



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA
PARACETAMOL, METAMİZOL VE SOĞUK UYGULAMANIN ATEŞ
DÜŞÜRME ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nurlana AHMADZADA
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI**

Ocak - 2021

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA
PARACETAMOL, METAMİZOL VE SOĞUK UYGULAMANIN ATEŞ
DÜŞÜRME ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nurlana AHMADZADA
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI**

Ocak - 2021

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda parasetamol, metamizol ve soğuk uygulamanın ateş düşürme üzerine etkilerin araştırması

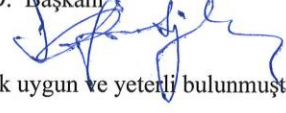
Dr. Nurlana AHMADZADA
OCAK 2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI Anesteziyoloji
ve Reanimasyon AD. Başkanı



Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

ASİLLER:

1-Dr. Öğr. Üyesi Berna KAYA UĞUR



2-Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI (Tez Yöneticisi)



3-Dr. Öğr. Üyesi Betül KOCAMER ŞİMŞEK



I. ÖNSÖZ

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü, sabrı ile desteğini benden esirgemeyen tez hocam Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI'ya, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Sıcak bir ortamı paylaştığım, birlikte asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatımın ilk gününden itibaren maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ediyor, kardeşim Neman Ahmadzada'yı sevgi, saygı ve özlemle anıyorum.

Dr. Nurlana Ahmadzada

Gaziantep - 2021

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	III
IV. ABSTRACT	IV
V. KISALTMALAR	V
VI. TABLO LİSTESİ	VI
VII. RESİM LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateş	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Ateşin patofizyolojisi	3
2.1.2.1. Normal vücut ısısı	3
2.1.2.2. Ateşin patogenezi	3
2.1.3. Ölçüm	6
2.1.4. Epidemiyoloji	7
2.1.5. Ayırıcı tanı	7
2.1.6. Tanısal yaklaşım	7
2.1.7. Tedavi	11
2.1.7.1. Ateşli hastada tedavi yaklaşımı	11
2.1.7.2. Ateş tedavisi	12
2.1.7.3. Soğuk uygulama	13
2.1.7.4. Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi	15
2.1.7.5. Antipiretikler	155
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri	18
3.2. Çalışma planı ve verilerin toplanması	18
3.3. İstatistiksel analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR	30
7. KAYNAKLAR	31

III. ÖZET

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda parasetamol, metamizol ve soğuk uygulamanın ateş düşürme üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Dr. Nurlana AHMADZADA

Tıpta uzmanlık tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ana bilim dalı

Danışman: Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI

Ocak 2021, 35 sayfa

Giriş: Ateş hastanede yatan hastalarda sık görülen bir klinik bulgudur. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastaların %90'da ateş görülmektedir ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. Ateş düşürücü tedaviler, sıcaklığı düşürmede etkilidir, ancak önemli yan etkileri olabilir. Biz bu çalışmada, YBÜ hastalarında ateşin tedavisinde sıklıkla kullanılan parasetamol, metamizol ve soğuk uygulamanın ateş düşürücü etkinliklerini karşılaştırdık, aynı zamanda bu yöntemlerin hemodinami üzerine etkilerini ve yan etkilerinin değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın tasarımı: Gaziantep Üniversitesi hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde retrospektif çalışma. Hasta popülasyonu: Ateşli epizodu ($>38.3^{\circ}\text{C}$) olan 500 hastayı inceledik: 167'ne parasetamol, 167'ne metamizol ve 166'na soğuk uygulama uygulandı. Başlangıçta ve ilacın infüzyonundan 30, 60 ve 120 dakika sonra vücut ısısı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı, kalp hızı, oksijen saturasyonu ve diürez belirlendi.

Bulgular: Hasta özellikleri, bazal sıcaklık ve hemodinamik parametreler tüm gruplarda benzerdi. Her 3 grupta anlamlı derecede ateş düşüşü vardı ($p=0.001$). Bu grupları karşılaştırdığımızda, metamizol alan hastaların parasetamol ve soğuk uygulama gruplarına göre daha fazla sıcaklık düşmesi olduğunu saptadık ($p=0.001$). 120 dakika sonra ortalama arteriyel basınç düşmesi parasetamol ile 3.99 ± 8.95 mmHg, metamizol ile 4.54 ± 8.60 mmHg ve soğuk uygulama ile 2.79 ± 10.45 mmHg idi ($p = 0.001$).

Sonuç: Metamizol, test edilen dozlarda en etkili antipiretik ajandı. Her üç yöntem de ortalama arteriyel basıncı düşürdü. Bu nedenle, kritik hastalarda tedavi planlanırken ateş düşürücü tedavinin yararları ve riskleri dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: ateş, yoğun bakım ünitesi, parasetamol, metamizol, soğuk uygulama

IV. ABSTRACT

Comparison of the effects of paracetamol, metamizol and external cooling on the fever reduction in intensive care unit patients

Nurlana AHMADZADA, M.D

Residency Thesis, Department of Anesthesiology and Reanimation

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Suleyman GANİDAGLI

January 2021, 35 pages

Introduction: Fever is a common clinical finding in hospitalized patients. Fever is observed in 90% of patients in the intensive care unit (ICU) and may be associated with increased morbidity and mortality. Antipyretic treatments are effective in lowering the temperature, but may have significant side effects. In this study, we compared the antipyretic effects of paracetamol, metamizol and external cooling, which are frequently used for treatment of fever in ICU patients, and also evaluated the effects and side effects of these methods on hemodynamics.

Material and Method: Design of study: Retrospective study in Anesthesiology and Reanimation ICU of Gaziantep University hospital. Patient population: We studied 500 patients who had a febrile episode ($>38.3^{\circ}\text{C}$): 167 received paracetamol, 167 metamizol and 166 external cooling. Body temperature, systolic, diastolic and mean arterial pressure, heart rate, oxygen saturation and diuresis of the patients were determined at baseline and at 30, 60 and 120 minutes after infusion of the drugs.

Results: Patient characteristics, baseline temperature and hemodynamics were similar in all the groups. There was a significant decrease in fever in all 3 groups ($p=0.001$). When we compared these groups, we found that patients who recieved metamizol had a higher temperature decrease than paracetamol and external cooling groups ($p=0.001$). After 120 minutes, the mean decrease in mean arterial pressure was 3.99 ± 8.95 mmHg with paracetamol, 4.54 ± 8.60 mmHg with metamizol, and 2.79 ± 10.45 mmHg with external cooling ($p = 0.001$).

Conclusion: Metamizol was the most effective antipyretic agent at the doses tested. All three methods reduced mean arterial pressure. Therefore, the benefits and risks of antipyretic treatment should be taken into account when planning treatment in critically ill patients.

Keywords: fever, intensive care unit, paracetamol, metamizol, external cooling

V. KISALTMALAR

COX-2: Siklooksijenaz-2

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

IŞC: Isı şok cevabı

IŞP: Isı şok proteinleri

MS: Metamizol sodyum

NF-kB: Nükleer faktör-kappa B

NMS: Nöroleptik malign sendrom

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

OVLT: Lamina terminalis organa vaskulosum

PGE2: Prostaglandin E2

SSS: Santral sinir sistemi

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

VAP: Ventilatörle ilişkili pnömoni

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Endojen ve ekzojen pirojenler	4
Tablo 2. Ateşin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenleri	8
Tablo 3. Çalışmada kullanılan takip formu.	19
Tablo 4. Çalışma gruplarındaki hasta özellikleri	21
Tablo 5. Çalışma gruplarında ateş ölçümleri	22
Tablo 6. Çalışma gruplarında ortalama arter basıncı ölçümleri	23
Tablo 7. Çalışma gruplarında nabız ölçümleri	24
Tablo 8. Çalışma gruplarında SpO2 ölçümleri	25



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ateşin oluşma mekanizması.....	5
Şekil 2. Çalışma gruplarında sıcaklık ölçümleri.....	22
Şekil 3. Çalışma gruplarında OAB ölçümleri	23
Şekil 4. Çalışma gruplarında nabız ölçümleri.....	24
Şekil 5. Grupların SpO2 değeri.....	25
Şekil 6. Grupların diürez değeri.....	25



1.GİRİŞ

Ateş hastanede yatan hastalarda sık görülen bir klinik bulgudur. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastaların %90'da ateş görülmektedir ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir (1). Normal vücut sıcaklığı yaklaşık 37°C'dir ve 36.0 ile 37.5°C arasında değişir. Amerikan Yoğun Bakım ve Enfeksiyon Hastalıkları Dernekleri yoğun bakım hastalarında ateşin değerlendirilmesi için oluşturdukları ortak rehberde 38.3°C ve üzerindeki vücut sıcaklığının ateş olarak değerlendirilmesini önermektedir (2). Bununla birlikte, immün yetmezliği olan hastalarda daha düşük değerlerin ateş olarak alınabileceği vurgulanmaktadır. Ateş etiyojisi YBÜ'nde izlenen hastanın altta yatan hastalığına göre değişmektedir. Dahili YBÜ'de en sık pulmoner emboli, gastrointestinal sistem kanamaları, adrenal yetmezlik, myokard infarktüsü, akut pankreatit, kateter ilişkili kan-dolaşım sistemi enfeksiyonları, pnömoni ve ilaç reaksiyonları ateş kaynağı olarak saptanmaktadır. Cerrahi YBÜ'de ise bunlara ek olarak cerrahi alan enfeksiyonları, peritonit ve abse ateşe neden olmaktadır. Ateşi olan yoğun bakım hastalarında iyi bir klinik değerlendirmenin ardından ateş kaynağının enfeksiyon olduğunu düşündüren bulgular varsa testlerin başlatılması önerilmektedir (3).

Parasetamol en çok kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçlardan biridir. Diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarda (NSAİİ) olduğu gibi siklooksijenaz enzimi aracılığıyla prostaglandin sentezini inhibe eder. Parasetamolün analjezik ve antipiretik etkisi asetilsalisilik aside benzer, fakat anti-inflamatuvar, antiromatizmal ve antiagregan etkisi yoktur. Parasetamol özellikle çocuk, yaşlı, gebe gibi özel gruplar başta olmak üzere tıbbi kullanımdaki en güvenilir analjezik/antipiretik ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir ve günümüzde tüm dünyada milyonlarca hasta tarafından kullanılmaktadır. Enteral formülasyonlarıyla hafif ve orta şiddetteki ağrılarda kullanılan parasetamol, parenteral formunun kullanıma girmesiyle postoperatif şiddetli ağrıların tedavisinde ve yatan hastalarda ateşin düşürülmesinde kullanılmaktadır (4).

Metamizol sodyum (MS) aminopirinin 4-metilaminoetanosülfat türevi olup, dipiron olarak da bilinmektedir. Analjezik etkisi, asetilsalisilik asitten daha fazladır. MS'un siklooksijenaz inhibitör ve anti-inflamatuvar etkileri az olmasına rağmen, ağrı kesici özelliği kuvvetlidir. Bir ön ilaç olması dolayısıyla, in vitro çalışmalarda siklooksijenaz enzimini etkilemez (5). MS'un, aynı zamanda in-vivo ortamda antipiretik etkisi de mevcuttur. MS'un sık görülen yan etkileri cilt döküntüsü, agranülositoz, hipotansiyon, bulantı-kusma ve baş dönmesidir.

Soğuk uygulama, vücudun ısınısını düşürmek amacıyla lokal veya genel olarak bir takım fiziksel ajanların kullanılmasıyla yapılan tedavi yöntemidir. YBÜ hastalarında ateş tedavisi için sık tercih edilir. Soğuk uygulamalarda amaç; bölge veya dokunun ısınısını düşürerek gelen kan akımını azaltmaktır. Ancak, soğuk uygulama, cilt sıcaklığını kor sıcaklığına göre daha fazla düşürür ve cilt sıcaklığı üzerindeki etkisiyle vazokonstriksiyon ve titremeyi başlatır. Titreme sadece ateş sırasında soğumayı engellemekle kalmaz, ek bir metabolik yük de oluşturur. Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar, titremenin oksijen tüketimini ve dakika solunum hacmini iki katına çıkardığını, soğuğa maruz kalma sırasında ekspire edilen havadaki karbondioksit yüzdesini artırdığını göstermiştir (6,7).

