanmış olmalıdır. Nadir bir ilaç reaksiyonu olarak bilinse de DF uzun hastane yatışlarına, gereksiz antibiyotik kullanımına ve gereksiz laboratuvar tetkiklerine yol açması nedeniyle önemini koruyan ve bilinmeyenlerin çok olduğu bir konudur.

DF izole bir semptom olarak nadir görülür ve yatan hastalar arasındaki tüm advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) %0,01-5'ini temsil eder, ancak bunun muhtemel bir nedeni yeterince tanınmaması olabilir. DF tanısı zordur çünkü (1) risk faktörleri açıkça tanımlanmamıştır; (2) ilacı gerektiren hastalık başlangıçta ateşle ortaya çıkabilir ve devam eden ateş aynı nedenin sürmesi olarak değerlendirilebilir; (3) kesin tanı ilacın kesilmesini gerektirir ve ilacın hastanın iyileşmesi için elzem olduğu kritik hastalarda bu uygulanabilir değildir.

İlaç ateşinin (DF) mekanizması tam olarak bilinmese de en sık nedeninin immün aracı/aşırı duyarlılık reaksiyonları olduğu düşünülmektedir. DF'nin tipik özellikleri arasında ilacın uygulanmasından 7 ila 10 gün sonra ortaya çıkması, genel iyilik hali, rölatif bradikardi, değişken beyaz küre sayısı (nötropeni dahil), eozinofili ve serum transaminazlarında hafif yükseklik yer alır.

DF'ye en sık neden olduğu bilinen dört farmakolojik ilaç grubu antimikrobiyaller (çoğunlukla antibakteriyeller), antikonvülsanlar, antiaritmikler ve diğer kalp ilaçlarıdır. Antimikrobiyaller daha genç yaşta hastalarda DF etkenleri içinde daha sık görülmektedir. Bunun bir nedeni ileri yaşla artan komorbidite sıklığıyla birlikte çeşitli gruplarda ilaç kullanımının artması olabilir.

DF tanısı için:

- (i) 38°C'nin üzerinde oral veya rektal vücut sıcaklığı (aksiller ölçümde>37,5°C);
- (ii) Fizik muayene ve uygun biyolojik ve mikrobiyolojik testlerle belirlenen diğer ateş nedenlerinin bulunmaması (herhangi bir enfeksiyonun bulunmaması);
- (iii) Tek başına ateşe neden olan altta yatan bir durumun bulunmaması;
- (iv) Cilt reaksiyonlarının olmaması (Cilt reaksiyonları ilaç ateşi tanı kriterlerinin dışında bırakılmıştır ancak varlığı tanıyı destekleyicidir.);
- (v) Ateş başlangıcının ilaç uygulanmasıyla çakışması;
- (vi) Başka bir müdahale olmaksızın ilacın kesilmesini takip eden 72 saat içinde ateşin kaybolması;
- (vii) Vücut sıcaklığının normale dönmesinden sonra en az 72 saat içinde ateşin tekrarlamaması;
- (viii) Antipsikotik malign sendrom, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, serotonin sendromu ve malign hipertermi dahil olmak üzere diğer hipertermi ayırıcı tanılarının dışlanmış olması; gerekir.

DF tanısı günümüzde halen zordur. Kaynağı bilinmeyen ateşlerin yaklaşık %1,3'ünün DF kaynaklı olduğu düşünülmektedir. DF, ciddi sistemik semptomlarla ve laboratuvar

anormallikleriyle nadiren ilişki gösterir. Genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir. Ateşin yüksekliğine karşın hastanın genel durumunun iyiliği ve laboratuvar tetkiklerinin normal olması tanıyı düşündürmelidir. Ek olarak rölatif bradikardi uyarıcı bulgulardan biridir. Ateş yüksekliği durumunda beklenen sinüs taşikardisi bu hastalarda genellikle görülmez.

DF çoğunlukla ilaç uygulamasından sonraki 10 gün içinde ortaya çıkmaktadır; ancak bazı durumlarda başlangıç birkaç aya kadar gecikebilir. İlacın kesilmesinden sonra DF'nin hızlı çözülmesi tanıya gidişte anahtar rol oynar.

Yaita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 yıl içinde (Nisan 2014-Mayıs 2015) enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılan 388 vakanın 16'sına (%4,1) DF tanısı konulmuştur. Hastalarda ek sistemik bulgu olarak döküntü ve rölatif bradikardi saptanmıştır. Laboratuvar bulgularında önceki literatürle uyumlu olarak; nötropeni, eozinofili, hafif transaminaz yüksekliği ve hafif C-reaktif protein (CRP) yüksekliği saptanmıştır. Prokalsitonin seviyesi hastaların %91'inde negatif veya hafif yüksek saptanmış ve nonenfeksiyöz etiyojijiyi gösterebileceği ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada DF nedeni olarak glikopeptidler literatür verilerinin üzerinde saptanmıştır, buna neden olarak yıllar içinde metisilin dirençli stafilokokların ve glikopeptid kullanımının artışı neden olarak gösterilmiştir. DF'nin en kritik ve en zor ayırıcı tanısı net bir odak noktası olmayan bakteriyemidir. Schuetz ve arkadaşları bakteriyemiyi dışlamak için prokalsitonin eşik değeri olarak 0,25 ng/mL önermiştir.

Normalde nabız sıcaklıkla birlikte yükselir (Fahrenheit cinsinden sıcaklığın her 1 derece artmasıyla, [Celsius olarak 0,4 derece artışa denk gelir] nabız 10 atım/dakika artmalıdır). Nabız hızı belirli bir sıcaklıkta (>102°F) tahmin edilenden düşükse, hastada kalp ritminde yavaşlamaya yol açan bir antiaritmik kullanmadığı veya kalp pilinin neden olduğu bir ritmi olmadığı sürece, rölatif bradikardi mevcuttur. Bu kriterler göz önüne alındığında, ateşi olan beyin cerrahisi yoğun bakım hastalarındaki rölatif bradikardi, santral ateşi veya ilaç ateşini kuvvetle akla getirir. Rölatif bradikardi 38,8°C'den yüksek ateş derecelerinde daha belirgindir; bu seviyenin altında nabız/sıcaklık açığı tam olarak değerlendirilemeyebilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım hastalarının yaklaşık %10'unda DF ortaya çıkar, bu hastalarda çoklu ilaç kullanımı nedeniyle yaygın tanısal zorluklar görülmektedir. İlaç ateşleri, enfeksiyöz hastalıkları ve çoklu komorbiditeleri olan hastalarda, mevcut hastalığa ek olarak ortaya çıkabilir. Bu hastalarda mevcut hastalığın diğer parametreleri düzelirken ateşin devam etmesi uyarıcı bir bulgudur. Son yıllarda kullanımının artmasıyla birlikte deksmedetomidin ile ilişkili DF daha sıklıkla bildirilmektedir. Bu vaka bildirimlerinin çoğu erişkin hastalar içinden olsa da Thompson ve arkadaşları 7 yaşındaki morbid obez hastada deksmedetomidin ile muhtemel ilişkili ateş vakası bildirmişlerdir. Bu hastada infüzyonun kesilmesiyle birlikte hastanın ateşi 4 saat içinde düşmüş ve diğer muhtemel nedenler dışlanmıştır. Bildirilen bu tek pediatrik vakadaki hastanın kilosunun yüksek oluşu (88,9 kg) dikkat çekmektedir.

Benzer şekilde Kruger ve arkadaşları, kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde deksmedetomidin uygulamasına ikincil olduğu düşünülen ateş gelişen 9 yetişkini tanımladılar. Bu hastalarda deksmedetomidin başlandıktan ortalama 6 saat sonra

hipertermi gelişmiş ve infüzyonun kesilmesinden sonra hızlı bir şekilde başlangıç düzeyine geri dönmüştür. Yine, mikrobiyolojik değerlendirme ve laboratuvar tetkikleri ile bu hastalarda ateşin muhtemel enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz diğer nedenleri dışlanmıştır. Burada önemli bir nokta deksmedetomidin ile ilişkili DF'de rölatif bradikardi, ilacın beklenen bir etkisi olarak bradikardi görülmesi nedeniyle tanısız bir parametre olarak kullanılamaz.

Özetle, ilaç ateşi özellikle hastanede yatan hastalarda akılda tutulması gereken, tanı konulamadığında hastane yatışını ve gereksiz antibiyotik kullanımını arttıran önemli bir durumdur. DF bir dışlama tanısı olmakla birlikte, akla gelmesi durumunda genellikle ilaca bağlı ateşin klinik tanısını koymak için yeterli klinik bulgular vardır. Tanı aynı zamanda "ilişkili ilacın" kesilmesiyle ateşin ve buna eşlik eden laboratuvar anormalliklerinin hızlı bir şekilde düzelmesiyle de kanıtlanabilir.

Tablo I. İlaç ateşinin klinik özellikleri

Değişken	İlaç ateşinin klinik özellikleri
Öykü	<ul style="list-style-type: none"> Bireyler sıklıkla bir veya daha fazla ilaca karşı atopiktir Günlerce veya daha yaygın olarak aylar/yıllarca "duyarılaştırıcı ilacı" kullanan hastalardır.
Fizik muayene	<ul style="list-style-type: none"> Ateş genellikle $>38,8^{\circ}\text{C}$ ($38,8-41,1^{\circ}\text{C}$ nadir değildir) Rölatif bradikardi (Vücut sıcaklığı $>38,8^{\circ}\text{C}$ olduğunda belirgindir) Hasta ateş derecesine göre "uygun olmayan şekilde iyi" görünür. (Aynı zamanda DF olan septik hastalar hariç) Döküntü yoktur. Döküntü, varsa, genellikle ateşin eşlik ettiği ilaç döküntüsünü temsil eder. İlaç döküntüleri genellikle makülopapüler (bazen peteşiyal bileşenli), merkezidir ve avuç içlerini/ayak tabanlarını kapsayabilir.
Laboratuvar testleri	<ul style="list-style-type: none"> Lökositoz (sola kayma ile) Eozinofiller genellikle mevcuttur (eozinofili görülebilir) Yüksek ESR (>100 mm/saat'e ulaşabilir) Hafif derecede yüksek serum transaminazları

*2 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Kaynaklar

1. Cunha BA. Diagnostic significance of relative bradycardia. *Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 6: 633-634.
2. Cunha BA. "Clinical approach to fever in the neurosurgical intensive care unit: Focus on drug fever." *Surg Neurol Int* 2013; 4: S318-322.
3. Delèveaux I, André M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337-340.
4. Faust AC, and Sutton SE. Dexmedetomidine-associated fever in the intensive care unit. *Ther Adv in Drug Saf* 2015; 6: 234-237.
5. Gans MD, Tejera DS, and Jerschow E. Evaluating drug fever to beta-lactam antibiotics. *Ann of Allergy Asthma & Immunol* 2020; 124: 401-403.
6. Krüger, BD, Kurmann J, Corti N, Spahn DR, Bettex D, Rudger A. Dexmedetomidine-associated hyperthermia: a series of 9 cases and a review of the literature. *Anesth Analg* 2017; 6: 1898-1906.
7. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011; 9:107.
8. Thompson, RZ, McDonald L, Ziemba K, Tobias JD, Stewart CA. Dexmedetomidine-associated fever in a critically ill obese child. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018; 23.6: 486.
9. Vodovar D, LeBeller C, Megarbane B, Lillo-Le-Louet A, Hanslik T. Drug fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2012; 35: 759-767.
10. Yaita K, Sakai Y, Masunaga K, Watanabe H. A retrospective analysis of drug fever diagnosed during infectious disease consultation. *Intern Med* 2016; 55: 605-608.
11. Yılmaz M, Yaşar C, Aydın S, Derin O, Ceylan B, Mert A. Rifampicin-induced fever in a patient with brucellosis: A case report. *Drug Saf Case Rep* 2018; 5: 1-4.

Santral Ateş

Central Fever

Dr. Ömür Babayiğit*, Dr. Göknur Haliloğlu**

* Uzman Doktor, Çocuk Nörolojisi Uzmanı, Zonguldak Kadın Doğum Çocuk Hastalıkları Hastanesi

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı

ÖZET

Bu makale, merkezi sinir sistemi (SSS) hastalıkları ile ilişkili termoregülatuar bozukluklar ve santral ateş konusunu detaylı bir şekilde ele almaktadır. Özellikle enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler dışlandığında, santral kaynaklı termoregülasyon bozukluklarının dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Santral sinir sistemi hasarına bağlı olarak gelişen hipertermi durumunun özellikle beyin dokusu üzerinde ciddi olumsuz etkileri olabileceği belirtilmekte, bu nedenle uygun tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanmasının önemi vurgulanmaktadır. İnsan vücudunun sıcaklık düzenleme mekanizması, termoregülasyon merkezi, termoreseptörler ve termosensörler ile termoregülatuar sistem efektörleri gibi çeşitli bileşenler tarafından kontrol edilmektedir. Termoregülasyon merkezi, vücut sıcaklığını düzenleyerek iç dengeyi sağlamaktadır. Ancak santral sinir sistemi hasarlarında bu mekanizma bozulabilir ve santral ateş gibi durumlar ortaya çıkabilir. Subaraknoid kanama, beyin travması, iskemik inme ve SSS'nin proliferatif hastalıkları, santral termoregülasyon bozukluğuna en sık neden olan durumlar arasında yer almaktadır. Santral ateşin tedavisinde, antipiretik kullanımı ve farmakolojik olmayan yöntemlerin kombinasyonu önerilmektedir. Ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmaların azlığı ve tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeniyle tedavi etkinlikleri kesin olarak tartışılmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Santral ateş, santral sinir sistemi, termoregülasyon.

ABSTRACT

This article discusses thermoregulatory disorders associated with central nervous system (CNS) diseases and central fever in detail. It emphasizes that when infectious and non-infectious causes are excluded, central thermoregulatory dysfunctions should be carefully considered. The importance of appropriate diagnosis and treatment is highlighted, especially since hyperthermia resulting from CNS damage can have serious negative effects on brain tissue. The human body's temperature regulation mechanism is controlled by various components, including the thermoregulation center, thermoreceptors, thermosensors, and thermoregulatory system effectors. The thermoregulation center maintains internal balance by regulating body temperature. However, in cases of CNS damage, this mechanism can become impaired, leading to conditions such as central fever. Subarachnoid hemorrhage, traumatic brain injury, ischemic stroke, and proliferative diseases of the CNS are among the most common causes of central thermoregulatory dysfunction. In the treatment of central

fever, a combination of antipyretic use and non-pharmacological methods is recommended. However, due to the lack of randomized controlled trials and the variability in treatment approaches, the effectiveness of these treatments cannot be definitively discussed.

Key words: *Central fever, central nervous system, thermoregulation.*

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler dışlandıktan sonra, özellikle santral sinir sistemi (SSS) hastalığı olan hastalarda santral kaynaklı termoregülatör bozukluklar akla gelmelidir. Uygun tanı ve tedavi ile hiperterminin özellikle SSS’de oluşturacağı olumsuz etkilerden korunulması ve uygun olmayan tedavilerin yan etkileri de engellenebilir.

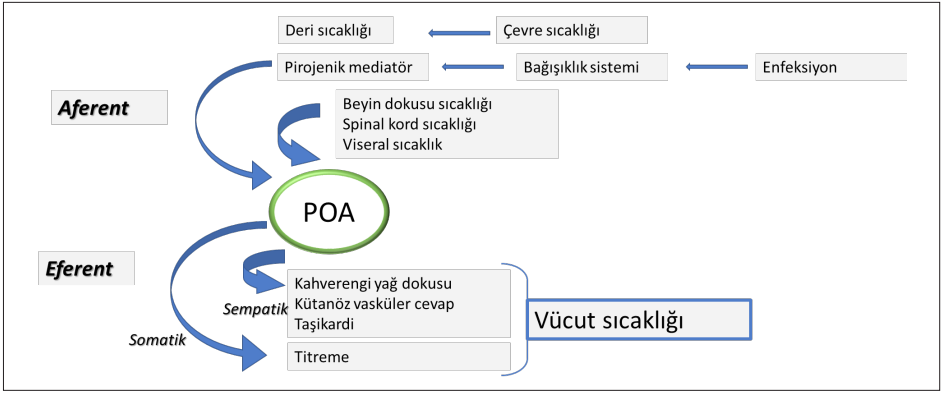
Patogenez

İnsanlar endotermik organizmalardır ve çevresel sıcaklık değişikliklerine rağmen kor vücut sıcaklıklarını görece olarak sabit tutarlar. Termal homeostaz etkin termoregülasyon mekanizmaları ile sağlanır. Bu denge, vücut içerisinde oluşturulan ısı (kimyasal termoregülasyon) ve çevre (fiziksel termoregülasyon) arasında düzenlenir. Termoregülasyon merkezi, termoreseptörler, termosensörler ve termoregülatuar sistem efektörleri, termoregülatuar sistem bileşenlerini oluşturur (Şekil 1).

Duyusal aferentler; periferik termosensörler çoğunlukla deride, bunun yanı sıra, kas, üst solunum yolu ve venlerin duvarlarında bulunur. Ayrıca SSS’de anterior hipotalamus, servikal spinal kanalda termosensörler bulunmaktadır. Termoregülatör efektörler, fiziksel (kardiyovasküler sistem ve ter bezleri) efektörler, kimyasal (iskelet kasları, karaciğer, yağ dokusu) efektörlerinden oluşur. Bu sistemler arasında etkileşim beyindeki ‘termoregülatuar merkez’ tarafından sağlanır. Termoregülasyon merkezi çevre sıcaklığını derideki termoreseptörlerden, viseral sıcaklığı abdominal boşluktaki termosensör liflerden, santral sıcaklığı beyin ve spinal korddaki termosensitif nöronlardan aferent nöronal yolak ile alır.

Enfeksiyon durumunda immün sinyaller beyinde lokal olarak pirojenik mediatörlerin üretimini, dolayısıyla termoregülatuar merkezin uyarımını sağlar. Periferik ve santral vücut sıcaklıkları, immün sinyaller, diğer homeostatik parametreler termoregülasyon merkezi tarafından alınıp birleştirilir, merkez tarafından uygun emirler efektör nöronal ve nöroendokrin yolaklar aracılığıyla efektörlere iletilir. İnsan dahil çoğu memelide termoregülasyon merkezi hipotalamus rostral ucunda bulunan preoptik alanda (POA) lokalize olmuştur. Termoregülasyon merkezi termoregülatuar ayar noktasına (set-point) karar verir, kor vücut sıcaklığındaki anormal değişiklik özgün reseptörler tarafından algılanır ve hipotalamusa iletilir. Hipotalamus ayar noktasına dönmek için gerekli uyarıları efektörlere iletir. Kor vücut sıcaklığında yükseklik termoregülatuar ayar noktasında değişiklik nedeniyle, termoregülasyon mekanizmalarının yetersiz kaldığı kontrolsüz ısı üretimi nedeniyle (malign hipertermi) veya termoregülasyon merkezi hasarı nedeniyle olabilir. Ateş termoregülasyonun sağlam olduğu durumda ayar noktasında yükselme olması durumudur. Ayar noktasında yükselme endojen pirojenlerin hipotalamusa etkilemesi nedeniyle olur. Ekzojen pirojenler (patojenik virüs ve bakteri parçacıkları) lökositleri, monositleri, makrofajları, lenfoid hücreleri

etkileyerek endojen pirojenlerin (interlökin 1alfa, 1 ve 6 beta, alfa ve gamma interferonlar) salınımına ve hipotalamusa etki ederek hipotalamus tarafından enflamatuvar nöromediatörlerin (başlıca prostoglandinler) üretimine neden olur. Prostoglandinlerin termoregülasyon merkezine etki ederek 'ayar noktasının' dolayısıyla vücut sıcaklığının yükselmesi ile sonuçlanır. Hayvan deneylerinde hipotalamusa IL-1 veya IL-6 uygulanması sonucu sıcak termosensörlerinin uyarı sıklığının azaldığı ve soğuk termosensörlerinin uyarı sıklığının arttığı görülmüştür. Buna ikincil ısı kaybını engelleyen mekanizmalar (yüzeyel damarlarda vazokonstriksiyon) ve ısı üretimini sağlayan mekanizmalar (titreme vb.) aktive olur. Ekzojen pirojenlerin ortadan kalkması sonrası ayar noktası normal aralığa gelir. Isı kabını sağlayan mekanizmalar (terleme, vazodilatasyon) aktive olarak, vücut sıcaklığı normal aralığa getirilir.



Şekil 1. Termoregülatuar sistem (POA: Pre-optik alan)

Santral Ateş ile İlişkili Klinik Durumlar: Tanım ve Yaklaşımlar

Ateş kritik hastalarda görece olarak daha sık görülmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların %70'inde yatışları sırasında ateş saptandığı, bunların yaklaşık %50'sinde ateşin enfeksiyonlara ikincil olduğu belirtilmektedir. Enfeksiyöz olan ve olmayan nedenler dışlandıktan sonra termaregülatuar merkez hastalıkları düşünülmelidir. Nörojenik ya da santral ateş ifadesi uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu tanım ilk olarak anterior hipotalamus hasarı olan kedilerde tanımlanmış, insanlarda ise 'santral kaynaklı ateş' tanısı ilk olarak beyin cerrahisi sonrası kor vücut sıcaklığı ani olarak yükselen bir hastada kullanılmıştır. Termoregülasyon sisteminin bozulması durumunda termoregülatuar hastalıklar ortaya çıkar. Termoregülasyonun santral kontrolünün bozulmasına ikincil gelişen bu hipertermi durumuna 'beyin ateşi' tanımı da literatürde kullanılmıştır. SSS etkilenen hastalarda nadir olan ama tanımlanan bir diğer bulgu poikilotermidir. Kor vücut sıcaklığının çevresel sıcaklık durumuna bağlı olduğu bu durumda hastalar hipertermi geliştirebilir. Santral termoregülasyon bozukluğuna en sık neden olan durumlar; subaraknoid kanama (SAK), beyin travması, iskemik inme ve SSS'nin proliferatif hastalıklarıdır. Subaraknoid kanama geçiren hastaların %70'inde ateş görülmekte, erken başlaması santral patolojiye işaret etmektedir. İlk 10 gün içerisinde başlayan uzamış ve tedaviye dirençli ateş SAK

hastalarında kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kafa travması olan hastalarda bradikardi ve hipohidrozise, günlük kor vücut ısısı değişkenliğinin haftalar veya aylar boyunca kaybolması eklenebilir. Literatürde kafa travmasına eşlik eden santral ateş sıklığı %5-37 arasında değişmektedir. Difüz aksonal hasar, beyin ödemi, hiperglisemi, lökositoz ve hipotansiyonu olan kritik hastalarda santral ateş daha sık görülmektedir. Santral ateşin, kafa travması sırasında hipotalamusa doğrudan hasarı, akut faz reaktanları ve interlökinlerin ön hipotalamus bölgesinde sıcaklığa duyarlı nöronlar üzerine etkisi üzerinde durulmaktadır. Kafa travmalarında, sitokine bağımlı mekanizmaların tümünde glukokortikoid ve aldosteron düzeylerinde artış, titreme prognozu kötü yönde etkileyebilir. BOS içerisinde kan olması hipotalamusta termoregüle edilebilir merkezi etkileyerek santral ateşe neden olabilir. Epilepsi santral ateş tanımlanan diğer kronik nörolojik hastalıklardan birisidir [12, 13]. İnme hastalarında ateş sıklıkla enfeksiyöz nedenlere bağlıdır. İnme hastalarında ateşin erken ortaya çıkması, antipiretik tedavilere yanıt alınamaması santral ateş düşündürülebilir. SSS lenfoproliferatif hastalıkları konusunda ayrıntılı çalışmalar bulunmamakla beraber, sellar, diensefalik ve intraventriküler tümörlerde santral ateş tanımlanmıştır.

