

# Yoğun Bakımda Metamizol Sodyum Kullanımına Bağlı Gelişen Bir Hipotermi Olgusu

A Case Of Hypothermia Due to Metamizol Sodium Use In Intensive Care

<sup>3</sup>Uzm.Dr. Gülşen ÖZKAN TANRIVERDİ

<sup>1</sup>Doç.Dr. Lütfiye PİRBUĞAK ÇÖCELLİ

<sup>2</sup>Uzm.Dr. Mustafa TANRIVERDİ

<sup>2</sup>Yard.Doç.Dr. İlkey KARAOĞLAN

<sup>1</sup>Doç.Dr. Süleyman GANİDAĞLI

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

<sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD

<sup>3</sup>Suruç Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Gaziantep Tıp Dergisi 2010;16(2):42-45.

## Özet

Ateş, kanserli hastalarda görülen en yaygın problemidir. Bu hastalarda ateşin en sık nedenleri enfeksiyonlar, kanserin kendisi, çeşitli ilaçlar, transfüzyon ve alerjenlerdir. Yoğun bakımlarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı hipertermi sıklıkla görülmektedir. Bu durum ateş tedavisini gerektirmektedir. Semptomatik ateş tedavisinin yönetimi önemli olmasına rağmen bunun için kullanılan antipiretiklerin yan etkileri konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Hipotermi, bütün vital organların fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Özellikle bilinç ve koordinasyon bozuklukları temel semptomlardır. Bununla beraber klinik bulgular hipotermi evresine göre değişmektedir. Metamizol sodyum bazı kliniklerde antipiretik, analjezik ve antienflamatuar amaçlı kullanılmaktadır. Sık görülen yan etkileri arasında hipotermiden bahsedilmemektedir. Biz bu yazımızda yoğun bakımda erişkin over kanserli bir hasta da hipertermi nedeniyle metamizol sodyum alımı sonrası hipotermi gelişimini literatürler eşliğinde sunmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Ateş, Hipotermi, Metamizol sodyum, Yoğun bakım, Kanser.

## Abstract

Fever is a common symptom in cancer patients. The most frequent causes of fever are infections, malignancy itself, various drugs, transfusions, and allergy. Hyperthermia is often seen with infectious and non-infectious causes in intensive care unit. This situation requires the treatment of fever. Although the management of a symptomatic treatment of fever is significant, there are no consensus about the side effects of antipyretics. Hypothermia affects adversely the functions of all vital organs, especially disorders of consciousness and coordination are the main symptoms. However, clinical findings are variable according to stage of hypothermia. Metamizol sodium is used antipyretic, analgesic and anti-inflammatory in some clinics. Hypothermia is not mentioned its common side effects. We want to offer development of hypothermia accompanied by the literature, after adult patient with ovarian cancer intakes metamizol sodium due to hyperthermia.

**Keywords:** Fever, Hypothermia, Metamizole sodium, Intensive care, Malignency.

## Giriş

Ateş, kanserli hastalarda görülen en yaygın problemidir (1). Bu hastalarda ateşin en sık nedenleri enfeksiyonlar, kanserin kendisi, çeşitli ilaçlar, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve bazı alerjenlerdir (2). Yoğun bakımlarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı hipertermi sıklıkla görülmektedir (3). Bu durum ateş tedavisini gerektirmektedir. Semptomatik ateş tedavisinin yönetimi önemli olmasına rağmen, bunun için kullanılan antipiretiklerin yan etkileri konusunda kesin bir görüş birliği yoktur (4).

Ateş, hastalığa cevap olarak verilen kompleks fizyolojik bir reaksiyondur. Hipertermi ise vücut sıcaklığının termoregülasyon mekanizmasından bağımsız olarak yükselmesidir. Bu durum, vücudun aşırı ısıya cevap olarak ısı üretiminde meydana gelen artışa bağlıdır. 35°C'nin altındaki vücut sıcaklığı hipotermi olarak kabul edilir. Hipotermi, bütün vital organların fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir; özellikle bilinç ve koordinasyon bozuklukları temel semptomlardır. Bununla beraber klinik bulgular hipotermi evresine göre değişmektedir (5,6). Bunlar oksihemoglobin eğrisinin sola kayması, yara iyileşmesinde gecikme, kardiyak aritmi ve iskemi vs. Metamizol sodyum bazı kliniklerde antipiretik, analjezik ve antienflamatuar amaçlı kullanılmaktadır. Analjezik etkisini periferik antienflamatuar etkisinden çok, merkezi etkisiyle yaptığı sanılmaktadır. Sık görülen yan etkileri deri döküntüsü, hipotansiyon, agranülositoz, bulantı ve baş dönmesi olup, hipotermiden bahsedilmemektedir (7).