Geleneksel olarak hekimler, özellikle çocuklarda yüksek ateş ile birlikte konvülziyon ve beyin hasarına yol açacağını düşünerek antipiretik ajanların kullanımını sıkça tercih etmektedirler. Her 1°C'lik ısı artışı için oksijen ihtiyacı %13 artar. Beraberinde karbondioksit üretiminde, kardiyak akımda ve enerji ihtiyacında artış meydana gelir. Bu değişiklikler kardiyopulmoner rezervi sınırlı hastalar için tehlikeli olabilir. Kranial travması olan hastalarda yüksek ateş hasarı arttırabilir. Ateş düşürücü tedaviler, sıcaklığı düşürmede etkilidir, ancak önemli yan etkileri olabilir. Bununla birlikte, özellikle YBÜ gibi ateşle sık karşılaşılın merkezlerde bu yaklaşım beraberinde ekonomik olarak ağır maliyetler getirmektedir. Vera ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, YBÜ hastalarında metamizolün ateş düşürücü özelliğinin güçlü olduğu, ancak hemodinami üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (5). Aynı çalışmada parasetamolün artmış hemodinamik stabilite ile ilişkili olduğu, ancak daha az antipiretik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın amacı, yoğun bakım hastalarında çok yaygın bir semptom olan ateşin tedavisinde sıklıkla kullanılan parasetamol, metamizol ve soğuk uygulamanın ateş düşürücü etkinliklerinin karşılaştırılması, aynı zamanda bu yöntemlerin hemodinami üzerine etkilerinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateş

2.1.1. Tanım

“Pyrexia”, “ateş” ve “hipertermi” terimlerinin genel kullanımına rağmen, bunlar henüz evrensel olarak tanımlanmamıştır. “Pyrexia”, yunancada ateş anlamı veren "pyr" kelimesinden gelmektedir (8). Ateş, vücudun savunma sisteminin inflamasyona karşı verdiği yanıt sonucu ortaya çıkan vücut sıcaklığındaki artıştır (9). Normal vücut ısısında sirkadiyan ritim vardır ve gün içerisinde sıcaklık 36-37.5°C arasında değişir. Sağlıklı gönüllülerde oral yoldan yapılan ölçümlerde ortalama vücut ısısı 36.8°C (35.6-38.2°C) olarak tespit edilirken; Amerikan Yoğun Bakım Derneği ve Enfeksiyon Hastalıkları Dernekleri 38.3°C ve üstünün ateş olarak kabul edilmesi ve klinik olarak altta yatan sebebin araştırılması gerektiğine dair uzlaşya varmıştır (2).

2.1.2. Ateşin patofizyolojisi

2.1.2.1. Normal vücut ısısı

Normal vücut ısısı ön hipotalamusta bulunan termoregülasyon merkezi ile kontrol edilir. Vücut normal olarak oldukça sabit bir sıcaklığı koruyabilir, çünkü hipotalamik termoregülatör merkez, kas ve karaciğerdeki metabolik aktiviteden türetilen aşırı ısı üretimini deri ve akciğerlerden ısı yayılımı ile dengeler (10).

İnsanlarda sirkadiyen ritimler ve vücut ısısındaki günlük değişimleri düzenleyen genler incelenmiştir. Luteal (post-ovulatuvar) fazdaki kadınların daha yüksek vücut ısısına sahip oldukları iyi bilinmesine rağmen, vücut ısısı için sirkadiyen ritm amplitüdü erkeklerdekiyle aynıdır (11). Bir prospektif çalışmada, 148 sağlıklı erkek ve kadın değerlendirilmiş ve 700’den fazla oral sıcaklık ölçümü yapılmıştır (12). Bu çalışmada, oral sıcaklık 35.6°C ile 38.2°C arasında değişmekte olup, ortalama $36.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$ olarak saptanmıştır. Daha düşük seviyeler sabah 6’da ve daha yüksek seviyeler akşam 4 ila 6’da görülmüştür. 35488 hasta içeren bir başka çalışmada rutin poliklinik ziyaretlerinde 243506 oral sıcaklık ölçümü yapılmış ve ortalama vücut sıcaklığı 36.6°C olarak ölçülmüştür (13).

2.1.2.2. Ateşin patogenezi

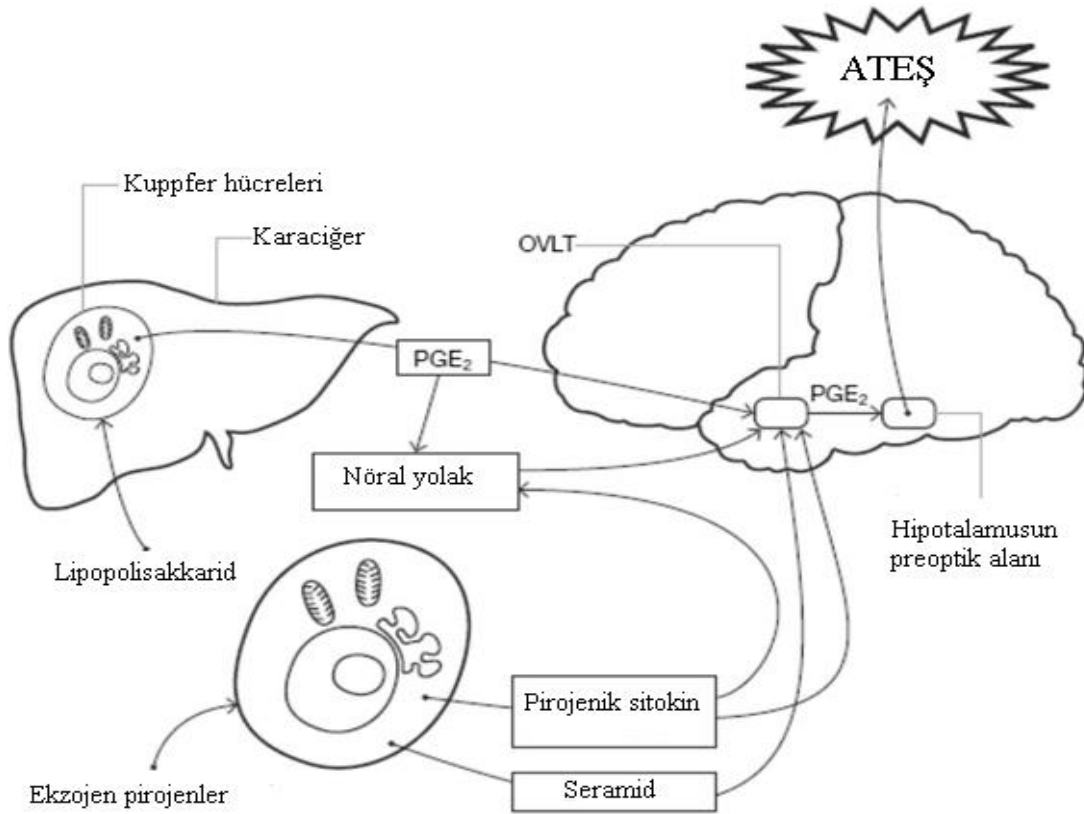
Ateş, çeşitli endokrinolojik ve immünolojik sistemlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan vücut ısısında artışa neden olan kompleks fizyolojik bir reaksiyondur (4). Bakteriyel endotoksinler

ve ekzotoksinler gibi ekzojen pirojenler kanda beyaz kürelerde endojen pirojenlerin yapımını arttırır (Tablo 1). Bu endojen pirojenler içinde en etkin olanları interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) olarak sayılabilir. Bunların yanı sıra ateş cevabında interferonların ve interlökin-6'nın (IL-6) da önemli rolü vardır (14). Bu endojen pirojenler santral sinir sisteminde (SSS) lamina terminaliste organa vaskulosum (OVLT) üzerine etki ederler. OVLT anterior hipotalamus, septum pallusolum ve preoptik nükleusun medial ve lateral kısımlarıyla çevrilmiştir (15).

Tablo 1. Endojen ve ekzojen pirojenler

Endojen pirojenler	Ekzojen pirojenler
IL-1	Bakteriler
TNF- α	Viruslar (İnfluenza, CMV, EBV)
IL-6	Endotoksin
IL-8	Enterotoksinler (S. aureus enterotoksin A,
IL-11	B, C, D, E)
INF (Alfa, beta, gama)	Toksik Şok Sendromu toksinleri
NF-kB (Nükleer faktör-kappa B)	Eritrojenik toksin
LIF (Lösemi inhibitör faktör)	Kapsül polisakkaritleri
CNTF (Siliyer nörotropik faktör)	Tüberkülin
Oncostatin M	Fungal antijenler
Cardiotropin-1	Antijen antikor kompleksleri
	İlaçlar

Sistemik dolaşıma salgılanan sitokinlerin santral sinir sistemini nasıl etkilediği halen tam olarak açıklanamamıştır. Öne sürülen hipoteze göre OVLT seviyesindeki bir sızıntı SSS'nin endojen pirojenlerle etkileşimini sağlar. Aynı zamanda sitokinlerin bu bölgeye aktif transportu, endotel hücrelerindeki sitokin reseptörlerinin sinyal iletiminde rol oynadığı düşünülmektedir (16). OVLT endojen pirojenlere cevap olarak prostaglandin E2 (PGE2) sentezlenir. PGE2 preoptik nükleusa etki ederek ısıya hassas nöronların ateşlenme hızını azaltır. Bu da ısı kaybını azaltan ve ısı üretimini arttıran mekanizmanın aktivasyonuna neden olur (17) (Şekil 1).



Şekil 1. Ateşin oluşma mekanizması

Pek çok deneysel modelde lipopolisakkarid, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1b tarafından febril cevabın uyarılması sonrası siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA'nın serebral vasküler yatakta arttığı gösterilmiştir (18). Farelerde yapılan deneylerde COX-2 tahribe uğratıldığında farelerin endotoksinle uyarılmalarına rağmen ateş cevabı oluşturmadığı görülmüştür ve insanlarda COX-2 seçici inhibitörlerin ateşi baskıladığı ortaya konmuştur (19).

Ateşin ortaya çıkışıyla tetiklenen ısı şok cevabı (İŞC) sonucunda hücre yaşamı için son derece önemli olan ısı şok proteinleri (İŞP) ortaya çıkar. Bu cevap organizmaya sadece termotolerans değil, aynı zamanda değişik ölümcül streslere karşı (örneğin; ekzotoksin) korunmayı da sağlar. İŞC, ilk olarak 1962 yılında Ritosa tarafından ısı artışı karşısında *Drosophila* kromozomunda olan değişiklikleri fark edildiğinde rapor edilmiş, daha sonra yapılan çalışmalarda pek çok organizmada oldukları ve yapılan DNA sekans çalışmalarıyla türler arası benzerlik gösterdikleri ortaya konulmuştur (20). İŞP'nin anti-inflamatuvar etkileri olduğuna ait yaygın görüş birliği mevcuttur. İn vitro çalışmalarda İŞC'nin $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 ve IL-10 seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (21). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda İŞC'nin pek çok inflamatuvar sitokin sentezini arttıran nükleer faktör-kappa B (NF- κB)'nin aktivitesini de azalttığı ortaya konulmuştur.

IŞP'nin sepsiste olan etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada sağlıklı gönüllüler, ağır sepsisli hastalar ve postoperatif dönemdeki durumu ağır hastalardan alınan lenfositlerden eksprese edilen IŞP-70 miktarına bakılmış; bazal olarak her üç grupta bir farklılık yokken, lenfositler ekzotoksin ile karşılaştırıldığında septik grupta IŞP'nin belirgin olarak düşük miktarda olduğu görülmüştür. Ağır sepsisten çıkabilen hastaların lenfositlerinin ekzotoksinle karşılaşma sonrası IŞP üretimini arttırdığı tespit edilmiştir (22).