Tanısal Değerlendirme

Santral ateş bir dışlama tanısıdır. Nörolojik bozukluğu olan hastalarda ateş etiyojisini araştırırken en önemli konu enfeksiyöz nedenleri dışlayabilmektir. Sepsis ve sistemik enflamatuvar cevap açısından laboratuvar ve mikrobiyolojik incelemeler yapılmalı, enfeksiyon hastalıkları açısından gerekli konsültasyonlar istenmeli, gerek görülür ve kontraendikasyon yok ise beyin omurilik sıvısı incelemesi yapılmalıdır. Eğer enfeksiyon riski yüksek ve hastanın genel durumu stabil değil ise antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Hastanın öyküsü ateşe neden olduğu bilinen ilaç uygulamaları açısından değerlendirilmelidir. Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında venöz tromboz ve kolisitit akılda tutulmalıdır. Santral ateşin temel özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur. Ateşin SSS hasarından sonra üç gün içerisinde başlaması, antipiretik tedaviye dirençli olması, günler ve haftalar boyu devam etmesi santral ateş tanısını desteklemektedir. İntraventriküler kanama, diffüz aksonal hasar, frontal lob hasarı durumlarında santral ateş olasılığı daha yüksektir.

Tablo 1. Santral ateşin temel özellikleri⁵

Termoregülasyon merkezinin etkilenmesine neden olan bir durum sonucu oluşur.
Ateşe yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konur.
En sık ciddi beyin hasarında görülür.
Ağır beyin hasarı olan hastaların %5-50’sinde görülür.
SSS hasarı sonrası sıklıkla ilk üç gün içerisinde başlar.
Vücut sıcaklığı enfeksiyon ile ilişkili olan durumlara göre daha yüksektir.
Antipiretik tedaviye dirençlidir.
Günlerce veya haftalarca sürebilir.

SSS: santral sinir sistemi

Tedavi Yaklaşımı

Vücut sıcaklığında artışın serebral metabolizma üzerindeki olumsuz etkileri, enerji metabolizması son ürünlerinde CO₂ dahil artış, oksijen kullanımında artma, asidoz, glutamik asit düzeyinde artış ve buna ikincil bazı aminoasitlerin toksik düzeylere ulaşması, nitrik oksit aracılıklı oksidatif hasarda artma, serebral kan akımında artma sonucu intrakraniyal basınç artışı, kalsiyum ve voltaj bağımlı potasyum kanalları gibi iyon kanallarında bozukluklar ve endotelial hücre hasarı sonucu serum proteinlerinin kan beyin bariyerini geçerek serebral ödeme neden olması sayılabilir. Hipertermi özellikle etkilenen beyinde sitokinler ve vasküler geçirgenlikte artmaya neden olarak, sekonder aksonal hasar ve intrakraniyal basınç artışına neden olabilir. Tüm bu olumsuz etkiler dikkate alındığında, antipiretik kullanımı ve farmakolojik olmayan yöntemler ile tedavi gündeme gelmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, temel yaklaşım kuralları 'Uluslararası Hipertermi Yönetimi Uzlaş Raporları' eşliğinde yürütülmektedir. Tedavi algoritmalarında hasta yönetimi etiolojiden bağımsız olarak tartışılmaktadır. Farklı uzmanlık alanlarının yaklaşımları arasındaki değişiklikler Avrupa İnme Organizasyonu, Amerikan Kalp Biliği ve Amerikan İnme Birliği uzlaş raporlarına da yansımıştır. Genel yaklaşım olarak, yeterli veri bulunmamakla birlikte, akut evrede vücut sıcaklığı yüksekliğine müdahale edilmesi önerilmiştir. Hedeflenmiş normotermi, sistemik vücut sıcaklığının düzenlenmesi ve değişen derecelerde hipotermi'nin birlikte uygulanması olarak tanımlanabilir. Akut beyin hasarı olan çocuklarda bu uygulama bulunmakla birlikte, pediatrik nöroyoğun bakım ünitelerinde bu uygulama ile ilgili henüz cevaplanmamış sorular da bulunmaktadır. Farklı deneysel çalışmalarda nöroprotektif beyin hasarı modelleri kullanılarak çalışılmış, çocukluk yaş grubunda da yenidoğan döneminde hipoksik iskemik ensefalopati, kardiyak arrest sonrası ensefalopati, travmatik beyin hasarı konularında randomize çalışmalar yoğunlaşmış, kısıtlı fayda gösterilmiştir.

Sonuç olarak, özellikle ağır beyin travması sonrasında yoğun bakım koşullarında izlenen çocuklarda, vücut sıcaklığının monitörizasyonu ve nöronal hasarı en aza indirmek için vücut sıcaklığındaki dalgalanmaların önlenmesi önemlidir. Santral ateş tanı kriterlerinin ve biyobelirteçlerin tanımlanmamış olması, uzlaş raporlarında tutarlılık olmaması, bu konuda randomize kontrollü çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle tedavi etkinlikleri ve prognozun deneysel çalışmalar ötesinde kesin olarak tartışılması mümkün olmamaktadır.

Kaynaklar

1. Nield LS, Kamat D. Fever. In Nelson textbook of pediatrics (Edition 21.). Philadelphia, PA: Editör: Kliegman, R. Ch 201, sayfa 5642-5651, Elsevier, 2020.
2. Nijman, R.G.; Vergouwe, Y.; Thompson, M.; van Veen, M.; vanMeurs, A.H.J.; van der Lei, J.; Steyerberg, E.W.; Moll, H.A.; Oostenbrink, R. Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: Diagnostic study. *BMJ* 2013, 346, f1706.
3. Hocker SE, Tian L, Li G, et al. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1499-1504.
4. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 301: R1207-28.
5. Zawadzka M, Szmuda M, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Thermoregulation disorders of central origin - how to diagnose and treat. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017; 49: 227-234.
6. Honig A, Michael S, Eliahou R, et al. Central fever in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: predicting factors and impact on outcome. *BMC Neurol* 2015; 15: 6.
7. Erickson TC. Neurogenic hyperthermia (a clinical syndrome and its treatment). *Brain* 1939; 62(2): 172-190.
8. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 448-454.
9. Otawara Y, Ogasawara K, Yukawa H, et al. Brain and systemic temperature in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2003; 60: 159-164.
10. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, et al. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis* 2003; 12-: 163-173.
11. Young AB, Ott LG, Beard D, et al. The acute-phase response of the brain-injured patient. *J Neurosurg* 1988; 69: 375-380.
12. Chaouki S, Boujraf S, Atmani S, et al. Gelastic seizures and fever originating from a parietal cortical dysplasia. *J Pediatr Neurosci* 2013; 8: 70-72.
13. Nicita F, Garone G, Papetti L, et al. Myoclonic status and central fever in Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy. *J Neurogenet* 2015; 29: 178-182.
14. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med* 2017; 32: 124-129.
15. Clar HE. Clinical and morphological studies of pituitary and diencephalic space-occupying lesions before and after operation, with special reference to temperature regulation. *Acta Neurochir (Wien)* 1979; 50(3-4): 153-199.
16. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 840-855.
17. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35-: 93-112.
18. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012; 43: 1711-1737.
19. Benedetti GM, Silverstein FS. Targeted temperature management in pediatric neurocritical care. *Pediatr Neurol* 2018; 88: 12-24.

Malign Hipertermi

Malignant Hyperthermia

Dr. Betül Seda Güzelhan*, Dr. Ali Bülent Cengiz**

*Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

ÖZET

Malign hipertermi (MH), genellikle uçucu anestezi ajanları ve depolarizan kas gevşetici süksinilkolin tarafından tetiklenen, nadir ancak yaşamı tehdit eden bir hipermetabolik durumdur. Bu durum, iskelet kasında aşırı kalsiyum salınımı ile tetiklenen kontrolsüz bir metabolik aktiviteye yol açar. Bu aşırı kalsiyum salınımı, hücresel oksijen tüketiminde artış, hiperkarbi, vücut sıcaklığında yükselme, asidoz, rabdomiyoliz ve ölümcül organ hasarlarına neden olabilir. MH, otozomal dominant kalıtımla geçer ve en yaygın mutasyonlar ryanodin reseptörünü (RYR1) ve kalsiyum kanalı alt birimi CACNA1S geninde bulunur. Vakaların çoğunda bu mutasyonlar, tetikleyici ajanlara maruz kalındığında kalsiyum homeostazının bozulmasına yol açar ve sürekli kas kasılması ve hipermetabolik durum meydana gelir. Klinik bulgular genellikle anestezi esnasında veya sonrasında başlar ve hızlıca ilerleyebilir. Başlıca erken belirtiler arasında hiperkarbi (CO_2 retansiyonu), taşikardi, kas sertliği ve hızlı vücut sıcaklığı artışı bulunur. Tanı konulmaz ve tedavi edilmezse ölümcül olabilir. Tanıda gecikme organ fonksiyon bozukluğu ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gibi komplikasyonlara yol açabilir. Tedavide esas olan, tetikleyici ajanların derhal kesilmesi ve özel olarak MH tedavisi için geliştirilen dantrolenin uygulanmasıdır. Dantrolen, iskelet kasında kalsiyum salınımını engelleyerek süreci durdurur. Tanıda altın standart, kas biyopsisi ile yapılan *in vitro* kontraktür testi (IVCT) ve genetik testlerdir. Ancak, bu testler genellikle invazif, pahalı ve her yerde mevcut olmadığından, genetik tarama yöntemleri giderek yaygınlaşmaktadır. Dantrolen tedavisiyle birlikte MH'nin mortalitesi %70-80'lerden %4-5'e düşmüştür. MH'nin yönetiminde hızlı müdahale ve yoğun bakım takibi kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Malign hipertermi, uçucu anestezi ajanları, süksinilkolin, dantrolen.

ABSTRACT

Malignant hyperthermia (MH) is a rare but life-threatening hypermetabolic condition usually triggered by volatile anesthetic agents and the depolarizing muscle relaxant succinylcholine. This condition leads to uncontrolled metabolic activity triggered by excessive calcium release in skeletal muscles. The increased calcium release results in elevated cellular oxygen consumption, hypercarbia, increased body temperature, acidosis, rhabdomyolysis, and fatal organ damage. MH is inherited in an autosomal dominant manner, with the most common mutations found in the ryanodine receptor (RYR1) and calcium channel subunit CACNA1S genes. These mutations cause disrupted calcium homeostasis and continuous muscle contraction and hypermetabolic activity when exposed to triggering agents. Clinical signs usually begin during or after anesthesia and can progress rapidly. Key early symptoms include hypercarbia (CO_2 retention), tachycardia, muscle rigidity, and rapid body temperature rise. If

undiagnosed and untreated, MH can be fatal. Delayed diagnosis can lead to complications such as organ dysfunction and disseminated intravascular coagulation (DIC). Treatment primarily involves the immediate discontinuation of triggering agents and the administration of dantrolene, a drug specifically designed to treat MH by inhibiting calcium release in skeletal muscles. The gold standard for diagnosis is the in vitro contracture test (IVCT) with muscle biopsy and genetic testing. However, due to the invasiveness, cost, and limited availability of these tests, genetic screening methods are becoming increasingly common. With dantrolene treatment, the mortality rate of MH has decreased from 70-80% to 4-5%. Rapid intervention and intensive care monitoring are critical in the management of MH.

Key words: *Malignant hyperthermia, volatile anesthetic agents, succinylcholine, dantrolene.*

Malign hipertermi (MH) nadir görülen, ancak tanınmaz ve tedavi edilmezse ölümcül sonuçları olabilen, uçucu anestetik ajanlar, depolarizan kas gevşetici süksinil kolin ve nadiren şiddetli egzersiz ve aşırı sıcakla tetiklenebilen bir hipermetabolik durumdur. İlk olarak 1960 yılında tanımlanmış ve sonraki 10 yılda mortalitesi %70-80 olarak belirlenmiştir. Gerçek insidansı bilinmemektedir; literatürde farklı kaynaklarda 100.000 genel anestezi işlemde 0,5-2 sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir.

MH yatkınlığı otozomal dominant olarak kalıttır. Vakaların büyük çoğunluğunda sorumlu mutasyon ryanodin reseptörünü (RYR1) kodlayan gen bölgesindedir, bu reseptörle yakından ilişkili dihidropiridin (DHP) reseptörünü kodlayan *CACNA1S* ise etkilenen diğer gen bölgelerindedir.

MH'de sorun iskelet kaslarında gerçekleşen sarkoplazmik retikulumdan aşırı Ca^{2+} salınımının tetiklediği kontrolsüz metabolik aktivitedir. Bu hipermetabolik durum oksijen tüketiminde artış, hipoksemi, karbondioksit üretiminde artış, hiperkarbi, vücut sıcaklığında artış, asidoz, rabdomiyoliz, renal hasarlanma, dolaşım kollapsı, diseminine intravasküler koagülasyon ile neticelenir. Dantrolen hastalığa özgül tek tedavidir. Dantrolenin bulunmasıyla daha önce %70-80 olan hastalık mortalitesi günümüzde %4-5'e inmiştir. Destek tedavi dantrolene ek olarak uygulanmalıdır.

Epidemiyoloji

MH etnik köken gözetmeksizin tüm dünyada görülebilmektedir. İnsidansının 1:10.000 ila 1:150.000 arasında olduğu düşünülmektedir. Ancak tanının doğrulanmasındaki zorluk, şüphelenilen her olayın rapor edilmiş olabilmesi, genel anestezi altında yapılan her işlemin kaydedilmeme olasılığı nedeniyle gerçek insidansı bilinmemektedir. Süksinil kolin kullanımının giderek terk edilmesi ile birlikte insidansın azaldığı bilinmektedir.

Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekte ve çocuklarda da yetişkinlerden daha sık görülmektedir. Cinsiyet ve yaş dağılımındaki farkın kaynağı bilinmemektedir. Bir yaştan altındaki bebeklerde cinsiyet dağılımı eşit görülmektedir.

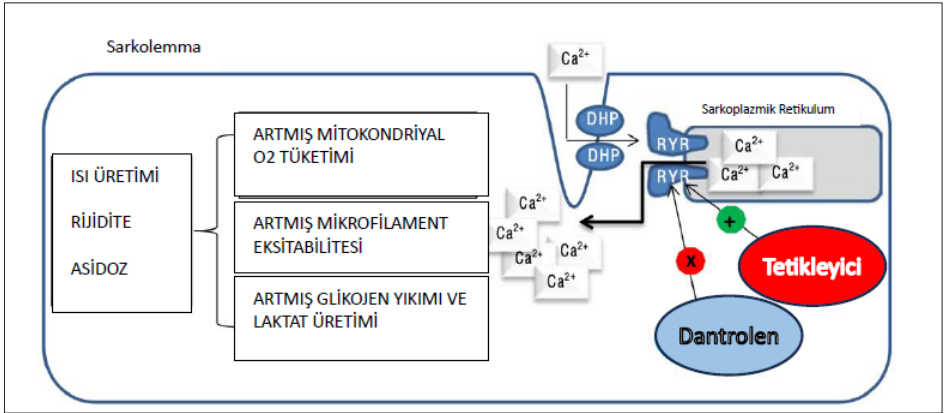
MH yatkınlığı (*MH susceptibility*, MHS) prevalansı çok daha yüksektir, buna sebep olarak yatkınlığa sahip olan bazı kişilerin hiç anesteziye maruz kalmaması gösterilebilir. Gerçek MHS prevalansı bilinmemekle birlikte, uzmanlar yaklaşık olarak 1:2.000 sıklıkta olduğuna inanmaktadır. Ayrıca MH'nin değişken penetrans göstermekte olduğu ve yatkınlığa sahip kişilerin tetikleyici ajanlara maruz kaldığında MH görülmebileceği

de bilinmektedir. Bu durumlar genetik yatkınlık prevalansı ile MH insidansı arasındaki farkı açıklayabilir.

Patofizyoloji

MH'deki anormal hücresel reaksiyonlara geçmeden önce normal kas uyarılma-kasılma fizyolojisi hatırlanmalıdır.

İskelet kasında depolarizasyon transvers tübüller aracılığıyla tüm kasa yayılır. T tübüllerin ekstraselüler yüzündeki dihidropiridin reseptörleri (DHP) bu uyarı ile aktive olur ve hücre içinde, sarkoplazmik membran yüzeyinde bulunan ryanodin reseptörlerini (RYR) aktive eder. RYR'nin görevi sarkoplazmik retikulumda (SR) depolanan kalsiyumun (Ca^{2+}) intraselüler alana akışına izin vermektir. Ca^{2+} troponinle bir araya gelir, aktin ve miyozine bağlanır, bu olaylar kasın kasılması ile sonuçlanır. Ca^{2+} sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz (SERCA) aracılığı ile enerji harcanarak SR'ye geri alınır, böylelikle kas gevşer.



Şekil 1. İskelet kasında malign hipertermi oluşumunun şeması. RYR, ryanodin reseptörü; DHP, dihidropiridin reseptörü. (*2 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

MH durumunda neden hipermetabolik olayların tetiklendiğine yönelik *in vitro* ve *in vivo* hücre ve fare çalışmaları yapılmıştır. Anahtar rolü genetik mutasyonların sonucunda yapısı bozulan ve tetikleyicilere maruz kalındığında açık kalış süresinin uzayan ryanodin reseptörü ve bozulan Ca^{2+} homeostazının oynadığı anlaşılmıştır. Tetikleyici ajanların anormal reseptörle nasıl bir etkileşime girdiğine yönelik özgül mekanizmalar ise henüz aydınlatılamamıştır.

MH durumunda RYR sürekli olarak açık kalır. Ca^{2+} SERCA aracılığıyla SR'ye geri alınmaya çalışılsa da durum kontrol edilemez ve Ca^{2+} homeostazı bozulur. Sarkoplazmadaki aşırı Ca^{2+} kas kasılmasının sürekli hale gelmesine yol açar. Artmış enerji ihtiyacı nedeniyle aerobik ve anaerobik metabolizma tetiklenir.

Fazla kalsiyum mitokondri için tetikleyicidir, aerobik enerji yolağının aktivasyonu ile oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar, hipoksemi, hiperkarbi, respiratuvar asidoz gelişir ve serbest oksijen radikalleri oluşur. Kalsiyum glikojen metabolizması için dekofaktördür, anaerobik enerji yolağının aktivasyonu ile glikojenden elde edilen glukoz laktata çevrilir. Böylece asidozun metabolik komponenti ortaya çıkar. Hipoksemi diğer dokularda da enerji üretiminin anaerobik yollara kaymasına ve laktatın artışına yol açar. Başlangıçta respiratuvar asidoz belirginken ilerleyen aşamalarda metabolik asidoz belirginleşir ve baz açığı negatife kayar.

Salınan kalsiyumun SR'ye alınması için harcanan ATP yerine koyulamaz hale gelir, hücre içi enerji kaynaklarının tükenmesi sarkolemanın bütünlüğü için gerekli enerjinin kalmaması ile sonuçlanır. Sarkolema bütünlüğünün bozulması ile hücre içindeki potasyum, kreatinin kinaz (CK) ve miyoglobin hücre dışına ve kana geçmeye başlar.

Klinik Değerlendirme

Başlangıçtaki klinik özellikler, tetikleyici ilaçlar tarafından salınan sitoplazmik kalsiyum artışını telafi eden iskelet kası hücrelerindeki homeostatik mekanizmalardan kaynaklanır. Bu homeostatik mekanizmalar, enerjiye bağımlı ATP-azları içerir ve ATP üretimini sürdürmek amacıyla ara metabolizmanın artmasına neden olur. Yüksek metabolizma hızı nedeniyle oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar, bu da sempatik sinir sistemi uyarımına neden olur. Artan sempatik aktivitenin en belirgin bulgusu sinüs taşikardisidir.

Artan soluk sonu karbondioksit (*end tidal CO₂*, ETCO₂) konsantrasyonu yaklaşan MH'nin erken uyarı işareti olabilir ve açıklanamayan taşikardi, kas sertliği, asidoz ve hiperkalemi fulminan MH'nin diğer önemli işaretleridir. Başlangıç klinik özellikleri, yüksek ETCO₂ ve ardından hızla 38,8°C'yi aşan vücut sıcaklığı olabilir.

MH'nin klinik bulguları büyük ölçüde değişkendir. Masseter spazmı, taşikardi, hiperkarbiden şiddetli rabdomyoliz, miyoglobüri, kardiyak aritmiler (ventriküler taşikardi, fibrilasyon), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), akut böbrek ve dolaşım yetmezliğine sahip fulminan MH krizine kadar değişir.

Larach ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1987'den 2006'ya kadar Amerika Birleşik Devletleri Malign Hipertermi Birliğine (MHAUS) bildirilen 255 MH vakası analiz edilmiş ve ilk ortaya çıkan klinik bulguların hiperkarbi (%38), sinüs taşikardisi (%31) veya masseter spazmı (%20,8) olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da buna benzer şekilde hiperkarbi ve sinüs taşikardisi MH'de en sık görülen bulgular olarak rapor edilmiştir.

Nelson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 yaş altındaki hastaların kas rijiditesi ve şiddetli metabolik asidoz geliştirme olasılıklarının daha yüksek olduğu, daha büyük çocukların ise daha yüksek vücut sıcaklığı ve daha yüksek potasyum seviyesi ile bulgu verdiği gösterilmiştir.

Santral venöz O₂ satürasyonu (SvO₂) takibi yapılabilen hastalarda (veya miks venöz O₂ satürasyonu, mvSO₂) SvO₂ düşüşü dokularda O₂ kullanımının arttığını gösteren ve hipermetabolizma durumunu yansıtan erken ve önemli bir bulgudur.

MH reaksiyonlarının zamanlaması oldukça değişkendir. Reaksiyon tetikleyici ajanlara maruz kaldıktan sonra dakikalar içinde belirginleşebilir veya ilaç uygulandıktan birkaç saat sonra, hatta post operatif dönemde başlayabilir. Bir reaksiyon başladıktan sonra ilerlemesi de değişkendir. Ancak tetikleyici ajanların uygulanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan reaksiyonlarda ilerleyiş daha hızlı olma eğilimindedir. Dikkat edilecek bir nokta; postoperatif dönemde prezente olan MH olgularında vücut sıcaklığında artışın beraberinde artmış metabolizmanın bulgularının aranması gerektirir. İzole vücut sıcaklığı artışının MH kaynaklı olması düşük bir olasılıktır.