1990-2009 yılları arası yaptığımız medline taramamızda pediatrik olgularda metamizol sodyum sonrası gelişen hipotermi bildirilmektedir (8). Ancak erişkin olguda metamizol sodyuma bağlı hipotermi ile ilgili bir literatüre rastlamadık. Bu olgu sunumunda yoğun bakımda yatmakta olan erişkin over kanserli bir hastada hipertermi nedeniyle, metamizol sodyum alımı sonrası hipotermi gelişimini mevcut literatürler eşliğinde tartıştık.

Doç.Dr. Lütfiye PİRBUĞAK ÇÖCELLİ, Gaziantep Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD  
Adres: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Şehitkamil/GAZİANTEP  
Tlf: 0342 360 60 60 Dahili: 77805 E-mail: lutfiyep@hotmail.com

Geliş Tarihi: 08.03.2010 Kabul Tarihi: 07.04.2010



## Olgu

Elli bir yaşında, 1.55 cm boy, 60 kg ağırlıkta, over karsinomlu (ca) batında insizyon hattı boyunca 14x8 cm doku defekti mevcut olan kadın hasta postoperatif 13. günde 39.80°C ateş ve solunum sıkıntısı yakınmalarıyla yoğun bakıma alındı. Yüz maskesi ile 4 L/dk'dan O2 almakta iken santral venöz basıncı 10 mmHg olarak ölçüldü. Ateşli dönemde alınan balgam kültüründe Acinetobacter baumannii üredi. İdrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Akciğer grafisinde sağ kosta-frenik sinüs kapalı idi. Hastaya torasentez yapıldı ve plevral sıvı boşaltıldı. Plevral sıvıdaki beyaz kürenin normalin üzerinde olması (WBC: 2000/ mm<sup>3</sup>) ve balgam kültüründe üreme olması nedeniyle olguya akciğer enfeksiyonu tanısı kondu. Böylece ateş ve solunum sıkıntısının nedeninin plevradaki sıvı olduğu düşünüldü.

Hastanın özgeçmişinde, 8 yıl önce evre IV over ca nedeniyle radikal cerrahi operasyon geçirdiği, operasyondan sonra yoğun kemoterapi programına alındığı öğrenildi. Hastan son kemoterapi programını (Bevasizumab + Paclitaxel) aldıktan 3 gün sonra, ani gelişen karın ağrısı ve bulantı ile genel cerrahi kliniğine başvurmuştu. Hasta çekilen batin bilgisayarlı tomografisi ve batin ultrasonografisi (USG) sonucu barsak perforasyondan şüphelenilmesi üzerine opere edilmisti. Operasyonda sağ kolonda üç adet perfore alanın primer onarımları yapılmış, ileostomi açılmıştı. Postoperatif analjezi epidural hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemiyle bupivakain fentanil kombinasyonu verilerek yapılmıştı. Postoperatif 8. gün, batındaki metastatik odaklar nedeniyle, periton perfüzyon tekniği ile kemoterapötiklerle (Adriamycin + Mitoxantron) batin yıkanmıştı.

Enfeksiyon odağı oluşturma ihtimali olduğundan olgunun epidural kateteri çekildi. Kültüre gönderilen kateter ucunda üreme olmadı. Yoğun bakımda 3. günde (postoperatif 16. gün) genel durumu orta olan hastanın yapılan fizik muayenesinde timpanik ateş: 38.5°C, Nb: 92/dk, tansiyon arteriyel (TA): 135/75 mmHg, solunum sayısı: 15/dk idi. Diğer sistem bulguları doğaldı. Antibiyotik tedavisi olarak 3 gündür meropenem 3x1 gr i.v. kullanmakta idi. Hastanın ateşi eksternal soğutmaya rağmen, kontrol altına alınamayınca metamizol sodyum 250 mg i.m. verildi. Akabinde 1.5-2 saat sonra hipotermi gelişti. Olgumuzun vücudunda yaygın bir titreme ve solukluk vardı. Fizik incelemesinde timpanik ateş: 35°C, nabız: 84/dk, solunum sayısı: 14/dk, TA: 135/85 mmHg olup, ek bir bulguya rastlanmadı. Hipotermisi için oda ısı arttırıldı, ısı kaybını azaltmak için battaniye örtüldü ve verilen tüm intravenöz sıvılar ısıtıldı. Hastanın vücut ısı 3 saat sonra 36,8°C olarak ölçüldü.