NF-kB aktivitesinin de septik şoktaki hastalarda mortalite ile doğru orantılı arttığı rapor edilmiştir. Bohrer ve arkadaşları günlük olarak periferik kandaki monositlerden elde edilen nükleer ekstrelerden NF-kB aktivitesini izlemişler, septik şoktan çıkan hastalara göre ölenlerde NF-kB aktivitesinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (23). Paterson ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, septik hastalarda sağlıklı gönüllülere göre NF-kB aktivitesinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (24).

Bütün bu verilerin eşliğinde hipertermi ile beraber IŞC, NF-kB inhibisyonu ve bunların sonucunda azalan sitokin üretimi ateşin ne zaman tedavi edilmesi gerektiğini, vücutta koruyucu bir fizyolojik refleks görevi yapan bu mekanizmanın ne zaman baskılanması gerektiğini bir kez daha tartışma konusu olarak önümüze getirmektedir.

2.1.3. Ölçüm

Ateş; aksiller elektronik termometre, timpanik infrared ışınlar ile elektronik ölçüm, emzikli elektronik termometre, infrared alından temassız elektronik ölçüm gibi çeşitli yollarla ile ölçülebilmektedir. Ateş değerlendirilmesi yapılırken Celcius (santigrad C) veya Fahrenheit (F) kullanılır. Bu değerlerin birbirine dönüşümünü; $C \times 1.8 + 32 = F$ formülü olarak hesaplanır.

Yoğun bakım hastalarında sıcaklık, periferik veya merkezi bölgelerden ölçülebilir. Merkezi bölgeler daha doğru iken, periferik bölgeler pratikte daha çok kullanılır (25). Daha da önemlisi, hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın ateş takibi tek bir yöntem seçilerek takip edilmelidir (26).

Merkezi ölçümler intravasküler (örn., pulmoner arter kateteri), intraveziküler (mesane) ve rektal ölçümleri içerir (27). Periferik ölçümler tipik olarak oral ve koltuk altıdır, ancak daha az doğru olan diğerleri arasında temporal arter, timpanik alanlar ve kimyasal nokta monitörleri bulunur (28). Altın standart intravasküler bir termistör olmasına rağmen, bunların çoğu YBÜ hastasında kullanılmaz ve kateterin kendisi (örneğin bir pulmoner arter kateteri) kullanılırsa güvenilirmez sıcaklık ölçümleri verebilir (2).

2.1.4. Epidemiyoloji

Ateş, tüm YBÜ yatışlarının %70’de görülmektedir ve genellikle enfeksiyon veya başka bir ciddi durumdan kaynaklanır (1). Bununla birlikte, oranlar %26 ile %88 arasında değişmektedir ve YBÜ hasta popülasyonuna ve ateşin tanımına bağlı olarak değişir (29).

Gözlemsel bir çalışmada, YBÜ yatışı olan 24204 hasta değerlendirilmiş ve 39.5°C’nin altındaki ateşle karşılaştırıldığında, $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ ateş ölüm oranındaki artışla (%12’ye karşı %20) ilişkilendirilmiştir (1). Ateş aynı zamanda artmış yatış süresi, artan bakım maliyeti ile ilişkilendirilmiştir ve ateşi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, travmatik kafa travması, subaraknoid kanaması veya pankreatiti olan hastalarda kötü sonuçlara neden olabilir (30). Ateş, gereksiz araştırmalara neden olabilir ve uygun olmayan antimikrobiyal ilaç kullanımına yol açabilir.

Ateşin patofizyolojik bir süreç olarak önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Bir yandan ateş, altta yatan enfeksiyon sürecine uygun bir adaptasyon olabilirken, diğer durumlarda ateş zararlı olabilir. Örneğin, bir çalışmada, 39 ila 39.4°C arasında yüksek pik sıcaklıklara sahip hastaların, 36.5 ila 36.9°C arasında pik sıcaklıklara sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük hastane mortalitesine (OR 0.56;%95 CI 0.48-0.66) sahip olduğu; bunun tersine, enfeksiyöz olmayan ateş vakalarında artan sıcaklıkla mortalitenin arttığı gösterilmiştir (31).

2.1.5. Ayırıcı tanı

YBÜ’deki hastalarda ateş kaynakları enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz olabilir. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ateşlerin görece sıklığı, incelenen popülasyona ve kullanılan enfeksiyonun tanımına göre değişir (32). En yaygın enfeksiyöz etiyolojiler ventilatörle ilişkili pnömoni, intravasküler kateter ilişkili enfeksiyonlar, cerrahi alan enfeksiyonları, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları ve diğer kaynaklardan kaynaklanan bakteriyemiye içerir (28). Yoğun bakım ünitesinde non-enfeksiyöz birçok ateş kaynağı vardır, bunlardan en yaygın olanları benign postoperatif ateş, ilaçlar, transfüzyon reaksiyonları ve muhtemel venöz tromboembolizmdir (Tablo 2).

2.1.6. Tanısal yaklaşım

Ateşi değerlendirirken olası nedenler bulunmaya çalışılır, böylece hedeflenen araştırmalar yapılabilir ve uygun şekilde ampirik tedavi uygulanabilir. Bazı hastalarda, YBÜ yatışı sırasında ortaya çıkan düşük dereceli ateşler (örneğin $<38.3^{\circ}\text{C}$) hasta immünsuprese değilse araştırılmaz. Bununla birlikte, 38.3°C ve üzeri olan tüm ateşler, özellikle ateş yeni,

tekrarlayan veya inatçı olduğunda araştırılmalıdır. Düşük dereceli ateşlerin daha ciddi bir patolojinin başlangıcı olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Değerlendirme sırasında klinisyenler, kritik hastalığı olan hastaların genellikle birden fazla enfeksiyona sahip olduğunu unutmamalıdır. Ek olarak, enfeksiyon ve inflamasyon kanıtları (örneğin, lökositoz) hasta immünsuprese ise değişebilir ve tıbbi tedaviler (ör., sürekli böbrek replasman tedavisi veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) ateşi maskeleyebilir.

Tablo 2. Ateşin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenleri

Enfeksiyöz nedenler		Non-enfeksiyöz nedenler	
Sık nedenler	Diğer nedenler	Sık nedenler	Diğer nedenler
Bakteriyemi	Selülit	Akalkuloz kolesistit	ARDS
İntravasküler-kateter ilişkili enfeksiyonlar	Kolanjit	Adrenal yetmezlik	Yanıklar
Cerrahi alan enfeksiyonları	Divertikülit	Benign postoperatif ateş	İlaç zehirlenmesi
Ventilatör ilişkili pnömöni	Ampiyem	İlaç ateşi	İlaç kesilmesi
	Endokardit	Pankreatit	Gut
	İntra-abdominal abse	Tiroid fırtınası	Miyokard enfarktüsü
	Menenjit	Transfüzyon reaksiyonu	İntrakranial hemoraji
	Miyonekrozis		İskemik kolit
	Nekrotizan fasiit		Malnensi
	Psödomembranöz kolit		Malign hipertermi
	Septik artrit		Nöroleptik malign sendrom
	Sinüzit		Feokromasitoma
	Süpüratif tromboflebit		Nöbet
	Üriner sistem enfeksiyonları		Serotonin sendromu
			Tromboembolik hastalıklar
			Vaskülit

Öykü ve fizik muayene

Yoğun bakım ünitesinde bir hastada ateş geliştiğinde, tıbbi öykünün kapsamlı bir incelemesi ve ateşin yaygın nedenlerinin yanı sıra ciddi nedenlerini araştırmak için tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Yeni veya değişmiş balgam/endotrakeal sekresyon özellikleri (renk, koku, miktar ve kıvam) değerlendirilmeli ve yeni pnömöni gelişimini araştırmak için

akciğer muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca, özellikle intravasküler kateterler, idrar sondaları veya göğüs ve abdominal drenler gibi cihazların varlığı da değerlendirilmeli ve olası *Clostridium difficile* enfeksiyonunu belirlemek için hastada ishal olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca apse, taşsız kolesistit, pankreatit veya mezenterik iskemi gibi hastalıklara yönelik abdominal muayene yapılmalıdır. Yeni gelişen üfürümlerin endokarditi düşündürebileceği için kalp sesleri dikkatle dinlenmelidir. Yeni başlanan bir ilaç, total parenteral beslenme, transfüzyon ve önceki mikrobiyolojik geçmiş de değerlendirilmelidir. Tüm kapalı yaralardan pansuman veya alçı çıkarılmalı ve yaralar incelenmelidir.

Ateş çok sayıda nedenden kaynaklanabilirken, ateşin derecesi altta yatan bazı olası etiyolojileri ayırt etmede yardımcı olabilir (33). Örneğin:

- 38.3°C ile 38.8°C arasındaki ateş enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olabilir.
- 38.9°C ile 41°C arasındaki ateşin genelde enfeksiyöz olduğu varsayılabilir.
- 41.1°C'den yüksek ateşler genellikle enfeksiyöz değildir. Bunlara örnek olarak, ilaç ateşi, transfüzyon reaksiyonları, adrenal yetmezlik, tiroid fırtınası, nöroleptik malign sendrom, sıcak çarpması ve malign hipertermi gösterilebilir.

Yoğun bakım hastalarında, tüm enfeksiyonların sepsis ve septik şoka (dağılımsal [distribütif] şok) ilerleme potansiyeli vardır. Sıklıkla dağılımsal şokun eşlik ettiği non-enfeksiyöz ateş nedenleri arasında adrenal kriz, tiroid fırtınası ve akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gösterilebilir (34,35).

Başlangıç değerlendirme

YBÜ hastalarında ateşi araştırmak için protokol haline getirilmiş bir yaklaşımı destekleyecek kesin veriler yoktur (36,37). Çoğu hastada aşağıdaki ilk testler uygulanır. Bu tür testlerin pahalı olmadığı, yapılması kolay olduğu ve yoğun bakım hastasındaki yaygın ve daha ciddi ateş etiyolojilerini hedeflediği düşünülmektedir:

- Kan kültürleri – Antimikrobiyal tedavilere başlamadan önce iki farklı bölgeden (aerobik ve anaerobik şişeler) kan kültürleri alınmalıdır. Santral intravasküler kateterler mevcut olduğunda, kateterden de kan kültürleri alınmalıdır. Mantar enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, ek olarak mantar kültür şişelerine kan alınmalıdır.

- Solunum yolu örnekleme - Endotrakeal aspirat/balgamın Gram boyama ve kültürü ateşli hastalar için endikedir. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) şüphesi olan hastalarda invaziv solunum yolu örnekleme ve kantitatif kültürler yapılmalıdır.

- İdrar tetkiki ve idrar kültürü - İdrar tetkiki ve idrar kültürü, yoğun bakım ünitesinde, özellikle kateterize edilmiş, böbrek patolojisi olan (örn. tıkalı taşlar, travma) veya bağışıklık sistemi baskılanmış ateşli hastalar için endikedir.

- Akciğer görüntüleme - Akciğer röntgeni ile yeni veya ilerleyen pulmoner infiltrasyon tespit edilebilir, pnömoni trakeobronşitten ayırt edebilir ve akciğerde effüzyon gösterilebilir. Bununla birlikte, göğüs radyografileri (özellikle portatif ve sırtüstü radyografiler), özellikle mevcut radyolojik anormallikleri olanlarda (örneğin, akut solunum sıkıntısı sendromu, interstisyel akciğer hastalığı) duyarlı değildir, çünkü yeni bulgular kolayca tespit edilemeyebilir; bu gibi durumlarda, ateşten sorumlu yeni bulguları tespit etmek için akciğerin bilgisayarlı tomografisi (BT) gerekebilir.

- Şüpheli enfeksiyon alanlarından mikrobiyolojik kültürler - Yoğun bakım ünitesindeki birçok hasta yaralar, kateterler, sıvı koleksiyonları, eklemler, dışkı veya sinüsler dahil olmak üzere çeşitli potansiyel enfeksiyon bölgelerine sahiptir. Endike olduğunda, kültür için bu tür potansiyel alanlardan numune toplamak gerekir. Ampiyemden şüpheleniliyorsa kültürler kateterden ziyade doğrudan plevral boşluktan alınmalıdır. Transfüzyon sırasında ateş ortaya çıkarsa ve transfüzyon kesilirse, transfüzyon torbası ve içeriği de kültüre gönderilmelidir.