Artmış metabolizma ve kasların sürekli kasılması sonucunda ısı üretimi artar, vücut sıcaklığında artış meydana gelir. Hipertermi MH'de önemli bir bulgu olmakla birlikte genellikle geç bir bulgudur ve bazı durumlarda görülmeyebilir. Vücut sıcaklığındaki hızlı artış daha özgüldür. Dakikalar içinde artan vücut sıcaklığı anestezi uygulaması sırasında dikkat çekmelidir. MH rehberleri, genel anestezi uygulanacak 30 dakikadan uzun sürecek her işlemde vücut kor sıcaklık takibini önermektedir. Tanıda gecikme ve 39°C'den yüksek vücut kor sıcaklığının organ fonksiyon bozukluğu ve DİK kaynaklı morbidite riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu sınır bazı kaynaklarda 41°C olarak belirtilmektedir. DİK gelişimi kötü prognostik faktördür.

Kas rijiditesi hastaların %50-80'inde görülür ve MH'de önemli, özgül bir bulgudur. Rabdomiyoliz ise geç ortaya çıkan bir bulgudur, rabdomiyoliz nedeniyle sarkoplazmadaki katyonlar ve büyük moleküller kana geçer; hiperkalemi, kreatinemi ve miyoglobini görülür. Miyoglobinin renal tübüller üzerindeki toksik etkisi nedeniyle akut böbrek hasarı ortaya çıkar. Masif rabdomiyoliz durumunda kompartman sendromu olasılığına yol açan kas şişmesi görülebilir.

Sepsis, feokromositoma, nöroleptik malign sendrom, serotonin sendromu ve tiroid fırtınası gibi durumlar MH paternine benzeyebilir ve yalnızca klinik ile ayırt edilmesi zor olabilir.

Tanı

Malign hipertermi yatkınlığı olan (MHS) bireyleri teşhis etmek için altın standart yöntem biyopsi yapılan kasın kademeli konsantrasyonlarda kafein ve anestezik halotana karşı kontraktür tepkisinin *in vitro* ölçümüdür. Bu testin halihazırda iki protokolü kullanılmaktadır; biri MHAUS tarafından oluşturulan kafein/halotan kontraktür testi (CHCT), diğeri ise Avrupa Malign Hipertermi Grubu (EMHG) tarafından oluşturulan *in vitro* kontraktür testidir (IVCT). IVCT uygulandığında; MHS_h, MSH_h, MHS_c ve MHN olmak üzere dört laboratuvar tanı grubu verir. Hem halotana hem de kafeine pozitif yanıt veren hastalar MHS_h olarak sınıflandırılır, hem halotan hem de kafeine normal yanıt veren hastalar MHN (MH normal) olarak sınıflandırılır, yalnızca halotana pozitif yanıt veren hastalar MSH_h olarak sınıflandırılır ve yalnızca kafeine pozitif yanıt veren hastalar MHS_c olarak sınıflandırılır. CHCT ve IVCT arasındaki farklar halotan ve kafein konsantrasyonunu, kas lifi demetlerinin sayısını, maruz kalma süresini ve pozitif yanıtın eşiklerini içerir. IVCT'de %99 duyarlılık ve %93,6 özgüllük rapor edilirken, CHCT'de %97 duyarlılık ve %78 özgüllük rapor edilmiştir. Bu iki protokolün benzer tanılara ulaşabildiği gösterilmiştir.

MHS IVCT sınıflandırmasının herhangi bir alt tipine sahip tüm hastaların, anestezi altında malign hipertermi gelişme riski altında olduğu düşünülmelidir. Laboratuvar MHN tanısı, hastanın malign hipertermi geliştirme riskinin yüksek olmadığına iyi bir kanıttır. Test sonucu ile MHN olarak gruplanan bir birey, MH riskini gelecek nesile aktaramaz.

MHS tanısı için altın standart olarak kabul edilmelerine rağmen, CHCT ve IVCT invaziftir, pahalıdır, birkaç uzmanlaşmış merkezle sınırlıdır ve kas biyopsisi örneği almak için anestezi altında cerrahi bir işleme ihtiyaç duyar. Üstelik IVCT için gerekli kas biyopsisi ancak 4 yaşın üzerinde alınabilmektedir ve test için kilo sınırı da vardır. Tüm bu nedenlerden ötürü alternatif tanı yöntemleri üzerine yoğunlaşmıştır. Günümüzde moleküler çalışmaların artması ile genetik yöntemler önem kazanmaktadır. Eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesini sağlayan proteinleri kodlayan RYR1, CACNA1S (DHPR kodlayan gen) ve STAC3 genlerindeki mutasyonlar MH ile ilişkili bulunmuştur.

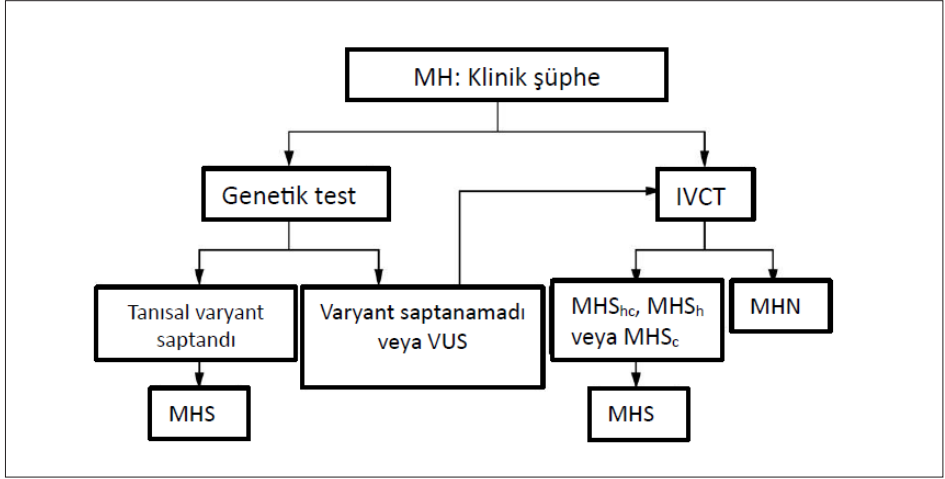
CHCT'ye ve IVCT'ye alternatif olarak genetik testler, özellikle ailede MH öyküsü olan hastalarda son on yılda giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Genetik testin negatif olduğu durumda MHS'yi doğrulamak veya dışlamak için CHCT'ye ve IVCT'ye hala ihtiyaç vardır.

Günümüzde bu genlerde 700'den fazla varyant tespit edilmiştir, bunlarda EMHG tarafından RYR1 geninde 66 değişiklik patojenik/muhtemel patojenik kabul edilmekte ve CACNA1S genindeki 2 değişiklik patojenik kabul edilmektedir. Konjenital miyopati ile ilişkili olduğu bilinen STAC3 genindeki mutasyonların da MH yatkınlığına yol açtığı düşünülmektedir. Ancak doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır.

RyR1'in B lenfositlerde de eksprese edildiği bilinmektedir, bundan yola çıkarak yapılan çeşitli çalışmalar, B lenfositleri RyR1 uyarıcı ajanlara maruz kaldıktan sonra MHS bireylerindeki B lenfositlerinde hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun MHN bireylerinin B lenfositlerindeki kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Bu sonuçlar B lenfositleri ve iskelet kaslarının ortak bir Ca^{2+} salınım mekanizmasını paylaştığını ortaya koymuştur. Bu nedenle B lenfositlerin Ca^{2+} sinyal fenotipi MHS'nin teşhisinde faydalı olabilir.

Olçın ve arkadaşları, IVCT'ye göre MHS olarak tanımlanan 13 birey ile 25 MHN bireyin ön kol fleksör kaslarının nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrumlarını karşılaştırmak için 31-fosforlu nükleer manyetik rezonans spektroskopisini (31P NMRS) kullanmış ve MHS grubunda istirahat halindeki fosfokreatin ve inorganik fosfat düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve egzersiz sonrası iyileşmenin daha yavaş olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, bu NMR testinin duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %98,8 ve %95,3 olduğunu, bu non-invazif tekniğin MHS'yi teşhis etmek için kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

B-lenfosit metabolik incelemesi ve 31P NMRS kullanılması gibi testler tanısal araştırma için umut verici olsa da, bu teknikler şu ana kadar deneysel aşamanın ötesine ilerlememiştir.



Şekil 2. Avrupa Malign Hipertermi Grubu (EMHG) kılavuzlarına dayalı olarak malign hipertermi duyarlılığına yönelik tanısal testler. VUS: variety of unknown significance

Yönetim ve Tedavi

Tedavi Algoritması:

- Mümkünse ameliyat en kısa sürede sonlandırılmalı ve tüm tetikleyici ajanlar kesilmelidir.
- Ameliyatın devam etmesi gerekiyorsa IV ajanlarla tetikleyici olmayan anesteziye başlanmalıdır.
- Yardım çağırılmalı; dantrolen ve MH tedavisinde gerekli ekipmanlar edinilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde bakım için gerekli kişileri aranmalıdır.
- Oksijenizasyon ve ventilasyon optimize edilmelidir. Fraksiyone oksijen yüzde 100'e arttırılmalı ve gaz akışı maksimuma çıkarılmalıdır. Ventilasyonu en üst düzeye çıkarmak ve ETCO₂'yi azaltmak için mekanik ventilasyon hızı ve/veya tidal hacim arttırılmalıdır (örneğin, normal dakika ventilasyonunun üç katına kadar). Hasta entübe değilse, kas gevşetici gerekiyorsa, yalnızca depolarizan olmayanları kullanarak endotrakeal tüp yerleştirilmeli ve mekanik ventilasyona başlanmalıdır. Devredeki tetikleyici gazları hızlı bir şekilde bağlamak ve uzaklaştırmak için, mevcutsa, aktif kömür filtreleri kullanılabilir.
- Dantrolen sodyum mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Başlangıç dozu 2.5 mg/kg/doz olup ETCO₂, vital bulgular (özellikle taşikardi) ve diğer klinik bulgular takip edilerek yanıt alınana kadar 1 mg/kg/doz'da tekrarlanabilir. Ancak rehberler 10 mg/kg/doz'a ulaşıldıysa geriye dönük tanının gözden geçirilmesini önermektedir. Tanıdan emin olduğunda bu dozun üzerine çıkılabilir. Standart dantrolenin (Dantrium) hazırlanması için her flakonda 60 mL steril suya ihtiyaç vardır ve 20 mg/flakon içerir. Liyofilize formdaki Ryanodex ise bir flakonda 250

mg dantrolen içermesi ve 5 mL su ile çözünebilmesi ile uygulamada kolaylık ve hızlı uygulama imkânı sağlar.

- Arteriyel kan gazı (AKG), serum potasyum ve CK düzeyleri, kan ve idrar miyogloblin düzeyleri, koagülasyon parametreleri, böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Asidoz çözülene kadar AKG'leri takip edilmelidir. Baz açığı-8'in altında olan hastalarda ve hiperkalemi durumunda sodyum bikarbonat tedavisi önerilmektedir.
- Kor vücut sıcaklığı artmış olan hastalar aktif olarak soğutulmalıdır. Hipotermiyi önlemek için sıcaklık 38°C'nin altına düştüğünde soğutma durdurulmalıdır. Hastalar ortam havasıyla soğutulabilir; kasık, koltuk altı ve başa buz paketleri; intraperitoneal lavaj bu amaçla kullanılabilir veya kardiyopulmoner by-pass makinesine bağlı hastalar makineden soğutulabilir.
- Hiperkalemi sıvı, glukoz ve insülinin yanı sıra gerektiğinde bikarbonatla tedavi edilmelidir. Kardiyak etkilenme görüldüğünde kalsiyum verilmelidir.
- Aritmi durumunda kalsiyum kanal blokerlerinden kaçınılmalıdır, çünkü bunlar hiperkalemiyi şiddetlendirebilir ve/veya dolaşım kollapsına yol açabilir. Amiodaron ve beta blokerler tedavi için kullanılabilir.
- İdrar çıkışının 1 mL/kg/saatten fazla olmasını sağlamak için IV sıvılar/diüretikler verilmelidir. Miyogloblinüri durumunda idrarı alkalileştirmek için hastaya bikarbonatlı sıvılar verilmelidir.

On sekiz yaşın altındaki hastalarda modern MH mortalitesi %0,66 ile %4,6 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Yatan Hasta (National Inpatient Sample, NIS) verilerine göre yetişkinlerde ölüm oranı (%14,1), pediatrik hastalara (%0,7) göre anlamlı derecede yüksektir. Yetişkin ve pediatrik popülasyonda komorbiditelerin sayısı arttıkça mortalite önemli ölçüde artmaktadır. Yetişkin hastalara kıyasla pediatrik hastalarda görülen önemli ölçüde daha iyi mortalite, doğrudan erken tanı ve dantrolen tedavisine bağlanabilir. Mortalitedeki iyileşmenin bir başka açıklaması da pediatrik popülasyonda süksinilkolin kullanımının az olmasıdır. Ek olarak, MH ile tedavi edilen hastalarda hala endişe verici bir komplikasyon oranı (%35) mevcuttur. Çalışmalar, komplikasyon oranlarının ve morbiditenin kas yapısıyla, indüksiyon ile en yüksek ETCO₂ arasındaki sürenin artmasıyla ve DİK görülmesi ile arttığını göstermiştir.

İlk MH krizi tamamen kontrol edilse de olay tekrarlayabilir ve ilk reaksiyonun kontrolünden sonra 14 saate kadar rapor edilmiş vakalar mevcuttur. Ancak profilaktik dantrolen kullanımı önerilmez.

Olay ilk reaksiyondan sonraki 6 saat içinde gerçekleşiyse başlangıç dozu olarak 1 mg/kg/doz kullanılmalı, önceki dantrolen dozunun üzerinden 6 saatten fazla zaman geçtiyse 2,5 mg/kg/doz kullanılmalıdır.

Dantrolen klinik olarak iyi tolere edilse de tedavi edilen hastaların %21,6'sında yan etkiler ortaya çıkmaktadır. En sık tanımlanan yan etki kas güçsüzlüğüdür ve yüksek dozda dantrolen ile tedavi edilen hastalar ventilatör desteğine ihtiyaç duyabilmektedir. Ayrıca flebit, döküntü ve transaminaz yüksekliği de tanımlanmıştır.

Sonuç

MH nadir görülen ancak yaşamı tehdit eden bir anestezi komplikasyonudur ve her yaşta görülebilir. Genetik yatkınlığa sahip kişilerin tetikleyicilere maruz kalması sonucu SR'den Ca^{2+} salınımının kontrolsüz iskelet kası hipermetabolizmasına yol açması nedeniyle oluşur.

Hastalardan yalnızca %6,5'inin pozitif aile öyküsüne sahip olduğu görülmüştür. MH, duyarlı bir kişi bir tetikleyiciye ilk kez maruz kaldığında gelişebilir; ancak duyarlı hastalara atak meydana gelmeden önce ortalama 3 anestezi uygulanır. Hastanın daha önce güvenli bir şekilde genel anestezi almış olmasının MH risksiz olduğu anlamına gelmediği akılda tutulmalıdır.

Şüphelenilmeden tanı koyulamayacak olması, özgül tedavinin mevcut olması ve olay ile tanı-tedavi arasında geçen sürenin mortalite ve morbidite üzerinde esas belirleyici olması nedeniyle tüm klinisyenlerin durum hakkında bilgi sahibi olması ve şüphe eşiğinin düşük tutulması önemlidir.

Kaynaklar

1. Allen GC, Larach MG, and Kunselman AR. The sensitivity and specificity of the caffeine-halothane contracture test: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology* 1998; 88: 579-588.
2. Butala B, Busada M, Cormican D. Malignant hyperthermia: review of diagnosis and treatment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 2771-2779.
3. European Malignant Hyperthermia Group; Recommendations www.emhg.org. (Eriřim tarihi: 17.05.2022)
4. Fletcher JE, Rosenberg H, Aggarwal M. Comparison of European and North American malignant hyperthermia diagnostic protocol outcomes for use in genetic studies. *Anesthesiology* 1999; 90: 654-661.
5. Hopkins PM, Ruffert H, Snoeck MM, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility[J]. *Br J Anaesth*, 2015; 115: 531-539.
6. Hopkins, PM, Girard T, Dalay S, et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2021; 76.5: 655-664.
7. Islander G, Twetman ER. Comparison between the European and North American protocols for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility in humans. *Anesth Analg* 1999; 88: 1155-1160.
8. Kim KSM, Kriss RS, and Tautz TJ. Malignant hyperthermia: a clinical review. *Adv Anesth* 2019; 37: 35-51.
9. Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. *Anesth Analg* 1989; 69: 511-555.
10. Lerman J. Perioperative management of the paediatric patient with coexisting neuromuscular disease. *Br J Anaesth* 2011; 107: 79-89.
11. Li G, Brady JE, Rosenberg H, Sun LS. Excess comorbidities associated with malignant hyperthermia diagnosis in pediatric hospital discharge records. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 958-963.
12. Litman RS, Griggs SM, Dowling JJ, Riazi S. Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. *Anesthesiology* 2018; 128: 159-
13. Malignant Hyperthermia Association of the United States, Recommendations; www.mhaus.org (Eriřim tarihi: 17.05.2022)
14. Ørding H, Brancadoro V, Cozzolino S, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 955-966.
15. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009; 110: 89-94.
16. The European Malignant Hyperpyrexia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1267-1269.
17. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liv H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res* 2020; 34: 75-85.

Postoperatif Ateş

Postoperative Fever

Dr. Sibel Laçinel Gürlevik

Uzman Doktor, Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Birimi

ÖZET

Ameliyat sonrası ateş, genellikle ameliyat sonrası ilk iki gün içinde 38°C'den yüksek veya herhangi bir günde 39°C'den yüksek vücut sıcaklığı olarak tanımlanır. İlk dönemdeki ateş genellikle cerrahi müdahaleye bağlı inflamatuvar yanıtta kaynaklanır ve kendiliğinden düzelir. Ameliyat sonrası 4. günden itibaren enfeksiyonlar daha sık görülmeye başlar. Enfeksiyonlar kadar doku travması, ilaçlar ve hematoma rezorpsiyonu da ateşe yol açabilir. Ameliyat sonrası ateş yaygındır ve hastaların %20-90'ında görülür. Çocuklarda bu oran %30 civarındadır. Ateş, ameliyatın türüne göre değişir ve özellikle abdomen ve göğüs ameliyatlarında daha sık görülür. Enflamasyon, malign hipertermi, atelektazi, cerrahi alan enfeksiyonları ve pnömoni gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Ateşli hastalarda ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar testleri, tam kan sayımı, biyokimya ve C reaktif protein (CRP) ile prokalsitonin gibi iltihap belirteçlerini içerebilir. Kan, idrar ve yara kültürleri alınmalı; görüntüleme yöntemleriyle pnömoni, atelektazi veya karın içi koleksiyonlar değerlendirilmelidir. Ateşli hastalarda gereksiz ilaçlar kesilmeli ve kateterler çıkarılmalıdır. Antibiyotik tedavisi enfeksiyon şüphesine göre planlanmalı, kültür sonuçlarına göre düzenlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Ameliyat sonrası ateş, inflamatuvar yanıt, atelektazi.

ABSTRACT

Postoperative fever is typically defined as a body temperature exceeding 38°C within the first two days after surgery or exceeding 39°C on any postoperative day. Early postoperative fever is generally attributed to the inflammatory response resulting from the surgical intervention and usually resolves spontaneously. From the 4th postoperative day onwards, infections become more prevalent. In addition to infections, fever can also result from tissue trauma, medications, and hematoma resorption. Postoperative fever is common, affecting 20-90% of patients, with an incidence of around 30% in children. The frequency and nature of fever can vary depending on the type of surgery, with abdominal and thoracic surgeries showing higher rates. Potential causes include inflammation, malignant hyperthermia, atelectasis, surgical site infections, and pneumonia. In patients with postoperative fever, a detailed medical history and physical examination are essential. Laboratory tests may include complete blood count, biochemistry, and inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. Cultures of blood, urine, and wound exudates should be obtained, and imaging studies should be performed to assess for pneumonia, atelectasis, or intra-abdominal collections. Unnecessary medications should be discontinued and catheters removed. Antibiotic therapy should be tailored based on suspected infections and adjusted according to culture results.

Key words: Postoperative fever, inflammatory response, atelectasis.

Cerrahi bir işlemden sonra vücut sıcaklığının yükselmesi ameliyat sonrası ateş olarak bilinir. Ameliyat sonrası ateş, ameliyat sonrası ardışık iki günde 38°C'den yüksek veya ameliyat sonrası herhangi bir günde 39°C'den yüksek sıcaklık saptanması olarak tanımlanır. Ameliyat sonrası erken dönemdeki ateşin çoğu, ameliyat sırasında ortaya çıkan ve birkaç gün içinde kendiliğinden düzelen, doku hasarı ve yabancı maddelere maruz kalmanın enflamatuvar uyarısından kaynaklanır. Ameliyat sonrası 4. günden itibaren cerrahi işleme bağlı enfeksiyonlar daha sık görülür. Geçirilen ameliyata yanıt olarak oluşan normal enflamatuvar sitokin yanıtı, perioperatif ilaçlar, hematomun rezorpsiyonu ve ameliyatla ilişkili doku travması dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyöz olmayan faktörler postoperatif hastalarda ateşe sıklıkla katkıda bulunur. Ancak enfeksiyöz olabilecek nedenlerin ve hatta sepsis tablosunun hemen tanınması ve gerekli yaklaşımın hızlıca uygulanması oldukça önem taşımaktadır.

Epidemiyoloji

Ameliyat sonrası ateş çok yaygındır. Ameliyat sonrası ateşin kesin görülme sıklığı bilinmemekle birlikte rakamlar yüksektir. Farklı cerrahi prosedürlerden elde edilen tahminler, ateşin ameliyat sonrası dönemde hastaların %20 ila %90'ında erken dönemde ortaya çıktığını ortaya koymaktadır. Bu vakaların çoğunda ateş genellikle ameliyattan sonraki birinci veya ikinci günde ortaya çıkar ve iyi seyirli nedenlerle ilişkilendirilir. Ameliyat sonrası ateşin, anestezi türüne bakılmaksızın her türlü cerrahi işlemden sonra ortaya çıktığı bilinmektedir. Ateş çocuklarda da her iki cinsiyette de görülür. Ameliyat sonrası ateş, küçük cerrahi işlemlerden sonra ortaya çıkabilir ancak nadirdir ve işlemin türüne bağlıdır. Corkum ve arkadaşlarının çocuklarda erken dönem postoperatif ateşi değerlendirdiği çalışmasında 6.943 çocuğun %30'unda erken dönemde ateş geliştiği bu oranın gün geçtikçe azaldığı bildirilmiştir. Ameliyat sonrası ateşin hangi günde meydana geldiği ve de cerrahi işlem türü önem taşımaktadır. Genel olarak hem abdomen hem de göğüs prosedürleri, en yüksek postoperatif ateş insidansına neden olur.

