

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE ATEŞ İLE BAŞVURAN ÜST SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLU HASTALARDA İNTRAVENÖZ
PARASETAMOL VE İBUPROFEN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. GİZEM ÖNCEL

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ATAKAN YILMAZ

DENİZLİ 2020

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE ATEŞ İLE BAŞVURAN ÜST SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLU HASTALARDA İNTRAVENÖZ
PARASETAMOL VE İBUPROFEN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. GİZEM ÖNCEL

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ATAKAN YILMAZ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 13.03.2019 tarih ve 2019TIPF002 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ 2020

Dr. Öğr. Üyesi Atakan YILMAZ danışmanlığında Dr. Gizem ÖNCEL tarafından yapılan “Acil servise ateş ile başvuran üst solunum enfeksiyonlu hastalarda intravenöz parasetamol ve ibuprofen etkinliğinin karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.
Gün.../ay.../yıl.....

Prof. Dr.....
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu çalışma sürecinde her konuda yardımcı olan destek sağlayan tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Atakan YILMAZ başta olmak üzere; Pamukkale Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalına başladığım günden itibaren iyi günümde kötü günümde sürekli desteklerini hissettiğim, hocalarım Prof.Dr. İbrahim TÜRKÇÜER, Prof.Dr. Bülent ERDUR, Dr. Öğr. Üyesi Mert ÖZEN, Dr. Öğr. Üyesi Murat SEYİT, Dr. Öğr. Üyesi Alten OSKAY'a, bana bilgilerini deneyimlerini öğrettikleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yine 4 yıllık eğitim sürecinde bilgilerini deneyimlerini paylaşan, iyi ve kötü zamanlarımda destek sağlayan asistan arkadaşlarıma, nöbetlerin zorlu süreçlerinde yardımcı olan hemşire, paramedik ve diğer personellere teşekkürlerimi sunarım. Tez yazım aşamasında istatistiksel dokümantasyonlarda yardım eden Dr. Yeşim Kınacı Çimen'e ayrıca teşekkür ederim.

Ve son teşekkürü belki de en önemlisini ise benim hep yanımda olan iyi ve kötü aldığım kararlara saygı gösteren beni destekleyen bana değer veren aileme sunuyorum.

Dr. Gizem ÖNCEL

Denizli, 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
İNGİLİZCE ÖZET	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU.....	2
2.1.1. Nazofaranjit (Soğuk Algınlığı).....	2
2.1.2. Akut Sinüzit.....	3
2.1.3. Farenjit.....	5
2.1.4. Laringotrakeit/Laringotrakeobronşit.....	5
2.2. ÜSye DEĞERLENDİRMEsİNDE KULLANILAN TABLO, SKALA VE SKORLAR.....	6
2.2.1 Tonsillofarenjit Değerlendirme Tablosu.....	6
2.2.2.Centor Kriterleri.....	7
2.3. ATEŞ	7
2.3.1. Ateş Patogenezi	8
2.3.2. Ateş Ölçüm Yöntemleri.....	12
2.3.3. Ateş Tipleri	13
2.3.4. Ateşi Tedavi Etme Kararı	16
2.3.5.Ateş Tedavisi	16
2.4. ANTİPİRETİKLER.....	16
2.5. SOĞUTMA	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19

3.1. ÇALIŞMA PLANI	19
3.2. ÇALIŞMA EVRENİ	20
3.3. HASTALARIN SEÇİMİ.....	20
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI	22
3.5. VERİLERİN ANALİZİ.....	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABS	: Akut bakteriyel sinüzit
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AH/PO	: Anterior hipotalamus / preoptik
AS	: Akut sinüzit
C	: Santigrad
COX	: Siklooksijenaz
CRF	: Kortikotropin releasing faktör
EP	: Endojen pirojenler
F	: Fahrenheit
GABHS	: A grubu beta hemolitik streptokok
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
ICSI	: Klinik sistem geliştirme enstitüsü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlokin
IV	: İntravenöz
Kg	: Kilogram
Kh	: Kupffer hücrelerini
LTB	: Laringotrakeobronşit
MIP	: Makrofaj inflamatuvar protein
MI	: Mililitre
MSH	: Melanosit Stimulan hormon
MSS	: Merkezi sinir sistemi
OVLТ	: Organum vasculosum lamina terminalis
PG	: Prostaglandin
RSV	: Solunum sinsityal virüsü
TFD	: Tonsillofarenjit değerlendirme
TNF	: Tümör nekroz faktör
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Soğuk algınlığı belirtileri ve semptomları.....	2
Tablo 2 Akut bakteriyel sinüzit belirtileri ve semptomları	4
Tablo 3 Tonsillofarenjit değerlendirme tablosu	6
Tablo 4 Centor kriterleri.....	7
Tablo 5 Endojen ve ekzojen pirojenler.....	9
Tablo 6 Hipertermi nedenleri	11
Tablo 7 Çalışmaya alma ve almama kriterleri.....	21
Tablo 8 Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri ve temel karakteristikleri	24
Tablo 9 Çalışmadaki hastaların sosyodemografik özellikleri ve temel Karakteristikleri.....	24
Tablo 10 Hastaların ilaç gruplarına göre sosyodemografik özellikleri ve temel Karakteristikler özellikleri	25
Tablo 11 Hastaların enfeksiyon parametreleri	26
Tablo 12 Enfeksiyon parametrelerinin ilaç gruplarına göre dağılımı	26
Tablo 13 Ortalama ateş değerleri	27
Tablo 14 Gruplar arası ortalama ateş değerleri ve min-max değerleri.....	27
Tablo 15 24 saat sonra ateş sorgulama	28
Tablo 16 Gruplar arası 24 saat sonra ateş sorgulama.....	28
Tablo 17 Destek tedavi uygulama	29
Tablo 18 Gruplara göre destek tedavi	29
Tablo 19 Parasetamol ateş düşüş tablosu	30
Tablo 20 İbuprofen ateş düşüşü.....	31
Tablo 21 İki grup etkinlik karşılaştırma	32
Tablo 22 Destek tedavisiz parasetamol	33
Tablo 23 Destek tedavisiz ibuprofen	34
Tablo 24 Destek tedavisiz iki grubun karşılaştırılması	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Subfebril Ateş	14
Şekil 2 Sürekli Ateş	14
Şekil 3 Oynak Ateş	14
Şekil 4 Aralıklı Ateş	15
Şekil 5 Dönek Ateş	15
Şekil 6 Dalgalı Ateş	15
Şekil 7 Akış Şeması	23

ÖZET

Acil servise ateş ile başvuran üst solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda intravenöz parasetamol ve ibuprofen etkinliğinin karşılaştırılması

Dr. Gizem ÖNCEL

Bu çalışmanın amacı acil servise üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı ateş şikayeti ile gelen hastaların tedavisinde intravenöz yolla parasetamol ve ibuprofen etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Çalışma 2018 Kasım ile 2019 Eylül ayları arasında üçüncü basamak üniversite hastanesinde randomize, çift kör, kontrollü olarak tasarlandı. Üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı ateş şikayeti ile gelen hastalar parasetamol ve ibuprofen grubuna SPSS programı kullanılarak randomize edildi. Ateş takibi timpanik ateş ölçer ile 0, 15, 30, 60, 90, 120. dakikalarda yapıldı. Üst solunum yolu muayenesinde Centor Kriterlerine göre 2 puan ve üzeri alan hastalar ile Tonsillofarenjit Değerlendirilme skoru 5 puan ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların enfeksiyöz parametreleri çalışılmışsa veri setine kaydedildi. Çalışmaya iki yüz hasta alınması planlandı. 15 hasta çalışmaya devam etmek istemediği için çalışmadan ayrıldı. Çalışma yüz seksen beş hasta ile tamamlandı. Çalışmada yer alan hastaların %56,2 (n=104)'si erkek, %43,8 (n=81)'i kadındı. Yaş ortalaması 27,91±8,82 'di. Hastaların 0.dk ve 120.dklarda ölçülen ateş değerleri arasındaki düşme miktarı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0,015). İbuprofen'in ateşi düşürme açısından parasetamol'e üstünlüğü mevcuttur.

Anahtar kelimeler: parasetamol, ibuprofen, acil servis, ateş, centor kriteri

SUMMARY

Comparison of the efficacy of intravenous paracetamol and ibuprofen in the treatment of fever due to upper respiratory tract infection

Dr. Gizem ÖNCEL

The aim of this study is to compare the efficacy of paracetamol and ibuprofen by intravenously in the treatment of patients suffering from fever due to upper respiratory tract infection. The study was designed as randomized, double-blind, controlled in a third grade university hospital between November 2018 and September 2019. Patients with fever due to upper respiratory tract infection were randomized to the paracetamol and ibuprofen group using the SPSS program. Fever was monitored with the tympanic thermometer at 0, 15, 30, 60, 90, 120 minutes. Patients who scored 2 points or more according to Criteri of Centor and patients with Tonsillopharyngitis evaluation score of 5 and above were included in the study. If the infectious parameters of the patients were studied, they included in the data set. Two hundred patients were planned for the study. 15 patients left the study because they did not want to continue the study. The study was completed with one hundred and eighty-five patients. 56.2% (n = 104) of the patients in the study were male and 43.8% (n = 81) were female. The average age was 27.91 ± 8.82 . A statistically significant difference was found between the two groups in terms of the amount of fever between the fever values measured at 0 and 120 minutes (p: 0,015). Ibuprofen has a superior to paracetamol for the treatment of fever.

Keywords: paracetamol, ibuprofen, emergency deperment, fever, centor criterion

1. GİRİŞ

Ateş, çeşitli enfeksiyonların neden olduğu akut bir cevaptır. Vücut sıcaklığının belirli bir aralığın üzerine çıkması ile oluşur (1,2). Normal insan sıcaklığının 37 ° C olduğu kabul edilir, ancak sağlıklı bireylerde 1°C'ye kadar değişebilir (3). Vücut sıcaklığı artışı olduğunda evrensel olmamakla birlikte “Pyrexia”, “ateş” ve “hipertermi” terimleri kullanılır (4).

Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE); ağız, burun, boğaz, gırtlak (faucium) ve soluk borusu (trakea) olarak tanımlanan üst solunum yolunda bulunur. ÜSYE’leri; nazofarenjit, sinüzit, farenjit, larenjitten oluşmaktadır (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda enfeksiyon derecesini değerlendirmek üzere çeşitli skalalar kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar bizim çalışmamızda da kullandığımız Centor kriterleri ve tonsillofarenjit skorlamasıdır. Bu skorlamalara göre hastaları klinik seyri ve antibiyoterapi gereksinimi değerlendirilmektedir.

ÜSYE; ateş, halsizlik, miyalji, ağrı ve öksürük gibi semptomlara neden olabilir. Ateş, bağışıklık fonksiyonuna yardımcı olan adaptif bir fizyolojik cevaptır. Aynı zamanda halsizlik, dehidratasyon riskinde artış ve dehidratasyona sekonder gelişen elektrolit bozukluklarının neden olduğu nöbetlere neden olabilir (6).

Acil servislere sık başvuru nedenlerinden biri olan soğuk algınlığına ateş eşlik etmesi, hastanın konforunu düşürmekte olup bu şikayetin acil servislerde giderildikten sonra gerekli medikal tedavi ile taburculuğu yapılmaktadır. Ülkemizde tedavisinde ise en sık parasetamol, ibuprofen, metamizol sodyum, hidrasyon ve soğuk uygulama yapılmaktadır.

Parasetamol ilk olarak 1951 senesinde FDA tarafından onaylanmıştır (7). İbuprofen ise 1961 yılında patent altına alınmış olup 1969 yılında İngiltere’de 1974 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde romatoid artrit karşı kullanılmaya başlanmıştır (8).

Bizim çalışmamızın amacı ateşin olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu olan yetişkin hastalarda uzun süredir kullanılan parasetamol ile son yıllarda kullanılmaya başlanan ibuprofen ilaçlarının intravenöz (IV) yolla verilerek ateş üzerinde etkinliklerini gözlemlemek ve aralarındaki etkinliklerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU

ÜSYE ağız, burun, boğaz, larinks ve trakeadan oluşur. Üst solunum yolu enfeksiyonları; nazofaranjit, sinüzit, faranjit, larenjit, laringotrakeit olabilir.

2.1.1. Nazofaranjit (Soğuk Algınlığı)

Soğuk algınlığı ÜSYE'ların sık görülen bir nedenidir ve solunum virüsü nedeniyle burun pasajlarının iltihaplanması olarak tanımlanabilir. Bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu kendi kendini sınırlar ve tedavi olmaksızın düzelirler (9).

ÜSYE'ları herhangi bir zamanda görülebilirler, en çok sonbahar ve kış aylarında görülmektedir. Nedeni ise birçok ÜSYE'una yol açan virüsler kış aylarında düşük nemde gelişir. Soğuk algınlığı belirtileri ve semptomları Tablo-1 'de listelenmiştir (10).

Tablo 1. Soğuk algınlığı belirtileri ve semptomları

İşaret veya Belirti	Soğuk algınlığı olasılığı (%)
Burun tıkanıklığı	80-100
Hapşırma	50-70
Boğaz ağrısı	50
Öksürük	40
Ses kısıklığı	30
Baş ağrısı	25
Halsizlik	20-25
Ateş	0,1

Soğuk algınlığının nedenleri tahmin edilebilir şekilde viral olup, bu virüslerin çoğunluğu 6 ana aileden oluşur. Bunlar; *rinovirüs*, *influenza A / B / C*, *parainfluenza*, *solunum sinsityal virüsü*, *koronavirüs* ve *adenovirüs* (9).

Soğuk algınlığı teşhisi neredeyse her zaman klinik bulgulara dayanır. Önlemek için el yıkama ÜSYE riskini azaltabilen en önemli aktivitedir. Çok sayıda çalışma, sabunla yıkamanın veya el dezenfektanı kullanmanın ÜSYE'larının bulaşma riskini

azalttığını doğrulamıştır (11,12). Alkol bazlı el losyonları, hastane çalışanlarının ellerindeki bakteri sayısını azaltmak için en etkili ajanlardır.

Soğuk Algınlığı Tedavisi: Dinlenme, sıvı alımını artırma ve semptomatik önlemlerle olmaktadır. İnspiratuar havanın nemlendirilmesi, tuzlu nazal durulama, tütün veya alkolün yasaklanması, geceleri burun akışına izin vermek için ekstra yastıkla yatış önerilir. Hastalara dispne, öksürük veya ateşinin 39°C üzerine çıkması durumunda en yakın sağlık kuruluşuna başvurması gerektiği söylenmelidir.

2.1.2. Akut Sinüzit

Akut (rino) sinüzit (AS), burun mukozası ve sinüslerin iltihaplanması olarak tanımlanır (13). AS çok yaygındır. Bir ulusal sağlık anketine göre, her 7 yetişkinden yaklaşık 1'i AS'den etkilenmekte ve tanı almaktadır (14,15).

Soğuk algınlığı ve AS arasında ayırım yapmak genellikle semptom süresine bakılarak yapılır. Tipik soğuk algınlığı kendi kendine sınırlı olup 7 ila 10 gün sürerken, AS 4 haftaya kadar sürebilir. AS semptomları soğuk algınlığı semptomlarına benzer ve burun tıkanıklığı ve akıntısı, sinüsler üzerinde yüz ağrısı, azalmış koku hissi ve öksürük içerir (13). AS de 5 ila 7 gün sonra semptomlarda hafif bir iyileşme, ardından yeni başlayan ateş, baş ağrısı ve / veya artmış burun akıntısı gibi semptomların kötüleşmesi görülür.