- Laboratuvar tetkikler - Rutin tam kan sayımı, laktat ölçümleri ve biyokimya değerlerine bakılmalıdır. Örneğin, lökositoz, sola kayma ve yüksek laktat düzeyi sepsisi gösterebilir, hiponatremi, hiperkalemi ve hipoglisemi adrenal yetmezlik belirtisi olabilir, yüksek üre ve kreatinin, idrar yolu enfeksiyonu veya tıkanıklığını gösterebilir. Ayrıca safra yolları ve pankreas hastalıkları açısından (kolesistit, kolanjit ve pankreatit) transaminazlar, bilirubin, alkalin fosfataz, gama-glutamil transferaz, amilaz ve lipaz bakılmalıdır.

- Abdominal görüntüleme - Abdominal görüntüleme, intraabdominal patolojiye ait semptomları veya bulguları (distansiyon, hassasiyet, bağırsak seslerinin olmaması) olan hastalar için endikedir. Ayrıca, ateş kaynağının belirlenemediği durumlarda semptomlar olmasa bile enfeksiyona neden olabilecek geçirilmiş intraabdominal cerrahi gibi durumlarda da görüntüleme önerilir. Abdominal görüntüleme yöntemi şüphelenilen etiyolojiye göre değişir. Örneğin, ateş, transaminüt ve hiperbilirubinemi olan bir hastada sağ üst kadranda ultrason muayenesi, taşsız kolesistit, koledokolitiazis veya primer karaciğer hastalığı olup

olmadığını belirleyebilir. Mezenterik iskemiden şüphelenilen hastalarda BT anjiyografi endikedir.

- Diğer laboratuvar testleri - Diğer laboratuvar testleri, belirli şüpheli etiyolojilere yöneliktir. Örneğin,

- Tiroid fırtınası şüphesi varsa, tiroid uyarıcı hormon (TSH), T3 ve T4 seviyeleri
- Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu şüphesi varsa, direkt antiglobulin testi, haptoglobin, tekrar kan grubu ve cross match
- Adrenal yetmezlik şüphesi varsa, kortizol düzeyi veya gerekirse kosintropin testi

- Sinüs değerlendirmesi - Sinüzit değerlendirmesi, ateşi kaynağı bulunamayan ve pürülan nazal drenajı olan mekanik ventilasyonlu hastalar için uygundur.

2.1.7. Tedavi

2.1.7.1. Ateşli hastada tedavi yaklaşımı

Tedavinin temel taşı, altta yatan nedeni tedavi etmektir. Ek olarak, klinisyenin antimikrobiyal ilaçların, kateterin veya diğer cihazların çıkarılmasının ve/veya ateşin tedavisinin endike olup olmadığına karar vermesi gerekebilir (38).

- Altta yatan şüpheli nedenin tedavi edilmesi
- Ampirik antibiyotik başlanması - Bazı durumlarda, ampirik antibiyotik tedavisi başlatılırken bazılarında ateşin tekrarlamasına kadar ertelenir. Genel olarak, enfeksiyondan şüphelenildiğinde, özellikle ateş $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$ olan hastalarda ve sepsis veya şok, nötropeni ile başvuran, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ampirik antimikrobiyal tedavi öneriliyor (38-42). Diğer birçok hasta için, antimikrobiyal tedavinin başlamasından önce devam eden klinik değerlendirme ile daha ileri teşhis çalışmaları yapılabilir.
- Kateterlerin çıkarılması - Ateşli bir hastada intravasküler kateterin (veya başka bir cihazın) çıkarılması kararı zordur. İntravasküler kateterin çıkarılması kararında dikkate alınacak hususlar, hastalığın ciddiyeti, kateterin takılma süresi, kateterin ateş kaynağı olma olasılığı ve kateterin çıkarılmasının sonuçlarını içerir. Örneğin, sepsisli bir hastada, yerleştirildiği alanın enfekte olduğu görüldüğü bir intravasküler kateterin çıkarılması uygunken, yerleştirildiği alan temizse ve kateter daha yeni yerleştirilmişse çıkarılması gerekli olmayabilir. Kateterin enfekte olduğu biliniyorsa veya hastalar,

özellikle *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dirençli diğer mikroorganizmalar ve *Candida* türleri dahil olmak üzere patojenlerle kateterden metastatik enfeksiyon veya kalıcı bakteremi veya fungemi kanıtı (örn., Endokardit) varsa da çıkarılması uygundur (42).

2.1.7.2. Ateş tedavisi

Ateş veya hipertermi, vücudun oksijen talebini artırır ve önceden var olan kalp veya akciğer yetmezliğini şiddetlendirebilir. 37°C'nin üzerindeki her bir derece artış için, O₂ tüketiminde yüzde 13 artış vardır. Ek olarak, yüksek sıcaklık, organik beyin hastalığı olan hastalarda zihinsel değişikliklere neden olabilir. Bununla birlikte, ateşin tedavisi genellikle tartışılan bir konudur.

Ateşi tedavi etme kararı - Ateşlerin büyük çoğunluğu, kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlarla ilişkilidir, çoğunlukla ateşin nedeni viral bir enfeksiyondur. Ateşin devam etmesine izin vermenin tanınan bir yararının olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, ateş paterninin gözlemlenmesinin teşhis açısından yardımcı olabileceği nadir klinik durumlar vardır. Örnek olarak, ateş-nabız disosiasyonu (rölatif bradikardi) tifo ateşi, brücelle, leptospiroz, bazı ilaca bağlı ateşler ve yapay ateşte görülür. Sağlıklı bireylerde, ateş-nabız ilişkisi doğrusaldır ve her 1°C artış için kalp hızında 4.4 atım/dakika artış vardır (43). Yenidoğanlarda, yaşlı yetişkinlerde, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve kortikosteroid alan hastalarda enfeksiyon sırasında ateş olmayabilir; aksine hipotermi meydana gelebilir. Septik şok hastalarında da hipotermi görülebilir.

Sıtma ve siklik nötropeni gibi bazı ateşli hastalıkların karakteristik paternleri vardır. Bununla birlikte, belirli bir zamanla ilişkili patern sergilediği düşünülen ateşli hastalıkların çoğunda (örneğin, Hodgkin lenfoma) bu özellik güvenilir değil ve tanınan değeri yoktur. Örnek olarak, ailesel Akdeniz ateşi olan hastalarda ateş periyodik değil.

Enfeksiyöz hastalık sırasında hayvanlarda yüksek sıcaklığın faydalı etkisine dair birçok rapor bulunmaktadır (44). Ek olarak, yüksek sıcaklıkta hayvan veya insan hücrelerinin *in vitro* kültürleri, artan bir bağışıklık tepkisinin yanı sıra artan bakterisidal özelliği destekler. Bununla birlikte, ateşin enfeksiyondan kurtulmayı kolaylaştırdığını veya bağışıklık sistemine bir yardımcı etken olarak davrandığını gösteren hiçbir çalışma yoktur. Aksine, ateş sırasında üretilen periferik prostaglandin E₂ güçlü bir immünoşüpresandır ve influenza aşılması

sırasında NSAİİ ile tedavi anti-influenza antikoru seviyesini artırır (45). Dolayısıyla ateşi ve semptomlarını tedavi etmek herhangi bir zarar vermez ve yaygın viral ve bakteriyel enfeksiyonların iyileşmesini yavaşlatmaz.

Ateşin tedavi edilmesi - Ateş düşürücü ilaçlarla ateşi düşürmek ayrıca baş ağrısı, miyalji ve artralji gibi sistemik semptomları da azaltır. Aspirin ve NSAİİ'ler tercih edilebilecek oral ajanlardır ancak hematolojik ve gastrointestinal sistem üzerinde istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle, asetaminofen genellikle tercih edilen ateş düşürücüdür. Aspirin ve asetaminofen kombinasyonu, tek başına olduğundan daha etkili olabilir. Ateşi tedavi etmedeki amaçlar, önce hipotalamusun yüksek ayar noktasını azaltmak ve ardından ısı kaybını kolaylaştırmaktır. Hasta oral antipiretik alamazsa, NSAİİ'lerin parenteral preparatları veya çeşitli ateş düşürücülerin rektal fitilleri kullanılabilir. SSS hastalığı veya travması olan hastalarda hiperpireksi ortaya çıkabileceğinden, vücut sıcaklığının düşürülmesi, yüksek sıcaklığın beyin üzerindeki kötü etkisini azaltmaya yardımcı olur (44).

2.1.7.3. Soğuk uygulama

Evaporatif ve konvektif soğutma, klasik sıcak çarpmasını tedavi etmek için en sık kullanılan yöntemdir çünkü etkili ve non-invazivdir. Aynı zamanda kolayca uygulanabilir ve hasta bakımının diğer yönlerini etkilemez. Klasik sıcak çarpması olan yaşlı hastaları tedavi etmek için kullanıldığında, buharlaşmalı ve konvektif soğutma morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkilidir (46).

Evaporatif ve konvektif soğutma ile çıplak hastaya ılık su buharı püskürtülürken, fanlar nemli cilt üzerine hava üfleme için kullanılır. Bu amaçla vücut soğutma ünitesi adı verilen özel yataklar yapılmıştır (46). Buharlaşmalı ve konvektif soğutma veya diğer tedavilerin neden olduğu titreme ve ajitasyon lorazepam (1-2 mg IV) gibi kısa etkili IV benzodiazepinler ile bastırılabilir. Nöroleptik malign sendrom (NMS) şüphesi yoksa ve benzodiazepinler titremeyi kontrol etmede etkisiz ise, klorpromazin (25-50 mg IV) kullanılabilir. Bununla birlikte, klorpromazin antikolinergik özelliklere sahiptir ve bu nedenle terlemeyi bozabilir ve hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Klasik sıcak çarpması olan hastalarda diğer etkili soğutma yöntemleri daha az kullanılır. Hastayı buzlu suya daldırmak (soğuk suya daldırma), hızlı soğutma için etkili ve invaziv olmayan bir yöntemdir, ancak monitörizasyonu ve intravenöz erişimi zorlaştırır ve yaşlı hastalar için zararlı olabilir (47,48). Alternatif bir başka yöntem, hastanın buzlu su küvetinin üstüne yerleştirilmiş gözenekli bir sedye üzerine sırtüstü yatırıldığı su buz terapisi'dir. Sağlık

personeli, banyodan hastaya sürekli olarak buzlu su döker ve cilt vazodilatasyonunu artırmak için büyük kas gruplarına buz paketleri ile masaj yapar (49). Aksillaya, boyuna ve kasıklara (ana kan damarlarına bitişik alanlar) buz paketleri uygulamak başka bir etkili soğutma tekniğidir, ancak uyanık hasta tarafından zayıf bir şekilde tolere edilebilir. Egzersizle indüklenen hipertermili sağlıklı deneklerde yapılan küçük bir randomize çalışmada, yanakların, avuç içlerinin ve ayak tabanlarının tüysüz cilt yüzeylerine soğuk kompres uygulamasının, aksilla, kasık ve boyuna uygulamadan daha hızlı soğumaya neden olduğu bildirilmiştir (50).

