

Acil Servise Ateş Yüksekliği ile Başvuran Domuz Gribi (H1N1) Şüpheli Olgularda Metamizol ve Parasetamol Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Management of Fever; Comparison of the Effectiveness of Metamizole and Paracetamol in Patients with Suspected Swine Flu (H1N1)

Egemen Kocabaş, Tarkan Küfeciler, Özlem Köksal, Erol Armağan, Arif Kadri Balcı, Şule Akköse Aydın
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma domuz gribi (H1N1) şüpheli ve ateş yüksekliği nedeniyle acil servise (AS) başvuran erişkin hastalarda intravenöz (IV) yolla uygulanan parasetamol ve metamizolün etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma 01-31.12.2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde yapılmış prospektif randomize bir çalışmadır. Çalışmaya AS'e ateş yüksekliğiyle gelen, H1N1 şüpheli 125 hasta alındı. Hastalar sıra ile randomize edildi ve medikasyonlar (1000 mg parasetamol/ metamizol 100 cc serum fizyolojik içinde) 20 dakikalık infüzyon şeklinde IV yoldan uygulandı. Başlangıçta (0.dk) ve ilaç uygulamadan sonra 15. ve 30. dk.'lardaki vücut sıcaklıkları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 27.2 ± 10.2 idi. Hastalara randomize olarak metamizol (n=63) ya da parasetamol (n=62) infüzyonu uygulandı. Her iki ilaç uygulanan grupta da anlamlı sıcaklık düşüşleri saptandı. Ancak, parasetamol uygulanan grupta sıcaklık düşüşleri istatistiksel olarak daha anlamlı idi ($p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmaya göre H1N1 şüpheli erişkin olgularda antipiretik ajan olarak; hem parasetamol hem de metamizol etkin olmakla birlikte, parasetamolün metamizole göre daha etkin olduğu söylenebilir.

(JAEM 2011; 10: 148-51)

Anahtar kelimeler: Domuz gribi, ateş, antipiretik ajan, acil servis

Alındığı Tarih: 12.05.2011

Kabul Tarihi: 18.05.2011

Abstract

Objective: The study was performed to compare the effects of metamizol and paracetamol administered intravenously (IV), in adult patients with suspected swine flu (H1N1) presenting at the emergency department (ED) with fever

Materials and Methods: The study is a prospective randomized study made at the Uludag University Medical School ED between the dates of December 01-31.12.2009. 125 suspected H1N1 patients with fever were included in the study. Patients were randomized in turn and medications (1000 mg paracetamol/metamizole in 100 cc serum physiologic) were applied in the form of a 20-minute infusion by IV. Body temperatures are recorded before and after 15 and 30 minutes of drug application

Results: The patients' mean age was 27.2 ± 10.2 . There were 63 patients in the metamizole and 62 patients in the paracetamol group. Body temperature decrease was significant with both drugs of application, however, in the group administered paracetamol the temperature decrease was more significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Although both paracetamol and metamizole are effective in fever management, in patients with suspected H1N1, paracetamol is the drug of choice. (JAEM 2011; 10: 148-51)

Key words: Swine flu, fever, antipyretic agent, emergency department

Received: 12.05.2011

Accepted: 18.05.2011

Giriş

Domuz gribi (H1N1), influenza A virüsünün yol açtığı, çok hızlı yayılan salgınlar yapan, oldukça bulaşıcı ve domuza özgü akut solunum yolu enfeksiyonuna verilen isimdir. Yıl boyunca enfeksiyona yol açmasına rağmen esas salgınlar sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkar (1). H1N1 virüsü diğer influenza virüsleri gibi sürekli değişir. İnsan, domuz ve kuş influenza A virüslerinin genlerini taşıyan 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsü ilk kez Nisan 2009 tarihinde Meksika'da ortaya çıktıktan sonra hızla birçok ülkeye yayılmıştır (2-4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Hastalıklar Kontrol Merkezi (CDC-Atlanta) hastalığın bulaşıcı olduğunu ve insandan insana geç-

bildiğini bildirmişlerdir (5, 6). DSÖ 11 Haziran 2009 tarihinde influenza pandemi alarm düzeyini 6'ya yükseltmiştir (2, 7).