Hastada pürülan burun akıntısı, maksiller diş veya yüz ağrısı, tek taraflı maksiller sinüs hassasiyeti, ilk iyileşmeden sonra semptomların kötüleşmesi varsa bakteriyel kökenli olduğundan şüphelenilir ve teşhis edilir (15,16).

Akut bakteriyel sinüzit (ABS) tanısı konulması için, 2 majör veya 1 majör ve 2 minör belirteç varsa ve semptomlar 7 ila 10 günden fazla devam etmelidir. Hastanın şikayeti şiddetli başlar ve en az 3 ila 4 ardışık gün sürer (Tablo-2) (15)

Tablo 2. Akut bakteriyel sinüzit belirtileri ve semptomları

Majör Belirteçler	Minör Belirteçler
Pürülan burun akıntısı	Baş ağrısı
Pürülan postnazal akıntı	Kulak ağrısı/basınç hissi/dolgunluk
Burun tıkanıklığı	Boğaz ağrısı
Yüzde dolgunluk hissi	Ağız kokusu
Yüzde fokal ağrı/basınç	Diş ağrısı
Hiposmi/anosmi	Öksürük
Ateş>39°C	Ateş<39°C
	Halsizlik

Klinik Sistem Geliştirme Enstitüsü'ne (ICSI) göre, sinüzit tanısı için genellikle düz sinüs radyografileri ve diğer radyografik görüntüler gerekli değildir ve zayıf duyarlılık ve özgüllük sağlar (17). Nazal endoskopi ponksiyon ve sekresyon kültürü ideal testlerdir.

AS tedavisinde bakteriyel ve viral AS arasında ayırım yapmak tedavinin en önemli belirleyicisidir. Tablo-2 antibiyotik tedavisini gerektirecek bakteriyel AS tanısında yardımcıdır.

ABS nedenleri; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*dir. Uygun antibiyotiğin seçilmesi önemlidir. Çünkü komplikasyonların azaltılmasına yardımcıdır.

Antibiyotik tedavisinin süresi araştıran 12 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, semptomların tedavisi veya iyileştirilmesi için uzun süreli ve kısa süreli antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır (18). Uygun antibiyotikle 5 ila 7 günlük tedavinin komplike olmayan ABS hastaları için etkili olduğu düşünülmektedir.

AS'in medikal tedavisine ek olarak hastalara hidrasyon, sıcak yüz uygulaması (ılık bez, sıcak su torbası veya jel paket ağrıyı hafifletmek için günde 3 kez 5-10 dk uygulanmalı), alerjik reaksiyonları tetikleyebilecek çevresel faktörlerden uzaklaşma (polen, sigara dumanı...), istirahat, yatak başı yükseltme, aşırı soğuk ve kuru havadan kaçınma, sık el yıkaması önerilir (17).

2.1.3. Farenjit

Farenjit, aile hekimine başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Farenjitin çeşitli nedenlerini ayırt etmek için en uygun yaklaşım, probleme odaklanmış bir geçmiş, fizik muayene ve uygun laboratuvar testidir. Farenjitin, özellikle *A grubu beta hemolitik streptokokun* (GABHS) nedenini belirlemek, yaşamı tehdit eden olası komplikasyonların önlenmesinde önemlidir (19)

Akut farenjit poliklinik ziyaretlerinin en çok bildirilen 20 nedeninden biridir. En çok kış sonları ve ilkbaharda görülür. Tipik viral ve GABHS'ların neden olduğu farenjit çoğunlukla elle temas ile bulaşır ve 1 ila 3 günlük bir kuluçka süresi vardır (% 35 bulaşma). Tedavisinde antibiyoterapi uygulanır.

2.1.4. Laringotrakeit/Laringotrakeobronşit

Akut laringotrakeobronşit (LTB), larinks, trakea ve bronşları etkileyen bulaşıcı kaynaklı bir enflamatuvar durumdur. En çok 6 aylıktan 6 yaşına kadar olan çocuklarda görülmektedir (20).

Ses kısıklığı ve ardından karakteristik bir inspiratuvar stridor ile biten öksürük epizodları görülür. Ateş, rinore, boğaz ağrısı ve öksürük genellikle bundan önce gelir. Semptomlar yoğunluk olarak değişebilir ve hafifse yaklaşık 3 ila 4 gün sürebilir.

Etyolojisinde çoğunlukla *parainfluenza virüsü* tip I ve II olan virüslerden kaynaklanır, ancak *influenza tip A* veya *B*, *solunum sinsityal virüsü (RSV)* ve *adenovirüs* gibi diğerleri de rol oynar. *haemophilus influenza* tip B artık rutin bağışıklama sayesinde nadir bir nedendir. Bazen *Mycoplasma pneumoniae* LTB'ye neden olabilir (9).

Görüntülemelerde lateral boyun radyografisinde karakteristik bir “*steeple sign*” görülmektedir. Aynı zamanda akciğer grafisinde trakea ve bronşların daralması da görülebilir (9).

Tıbbi yönetimin temel taşı nebulize epinefrin ve deksametazondur (21). Etki başlama süresi 1 ila 5 dakikadır ve etkileri 2 saate kadar sürer. Uygun dozlarda deksametazon, etki başlangıcı 6 saat olduğu için epinefrin ile iyi bir şekilde eşleşir (22). Ajitasyonu önlemek ve oksijen doygunluğunu %92'den daha yüksek tutmak için nemlendirme ile birlikte oksijen uygulanabilir.

2.2 ÜSYE DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN TABLO, SKALA VE SKORLAR

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar sonrası üst solunum yolu enfeksiyonlarını değerlendirmek için hastalığa özgü skalalar geliştirilmiştir (23). Son yıllarda bu skalalar revize edilmiş ve daha anlamlı duruma getirilmiştir. Böylece hastalığı daha iyi kategorize etmek mümkün olmuştur (24). Bunlardan Tonsillofarenjit Değerlendirme (TFD) tablosu ve Centor kriterleri çalışmamızda hastaları seçmek için kullanılmıştır.

2.2.1 Tonsillofarenjit Değerlendirme Tablosu

Tonsillofarenjit değerlendirme tablosu hastalardan fizik muayene bulguları ile elde edilen verileri skorlamaya ve hastalığın ciddiyetini belirlemeye yarayan bir tablodur. Özellikle ÜSYE'ye ait fizik muayene bulgularını içerir. Yedi parametre bulunur. Bunlar ateş, orofarenks rengi, tonsil büyüklüğü, orofarenks enanem sayısı, anterior servikal lenf nodlarının en büyük boyutu, anterior servikal lenf nodu sayısı, anterior servikal lenf nodlarının maksimum hassasiyetidir. Toplamda 21 puan üzerinden hesaplanan bu değerlendirme tablosunda hastalığın ciddiyeti değerlendirilir (Tablo-3).

Tablo 3. Tonsillofarenjit değerlendirme tablosu

Bulgular	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	Alınan Puan
Ateş	$\leq 37^\circ$	$37,0^\circ - 37,2^\circ$	$37,2^\circ - 37,7^\circ$	$\geq 37,7^\circ$	
Orofarenks rengi	Normal/ Pembe	Hafif Kırmızı	Kırmızı	Koyu Kırmızı	
Tonsil büyüklüğü	Normal/ Yok	Hafif büyümüş	Orta büyümüş	Çok büyümüş	
Orofarenks enanem sayısı	Yok	Az	Ciddi	Çok	
Anterior servikal lenf nodlarının en büyük boyutu	Normal/ Yok	Hafif büyümüş	Orta büyümüş	Çok büyümüş	
Anterior servikal lenf nod sayısı	Normal	Hafif artmış	Orta artmış	Çok artmış	
Bazı anterior servikal lenf nodlarının maksimum hassasiyeti	Hassasiyet yok	Hafif hassasiyet	Orta hassasiyet	Çok hassasiyet	
Toplam Puan					

2.2.2.Centor Kriterleri

Tonsillofarenjitin viral, bakteriyel ayrımında kullanılan klinik bir skorlama yöntemidir. Centor kriterleri dört semptomdan oluşur. Bunlar öksürüğün olmaması, ateşin 38°C üzerinde olması, tonsiller eksudanın olması, ağrılı servikal lenfoadenopatilerin bulunmasıdır. Her dört semptomu 1'er puan verilir. Her bir puan artışı streptokoksik enfeksiyon riskini artırmaktadır. Sıfır puanda %1-2, bir puanda %5- 10, iki puanda %11-17, 3 puanda %28-35 ve 4 puan alanlarda ise streptokoksik risk %51-53'tür (25) (tablo-4).

Tablo 4. Centor kriterleri

Öksürüğün olmaması	1
Ateş>38°C	1
Tonsiller eksuda	1
Ağrılı servikal LAP	1

2.3.ATEŞ

“*Pyrexia*”, “ateş” ve “hipertermi” terimlerinin genel kullanımına rağmen, bunlar henüz evrensel olarak tanımlanmamıştır. Ateşin Latince'de etimolojik bir temeli vardır. Yani basitçe "ısı" anlamına gelir ve pireksiya, ateş veya ateş anlamına gelen Yunanca "*pyr*" den gelmektedir (4).

Ateş, vücudun enflematuar savunma sistemine karşı yaptığı bir etkiye yanıt olarak ortaya çıkan vücut sıcaklığındaki artıştır (26). Normal vücut ısısında sirkadiyan ritim vardır. Gün içerisinde sıcaklık 36-37.5°C'lik değişen diurnal ritim vardır. Egzersiz, sıcak hava, kalın kıyafetler, sıcak yiyecekler ve içecekler ile vücut sıcaklığı yükselebilirken sağlıklı insanlarda uyku esnasında vücut ısısı 2°C düşebilir (26).

Sıcaklık ölçümünde ateş denilebilmesi için; rektal ısının 38°C, oral ısının 37,8°C, aksiller ısının 37,2°C'nin üzerinde olması gerekmektedir (27). Vücut ısısını ölçmek için birçok teknik vardır. Bunlar; koltuk altı, kulak içi, cilt yüzeyi ve rektaldir. En doğru sonuç rektal termometrelerle elde edilir (26). Ancak rektal ısı ölçümünün bulaş olasılığını arttırması ve hasta tarafından konforsuz olması nedeniyle tercih edilmemektedir. Aslında ideal olanı aort ısısının ölçülmesidir. Fakat

klirikte bu ölçüm imkansızdır. Ölçüm ancak özofagus yoluyla yapılabilir. Normal şartlarda ise bu ısıya en yakın ölçüm kulak içi olan yani timpanik ölçümdür. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın ateş takibi tek bir yöntem seçilerek takip edilmelidir (27).

Ateş Kademeleri (aksiller ölçüme göre): 37,2-38°C ise subfebril ateş, 38-38,5°C ise hafif ateş, 38,5-39°C ise orta ateş, 39-40°C ise yüksek ateş, 40-43°C ise hiper ateş olarak sınıflandırılır (28).

2.3.1. Ateş Patogenezi

Çoğu omurgalıda akut faz reaksiyonunun bir parçası olarak gelişen ateş; uyuma yönelik, otonomik, nöroendokrinolojik ve davranışsal bir yanıttır. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerin bulguları benzerdir ve etkenden bağımsızdır (29).

Vücutta üretilen ısı miktarı kaybedilen ısı miktarından daha fazla olduğunda vücut ısısı artar. Tersisi durumda ise vücut ısısı düşer. Bu yüzden vücut ısısı ısı üretimi ile ısı tüketimi arasındaki denge ile sağlanır. Ve bu dengeyi bazı mekanizmalar gerçekleştirmektedir (30).

Isı üretimi aslında metabolizmanın bir yan ürünü olarak oluşmaktadır. Vücutta ısı üretiminin hızını etkileyen faktörler vardır. Bunlar vücuttaki tüm hücrelerin bazal metabolizma hızı, kas aktivitesine bağlı metabolik hızın artması, tiroksinin etkisi ile hücrelerin metabolik hızının artması, adrenalin-noradrenalin etkisi ile vücut metabolizma hızının artması, vücut sıcaklığının artmasına bağlı oluşan kimyasal aktivite artışına bağlı metabolizma hızında artış olması, besinlerin sindirilmesi, emilmesi ve depolanması için gerekli olan metabolizma hızıdır (30).

Vücut ısısı başta anterior hipotalamus/preoptik (AH/PO) alandaki termoregülatör merkez olmak üzere hipotalamustan medulla spinalise uzanan bir yol sayesinde düzenlenmektedir. Bu yolda termosensitif nöronlar bulunmaktadır. Diürnal ateşi ayarlarlar. Periferden hipotalamusa ulaşan bilgiler sonucunda periferel ısı artışı veya azalışı yapacak şekilde düzenlemeler yapılmaktadır (31).

Hipotalamusta oluşan ısı değişikliklerine karşı alınan cevaplara göre üç tip nöron vardır:

1. Sıcağa duyarlı nöronlar (~%30): Isı kaybını ayarlar. Beyin sapını etkileyerek ısı kaybına neden olan değişiklikleri sağlar.

2. Soğuğa duyarlı nöronlar (<%5): Aslında soğuğa duyarlı değildirler, sıcağa duyarlı nöronlardan sinaptik inhibisyon alırlar. AH/PO alanındaki ısı azaldıkça sıcağa duyarlı nöronların uyarıları azalır, dolaylı olarak sinaptik inhibisyon kalkar ve uyarılmaları sonucunda ısı üretimi ve retansiyonunu başlatırlar.

3. Isıya duyarsız nöronlar (>%60): AH/PO alanındaki ısı değişimlerinden etkilenmezler. Sıcağa ve soğuğa duyarlı nöronlar arasında inhibitor veya eksitator uyarılar vererek ısının düzenlenmesini sağlarlar (28).

Sitokinler merkezi sinir sistemi (MSS)'ne nöral ve dolaşım yollarıyla ulaşmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki periferel sinirlerin ateş oluşumundaki rolleri mevcuttur. Vagal lifler bu yüzden önemlidir. İmmun sistem ile beyin arasında bulunan iletişimi vagal afferent lifler, özellikle hepatik dallar sağlamaktadır. Nöral yol erken febril dönemde önemli olup, geç febril dönemde etkisizdir.

Isı merkezi “endojen pirojenler (EP)” tarafından uyarılmaktadır. Endojen pirojenlerin açığa çıkmasına sebep olan maddelere de “ekzojen pirojenler” denilmektedir (Tablo-5). Bu pirojenler hipotalamustaki biyokimyasal değişikliklere sebep olur. Bu da ateşe yol açar. Endojen pirojenler, ekzojen veya endojen birçok maddenin monosit ve makrofajlara etkisi ile ortaya çıkarlar (32).