2.1.7.4. Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi

Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi (HSY), komatöz hastalarda beyin ve diğer organların korunması için kullanılan yararlı bir tedavi yaklaşımıdır. HSY, kardiyak arrest sonrası hastaların sağ kalım oranını ve nörolojik fonksiyonel sonuçları iyileştirmede etkili olması nedeniyle Resüsitasyon 2015 Uluslararası İrtibat Komitesi (ILCOR) tarafından resüsitasyon sonrası bakımın bir parçası olarak tavsiye edilmiştir (51). Bu önerilere göre, sıcaklık kontrolü uygulanan hastalarda hedef sıcaklığı 32-36°C arasında sabit bir değerde tutulmalıdır. HSY 4 evreli bir süreçtir: İndükleme, İdame, Yeniden Isıtma ve Normotermi evreleri. Spontan dolaşımın geri dönmesi (SDGD) sağlandıktan hemen sonra mümkün olan en kısa sürede soğutma başlanmalıdır. HSY'de her saat gecikme mortaliteyi %20 artırır. HSY'yi başlatmak ve sürdürmek için internal ve eksternal soğutma teknikleri kullanılmaktadır. Bu teknikler aşağıdakilerdir:

- Konvansiyonel soğutma yöntemleri (Soğuk tuzlu su, ezilmiş buz veya buz torbaları)
- Yüzeysel soğutma sistemi (hasta etrafına sarılan battaniyeler/pedler)
- İntravasküler soğutma sistemleri (serin veya sıcak salin)

Herhangi bir spesifik soğutma tekniğinin diğer tekniklerle karşılaştırıldığında yaşam şansını arttırdığına dair kesin kanıt yoktur. Önemli olan sıcaklık dalgalanmalarını önleyen sabit sıcaklık sağlayan yöntemlerin kullanılmasıdır. HSY için optimal süre bilinmemekle birlikte bu süre en az 24 saat olmalıdır. Yeniden ısıtmanın yavaş ve kontrollü yapılması çok önemlidir. Kontrolsüzce yükseltile sıcaklığın nörolojik sonlanımı kötüleştirir. Optimal oran bilinmemektedir. Ancak günümüzdeki uzlaşma saatte 0.25-0.5°C olacak şekilde ayarlanması şeklindedir. Hızlı ısıtma özellikle hiperkalemi olmak üzere ani elektrolit değişikliklerine, hipoglisemiye, daha yüksek kafa içi basınç ve ani vazodilatasyona neden olabilir. Yeniden ısıtma esnasında oluşan ateş kötü prognoz göstergesidir. Ateşi aktif olarak

önlemek gerekir. Hipotermi döneminden sonra hızla gelişen rebound hiperterminin artmış mortalite ve daha kötü nörolojik sonuçlarla ilişkisi vardır. SDGD sağlandıktan sonra en az 72 saate kadar sıkı bir normatermi ($< 37^{\circ}\text{C}$) uygulanması gereklidir (51).

2.1.7.5. Antipiretikler

PGE2 sentezi, yapısal olarak eksprese edilen enzim siklooksijenaza bağlıdır. Siklooksijenaz için substrat, hücre zarından salınan araşidonik asittir ve bu salınım, PGE2 sentezindeki hız sınırlayıcı basamaktır. Siklooksijenaz inhibitörleri (COX-1 veya COX-2) güçlü antipiretiklerdir.

Salisilatlar

Aspirin olarak bilinen asetilsalisilik asit en çok kullanılanıdır. Analjezik, antipiretik, anti-inflamatuvar ve antitrombotik özelliği vardır. Asetilsalisilik asit ve benzeri antipiretiklerin esas etki mekanizması siklooksijenaz inhibisyonu yaparak PGE2'yi azaltmaktır. Antitrombotik etkisi de trombositler üzerindeki siklooksijenaz enzim inhibisyonu yoluyla olur.

Artrit, kardit, akut romatizmal ateş gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde, ayrıca akut koroner kalp hastalığı ve kronik serebral sinovenöz tromboz tedavisinde kullanılır. Mide mukozasında erozyon, ülser ve kanamaya yol açabilir. Kanama nedeni karaciğerde koagülasyon faktörlerinin sentezini azaltması ve trombosit agregasyonunu inhibe etmesi sebebiyledir. Bronkospazm, vazomotor rinit, anjiyoödem gibi allerjik reaksiyonlara da yol açabilir. Nefrotoksik ve hepatotoksik etkisi de vardır (52). Asetilsalisilik asit mideden emilir, karaciğerde hidrolize edilir. İlaç alındıktan 1-2 saat sonra kanda hidrolize edilmeden ancak %25 oranında bulunur. Asetilsalisilik asit oral kullanılır. Analjezik etki için 4-6 saatte bir 500-750 mg tekrarlanmalı ve maksimum dozu 4 g'ı geçmemelidir (53).

Parasetamol (Asetaminofen)

En çok kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçlardan biridir. İlk olarak 1878 yılında Morse tarafından sentezlenmiş, 1887 yılında von Mering tarafından kullanılmış, fakat o dönemde fenasetinin çok yaygın kullanılması sebebiyle fazla kullanıma girememiştir. Fenasetinin toksisitesi nedeniyle kullanımdan çekilmesiyle 1950'li yıllarda Brodie ve Axelrod tarafından ABD'de yeniden 1955 yılında kullanıma girmiştir (54). Asetaminofen de diğer NSAİİ'larda olduğu gibi siklooksijenaz enzimi aracılığıyla prostaglandin sentezini inhibe eder. Parasetamolün analjezik ve antipiretik etkisi asetilsalisilik aside benzer, fakat anti-

inflamatuvar, antiromatizmal ve antiagregan etkisi yoktur. Kardiyovasküler sistem ve böbrekler üzerinde toksik etkisi, solunumu baskılayıcı etkisi yoktur. Parasetamol hipotalamus ve omurilik dorsal boynuzda prostaglandin sentezi ve salınımını inhibe ederek santral siklooksijenaz inhibisyonu yapar (55). Beyin omurilik sıvısında (BOS) parasetamol konsantrasyonu plazma düzeyinden daha fazla olup, ağrı ve ateş yanıtını yansıtır.

Parasetamol asetilsalisilik aside yaklaşık eşit düzeyde analjezik ve anti-inflamatuvar etkilidir. Analjezik etki için gerekli plazma düzeyi antipiretik etki için gerekli olandan daha fazladır. Erişkin dozu her dört saatte bir 650-1000 mg olacak şekilde önerilir. Maksimum günlük doz 4 g'dır. Oral alındıktan sonra 30 dakika-1 saat içinde maksimum plazma düzeyine ulaşır. Bir doz alındıktan sonra analjezik etkisi yaklaşık dört saat devam eder. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir. Yüksek doz alındığında akut karaciğer yetmezliğinin en önemli sebebidir (4).

Metamizol

Metamizol sodyum, aminopirinin 4-etilaminosülfat türevidir. Metamizol sodyumun siklooksijenaz inhibitör ve anti-inflamatuvar etkileri az olmasına rağmen, analjezik özelliği kuvvetlidir. Bir ön ilaç olması dolayısıyla, in vitro çalışmalarda siklooksijenaz enzimini etkilemez (56). Metamizol sodyumun, aynı zamanda in-vivo ortamda antipiretik etkisi de mevcuttur. Metamizol sodyum tedavisinin, prostoglandin üretiminin ateşin ortaya çıkması sürecinde oldukça önemli bir basamak olduğu yerlerde İL-1 beta aracılı ateşi engellediği ve fakat bu basamağın atlandığı durumlarda prostoglandin E kaynaklı ateş üzerine bir etkisinin olmadığı ortaya çıkarılmıştır. Bu durum, metamizol sodyumun antipiretik ve analjezik etkilerini göstermek için prostoglandin üretimini muhtemelen etkin metabolitleri aracılığıyla engellediğine işaret etmektedir. Erişkin dozu her dört saatte bir 1-2.5 g olacak şekilde önerilir. Maksimum günlük doz 5 g'dır (57).

Fenilpropionik asit türevleri

Asetilsalisilik asit ve parasetamol dışında en fazla kullanılan NSAİİ'lar arasında bu grup ilaçlar yer alır. Analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar özellikleri vardır. Moleküler yapılarında bir kiral merkez bulunur ve S- ve R- enantiomerleri içerir. S- enantiomerin siklooksijenaz enzim inhibisyonu R- enantiomere göre daha fazladır. Her iki siklooksijenaz izoenzimini bloke eder. Gastrointestinal sistemden emilir ve karaciğerde metabolize edilir. Bu grupta ibuprofen, naproksen, ketoprofen, fenbufen, tiaprofenik asit ve fenprofen bulunur (52).

İbuprofen: İlk bulunan fenilpropionik asit türevidir. Analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkinliği diğerlerine göre daha zayıftır. Romatoid artrit, osteoartrit, gut artriti tedavisinde analjezik olarak ve antipiretik olarak kullanılır. Gastrointestinal sistemde, böbreklerde toksisite ve kemik iliği depresyonu yapabilir (52).

Naproksen: Bu grup içerisinde uzun etkili analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik özelliği olan bir ilaçtır. İnflamasyon bölgesindeki lökosit aktivasyonunu ve migrasyonunu inhibe edici etkisi de vardır. Ayrıca, trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzatabilir. Gastrointestinal sistem irritasyonu, baş ağrısı, vertigo ve depresyon gibi yan etkileri olabilir (53).

Ketoprofen: hem periferik hem de santral COX enzimi inhibisyonu yapar.

Fenprofen ve tiaprofen: Analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik etkili benzer ilaçlardır. Fenprofenin gastrointestinal yan etkileri daha azdır (52).

Selektif COX-2 inhibitörleri

Selektif COX-2 inhibitörlerinin terapötik etkileri diğer NSAİİ'lara göre daha güçlü iken, yan etkileri daha azdır.

Meloksikam: Rölatif COX-2 inhibitörü olup, COX-2 etkisi COX-1'den daha fazladır. Fakat COX-2'ye selektivitesi yüksek dozlarda azalırken, COX-1 inhibisyonu artar. Etkisi diğer NSAİİ'lara benzer. Uzun etki sürelidir (55).

Nimesulid: Rölatif COX-2 inhibitörü olup, COX-2'ye etkisi COX-1'den beş kat fazladır. Yüksek dozlarda ise COX-2 selektivitesi azalır ve COX-1 etkisi artar. Antipiretik etkisi prostaglandin sentez inhibisyonuyla olur. Sindirim sistemi yan etkileri daha azdır ve antioksidan özelliği vardır (58).

Selekoksisib ve rofekoksib: COX-2'ye seçiciliği fazla olan siklooksijenaz inhibitörleridir. Anti-inflamatuvar etkileri güçlü, gastrointestinal sistem etkileri daha az olan ilaçlardır. Son zamanlarda kardiyovasküler problemlere yol açtıkları bildirilmektedir ve kardiyovasküler yan etkileri daha az olan yeni COX-2 inhibitörleri geliştirilmektedir. Selektif COX-2 inhibitörlerin analjezik, antipiretik, anti-inflamatuvar etkileri diğer NSAİİ'lar gibidir. Fakat tromboksan A2 enzimi üzerinde inhibitör etkileri olmadığı için antitrombotik etkileri yoktur. Bu sebeple trombotik kardiyovasküler hastalıklara yol açabilir. Ayrıca, hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncı değişikliklerine yol açabilir (59).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 01.01.2013-01.01.2018 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatan ve sorumlu doktoru tarafından parasetamol, metamizol ve soğuk uygulama gibi 3 yöntemden biri ile ateşinin düşürülmesine karar verdiği 500 hastanın verileri retrospektif olarak taranmıştır. Her hasta çalışmaya bir kez dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Hastaların 18-70 yaş aralığında olması
- 37.6°C ve üzeri ateşi olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmış olan hastalar
- Malign hipertermi
- Santral etkili ateşler
- Kullanılan ilaçlara alerjisi olan hastalar (parasetamol ve metamizol)
- Dosya bilgileri ve verileri eksik olan hastalar

3.2. Çalışma planı ve verilerin toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Parasetamol grubuna (Grup P) 167 hasta, Metamizol grubuna (Grup M) 167 hasta ve Soğuk uygulama grubuna (Grup S) 166 hasta dahil edilmiştir. Tedavi kararı her hastada taşipne, taşikardi, kan basıncındaki değişiklikler ve artan karbondioksit üretimi veya oksijen tüketimi gibi ateşin klinik etkilerine göre belirlenmiştir. Parasetamol grubunda 1000 mg parasetamol 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak, Metamizol grubunda 1000 mg metamizol 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak, soğuk uygulama grubunda aksiller ve kasık bölgesine buz paketleri ile harici soğutma uygulanmıştır. Çalışmada, tedavi öncesinde ve ateş düşürücü uygulama sonrası 30., 60. ve 120. dakikalarda kaydedilen ateş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı (OAB), kalp hızı (KH) ve parmaktan ölçülen oksijen saturasyonu (SpO2) değerlendirilmiştir (Tablo 3).