İnflüzanın klinik tablosu hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan yaşamı tehdit eden ağır bir hastalığa kadar değişebilir. Pandemik H1N1 influenza'nın semptom ve bulgularının mevsimsel influenza'nın semptom ve bulgularına benzer olduğu görülmüştür. Genellikle bir üst solunum yolu hastalığı şeklinde görülür (8). Pandemik H1N1 şüphesinde başka bir nedenle açıklanamayan $38^{\circ}\text{C}'$ yi (koltuk altı) geçen ateş veya ateş hikâyesi ile birlikte yaygın vücut ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü, çocuklarda kusma ve ishal şikâyetlerinden en az birinin olması ile olası tanı konulur (9).

Ateş yüksekliği olan gribal enfeksiyon hastalarının semptomatik tedavisinde parasetamol, metamizol gibi ilaçlar dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasetamol, ateş düşürücü etkisini beyinde prostoglandin sentezini azaltarak gösterir. Esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde santral siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemle dolaylı etki ettiğine inanılır (10, 11). Verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer (10). Metamizol ise pirazolon türevi ilaçlar içerisinde yer alır. Güçlü analjezik etkiye sahip olmanın yanı sıra antipiretik ve zayıf antiinflamatuvar etkisi de vardır (12, 13). Antipiretik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, santral sinir sistemi üzerine direkt etki ettiği ve endojen pirojen sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir (10). İntravenöz (İV) yoldan 1 gramı aşmayan dozda yavaş injekte edilerek verilebilir (12).

Bu çalışma, ateş yüksekliği nedeniyle acil servise (AS) başvuran H1N1 şüpheli hastalarda parenteral yolla uygulanan, farklı antipiretik etki mekanizmaları olan parasetamol ve metamizolün etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 2009 yılındaki influenza pandemisi sırasında 01.12.2009-31.12.2009 tarihleri arasında hasta başvuru sayısının ortalama 60.000/yıl olduğu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi AS'inde yapılmış prospektif randomize bir çalışmadır. Bu çalışmaya AS'e ateş yüksekliği (aksiller ateş >38°C) ile gelen, H1N1 şüpheli ve triaj kategorisi 4- 5 olan 125 hasta alındı. Hastalara Sağlık Bakanlığı Pandemi A/H1N1 Gribi Vaka Yönetim Şeması'na göre yaklaşıldı (Şekil 1). Hastaların başvuru sırasındaki vital bulguları (ateş, kan basıncı, nabız dakika sayısı, solunum dakika sayısı) ve ek hastalıkları kaydedildi. Hastalara antekubital bölgeden 20 G kateter yerleştirilerek, sıra ile randomize edildi ve medikasyonlar (1000 mg parasetamol 100 cc SF içinde yada 1000 mg metamizol sodyum 100 cc SF içinde) 20 dakikalık infüzyon şeklinde İV yoldan uygulandı. Başlangıçta (0.dk) ve ilaç uygulamadan sonra 15. ve 30. dk'lardaki vücut sıcaklıkları kaydedildi. Tüm ölçümler aksiller bölgeden ve digital termometre ile yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 11.0 programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi, grup içi verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon signed rank testi, frekans verilerden oluşan iki grubun karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmadaki 125 olgunun %61.6'sı kadın (n=77) ve %38.4'ü erkek olup, yaş ortalaması 27.2±10.2 idi, erkek ve kadın olgular yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; en fazla (%71, n=89) 18- 28 yaş arası hastaların başvurduğu tespit edildi.

Tablo 2. Hastaların başlangıç (0.dk) ortalama vücut sıcaklıkları ve ilaçların cinsiyetlere göre dağılımı

Antipiretik ilaç	Hasta sayısı (n)	Erkek hasta sayısı (n)	Kadın hasta sayısı (n)	Başlangıç ort ateş (°C) ±SD
Parasetamol	62 (%49.6)	25 (%52.1)	37 (%48.1)	38.79±0.63
Metamizol	63 (%50.4)	23 (%47.9)	40 (%51.9)	38.88±0.60
Toplam	125 (%100)	48 (%100)	77 (%100)	38.84±0.61

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Komorbid hastalıklar olarak; 2 (%1.6) olguda diabetes mellitus, 1 (%0.8) olguda koroner arter hastalığı ve 1 (%0.8) olguda kronik obstrüktif akciğer hastalığı tespit edildi, diğer olgularda (%96.8) ise ek hastalık yoktu.