Tablo 5. Endojen ve ekzojen pirojenler

Ekzojen pirojenler	Endojen pirojenler (pirojenik sitokinler)
Viruslar (İnfluenza, CMV, EBV)	IL-1 (Alfa, beta)
Bakteriler	TNF (Alfa, beta)
Peptidoglikan	IL-6
Endotoksin	INF (Alfa, beta, gama)
Enterotoksinler (S. aureus enterotoksin A, B, C, D, E)	IL-11
Toksik Şok Sendromu toksinleri	LIF (Leukemia inhibitory factor)
Eritrojenik toksin	CNTF (Ciliary neurotropic factor)
Kapsül polisakkaritleri	Oncostatin M
Tüberkülin	Cardiotropin-1
Fungal antijenler	
Antijen antikor kompleksleri	
İlaçlar	
Pirojenik steroidler (Etiokolanolon, safra tuzları)	
IL-1, IL-2, TNF, İnterferonlar 7	

Monosit ve makrofajlardan ortaya çıkan endojen pirojenik maddelere pirojenik sitokinler de denir. Sitokinler; antijenik uyarıya cevap olarak üretilen, bağışıklığı düzenleyen, başlıca makrofaj ve lenfositlerden salgılanan hormon benzeri polipeptidlerdir. Ateş oluşumunda rol alan sitokinler IL-1 (alfa, beta), IL-6, TNF ve IFN'dur. IL-1 alfa ve beta bilinen en güçlü pirojenik sitokindir. TNF, IL-1 ile benzer özelliktedir. Ayrıca IL-1 üretimini indükleyerek ateşin devam etmesine, 3-4 saat sonra tekrar ateş oluşumuna sebep olur. IL-1 ve TNF, IL-6 üzerinden etkilerini göstermektedirler (33).

En güçlü pirojenik IFN ise, IFN-alfa'dır. Hayvan çalışmaları göstermektedir ki uygulamadan 80-90 dk sonra INF'lar monofazik ateşe sebep olmaktadır. Diğer potansiyel EP olarak düşünülen maddeler ise IL-2, immün kompleksler, GM-CSF, ürik asit kristalleri, C3a ve C5a'dır (33).

Açığa çıkan bu sitokinler AH/PO alanına gelirler 3. ventrikülün anteroventral ucunda olan "Organum Vasculosum Lamina Terminalis (OVLT)" alanındaki perivasküler fagositlere etki ederler ve PGE2 sentezini artırır (33).

Ekzojen pirojenler ise dolaşım yolu ile karaciğerde bulunan Kupffer hücrelerini (Kh) etkilemektedirler. Bu hücrelerden salınan sitokinlerin duysal vagal afferent sinirlerle beyindeki ilgili merkeze ulaşırlar. PGE2'nin sentezine sebep olurlar. PGE2 ateş oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu sentez sadece beyinde olmaz. Aynı zamanda ekzojen pirojenlere cevap olarak başta karaciğerdeki kupffer (Kh)'leri olmak üzere tüm makrofajlarda gerçekleşir. Bu sebeple PGE2 periferik pirojenik mediatörler için alternatif adaydır. PGE2 reseptörleri başta hepatik ve abdominal vagal afferentler olmak üzere tüm duysal nöronlara dağılmıştır. PGE2 sentezi araşidonik asit üzerinden değildir. Lipopolisakkaridlerin uyardığı makrofajlardan seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu sonucunda oluşmaktadır. PGE2 ateşin proksimal mediatörüdür. AH/PO alandaki termoregülatör nöronlarda etkisini gösteren güçlü hipertermik ajandır. Bu yüzden COX inhibitörleri PGE2 sentezini durdurur ve ateşin oluşmasını engeller. PGE2'nin major kaynağı beyindeki endotel hücrelerdir. Ateş oluşumunda beyinde major bir rol COX-2 ye aittir. Endojen ve ekzojen pirojenler COX-2'yi aktive ederler. PGE2, AH/PO alanına etki ederek ısı düzeyinin yeni aralığını ayarlar. Nöronal yol ile bu bilgiler periferik

aktarılır ve vücut ısısı artmaya başlar. Böylece ateş oluşur. Kasların kasılması, titremesi ile ısı üretilirken, sempatik sinir sistemi sayesinde daralan damarlar ısının depolanmasını sağlar. Böylece artan ısı hipotalamus tarafından ayarlanan yeni değerler içinde sabit tutulur. Son zamanlarda etkisini PGE2 dışındaki bir yol ile gösteren, doğrudan termosensitif ve pirojen sensitif nöronları etkileyen Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 (MIP-1) adı verilen bir endojen pirojen bulunmuştur (34).

Vücutta bir taraftan ısı oluşurken diğer taraftan “Endojen kriyojen” adı verilen Adrenokortikotropik hormon (ACTH), Alfa- Melanosit Stimulan hormon (α -MSH), Arginin, Vazopressin ve Kortikotropin Releasing Faktör (CRF) gibi hormonlar devreye girerek ateşin aşırı yükselmesini önlerler. Böylece ateş genellikle 41°C’i geçmez (34).

Normalin üzerinde her bir derece ateşin yükselmesi vücuttaki sistemi değiştirmektedir. Vücut ısısının bir derece yükselmesi ile bazal metabolizmada yaklaşık %10-12 artış, günlük sıvı ihtiyacında 7,5 ml/kg artış, nabızda maksimum 25 atım /dk artış, solunum sayısında 3-4 solunum sayısı/dk artışa yol açar. Vital bulgulardaki bu değişiklikler özellikle ateş varlığında metabolik veya kardiyopulmoner hastalığı olanlarda yetmezliğe veya dekompanzasyona yol açabilir (35).

Hipertermi: Hipotalamik termostat normal aralıkta olmasına rağmen vücut ısısının yükselmesidir. Pirojenik sitokinler bu ateş yükselmesinde rol oynamaz ve diğer akut faz yanıtları bulunmamaktadır. Antipiretikler hipertemide etkisizdir. Cilt sıcak ve kurudur. Hipertermi sebepleri nörolojik hastalıklar, feokromasitoma, tirotoksikoz, malign hipertermi, sıcak çarpması, zehirlenmeler, nöroleptik malign sendrom gibi nedenlere bağlıdır (34) (Tablo-6).

Tablo 6. Hipertermi nedenleri

Isı yapımının arttığı durumlar	Isı kaybının azaldığı durumlar	Hipotalamik ateş
-Sıcak çarpması -Anesteziye bağlı malign hipertermi -Nöroleptik malign sendrom (fenotiazin, haloperidol vs) -Tirotoksikoz -Feokromasitoma -Katatoni -Kokain, amfetamin -Delirium tremens -Status epileptikus -Generalize tetanoz	-Nöroleptik malign sendrom -Sıcak çarpması (sıkı kalın giysilerle sıcak nemli havada yapılan aşırı egzersizler) -Dehidratasyon -Antikolinergik ilaçlar (terlemeyi önleyerek)	-Nöroleptik malign sendrom -İntrakraniyal kanama, ensefalit, sarkoidoz -İntrakraniyal granulom, travma

Hipotermi: Vücut ısısının 35°C nin altına düşmesine denilmektedir. Daha çok prematüre bebeklerde görülür. Ayrıca açlık, ensefalit, üremi, miksödem, metabolik hastalıklar, travma, sepsis, şok ve ağır sedasyona bağlı olarak gelişebilir (36).

Yaşanabilecek en düşük vücut ısısı 26°C ve yaşanabilecek en yüksek vücut ısısı ise 43°C'dir (36).

2.3.2. Ateş Ölçüm Yöntemleri

Ateş; axillar 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.

Sublingual ölçüm; hasta yaşının 5 ve üzerinde olması gerekir. Bu bölge dış ortam sıcaklığından etkilenmez ve bu bölgenin kanlanması eksternal karotis arterin ana dalı tarafından yapıldığı için ölçüm avantajlıdır. Ancak hastanın mutlak uyumunu gerektirir (37). Sublingual olarak ölçülen sıcaklık 37,4-38,4°C arasında ise

subfebril, 38,5-39°C arasında ise hafif, 39-40°C arasında ise yüksek, 41°C ve üzerinde ise çok yüksek ateş olarak kabul edilmektedir (38).

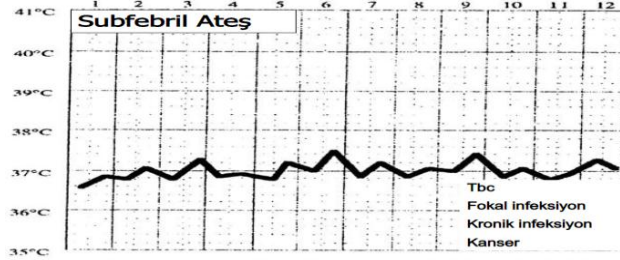
Aksiller ölçüm; daha güvenilirdir ve uygulama kolaylığı açısından da avantajlıdır. Takip zorluğu (derecenin yerinden hareket etmesi), uzun uygulanma zamanı olması, ateşin cilt üzerindeki damarlarda vazokonstriksiyon yapması ve terlemeye bağlı oluşan sıcaklık değişimi normalden daha düşük değerler gösterir. Bu da bu yöntemin dezavantajdır (39). Aksiller ölçümde eğer sıcaklık 37,2°C'nin üzerindeki ise ateş olarak kabul edilir. Aksiller bölgeden elde edilen sıcaklık değerleri rektal ısıya göre 1°C ve sublingual ısıya göre 0,5°C daha düşüktür (38).

Rektal ölçüm; rektum dış ortam sıcaklığından etkilenmeyen bir bölgedir. Aynı zamanda yaş bağımlı kullanım kısıtlılığı yoktur. Bundan dolayı avantajlıdır. Fakat çocuklar için korkutucudur. Erişkinleri psikolojik olarak etkiler. Hijyenik değildir. Hijyenik olmamasından dolayı nötropenik hastalar için risklidir. Ağrılı olabilir ve ölçüm için uzun süre gerektirmesinden dolayı dezavantajları fazladır. Rektal ölçüm sonucu sıcaklığın 37,6 °C'nin üzerinde olması rektal ölçümde ateş olarak kabul edilir.

Timpanik ölçüm; ateş değerlendirmesi için hipotalamusun termoregülatuar merkezine yakınlığından dolayı teorik anlamda en ideal, uygulanabilir ve güvenilir bölgedir. Hızlı ölçüm olanağı sağlar. Ortam sıcaklığından etkilenmez, enfeksiyon riski taşımaz. Bu yüzden avantajlıdır. Fakat 3 yaşın altındaki çocuklarda değişken sonuçlar verebilir, kullanıcı eğitimi gerekir. Bunlar bu yöntemin dezavantajdır. Ölçümde infrared termometreler (lazer veya uzaktan ölçüm termometresi) kullanılır. Bu yöntemde ölçülen ısının 38 °C nin üzerinde ölçülmesi ateş kabul edilir (38-40).

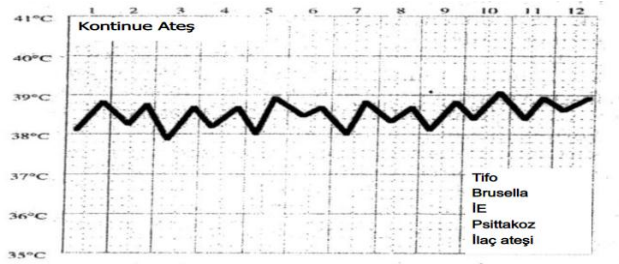
2.3.3. Ateş Tipleri

Subfebril Ateş: Vücut sıcaklığının 36,8 ile 38°C arasında uzun süreli olarak seyretmesidir. Bu ateş lokal enfeksiyon olan olgularda görülür. Örneğin; prostatit, dış absesi, sinüzit veya kronik tüberküloz sayılabilir (31). [Şekil-1 (41)]



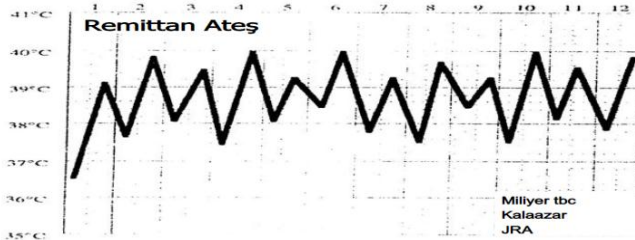
Şekil 1. Subfebril ateş

Sürekli Ateş (Febris continua): Vücut sıcaklığı 38°C nin üzerindedir. Sabah ve akşam ölçülen vücut sıcaklıklarının arasında 1°C den az ısı farkı mevcuttur (31).
[Şekil-2 (41)]



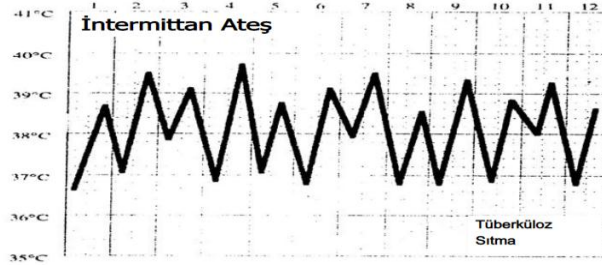
Şekil 2. Sürekli ateş

Oynak Ateş (Febris remittens): Sabah ve akşam ölçülen vücut sıcaklığının arasında 1 °C den fazla fark vardır. Sabah vücut sıcaklığı 37°C nin altına inmez (31).
[Şekil-3 (41)]



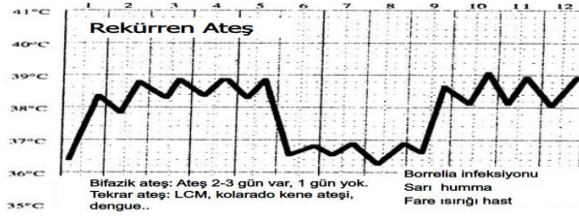
Şekil 3. Oynak ateş

Aralıklı Ateş (Febris intermittens): Sabah ve akşam vücut sıcaklıklarının arasında 1°C den fazla fark vardır. Sabah vücut sıcaklığı 37°C nin altına iner (31).
[Şekil-4 (41)]



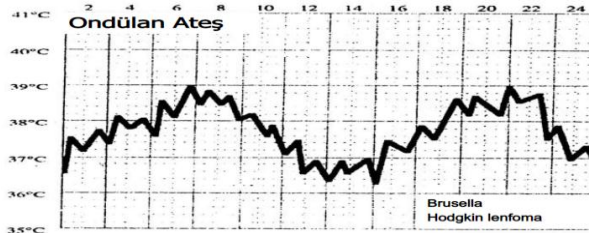
Şekil 4. Aralıklı ateş

Dönek Ateş (Febris Recurrens) : Aniden yükselip birkaç gün sürer sonra aniden düşerek ateşsiz dönemin ardından birkaç günlük tekrar ateşli dönem görülür(31). [Şekil-5 (41)]



Şekil 5. Dönek ateş

Dalgalı Ateş (Febris undulans): Her gün ölçülen vücut sıcaklığının bir önceki günden daha fazla ölçülmesi yani vücut sıcaklığının yavaş yavaş devamlı olarak yükselmesidir. Birkaç gün bu şekilde artış devam eder. Sonra vücut sıcaklığı tekrar yavaş yavaş azalır. 4-5 gün normal vücut sıcaklığı olur. Daha sonra tekrar aynı şekilde vücut sıcaklığı yükselir(31). [Şekil-6 (41)]



Şekil 6. Dalgalı ateş

Hektik (Septik) Ateş: Diurnal ritmin abartılı şekilde yaşandığı ateş şeklidir (31). Vücut sıcaklığı genellikle sabahları düşük akşamları yüksek olur, bazı tüberküloz olgularında tam tersi durum yani sabahları yüksek akşamları düşük olabilir.