3.3. İstatistiksel analiz

Parasetamol, metamizol ve soğuk uygulama çalışma grupları arasında $f=0.34$ etki büyüklüğü oluşacağı beklentisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması için her grupta gerekli minimum sayı 64 olarak belirlenmiştir ($\alpha=0.05$; $1-\beta=0.80$). Çalışma gruplarının dengeli olması amacı ile her grupta aynı sayıda bireyler olacak şekilde karar verilmiştir. Güç analizi Gpower 3.9.1 yazılımında yapılmıştır. Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Farklı zamanlarda yapılan ölçümlerin uygulama gruplarına göre karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbiriyle farklılığını karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Bunlara ek olarak ateş ölçümlerinin farkını uygulama gruplarına göre karşılaştırırken tek yönlü varyans analizi ve gruplar arasındaki farklılığı belirlemek amacıyla post hoc LSD testi uygulanmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p<0.05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07/10/2020 tarihli 2020/248 nolu kararına göre çalışılmaya uygun görülmüştür.

4. BULGULAR

Çalışmaya 500 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 52 ± 13 yıldır (18-70 yaş aralığı). Bu hastalardan 264'ü (%52.8) erkek, 236'sı (%47.2) kadındır. Parasetamol grubuna 167 hasta (%33.4), metamizol grubuna 167 hasta (%33.4), soğuk uygulama grubuna 166 hasta (%33.2) dahil edilmiştir. Yaş ortalaması Grup P'de 51.9 ± 13.2 yıl, Grup M'de 51.9 ± 12.9 yıl, Grup S'de 52.1 ± 12.8 yıldır. Çalışma gruplarının yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$). Grup P'de hastaların 92'si (%55.1) erkek, 75'i (%44.9) kadın, Grup M'de hastaların 85'i (%50.9) erkek, 82'si (%49.1) kadın, Grup S'de hastaların 87'si (%52.4) erkek, 79'u (%47.6) kadındır. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$). Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışma gruplarındaki hasta özellikleri

	Toplam (n=500)	Grup P (n=167)	Grup M (n=167)	Grup S (n=166)	P
Yaş (yıl) (ortalama$\pm$SS)	52 $\pm$ 13	51.9 $\pm$ 13.2	51.9 $\pm$ 12.9	52.1 $\pm$ 12.8	AD
Cinsiyet: E/K	264/236	92/75	85/82	87/79	AD
Yatış nedeni					AD
Sepsis	84	28	28	28	
Pnömoni	20	7	8	5	
Nörolojik	46	14	16	16	
Kardiyovasküler	61	20	21	20	
Abdominal/Ortopedik	63	21	21	21	
cerrahi sonrası					
KOAH-astım alevlenmesi	55	19	18	18	
Ateşli silah yaralanması	22	7	7	8	
Diğer	149	51	48	50	

n: sayı; SS: standart sapma; E: erkek; K: kadın; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; AD: anlamlı değil

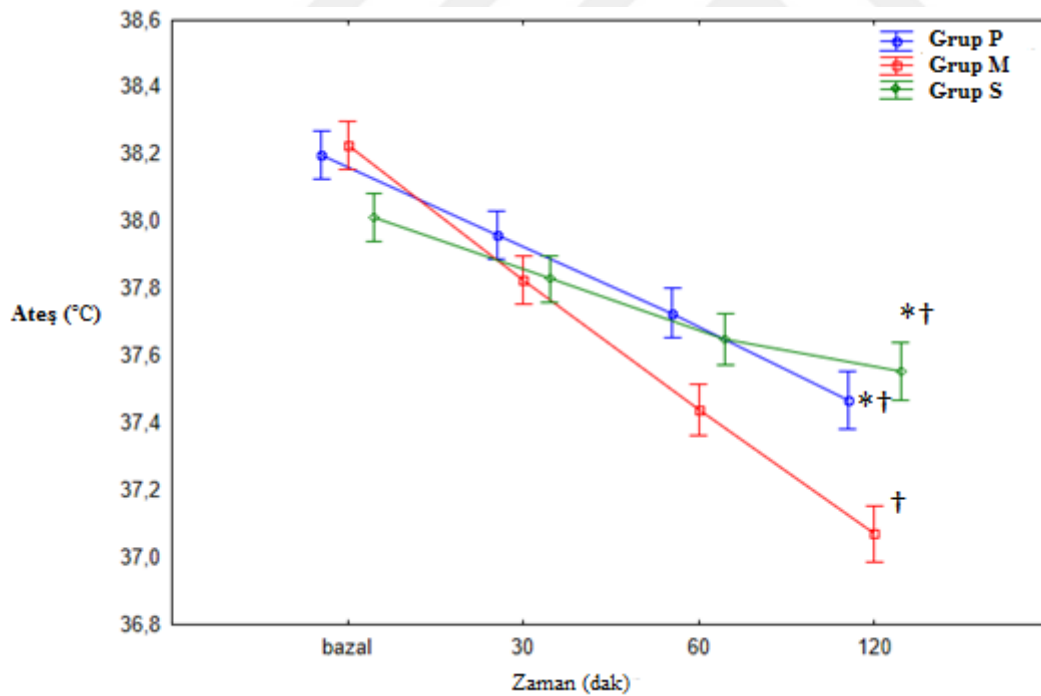
Çalışma gruplarında dört farklı zamanda yapılan ateş ölçümlerinin ortalamalarının istatistiksel farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Grup M’de 120.dakikada ölçülen ateş değerleri Grup P ve Grup S’deki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 2). Her üç grupta ateş düşürücü uygulamasından 120 dakika sonra anlamlı derecede ateş düşmesi saptanmıştır ($p=0.001$) (Tablo 5). Ateş düşürücü etkinlik açısından gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında Grup P ve Grup S arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 5. Çalışma gruplarında ateş ölçümleri

	Bazal	30.dakika	60.dakika	120.dakika	
Grup P	38.20±0.53	37.96±0.53	37.73±0.60	37.47±0.64	*†
Grup M	38.23±0.45	37.83±0.42	37.44±0.45	37.07±0.52	†
Grup S	38.01±0.42	37.83±0.43	37.65±0.42	37.56±0.49	*†

*: $p<0.05$ Grup M ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

†: $p<0.05$ Bazal değerlere göre anlamlı farklılık



Şekil 2. Çalışma gruplarında sıcaklık ölçümleri.

*: $p<0.05$ Grup M ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

†: $p<0.05$ Bazal değerlere göre anlamlı farklılık

Çalışma gruplarında ortalama ateş ölçümlerinin farkları (bazal ateş – 120.dakikada ölçülen ateş) karşılaştırılmıştır. Bu fark Grup P’de 0.73 ± 0.51 , Grup M’de 1.16 ± 0.47 , Grup

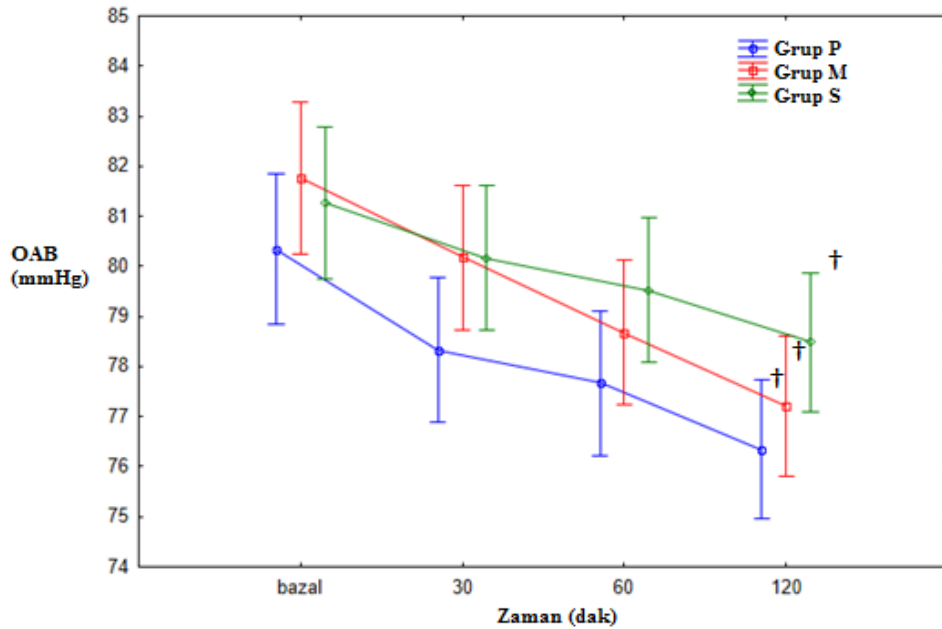
S’de 0.46 ± 0.47 olarak saptanmıştır. Grup M’de ortalama ateş ölçümlerinin farkları Grup P ve Grup S’ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$).

Tablo 6’da, tüm gruplarda dört zaman noktasında (bazal ve 30, 60 ve 120 dakika sonra) ortalama arter basıncının ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir. Her üç grupta ateş düşürücü uygulamasından 120 dakika sonra OAB’da anlamlı derecede düşüş kaydedilmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$) (Tablo 6). 120 dakika sonra, OAB’daki ortalama azalma parasetamol ile 3.99 ± 8.95 mmHg, metamizol ile 4.54 ± 8.60 mmHg ve soğuk uygulama ile 2.79 ± 10.45 mmHg olmuştur ($p<0.05$). Ancak, tedavi grupları birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.181$) (Şekil 3).

Tablo 6. Çalışma gruplarında ortalama arter basıncı ölçümleri.

	Bazal	30.dakika	60.dakika	120.dakika	
Grup P	80.34 ± 9.91	78.33 ± 9.06	77.66 ± 9.08	76.35 ± 8.69	†
Grup M	81.76 ± 8.79	80.18 ± 8.27	78.68 ± 9.07	77.22 ± 8.31	†
Grup S	81.27 ± 10.90	80.17 ± 10.86	79.53 ± 10.32	78.48 ± 10.37	†

†: $p<0.05$ Bazal değerlere göre anlamlı farklılık



Şekil 3. Çalışma gruplarında OAB ölçümleri.

†: $p<0.05$ Bazal değerlere göre anlamlı farklılık

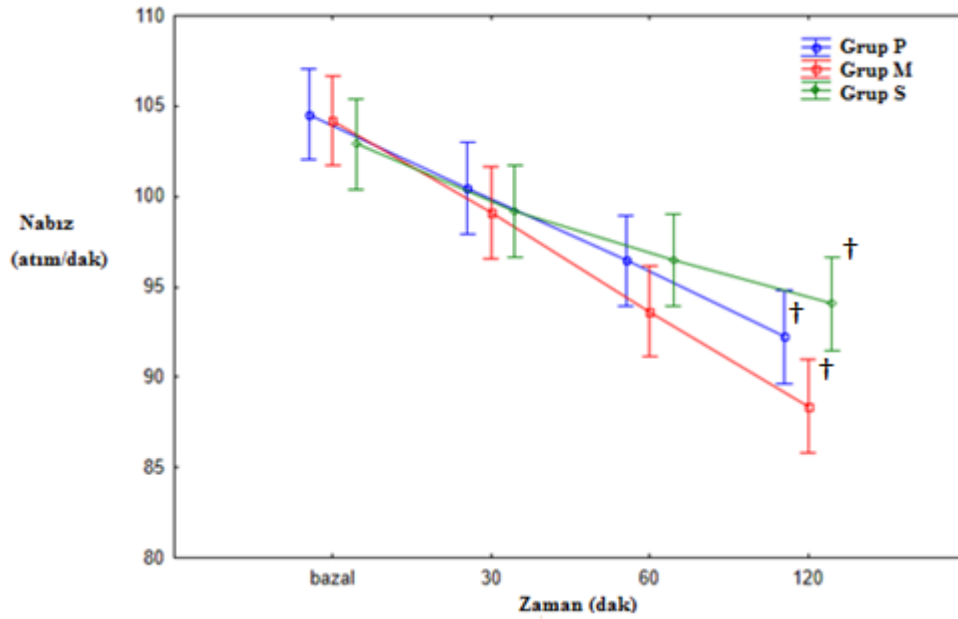
Tablo 7’de, tüm gruplarda dört farklı zamanda yapılan nabız ölçümlerinin ortalamaları gösterilmiştir. Her üç grupta ateş düşürücü uygulamasından 120 dakika sonra nabızda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme kaydedilmiştir ($p=0.001$). Ancak, tedavi grupları

birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.437$) (Şekil 4).