Laboratuvar tetkiklerinde WBC: 9.500/mm<sup>3</sup>, NE: %70, Hb: 11.6 gr/dL, trombosit: 117.000/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon: 18 mm/saat, CRP: 28 mg/dL, biyokimyasal parametreler, tiroid fonksiyon testleri, kortizol düzeyi ve hipotalamik manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Antibiyogramda, Acinetobacter baumannii meropeneme duyarlı bulundu. Mevcut tedaviye devam edildi.

Daha sonraki gün içerisinde 2 kez tekrarlayan hipotermi atağının metamizol sodyum (250 mg/100 mL serum fizyolojik, i.v. infüzyon) ile tedavisi sonrası hipotermi (35°C) gelişmesi üzerine tekrarlayan ateş ataklarında metamizol sodyum yapılmadı. Tekrarlayan ateş ataklarında parasetamol 1 gr i.v. verildi. Hipotermi tekrarlamadı.

## Tartışma

Hipotermi özellikle çocuklarda uzun süre soğuk hava ile karşılaşma sonrası görülmesine rağmen, bazen dermal, nörolojik, nöromusküler, metabolik, endokrin hastalıklar, enfeksiyonlar, toksinler, uzamış intraabdominal operasyonlar, travma ve ilaç yan etkilerine bağlı gelişebilmektedir. Yoğun bakımlarda enfeksiyona rağmen ateşi yükselmeyen, hatta hipotermik olan hastalar da vardır. Çok yaşlı, geniş yanıkları olan, hemofiltrasyon uygulanan, antipiretik veya antiinflamatuvar ilaç verilen hastalarda ateş yükselmeyebilir. Yoğun bakımda yatmakta olan bir hastada hipotermi ağır bir sepsisin habercisi olabilir (9-11). Olgumuzda ateş >38°C iken taşikardi, taşipne, lökositoz veya lökopeni bulunmamaktaydı. Enfeksiyonun plevral boşlukta lokalize olduğu düşünüldü. Bu da bizi sepsis tanısından uzaklaştırdı.

Normalde ortam ısı düştüğünde ısı kaybını minimuma indirmek için insan vücudunda periferik vazokonstriksiyon meydana gelir. Epidural analjezi uygulandığında termoregülasyonu sağlamak amacı ile fizyolojik olarak oluşan vazokonstriksiyon mekanizması bozulur. Sempatik bloğa bağlı periferik doku perfüzyonu artar ve bu etkinin sonucunda periferik ısı transferi artar. Sempatik bloğun net sonucu; periferik dokularda ısı ve dolayısı ile ısı kaybı artarken, vücudun santral ısı azalır (12,13). Epidural kateteri muhtemel enfeksiyon odağı oluşturma ihtimali nedeniyle postoperatif 13. gün çekmiştik. Hipotermi atağı ise postoperatif 16. gün meydana gelmişti. Bu nedenle hipoterminin epidural analjeziye bağlı gelişmediğini düşünüyoruz.

Vücuttan radyasyon, konveksiyon, kondüksiyon, buharlaşma yolları ile ısı kaybedilir. Normal koşullarda vücudun en çok ısı kaybettiği yol radyasyondur. Hareket halinde bu enerji 2-5 kat daha artabilir. Dış çevre ısı düştükçe radyasyon yoluyla kaybedilen ısı da artmaktadır (14,15). Olgumuz yoğun bakımda 18-22°C, %35-70 arasında kontrol edilen bağıl nem sıcaklığında iken önce hipotermi, metamizol sodyum i.m. yapıldıktan sonra hipotermi atağı geçirmekteydi.

Metabolik-endokrin sistem hastalıklarında birçok sistem etkilenmektedir. Bunların bir sonucu olarak hipotermi ortaya çıkabilmektedir (16,17). Bizim olgumuzda tiroid hormon düzeyi normal, kan şekeri regüle, üre ve kreatin değerleri normal idi. Beslenmesi kalori ihtiyacına göre hesaplanarak, total parenteral nutrisyon ile santral venöz yoldan sağlanmaktaydı.

Kafa travması ve serebrovasküler hastalık sonrası da hipotermi görülebilmektedir (18).

Olgumuzda herhangi bir serebrovasküler olayı düşündürecek bulguya rastlanmadı. Hipotalamik manyetik rezonans görüntülemesi normaldi.