Etiyoloji ve sınıflandırma

Ameliyattan sonra ateşin ne zaman ortaya çıktığı, öncelikli ayırıcı tanının oluşturulmasında dikkate alınması gereken en önemli faktörlerden biridir. Ateşin zamanlamasına göre olası tanılar belirlenebilmektedir. Bu nedenle de aşağıdaki gibi sınıflandırmak uygun olabilir.

- Ameliyatın hemen sonrasında olan ateş: işlemten hemen sonra saatler içinde ortaya çıkan ateş.
- Erken postoperatif süreçte olan ateş: ameliyattan sonraki 0-3. günlerdeki ateştir.
- Geç postoperatif ateş: ameliyat sonrası 4-30.günlerde saptanan ateştir.
- Gecikmiş postoperatif ateş: ameliyattan sonraki 30. günden sonra olan ateştir.

Diğer bir sınıflama ise ameliyattan hemen sonra olan ateş, akut ateş (1-7 günde olan ateş), subakut ateş (1-4 haftada olan ateş), gecikmiş ateş (4 haftadan sonra olan ateş) şeklindedir.

Ameliyattan hemen sonra olan ateş

Ameliyathanede veya ameliyattan sonraki birkaç saat içinde başlar. Bu dönemde ortaya çıkan ateşlerin çoğu enflamatuvardır ve kendi kendini sınırlar. Bu ateşler de ameliyatın türüne bağlı olabilir ancak daha uzun ve daha kapsamlı cerrahi prosedürleri olan hastalarda daha yüksek sıklıkla olma eğilimindedir. Bu ameliyat sonrası hemen ortaya çıkan ateş cerrahi işlemin kendisinin neden olduğu doku yıkımına bağlı enflamatuvar yanıt, işlemde olan travma ve yanıklar (koterizasyon gibi), uygulanan ilaçlara karşı gelişmiş olan immün aracılı yanıt, malign hipertermi gibi nedenlerle olabilir.

Cerrahi kaynaklı enflamasyon, kendi kendini sınırlandırabilen fizyolojik olarak gelişen ateştir ve sık görülebilir. İşlemin oluşturduğu strese yanıt olarak interlökin-6, tümör nekrozis faktör ve interferon gama gibi pirojenik sitokin düzenleyicileri salınır ve ateşe neden olur. Doku hasarı ile oluşan yanıt ile gelişen ateş tablosudur.

İmmün aracılı yanıt ile olan ateş çoğunlukla ameliyat sırasında uygulanan ilaçlara ve/veya kan ürünlerine karşı oluşturulan immün aracılı yanıt sonucu ortaya çıkan ateştir. Ateşe döküntü ve hipotansiyon da eşlik edebilir. Bu durum genellikle ilaç ve transfüzyon durdurulduğu takdirde geriler. Ancak hastanın öyküsüne dikkatli bir şekilde not edilmesi önem taşımaktadır.

Malign hipertermi, tipik olarak tetikleyici bir ajanın (örneğin inhale anestezipler, süksinilkolin) uygulanmasını takip eden 30 dakika içinde ortaya çıkar. Devam eden işlem sırasında ya da ameliyat sonrasında da ortaya çıkabilir. En sık genel anesteziyle ilişkili hipermetabolizma şeklinde ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır. Malign hipertermiye duyarlı hastalarda, belirli anestezi tetikleyici ajanların varlığında aşırı kalsiyum birikmesine neden olan genetik iskelet kası reseptör anormallikleri vardır. İlk klinik belirtilerin hızlı bir şekilde tanınması ve dantrolen ile tedavi bu hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteyi sınırlar.

Hasta bir enfeksiyon nedeni ile opere ediliyor ise genellikle ameliyat sırasında ve hemen sonrasında da aynı enfeksiyona bağlı olarak ateşi devam edebilmektedir. Örneğin perforan apandisit ya da peritonit nedeni ile opere edilen hastanın ameliyat sonrasında da ateşi devam edebilir bu nedenle uygun antibiyotik uygulamasına işlem öncesi ve de sırasında devam edilmelidir.

Erken postoperatif dönemde olan ateş

Ameliyat sonrası ilk üç gün içinde olan yüksek ateş olarak tanımlanmaktadır. Ameliyat sonrası erken dönemde ateşin birçok nedeni vardır ve bazıları hayati tehlike oluşturabilir. Bu tanıma göre erişkinlerde %25-75 sıklığında görülmekte iken çocuk hastalardaki durumu değerlendiren çalışma az sayıdadır. Çocuklarda erken dönem ateşi değerlendiren bir çalışmada %30 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

Bu süreçteki ateşin nedenlerinden biri akciğer atelettazisidir. Entübasyon ve genel anestezi gerektiren cerrahi işlemler uygulanan hastalarda sıklıkla postoperatif atelettazi görülür. Çocuklarda hipoventilasyonun uzun süre devam etmesi durumunda alveoler kollapsa neden olan atelettazi meydana gelebilir. Çocuklar ayrıca hava yolu sekresyonlarının yetersiz temizlenmesine katkıda bulunabilecek küçük çaplı hava

yolları ve yüksek hava yolu direnci nedeniyle atelektaziye yatkın olabilirler. Bu nedenle erken ameliyat sonrası süreçteki ateşte atelektazi akla gelmelidir.

Cerrahi işlem ile oluşan immün yanıtı bağlı ateş de devam edebilir. Cerrahi işlem sırasında santral venöz kateteri ve üriner kateteri olan hastalarda ateş görülme sıklığının ameliyat sonrası tüm süreçlere etkili olabileceği gösterilmiştir. Üriner kateterin kullanım süresi uzadıkça üriner sistem enfeksiyonu gelişme riski de artmaktadır. Miyokard enfarktüsünün de erişkinlerde ameliyat sonrası ilk gün içinde daha sık olduğu bildirilmiştir.

Cerrahi işleme bağlı enfeksiyonlar sıklıkla ameliyatın beş gün sonrasında görülür ancak grup A streptokok ve *Clostridium perfringens* ciddi fulminan cerrahi alan enfeksiyonuna ameliyat sonrası saatler içinde neden olabilir. Cerrahi alan enfeksiyonlarının son yıllarda en sık metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* kaynaklı olduğu bildirilmiştir.

Cerrahi sonrası pnömoni en sık olarak postoperatif ilk haftada ortaya çıkar ve ikinci günde en yüksek insidansa ulaşır. Pnömoni riski ameliyatın ilk haftasından sonra stabil hale gelir, daha düşük bir oranda görülür. Özellikle hasta anestezisi indüksiyonu sırasında kusmuşsa aspirasyon pnömonisi düşünülmelidir. Ameliyat sonrası entübe kalan hastalarda entübasyon süresi uzadıkça ventilatör ile ilişkili pnömoni riski de artar.

Pankreatit, tirotoksikoz, ilaç reaksiyonu ve venöz tromboemboli gibi enfeksiyon dışı başka nedenler de postoperatif süreçte ateşe neden olabilir.

Geç postoperatif dönemde ateş

Ameliyat sonrası 4-30. günlerde karşılaşılan ateş durumudur. Enfeksiyon en sık nedenidir. Birçok hasta taburcu olduktan sonra ateş gelişerek başvurabilir. Hatta cerrahi alan enfeksiyonu en sık nedenlerdendir. Cerrahi alan enfeksiyonları yüzeysel insizyonel, derin insizyonel veya organ/boşluk olarak sınıflandırılabilir. En yaygın neden olan patojenler yapılan ameliyata bağlıdır. Örneğin temiz ameliyatlarda sonrası enfeksiyonlarda en sık cilt florasi bulunurken, mide-bağırsak sistemindeki ameliyatlarda sonrası enfeksiyonlara en sık mide-bağırsak florasi neden olur. Gastrointestinal sistem ameliyatları sonrası anastomoz kaçaklarına bağlı olarak ateş ve enfeksiyon gelişebilir. Geç postoperatif ateşin en önemli nedenlerinden biri de nozokomiyal enfeksiyonlardır. Hastanede kalış süresi uzadıkça enfekte olma riski de artmaktadır. Diğer dönemlerle benzer olarak enfeksiyöz olmayan nedenler de (ilaç, venöz tromboembolizm vb) ateşe neden olabilmektedir.

Gecikmiş postoperatif dönemde ateş

Ameliyattan sonraki 30. günden sonra ortaya çıkan ateş olarak tanımlanır. İlk ameliyatından sonra iyileşen hastalarda, dört hafta sonra ortaya çıkan ateşlerin çoğu ameliyatla ilgili değildir. Bazı olası istisnalar arasında herniasyon onarımı için kullanılan yamalar veya ortopedik protezler gibi implante edilen cihazların gecikmiş enfeksiyonları ve gecikmiş fistül gelişimi yer alır.

Klinik Değerlendirme

Hikaye

Değerlendirme ayrıntılı bir anamnez ile başlar. Hastanın ateşini sorgulamak, altta yatan hastalıkları bilmek ve kullandığı ilaçları değerlendirmek önemlidir. Hastanın öyküsünde ateşin operasyondan önce olup olmadığını, ev içinde yakın zamanda ateşli olan birilerinin varlığını, yakın zamanda seyahat öyküsü olup olmadığını ya da bu cerrahi işlem öncesi yakın zamanda kullandığı ilaçları ayrıntılı sorgulamak gerekir.

Hastanın perioperatif süreçteki klinik durumu, başvuruda da ateş olup olmadığı, cerrahi işlem sırasında uygulananlar, ameliyatın kaçınıcı saati ve gününde olduğu, varsa ameliyatta yaşanan komplikasyonlar öğrenilmelidir. Ameliyat esnasında ve sonrasında uygulanan ilaçlar, antibiyotikler, transfüze edilen kan ürünleri ve kateter varlığı da sorulacak sorular arasındadır. Öksürük, balgam varlığı, idrarda yanma olup olmadığı, cerrahi alanda herhangi bir değişiklik (kızarıklık, akıntı, kötü koku gibi) olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Fizik muayene

Ameliyat sonrası ateşli olan hastalarda ayrıntılı fizik muayene gereklidir. Hastanın ateşli, kalp tepe atım hızı, solunum hızı, saturasyonu ve kan basıncı dahil vital bulguları saptanmalı ve takip edilmelidir. Son gün içindeki vücut sıcaklık aralığı ve hastanede kalış sırasındaki günlük en yüksek sıcaklık değerleri belirlenmelidir. İncelemede döküntü, kızarıklık, solukluk, ekimoz, hematoma ve yara yeri değerlendirmesi için tüm vücut değerlendirilmelidir.

Akciğer ve kalp oskültasyonu yapılmalıdır. Akcięerlerde ral, ronküs ve solunum seslerinde azalma olup olmadığı belirlenmelidir. Kardiyak oskültasyonda aritmi, üfürüm ve frotman değerlendirmelidir. Karnı hassasiyet, şişkinlik ve hiperaktif veya hipoaktif bağırsak sesleri açısından değerlendirmek gerekir. Cerrahi bölgeyi eritem, şişlik, hassasiyet ve akıntı açısından incelenmeli. Kateter, tüp ve drenlerin olduğu yerleri eritem, şişme, hassasiyet ve akıntı açısından değerlendirmek gerekir.

Ekstremiteleri ödem, eritem, morarma ve hassasiyet açısından değerlendirilmeli.

Ayrıntılı sistemik muayene ile hasta baştan aşağı detaylı değerlendirilmelidir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu dışlanması için ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları dahi değerlendirilmelidir.

Ateş kaynağı en iyi ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile saptanır. Laboratuvar testleri çoğunlukla destekleyici olur ve klinik şüphe doğrultusunda planlanır.

Destekleyici laboratuvar testleri

Testlerin yanı sıra yaşamsal belirtiler de izlenmelidir. Hasta hipotansif ise serum laktatını ölçmek için venöz kan gazına ihtiyaç vardır. Sıvı resüsitasyonuna rehberlik edecektir; hastada taşikardi varsa yatak başı EKG kalp ritmini doğrulamak için önemli olabilir ve miyokard enfarktüsünü ekarte edebilir; oksijen saturasyonu sağlıklı akciğerleri olan hastalarda %96 ile %98 veya karbondioksit tutan hastalarda, %89 ile %92 olabilir; kan

şekeri düzeyine bakılması da gerekir çünkü yüksek kan şekeri seviyeleri sepsise bağlı olabilir; idrar yolu enfeksiyonunu dışlamak için tam idrar tahlili yapılması gerekir.

Kan testleri: tam kan sayımı, biyokimya, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerlendirmesi gerekebilir. Lökositoz varlığı ile birlikte CRP'de yükselme eğilimi enfeksiyon lehinedir. Karaciğer hasarını ekarte etmek için karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilebilir. Dissemine intravasküler koagülasyonu dışlamak için pıhtılaşma parameterelerinin değerlendirilmesi (PT, aPTT, INR) gerekebilir. Elektrolit anormalliklerini ve böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için kan tetkikleri planlanması gerekebilir.

Mikrobiyolojik değerlendirme: Kültürler (kan, idrar ve yara yerinden akıntı var ise akıntı kültürü) alınmalıdır. Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunu dışlamak için kateter kültürünün alınması, kateterin çıkarılması durumunda kateter ucunun kültüre gönderilmesi gerekir.

Görüntüleme: Akciğer grafisi (pnömoni ve atelettazinin dışlanması için), abdomen değerlendirmesi için görüntülemeler (ultrasonografi, ayakta direkt karın grafisi ya da koleksiyonları dışlamak için bilgisayarlı tomografi) istenebilir.

Tedavi

Ateşi olan hastada ihtiyaç olmayan gereksiz ilaçlar kesilmeli ve kateter çıkarılmalıdır. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile odak değerlendirmesi yapılarak ateş odağına yönelik tedavi planlanması uygun olur. Hastanın ateş kaynaklı huzursuzluğunu gidermek, fizyolojik stresini ve metabolik ihtiyaçlarını en aza indirmek için ateş düşürücü olarak asetaminofen tercih edilebilir. Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda asetaminofen uygulanmamalıdır.

Ameliyat sonrası ateşi olan bir hastaya antibiyotik verme kararı, hastanın stabilitesinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere dikkatli bir klinik değerlendirmeye bağlıdır. Postoperatif ateş nedeni olarak enfeksiyonun bulunması muhtemel hastalarda ampirik antimikrobiyal tedavi mantıklıdır. Bu durumlarda, seçilen tedavi şüphelenilen enfeksiyon bölgesine bağlı olarak en olası patojenleri kapsamalıdır. Örnek olarak intraabdominal veya pelvik enfeksiyon şüphesi olan bir hasta, aerobik Gram negatif enterik basiller ve anaeroblara karşı etkili antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Hasta mantar enfeksiyonu açısından yüksek risk altında olmadığı sürece ampirik antifungal tedavi dahil edilmemelidir.

Bir enfeksiyon bölgesi belirlenirse, alınan kültür örneklerinde üreme olur ise geniş spektrumlu başlanmış olan antibiyotikler etkene ve enfeksiyona özgül planlanmalıdır. Nozokomiyal patojenler çoğu zaman birçok antibiyotiğe karşı dirençlidir. Antibiyotik tedavisinin dikkatli seçimi, istenmeyen ilaç reaksiyonlarının önlenmesine ve hastanede dirençli organizmaların yaygınlığının en aza indirilmesine yardımcı olabilir. Cerrahi alan enfeksiyonu için de cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Sonuç olarak ameliyat sonrası erken dönemde ateş çocuklarda yaygındır ve nadiren bir odak ile ilişkilidir. Genel olarak, pediatrik cerrahi popülasyonunda postoperatif ateş için yapılan çalışmalar hasta geçmişine, hastalığın ciddiyetine ve klinik değerlendirmeye dayalı olarak seçici bir şekilde uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Frank SM, Kluger MJ, Kunkel SL. Elevated thermostatic setpoint in postoperative patients. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1426-1431.
2. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet*. 2016; 387: 2655-2664.
3. Blumstein GW, Andras LM, Seehausen DA, et al. Fever is common postoperatively following posterior spinal fusion: infection is an uncommon cause. *J Pediatr* 2015; 166: 751-755.
4. Gupta AK, Singh VK, Varma A. Approach to postoperative fever in pediatric cardiac patients. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5:61-68.
5. Schraff SA, Brumbaugh C, Meinzen-Derr J, et al. The significance of post-operative fever following airway reconstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:520-522
6. Wortel CH, vanDeventer SJ, Aarden LA, et al. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery* 1993; 114: 564-570.
7. Kane JM, Friedman M, Mitchell JB, et al. Association between postoperative fever and atelectasis in pediatric patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2011; 2: 359-363.
8. Clarke SA, Ehrlich MG, Mankin HJ, et al. Hematoma-induced febrile response in pediatric patient. *J Pediatr Orthop* 1983; 3: 333-340.
9. Pile JC. Evaluating postoperative fever: a focused approach. *Cleve Clin J Med*. 2006; 3: S62-66.
10. Corkum KS, Hunter CJ, Grabowski JE, Lautz TB. Early postoperative fever workup in children: utilization and utility. *J Pediatr Surg*. 2018; 53: 1295-1300.
11. Narayan M, Medinilla SP. Fever in the postoperative patient. *Emerg Med Clin North Am* 2013; 31: 1045.
12. Ghert M, Allen B, Davids J, Stasikelis P, Nicholas D. Increased postoperative febrile response in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2003; 23: 261-264.
13. Metterlein T, Zink W, Kranke E, Haneya A, Graf B, Kranke P. Cardiopulmonary bypass in malignant hyperthermia susceptible patients: A systematic review of published cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1488-1495.
14. Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. *Anesth Analg* 2014; 118: 369-374.
15. Barone JE. Fever: Fact and fiction. *J Trauma* 2009; 67: 406-409.
16. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005; 102: 838-854.
17. Hyder JA, Wakeam E, Arora V, Hevelone ND, Lipsitz SR, Nguyen LL. Investigating the "Rule of W," a mnemonic for teaching on postoperative complications. *J Surg Educ* 2015; 72: 430-437.
18. Zabaglo M, Sharman T. Postoperative Wound Infection. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 3, 2023.
19. Boyle KK, Rachala S., Nodzo SR. Centers for Disease Control and Prevention 2017 guidelines for prevention of surgical site infections: review and relevant recommendations. *Cur Rev Musculoskelet Med* 2018; 11: 357-369.
20. Maday KR, MS, Hurt JB, Harrelson P, Porterfield J. Evaluating postoperative fever. *JAAPA* 2016; 29: p 23-28.
21. Kaygısız O, Satar N, Güneş A, et al. Factors predicting postoperative febrile urinary tract infection following percutaneous nephrolithotomy in prepubertal children. *J Pediatr Urol*. 2018; 14: 448
22. Badillo AT, Sarani B, Evans SR. Optimizing the use of blood cultures in the febrile postoperative patient. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 477-556.

Ateş Tedavisinde Kullanılan İlaçlar: Aspirin

Drugs Used In Fever Treatment: Aspirin

Dr. Pembe Derin OYGAR

Uzman Doktor, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Lefkoşa/Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

ÖZET

Asetil salisilik asit (aspirin), 19. yüzyılda kimyager Felix Hoffman tarafından sentezlenmiş ve günümüzde en sık kullanılan ilaçlardan biri olarak kabul edilmiştir. Aspirinin kökeni, tarih boyunca çeşitli kültürlerde kullanılan salisilat içeren bitkilere dayanır. Modern tıp tarihinde aspirin, prostaglandin sentezini inhibe ederek etkili olmuştur. Aspirin, COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek antiinflamatuvar, analjezik ve antiagregan özellikler gösterir. Aspirin, mideden hızlıca emilir ve karaciğerde salisilata dönüşür. Etkisi 15-20 dakikada başlar ve yarı ömrü doza bağlı olarak değişir. Aspirinin en önemli yan etkileri gastrointestinal sistem sorunları, kanama eğilimi ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır. Çocuklarda ise aspirin kullanımı genellikle parasetamol ve ibuprofen gibi alternatifler nedeniyle azalmıştır; çünkü Reye sendromu riski nedeniyle aspirin çocuklarda önerilmemektedir. Aspirin, Kawasaki hastalığı ve akut romatizmal ateş gibi durumlarda özel dozajlarla kullanılır. Ayrıca, trombofili ve konjenital kalp hastalıklarında antiagregan olarak kullanılır. Yan etkileri arasında gastrik ülsera neden olabilme, kanama riskini artırma ve böbrek fonksiyonlarını bozma gibi sorunlar bulunmaktadır. Aspirin zehirlenmeleri, özellikle küçük çocuklarda, azalmış olsa da hala önemlidir ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Asetil salisilik asit, aspirin, COX inhibitörü, antiinflamatuvar, antiagregan.

ABSTRACT

Aspirin (acetylsalicylic acid) is one of the most widely used drugs today, synthesized in 1897 by chemist Felix Hoffman. Its origins trace back to the use of salicylate-containing plants throughout history. In modern medicine, aspirin exerts its effects by inhibiting the synthesis of prostaglandins, acting through inhibition of COX-1 and COX-2 enzymes, providing anti-inflammatory, analgesic, and anti-aggregant properties. Aspirin is rapidly absorbed from the stomach and metabolized to salicylate in the liver. Its effects begin within 15-20 minutes, and its half-life varies depending on the dose. The major side effects of aspirin include gastrointestinal issues, increased bleeding risk, and potential kidney function impairment. Use of aspirin in children has decreased due to alternatives like acetaminophen and ibuprofen, and because of the risk of Reye syndrome, which is why aspirin is generally not recommended for children. Aspirin is specifically used in conditions such as Kawasaki disease and acute

rheumatic fever, with special dosing regimens. It is also employed as an anti-aggregant in conditions like thrombophilia and congenital heart disease. Its side effects include potential for causing gastric ulcers, increasing bleeding risks, and affecting kidney function. Although the incidence of aspirin poisoning in children has decreased, it remains a significant issue that requires appropriate treatment.

Key words: *Acetylsalicylic acid, aspirin, cyclooxygenase inhibitor, anti-inflammatory, anti-aggregant.*

Yirminci yüzyılın en büyük farmakolojik buluşlarından biri olarak kabul edilen asetil salisilik asit (aspirin) dünyada en sık kullanılan ilaç olma özelliğine sahiptir. Başlıca ak söğüt (*salix alba*) olmak üzere birçok bitkide bulunan salisilatların kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Sümerler ve Mısırlıların 3500 yıl önce, salisin içeren söğüt ağacı kabuğunu ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullandıkları bilinmektedir. Hipokrat'ın *salix alba* kabuklarını ağrı kesici olarak, Romalı Dioskurides'in ise *salix alba* kabuğu suyunu gut ve eklem ağrısı tedavisinde kullandığı bilinmektedir. Modern tıp tarihinde ise aspirin ön moleküllerinin antipiretik özelliğinin tanımlanması ilk kez 1763'te İngiliz rahip Stone tarafından yapılmıştır. Aspirin ilk kez Alman Bayer firması kimyageri Felix Hoffman tarafından 1897'de kimyasal olarak sentezlenmiştir. Öncelikle toz formunda üretilen aspirin bir yıl sonra tablet formunda üretilmiş ilk ilaç olma özelliğine de sahiptir. Uzun yıllar etki mekanizması bilinmeden kullanılan aspirinin prostaglandin sentezini engellediği ilk kez 1971 yılında İngiliz farmakolog John Vane tarafından gösterilmiştir. Aspirinin tromboksan A₂ sentezini engelleyerek oluşturduğu antiagregan özelliği İsveçli bilim adamı Bengt Samuelsson tarafından bulunmuş, siklooksijenaz enzimlerinin varlığı ise 1976 yılında gösterilmiştir. Her iki bilim adamı aspirin ile ilgili çalışmalarından dolayı 1982 yılında Nobel ödülü almışlardır.