Günde İki Zirveli Ateş: Vücut sıcaklığı günde iki kere yükselir (31).

2.3.4. Ateşi Tedavi Etme Kararı

Ateşlerin büyük çoğunluğu viral kaynaklıdır ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlarla ilişkilidir. Ateş yenidoğanlarda, yaşlı erişkinlerde, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve kortikosteroid alan hastalarda görülmeyebilir. Bu hastalarda aslında hipotermi ortaya çıkabilir. Septik şoku olan hastalarda hipotermi de görülebilir.

Yüksek sıcaklıkta hayvan veya insan hücrelerinin in vitro kültürleride, artırılmış bir bağışıklık tepkisinin yanı sıra artan bakterisidal öldürmeyi destekler. Bununla birlikte, ateşin kendisinin enfeksiyondan iyileşmeyi kolaylaştırdığını veya bağışıklık sistemine yardımcı olarak hareket ettiğini gösteren hiçbir çalışma yoktur. Aslında, periferal prostaglandin E2 (PGE2) üretimi güçlü bir immünoşüpresandır ve influenza aşılması sırasında steroid olmayan bir antienflamatuar ajan (NSAID) ile tedavi anti-influenza antikor seviyesini artırır (42). Bu nedenle, ateş ve semptomlarını tedavi etmek zarar vermez ve yaygın viral ve bakteriyel enfeksiyonların çözümünü yavaşlatmaz.

2.3.5. Ateş Tedavisi

Vücuttan ısı kaybına izin vermek için ateşli kişinin giysileri çok sıkı olmamalı ve tamamen de çıkarılmamalıdır. Hastanın hafif bir giysi giymesi istenir. Odanın iyi havalandırılması sağlanmalı, oda sıcaklığı 25°C civarında tutulmalıdır. Ateşli hastanın metabolizma hızı artar, bunun etkisi ile sıvı kaybı artmaktadır. Dehidratasyondan korunmak için hastalara alabildikleri kadar su ve sıvılar tüketmesi söylenir.

2.4. ANTİPİRETİKLER

Prostaglandin E2 (PGE2) sentezi, yapısal olarak eksprese edilen enzim siklooksijenaza bağlıdır. Siklooksijenaz için substrat, hücre zarından salınan araşidonik asittir ve bu salım, PGE2 sentezindeki hız sınırlayıcı adımdır. Siklooksijenaz inhibitörleri (COX-1 veya COX-2) güçlü antipiretiklerdir (43) Çeşitli ilaçların antipiretik gücü ile beyin siklooksijenazı önleme yetenekleri arasında doğrudan bir korelasyon vardır (44).

ASETİLSALİSİLİK ASİT: Etkin bir ateş düşürücü olmasına rağmen yan etkileri parasetamole göre çok daha fazladır. Örneğin, midede gastrit, ülser, kanama ve perforasyon riskini artırır. Kanamayı kontrol eden hücrelerin fonksiyonları üzerine olumsuz etki eder ve kanama riskini artırır. Bazı bireylerde astım bulgularının artmasına ve kötüleşmesine neden olur. En önemli yan etkilerinden biri de suçiçeği ve grip gibi viral enfeksiyonlarda ateş düşürme amacı ile kullanıldığında 100.000'de 1-2 oranında "Reye sendromu" adı verilen, karaciğer ve beyin hasarı ile seyreden, yaklaşık %40 oranında ölümlü sonuçlanan hastalığa neden olabilmesidir. Bu yüzden 1980'li yıllardan sonra gelişmiş ülkelerde aspirinin ateş düşürücü olarak kullanılmamaya başlanmıştır (45).

PARASETAMOL: 1955'ten beri Amerika Birleşik Devletlerinde analjezik-antipiretik olarak kullanılmaktadır (46). Dünya çapında en sık kullanılan ateş düşürücüdür. 1951 senesinde FDA tarafından onaylanmıştır (7).

Asetaminofenin terapötik dozu çocuklarda tek dozda 10-15mg/kg erişkinlerde ise tek dozda 325-1000mg olup günde 4-6 kez kullanılabilir. Çocuklarda maksimum 80mg/kg/gün, yetişkinlerde ise 4 g dır (47). Asetaminofen gastrointestinal sistemden (duodenum) hızlıca emilir ve terapötik doza oral alım bir buçuk-2 saat sonra ulaşır (48).

Vücutta karaciğer tarafından etkisizleştirilir. Parasetamole bağlı bilinen en sık yan etki, hastaların %1'inden daha azında görülen allerjik deri reaksiyonlarıdır. Parasetamol zehirlenmeleri ilaç dozuna bağlı olarak hayati tehlike riski taşır (45).

İBUPROFEN: İbuprofen ise 1961 yılında patent altına alınmış olup 1969 yılında İngiltere'de 1974 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde romatoid artrit karşı kullanılmaya başlanmıştır (8). Etkisi parasetamole benzer. Ağızdan alındıktan bir saat sonra kanda en yüksek düzeyine ulaşır, 2-4 saat içinde en yüksek ateş düşürücü etkisi ortaya çıkar. Erişkinlerde sindirim sistemi yakınmaları, deri döküntüleri, görme bozuklukları ve baş ağrısı en sık rastlanan yan etkileri olmakla birlikte, çocuklarda tedavi dozlarında mideye ve böbreğe ait yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, asetilsalisilik asit gibi nadiren astım ataklarına ve allerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Parasetamolden daha pahalı fakat ateş düşürücü etkisi onunla aynıdır. Ateş düşürücü ilaçlarla vücut sıcaklığı normale

dönmez, sadece 1-2°C azalır. Ateş düşürücü ilaç vermede amaç hastayı fiziksel olarak rahatlatmak, ağrılarını azaltmaktır (45).

2.5.SOĞUTMA

Soğuk su ile duş, alkol veya sirke uygulaması, vantilatör ile soğutma gibi yöntemler halk arasında sık kullanılmaktadır. Bu metotlar ateşi düşürmede tek başına etkili değildir, ateş düşürücülere üstünlükleri yoktur, bu nedenle rutin olarak uygulanmamalıdır. Soğuk su ile yıkanan veya cildi ıslatılan çocuklara ateş düşürücü ilaç verilmezse, vücut ısısı kısa bir süre için hafifçe düşer, ancak ateşe neden olan enfeksiyon sırasında termostatın ayarı yükseltilmiş olduğu için, titreme başlar ve termostatın ayar derecesine ulaşılan kadar tekrar yükselir. Parasetamol kullanımına ilaveten suyla yıkama, ateşin düşürülmesinde parasetamolün tek başına kullanılmasından daha etkili değildir. Cilt ıslatma, suyla yıkama veya su içinde bekletme gibi yöntemler, sıcak çarpması, yüksek ateşe bağlı bilinç bulanıklığı, yüksek ateşle birlikte havale nöbeti geçirme, 41 °C üzerinde ateş gibi acil durumlarda ateş düşürücü ilaçların etkisi çıkana kadar vücut sıcaklığını hızlı düşürmek amacıyla kullanılır. Ilık su ile (soğuk olmamalı) cildin ıslatılması ve ıslak tutulması, ılık su duşu veya ılık su (29-32°C) içinde 15 dakika bekletme yöntemlerinden daha hızlı ateş düşürür. Soğutma amacıyla alkol asla kullanılmamalıdır, çünkü fazla miktarda solunursa komaya neden olabilir (45-50).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma, ateşin eşlik ettiği ÜSYE ile başvuran hastalarda intravenöz parasetamol ve intravenöz ibuprofenin ateş üzerindeki etkisini karşılaştırmak amacıyla; randomize, çift kör ve prospektif olarak yapıldı. Bu hastalardan 18-65 yaş arası, 38°C ve üzerinde ateşi olanlar çalışmaya dahil olma yada olmama kriterlerine bakıldıktan sonra çalışmaya alındı.

Ateş ölçümünde kullanılan en ideal yöntem ve termoregülatör bölgeye anatomik yakınlıktan dolayı ölçüm doğruluğu daha elverişli olduğundan timpanik infrared ateş ölçer kullanıldı (39). Bu cihazla ölçülen vücut ısısının 38°C üzeri olması ateş olarak kabul edildiği için ateşi 38°C olan hastalarda Centor kriterleri 2 ve üzeri olan hastalar veya tonsillofarenjit değerlendirme (TFD) skoru 5 ve üzeri olan hastalar, son 4 saat içinde herhangi bir antipiretik almayan hastalar, son 1 haftadır antibiyotik kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya alındı. Randomizasyon işlemi bilgisayar bazlı bir program olan SPSS ile çalışmaya katılmayan bir istatistikçi tarafından yapıldı. Hastalara, gözlemcilere, hemşirelere çift kör bir çalışma olduğu anlatıldı. Hastalarda enfeksiyon parametrelerine bakılmak üzere hemogram ve CRP değerleri bakıldı. Hasta muayene edildikten sonra sorumlu hemşireye ilaç numarası söylendi. İlaç sorumlu hemşire tarafından 150 cc serum fizyolojik içerisine tek doz 1000mg parasetamol intravenöz veya 400 mg ibuprofen intravenöz hazırlandı. Hazırlanan ilaç bir koruyucu içinde görülmeyecek şekilde başka bir hemşireye teslim edildi. İlacı teslim alan hemşire tarafından tedavi hastaya uygulandı. Hastalar iki saat boyunca gözlemde tutuldu. Hastaların 0-15-30-60-90-120.dakikalarda ateşleri tedaviyi uygulayan hemşire tarafından bakılarak not edildi. Ateşi 60. dakikada 38°C olan hastalara 500 cc serum fizyolojik, 38.5°C olan hastalara 500cc serum fizyolojik ve soğuk uygulama acil servisteki kalış süresini azaltmak için uygulandı. Çalışma boyunca toplamda 185 hasta çalışmayı tamamladı. Çalışmadan çıkan hastalar medikal tedavi ile taburcu edildi. Çalışmaya devam eden hastalara taburculuklarında uygun medikal tedaviye ek olarak antipiretik hastayı ilk gören hekim dışında başka bir hekim tarafından sorumlu hemşireden hangi ilaç grubunun hastaya uygulandığı

öğrenilerek parasetamol grubuna parasetamol etken maddesi olan ilaç ve ibuprofen grubuna etken maddesi ibuprofen olan ilaç başlandı. Hastalar taburculuk sonrası 24 saat sonra ateş sorgulaması yapılmak amacıyla arandı. Ve ateşi sayısal değer olarak değil sözel olur ateşi oldu-olmadı şeklinde bilgilerine ulaşıldı.

Tedavi Grupları

Birinci Grup: Parasetamol (Parol 1000 mg, Mefar, Turkey)

İkinci Grup: ibuprofen (İntrafen 400mg, Pharmavision, Turkey)

Randomizasyon sonrası ilaçlar 150 cc SF içerisine koyularak 30 dakika sürecek infüzyona başlandı. Hastalar 120 dakika boyunca gözlemlendi.

3.2. ÇALIŞMA EVRENİ

Çalışmamız, Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (30.10.2018 tarih ve 20 sayılı) onayı alındıktan sonra Kasım 2018 ile Eylül 2019 tarihlerinde 10 Aylık dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Acil servisimiz içinde araştırmayı 24 saat primer olarak takip edebilecek araştırma görevlisi ve/veya öğretim görevlisi bulunmak üzere yapıldı. Ayrıca çalışmamız ClinicalTrial.gov NCT:03918135 numarası ile kaydedildi.

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ

Ateşin eşlik ettiği soğuk algınlığı semptomları ile başvuran; çalışmaya katılmayı onaylayan, aydınlatılmış onam veren ve çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan 18-65 yaş arasındaki hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil olma ve olmama kriterleri çalışmaya başlamadan önce belirlendi.

Tablo 7. Çalışmaya alma ve almama kriterleri

Çalışmaya alma kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Yaş aralığı 18-65 olan ateşin eşlik ettiği ÜSYE şikayeti ile başvuran hastalar• Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar• Beş günden kısa süreli ateşi olan hastalar• Centor kriterlerinden 2 ve üzeri ile TFD'den 5 ve üzeri puan alan hastalar• Ateşin 38°C ve üzerinde olması
Çalışmaya almama kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler,• 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olanlar• Çalışmada kullanılan ilaçlara (Parasetamol veya İbuprofen) karşı alerjiniz varsa,• Gebeler, gebelik şüphesi olanlar ve emziren kadınlar• Doğum kontrol yöntemi kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar• Böbrek nakli olduysanız,• Karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer yetmezliğiniz varsa,• Hipertansiyon (yüksek tansiyon) hastalığınız varsa,• Daha önce beyin kanaması, felç veya geçici felç geçirdiyseniz,• Daha önce kalp krizi geçirdiyseniz ya da kalpte damar tıkanıklığı nedeniyle işlem uygulandıysa,• Wolff-Parkinson-White sendromu veya kalpte ritim bozukluğunuz varsa,• Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliğiniz varsa,• Başka sistemik hastalıklarınız varsa,• Son 4 saat içinde antipiretik kullananlar,• Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar• Son 1 hafta içinde antibiyotik kullananlar,

Hastalara ait bilgiler ve veriler çalışma veri formunda toplandı. Formun ilk bölümünde hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Tüm hastaların fizik muayeneleri acil servis doktorları tarafından yapıldı. Öykü ve fizik muayene sonucunda çalışmaya katılmayı kabul eden, çalışmaya alma kriterlerini karşılayan

hastalar çalışmaya alındı. Katılmak için onam vermeyen, çalışma esnasında çalışmayı yarım bırakan ya da tanı açısından ileri tetkik ve tedavi gerektiren hastalar çalışmadan çıkarıldı.