Metamizol sodyum, aminopirinin 4-etilaminoetasülfat türevidir. Metamizol sodyumun siklooksijenaz inhibitör ve antienflamatuvar etkileri az olmasına rağmen, ağrı kesici özelliği kuvvetlidir. Bir ön ilaç olması dolayısıyla, in vitro çalışmalarda siklooksijenaz enzimini etkilemez (19). Metamizol sodyumun, aynı zamanda in-vivo ortamda antipiretik etkisi de mevcuttur. Metamizol sodyum tedavisinin, prostaglandin üretiminin ateşin ortaya çıkması sürecinde oldukça önemli bir basamak olduğu yerlerde IL-1 beta aracılı ateşi engellediği ve fakat bu basamağın atlandığı durumlarda prostaglandin E (PGE) kaynaklı ateş üzerine bir etkisinin olmadığı ortaya çıkarılmıştır. Bu durum, metamizol sodyumun antipiretik ve analjezik etkilerini göstermek için prostaglandin üretimini muhtemelen etkin metabolitleri aracılığıyla engellediğine işaret etmektedir (20).

Hastalar anafilaktoid reaksiyonlar açısından özel risk altında değilse, şiddetli ağrı ve ateş tedavisinde tercihen kullanılmaktadır.

Izhar T. (7), her 6-8 saatte 10-15 mg/kg metamizol sodyumun, çocuklarda ağrı ve ateş tedavisinde etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.

Bizde anafilaktoid reaksiyon gelişmeyeceğini düşünerek ateşin etkin tedavisinde metamizol sodyum kullandık.

Şen Y ve ark. (8), altı yaşında kız ve altı buçuk yaşında erkek hastada, ateş nedeniyle antibiyotik ve metamizol sodyum kullanımı sonrası gelişen hipotermiyi bildirmişlerdir. Kız hasta tedavisinin dördüncü gününde, erkek ise tedavisinin ikinci gününde aksiller ateşin 35°C olması üzerine Şen ve ark.larının ünitelere sevk edilmişler. Kız hastanın fizik incelemesinde aksiller vücut ateşi (VA): 35°C ve farinks ve tonsiller hiperemik olmasının dışında diğer sistem bulgularını doğal bulmuşlardır. Laboratuvarında beyaz küre: 12.500/mm<sup>3</sup>, Hg: 12.3 gr/dL, sedimentasyon: 31 mm/saat, CRP: 21 mg/dL iken diğer tetkikleri normal bulunmuştur. Kültürlerinde üreme olmayan hastanın ilaçları kesilerek klinik izlemine devam edilmiştir. Diğer hastanın öyküsünde ise 15 gün önce im metamizol sodyum yapıldıktan bir gün sonra vücut ateşinin 35,2 °C'ye indiği öğrenilmiş. Fizik incelemesinde aksiller VA: 35.2°C, nabız: 105/dk, solunum sayısı: 24/dk dışında sistem bulguları doğal bulunmuş. Yatışından itibaren 24.00 ile 07.00 saatleri arasında hipotermiminin devam etmesi nedeniyle etyolojiye yönelik yapılan tetkiklerde beyaz küre: 10.000/mm<sup>3</sup>, Hb: 12.7 gr/dL, sedimentasyon: 18 mm/saat, CRP: 3.13 mg/dL, tiroid fonksiyon testleri, kortizol düzeyi ve hipotalamik MR görüntülemesi normal bulunmuştur. Tedavi yaklaşımları iki olguda benzer olmuştur. Her iki olgunun hipotermisi için oda sıcaklığı artırılmış ve ısı kaybını azaltan elbiseler giydirilmiştir. Olguların ek sorunu görülmeden izleminin beşinci gününde vücut ateşlerinin normale döndüğü bildirilmiştir (8).

Bizim olgumuzda da her hipertermi tedavisi sonrası hipotermi gelişmesi nedeniyle etkenin metamizol sodyum olduğu düşünüldü.

Wong A ve ark. (21), çocuklarda antipiretik ilaçlardan asetaminofen, metamizol sodyum ve ibuprofeni karşılaştırdıkları bir çalışmada, metamizol sodyum ve ibuprofenin asetaminofene göre antipiretik etkisinin daha iyi olduğunu, bu esnada ölçülen timpanik ısının ise 35,5°C'nin altında olduğunu göstermişlerdir. Bizim olgumuzda da metamizol sodyum kullanımı sonrası timpanik ısı 35°C'nin altında düştüğü saptandı.