Başka hastalıktan şüphelenilen ve klinik durumunda kötüleşme olabileceği düşünülen 76 hastadan tam kan sayımı ve 24 hastadan postero-anterior (PA) akciğer grafisi istendi. Değerlendirilen PA akciğer grafilerinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Tam kan sayımı tetkiki yapılan hastalardan 54'ünde (%71.05) lökosit değerleri (WBC) normal bulunurken, 11'inde (%14.4) lökopeni (WBC<4000) ve 11'inde (%14.4) lökositoz (WBC>10000) tespit edildi.

Ateş yüksekliğinin semptomatik tedavisi için 125 hastaya randomize olarak 1000 mg metamizol (n=63) yada 1000 mg parasetamol (n=62) İV infüzyonu uygulandı. Hastaların başlangıç (0.dk) ortalama vücut sıcaklıkları ve ilaçların cinsiyetlere göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. İlaçların cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Başlangıç (0.dk) sıcaklık değerleri ile ilaç uygulamanın 15. ve 30. dk'larındaki sıcaklık değerlerine bakıldığında; her iki ilaç uygulanan grupta da anlamlı sıcaklık düşüşleri saptandı. Ancak her iki ilaç birbiriyle karşılaştırıldığında, parasetamol uygulanan grupta sıcaklık düşüşleri istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 2).

Tartışma

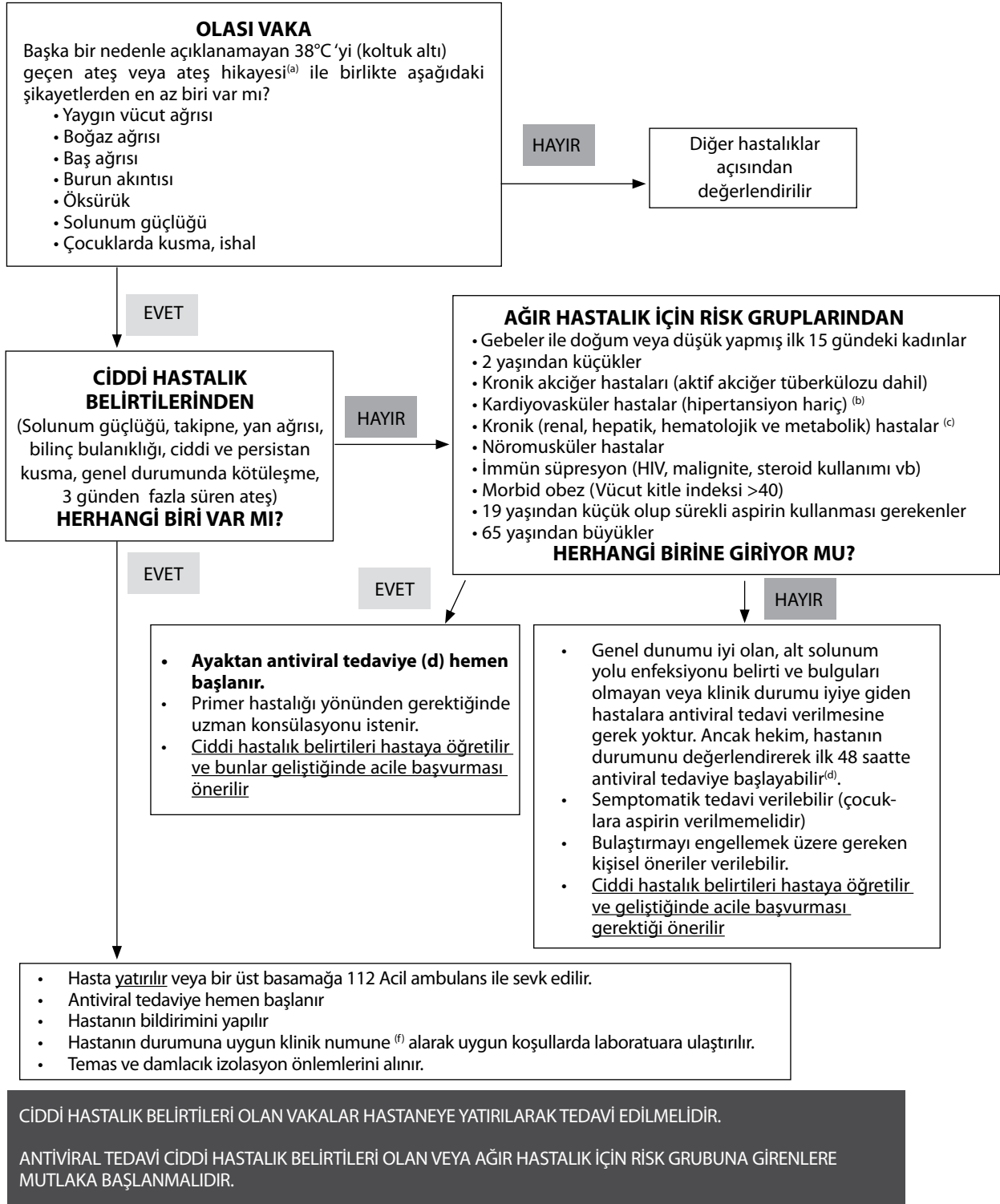
Influenza virus enfeksiyonları, epidemi ve pandemi oluşturma özelliği nedeniyle önemi giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu hastalarda basit grip belirtilerinden (yüksek ateş, kuru öksürük vb), şiddetli solunum hastalıkları ve diğer hayatı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişebilen belirtiler ortaya çıkabilir. Bu çalışmada AS'e ateş yüksekliği ile başvuran influenza şüpheli hastalarda İV yolla uygulanan metamizol ile parasetamolün antipiretik etkinliği karşılaştırılmıştır.