Aspirin primer olarak antienflamatuvar, analjezik ve antiagregan özelliklerini siklik prostanoid (tromboksan A₂, prostasiklin) ve diğer prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek gösterir. Prostanoidler membran fosfolipidlerinden ayrılan araşidonik asitlerin enzim aracılı oksidasyonu sonucu oluşur. Araşidonik asit prostaglandin (PG) H sentaz veya daha sık kullanılan ismi ile siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığı ile prostaglandin (PG₂) ve prostaglandin H₂ (PGH₂) sentezlenir. PGH₂'den ise farklı sentazların aracılığı ile, prostaglandin D₂, E₂, F_{2a}, I₂ (prostasiklin) ve tromboksan A₂ (TXA₂), sentezlenir. COX-2'nin iki izotipi vardır.

COX-1 trombositler dahil birçok hücre endoplazmik retikulumunda bulunup gastrik mukozanın korunması, böbrek kan akımının sağlanması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu gibi normal hücre fonksiyonları olan homeostatik prostaglandinlerin sentezinden sorumludur. İkinci izotip COX-2 ise normalde hücreler üzerinde bulunmayıp enflamatuvar yanıtın uyarılması sonucu üretilir ve enflamasyon yanıtından sorumludurlar. Aspirin hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe eder. Aspirinin antiagregan etkisi ve yan etki olarak gastrik ülser neden olabilmesi COX-1 üzerinden oluşurken aspirinin antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerinden COX-2 inhibisyonu sorumludur. Aspirinin antiagregan etkisi trombosit COX'unun geri dönüşümsüz olarak asetile edilmesi nedeniyle diğer nonsteroidal antienflamatuvar ajanlara göre uzun sürer (yaklaşık olarak trombosit ömrü kadar olan 9-10 gün).

Aspirin asidik ortamda noniyonize formda bulunur ve en iyi mideden emilir. Oral alımı takiben 15-20 dakikada etkisi başlar. Bir miktar apirin ince bağırsağın proksimalinden de emilir. İlaç ekstraselüler sıvı kompartmanlarında homojen olarak dağılır. Aspirin başlıca karaciğerde doza bağımlı olarak salisilata hidrolize edilir. Aspirinin yaklaşık yarısı karaciğerden geçerken metabolize olur. Düşük dozlarda karaciğerde aspirin glisinle konjuge olurken yüksek dozlarda ise aspirinin büyük bir kısmı salisilata dönüşür. Aspirin karaciğerde inaktive olmasının yanında kan ve gastrointestinal mukozada esterazlarla metabolize edilmektedir. Aspirinin kan düzeyi yine doza bağımlıdır. Salisilat aspirine göre daha fazla oranda plazma proteinlerine bağlanır. Oral olarak alınan 300 mg aspirinin yarı ömrü 3 saatken 10 gram aspirinin yarı ömrü yaklaşık 19 saat olarak hesaplanmaktadır.

Salisilatlar esas olarak böbrekler tarafından vücuttan atılırken başlıca atılım formu salisilürik asittir.

Aspirin günümüzde erişkin hastalarda ateş düşürücü, ağrı kesici veya antiagregan etkileri nedeniyle, romatizmal ateş, enflamatuar hastalıklar, akut miyokart enfarktüsü, akut iskemik serebrovasküler olay tedavilerinde kullanılmaktadır. Düşük dozlarda kardiyovasküler riski olan kişilerde ise kalp krizi ve inme riskini azaltmak ve yüksek riskli gebelerde preeklampsiyi önlemek amacıyla koruyucu tedavi olarak önerilmektedir. Kolorektal kanser ve meme kanserinin gelişiminde önleyici olduğunu dair iddialar vardır. Yine polisitemi vera, migren tedavisinde kullanılmaktadır.

Çocuk hastalarda aspirinin ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak kullanımı yan etkileri daha az olan parasetamolün 1956 yılında kullanıma girmesi ile azalmıştır. 1962 yılında ilk kez üretilen ibuprofenin ardından aspirinin çocuk hastalarda antipiretik olarak kullanımı daha da azalmıştır. 1963 yılında tanımlanan özellikle influenza ve suçiçeği tanılı çocuklarda Reye sendromunun aspirin kullanımı ile ilgili olabileceği iddiaları ile aspirin çocukluk yaş grubunda yerini parasetamol ve ibuprofene bırakmıştır. 1980'li yıllarda Reye sendromunun aspirin ile ilişkisine ait kanıtların artması üzerine birçok ülkede aspirinin analjezik ve antipiretik olarak 16-18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı yasaklanmıştır.

Aspirin günümüzde çocuk hastalarda antienflamatuar ve antiagregan olarak belli bir takım hastalık ve durumlarda kullanılmaktadır.

Aspirinin çocuk hastalarda mutlak olarak kullanılmasını gerektiren en önemli durum sistemik bir enflamatuar hastalık olan Kawasaki hastalığıdır. Kawasaki hastalığı koroner arterleri tutan bir vaskülitik durum olup gelişmiş ülkelerde çocuk hastalarda edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir. Kawasaki hastalığında aspirinin antienflamatuar olarak yüksek (80-100 mg/kg/gün) veya orta dozlarda (30-40 mg/kg/gün) IVIG ile kullanılması, hastanın ateşsiz olduğu günden 48 saat sonrasına kadar tedavinin orta-yüksek doz ile sürdürülmesi, sonrasında ise aspirin tedavisine antiagregan dozdan (3-5 mg/kg/gün) devam edilmesi önerilmektedir. Aspirinin antiagregan olarak kullanım süresi ekokardiyografi bulguları normal olan çocuklarda 6-8 haftadır. Koroner arter tutulumu olan çocuklarda aspirin tedavisine devam edilmesi gerekmektedir. Uzun süreli aspirin kullanımı gerektirecek bu durumda Reye sendromu gelişim riskini azaltmak için yıllık influenza aşısı yapılması önerilmektedir. Kawasaki hastalığında aspirin yerine farklı antienflamatuar ilaçların kullanımı önerilmemektedir. Bununla

birlikte yine Reye sendromu gelişimini önlemek için önerilen su çiçeği aşılması sonrası altı hafta süre ile aspirin yerine farklı bir antiagregan kullanımı önerilmektedir.

Çocuk hastalarda aspirin kullanımı gerektiren diğer önemli bir durum ise akut romatizmal ateş ve akut romatizmal kalp hastalığıdır. Akut romatizmal ateş gelişmekte olan ülkelerde her yaş grubunda edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir. Romatizmal ateş veya romatizmal kardit, Grup A streptokokların (*S. pyogenes*) süpüratif olmayan komplikasyonudur. Grup A streptokokların bazı romatojen şuşları sonrası gelişebilen romatizmal ateşin tanısında Jones kriterleri kullanılmaktadır. Aspirinin akut romatizmal ateşin majör kriterlerinden olan kardit ve gezici tarzda poliartrit tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Akut romatizmal ateş tedavisinde gezici poliartrit ve kardiyomegali veya konjestif kalp yetmezliğinin eşlik etmediği kardit durumlarında aspirinin ilk 3-5 gün 50- 70 mg/kg/gün ardından 50 mg/kg/gün olarak 2-3 hafta süre ile kullanılması, sonrasında aspirin tedavisine 25 mg/kg/gün dozundan 2-4 hafta devam edilmesi önerilmektedir. Kardiyomegali veya konjestif kalp yetmezliğinin eşlik ettiği kardit durumunda kortikosteroidlerin 4-6 hafta boyunca kullanılması önerilen tedavi olup, bu süre sonunda doz 2-3 günde bir azaltılır. Kortikosteroidlerin azaltıldığı dönemde hastalık akut alevlenmesini önlemek amacıyla tedaviye aspirinin 50 mg/kg/gün dozunda eklenmesi önerilmektedir. Naproksen sodyum ve diğer antiinflamatuvar ilaçların yan etkilerinin aspirine göre daha az olması nedeniyle akut romatizmal ateş tedavisinde kullanımının etkin olduğu yönünde çalışmalar olsa da hiçbir antiinflamatuvar ajanın ARA tedavisinde aspirine üstünlüğü gösterilememiştir.

Aspirin antiagregan, antitrombosit dozunda (3-5 mg/kg/gün) trombofili, derin ven trombozu, splenektomi sonrası, akut iskemik inme, pulmoner venöz şanti olan konjenital kalp hastalıklarında, Fontan operasyonu sonrası çocuk hastalarda kullanılmaktadır.

Aspirinin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem yan etkileridir. Midede yanma, ağrı, dolgunluk hissi, kabızlık ve mide kanaması yakınmaları gözlenir. Yakınmaların görülme sıklığı ve şiddeti kullanım dozu arttıkça ve kullanım süresi uzadıkça artar. Aspirinin asidik karakteri yapısı mide mukozasında yüzeysel hasara neden olur. Aspirinin mide mukozasını koruyucu prostaglandin sentezini inhibe etmesi bu hasarı artırır. İntravenöz kullanım veya enterik kaplı tabletlerin kullanılması bu yan etkiyi azaltır. Hasarın ilerlemesiyle gastrik ülserler ve kanama eşlik edebilir. Aspirine bağlı gelişen gastrik ülser tedavisi peptik ülser tedavisine yanıt vermez. Tedavide mizoprostol gibi PGE₂ analoglarının kullanılması gerekir. Aspirinin diğer bir önemli yan etkisi kanamadır. Aspirin trombosit agregasyonunu azaltarak kanama zamanını uzatır. Yüksek dozlarda fibrinojen ve protrombin dahil karaciğer kaynaklı pıhtılaşma faktör düzeylerinde de azalmaya neden olup fibrinolitik aktiviteyi de artırır. Kanama komplikasyonunun gelişimi antikoagülanlarla birlikte kullanıldığında artar. Aspirin astımlı hastalarda astım krizine yol açabilir. Ayrıca ürtiker ve anjiödem neden olabilir. Aspirin böbrekte prostaglandin E₂ ve prostasiklini inhibe etmek suretiyle glomerüler filtrasyon hızını ve renal kan akımını azaltır. Özellikle plazma volümünün azaldığı ve perfüzyon basıncının düştüğü durumlarda renal kan akımı prostaglandinlerle düzenlenir. Prostaglandin üretiminin aspirinle engellenmesi özellikle prerenal böbrek yetmezliğine neden olabilir. Aspirin, prostaglandinlerin natriüretik ve ADH'yi modüle edici etkilerini inhibe ederek, vücutta su ve tuz tutulumunu, ödem oluşumunu artırır. Bu suretle diüretiklerin antihipertansif etkilerini de antagonize eder. Hiperürisemiye

neden olur. Aspirin düşük dozlarda dahi hepatotoksisteye neden olabilir. Ensefalopati, karaciğerde mikroveziküler yağlanma, hiperamonemi ile karakterize Reye sendromu özellikle influenza ve suçiçeği enfeksiyonları sonrası aspirin kullanan çocuk hastalarda gelişebilir. Sekonder mitokondriyal bir durum olan Reye Sendromu genellikle influenza veya suçiçeği enfeksiyonu sırasında aspirin kullanıp hastalık iyileşirken aniden başlayan kusma ve ensefalopati ile karakterize bir tablodur. Karaciğer aminotransferaz ve amonyak yüksekliğine koagülasyon bozukluğunun eşlik ettiği, bilirubin değerlerinin normal olduğu karaciğer yetmezliği vardır. Nörolojik bulgular hızlı ilerleme gösterip nöbet ve koma gelişebilir. Mortalitesi %40 olarak bildirilir. Hayatta kalan hastalarda tam iyileşme gözlenir.

Aspirin fetüse büyük oranda geçmesine rağmen majör konjenital kalp anomalisi veya yapısal anomali yapmaz ve gebelikte kullanımı güvenli olarak kabul edilir. Anne sütüne geçer ve bebekte aspirin yan etkileri gözlenebilir.

Aspirin veya daha yaygın kullanımla salisilat zehirlenmesinin özellikle küçük çocuklarda görülme sıklığı, asetaminofen ve ibuprofenin antipiretik ve analjezik olarak aspirinin yerini almasıyla oldukça azalmıştır. Salisilatların 150 mg/kg üzerinde alınması toksik doz olarak kabul edilirken 300 mg/kg üzerinde alınan doz ağır toksik doz, 500 mg/kg üzeri ise letal doz olarak kabul edilir. Salisilatlar solunum merkezini direkt uyararak, oksidatif fosforilasyonu bozarak, trisiklik karboksilik asit siklusunu inhibe ederek, glikoliz ve glukoneogenizi uyararak toksisteye neden olur. Akut salisilat zehirlenmesi kronik zehirlenmeye göre daha sık görülür. Salisilat zehirlenmesi akut veya kronik olabilir. Akut salisilat zehirlenmesinde erken bulgular bulantı, kusma, aşırı terleme ve kulaklarda çınlamadır. Orta derecede salisilat zehirlenmesinde ise takipne, taşikardi ve bilinç bozukluğu gözlenir. Ağır zehirlenmelerde hafif hipertermi, nöbet ve koma gelişir. Kronik salisilat zehirlenmesinde başlangıç sinsidir ve daha düşük salisilat dozlarında ağır asidoz ve pulmoner ödem tablosu gelişebilir. Akut zehirlenmede başlangıçta birincil respiratuar alkaloz gözlenirken ilerleyen dönemde anyon açıklı primer metabolik asidoz gelişir. Yine erken dönemde hiperglisemi gözlenirken geç dönemde hastalarda hipoglisemi gelişir. Daha nadir olmakla birlikte karaciğer yetmezliğine ikincil koagülapati ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Salisilat zehirlenmesinde serum salisilat düzeyi takibi yapılması önemlidir. Özellikle enterik kaplı tablet zehirlenmelerinde salisilat emilim miktarını hesaplamak mümkün olamamaktadır. Hastaların serum ve idrar pH ve elektrolitlerinin yakın izlemi gerekir.

Akut zehirlenmelerde aktif kömür ile mide dekontaminasyonu yapılmalıdır. Sıvı replasmanına ve sodyum bikarbonat tedavisine salisilat düzeyleri beklenmeden başlanmalıdır. Serum salisilat düzeyinin 10-20 mg/dl olması tedavi edici düzey olarak kabul edilirken 25-30 mg/dl üzeri değerler toksik düzey olup tedavi gerektirir. Sıvı tedavisinin yanında salisilat zehirlenmesinde idrar alkalinizasyonu yapılmalıdır. Sodyum bikarbonat infüzyonu ile idrar pH'sının 7,5-8 serum pH'sının 7,45-7,55 değerlerinde olması ve serum salisilat düzeyinin düşürülmesi hedeflenir. Bikarbonat infüzyonu ile hipokalemi gelişebileceği için potasyum replasmanı verilmelidir. Yine hastaların glukoz infüzyonu sağlanmalıdır. Akut zehirlenmelerde aspirin emilimi değişkenlik gösterdiğinden salisilat düzeylerinin düşürülemediği durumlarda tekrarlı aktif kömür uygulanması uygulanmalıdır. Ağır zehirlenmelerde alkalinizasyona rağmen asidoz ve asidemi düzeltilemeyen hastalar hemodiyalize alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol* 2017;177:674-683.
2. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and the mechanism of action. *Am J Physiol* 1992; 263:118-191.
3. Morita I, Schindler M, Regier MK, et al. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J Biol Chem* 1995; 270:10902-10908.
4. Patrono C, Collar B, Dalen J, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998; 114:470-488.
5. Reye RD, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A Disease entity in childhood. *Lancet* 1963; 7311: 749-752.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349-360.
7. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81-106.
8. The Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. The Aspirin Myocardial Infarction Study: final results. *Circulation* 1980;62(suppl V):V-79-V-84.
9. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
10. Farrell B, Goodwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom Transient Ischemia Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psych* 1991; 54:1044-1054.
11. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338:1345-1349.
12. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2S):S1108-S1119.
13. Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol* 2022 ;74:586-596.
14. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009 ;119:1541-1551.
15. Mohanty S, Vaidyanathan B. Antiplatelet agents in pediatric cardiac practice. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013;6:59-64.
16. Sirachainan N, Wijarn P, Chuansumrit A, Kadegasem P, Wongwerawattanakoon P, Soisamrong A. Aspirin resistance in children and young adults with splenectomized thalassemia diseases. *Thromb Res* 2015;135:916-922.
17. Nørgård B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ;192:922-923.
18. Donovan JW, Akhtar J. Salicylates. *Clinical Toxicology*, MD Ford, KA Delaney, J Ling, T Erickson. WB Saunders, Philadelphia 2001; 275-280

Ateş tedavisinde kullanılan ilaçlar: Parasetamol

Drugs Used in Fever Treatment: Paracetamol

Dr. Sibel Laçinel Gürlevik*, Dr. Mehmet CEYHAN**

*Uzman Doktor, Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Birimi

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Parasetamol, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkileri olan, p-aminofenol türevi sentetik bir ilaçtır. Çocuklarda ateş ve ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılır ve genellikle hastanın rahatlamasını sağlamak için tercih edilir. Salisilatların Reye sendromuna neden olduğu kanıtlandıktan sonra, parasetamol aspirinin yerini almıştır. Parasetamol, yüksek lipid çözünürlüğü sayesinde oral alımla bağırsaktan iyi emilir, ancak mideden emilimi düşüktür. Rektal uygulamada emilim değişken olup, biyoyararlanımı %24 ile %98 arasında değişir. Karaciğerde metabolize edilir ve aşırı dozda glutatyon tükenmesi hepatotoksositeye yol açabilir. Çocuklarda, 120-150 mg/kg dozun hepatotoksik olabileceği bildirilmiştir. Parasetamolün etki mekanizması, siklooksijenaz (COX) enziminin peroksidaz bölgesine etkisi ile prostanoid oluşumunu engellemesi olarak düşünülmektedir. Ateş tedavisinde kullanımı, etiyolojik nedenler değerlendirildikten sonra önerilir. Oral parasetamol genellikle daha hızlı emilir ve tercih edilir; rektal kullanım ise oral alımın mümkün olmadığı durumlarda tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Parasetamol, ağrı kesici, ateş düşürücü, hepatotoksosite.

ABSTRACT

Paracetamol is a synthetic derivative of p-aminophenol with analgesic and antipyretic effects. It is commonly used to treat fever and pain in children and is generally preferred for patient comfort and relief. After salicylates were proven to cause Reye's syndrome, paracetamol replaced aspirin as the primary treatment for fever. Paracetamol, due to its high lipid solubility, is well absorbed from the gut when taken orally, though its absorption from the stomach is low. Rectal administration shows variable absorption with bioavailability ranging from 24% to 98%. It is metabolized primarily in the liver, and excessive doses can lead to hepatotoxicity due to glutathione depletion. In children, doses of 120-150 mg/kg have been reported to potentially cause hepatotoxicity. The mechanism of action of paracetamol is thought to involve inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzyme's peroxidase site, preventing prostanoid formation. Its use in treating fever is recommended after evaluating the etiological causes. Oral paracetamol is generally preferred due to its faster absorption; rectal administration is an alternative when oral intake is not possible.

Key words: Paracetamol, analgesic, antipyretic, hepatotoxicity.

Parasetamol ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi olan, p-aminofenolün opiat olmayan sentetik bir türevidir. Parasetamol çocuklarda ateş ve ağrı tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardan biridir. Ateş düşürücü olarak kullanılmasının en sık endikasyonu hastanın rahatlamasını sağlamak ve konforunu artırmaktır. Salisilatların, Reye sendromuna neden olduğu kanıtlandıktan sonra parasetamol ateşin birincil tedavi ilacı olarak aspirinin yerini almıştır.

Aspirine benzer ağrı kesici ve ateş düşürücü aktiviteye sahiptir ancak periferik antienflamatuvar aktivitesi ya da trombosit fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi yoktur. Parasetamol ilk olarak 1877 yılında üretilmiş olup Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önemli ilaçlar listesinde yer almaktadır.

FARMAKOLOJİ

Farmakokinetik

Parasetamol, lipid çözünürlüğü yüksek bir bileşiktir. Oral alım ile bağırsaktan kolayca emilir. Oral biyoyararlanımı yaklaşık %90'dır ve ilaç zirve konsantrasyonuna ulaşma zamanı (Tmaks) 0,5-0,75 saattir. Midede polarize haldedir (pKa:9,5) bu nedenle mideden emilimi oldukça düşüktür. Duodenuma ulaştığında hızla mukozayı geçer ve kan dolaşımına girer. Rektal uygulamadaki emilim düzeyi oldukça değişkendir ve biyoyararlanımı %24 ile %98 arasında değişebilmektedir. Rektal uygulamadan sonra plazma zirve konsantrasyon düzeyine ulaşması 107 ile 288 dakika arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Çocuğun yaşının da emilim üzerine etkisi bulunmaktadır. Yenidoğanlarda mide boşalım süresinin uzun olması nedeni ile emilim gecikmektedir ve bebek 6-8 aylık oluncaya kadar erişkin düzeydeki emilim oranına ulaşamayabilir.

Parasetamolü ibuprofen gibi diğer ağrı kesici ve ateş düşürücülerden ayıran önemli bir özelliği de ihmal edilebilir düzeyde plazma proteinlerine bağlanabilir olmasıdır (%10-25). Parasetamol çocuklarda da erişkinlerdeki gibi karaciğerde metabolize edilir ve emilimindeki farklılığın bir nedeni de hepatik metabolizasyonu ile ilgilidir.

Parasetamol karaciğerde öncelikle birinci derece kinetiklerle (glukuronidasyon, sülfat konjugasyonu ve sitokrom P450 (CYP450) oksidasyonu olmak üzere) üç farklı yolla metabolize edilir. Çocuklarda metabolik yollar farklılık gösterebilir. Bunun nedeni ise parasetamol metabolizmasında görev alan sülfatlama yolağının doğumda matür olmasına rağmen glukuronidasyonun iki yaşa doğru matürasyonunu tamamlamasıdır. Sağlıklı yetişkin hastalarda parasetamolün eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saat iken çocuklarda ilacın yarılanma ömrü (t1/2) 2-2,5 saattir.