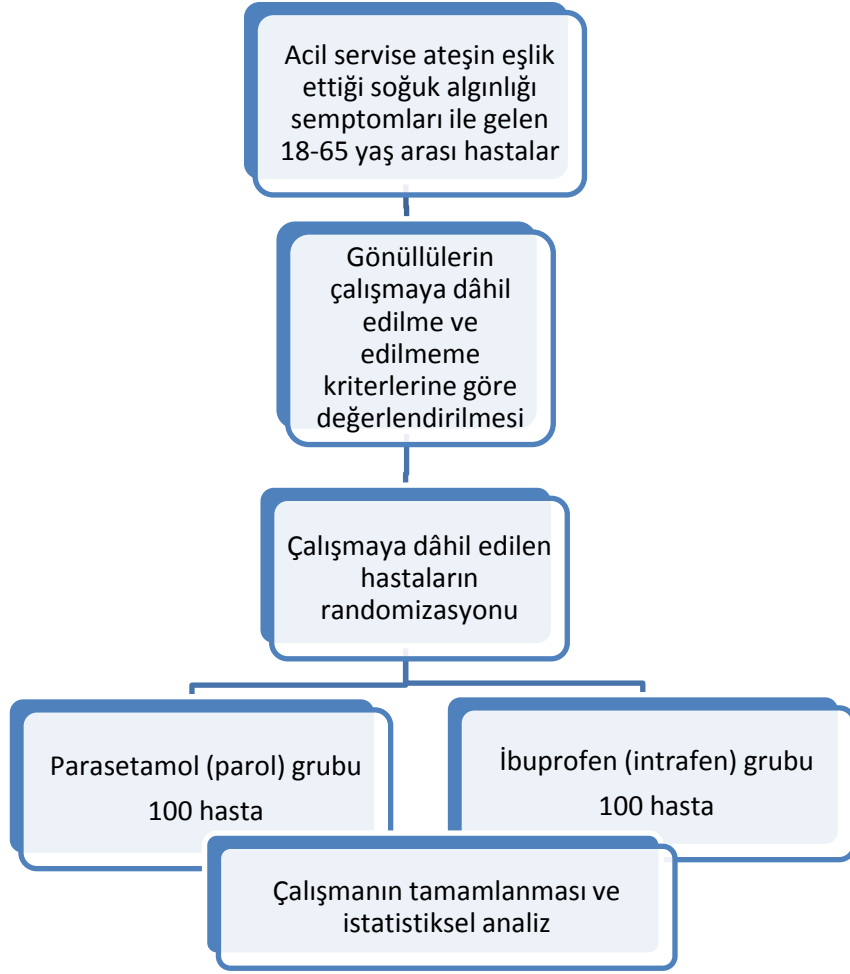
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Ateşi değerlendirmek için nimomed marka FT-F11 model (dong guan city-PRC) timpanik infrared ateş ölçer kullanıldı. Ateş ölçümleri gözlemci doktor veya hemşire tarafından yapıldı. Ateş takibi ve onam formunun olduğu form üzerine uygulanan ilaç numarası, hastanın ismi, soy ismi, yaşı, cinsiyeti, protokol numarası, takibi yapan kişilerin bilgileri kaydedildi. İşlem sırasında vital takip amaçlı hastaların SpO2 monitörizasyonu, otomatik sfingomanometre (kan basıncı), ritim monitörizasyonu (hız ve ritim) sağlandı ve çalışma esnasındaki tüm diğer medikasyonlar da kaydedildi.

Çalışmaya katılan bütün hastalara 0.dakika, 15.dakika, 30.dakika, 60.dakika, 90.dakika ve 120. dakikada ateş değerleri ölçüldü. 24 saat sonra hastalar aranarak ateş oldu-olmadı şeklinde bilgiler dökümanete edildi. 0. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 60. dakika, 90. dakika ve 120.dakikada anlık değerleri ve delta değerleri iki ilaç arasında anlamlılık açısından karşılaştırıldı.

3.5. VERİLERİN ANALİZİ

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnow, Shapiro-Wilk) testleri incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak verildi. Kategorilendirilmiş gruplarda ki-kare testinin varasyonları (Yates, Fisher, Pearson) kullanılmıştır. Normal dağılıma uyanlarda t testi, uymayanlarda Mann Whitney U testleri yapılmıştır. Skorların dakikalara göre değişimini belirlemek amacıyla bağımlı gruplarda kullanılan Friedman testi uygulanmıştır. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



Şekil 7. Akış Şeması

4. BULGULAR

Tablo 8. Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri ve temel karakteristikleri

Değişkenler		
Yaş (Ort±SS)		28,22 ± 9,01
Cinsiyet, n(%)	Erkek	114(%57)
	Kadın	86(%43)
İlaç, n(%)	Parasetamol	100(%50)
	İbuprofen	100(%50)
Ortalama TFD±SS		10,35 ± 3,36
Ortalama Centor Kriteri±SS		2,62 ± 0,87

TFD, Tonsillofarenjit değerlendirme skoru

Çalışmaya alınan bireylerin 86'sı (%43) kadın, 114'ü (%57) erkekti. 100 hastaya 150cc SF içerisinde 1000mg parasetamol, 100 hastaya 150 cc SF içinde ibuprofen uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 28,22 ± 9,01'dir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama TFD skoru 10,35±3,36; ortalama centor kriteri sorgulama puanı 2,63±0,87'dir (Tablo 8).

Tablo 9. Çalışmadaki hastaların sosyodemografik özellikleri ve temel karakteristikleri

Değişkenler		
Yaş (Ort±SS)		27,91±8,82
Cinsiyet, n(%)	Erkek	104(%56,2)
	Kadın	81(%43,8)
İlaç, n(%)	Parasetamol	94(%50,8)
	İbuprofen	91(%49,2)
Ortalama TFD±SS		10,41±3,32
Ortalama centor kriteri±SS		2,7±0,8

Çalışmayı katılan 15 hasta çeşitli sebeplerden dolayı çalışmayı tamamlamadan yarıda bıraktı. Bu sebeple çalışmayı tamamlamayan 15 kişi çalışma

dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 185 hastanın istatistiksel dokümantasyonu yapıldı. Çalışmadaki hastaların %56,2 (n=104)'si erkek, %43,8 (n=81)'i kadındı. Yaş ortalaması 27,91±8,82'di. Hastaların ortalama TFD skoru 10,41±3,32; ortalama Centor kriteri puanı 2,7±0,8'dir (Tablo-9).

Tablo 10. Hastaların ilaç gruplarına göre sosyodemografik özellikleri ve temel karakteristikler özellikleri

Değişkenler		Parasetamol (n=94)	İbuprofen (n=91)	Gruplar arası p
Cinsiyet, n (%)	Erkek	54 (%51,9)	50(%48,1)	0,732*
	Kadın	40 (%49,1)	41(%50,9)	
Yaş (Ort±SS)		28,36±9,6	27,45± 7,98	0,489***
Aralık		18-55	18-52	
TFD±SS		10,28 ± 3,25	10,55 ± 3,4	0,737**
Centor skorlaması±SS		2,66 ± 0,78	2,74 ± 0,8	0,511***

P değeri *kikare'den elde edilmiştir.

P değeri **mann-whitney u'dan elde edilmiştir.

P değeri ***independent sample test'ten elde edilmiştir.

Çalışmada bulunan 104 erkek hastanın 54(%51,9)'ü parasetamol grubunda, 50(%48,1)'si ibuprofen grubunda; 81 kadın hastanın 40 (%49,1)'i parasetamol grubunda, 41(%50,9)'i ibuprofen grubundadır(Grafik 1). Parasetamol grubunun yaş ortalaması 28,36±9,6, ibuprofen grubunun yaş ortalaması 27,45±7,98'dir. Parasetamol grubunun TFD ortalaması 10,28±3,25, ibuprofen grubunun 10,55±3,4'tür. Parasetamol grubundaki hastaların centor skorlaması 2,66±0,78, ibuprofen grubunun 2,74±0,8'dir.

Parasetamol ve ibuprofen gruplarında hastaların cinsiyet, yaş, TFD, Centor skorlaması arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo-10).

Tablo 11. Hastaların enfeksiyon parametreleri

n=185	Ort ± S.S	Med (min - maks)
CRP	3,91±4,58	0,05-30,51
WBC	11,27±4,09	3,18-25,78
NEU_yüzde	77,36±8,66	50,8-94
LYM_yüzde	14,34±7,12	2,60-39,3
NEU	8,89±3,8	1,83-21,97
LYM	1,56±1,09	0,33-12,8
NEU_LYM	7,12±4,66	0,92-36,83

Hastalardan alınan kan değerlerine bakıldığında ortalama CRP değeri 3,91±4,58, ortalama WBC değeri 11,27±4,09, ortalama nötrofil sayısı 8,89±3,8, ortalama nötrofil yüzdesi 77,36±8,66, ortalama lenfosit sayısı 1,56±1,09, ortalama lenfosit yüzdesi 14,34±7,12, ortalama nötrofil lenfosit oranı 7,12±4,66 olarak saptandı (Tablo-11).

Tablo 12. Enfeksiyon parametrelerinin ilaç gruplarına göre dağılımı

n=185	Ort ± S.S		Gruplar arası p
	Parasetamol (n=94)	İbuprofen (n=91)	
CRP	4,11 ± 5,07	3,70 ± 4,03	0,548*
WBC	10,99 ± 4,24	11,56 ± 3,94	0,165**
NEU_yüzde	77,78 ± 8,84	76,93 ± 8,51	0,508*
LYM_yüzde	13,82 ± 6,99	14,87 ± 7,25	0,317*
NEU	8,70 ± 3,97	9,07 ± 3,63	0,235**
LYM	1,53 ± 1,36	1,6 ± 0,7	0,684*
NEU_LYM	7,44 ± 5,19	6,79 ± 4,04	0,347*

P değeri *Independent Samples Test'ten elde edilmiştir.

P değeri **mann-whitney u'dan elde edilmiştir.

Gruplarına göre gözlemlenen enfeksiyon parametre değerleri parasetamol grubunda ortalama CRP değeri 4,11±5,07, ortalama WBC değeri 10,99±4,24, ortalama nötrofil sayısı 8,70±3,97, ortalama nötrofil yüzdesi 77,78±8,84, ortalama lenfosit sayısı 1,53±1,36, ortalama lenfosit yüzdesi 13,82±6,99, ortalama nötrofil

lenfosit oranı $7,44 \pm 5,19$ olarak; ibuprofen grubunda ortalama CRP değeri $3,70 \pm 4,03$, ortalama WBC değeri $11,56 \pm 3,94$, ortalama nötrofil sayısı $9,07 \pm 3,63$, ortalama nötrofil yüzdesi $76,93 \pm 8,51$, ortalama lenfosit sayısı $1,6 \pm 0,7$, ortalama lenfosit yüzdesi $14,87 \pm 7,25$, ortalama nötrofil lenfosit oranı $6,79 \pm 4,04$ olarak saptandı.

Enfeksiyon parametrelerine bakıldığında iki grup arasında bakılan parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-12).

Tablo 13. Ortalama ateş değerleri

Ateş ölçüm	A.O \pm S.S
0.dk	38,82 \pm 0,6
15.dk	38,19 \pm 0,7
30.dk	37,74 \pm 0,74
60.dk	37,28 \pm 0,67
90.dk	36,94 \pm 0,54
120.dk	36,72 \pm 0,42

Hasta takiplerinde 0-15-30-60-90-120 dklar arasında ateş değerlerinin ortalamasına bakıldığında 0.dakikada $38,82 \pm 0,6$, 15. dakikada $38,19 \pm 0,7$, 30. dakikada $37,74 \pm 0,74$, 60. dakikada $37,28 \pm 0,67$, 90. dakikada $36,94 \pm 0,54$, 120. dakikada $36,72 \pm 0,42$ olarak saptandı (Tablo-13).

Tablo 14. Gruplar arası ortalama ateş değerleri ve min-max değerleri

Ateş ölçüm	A.O \pm S.S		Min-max		P
	Parasetamol	İbuprofen	Parasetamol	İbuprofen	
0.dk	38,93 \pm 0,64	38,72 \pm 0,53	38-41	38-40,1	0,029*
15.dk	38,34 \pm 0,74	38,03 \pm 0,63	36,7-40	36,8-39,8	0,003*
30.dk	37,87 \pm 0,80	37,61 \pm 0,65	36,1-40	36,4-39,2	0,017**
60.dk	37,41 \pm 0,77	37,15 \pm 0,53	35,8-39,1	36,2-38,2	0,008**
90.dk	37,15 \pm 0,58	36,71 \pm 0,39	36-38,8	36,2-38,2	<0,001**
120.dk	36,93 \pm 0,47	36,51 \pm 0,18	36-38,2	36,3-37,5	<0,001**

P değeri *mann-whitney u' dan elde edilmiştir.

P değeri **independent sample test'ten elde edilmiştir.

Gruplar arası hastaların 0-15-30-60-90-120 dakikalar arasında ateş değerlerinin ortalamasına bakıldığında parasetamol grubunun 0.dakikada $38,93\pm0,64$, 15. dakikada $38,34\pm0,74$, 30.dakikada $37,87\pm0,80$, 60. dakikada $37,41\pm0,77$, 90. dakikada $37,15\pm0,58$, 120. dakikada $36,93\pm0,47$ olarak; ibuprofen grubunun 0. Dk dakikada $38,72\pm0,53$, 15. dakikada $38,03\pm0,63$, 30. dakikada $37,61\pm0,65$, 60. dakikada $37,15\pm0,53$, 90. dakikada $36,71\pm0,39$, 120. dakikada $36,51\pm0,18$ olarak; saptandı (Tablo-14).

Gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu durum hastaların geliş ateş değerleri birbirinden farklı olmasına bağlandı.

Tablo 15. 24 saat sonra ateş sorgulama

24h sonra ateş	n(%)
Var	50 (%27)
Yok	111 (%60)
Cevap yok	24 (%13)

Hastalar 24 saat sonra aranıp ateş sorgulaması yapıldı. 50 (%27) hastanın ateşi olduğu, 111 (%60) hastanın ateşinin olmadığı öğrenildi. 24 (%13) hasta arandığında yanıt alınamadı (Tablo-15)

Tablo 16. Gruplar arası 24 saat sonra ateş sorgulama

24h sonra ateş	Parasetamol	İbuprofen	P
Var	29(%30,9)	21(%23,1)	0,477
Yok	54(%57,4)	57(%62,6)	
Cevap yok	11(%11,7)	13(%14,3)	

P değeri kıkare'den elde edilmiştir.

Parasetamol grubunda 29 (%30,9) hastanın ateşi olduğu, 54 (%57,4) hastanın ateşinin olmadığı görüldü. 11 (%11,7) hasta arandığında yanıt alınamadı. İbuprofen grubunda 21 (%23,1) hastanın ateşi olduğu, 57 (%62,6) hastanın ateşinin olmadığı görüldü. 13 (%14,3) hasta arandığında yanıt alınamadı.

24 saat sonra ateş sorgulamasına bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-16).

Tablo 17. Destek tedavi uygulama

Destek tedavi	n(%)
500 cc SF	25 (%13,5)
Soğuk uygulama+ 500 cc SF	8 (%4,3)
Gerek görülmedi	152(%82,2)

Ateşi 60. dakikada 38°C olanlara 500 cc serum fizyolojik, 38.5°C olanlara 500cc serum fizyolojik ve soğuk uygulama acil servisteki kalış süresini azaltmak için uygulandı. Çalışmada 60. dakikada 38-38.5°C arasında olan hasta sayısı 25 (%13,5), 38,5 °C üzeri olan hasta sayısı 8 (%4,3), ve destek tedavi uygulanmayan hasta sayısı 152 (%82,2) olarak saptandı (Tablo-17).

Tablo 18. Gruplara göre destek tedavi

Destek tedavi	Parasetamol	İbuprofen	P
500 cc SF	14(%14,9)	11(%12,1)	0,013
Soğuk uygulama + 500 cc SF	8(%8,5)	0(%0)	
Gerek görülmedi	72(%76,6)	80(%87,9)	

P değeri kıkare'den elde edilmiştir.

Parasetamol grubunun 60. dakikada 38-38,5°C arasında olan hasta sayısı 14 (%14,9), 38,5 °C üzeri olan hasta sayısı 8(%8,5) ve destek tedavi uygulanmayan hasta sayısı 72 (%76,6) olarak; ibuprofen grubunun 60. dakikada 38-38,5°C arasında olan hasta sayısı 11 (%12,1), 38,5 °C üzeri olan hasta sayısı 0 (%0) ve destek tedavi uygulanmayan hasta sayısı 80 (%87,9) olarak saptandı (Tablo-18).