Tablo 7. Çalışma gruplarında nabız ölçümleri.

	Bazal	30.dakika	60.dakika	120.dakika	
Grup P	104.55±16.88	100.43±16.91	96.45±16.70	92.22±16.85	†
Grup M	104.19±17.19	99.10±17.31	93.63±16.25	88.40±15.55	†
Grup S	102.90±15.51	99.16±15.79	96.46±16.87	94.07±18.14	†

†: $p<0.05$ Bazal değerlere göre anlamlı farklılık



Şekil 4. Çalışma gruplarında nabız ölçümleri.

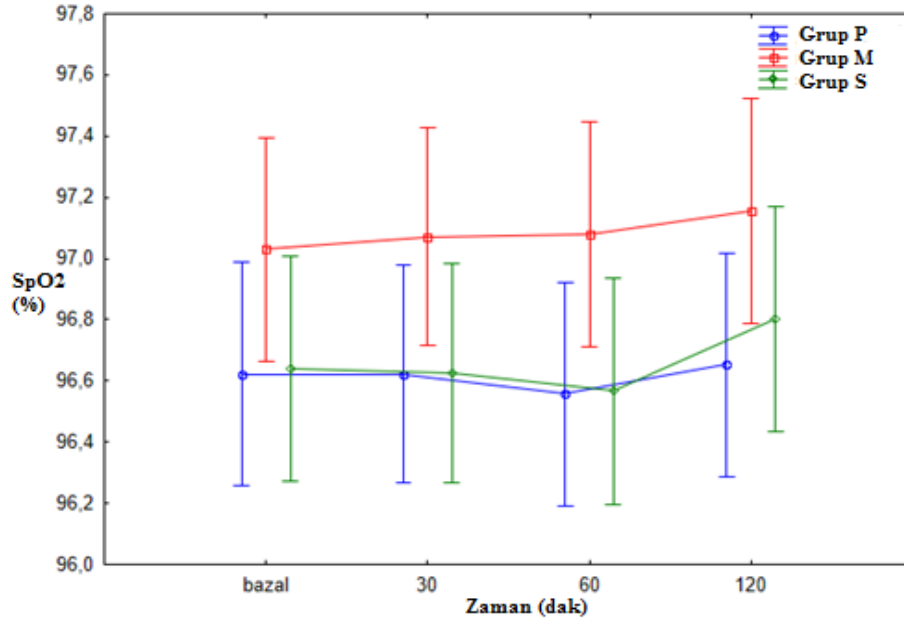
†: $p<0.05$ Bazal değerlere göre anlamlı farklılık

Çalışma gruplarında ateş düşürücü uygulamasından 120 dakika sonra SpO2 değerleri ve diürez bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 8). Ayrıca, SpO2 değerleri ve diürez bakımından gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadığı belirlenmiştir (sırasıyla, $p=0.120$ ve $p=0.525$) (Şekil 5, 6).

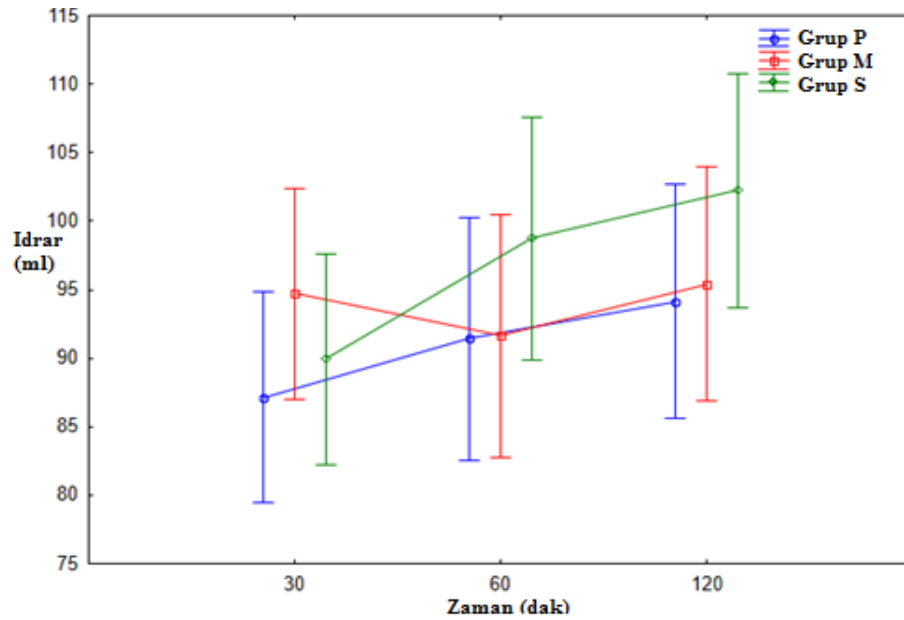
Tablo 8. Çalışma gruplarında SpO2 ölçümleri

	Bazal	30.dakika	60.dakika	120.dakika	P
Grup P	96.62±2.40	96.62±2.43	96.56±2.58	96.65±2.56	AD
Grup M	97.03±2.15	97.07±2.12	97.08±2.12	97.16±2.17	AD
Grup S	96.64±2.64	96.63±2.47	96.57±2.51	96.80±2.46	AD

AD: Anlamlı değil



Şekil 5. Grupların SpO2 değerleri



Şekil 6. Grupların diürez değerleri

5. TARTIŞMA

Ateş, hastanede yatan hastalarda sıklıkla görülür. Nozokomiyal ateşlerin hastanede yatan hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (33). Yoğun bakım ünitesine ağır sepsis ile başvuran hastalarda ise ateş görülme sıklığı %90'dan fazladır (60). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, bildirilen ateş insidansında farklılıklar olduğu için kritik hastalarda ateş etiyojisi çeşitlidir, hem enfeksiyöz, hem de non-enfeksiyöz nedenler yaygındır (61).

Sağlıklı bireylerde ortalama vücut sıcaklığı (oral) yaklaşık 36.8°C ila 38.2°C aralığında değişir ve hafif diüurnal varyasyon gösterir. Amerikan Yoğun Bakım ve Enfeksiyon Hastalıkları Dernekleri yoğun bakım hastalarında ateşin değerlendirilmesi için oluşturdukları ortak rehberde 38.3°C ve üzerindeki vücut sıcaklığını ateş olarak kabul etmiş ve klinik değerlendirme yapılmasını önermiştir (2).

Ateşin kendi başına yararlı veya zararlı olduğu net bilinmemektedir (36). Enfeksiyonlu hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ateşin faydalı olduğu görülmüştür ve ateş düşürücü ilaçların uygulanmasının mortaliteyi değiştirdiğine dair hiçbir kanıt yoktur (61). Ateş, konakçının enfeksiyona karşı bağışıklık savunmasını tamamlar ve T-hücrelerinin aktivasyonu, sitokin üretimi ve antikorlar ile nötrofil ve makrofaj fonksiyonu ile bazı immün fonksiyon parametrelerini aktive eder (62). Öte yandan, yüksek vücut ısı, artmış kalp debisi, oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi gibi bir dizi zararlı etkiyle ilişkilendirilebilir. Bu değişiklikler, sınırlı bir kardiorespiratuar rezervi olan kritik hastalar tarafından zayıf bir şekilde tolere edilebilir (63). Ateşin negatif hemodinamik ve metabolik etkileri, kalp hastalıklarının varlığında veya miyokardiyal fonksiyonun baskılandığı klinik sepsis durumlarında özellikle istenmeyen bir durumdur (64). Ayrıca, beyin iskemisi veya travma dönemi sırasında veya sonrasında, hipertermi ortaya çıkan nöronal hasarı önemli ölçüde artırır (65). Tüm bu veriler, ateş epizodunun tedavisinin, faydalar ve olası yan etkiler dikkate alınarak ayrı ayrı değerlendirilmesinin gerektiğini göstermektedir (66).

Ateşin ilk tedavisi, altta yatan nedenin tedavisini ve ateş düşürücü ilaçların uygulanmasını içerir. Ateş düşürücü tedaviler, sıcaklığı düşürmede etkilidir, ancak önemli yan etkileri olabilir. Bu tür ilaçlar yoğun bakım ünitesinde rutin olarak kullanılmamalıdır. Her ateş atağında riskler ve faydalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Ateşi düşürme kararı verildiğinde klinik pratikte daha çok parasetamol olmak üzere, metamizol, ibuprofen, diklofenak gibi NSAİİ'lar, harici soğutma gibi yöntemler uygulanmaktadır. Parasetamol genellikle ilk tercih

olarak kullanılır, çünkü uygulanması basit ve güvenlidir, yüksek terapötik indeksi ve böbrek, gastrointestinal veya hematolojik bozukluklar açısından düşük yan etki riski vardır (67). Metamizol, genellikle ameliyat sonrası ağrı ve ateşi tedavi etmek için kullanılır. Soğuk uygulama da genellikle non-invaziv ve etkili olması nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan yöntemdir. Ancak, ateşli YBÜ hastalarında antipiretiklerin etkinliğini ve agresif kullanımının yararlılığını değerlendiren çalışmalarda veriler çelişkilidir ve bu çalışmaların çoğunda metodolojik kusurlar vardır (68,69). Aynı zamanda, bazı çalışmalarda ateş düşürücü yöntemlerin hemodinamiyi olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (5,70,71). Bu nedenle, ateşi düşürme kararı verilen vakalarda hangi yöntemin öncelikle tercih edileceği ile ilgili net bir fikir birliği yoktur. Biz bu çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda parasetamol, metamizol ve soğuk uygulamanın ateş düşürme etkinliklerini karşılaştırdık, aynı zamanda bu yöntemlerin hemodinami üzerine etkilerini de araştırdık.

Çalışmamızda 3 grupta da anlamlı derecede ateş düşüşü olduğu izlendi. Ancak bu grupları karşılaştırdığımızda, metamizol alan hastalarda parasetamol ve soğuk uygulama grubuna göre daha fazla sıcaklık düşüşü olduğu saptandı. Metamizol alan hasta grubunda özellikle 30.dakikadan sonra önemli derecede ateş düşüşü olduğu izlendi. Ateşi düşürmede parasetamol ile soğuk uygulama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın bulguları Oborilova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bulguları ile benzerdir (72). Oborilova ve ark. metamizol, diklofenak ve parasetamol ile tedavi edilen hemato-onkolojik hastalarda 254 ateş epizodunu incelemiştir. Bu çalışmada tüm ilaçların önemli bir ateş düşürücü etkinliği saptanmış, ancak metamizolün ateşi düşürme ve ateşe bağlı semptomları iyileştirmede parasetamolden daha iyi olduğu kanıtlanmıştır (72). Ateşi düşürmede en etkili metamizol (2500 mg), en az etkili ise parasetamol (1000 mg) olduğu saptanmıştır. Metamizol 2500 mg alan grupta en fazla ateş düşüşü olsa da, metamizol 1000 mg alan grupta da ortalama 1.394°C ateş düşüşü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde metamizol (1000 mg) grubunda ortalama ateş düşüşü 1.160°C idi.