Karaciğerde oluşturulan parasetamol metabolitlerinin neredeyse %90'ı 24 saat içinde idrar ile atılır. Parasetamol renal yoldan esas olarak glukuronid konjugatı ve sülfat metaboliti olarak atılır. Tedavi edici dozdan daha fazla veya çocuğun kilosuna göre uygulanan doz, önerilenden daha sık aralarla alındığında, hepatik glukuronid ve sülfat depoları tükenir, bu da normal olarak glutatyona bağlanan ve glutatyonla detoksifiye edilen N-asetil-para-benzokinonimin (NAPQI) oluşumunda artışa neden olur. Yetersiz glutatyon, NAPQI'nin dokudaki sitozol proteinlerine bağlanmasına neden olarak

karaciğerin hücrel nekrozuna yol açar. Çocuklarda parasetamolün 120-150mg/kg/doz 'da uygulanmasının hepatotoksik olabileceği bildirilmiştir.

Karaciğer gibi böbrek de parasetamol toksisitesine duyarlıdır ve glutatyon tükendiğinde toksik bir metabolit oluşturabilir. Karaciğer nekrozu ve akut doz aşımı sonrası karaciğer yetmezliği, küçük çocuklarda büyük çocuklara ve yetişkinlere göre daha nadir olabilir. Bu, CYP450 sistemi tarafından metabolizma hızının azalması ve / veya glutatyon sentezleme yeteneğinin artması ile ilişkili olabilir.

Farmakodinamik

Parasetamolün kesin etki mekanizması bilinmemektedir. İlk olarak siklooksijenaz (COX) enziminin prostaglandin sentezini önlediği öne sürülmüşken günümüzde santral sinir sisteminde de birçok farmakodinamik etkisinin olduğu bilinmektedir. Parasetamol, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlardan (NSAEİ) farklı yolla COX inhibisyonu yapar. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar COX bağlanma bölgesi olan araziidonik asit ile yarışırken, parasetamol COX enziminin peroksidaz bölgesine etki ederek prostanoid oluşumunu önler. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri NSAEİ'lere benzer olsa da, önemli bir antienflamatuvar veya antiplatelet etkisi yoktur.

Diğer potansiyel mekanizmalar, çeşitli nörotransmitter reseptörlerinin (örneğin, N-metil-D-aspartat ve p maddesi) aracılık ettiği nitrik oksit yolağının inhibisyonunu ve kannabinoid reseptörlerinin dolaylı aktivasyonunu içerebilir (25).

Parasetamol ve Ateş

Ateş, çocuk doktorları ve diğer sağlık hizmeti sunanlar tarafından yönetilen en yaygın semptomlardan biridir. Ateş, enfeksiyonlarla mücadelede yararlı etkileri olan fizyolojik bir mekanizmadır. Bakteri ve virusların büyümesini ve çoğalmasını geciktirir, nötrofil üretimini ve T-lenfosit proliferasyonunu artırır ve vücudun akut faz yanıtına yardımcı olur. Kanıtların çoğu, klinisyenlerin ateşli çocuklarda ciddi bir hastalığı önceden tahmin etmek için ateş düşürücülere verilen yanıtı güvenemeyeceğini göstermektedir (27). Parasetamolün ateşi olan çocuklarda etiyolojik nedenler değerlendirildikten sonra kullanımı önerilmektedir. Ağır kritik vakalarda ateşin nedenine göre yaklaşım uygun olacaktır (28).

Parasetamol ilk kez 1950 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından oral alımı onaylanmıştır. İntravenöz parasetamol, yetişkinler, ergenler ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda ağrı ve ateş tedavisi için Kasım 2010'da onaylanmış ve 2017'de ateş endikasyonu, 32. gebelik haftasında doğan prematüre yenidoğanlar kadar küçük hastaları içerecek şekilde genişletilmiştir (29).

Genellikle ateş düşürücü kullanımının hasta üzerindeki stresi azaltmak ve huzursuzluğu gidermek için yararlı olabileceği belirtilmektedir. Her 4 ile 6 saatte bir ağızdan 10-15 mg /kg/doz, rektal 5-15 mg/kg/doz parasetamol dozları genellikle güvenli ve etkili olarak kabul edilir (maksimum doz 75 mg/ kg/gün, 4000mg/gün doz aşılmamalı). Günlük 90mg/kg'lık bir doz supratherapötik doz olarak kabul edilmektedir. Genellikle parasetamolün ateş düşürücü etkisi 30 ile 60 dakika arasında başlamakta ve çocukların yaklaşık %80'inin bu süre içinde ateşi düşmektedir. Başlangıç yükleme dozu oral (30mg/

kg/doz) ya da rektal yüksek doz gibi alternatif doz önerileri olsa dahi bunların ateş düşürücü etkinliği artırdığına dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Yükleme dozu hepatotoksisite riskini de artırabileceği için rutin kullanımda da önerilmemektedir.

Ayrıca, parasetamolün rektal supozituar olarak kullanımının etki hızının ve ateş düşürücü etkinliğinin oral kullanımdan daha iyi olduğunu gösterir kanıt bulunmamaktadır.

Oral uygulamanın daha hızlı emiliminin olduğu da düşünülür ise oral parasetamolün tercih edilmesi daha uygun olacaktır. Rektal kullanım oral alımın mümkün olmadığı durumlarda tercih edilebilir.

Parasetamolün ateş tedavisinde önerilen dozları

Yenidoğanlar için önerilen parasetamol dozu

Oral (Sınırlı veri bulunmaktadır):

28-32 gestasyon haftasında olanlar için: 10-12 mg/kg/doz her 6-8 saatte bir; maksimum günlük doz 40 mg/kg/gün' dür.

33-37 gestasyon haftasında olanlar ya da 10 günlükten küçük term yenidoğanlar için: 10-15 mg/kg/doz her 6 saatte bir; maksimum günlük doz 60 mg/kg/gün' dür.

On günlükten büyük term yenidoğanlar için: 10-15 mg/kg/doz her 4-6 saatte bir; maksimum günlük doz 75 mg/kg/gün' dür, 24 saatte 5 dozu geçmemelidir.

Intravenöz (İV)

Genellikle 32 haftanın altındaki bebekler için İV parasetamol kullanımı önerilmemektedir.

32 gestasyon haftasından büyük yenidoğanlar için önerilen dozlar;

- Postnatal yaşı 4 haftadan küçük olanlar için; 12,5 mg/kg/doz her 6 saatte bir; maksimum günlük doz 50 mg/kg/gün' dür.
- Postnatal yaşı 4 haftadan büyük olanlar için; 15 mg/kg/doz her 6 saatte bir; maksimum günlük doz 60 mg/kg/gün' dür.

Rektal

28-32 gestasyon haftasında olanlar için: 20 mg/kg/doz her 12 saatte bir; maksimum günlük doz 40 mg/kg/gün' dür.

33-37 gestasyon haftasında olanlar ya da 10 günlükten küçük term yenidoğanlar için: 15 mg/kg/doz her 8 saatte bir; maksimum günlük doz 60 mg/kg/gün' dür.

On günlükten büyük term yenidoğanlar için: 20 mg/kg/doz her 6-8 saatte bir; maksimum günlük doz 75 mg/kg/gün' dür, 24 saatte 5 dozu geçmemelidir.

Çocuklar ve Adolesanlar için önerilen parasetamol dozu

Oral

Çocukların ağırlıkları göz önünde tutularak doz ayarlanması önerilmektedir. Parasetamol içeren birçok ilaç bulunması nedeni ile her bir ilaç içindeki doz başına düzen parasetamolün miligram (mg) cinsinden değeri mutlaka bilinmelidir.

Çocuklar ve adolesanlarda önerilen oral parasetamol dozu: 10-15 mg/kg/doz her 4-6 saatte bir, maksimum günlük doz 75mg/kg/gün ya da 4000 mg/gün' ü geçmemelidir. 24 saat içinde 5 dozu aşmamalıdır.

İntravenöz

İki yaşından küçük çocuklar için: 15mg/kg/doz, her 6 saatte bir; maksimum günlük doz 60 mg/kg/gün'dür.

İki yaşından büyük çocuklar ve adolesanlar için:

- <50 kg: 15 mg/kg/doz her 6 saatte bir; maksimum günlük doz 75 mg/kg/gün' dür. Maksimum tek doz 750 mg'a kadar önerilmektedir. Günlük toplam dozun 3750 mg'ı geçmemesi önerilmektedir.
- ≥50 kg: 15 mg/kg/doz her 6 saatte bir; maksimum günlük doz 75 mg/kg/gün' dür. Maksimum tek doz 1000 mg'a kadar önerilmektedir. Günlük toplam dozun 4000 mg'ı geçmemesi önerilmektedir.

Rektal

6-11 ay çocuklara: Her 6 saatte bir 80mg; maksimum günlük doz 320 mg'ı geçmemelidir.

12-36 ay çocuklara: Her 6 saatte bir 80mg; maksimum günlük doz 400 mg'ı geçmemelidir.

Kaynaklar

1. Sullivan JE, Farra HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127 (3): 580-587.
2. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE clinical guideline 160. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. 2013. Available from URL: <https://www.nice.org.uk/duidence/cg160>.
3. Baker RC, Tiller T, Bausher JC, et al. Severity of disease correlated with fever reduction in febrile infants. *Pediatrics* 1989; 83 (6): 1016-1019.
4. Ward M A, Hannemann N L. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Cherry J D, Harrison G J, Kaplan S L, Steinbach W J, Hotez P J. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. PA: Elsevier, 2019: 52-56.
5. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014; 71 (1): 11-23.

Bottom of Form

6. *World Health Organisation (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.*
7. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013; 21 (3): 201-32.
8. Bannwarth B, Pehourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003; 63 (2): 5-13.
9. Cullen S, Kenny D, Ward OC, Sabra K. Paracetamol suppositories: a comparative study. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1504-1505.
10. Singla NK, Parulan C, Samson R, Hutchinson J, Bushnell R, Beja EG, Ang R, Royal MA. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract* 2012; 12 (7): 523-532.
11. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth* 2014; 24 (1): 30-8.
12. Temple AR, Temple BR, Kuffner EK. Dosing and Antipyretic Efficacy of Oral Acetaminophen in Children. *Clinical Ther* 2013; 35 (9): 1361-75.e1-45.
13. Allegaert K, van den Anker JN. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Seminars in Fetal & Neonatal Med* 2017; 22 (5): 308-313.
14. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 250-275.
15. Manyike PT, Kharasch ED, Kalthorn TF, Slattery JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 275-282.
16. Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 415-25.
17. Bannwarth B, Pehourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003; 63 (2): 5-13.
18. James LP, Chiew A, Abdel-Rahman SM, Letzig L, Graudins A, Day P, Roberts D. Acetaminophen protein adduct formation following low-dose acetaminophen exposure: comparison of immediate-release vs extended-release formulations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 851-857.
19. Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL. Pediatric overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 346-350.
20. Walls L, Baker CF, Sarkar S. Acetaminophen-induced hepatic failure with encephalopathy in a newborn. *J Perinatol* 2007; 27: 133-135.

21. Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risk and benefits of nonsteroid anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr drugs* 2001; 3: 817-858.
22. Greco A, Ajmone-Cat MA, Nicolini A, Sciulli MG, Minghetti L. Paracetamol effectively reduces prostaglandin E2 synthesis in brain macrophages by inhibiting enzymatic activity of cyclooxygenase but not phospholipase and prostaglandin E synthase. *J Neurosci Res* 2003; 71(6):844-52.
23. Engström L, Ruud J, Eskilsson A, et al. Lipopolysaccharide-induced fever depends on prostaglandin E2 production specifically in brain endothelial cells. *Endocrinology* 2012; 153(10): 4849-4861.
24. Ruud LE, Wilhelms DB, Eskilsson A, Vasilache AM, Elander L, Engblom D, Blomqvist A. Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2. *Neuropharmacology* 2013; 71: 124-129.
25. Anderson B J. Paracetamol (acetaminophen): mechanism of action. *Pediatr Anaesth* 2008; 18:9015-921.
26. Nield S L, Kamat D. Fever. In: Kliegman R M, St Geme J W, Blum N J, Shah S S, Tasker R C, Wilson K M. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:1386-1388.
27. King D. Question 2: does a failure to respond to antipyretics predict serious illness in children with a fever? *Arch Dis Child* 2013; 98: 644-646.
28. Chiumello D, Gotti M, Vergani G. Parasetamol in fever in critically ill patients-an update. *J Crit Care*. 2017; 38:245-252.
29. Brune K, Renner B, Tiegls G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 2015; 19: 953-965.
30. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127:580-587.
31. Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126:e1430-1444.
32. Temple AR, Temple BR, Kuffner EK. Dosing and antipyretic efficacy of oral acetaminophen in children. *Clin Ther.*2013;35(9): 1361-75.e1-45.
33. Nabulsi M, Tamim H, Sabra R, et al. Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial [ISRCTN11886401]. *BMC Pediatr.* 2005;5:35.
34. Taketomo C K, Hodding J H, Kraus M D. In *Lexicomp Pediatric and Neonatal Dosage Handbook with International Trade Names Index*. 24th ed. Riverwoods, IL:American Pharmacists Association 2017; 41-46.
35. Anand K J S. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(2):173-180.

Ateş tedavisinde kullanılan ilaçlar: İbuprofen

Drugs Used in Fever Treatment: Ibuprofen

Dr. Sibel Laçinel Gürlevik

Uzman Doktor, Gaziantep Cengiz Gökçek Kadındoğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Birimi

ÖZET

İbuprofen, çocuklarda hem ağrı kesici hem de ateş düşürücü olarak yaygın kullanılan bir nonsteroid antiinflatuar ilaçtır (NSAİİ). 1969 yılında Birleşik Krallık'ta üretilen ibuprofen, ağrı, enflamasyon ve ateşi medyatörleri olan prostaglandinlerin üretimini azaltarak etki gösteren bir COX inhibitörüdür. Kas-iskelet sistemi ağrıları, artrit ve diğer ağrılı durumlarda yaygın olarak reçete edilmektedir. Farmakokinetik açıdan çocuklar, ilaç metabolizması, emilim, dağılım ve eliminasyon süreçlerinde yetişkinlerden farklılık gösterirler. Örneğin, bebeklerde böbrek fonksiyonları hâlâ olgunlaşma aşamasında olduğundan, ilaçların atılımı etkilenebilir. İbuprofen, Amerika Birleşik Devletleri'nde altı aydan büyük çocuklar için onaylanmıştır; bazı ülkelerde ise üç aydan büyük bebeklerde kullanımı onaylanmıştır. İbuprofenin yaygın yan etkileri mide bulantısı ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sorunlardır. Nadir durumlarda, böbrek sorunları veya mide kanaması gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Özellikle dehidrate çocuklarda böbrek sorunları riski nedeniyle, bu durumlarda parasetamol kullanılması önerilir. İbuprofen, altı aydan büyük ve yeterince hidrate olan çocuklarda güvenle kullanılabilir. Ancak, üç aydan küçük bebeklerde doktor tavsiyesi olmadan kullanılması önerilmemektedir.

Anahtar kelimeler: İbuprofen, nonsteroid antiinflatuar ilaç, COX inhibitörü.

ABSTRACT

Ibuprofen is a widely used nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) for both pain relief and fever reduction in children. First introduced in the UK in 1969, ibuprofen works by inhibiting the production of prostaglandins, which are mediators of pain, inflammation, and fever. It is commonly prescribed for musculoskeletal pain, arthritis, and other painful conditions. In terms of pharmacokinetics, children differ from adults in how they metabolize, absorb, distribute, and eliminate drugs. For example, in infants, kidney function is still maturing, which can affect the elimination of medications. Ibuprofen is approved for use in children over six months of age in the United States, and in some countries, it is approved for use in infants over three months of age. Common side effects of ibuprofen include gastrointestinal issues like nausea and stomach pain. In rare cases, more serious side effects

such as kidney problems or stomach bleeding may occur. In dehydrated children, there is a higher risk of kidney issues, so paracetamol is recommended in such cases. Ibuprofen can be safely used in well-hydrated children over six months old, but it should not be given to infants under three months without a doctor's recommendation.

Key words: *Ibuprofen, nonsteroidal anti-inflammatory drug, cyclooxygenase inhibitör.*

İbuprofen çocuklarda hem ağrı kesici hem de ateş düşürücü olarak sıklıkla kullanılmakta olan nonsteroid antienflamatuvar (NSAEİ) ilaçtır. Çocuklarda ateş genellikle iyi seyirli bir süreçtir ve ateşe toleransı azaltabilecek altta yatan bir hastalığın yokluğunda kendi başına tedavi gerektirmez. Ancak ateş çocuklarda huzursuzluğa ve rahatsızlığa neden olduğunda ebeveyn endişesine yol açabilir. Pek çok ebeveyn, ateş çok az olduğunda veya hiç olmadığında dahi ateş düşürücü ilaç uygular çünkü çocuğun "normal" vücut sıcaklığını koruması gerektiğinden endişe duyarlar. Ancak ateş birincil hastalık olmayıp enfeksiyonla mücadelede faydalı etkileri olan fizyolojik bir mekanizmadır. Ateşin tek başına hastalığın seyrini kötüleştirdiğine dair kanıt yoktur. Bu nedenle ateşli çocuğu tedavi etmenin temel amacı, vücut sıcaklığının normalleşmesine odaklanmaktan ziyade çocuğun genel konforunu iyileştirmek olmalıdır. Ateşli bir çocuğun ebeveynlerine veya bakıcılarına danışmanlık yaparken, çocuğun genel durumunun takibi, aktivitesinin değerlendirilmesinin önemi, ciddi hastalık belirtilerinin gözlenmesi, uygun sıvı alımının teşvik edilmesi ve ateş düşürücülerin güvenli bir şekilde saklanması vurgulanmalıdır. Çocuk hastanın ateş ile gelişebilecek yakınmalarını azaltmak ve hasta konforunu sağlamak için ateş düşürücü tedavisi olarak sıklıkla ibuprofen veya parasetamol (asetaminofen) tercih edilmektedir. Bu yazıda ibuprofenden detaylı bir şekilde bahsedilecektir. İbuprofen ilk olarak 1969'da Birleşik Krallık'ta üretilip kullanıma başlandı ve daha sonra 1970'lerde dünya çapında reçeteye satılan bir ilaç haline gelmiştir. Kas iskelet sistemi ağrısı ve enflamasyonunun yanı sıra diğer ağrılı durumlarda, artrit tedavisinde birinci basamak NSAEİ olarak veya aspirin, indometazin yerine kullanılmak üzere sıklıkla reçete edilmektedir.

Farmakolojik özellikler

İbuprofen, iki enantiyomerin [R (-)-ibuprofen ve S(+)-ibuprofen] rasemik bir karışımıdır. Aktif olmayan R (-) izomeri tek yönlü olarak ibuprofenin terapötik etkilerinden sorumlu olan aktif S (+) izomerine dönüştürülür. Nonsteroid antienflamatuvar olan ibuprofen arazişonik asidi prostaglandin H₂'ye (PGH₂) dönüştüren siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek çalışır. Prostaglandin H₂ ise diğer enzimler tarafından prostaglandinlere (ki bunlar ağrı, enflamasyon ve ateş araçlarıdır) ve trombosit agregasyonunu uyararak kan pıhtılarının oluşumuna yol açan faktör olan tromboksan A₂'ye dönüştürülür. Tromboksan A₂ üzerindeki etki dolayısı ile ibuprofenin pıhtılaşmayı önleyici etkisi de olmaktadır. Aspirin ve indometazin gibi ibuprofen de seçici olmayan bir COX inhibitörüdür; siklooksijenazın iki izoformunu, COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar aktivitelerini asıl enflamasyon, ağrı, ateş ve ödem gelişimine aracılık eden prostaglandinlerin sentezini azaltan COX-2 enziminin inhibisyonu yoluyla yaptığı bilinmektedir. Ateş düşürücü etkileri, hipotalamus üzerindeki etkiye bağlı

olabilir, bu da artan periferik kan akışı, vazodilatasyon ve ardından ısı dağılımı ile sonuçlanır. Gastrointestinal sistemle ilgili istenmeyen etkiler ise COX-1'in inhibisyonu ile gelişmektedir.

İbuprofenin çocuklardaki farmakokinetiği

İbuprofenin çocuklardaki farmakokinetiğini ele almadan önce bu yaş gruplarında ilaç metabolizması ve dağılımındaki bazı farklılıkların dikkate alınması yararlı olacaktır. Yenidoğan, bebek ve çocuklarda fizyolojik gelişimin ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu üzerinde önemli etkisi vardır. Yenidoğanlar ve genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında bebekler ve çocuklar arasındaki ilaç dağılımındaki dikkate değer farklılıklar arasında, toplam vücut sıvısında azalma, hücre içi sıvıdaki artış ve doğumdan sonra ekstraselüler sıvıda azalma yer almaktadır. Benzer şekilde, yağ içeriği doğumdan sonra yaklaşık bir yıla kadar artarken, ergenlik yaşlarının ortalarına kadar düz bir seyir izler ve daha sonra 20'li yaşların ortalarına kadar düşer; bu noktada cinsiyetler arasında farklılıklar ortaya çıkar ve kadınların vücut yağı erkeklerden daha fazla olur. Yine vücut plazma protein dağılımlarındaki yaşa göre olan değişiklikler ve hepatik biyotransformasyonun yaşla birlikte değişen olgunlaşma paterni de ilaç dağılımını etkilemektedir. Örneğin faz I hepatik biyotransformasyon, 6 aylıktan giderek yetişkin değerlerine yakın değerlere yükselir. Bu değişkenler de ilaç kullanım dozlarını etkilemektedir.

Çocuklarda ve yetişkinlerde ibuprofenin etkinliği ve güvenliği konusunda kapsamlı veriler bulunmasına rağmen, özellikle 3 ile 6 ay arasındaki bebeklerde farklı doz önerileri bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Avrupa ülkelerinde ibuprofen süspansiyonunun vücut ağırlığı en az 5 kg olan 6 aydan büyük çocuklarda kullanılması onaylanmıştır. İbuprofen diğer ülkelerde 3 aydan büyük ve en az 5 veya 6 kg ağırlığındaki çocuklar için onaylanmıştır.

Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde böbrek fonksiyonu hala olgunlaşma sürecindedir ve böbrek eliminasyon süreçleri (glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon) yaşamın ilk aylarında olgunlaşır. Her ikisi de 6-12 ayda yetişkin aktivitesine ulaşır. Prostaglandinler böbrek gelişimini ve fonksiyonunu desteklediğinden, renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibisyonu renal vazokonstriksiyona ve böbrek fonksiyonunda geçici azalmaya neden olabilir. Özellikle patent duktus arteriyozuslu prematüre bebeklerde yapılan çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlar, ibuprofenin indometazine göre daha düşük oranda renal yan etkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Çocuklarda ibuprofenin etkinliği ve güvenliği

İbuprofenin güvenliği ve etkinliği birçok pediatrik klinik çalışmada değerlendirilmiştir. En yaygın (<%10) yan etkiler gastrointestinal sistem yan etkileridir. Mide bulantısı, hazımsızlık, karın ağrısı, şişkinlik ve kusmayı içeren yan etkiler olabilir. Çocuklarda çok nadir (<%0,01) fakat potansiyel olarak yaşamı tehdit eden yan etkiler peptik ülser, mide kanaması veya mide perforasyonudur. Renal yan etkiler diğer önemli etkilerindedir. Akut böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit ve papiller nekroz, özellikle

uzun süreli kullanımda ortaya çıkabilen NSAİİ'lerin çok nadir (<%0,01) renal yan etkileridir. Daha önce renal hastalıkları olan, dehidratasyonu olan ya da beraberinde nefrotoksik ilaç kullanımı olan hastalarda yan etki gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle dehidratasyonu olan ateşli çocuklarda ateş düşürücü olarak asetaminofen (parasetamol) tercih edilmesi önerilebilir. Ek olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla bildirilmiştir. Bu Özgül olmayan alerjik reaksiyonlar, kaşıntı veya ürtiker gibi çeşitli cilt reaksiyonları, anjiyoödem veya anafilaksi ve solunum yolu reaktivitesi şeklinde görülebilmektedir. Diğer özgül olmayan yan etkiler arasında baş dönmesi ve baş ağrısı bulunur. İbuprofen, trombosit agregasyonu ile etkileşime girdiği için asetil salisilik asit ile kombine edilmemelidir. Suçiçeği geçirmekte olan çocuklarda ibuprofen kullanımı tartışmalıdır, çünkü bazı veriler yaşamı tehdit eden streptokoksik deri enfeksiyonlarıyla (belki de tanınmadaki gecikmeler nedeniyle) bir ilişki olduğunu ve mümkünse bundan kaçınılması gerektiğini öne sürmektedir.