Tablo 19. Parasetamol ateş düşüş tablosu

Ateş düşüşü	Δ Ateş \pm SS	P
0-15 dk arası	0,25 \pm 0,37	0,090
0-30 dk arası	0,59 \pm 0,68	<0,001
0-60 dk arası	1,05 \pm 0,87	<0,001
0-90 dk arası	1,51 \pm 0,88	<0,001
0-120 dk arası	1,77 \pm 0,71	<0,001
15-30 dk arası	2 \pm 0,72	0,016
15-60 dk arası	0,47 \pm 0,5	<0,001
15-90 dk arası	0,93 \pm 0,62	<0,001
15-120 dk arası	1,19 \pm 0,58	<0,001
30-60 dk arası	1,27 \pm 0,67	<0,001
30-90 dk arası	0,46 \pm 0,41	<0,001
30-120 dk arası	0,72 \pm 0,48	<0,001
60-90 dk arası	0,48 \pm 0,5	0,085
60-120 dk arası	0,94 \pm 0,61	<0,001
90-120 dk arası	0,22 \pm 0,29	0,2

P değeri friedman'den elde edilmiştir.

Parasetamol grubundaki hastaların ateş düşüş farkları incelenerek yapılan istatistiksel çalışma sonucunda 60-90dk ve 90-120 dakika arasındaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı olmasada genel tabloya bakılınca uzun dönemde (0-120. dakikada) ateş düşüşleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu durumda parasetamolün ateş düşürücü etkinliği istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-19).

Tablo 20. İbuprofen ateş düşüşü

Ateş düşüşü	ΔAteş\pmSS	p
0-15 dk arası	0,44 \pm 0,32	0,01
0-30 dk arası	0,68 \pm 0,5	<0,001
0-60 dk arası	1,1 \pm 0,57	<0,001
0-90 dk arası	1,57 \pm 0,53	<0,001
0-120 dk arası	2 \pm 0,56	<0,001
15-30 dk arası	2,2 \pm 0,56	0,012
15-60 dk arası	0,42 \pm 0,35	<0,001
15-90 dk arası	0,89 \pm 0,45	<0,001
15-120 dk arası	1,32 \pm 0,53	<0,001
30-60 dk arası	1,53 \pm 0,63	<0,001
30-90 dk arası	0,46 \pm 0,36	<0,001
30-120 dk arası	0,9 \pm 0,47	<0,001
60-90 dk arası	0,64 \pm 0,48	<0,001
60-120 dk arası	1,1 \pm 0,63	<0,001
90-120 dk arası	0,2 \pm 0,33	1

P değeri friedman'den elde edilmiştir.

İbuprofen grubundaki hastaların ateş düşüş farkları incelenerek yapılan istatistiksel çalışma sonucunda 90-120 dakika arasındaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı olmasada genel tabloya bakılınca uzun dönem (0-120. dakikada) de ateş düşüşleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu durumda ibuprofenin ateş düşürücü etkinliği istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-20).

Tablo 21. İki grup etkinlik karşılaştırma

Ateş düşüşü	Parasetamol ΔAteş\pmSS	İbuprofen ΔAteş\pmSS	P
0-15 dk arası	0,25 \pm 0,37	0,44 \pm 0,32	<0,001**
0-30 dk arası	0,59 \pm 0,68	0,68 \pm 0,5	0,174*
0-60 dk arası	1,05 \pm 0,87	1,1 \pm 0,57	0,702*
0-90 dk arası	1,51 \pm 0,88	1,57 \pm 0,53	0,608*
0-120 dk arası	1,77 \pm 0,71	2 \pm 0,56	0,015**
15-30 dk arası	2 \pm 0,72	2,2 \pm 0,56	0,029**
15-60 dk arası	0,47 \pm 0,5	0,42 \pm 0,35	0,435**
15-90 dk arası	0,93 \pm 0,62	0,89 \pm 0,45	0,687*
15-120 dk arası	1,19 \pm 0,58	1,32 \pm 0,53	0,215*
30-60 dk arası	1,27 \pm 0,67	1,53 \pm 0,63	0,313*
30-90 dk arası	0,46 \pm 0,41	0,46 \pm 0,36	0,986**
30-120 dk arası	0,72 \pm 0,48	0,9 \pm 0,47	0,007*
60-90 dk arası	0,48 \pm 0,5	0,64 \pm 0,48	0,102*
60-120 dk arası	0,94 \pm 0,61	1,1 \pm 0,63	0,039*
90-120 dk arası	0,22 \pm 0,29	0,2 \pm 0,33	0,641**

P değeri *mann witney u' dan elde edilmiştir.

P değeri ** independent sample test'ten elde edilmiştir

İki ilaç grubu arasında yapılan karşılaştırmada 0-15 dakika,0-120 dakika,15-30 dakika, 30-120 dakika, 60-120 dakikalar arasında ibuprofenin etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo-21).

60 dakikada destek tedavi verdiğimiz için bu durum çalışmamızda anlamlı bir değişiklik yapıp yapmadığına bakmak için destek tedavi uygulanan hastaları çıkartıp tekrar istatistiksel çalışma yapıldı.

Tablo 22. Destek tedavisiz parasetamol

Ateş düşüşü	ΔAteş\pmSS	P
0-15 dk arası	0,14 \pm 0,27	0,053
0-30 dk arası	0,74 \pm 0,62	<0,001
0-60 dk arası	1,31 \pm 0,74	<0,001
0-90 dk arası	1,79 \pm 0,73	<0,001
0-120 dk arası	1,93 \pm 0,65	<0,001
15-30 dk arası	2,08 \pm 0,7	0,009
15-60 dk arası	0,57 \pm 0,48	<0,001
15-90 dk arası	1,06 \pm 0,6	<0,001
15-120 dk arası	1,19 \pm 0,61	<0,001
30-60 dk arası	1,34 \pm 0,69	0,001
30-90 dk arası	0,48 \pm 0,37	<0,001
30-120 dk arası	0,62 \pm 0,43	<0,001
60-90 dk arası	0,28 \pm 0,35	0,921
60-120 dk arası	0,77 \pm 0,52	0,005
90-120 dk arası	0,15 \pm 0,25	1

P değeri friedman'den elde edilmiştir.

Destek tedavisinin uygulanmadığı hasta grubuna bakıldığında parasetamol grubundaki hastaların ateş düşüş farkları incelenerek yapılan istatistiksel çalışma sonucunda 0-15 dakika, 60-90 dakika ve 90-120 dakika arasındaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı olmasada genel tabloya bakılınca uzun dönemde (0-120dk) ateş düşüşleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu durumda parasetamolün ateş düşürücü etkinliği istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-22).

Tablo 23. Destek tedavisiz ibuprofen

Ateş düşüşü	ΔAteş\pmSS	P
0-15 dk arası	0,4 \pm 0,3	0,016
0-30 dk arası	0,74 \pm 0,5	<0,001
0-60 dk arası	1,18 \pm 0,55	<0,001
0-90 dk arası	1,64 \pm 0,51	<0,001
0-120 dk arası	2,04 \pm 0,55	<0,001
15-30 dk arası	2,17 \pm 0,55	0,017
15-60 dk arası	0,45 \pm 0,35	<0,001
15-90 dk arası	0,91 \pm 0,46	<0,001
15-120 dk arası	1,31 \pm 0,55	<0,001
30-60 dk arası	1,43 \pm 0,59	0,001
30-90 dk arası	0,46 \pm 0,37	<0,001
30-120 dk arası	0,86 \pm 0,47	<0,001
60-90 dk arası	0,53 \pm 0,39	0,001
60-120 dk arası	0,99 \pm 0,56	<0,001
90-120 dk arası	0,13 \pm 0,25	1

P değeri friedman'den elde edilmiştir.

Destek tedavisinin uygulanmadığı hasta grubuna bakıldığında ibuprofen grubundaki hastaların ateş düşüş farkları incelenerek yapılan istatistiksel çalışma sonucunda 90-120 dakika arasındaki ateş düşüşü istatistiksel olarak anlamlı olmasada genel tabloya bakılınca uzun dönemde (0-120dk) ateş düşüşleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu durumda ibuprofenin ateş düşürücü etkinliği istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-23).

Tablo 24. Destek tedavisiz iki grubun karşılaştırılması

Ateş düşüşü	Parasetamol ΔAteş\pmSS	İbuprofen ΔAteş\pmSS	P
0-15 dk arası	0,14 \pm 0,27	0,4 \pm 0,3	<0,001**
0-30 dk arası	0,74 \pm 0,62	0,74 \pm 0,5	0,709*
0-60 dk arası	1,31 \pm 0,74	1,18 \pm 0,55	0,367*
0-90 dk arası	1,79 \pm 0,73	1,64 \pm 0,51	0,308*
0-120 dk arası	1,93 \pm 0,65	2,04 \pm 0,55	0,245**
15-30 dk arası	2,08 \pm 0,7	2,17 \pm 0,55	0,382**
15-60 dk arası	0,57 \pm 0,48	0,45 \pm 0,35	0,068**
15-90 dk arası	1,06 \pm 0,6	0,91 \pm 0,46	0,123*
15-120 dk arası	1,19 \pm 0,61	1,31 \pm 0,55	0,35*
30-60 dk arası	1,34 \pm 0,69	1,43 \pm 0,59	0,383*
30-90 dk arası	0,48 \pm 0,37	0,46 \pm 0,37	0,699**
30-120 dk arası	0,62 \pm 0,43	0,86 \pm 0,47	0,001*
60-90 dk arası	0,28 \pm 0,35	0,53 \pm 0,39	0,001*
60-120 dk arası	0,77 \pm 0,52	0,99 \pm 0,56	0,025*
90-120 dk arası	0,15 \pm 0,25	0,13 \pm 0,25	0,562**

P değeri *mann witney u' dan elde edilmiştir.

P değeri ** independent sample test'ten elde edilmiştir

İki ilaç grubu arasında yapılan karşılaştırmada 0-15 dakika, 30-120 dakika, 60-90 dakika ve 60-120 dakikalar arasında ibuprofenin etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo-24).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda bütün hastaların 0. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakikada ateşleri değerlendirildi. Bu ölçülen değerleri kullanılarak matematiksel bir işlemle 0. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakika ateş değerleri toplandı ve ortalama skorlar elde edildi. İki ilaç ölçülen değerlere göre uzun dönemde (0-120 dakikalar arası) ve kısa dönemde (0-15 dakikalar arası) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilerek ibuprofenin etkinliği üstün olarak değerlendirildi.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; parasetamol ve ibuprofenin ateş ve ağrı kontrolünde sık tercih edildiği görülmüştür. Bizim araştırmalarımıza göre Nisan 2020 tarihi ile çalışmamız, acil servise ateş ile başvuran ÜSYE’li erişkin hastalarda intravenöz parasetamol ve ibuprofenin ateş üzerine etkinliğinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bununla birlikte ateşin palyatif tedavisinde bu iki ilaç grubu da sıkça kullanılmaktadır. Özellikle oral formları toplumda sık karşılaşılan üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ateşin palyasyonunda birçok hekim tarafından tercih edilmektedir. Pediatrik olarak oral formlarının ateş üzerine etkinliğini çalışan birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca yine bu ilaçların oral formlarının kronik kullanımıyla ilgili literatürde birçok çalışmaya rastlanmaktadır.

Hay ve arkadaşlarının (51) yaptığı çalışmada parasetamol ve ibuprofen birlikte kullanılması ile tek başına ibuprofen veya tek başına parasetamol ilaçlarının süspansiyon formu oral olarak verilmiş ve ateş üzerinde etkinlikleri karşılaştırmıştır. Çalışma için ateş ölçüm yöntemi olarak aksillar ölçüm tercih edilmiş. Aksiller ölçümde 37,8°C-41 °C derece arasında olan 6 ay ile 6 yaş aralığındaki hastalar bu çalışmaya dahil edilmiş. Toplam 156 hasta çalışmaya katılmış ve her grup 52 hasta olarak belirlenerek çalışmaya başlanmıştır. Çalışmada kombine parasetamol ve ibuprofen tedavi verilen grubun tek başına parasetamol verilen grup ile 4 saat sonraki etkinliğini karşılaştırmış. Sonuç olarak kombine tedavi parasetamole göre üstün bulunmuştur ($p<0,001$). Yine aynı şekilde kombine parasetamol ve ibuprofen tedavi ile tek başına ibuprofen ile karşılaştırılmıştır ($p:0,2$). Kombine tedavi grubu değerleri ile ibuprofen değerleri karşılaştırıldığında ateş düşüşünde iki grup arasında anlam bulunmamıştır. Bu çalışmada 24 saat sonraki etkinlikleri de karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi uygulanan grubun değerleri, parasetamol uygulanan grubun

değerleri karşılaştırılmış ($p<0,001$). Sonuç olarak kombine tedavinin parasetamole üstünlüğü saptanmıştır. 24 saat sonraki kombine tedavi grubu ile ibuprofen grubunun değerleri de karşılaştırılmıştır ($p:0,008$). Bu iki grup arasında da sonuç kombine tedavinin daha üstün olduğunu istatistiksel olarak göstermiştir. Özet olarak 4 saat sonraki ateş değerleri karşılaştırıldığında etkinlik gruplarının sıralaması ibuprofen, kombine tedavi, parasetamol olarak sonuçlanmış, 24 saat sonraki değer karşılaştırma sonucu ise kombine tedavinin etkinliğinin daha iyi olduğu ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda erişkinlerde IV form olarak ibuprofen ve parasetamol karşılaştırması yapıldı, ibuprofenin etkinliğinin daha fazla olduğu bulundu. Alastair D. Hay'ın çalışmasına bakıldığında bizim çalışmamızda yetişkinlerde kombine tedavi denenmediği bunun denenebileceği ve karşılaştırılmasının yapılabileceği anlaşılmaktadır.

Kaajal ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışma ise bir metaanaliz çalışmasıdır. Pediatrik ateş yönetiminde en sık kullanılan parasetamol ve ibuprofen ilaçlarının karşılaştırıldığı çalışmalar analiz edilerek değerlendirilmiş. 1994-2014 yılları arasında bu konu üzerinde yayınlanan toplam da 3023 makale incelenmiştir. Bu metaanalize alınma kriterleri olarak 1 ay-12 yaş arasındaki popülasyon seçilmiştir. Bu popülasyonda ateşi $37,5^{\circ}\text{C}$ - 41°C olması istenmiştir. Değerlendirilen çalışmalarda mutlaka ibuprofen ve parasetamol ilaçlarının kullanılmış olması ve bu ilaçların etkinliklerinin birbirleriyle karşılaştırılması gerektiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda iki ilaç arasında veya birden fazla ilaç gruplarının olduğu çalışmalarda parasetamol veya ibuprofenin etkinliğinin belirli olması ve 4 saat içinde ateş düşüşünün gözlemlenmesi kriterler olarak belirlenmiştir. Bu kriterlere uyan 8 makale çalışmaya tabi tutulmuştur. Çalışmaların altısında ibuprofen'in çocuklarda ateşi azaltmada parasetamolden biraz daha iyi, ancak anlamlı bir farklılığın olmadığını tespit etmiştir. Bunun yanı sıra ibuprofen'in çocuklarda ateş ve ateşle ilişkili rahatsızlığı azaltmada daha etkili olduğu bildirilmesine rağmen, ibuprofenin parasetamolden daha üstün olduğu sonucuna varmak için yeterli veri oluşmamıştır. Bizim çalışmamızda yetişkinlerde ateş üzerine uzun dönemde etkinliğe bakıldığında ibuprofenin parasetamole karşı ateş düşürme etkinliği anlamlı bulundu.