Vera ve arkadaşlarının 150 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada (5), yoğun bakım hastalarında antipiretiklerin ateş düşürücü ve hemodinami üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalar 3 grupta değerlendirilmiş: 1000 mg parasetamol alan hasta grubu, 2000 mg metamizol alan hasta grubu ve 50 mg deksketoprofen alan hasta grubu. Deksketoprofen ve metamizol parasetamole göre daha üstün olsa da, her 3 ilacın ateşi düşürmede etkin olduğu gösterilmiş, ancak ortalama arter basıncı düşüşünün en az parasetamol grubunda olduğu görülmüştür (5). Bu yüzden hemodinamik açıdan stabil

olmayan hastalarda antipiretik olarak parasetamolün kullanılması önerilmiştir. Stabil olan hastalarda ise deksketoprofen ve metamizol tercih edilebilir. Benzer şekilde, Gozzoli ve arkadaşlarının (70) 30 hasta üzerinde yaptığı randomize kontrollü çalışmada, 16 mg/kg metamizol (max 2000 mg), 20 mg/kg parasetamol (max 2000 mg) ve soğuk uygulama karşılaştırılmıştır. Her 3 grupta ateş düşüşünün benzer derecede olduğu görülmüş, ancak metamizol OAB'ını daha fazla düşürmüştür. Poblete ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 20 hastada 1000 mg parasetamol, 500 mg metamizol ve soğuk uygulama karşılaştırılmış (73). Parasetamol ve metamizolün aynı etkinlikte olduğu ve ateşi çok az düşürdüğü, ancak soğuk uygulama ile anlamlı derecede ateş düşüşü ($p=0.001$) olduğu ve enerji kaybının azaldığı görülmüştür (73). Bu çalışmada 3 yöntemin de hemodinami üzerine olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Cruz ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize bir çalışmada, ateşli 60 hasta değerlendirilmiş, metamizol (2000 mg) veya parasetamol (2000 mg) uygulamasından sonra OAB'da ve diğer hemodinamik parametrelerde bozulma görülmüş ve kritik hastalarda antipiretik kullanırken dikkatli olunması önerilmiştir (71). Metamizolün neden olduğu hipotansiyon durumu, ilacın düz kas hücreleri üzerindeki gevşetici etkisiyle, periferik vazodilatasyona neden olmasıyla açıklanmıştır (71). Bizim çalışmamızda, Cruz ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde hem metamizol grubunda, hem de parasetamol grubunda anlamlı derecede OAB düşüşü vardı. Soğuk uygulama grubunda da anlamlı derecede OAB düşüşü vardı. OAB üzerine etkilerini karşılaştırdığımızda bu 3 grup arasında anlamlı fark yoktu. Metamizolün parasetamole göre hemodinamiyi daha fazla etkilediği gösterilen çalışmalarda, bu durum daha yüksek ilaç dozu (2000 mg) ile ilişkili olmuş olabilir. Biz çalışmamızda ve klinik pratikte YBÜ'de ateş düşürücü olarak metamizolü 1000 mg dozunda kullanmaktayız. Oborilova ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, 1000 mg metamizolün ateş düşürme etkinliğinin iyi olmasının yanı sıra iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir (72).

Fiziksel soğutma önlemleri, fizyolojik termoregülasyon mekanizmaları değiştirildiğinde cilt sıcaklığını düşürmede etkili olsa da, bu tür önlemler termoregülasyon merkez sıcaklık ayarını düşürmez ve dahası sedasyonsuz ateşli hastalarda rahatsızlığı ve metabolik stresi artırabilir (6,7). Poblete ve ark.'nın yaptığı çalışma, sedasyon analjezi koşullarında soğuk uygulamanın oksijen tüketiminde eşlik eden bir azalma ile birlikte sıcaklığı düşürmenin değerli bir yolu olduğunu göstermiştir (73). Ancak bizim çalışmamızda, soğuk uygulamanın, metamizolden daha zayıf, parasetamol ile benzer ateş düşürücü etkinliğe sahip olduğu ve hemodinami üzerine olumsuz etkisi açısından diğerlerinden farkı olmadığı gösterildi.

Çalışmamızda, parasetamol, metamizol ve soğuk uygulamanın ateşin neden olduğu kalp hızı artışını benzer oranda azalttığı, oksijen saturasyonunu ve diürezisi etkilemediği gösterildi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamız sadece günlük klinik uygulamamızı yansıtmaktadır. Buna karşılık, uygulanan ilaç dozu vücut ağırlığına göre hesaplanmadı ve öngörülen standart doz sonuçları etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, YBÜ hastalarında ateş düşürmede metamizolün parasetamol ve soğuk uygulamaya göre daha üstün olduğu gösterildi. Her üç yöntemle anlamlı derecede OAB düşüşü saptandı. Bu yüzden, hemodinamik olarak stabil olmayan kritik hastalarda antipiretik verilirken yarar-zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, kesin sonuçlara varabilmek için randomize tasarım içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda parasetamol, metamizol ve soğuk uygulama ile anlamlı derecede ateş düşüşü olduğu izlenmiştir. Ancak metamizol grubunda sıcaklık düşüşünün parasetamol ve soğuk uygulama gruplarına göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ateşi düşürmede parasetamol ile soğuk uygulama benzer etkinliğe sahiptir.

Soğuk uygulamanın, metamizolden daha zayıf, parasetamol ile benzer ateş düşürücü etkinliğe sahip olduğu ve hemodinami üzerine olumsuz etkisi açısından diğerlerinden farkı olmadığı gösterilmiştir.

Tüm ateş düşürme yöntemleri ile ortalama arter basıncı ve kalp hızı artışını benzer oranda azalttığı, buna karşın oksijen saturasyonunu ve diürezi etkilemediği gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med* 2008 May;36(5):1531-5.
2. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008 Apr;36(4):1330-49.
3. Timurkaynak F. Yoğun Bakım Hastalarında Ateş. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*. 2009;2(1):57-62.
4. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy: Physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* 2000 Feb 28;160(4):449-56.
5. Vera, P. Zapata , L. hemodynamic and antypiretic effects of paracetamol, metamizol and dextetoprofen in critical patients. *Medicina Intensiva* 36(9):(2012)619-25.
6. Horvath SMO, Spurr GB, Hutt BK, Hamilton LH. Metabolic cost of shivering, *J Appl Physiol*, 1956 May;8(6):595-602.
7. Giesbrecht GG, Sessler DI, Mekjavic IB, Schroeder M, Bristow GK. Treatment of mild immersion hypothermia by direct body-to-body contact, *J Appl Physiol*, 1994 Jun;76(6):2373-9.
8. Zimmerman JL, Hanania NA. Hyperthermia. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, editors. *Principles of critical care*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc; 2005:1675-1678.
9. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jun;15(6):335-49.
10. Lee-Chiong TL Jr, Stitt JT. Disorders of temperature regulation. *Compr Ther* 1995 Dec;21(12):697-704.
11. Mortola JP. Gender and the circadian pattern of body temperature in normoxia and hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2017 Nov; 245:4-12.
12. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992;268(12):1578-1580.
13. Obermeyer Z, Samra JK, Mullainathan S. Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *BMJ* 2017 Dec 13: 359-68.
14. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JW. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31 (Suppl 5):178-84.
15. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):157-61.
16. Luheshi GN. Cytokines and fever. Mechanisms and sites of action. *Ann N Y Acad Sci* 1998;856:83-9.

17. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, et al. Concepts of fever. Recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997;25:119-38.
18. Simmons DL, Wagner D, Westover K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, cyclooxygenase 2, and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):211-8.
19. Li S, Wang Y, Matsumura K, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM. The febrile response to lipopolysaccharide is blocked in cyclooxygenase-2(-/-), but not in cyclooxygenase-1(-/-) mice. *Brain Res* 1999;825:86-94.
20. Malhotra V, Wong HR. Interactions between the heat shock response and the nuclear factor-kappa B signaling pathway. *Crit Care Med* 2002; 30(Suppl 1):89-95.
21. Flohe S, Dominguez Fernandez E, Ackermann M, Hirsch T, Borgermann J, Schade FU. Endotoxin tolerance in rats: Expression of TNF-alpha, IL-6, IL-10, VCAM-1 AND HSP 70 in lung and liver during endotoxin shock. *Cytokine* 1999;11:796-804.
22. Schroeder S, Lindemann C, Hoeft A, et al. Impaired inducibility of heat shock protein 70 in peripheral blood lymphocytes of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1080-4.
23. Bohrer H, Qiu F, Zimmerman T, et al. Role of NF-kappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997;100: 972-85.
24. Paterson RL, Galley HF, Dhillon JK, Webster NR. Increased nuclear factor kappa B activation in critically ill patients who die. *Crit Care Med* 2000; 28:1047-51.
25. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROACT investigators' survey. *Crit Care* 2013; 17:R289.
26. Kara B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi. *Sted* 2003;12(1):10-14.
27. Giuliano KK, Scott SS, Elliot S, Giuliano AJ. Temperature measurement in critically ill orally intubated adults: a comparison of pulmonary artery core, tympanic, and oral methods. *Crit Care Med* 1999 Oct;27(10):2188-93.
28. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000 Mar;117(3):855-69.
29. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. *J Crit Care* 2012 Oct;27(5):428-33.
30. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004 May;30(5):811-6..
31. Young PJ, Saxena M, Beasley R, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 2012 Jan;38, 437–444.
32. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999 Jul;25(7):668-73.
33. Cunha BA. Fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999 Jul;25(7):648-51.

34. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002 Nov;122(5):1784-96.
35. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001 Jan;17(1):59-74.
36. Niven DJ, Shahpori R, Stelfox HT, Laupland KB. Management of febrile critically ill adults: a retrospective assessment of regional practice. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2011;1(2):99-104.
37. Claridge JA, Golob JF Jr, Leukhardt WH, et al. The "fever workup" and respiratory culture practice in critically ill trauma patients. *J Crit Care* 2009, 25(3):493-500
38. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010 Apr;38(4):1045-53.
39. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003 Feb 20;348(8):727-34.
40. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Jun;34(6):1589-96.
41. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-5.
42. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg* 2010 Oct;90(4):1270-7.
43. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004;10(4):201-22..
44. Greisman LA, Mackowiak PA. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis* 2002 Jun;15(3):241-5.
45. Hsia J, Tang T, Parrott M, Rogalla K. Augmentation of the immune response to influenza vaccine by acetylsalicylic acid: a clinical trial in a geriatric population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994 Nov;16(9):677-83.
46. Bouchama A, Dehbi M, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. *Crit Care* 2007;11(3):R54.
47. Smith JE. Cooling methods used in the treatment of exertional heat illness. *Br J Sports Med* 2005 Aug;39(8):503-7
48. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. *N Engl J Med* 2019; 380:2449-2459
49. McDermott BP, Casa DJ, O'Connor FG, et al. Cold-water dousing with ice massage to treat exertional heat stroke: a case series. *Aviat Space Environ Med* 2009 Aug;80(8):720-2.

50. Lissoway JB, Lipman GS, Grahn DA, et al. Novel application of chemical cold packs for treatment of exercise-induced hyperthermia: a randomized controlled trial. *Wilderness Environ Med* 2015 Jun;26(2):173-9.
51. Nolan J.P, Soar J, Cariou A, Cronberg T, at al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015 Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 95 (2015) 202–222.
52. Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 247-58.
53. Kayaalp O MM. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Yayınları, 2000: 1026-62.
54. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 250-75.
55. Botting R. Antipyretic therapy. *Front Biosci* 2004; 9: 956-66.
56. Kayaalp S.O. Tıbbi Farmakoloji (9. Baskı). Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 2000; 1042-1043.
57. 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.
58. Chandra J, Bhatnagar SK. Antipyretics in children. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 69-74.
59. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* 2009; 80: 1371-8.
60. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell JA, Schein R et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 1999;27:699–707.
61. Ryan M, Levy MM. Clinical review: Fever in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2003; 7(3): 221–225.
62. Jampel HD, Duff GW, Gershon RK, Atkins E, Durum SK. Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral response. *J Exp Med*. 1983;157:1229-38.
63. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30:811-6.
64. Haupt MT, Rackow EC. Adverse effects of febrile state on cardiac performance. *Am Heart J*. 1983;105:763-8.
65. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke*. 1998;29: 529-34.
66. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med*. 2009;37:S273-8.

67. Viel E, Langlade A, Osman M, Bilbault P, Eledjam JJ. Propacetamol: from basic action to clinical utilization. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999;18:332-40.
68. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012; 16:R33.
69. Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M, et al. Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter retrospective observational study. *Crit Care* 2015 Apr 13;19(1):162.
70. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2004;30:401-7.
71. Cruz P, Garutti I, Díaz S, Fernández-Quero L. Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:391-6.
72. Oborilová A, Mayer J, Pospisil Z, Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac and propacetamol. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:608-15.
73. Poblete B, Romand JA, Pichard C, König P, Suter PM. Metabolic effects of i.v. propacetamol, metamizol or external cooling in critically ill febrile sedated patients. *Br J Anaesth.* 1997;78:123-7.