Ateş düşürücü olarak ibuprofen

İbuprofen altı aydan büyük, dehidratasyon bulgusu olmayan, iyi hidrate çocuklarda ateş düşürücü ve antienflamatuvar olarak önerilecek ilaçlardandır. Üç ay altındaki çocuklarda ateş bir çok enfeksiyon için tek bulgu olabileceği için doktor değerlendirmesi olmadan bu yaş grubuna ateş düşürücü verilmesi önerilmemektedir. İntravenöz, oral ve rektal kullanıma uygun olan farklı ilaç formları mevcuttur. Çocuklarda ateş düşürücü olarak önerilen formu oral formudur.

Oral ibuprofen

Ağızdan uygulanabilecek ibuprofenin şurup ya da tablet formu mevcuttur. Çocuklarda genellikle şurup formu tercih edilmektedir. Uygulanacak doz hastanın kilosuna göre ayarlanıp doz başına ya da günlük maksimum dozu aşmamak koşuluyla verilmelidir.

Hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanacak doz ≥ 3 ay ve ≥ 5 kg ağırlığındaki bebekler, çocuklar ve adolesanlar içindir. Altı ay altındaki bebeklerde uygulanımı için klinik veri kısıtlıdır.

Oral: 6 ile 8 saatte bir 5-10 mg/kg/doz (maksimum doz: 600 mg/doz); maksimum günlük doz: 40 mg/kg/gün veya 2.400 mg/gün, hangisi daha düşük doz ise tercih edilmesi önerilir.

Uygulanacak şurubun ya da süspansiyonun mililitresinde kaç miligram ilaç olduğu bilinmelidir. Mililitre başına düşen doz bilindiği takdirde hastanın kilosuna göre verilecek şurup miktarı da kolaylıkla hesaplanabilir.

Örnek:

Çocuklara önerilen şurupların içindeki ölçekler çoğunlukla 5mL'lik kaşık ölçeklerdir. Bazı ilaç firmaları kaşık yerine enjektör içeren ölçekler bulundurabilir. Önemli olan her bir mililitrede kaç miligram ilaç olduğunu bilmektir. Bu da ilaç kutularının üzerinde ve prospektüslerinde mevcuttur.

Örneğin şu an elimizde ibuprofen içeren bir şurubun 5ml'de 100 mg ibuprofen mevcut olsun. Bu ilacın

1 mL'de 20mg mevcuttur. İlaç 5-10mg/kg/doz (maksimum 600mg/doz) olarak verilir.

- Vücut ağırlığı 10 kg olan çocuk için ilaç dozu: $10 \times 10 = 100$ mg/doz olarak hesaplanabilir, bu da 5ml şurup olarak çocuğa verilir.
- Vücut ağırlığı 6 kg olan çocuk için ilaç dozu: $6 \times 10 = 60$ mg/doz olarak hesaplanabilir, bu da 3ml şurup olarak çocuğa verilir.

Uygun dozda antipiretik verilebilmesi için şurubun enjektörle kiloya uygun mL hesaplanarak verilmesi iyi bir yöntem olur.

Kaynaklar

1. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003; 135: 9-12.
2. Hong Y, Gengo FM, Rainka MM, Bates VE, Mager DE. Population pharmacodynamic modelling of aspirin- and Ibuprofen-induced inhibition of platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:129-137.
3. Klar H, Sotošek N, Šelb J, Košnik M. Selective hypersensitivity to a single nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2019; 28: 97-101.
4. Koca T, Akcam M. Ibuprofen induced DRESS syndrome in a child. *Indian Pediatr* 2016; 53: 745.
5. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr* 2013; 162: 1153-1159.
6. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009; 17: 275-342.
7. Sullivan JE, Farrar HC; Section on clinical pharmacology and therapeutics: Committee on Drugs. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 580-587.
8. Ziesenitz VC, Welzel T, van Dyk M, Saur P, Gorenflo M, van den Anker JN. Efficacy and Safety of NSAIDs in Infants: A comprehensive review of the literature of the past 20 years. *Paediatr drugs* 2022; 24: 603-655.
9. Ziesenitz VC, Zutter A, Erb TO, van den Anker JN. Efficacy and safety of ibuprofen in infants aged between 3 and 6 months. *Paediatr Drugs* 2017; 19: 277-290.

Ketoprofen ve Diğer Ateş Düşürücüler

Ketoprofen and Other Antipyretics

Dr. Ateş Kara

Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Ateş, ailelerin en çok endişe duyduğu durumdur ve acil servise başvurma nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Ülkemizde de acil servislere yapılan başvuruların yaklaşık yarısı ateş şikayeti ile ilgilidir. Ateşin doğal bir savunma mekanizması olduğu bilirse de, aileler ateşten korkmaya devam etmekte, bu da gereksiz müdahalelere ve yanlış uygulamalara yol açabilmektedir. Ateş düşürücü ilaçlar (antipiretikler), çocuklarda sıkça reçete edilir ve genellikle ağrı kesici özellikleri de bulunmaktadır. Ancak her ateşli durumda antipiretik kullanımı gerekli değildir. Ateş düşürücüler ateşi genellikle sadece 0,5 derece kadar düşürür ve yan etkisiz olmaları tercih edilir. Bu ilaçlar arasında parasetamol ve ibuprofen en sık kullanılanlardır. Parasetamol genellikle ilk tercih olarak düşünülür, ancak hasta veya ebeveyn tercihi de seçimde etkili olabilir. Aspirin, uzun yıllar ateş düşürücü olarak kullanılmış olsa da, Reye sendromu riski ve daha etkili alternatiflerin bulunması nedeniyle kullanımından büyük ölçüde vazgeçilmiştir. Ketoprofen, ibuprofen gibi bir nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) olup, 1973'ten beri kullanılmaktadır. Özellikle inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkilidir. Ketoprofenin antipiretik olarak kullanımı daha yenidir. Yapılan çalışmalar, ketoprofenin özellikle yüksek ateşli durumlarda parasetamol ve ibuprofenden daha etkili olabileceğini göstermektedir. Ketoprofenin etkisinin daha hızlı başladığı ve daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir. Ketoprofen, çocuklarda genellikle iyi tolere edilir, ancak gastrointestinal rahatsızlıklar gibi yan etkiler görülebilir. Yüksek ateşte ve ağrı kontrolünde kullanılan ketoprofenin dozu, çocuklar ve yetişkinler için benzer şekilde uygulanabilir. Bununla birlikte, 6 aydan küçük bebeklerde kullanımı dikkat gerektirir ve intravenöz formu 12 yaş altındaki çocuklar için önerilmemektedir. Sonuç olarak, ketoprofen, parasetamol ve ibuprofene alternatif bir ateş düşürücü olarak kullanılabilir, ancak kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Antipiretik, ketoprofen, nonsteroid antiinflatuar ilaç.

ABSTRACT

Fever is one of the greatest concerns for families and is a leading reason for emergency room visits. In our country, about half of emergency visits are related to fever. Despite knowing that fever is a natural defense mechanism, families continue to fear it, which can lead to unnecessary interventions and incorrect practices. Antipyretic drugs are frequently prescribed for children and often have pain-relieving properties as well. However, antipyretic

use is not always necessary for every case of fever. These medications usually lower fever by only about 0.5 degrees Celsius and should preferably have no side effects. Among these drugs, acetaminophen (paracetamol) and ibuprofen are the most commonly used. Acetaminophen is generally considered the first choice, but patient or parent preferences may also influence the choice. Although aspirin was used as an antipyretic for many years, its use has largely declined due to the risk of Reye's syndrome and the availability of more effective alternatives. Ketoprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) like ibuprofen, has been in clinical use since 1973. It is particularly effective in treating inflammatory diseases. Ketoprofen's use as an antipyretic is more recent. Studies have shown that ketoprofen may be more effective than acetaminophen and ibuprofen, especially in cases of high fever. It has been found to act more quickly and last longer. Ketoprofen is generally well tolerated in children, but gastrointestinal side effects may occur. The dosing of ketoprofen for fever and pain control can be similar for both children and adults. However, its use in infants under 6 months requires caution, and the intravenous form is not recommended for children under 12 years old. In conclusion, ketoprofen can be used as an alternative antipyretic to acetaminophen and ibuprofen, but caution is advised during its use.

Key words: Antipyretic, ketoprofen, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Ateş, ailelerin en çok endişe duydukları ve nedenini bir an önce bilmek istedikleri bir şikayettir. Bu nedenle çocuk acile başvuruların önemli bir bölümünü ateşi olan çocuklar oluşturmaktadır. Farklı ülkelerin rakamları %30–60 arasında değişmekle birlikte bizim ülkemizde de çocuk acil başvurularının en az yarısının, ailelerin doktoru telefonla arama nedenleri arasında da %60-70 ateş şikayetinin rol aldığı bilinmektedir. Bu kadar yüksek başvurunun temeli; doğal bir savunma mekanizması olduğunun bilinmesi ve doktorlar için etkili bir uyarı olmasına karşın, aileler için ateş önemli bir korku nedeni olma özelliğini korumasıdır. Ailelerin %20'si yüksek ateşin ölüme neden olabileceğini, %40-50'si kalıcı beyin hasarı oluşturacağına inanmakta ve bu korku nedeniyle çocukta en ufak bir ısı artışı hemen girişim gerektirdiği düşüncesini tetiklemekte, fakat gereksiz korku ve panik zaman zaman yanlış hatta zararlı olabilecek uygulamaların yapılmasına da yol açabilmektedir.

Ateş düşürücü (antipiretik) ilaçlar, özellikle çocukluk çağında, en sık reçete edilen ilaçlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Antipiretikler, aynı zamanda ağrı kesici (analjezik) özellik de gösterir ve çocuğun kendini daha iyi hissetmesine yol açar, bu açıdan anne babalar için de konfor artırıcı olarak da tercih edilir. Ancak her ateşli çocukta antipiretik endikasyonu yoktur. Klinik tablonun semptomatik tedavisi için kullanıldığı ve aslında ateş düşürücülerin ateşi düşürmekte en etkili olduklarında bile 0.5 derece kadar etkilerinin olduğu da her zaman akılda tutulmalıdır. Bu açılardan değerlendirildiğinde ateş düşürücülerin tercihen hiç istenmeyen etkisinin olmaması gerekir. Bu yönü ile değerlendirildiğinde bugün parasetamol (asetaminofen) ve ibuprofen en sık tercih edilen ateş düşürücülerdir. Genellikle, antipiretik kullanılacak ise, parasetamol ilk tercih edilen antipiretik ilaç olarak düşünülmektedir. Bazı durumlarda hasta/ebeveyn tercihi ateş düşürücü seçiminde önemli bir faktör olabilir. Bazı hastalar bazı antipiretikleri tadından dolayı bazı çocuklar kokularından dolayı tercih edebilirler veya bazı tip antipiretikler bazı hastalarda nispeten daha iyi etki gösterebilir. Bu durumlar antipiretik seçiminde yol gösterici olabilir.

Aspirin, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) prototipi ve aktif bileşen olarak salisilik asidin bulunduğu salisilatlar ailesinin bir üyesidir. Salisilik asit, bir benzen halkası ve bir hidroksil ile bir karboksil olmak üzere iki radikalden oluşur. Aspirin, kullanımda olan en eski ilaçlardan biridir ve doğal ürünlerin hafif kimyasal manipülasyonlarla nasıl optimize edilebileceğinin çok iyi bir örneğidir. Kullanımı M.Ö. 1500 yıllarına Anadolu ve Mısır'a dayanır, Mısırlılar söğüt ağacının ham infüzyonlarını romatizma ve bel ağrısı için kullanmışlardır. Mısırlılardan kabaca bin yıl sonra, Hipokrat ateşi ve ağrıyı hafifletmek için söğütün kabuğunu ve yapraklarını reçete etmiştir. Modern tıp uygulamalarına doğru gelindiğinde, 1763 yılında, Reverend Stone'nun söğüt özütüyle 50 hasta üzerinde tedavisinin başarılı olduğunu yayınladığını görmekteyiz. 1828 yılında ise üretimde devrim olacak şekilde, Buchner salisinden salisilini arıtmış ve bu özütün ateş düşürücü etkisinin ana bileşeni olarak kullanılabileceğini önermiştir. 1838 yılında, Piria salisilden salisilik asidi başarıyla sentezlemiştir. 1897 yılında, Hoffman asetilsalisilik asidi kimyasal olarak saf ve stabil bir bileşik olarak elde etmiştir; 1899 yılında, analjezik ve anti-inflamatuvar bir bileşik olarak terapötik özellikleri tanımlanmış ve 1900 yılında aspirin tabletleri şeklinde piyasaya sürülmüştür. Aspirin, uzun yıllar boyunca ateş, ağrı ve inflamasyonun tedavisinde evde kullanılan yaygın bir ilaç olmasına rağmen etki mekanizması 1970 yıllara kadar bilinmiyordu. Aspirinin AA'dan türeyen prostaglandinler gibi bazı eikozanoidlerin üretimini baskıladığını gösteren çalışmalar 1971 yılında Vane tarafından ortaya konulmuştur. Daha sonraki çalışmalar, aspirinin tromboksan oluşumunu engelleyen ve antitrombotik etkilerini açıklayan bir şekilde aspirin tarafından trombosit siklooksijenaz (COX) asetilasyonunun inhibe edildiğini göstermiştir. Aspirinin farmakolojik özellikleri, salisilatlara benzer, ancak aynı zamanda salisilata atfedilen biyolojik etkilere ve reaktif asetat grubuna sahip olmasından dolayı bağımsız diğer etkilere de sahiptir. Hem salisilat hem de asetat grupları biyolojik olarak aktiftir ve farklı bölgelerde birbirinden bağımsız olarak etki gösterir.

Uzun yıllar ateş düşürücü olarak kullanılmış olmasına rağmen, aspirinin özellikle influenza ve varisella efeksiyonlarında Reye sendromu ile ilişkilendirilmesi ve bugün klinik kullanımda olan başta parasetamol ve ibuprofen olmak üzere diğer ateş düşürücülerden daha etkili olduğunu gösteren bilimsel bir verinin olmaması sebebiyle kullanımından vazgeçilmiştir.

İbuprofen gibi 2-arilpropionik asit sınıfından bir NSAİİ olan ketoprofen, 1973'ten beri bir anti-inflamatuvar ilaç olarak klinik kullanımdadır. Ketoprofen, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) sınıfına ait bir ilaçtır. Ketoprofen'in bulunuşu ve geliştirilmesi, anti-enflamatuvar ve analjezik (ağrı kesici) etkilere sahip yeni bir bileşik arayışıyla ilişkilidir.

Ketoprofenin araştırılması, 1960'lı yıllarda başlamış olmakla birlikte, ilk olarak 1970'lerde Fransız ilaç şirketi Société Lainière tarafından sentezlenmiştir. İlaç, anti-enflamatuvar özellikleriyle dikkat çekti ve araştırmacılar tarafından daha fazla incelenmeye değer bulundu. Antipiretik olarak kullanımı ise daha yakın zamana dayanmaktadır. Ketoprofen, spesifik olmayan COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yoluyla analjezik, antipiretik ve anti-enflamatuvar özellikler sergilemektedir. Bu özellikleri ile, ketoprofen, ön planda, çeşitli enflamatuvar durumların tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır. Özellikle osteoartrit, romatoid artrit, bursit, tendinit ve diğer ağrılı ve enflamatuvar durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Literatürde ketoprofenin çocuklarda kullanımına ilişkin çalışmalar sıklıkla post-operatif dönemde ağrı kesici özelliği üzerine yürütülmüştür. Bu çalışmalar ilacın çocuklarda kullanımında oral biyoyararlanımın yüksek olduğunu ve yan etki insidansının düşük olduğunu ortaya koymaktadır. İlacın etkilerinin çoğunlukla periferik olduğu düşünülmele birlikte yakın zamanda yürütülen çalışmalar ketoprofenin de merkezi etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Ketoprofen ile asetominofenin antipiretik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ketoprofenin ateşi düşürme yüzdesi ve 39.0 ile 39.9 °C arasındaki ateşli hastalarda sıcaklık düşüş hızı asetominofenden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ketoprofenin ateş düşürücü etkisinin asetominofenden daha önce başladığı ve daha uzun süre devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu etkinin özellikle 39°C'nin üzerindeki yüksek ateşte daha belirgin olduğunun saptanması ketoprofeni yüksek ateşli hastaların tedavisinde önemli bir tercih haline getirebilmektedir.

Celebi ve arkadaşlarının çalışmasında ketoprofenin antipiretik etkisi asetominofen ve ibuprofen ile karşılaştırıldığında; bu üç ilacın tedaviden sonraki 48 saat içinde etkinlik, yan etkiler ve hasta uyumu açısından benzer olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, ketoprofenin, asetominofen ve ibuprofene alternatif olarak antipiretik olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Çalışmada ketoprofenin tadı açısından hoşnutsuzluk ve ilaç alımı sonrası erken dönemde kusma biraz daha ön planda bulunmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Farmakolojik çalışmalar, ketoprofenin oral, rektal, intramüsküler veya intravenöz yolla kullanılabilirliğini ve etki süresinin sekiz saat kadar uzun sürebileceğini göstermiştir. Oral yolla kullanımın ardından en yüksek plazma seviyesine 0,5-1 saat sonra ulaşılmaktadır ve mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 70-80'dir. Ayrıca tek bir intramüsküler ve oral ketoprofen dozunun biyoyararlanımında bir fark yoktur. Bu nedenle oral alabilen çocuklarda oral form tercih edilebilir. Oral biyoyararlanımın rektal yol ile benzer olduğu bildirilmiştir. Ketoprofen, plazma proteinlerine yüksek afinité (%99) ile bağlanır ve primer glukuronidasyon sonrası stabil olmayan esterler şeklinde böbrekler tarafından atılır. Çalışmalarda, ilacın yarı ömürlerinin uygulama yolundan bağımsız olarak benzer olduğu ortaya konulmuştur. Bu bulgular ışığında; ketoprofen 6-8 saatte bir ağızdan veya diğer yollarla verilebilir.

Farmakokinetik çalışmalar, tek bir intravenöz dozdan sonra ilaç maruziyetinin çocuklar ve yetişkinlerde (doz normalizasyonundan sonra) benzer olduğunu ve bu nedenle çocuklarda ve yetişkinlerde benzer mg/kg vücut ağırlığı dozunun kullanılabilirliğini göstermektedir. Ateş düşürme ve ağrı kontrolü endikasyonlarında önerilen oral ve intravenöz ketoprofen dozu 0.5-1 mg/kg/doz, ≥ 6 ay -36 ay arası bebeklerde rektal 12.5-25 mg/doz, 3-13 yaş; 25- 50 mg doz şeklindedir. Küçük bebeklerde farmakokinetik veri yoktur ve bu nedenle yenidoğanlarda veya 6 ay altı bebeklerde ketoprofen kullanılıyorsa çok dikkatli olunmalıdır.

Mevcut pediatrik veriler, ≥ 6 ay bebeklerde ve çocuklarda, 0,5 mg/kg dozunda uygulanan ketoprofen şurubunun ateş düşürücü etkisinin ibuprofen 5 mg/kg ve asetominofen 15 mg ile gözlenene benzer olduğunu göstermektedir. Ketoprofenin adenoidektomi sonrası ağrı kontrolü için daha yüksek dozlarda (3-5 mg/kg/gün) güvenli ve etkili olduğu

bildirilmiştir. Ketoprofen dozları, 24 saatlik bir süre içinde maksimum 5 mg/kg'a kadar olmak üzere her 4-8 saatte bir verilebilir.

Ketoprofen küçük bir moleküler ağırlığa sahiptir ve iyonize edilmemiş formda oldukça lipofiliktir. Bu nedenle, kan-beyin ve kan-beyin omurilik sıvısı bariyerini geçerek santral etki gösterebilir. Ancak bu etkinin özellikle 1 mg/kg'ın üstündeki dozlarda belirgin olduğu gözlenmektedir. Yüksek oranda proteine bağlandıkları için diğer protein bağlayıcı ilaçların (antikoagülanlar, antihipertansifler, diüretikler, kardiyak glikozitler, lityum, siklosporin, kortikosteroidler veya kinolon antibakteriyeller gibi) plazma seviyelerini artırabilir.

Pediyatrik hastalarda ketoprofen genellikle iyi tolere edilir. Çalışmalarda en sık bildirilen yan etki, ishal ve kusma başta olmak üzere hafif-orta dereceli gastrointestinal sistem (GIS) rahatsızlığı bulguları ile geçici düşük vücut sıcaklığı ölçümleridir. Bununla birlikte NSAİİ'ler ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskinde artışa neden olabilir. Bu risk tedavinin erken döneminde ortaya çıkabilir ve kullanım süresi ile artabilir. Özellikle erişkin hastalarda korkulan bu yan etki nedeniyle ketoprofenin, koroner arter bypass greft cerrahisi varlığında kullanımı kontrendikedir. Benzer şekilde, NSAİİ'ler, mide veya bağırsakta kanama, ülserasyon ve perforasyon gibi ciddi GIS yan etkilerine neden olabilir. Bu etkiler, kullanım sırasında herhangi bir zamanda ve herhangi bir uyarı belirtisi olmadan meydana gelebilir. Yaşlılar, önceden peptik ülser hastalığı ve/veya GIS kanaması öyküsü olan hastalarda risk yüksektir.

Aspirin ve diğer NSAİİ ilişkili hipersensitivite (ürtiker, bronkospazm ve ciddi rinit gibi) bulguları varlığında kullanımları kontrendikedir. Bu grup ilaçlar böbrek fonksiyon bozukluğu, hipovolemi veya hipotansiyonu, pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni veya herhangi bir nedenden dolayı aktif kanaması olan çocuklarda ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. Literatürde topikal ketoprofen kullanımı ile gelişen fotoallerjik dermatit olguları mevcuttur. Ketoprofenin 6 aydan küçük bebeklerde, intravenöz formunun ise 12 yaş altında kullanımı önerilmemektedir. Benzer şekilde topikal ketoprofenin çocuklarda kullanım onayı yoktur.