Oborilova A ve ark. (4), Metamizol sodyum, diklofenak ve parasetamol'un semptomatik intravenöz antipiretik etkinliğinin araştırdıkları bir çalışmada 2500 mg metamizol sodyumun ciddi ateş düşüşlerine sebep olduğunu göstermişlerdir. Ancak çalışmada kullandıkları antipiretik ilaçların hipotermi yapıcı etkilerinin nasıl ortaya çıktığına dair açıklama yapmamışlardır. Yine bu çalışmanın sonucuna göre, ateş düşürücü ilacın seçimi hasta, klinik durumu, kontrendikasyonları, seçilen ilacın potansiyel yan etkileri ve riskleri önemli olduğunu bulmuşlardır. İlaçların olumsuz yan etkilerini önlemek amacıyla i.v. puşe yerine i.v. infüzyon ile verilmesinin daha iyi olduğunu görmüşlerdir. Olgumuzda ise 250 mg metamizol sodyum 100 mL serum fizyolojik içerisinde i.v. infüzyon ile verilmesine rağmen hipotermi gelişmişti.

Sonuç olarak; bu olgu nedeniyle antipiretik olarak kullanılan metamizol sodyumun, çocuklarda olduğu gibi erişkin hastalarda da düşük dozlarda dahi hipotermi yapabileceği kanaatindeyiz.

### Kaynaklar

- Schachter J. Fever in oncology. In: Isaac B, Kernbaum S, Burke M, eds. Unexplained fever. Boca Raton, FL: CRC Press Inc. 1991;381-385.
- Kernbaum S. Unexplained fever in the immunocompromised patient. In: Isaac B, Kernbaum S, Burke M, eds. Unexplained fever. Boca Raton, FL: CRC Press Inc. 1991;22:355-364.
- Lenhardt R, Grady M, Kurz A. Hyperthermia during anaesthesia and intensive care unit stay. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2008;22(4):669-94.
- Oborilova A, Mayer J, Pospisil Z, Koristek Z. Symptomatic Intravenous Antipyretic Therapy: Efficacy of Metamizol, Diclofenac, and Propacetamol. Pain Symptom Manage. 2002;40(6):608-615.
- Klainer PH, Mongillo B. Hypothermia. In: Harwood-Nuss AL, Linden CH, Luten RC, Shepherd SM, Wolfson AB (Eds.). The Clinical Practice of Emergency Medicine (2nd ed.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996;380:1470-1473.

6. Mackowiak PA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;604:28-32.
7. Izhar T. Novalgin in pain and fever. J Pak Med Assoc. 1999;49(9):226-7.
8. Şen Y, Yaşar D, Denizmen AA. Uzun süreli hipotermi nedeni: Metamizol sodyum (Novalgin). 50. milli pediatri kongresi, Fin-Türk Pediatri Günleri. Serbest poster bildirisi özetleri; 8-12 Kasım, 2006; Antalya, Türkiye.
9. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Garvey G, Jacobi S, et al. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Clin Infect Dis. 1998;26:1042-59.
10. Çalangu S. Yoğun Bakımda Nedeni Bilinemeyen Ateş. Yoğun Bakım Dergisi. 2006;6(1):30-32.
11. Lambert H. Clinical approach to the acutely febrile patient. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. London: Mosby. 1999;3:2-12.
12. Hynson JM, Sesler DI, Glosten B, Mc Guire J. Thermal balance and tremor patterns during epidural anesthesia. Anesthesiology. 1991;74:680-3.
13. Tuncer S, Çelik J, Yosunkaya A, Pirbudak L, Otelcioğlu Ş. Epidural Anestezi Sonrası Görülen Titremenin Tedavisinde Tramadol Hidroklorid Kullanımı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2000;7(2):15-19.
14. Altın T, Erol Ç. Ekstremitelerin vasküler hastalıkları. In: İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (Eds.). Temel İç Hastalıkları (2.baskı). Güneş Kitabevi, 2003;1:585-7.
15. Purdue GF, Hunt JL. Cold Injury: A collective review. J Burn Care Rehabil. 1986;7:331-42.
16. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb. 2005;12(6):295-300.
17. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-1607.
18. Özüçelik DN. Çevresel aciller. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2002.
19. Kayaalp S.O. Tıbbi Farmakoloji (9. Baskı). Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 2000;1042-1043.
20. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. Agents Actions. 1994;41(3-4):188-92.
21. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. Clin Pediatr (Phila). 2001;40(6):313-24.