Luo ve arkadaşlarının (52) yaptığı çalışma refrakter ateşi olan çocuklarda kombine tedavi (asetaminofen + ibuprofen), asetaminofen ve ibuprofen tedavisinin

etkinliğini karşılaştırmıştır. Sıcaklık ölçüm yöntemi olarak aksillar ölçüm kullanılmıştır. Aksiller sıcaklığı $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ve ateş öyküsü ≤ 3 gün olan toplam 474 ateşli çocuk çalışmaya alınmıştır. Rastgele olarak 1. gruba asetaminofen ve ibuprofen, 2. gruba sadece asetaminofen ve 3. gruba sadece ibuprofen ilaçları süspansiyon olarak verilmiştir. İletişimsiz çocuklarda ağrı kontrol listesi (NCCPC) skoru ile her 4 saatte bir aksiller sıcaklıklar ölçülmüştür. Sonuç olarak toplamda 471 çocuğun verileri analiz edilmiştir. Üç gruptaki tüm ateşli çocuklarda 24 saatlik tedavi süresi boyunca ortalama NCCPC skoru veya vücut sıcaklığın azalmasında anlamlı klinik veya istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Refrakter ateşin oluşumu çocukların ateşleri 4. ve 6. saatlere bakıldığında gruplar arasında oran, kombine grupta monoterapi uygulanan gruplara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu değerler 4. saat: sırasıyla %21,56'ya karşı %26,58'e karşı %26,58, ($p = 0,003$) ve 6. saat: %3,85'e karşı %10,13'e karşı %17,83'e karşı ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur. Kombine tedavinin monoterapiye göre daha anlamlı olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır. Buna rağmen 4. veya 6. saat refrakter ateşi olan çocukların ortalama NCCPC skoruna bakıldığında ise, gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda sadece ateş ele alındı. Ağrı sorgulaması yapılmadı. Erişkin hastalarda bu iki ilaç arasında ağrı değerlendirilmesi yapılabilir. Yine bu çalışmada da görüldüğü gibi kombine tedavinin etkinliği erişkin hastalarda da denenmesi gerekir.

Khalil ve arkadaşlarının (53) yaptığı çalışma; randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmanın amacı ateşli pediyatrik hastalarda tek veya çoklu doz intravenöz ibuprofenin, asetaminofen'e (oral veya fitil) etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırarak değerlendirmek ve plazma ibuprofen konsantrasyonunu değerlendirmişler. Bu çalışma için toplam 103 hasta çalışmaya alınmış. Çalışmaya alınan hastaların yaşı 16 yaş ve altı olması planlanmıştır. Hastanede yatan hastalardan ateşi $38,3^{\circ}\text{C}$ olması hastanın seçiciliğini sağlamıştır. Hastalara rastgele olarak intravenöz ibuprofen veya asetaminofen verilmiştir. İlacın ilk verilmesi 0. saat olarak kayıt başlamış ve daha sonra gerektiğinde her 4 saatte bir 5 güne kadar ilaç uygulanmıştır. İlk olarak ilaç verildikten sonra ilk 2 saatte sıcaklığın düşüşü değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme de asetaminofen ile tek doz IV ibuprofen değerlendirilmiştir. Veriler, sürekli ölçümler için bir varyans modeli analizi ve

kategorik veriler için genel birlikteliğin Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İntravenöz ibuprofen asetaminofene göre 2. saatte ($p = 0,005$) ve 4. saatte ($<0,001$) sıcaklık düşüşünde daha büyük azalmaya neden olmuştur. 10mg/kg dozdan ibuprofen alan hastalar tedaviden 2 saat ve 4 saat sonra 10 mg/kg asetaminofen alanlara kıyaslandığında ateşli hastalar için vücut sıcaklığında önemli bir azalma sağlamış fakat 24 saat içinde sıcaklıkta azalma iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bizim çalışmamız acil servis şartlarında yapıldığı için uzun bir süre periyodunda hastalar gözlemlenmedi. Çalışma başlangıcından 1 saat sonra ölçülen ateş yüksekliklerinin olması nedeniyle destek amaçlı hidrasyon ve soğuk uygulama yapıldı. Çalışmamızda destek tedavi uygulanmayan hastaların değerleri karşılaştırıldığında kısa süre olarak düşündüğümüz 0. ve 15. dakikalar arası ateş düşüşü arasındaki fark ibuprofen grubunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p: <0,001$). Uzun süre olarak düşündüğümüz 0-120 dk arasında iki grupta anlamlı fark tespit edilememiş olmakla beraber acil servisteki hızlı taburculuk işlemleri açısından bakıldığında ilk tercih ilaç olarak ibuprofen seçilmesinin daha uygun olacağı düşünüldü.

Sheehan ve arkadaşlarının (54) yaptığı çalışmada çocuklar arasında sık asetaminofen kullanımı ile astım arasındaki komplikasyonlar arasında bir ilişki olduğunu ve bazı doktorların astımı olan çocuklarda asetaminofenden kaçınılması gerektiğini önermişler. Ancak, çocuklarda bu birlikteliği değerlendiren uygun şekilde tasarlanmış denemeler bulunmadığını saptamışlar. Bu çalışma ateşli astım hastalarında komplikasyonların ve ilaçların etkinliğinin görülmesi için planlanmıştır. Çalışma çok merkezli, prospektif, randomize, çift-kör, paralel grup çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya hafif inatçı astımı olan 300 çocuk (yaş aralığı 12-59 ay) dahil edilmiştir. Ateşi hafifletmek için gerektiğinde asetaminofen veya ibuprofen almaları planlanmıştır. Her iki gruptaki çocuklara standart astım tedavileri uygulanmıştır. Sonuçlarına bakılınca gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,47$). Hafif astımı olan küçük çocuklar arasında, asetaminofen kullanımının, ibuprofen kullanımına göre daha yüksek astım alevlenmesine veya astım kontrolünde zorlanmaya neden olduğunu gösteren bir sonuç bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza astım hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Bundan dolayı bu

konuda çalışmamızda herhangi bir karşılaştırma yapılamadı. Fakat literatür taramasında bu konuda yetişkinlerde yapılan bir çalışma görülmedi.

Roy ve arkadaşlarının (55) yaptığı çalışma; ilaç formlarının etkinliğini karşılaştırmak için asetaminofen oral ve IV yoldan verilmiştir. Bunun için 400 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hasta gruplarının demografik özellikleri benzer saptanmıştır. IV asetaminofen grubunda 7 hastada alerjik reaksiyon saptanırken PO verilen asetaminofen grubunda alerjik reaksiyon saptanmamıştır. IV asetaminofen verilen gruptaki 8 hastada kabızlık ve ağız kuruluğu yan etkileri görülmüşken, PO asetaminofen grubunda yan etki görülmemiştir. IV asetaminofen grubunda 6 hastada ve oral asetaminofen 10 hastada ek doz gerekmiştir. 180.dk da ölçülen ateş ile 0. dk da ölçülen ateş arasında sıcaklık düşme oranı istatistiksel olarak IV asetaminofen grubunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmada pediatrik hastalarda oral ve IV tedavi karşılaştırılmıştır. Acil servislere hızlı sirkülasyon olduğu için IV formda ilaçların tercih edilmesinin oral tedaviye göre daha hızlı ve etkili olduğunu bu çalışma göstermektedir. Bizimde çalışmamızda IV ilaç seçmemizin nedeni acil serviste çabuk ateş düşüşü sağlamak ve hastanın hızlıca taburculuğunu sağlamaktır.

Meremikwu ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmanın amacı çocuklarda ateş tedavisi için kullanılan parasetamolün ateş klerensi süresi, febril konvülsiyonlar ve semptomların giderilmesi ile ilişkili etkilerini değerlendirmektir. Bunun için 12 çalışmanın sonuçları derlenmiştir. Parasetamolün ateşli konvülsiyon riskini etkileyip etkilemediğini göstermek için yeterli kanıt bulunamamış. İki çalışmanın bir meta-analizinde (n=120) çocukların tedaviden sonraki ikinci saate göre, parasetamol verilenlerle soğuk uygulama yapılanlar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Başka bir çalışmada parasetamolün plasebodan daha üstün bir antipiretik etkiye sahip olduğuna dair deneme kanıtı kesin olarak bulunamamıştır. Parasetamolün antipiretik etkisi ile fiziksel yöntemler arasında hiçbir fark bulunmadığına dair sınırlı kanıt saptamışlardır. Bizim çalışmamıza bakıldığında destek tedavi amaçlı hidrasyon ve soğuk uygulama yapılmıştır. Parasetamol veya ibuprofen uygulanan hastalarda eş zamanlı destek tedavi verilmesi destek tedavi verilmeyenlere göre bazı zaman aralıklarında anlamlı olarak sonuçlanmıştır. Destek tedavi ve medikal tedavi uygulanlarda ateş düşüşünün daha hızlı olduğu dikkat

çekmiştir. Bu çalışmayı bir adım daha ilerletmek için placebo amaçlı düşük miktarda serum takviyesi, tek başına hidrasyon, tek başına soğuk uygulama, medikal tedavi ve kombine tedavinin etkileri karşılaştırılabilir.

Choi ve arkadaşlarının (57) yaptığı çalışmada ateş ile başvuran üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda oral deksibuprofen ve intravenöz propasetamol arasındaki antipiretik etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirliği karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Ateş ölçümü için aksiller ölçüm tercih edilmiştir. Aksiller vücut sıcaklığı $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ olan ÜSYE ile başvuran 6 aydan 14 yaşına kadar olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar çalışma ve kontrol grubu olarak randomize edilmiştir. Çalışma grubundaki hastalara intravenöz olarak propasetamol verilmiş ve daha sonra oral placebo ilacı verilmiştir. Kontrol grubundaki hastalara intravenöz olarak propasetamol içermeyen 100 mL %0,9 sodyum klorür çözeltisi verilmiş ve daha sonra oral deksibuprofen verilmiştir. Oral placebo veya deksibuprofen uygulandıktan sonra tüm hastaların vücut ısısını 30. dk, 60. dk, 90. dk, 2. saat, 3. saat, 4. saat ve 6. saatte kontrol edilmiştir. Toplamda 263 hasta (çalışma grubunda 125) çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubundaki hastaların vücut sıcaklıkları uygulamadan 2 saat sonra anlamlı derecede düşmüştür [$37,73\pm 0,58^{\circ}\text{C}$ vs $38,36\pm 0,69^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$), $37,37\pm 0,53^{\circ}\text{C}$ vs $37,88\pm 0,69^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$), $37,27\pm 0,60^{\circ}\text{C}$ vs $37,62\pm 0,66^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$), $37,25\pm 0,62^{\circ}\text{C}$ vs $37,40\pm 0,60^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,0452$), sırasıyla 0,5 saat, 1 saat, 1,5 saat ve 2 saat]. Çalışma sonucunda ateşle başvuran ve oral ilaç alamayan veya daha hızlı ateş kontrolüne ihtiyaç duyan pediyatrik ÜSYE hastaları için intravenöz propasetamol güvenli ve etkili bir seçim olduğunu belirlemişlerdir. Placebo ile parasetamolün karşılaştırıldığı bu çalışmayı göz önüne alınca bizim çalışmamıza ek olarak IV parasetamol, IV ibuprofen ve placebo karşılaştırması yapılabilir.

Sjoukes ve arkadaşlarının (58) yaptığı çalışmada ibuprofen, parasetamol ve placebo tedavinin etkisini akut otitis media (AOM)'ya bağlı ağrı için karşılaştırılmışlardır. Bu çalışma için birçok çalışma merkeziden çalışan raporları alınmıştır. Parasetamol veya NSAII'ların AOM'lu çocuklarda ağrıyı hafifletmek için tek başına veya kombine olarak etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar dahil edilmiştir. Ayrıca, doğrudan veya çalışma yazarlarından ek veri elde ettikten sonra, ateş ve ÜSYE olan çocuklar için tek başına veya kombine parasetamol

veya NSAID çalışmalarını da dahil etmişlerdir. İki inceleme yazarı, dahil edilen çalışmaların ve çıkarılan verilerin bağımsız olarak metodolojik kalitesini değerlendirmiştir. Üç çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Toplamda 327 çocuk çalışmaya dahil edilmiş. Birinci çalışmada AOM'li 219 çocuğa parasetamol, ibuprofen ve plasebo olarak ilaçlar verilmiştir. 39°C nin üzerinde ateşi olanlara, incelenen tedavilere ek olarak parasetamol verilmiş. Başka bir çalışmada 156 ateşli çocuk (26'sı AOM olan) çalışmaya alınmıştır. Çalışmada parasetamol, ibuprofen ve ibuprofen artı parasetamol verilerek ilaçların etkinliği karşılaştırılmıştır. Üçüncü çalışmada solunum yolu enfeksiyonu olan 889 çocuk (82'sinde AOM mevcut) çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada da ibuprofen, parasetamol ve ibuprofen-parasetamol kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; AOM'li çocuklarda ağrıyı hafifletmede parasetamol veya NSAID'lerin tek başına veya kombine olarak etkinliği hakkında mevcut kanıtlar sınırlı olarak tespit edilmiştir. Monoterapiler olarak hem parasetamol hem de ibuprofenin AOM'lu çocuklarda kısa süreli kulak ağrısını hafifletmede plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir. Fakat AOM'li çocuklarda kısa süreli kulak ağrısını hafifletmede ibuprofen ve parasetamol arasında anlamlı bir fark olduğuna dair yeterli kanıt bulunamamıştır. Yine çalışma sonucunda ibuprofen ile parasetamolün kombine verilmesi, parasetamol'e karşı etkinliği anlamlı bulunmamıştır. İbuprofen'in rolü hakkında bilgi sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bu çalışmalarda ön plana çıkmış. Biz ÜSYE ile başvuran hastaların ateş değerlendirmelerini içeren bir çalışma yaptık. Erişkinlerde ibuprofenin IV formunun yeni piyasaya sürülmesinden dolayı ibuprofen üzerine çalışmaların artırılması gerekmektedir. Bu çalışmada ibuprofenin etkinliği karşılaştırılmamış olup bu konuda ileri çalışmalar yapılabilir.

Yoon ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmada ÜSYE kaynaklı ateşi olan çocuklarda ibuprofen ve dexibuprofenin antipiretik etkinliği karşılaştırmıştır. Bu çalışmaya 6 ay ile 14 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir. Ateş şikayeti ile başvuran çocuklardan ÜSYE olanlar çocuklar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma 3 merkezde yapılmak üzere tasarlanmıştır. Randomize çift kör, kontrollü faz 3 klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Hastalar rastgele olarak 3 gruba ayrılmış. 1. gruba 5 mg/kg deksibuprofen, 2. gruba 7 mg/kg deksibuprofen ve 3. gruba 10 mg/kg ibuprofen üspansiyon olarak verilmiştir. Sonuç olarak; Dexibuprofen, ibuprofen kadar etkili ve

tolere edilebilir olarak bulunmuştur. 10 mg/kg ibuprofen yerine 5 mg/kg ve 7 mg/kg deksibuprofen dozu, çocuklarda ÜSYE'nun neden olduğu ateşi kontrol etmek için yeterli olarak değerlendirilmiştir. Deksiibuprofen ile ibuprofen arasında ki fark molekül farkıdır. Türkiyede etken maddesi deksibuprofen olan ilaç olmadığı için bu tür bir çalışma ülkemizde yapılamamaktadır. Ama bu çalışma bize gösteriyor ki ilacın moleküler yapısının farklı olması ilaç etkinliğinin değiştirmedini göstermektedir.