Sağlık Bakanlığı Pandemi H1N1 enfeksiyonunun, semptomatik ve destekleyici tedavisinde antipiretik ajan olarak parasetamolü önermektedir (9). Selvican ve ark.'nın (14) yaptığı derleme niteliğindeki çalışmada, gribal enfeksiyonların semptomatik tedavisinde ateş düşürücü olarak parasetamol türevi ilaçlar önerilmiştir. Öte yandan Alha ve ark.'nın (10) çalışmasında metamizol ile parasetamolün anti-

Tablo 1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

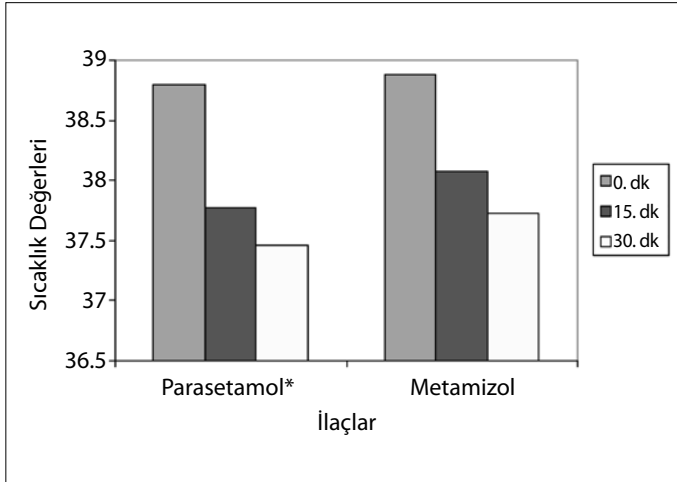
Yaş	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
18-28	89	71.2
29-38	19	15.2
39-48	8	6.4
49-58	7	5.6
59-68	2	1.6
Toplam	125	100

Pandemik A/H1N1 Gribi Vaka Yönetim Şeması



24 Kasım 2009 tarihinde güncellenmiştir.

Şekil 1. Sağlık Bakanlığı Pandemik A/H1N1 Gribi Vaka Yönetim Şeması



Şekil 2. Başlangıç (0.dk) sıcaklık değerleri ile ilaç uygulamanın 15. ve 30. dk'larındaki sıcaklık değerleri (°C). *Parasetamol uygulanan grupta sıcaklık değerlerindeki düşüşler, Metamizol uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$)

piretik etkisi arasında fark bulunmamış, metamizolün etki süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise parasetamol metamizole göre ateş düşürmede daha etkin bulunmuş, ancak ilaç uygulamanın 30. dk'dan sonra hastalar takip edilmediğinden her iki ilacın etki süreleri karşılaştırılamamıştır.