Literatürde diğer NSAİİ'lerin pediatrikte antipiretik olarak kullanımına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Eski yıllarda antipiretik olarak kullanılan metamizolün; agranülositoz, şok, toksik epidermal nekroliz, siyanoz ve solunum sıkıntısı gibi ciddi yan etkileri olması sebebi ile bilhassa çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Schulert GS, Grom AA. Fever and the Inflammatory Response. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th edition, Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p:589-605.
2. Ward MA, Hannemann NL. Fever: Pathogenesis and Treatment. In: Cherry J, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th edition, Philadelphia, PA, Elsevier, 2019. p: 52-6.
3. Taylor NA, Tipton MJ, Kenny GP. Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. *J Therm Biol.* 2014;46:72-101.
4. Moran DS, Mendal L. Core temperature measurement: methods and current insights. *Sports Med.* 2002;32(14):879-85.
5. Erickson, R.S; Kirklin, S.K. Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit. Care Med.* 1993, 21, 1528-34.
6. 3Sund-Levander M, Grodzinsky E. Assessment of body temperature measurement options. *Br J Nurs* 2013;22(16): 944-50.
7. Wartzek T, Mhlsteff J, Imhoff M. Temperature measurement. *Biomed Tech (Berl).* 2011;56(5):241-57.
8. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011;127(3):580-7.
9. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al. Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J Pediatr.* 2017;180:177-183.
10. Mannila A, Kokki H, Heikkinen M, et al. Cerebrospinal fluid distribution of ketoprofen after intravenous administration in young children. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(7):737-43.
11. Kokki H, Le Liboux A, Jekunen A, Montay G, Heikkinen M. Pharmacokinetics of ketoprofen syrup in small children. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:354-9.
12. Kokki H, Tuomilehto H, Karvinen M. Pharmacokinetics of ketoprofen following oral and intramuscular administration in young children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(9):643-7.
13. Senel S, Erkek N, Karacan CD. Comparison of acetaminophen and ketoprofen in febrile children: a single dose randomized clinical trial. *Indian J Pediatr.* 2012;79(2):213-7.
14. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Aygun D, et al. Antipyretic effect of ketoprofen. *Indian J Pediatr.* 2009;76(3):287-91.
15. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2010;12(5):313-29.
16. Nihira T, Hagiwara Y. Ketoprofen-induced photoallergic dermatitis. *Pediatr Int.* 2019;61(6):610-1.
17. Kokki H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs.* 2003;5(2):103-23.

Çocuklarda Kombine ve Ardışık Antipiretik Tedavi

Combined and Sequential Antipyretic Therapy in Children

Dr. Pembe Derin OYGAR

Uzman Doktor, Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü
Lefkoşa/Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

ÖZET

Ateş, vücut sıcaklığının yükselmesi olarak tanımlanır ve genellikle vücudun bir hastalığa karşı verdiği, birçok sistemi aktive eden fizyolojik bir yanıttır. Ateşin enfeksiyonlara karşı vücudun önemli bir savunma mekanizması olduğu bilinse de, birçok doktor orta derecedeki ateşin bazı hastalarda zararlı etkiler yaratabileceğine inanır ve ateşin düşürülmesi gerektiğini düşünür. Özellikle 3 ay-5 yaş arası çocuklarda febril konvülsiyon riski, kalp ve damar hastalığı olanlarda hemodinamik bozukluklar ve artan metabolik ihtiyaç gibi endişeler öne çıkmaktadır. Antipiretiklerin febril konvülsiyonları önlemede etkili olmadığı uzun yıllardır bilinmektedir ve ateşin metabolizmayı veya hemodinamiyi bozması durumunda antipiretiklerin bu sorunları düzelteceğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ateş, hastaneye başvuruların da sık nedenlerinden biridir ve çocuğun ateşi olması, dünya genelinde aileler için kaygı verici bir durumdur. Ateşin dirençli olması durumunda, ateş kaygısı fobiye dönüşebilir ve bu da gereksiz tedavilere veya yanlış yönetimlere yol açabilir. Antipiretiklerin etki mekanizmaları 1970'lerde anlaşılmış ve bu tarihten sonra antipiretiklerin artan kullanımı ateşin tehlikeli bir bulgu olduğu görüşünü yaygınlaştırmıştır. 1970'lerde aspirin ve asetaminofen (parasetamol) birlikte kullanılmaya başlanmış ve bu konuda yapılan çalışmalar, kombinasyon tedavisinin her iki ilacın tek başına kullanımına göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, Reye sendromu riski nedeniyle aspirin kullanımı azalmış ve yerini ibuprofen ve parasetamole bırakmıştır. Kombine ve ardışık antipiretik tedavilerde asetaminofen ve ibuprofen sıklıkla kullanılır. Kombine veya ardışık antipiretik tedavilerin etkinliğini değerlendiren çalışmalar çeşitli sonuçlar göstermiştir. Kombine tedavi ile tek antipiretik kullanımı arasında birinci saatte vücut sıcaklığı üzerinde fark bulunmazken, altıncı saatte kombine tedavi vücut sıcaklığını daha düşük tutmuştur. Ancak, ateşle ilgili bulguların etkileri konusunda fikir birliği yoktur ve yan etkiler yeterince değerlendirilmemiştir. Genel olarak, kombine ve ardışık antipiretik tedavilerin etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır ve bu tedavi yöntemleri günümüzde rehberlerde önerilmemektedir.

Anahtar kelimeler: Ateş, antipiretik, kombine ve ardışık antipiretik tedavi.

ABSTRACT

Fever is defined as an elevation in body temperature and is generally a physiological response that activates many systems in the body against an illness. Although fever is known to be an important defense mechanism against infections, many doctors believe that moderate fever may have harmful effects in some patients and think it should be reduced. Concerns such as the risk of febrile seizures in children aged 3 months to 5 years, hemodynamic disturbances in those with heart and vascular diseases, and increased metabolic demands are prominent. It has long been known that antipyretics are not effective in preventing febrile seizures, and there is insufficient evidence that antipyretics correct issues related to metabolism or hemodynamics when fever disrupts them. Fever is also a frequent reason for hospital visits, and a child's fever is a concerning situation for families worldwide. When fever is persistent, fever anxiety can turn into a phobia, leading to unnecessary treatments or mismanagement. The mechanisms of action of antipyretics were understood in the 1970s, and since then, the increased use of antipyretics has popularized the view that fever is a dangerous symptom. In the 1970s, the combined use of aspirin and acetaminophen (paracetamol) was introduced, and studies showed that combination therapy was more effective than using either drug alone. However, due to the risk of Reye's syndrome, the use of aspirin has decreased and has been replaced by ibuprofen and paracetamol. Acetaminophen and ibuprofen are commonly used in combined and sequential antipyretic treatments. Studies evaluating the effectiveness of combined or sequential antipyretic therapies have shown various results. While there was no difference in body temperature during the first hour between combined treatment and single antipyretic use, combined treatment maintained a lower body temperature at the sixth hour. However, there is no consensus on the effects of fever-related findings, and side effects have not been adequately evaluated. Overall, there is insufficient evidence regarding the effectiveness of combined and sequential antipyretic treatments, and these treatment methods are not recommended in current guidelines.

Keywords: *Fever, antipyretics, combined and sequential antipyretic treatment.*

Ateş, vücut kor sıcaklığının yükselmesi durumu olarak tanımlanır. Ateş, genellikle vücudun bir hastalığa karşı oluşturduğu, sitokin aracılı, birçok sistemin aktive olduğu fizyolojik bir yanıttır. Ateşin enfeksiyon ajanlarına karşı vücudun önemli savunma mekanizmalarından biri olduğu bilinmektedir (1,2). İnsanlarda kor sıcaklığının yükselmesinin zararlı olmadığını gösteren çalışmalara rağmen pek çok hekim orta derecede ateş yükselmesinin bazı hastalarda zararlı etkilerinin olduğuna ve ateşin düşürülmesi gerektiğine inanmaktadır (3). Özellikle 3 ay-5 yaş grubundaki çocuklarda febril konvülsiyon görülme olasılığının artacağı, kalp ve damar hastalığı olanlarda hemodinaminin bozulacağı, vücudun metabolik ihtiyacının artacağı görüşleri endişelerin başında gelmektedir. Bununla birlikte antipiretiklerin febril konvülsiyonların önlenmesinde etkili olmadığı uzun yıllardır bilinmektedir (4). Ateşin vücudun metabolik ihtiyacını artırması veya hemodinamisini bozması durumlarında ise antipiretiklerin metabolizma veya hemodinamiyi normale döndüreceği ve yarar sağlayacağı yönünde yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (5).

Ateş pediatri pratiğinde ayrı bir öneme sahiptir. Ateş çocuklarda birçok akut hastalığın bulgusu olması yanı sıra hastaneye en sık başvuru nedenlerinden biridir. Sosyokültürel farklılıklar olmakla birlikte çocuğun ateşinin olması dünyanın her yerinde aileler için kaygı verici bir durumdur. Özellikle ateşin dirençli seyrettiği durumlarda ateş kaygısı,

fobi halini alabilmekte ve ateşli çocuğun gereksiz yere tedavi edilmesine veya yanlış yönetilmesine neden olabilmektedir (6-11).

Eski çağlardan beri antipiretikler kullanılmakla birlikte yaygın kullanımları 1899 yılında aspirinin tablet olarak üretilmesiyle başlamış, ardından 1900'lü yılların başında fenasetin ve aminopirin geliştirilmiştir. Antipiretiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması 1970'li yıllarda mümkün olabilmektedir. Bu tarihten sonra antipiretiklerin artan sayıda üretimi ve yaygın kullanımı ateş algısını değiştirmiş ateşin illaki düşürülmesi gereken tehlikeli bir bulgu olduğu fikri yaygınlaşmıştır. Yine 1970'li yıllarda aspirin ve asetaminofenin (parasetamolün) ateş düşürmede birlikte kullanımı ilk kez gündeme gelmiştir. Aspirin ve asetaminofenin birlikte kullanıldığı kontrollü bir klinik çalışmada Steele ve arkadaşları, kombinasyon tedavisinin her iki ilacın tekli kullanımına göre daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (12). 1979 yılında Reye sendromu ile aspirin kullanımının ilişkisi ilk kez kontrollü bir çalışmada Karen Starko ve arkadaşları tarafından gösterilmiş (13) bundan sonra aspirin yerini ibuprofen ve parasetamole bırakmıştır.

Schmidt 1980 yılında 81 ebeveynin dahil edildiği çalışmasında ailelerin %52'sinin orta dereceli ateşle dahi nörolojik komplikasyon gelişebileceği fikrine sahip olduğunu, %86'sının hafif ve orta derece ateşte dahi agresif tedavi uyguladığını göstermiş, bu durumu ateş fobisi olarak tanımlamıştır. Ateş fobisi coğrafi farklılıklar olmasına rağmen tüm dünyada görülmektedir (14). Çalışmalar ateş fobisinin sağlık çalışanları arasında da oldukça yaygın olduğunu göstermektedir (15-17). Giderek artan fobi ve antipiretik kullanımı özellikle ateşin refrakter olduğu durumlarda kombinasyon ve ardışık antipiretik kullanımı kavramlarının yaygınlaşmasına yol açmıştır. Antipiretiklerin bu şekilde kullanımını öneren doktor sayısı ve uygulayan aile sayısı hiç de azımsanmayacak düzeydedir (16). Kombine veya ardışık antipiretik kullanımında asetaminofen ve ibuprofen sıklıkla kullanılan ajanlardır. Asetaminofen bir paraaminofenol türevi olup siklooksijenaz-3 enzimini inhibe ederek prostaglandin yapım ve salınımı engelleyerek etki gösterir. Gastrointestinal sistemden emilir, 30 dakikada plazmada tepe değer konsantrasyonuna ulaşır. İki saatte maksimum antipiretik etkisini gösterir. Parasetamolün oral alım için önerilen dozu 4-6 saatte bir 12-15 mg/kg/dozdur. Allerjik döküntü ve doz aşımı durumunda organ hasarı ve ölümle sonuçlanan hepatoksisite yan etkilerindedir. İbuprofen ise nonsteroidal antiinflamatuvar bir propiyonik asit türevi olup asetaminofen gibi siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentezini inhibe ederek ateş düşürür. Gastrointestinal sistemden emilerek plazmada tepe değer konsantrasyonuna bir saatte ulaşır. Maksimum antipiretik etkisini üç saatte gösterir. Önerilen oral dozu 6-8 saatte bir 5-10 mg/kg/doz'dur. Gastrointestinal sistem kanaması ve böbrek yetmezliği yan etkileri olan ibuprofen, toksik dozlarda nöbet, hipotansiyon ve karaciğer yetmezliğine neden olabilmektedir.

Günümüzde kombine ve ardışık antipiretik tedavi yaygın olarak kullanılmaktadır ancak tanımlarıyla ilgili ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda iki antipiretiğin birlikte kullanımı kombine tedavi olarak tanımlanmış (18), diğerlerinde ise 3-4 saat arayla ardışık uygulanmaları yine kombine tedavi olarak isimlendirilmiştir (19,20). Uygulanma şekli ve dozu da çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermekte kombine tedavi tek doz halinde verilebileceği gibi, tekrarlı dozlarla da uygulanabilmektedir (21). Çoğu çalışmada asetaminofenin 12,5-15 mg/kg/

doz 4–6 saatte bir, ibuprofenin ise 5-10 mg/kg/doz 6–8 saatte bir şeklinde uygulandığı bildirilmiştir.

Ardışık antipiretik tedavinin tanımıyla ilgili de fikir birliği bulunmamakta, çalışmalarda farklı uygulamalara rastlanmaktadır. Luo ve arkadaşlarının 2017 yılında 471 çocuk hastanın dahil olduğu, ateşin düşürülmesinde asetaminofen ve ibuprofenin tek ve ardışık uygulanmasının etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında ardışık tedaviye asetaminofen ile başlanmış, ibuprofen ikinci ilaç olarak tercih edilmiş ve vücut sıcaklığının 38,5°C üzerinde olması durumunda uygulanmıştır. Kramer ve arkadaşları ise benzer çalışmalarında tedaviye yine asetaminofen ile başlamış, ibuprofeni üçüncü saatte vücut sıcaklığından bağımsız olarak verdirmişlerdir. Paul ve arkadaşları çalışmalarında tedaviye ibuprofen ve parasetamol ile başlayıp yine vücut sıcaklığından bağımsız olarak 3-4 saat sonra ibuprofen vermişlerdir. Nabulsky ve arkadaşları ise tedaviye ibuprofenle başlayıp vücut sıcaklığından bağımsız olarak üçüncü saatte parasetamol uygulamışlardır.

Ardışık ve kombine tedavilerle ilgili yapılan etkinlik çalışmalarının bazılarında ibuprofenle parasetamolün birlikte kullanımı her iki antipiretiğin tek başlarına kullanımı ile karşılaştırılmışken, bazı çalışmalarda ise bu iki ajanın ardışık ve kombine kullanımları ibuprofenin tek başına kullanımı ile karşılaştırılmış tek başına parasetamol kullanımı ile karşılaştırılmamıştır. Az sayıda çalışmada ise ardışık ve kombine tedavilerin karşılaştırılması tek başına parasetamol kullanımı ile karşılaştırılmış ibuprofenin tek başına kullanımı karışlaştırılması yürütülmemiştir.

Kombine veya ardışık antipiretik uygulamalarında etkinlik değerlendirilmesi yine çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda etkinlik ateşin düşürülmesi olarak tanımlanırken diğerlerinde çocuğun genel durumu da değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Bunlara ek olarak çalışmalarda ateş, ateşin ölçülme metodu ve ateşli hastalık tanımı da farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda vücut sıcaklığının 38°C ve üzerinde olması ateş olarak kabul edilmişken bazı çalışmalar ise 37,8°C ve üzerini ateş olarak kabul etmiştir. Yine çoğu çalışmada vücut sıcaklığı rektal olarak ölçülmüşken bazı çalışmalarda ölçümler aksiller bölgeden yapılmıştır.

Ateşli çocuklarda parasetamol ve ibuprofenin kombine ve ardışık kullanımının etkilerinin incelendiği bir çalışmada 915 çocuğun dahil olduğu altı metaanaliz değerlendirilmiştir (22).

Altı metaanalizden üçünde kombine antipiretik kullanımı ile tek antipiretik kullanımı karşılaştırılmıştır. Erlewyn-Lajeunesse (18) ve Hay (23) ibuprofen ve parasetamol kombine kullanımı ile tek parasetamol ve tek ibuprofen kullanımını karşılaştırmışken, Paul ve arkadaşları ise çalışmalarında kombine kullanım ile tek ibuprofeni karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaların yapılan analizleri sonucunda kombine veya tekli antipiretik kullanımı birinci saatteki vücut sıcaklığını etkilemezken, bir ile altıncı saatler arasında ortalama vücut sıcaklığının kombine tedavi alanlarda istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ateşle ilgili bulgular bir tek Hay ve arkadaşlarının (23) yaptığı çalışmada değerlendirilmiş, 24 ve 48. saatler ile beşinci günlerde yapılan değerlendirilmelerde tekli veya kombine antipiretik kullanımının ateşe bağlı bulgular üzerinde birbirlerine üstünlükleri olmadığı sonucuna varılmıştır.

Ardışık tedavinin uygulandığı üç çalışmanın değerlendirilmesinde ise çalışmalardan ikisinde bazal olarak ibuprofen uygulanmış; üç veya dördüncü saatlerde ise parasetamol verilmiş, üçüncü çalışmada ise bazal olarak parasetamol verilmiş üçüncü saatte ise ibuprofen uygulanmıştır (24). Her üç çalışmada da birinci saat değerlendirme sonuçları antipiretik etki yönünden tekli veya ardışık antipiretik kullanımının birbirine üstünlüğü olmadığını gösterirken, altıncı saat değerlendirme sonuçları ardışık antipiretik kullanımında ibuprofenle tedaviye başlamanın altıncı saatte ateşsiz olma yönünden tekli antipiretik kullanımına göre daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur.

Sarrel ve arkadaşları parasetamol ve ibuprofen ardışık kullanımı ile tek ibuprofen ve tek parasetamol kullanımının ateşin neden olduğu yakınmalar üzerine etkilerini değerlendirdikleri üç kollu çalışmalarında ardışık tedavinin yakınmalar üzerine tekli antipiretik kullanımına göre daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır (25). Ancak bu çalışmada önerilen ardışık tedavi planının çoğu aile tarafından uygulanmadığı, önerilen dozların eksik alındığı veya atlandığı da belirtilmiştir.

Kombine ve ardışık antipiretik tedavilerin birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmada, parasetamol ve ibuprofenin birlikte kullanımı ile ibuprofenle tedaviye başlayıp üçüncü saatte parasetamol uygulanması karşılaştırılmıştır. Birinci saatte ortalama vücut sıcaklığı kombine tedavi alan grupta daha düşük olarak saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dördüncü saat değerlendirmesinde her iki grup arasında ortalama vücut sıcaklığı yönünden fark bulunmazken, altıncı saatte ardışık tedavi alan grubun ortalama vücut sıcaklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (19).

915 vaka ve altı çalışmayı içeren metaanaliz (22) sonucunda tekli, kombine veya ardışık antipiretik uygulanması ile ilgili ciddi yan etki saptanmamış ancak çalışmalardaki hasta sayıları ile çalışma süreleri yan etki değerlendirmesi yönünden yeterli bulunmamıştır. Çalışma sonuçları kombine ve ardışık antipiretik kullanımının vücut sıcaklığını düşürmede tekli antipiretik kullanımına göre belli zamanlarda olumlu etkilerinin olduğunu ortaya koysa da ateşin neden olduğu yakınmalar üzerine etkileri konusunda fikir vermemektedir. Yan etkiler hasta sayılarının azlığı nedeniyle değerlendirilememektedir. Metaanalizler kombine veya ardışık tedavinin tekli tedaviye üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmaktadır. Kombine veya ardışık antipiretik kullanımı günümüzde herhangi bir rehberde önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, et al. The adaptive value of fever. Mackowiak Pa(ed). Fever Basic Mechanisms and Management (2nd ed): Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers,1997:255- 266.
2. Mackowiak PA Fever: blessing or curse? a unifying hypothesis. Ann Intern Med.1994;120:1037- 1040.
3. Mackowiak PA, Boulant JA. Fever's glass ceiling. Clin Infect Dis.1996;2:525-536.
4. Aicardi J Febrile convulsions. Aicardi J. Epilepsy in Children (2nd ed). New York, NY Raven Press,1994;253- 275.
5. Mackowiak PA, Plaisance KI. The benefits and risks of antipyretic therapy. Ann N Y Acad Sci. 1998;856214- 223.

6. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001; 107:1241–1246.
7. Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs*. 2006; 54:217–227.
8. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Over-the-counter medication use for childhood fever: a cross-sectional study of Australian parents. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43:601–606.
9. Purssell E. Treatment of fever and over-the-counter medicines. *Arch Dis Child*. 2007; 92:900–901.
10. Pereira GL, Tavares NU, Mengue SS, Dal Pizzol TDS. Therapeutic procedures and use of alternating antipyretic drugs for fever management in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89:25–32.
11. Bertille, N, Purssell E, Hjelm N, et al. Symptomatic Management of Febrile Illnesses in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Parents' Knowledge and Behaviors and Their Evolution Over Time. *Front. Pediatr*. 2018; 6:279.
12. Steele R, Young FSH, Bass JW et al. Oral antipyretic therapy: Evaluation of Aspirin-acetaminophen combination. *Am J Dis Child*. 1972;123:204-206.
13. Starko KM, Ray CG, Dominguea LB et al. Reye's Syndrome and Salicylate Use. *Pediatr*. 1980; 66 : 859-864.
14. Schmitt BD. Fever phobia: Misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child*. 1980; 134: 176–181.
15. Clericetti CM, Milani GP, Bianchetti MG et al. Systematic review finds that fever phobia is a worldwide issue among caregivers and healthcare providers. *Acta Paediatrica*. 2019; 108: 1393–1397.
16. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007; 46:146-150.
17. Luo S, Ran M, Luo Q, et al. Alternating acetaminophen and ibuprofen versus monotherapies in improvements of distress and reducing refractory fever in febrile children: a randomized controlled trial. *Paediatr Drugs*. 2017; 19:479–486.
18. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child*. 2006;91:414–416.
19. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, et al. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther*. 2010;32:2433–2440.
20. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [ISRCTN30487061]. *BMC Med*. 2006;4:4.
21. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr*. 2000;67:865–870.
22. Wong T, Stang AS, Ganshorn H et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid. - Based Child Health*. 2014; 9: 730-732.
23. Hay AD, Costelloe C, Redmond NR, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337: a1302.
24. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatrics Adol Med*. (2006) 160:197–202. doi: 10.1001/archpedi.160.2.197.
25. Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clin Pediatrics*. 2008; 47:907–911.