Oborilova ve ark. (15) hemato-onkolojik malignite tanılı febril hastalarda yaptıkları çalışmalarında İV uygulanan metamizol (1000 ve 2500 mg), diklofenak (75 mg) ve parasetamolü (1000 ve 2000 mg) karşılaştırmışlar; en iyi antipiretik etkinin 2500 mg metamizol ile olduğunu ve 1000 mg parasetamolün ise en düşük antipiretik etkinlikte olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak, ateş yüksekliği olan H1N1 şüpheli hastalarda 1000 mg parasetamol 1000 mg metamizol karşılaştırılmış olup, her ikisi de etkin olmakla birlikte 1000 mg İV uygulanan parasetamol daha etkin bulunmuştur. Bu farkın nedeni Oborilova ve ark.'nın çalışmasında etkin olan metamizol dozu 2500 mg iken, çalışmamızda uygulanan metamizol dozunun daha düşük (1000 mg) olması şeklinde açıklanabilir.

Çelebi ve ark.'nın (16) ateşli çocuklarda yaptıkları çalışmada peroral yolla uygulanan ketoprofen ve parasetamolün antipiretik etkinliklerini karşılaştırmışlar ve her iki ajanında aynı etkinlikte olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak ≥ 18 yaş erişkin hastalarda, parenteral yoldan parasetamol ve metamizol uygulaması karşılaştırılmış olup; parasetamol daha etkin bulunmuştur.

Gozzoli ve ark. (17) ateş yüksekliği olan cerrahi yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışmalarında metamizol (16mg/kg iv), parasetamol (30mg/kg iv) ve eksternal soğutmayı karşılaştırmışlar ve her üçünün de benzer ateş düşürücü etkide olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak sadece metamizol ve parasetamol uygulamaları karşılaştırılmış, periferik soğutma uygulanmamış olup, parasetamol (1000 mg iv) daha etkin bulunmuştur.

Kısıtlama kriterleri

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; çift-kör olmaması, ilaçların etki sürelerinin karşılaştırılmaması ve aynı ilaçların farklı dozlarda kullanılmaması şeklinde belirtilebilir.

Sonuç

Bu çalışmada erişkin hastalardaki şüpheli H1N1 gibi gribal enfeksiyonların semptomatik tedavisinde özellikle antipiretik ajan olarak; hem parasetamol hem de metamizol etkin olmakla birlikte, parasetamolün metamizole göre daha etkin olduğunu söyleyebiliriz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Brookes SM, Irvine RM, Nunez A, Clifford D, Essen S, Brown IH, et al. Influenza A (H1N1) infection in pigs. *Vet Rec* 2009; 164: 760-1. [CrossRef]
- Jain R, Goldman RD. Novel influenza A(H1N1). *Clinical presentation, diagnosis, and management. Pediatr Emer Care* 2009; 25: 791-6. [CrossRef]
- Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 64-76. [CrossRef]
- Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
- <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/faq/en/print.html>
- <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>
- World Health Organization (WHO). WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva, Switz:World Health Organization; 2009. Accessed date: 16.01.2010. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1-use-antivirals-20090820/en/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). H1N1 flu. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Accessed date:16.01.2010. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
- Sağlık Bakanlığı Pandemik A/H1N1 Gribi Vaka Yönetim Şeması. <http://www.grip.gov.tr>
- Alha E, Alabaz D. Çocukta ateşin tedavisi. *ANKEM Derg* 2004; 18: 208-10.
- Eroğlu L, Erdine S. Periferik analjezikler, ağrı. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 490-2.
- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2005. 945-60.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99: 13926-31. [CrossRef]
- Selvican Ö, Ünal N, Memikoğlu O, Tulunay M. Pandemik influenza A (H1N1) virüsü ve klinik tecrübemiz. *Yoğ Bak Derg* 2010; 9: 1-12
- Oborilová A, Mayer J, Pospíšil Z, Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 608-15.
- Çelebi S, Can S, Akgöz S, Hacımustafoğlu M. Ateşli çocuklarda ketoprofen ve parasetamolün ateş düşürücü etkinliklerinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2006; 20: 81-4.
- 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. [CrossRef]