Bachert ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışmanın amacı; ateş ve ÜSYE'nda kullanılan asetilsalisilik asit ve parasetamolun etkinliğini karşılaştırmakmış. Bu çalışmada, aspirin 500 ve 1000 mg ve asetaminofen 500 ve 1000 mg'ın viral kökenli ÜSYE lerde plaseboya kıyasla etkinliği, güvenlik profilleri ve tolere edilebilirliği araştırılmıştır. Bu çalışma, Ukrayna ve Rusya'da yürütülen çok merkezli, randomize, çift kör kontrollü olarak planlanmıştır. ÜSYE ve akut ateşi 38.5°C olan hastalara tek doz aspirin 500 veya 1000 mg, asetaminofen 500 veya 1000 mg veya plasebo tedavi verilmiştir. Ateş ölçümü için oral yol tercih edilmiş. İlaç verildikten sonra 6 saat hastalar takip edilmiştir. ÜSYE semptomlarının yoğunluğu, başlangıçta ve takiplerinde 2, 4 ve 6 saat sonra hastalar tarafından sözel olarak (ölçek 0 = yok ila 10 = şiddetli) not edilip değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 392 hasta çalışmaya alınmıştır (her iki aspirin grubunda 78, her iki asetaminofen grubunda 79, plasebo grubunda 78). Demografik özellikleri 5 grupta da benzer olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %51'i erkek, yaş ortalaması 37,4 ve vücut ağırlığı ortalama 74,3kg olarak bulunmuştur. İlaç verildikten sonra 0 ile 4 saat sonra vücut sıcaklığındaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda ilk sonuç olarak etkinlik değişkeni açısından bakıldığında, tüm aktif tedaviler plaseboya göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur ($p<0,001$) ve monoterapiler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Vücut ısısındaki azalmalar, her iki aktif tedavinin asetaminofen ve aspirin için 1000 mg'lık dozları ile 500 mg'lık dozlara kıyaslandığında 1000 mg'ın 500 mg'a göre önemli ölçüde anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Ortalama maksimum sıcaklık düşüşleri, ilgili tedavi gruplarında 1,32°C, 1,25°C, 1,67°C, 1,71°C ve 0,63°C olarak bulunmuştur. Sorgulama zamanlarında tüm aktif tedavilerde baş ağrısı, ağrı ve ateşli rahatsızlığın ortalama yoğunluğunda anlamlı düşüşler görülmüştür ($p<0,001$) ancak boğaz ağrısında ve sinüs duyarlılığında anlamlı bulunmamıştır. Tüm tedaviler

eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Bu tek dozlu çalışmada, aspirin 500 mg ve 1000 mg ve asetaminofen 500 mg ve 1000 mg, ateşe ve diğer ÜSYE semptomlarına karşı plasebodan daha etkili bulunmuştur. Her iki aktif tedavide doza bağlı etkinlik göstermiştir ve 2 ajanın eşit dozları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Güvenlik profilleri ve tolere edilebilirlik de tedaviler arasında benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sadece 2 ilaç türü çalışıldı. Ama bunun düşük veya yüksek dozlarında etkinlik süreleri üzerine bir çalışma yapılabilir. Aspirinde bu çalışmaya eklenerek 3 ilaç grubu oluşturulup aynı zamanda ÜSYE semptomlarının tedavi ile viziül analog skorlama ile değerlendirilmesi yapılabilir.

Paul ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmanın amacı çocuklarda 3 farklı tedavi rejiminin antipiretik etkisini; tek başına ibuprofen, asetaminofen ile ibuprofen kombinasyonu ve ibuprofen verilen hastalarda 3 saat sonra asetaminofen verilerek ilaç grupları karşılaştırılmıştır. Bu çalışma için 6 ila 84 aylık ateş şikayeti ile gelen çocuklar 3 gruba randomize edilmiştir. İbuprofen 10 mg / kg olarak, asetaminofen 15 mg / kg olarak verilmiştir. Ateş tempoaral bölgeden infrared termometre ile saat başı ölçülmüştür. Sonuç olarak 60 ateşli hastanın 46 tanesi değerlendirmeye alınmıştır. Çocukların ortalama (SD) yaşı 3,4 (2,2) yıl ve 31'i (% 51,7) kızdır. Sıcaklık eğrileri arasındaki farklar anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Sonuç olarak çalışmaya katılan çocuklar 6 saat gözlem altında tutulduğu süreçte kombine tedavi, ibuprofen ve asetaminofen etkilerine bakılmıştır. İbuprofenin antipiretik etkinliğinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma bizim çalışmamızla eş değer sonuçlar elde etmiştir. Bizim çalışmamız ile farkı kombine tedavinin çalışmamızda bulunmamasıdır. Bizim çalışmamızda da pediatrik hastalar gibi ibuprofen etkinliği gösterildi. Acil serviste kalış süresini azaltmak hızlı antipiretik özelliği olmasından dolayı ibuprofen parasetamole göre istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

6. SONUÇLAR

Alfa risk %5 ve istatistiksel güç %95 alınarak, toplamda araştırmayı yürütmek için randomize olarak 200 kişi (100'er kişi her grup için) ile çalışılması gerektiği belirlendi. Çalışmaya; ateşin eşlik ettiği ÜSYE'ü ile başvuran, onamı alınan, dışlama kriterlerine sahip olmayan 200 hasta ile başlandı. İbuprofen grubundan 9 hasta, parasetamol grubundan 6 hasta takip süresi boyunca çalışmaya devam etmek istemedi ve çalışmadan ayrıldı. Toplamda 185 hasta çalışmayı tamamladı. Amacımız parasetamol ve ibuprofenin ateşin eşlik ettiği ÜSYE'lerde ateşin üzerine etkilerini karşılaştırmaktı.

Prospektif, randomize ve çift kör olarak dizayn ettiğimiz çalışmamızda hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 1 gr parasetamol, ikinci gruba 400 mg ibuprofen uygulandı. Başlangıçtaki hastaların TFD skoru $10,41 \pm 3,32$ bulunmuş olup iki grupta birbirine benzerdir. Başlangıçtaki Centor kriterleri $2,7 \pm 0,8$ olup iki grupta birbirine benzerdir. Hastaların değerlendirilen enfeksiyon parametrelerine de bakıldığında aralarında fark gözlemlenmedi. Ölçülen ateş değerlerinin ortalamasına bakıldığında, 0.dakikada $38,82 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$, 15. dakikada $38,19 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$, 30. dakikada $37,74 \pm 0,74^{\circ}\text{C}$, 60. dakikada $37,28 \pm 0,67^{\circ}\text{C}$, 90. dakikada $36,94 \pm 0,54^{\circ}\text{C}$ ve 120. dk $36,72 \pm 0,42^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu.

Parasetamol ve ibuprofenin ateş üzerindeki etkisinin 24 saat sonraki etkisine bakıldığında her iki ilacın arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalışmaya alındığı saat itibari ile 1 saat sonra ölçülen ateşi 38°C 'den yüksek olan hastalara destek tedavi uygulandı. Ateş $38-38,5^{\circ}\text{C}$ arasında ise sadece SF, $38,5^{\circ}\text{C}$ üzerinde ise soğuk uygulama ve SF uygulandı. Parasetamol grubunda 14 kişiye ibuprofen grubunda 11 kişiye hidrasyon uygulandı. Parasetamol grubundaki 8 hastaya soğuk uygulama ile SF uygulandı. Parasetamol grubundaki hastaların destek tedaviye daha çok ihtiyaç duyulduğu istatistiksel olarak saptandı.

İlaç gruplarının ateş düşüşleri üzerine etkilerini karşılaştırdığımızda, 0-15. dakika, 0-120. dakika, 15-30 dakika, 30-120 dakika ve 60-120 dakika aralığında ibuprofenin etkinliği anlamlı bulundu. 60. dakikada destek tedavi verdiğimiz için bu durum çalışmamızda anlamlı bir değişiklik yapıp yapmadığına bakmak için destek tedavi uygulanan hastaları çıkartıp tekrar istatistiksel çalışma yapıldı. İki ilaç grubu

arasında yapılan karşılaştırmada 0-15.dakika, 30-120 dakika, 60-90. dakika ve 60-120. dakikalar arasında ibuprofenin etkinliği istatiksels olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak; parasetamol ve ibuprofen uygulaması, ateř řikayetini etkin řekilde dūřürdüđünü gözlemledik. Etkinlik gösterme süresi açısından ibuprofenin istatiksels olarak anlamlı olduđu tespit edildi.

KAYNAKLAR

- 1: Narayan, K, Cooper, S, Morphet, J, Innes, K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review. *J Paediatr and Child Health* 2017;53(8): 800-7.
- 2: McCance KL, Huether SE. *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. Maryland Heights, MI: Elsevier Health Sciences, 2014.
- 3: O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC ve ark. 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;36(4);1330-49.
- 4: 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. S:1678.
- 5: Grief SN, Upper Respiratory Infections. *Prim Care* 2013;40(3), 757-70.
- 6: Kim CK, Callaway Z, Choung JT, Yu JH, Shim KS, Kwon EM, Koh YY. Dexibuprofen for fever in children with upper respiratory tract infection. *Pediatr Int* 2013,55(4), 443-49.
- 7: Drug bank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00316> Erişim tarihi: 20 Şubat 2020
- 8: Drug bank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01050> Erişim tarihi: 20 Şubat 2020
- 9: Grief SN, Upper Respiratory Infections. *Prim Care* 2013;40(3),757-70.
- 10: Lauber B. The common cold. *J Gen Intern Med* 1996;11(4):229-36.
- 11: White C, Kolble R, Carlson R, Lipson N, Dolan M, Ali Y, Cline M. The effect of hand hygiene on illness rate among students in university residence halls. *Am J Infect Control* 2003;31(6),364-70.
- 12: Makris AT, Morgan L, Gaber DJ, Richter A, Rubino JR. Effect of a comprehensive infection control program on the incidence of infections in long-term care facilities. *Am J Infect Control* 2000;28(1), 3-7.

- 13: Zoorob R, Sidani MA, Fremont RD, Kihlberg C. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections. *Am Fam Physician* 2012;86(9):817–22
- 14: Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat* 10 2009.(242):1-157
- 15: Aring AM, Chan MM. Acute rhinosinusitis in adults. *Am Fam Physician* 2011;83(9):1057–63.
- 16: Chow AW, Benninger MS, Brook I, Broze JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012;54(8):e72–112.
- 17: İCSİ. Health care guideline: diagnosis and treatment of respiratory illness in children and adults. 5th edition. <https://www.icsi.org/guideline/respiratory-illness/>
Erişim tarihi: 10 Şubat 2020
- 18: Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaïou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(2):161–71.
- 19: Vincent MT, Celestin N, Hussain AN. Pharyngitis. *Am Fam Physician* 2004;69(6):1465-70
- 20: İnternalmedicinejournal. <http://internalmedicinejournal.blogspot.com/2008/08/acute-laryngotracheobronchitis-croup.html> Erişim tarihi: 20 Şubat 2020.
- 21: Domino FJ. *The 5-minute clinical consult*. 20th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2012. p. 320–1.
- 22: Small CB, Bachert C, Lund VJ, MoscatelloA, Nayak AS, Berger WE. Judicious antibiotic use and intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Med* 2007;120(4):289–94.
- 23: Schachtel BP, Fillingim JM, Beiter DJ, Lane AC, Schwartz LA. Rating scales for analgesics in sore throat. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36(2):151-6.

- 24:Schachtel B, Aspley S, Shephard A, Shea T, Smith G, Schachtel E. Utility of the sore throat pain model in a multiple-dose assessment of the acute analgesic flurbiprofen: a randomized controlled study. *Trials* 2014;3(15):263.
- 25: Tünger Ö. Akut Tonsillofarenjitler. *CBU-SBED* 2015;2(1):2-7.
- 26: Osborn, Dewitt, First, Zenel. *Pediatrici*, Murat Yurdakök Çev. Ed. 2007 Güneş Kitabevi, Cilt 1:297-302.
- 27: Kara B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi. *Sted* 2003;12(1):10-14.
- 28: Dalkıran Altınkalem Y. Annelerin ateş ve ateşli havale ile ilgili bilgi düzeyleri (Tıpta Uzmanlık). Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İstanbul, 2007.
- 29: Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J of Med* 1994;330(26):1880-6.
- 30: Hall JE. *Guyton Fizyoloji*. Çağlayan Yeğen B, Çev. Ed, 13. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2017:911-919
- 31: Tabak F. Ateş Patogenezi, Ateş Tipleri, Erişkinde Ateş Yönetimi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyum Dizisi No:53, 2006; s. 27-36.
- 32: Blatteis CM, Sehic E, Li S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. *Clin Infect Dis* 2000;31:168-77.
- 33: Blatteis CM, Sehic E. Fever: How many circulating pyrogens signal the brain? *News Physiol Sci* 1997;12: 1-9.
- 34: Davatelis G, Wolpe SD, Sherry B, Dayer JM, Chicheportiche R, Cerami A. Macrophage Inflammatory Protein-1: A prostaglandin-independent endogenous pyrogen. *Science* 1989;243(4894 Pt 1):1066-68.
- 35: Boulant JA. Role of the pre-optic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31:S157-61.
- 36: Simon HB. Hypertermia *N Engl J Med* 1993;329(7):483-7.

- 37: Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin North Am* 1999;46(6):1061-72.
- 38: Neyzi O, Ertuğrul T, Demirkol M. Öykü ve fizik muayene. Neyzi O, Ertuğrul T(editörler). *Pediatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002: 6-7.
- 39:Ng DK, Chan CH, Chow PY, Kwok KL. Infrared ear thermometry. *Br J Gen Pract* 2004;54(508):869.
- 40: El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in pediatric practice. *Arch Dis Child* 2006;91(4):351-6.
- 41: <https://slideplayer.biz.tr/slide/2856378/> Erişim tarihi: 10 Şubat 2020
- 42:Hsia J, Tag T, Parrot 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;16(9):677-83.
- 43: Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-5.
- 44: Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in the brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972; 240(5381):410-1.
- 45:http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/cocuk_sagligi/dr_ulkem_kocoglu_barlas.pdf Erişim tarihi: 10 Şubat 2020
- 46: Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin liver dis* 2013;17(4):587-607
- 47: Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment?search=paracetamol%20intoxication&source=search> result &selectedTitle=1~130&usage_type=default&display_rank=1 Erişim tarihi: 20 Şubat 2020
- 48: Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* 1982;7(2):93-107.

- 49: Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(7):897-906.
- 50: Bailey JM. New mechanisms for the effects of anti-inflammatory glucocorticoids. *Biofactors* 1991;3(2):97-102.
- 51: Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1302.
- 52: Luo S, Ran M, Luo Q, Shu M, Guo Q, Zhu Y, et al. Alternating Acetaminophen and Ibuprofen versus Monotherapies in Improvements of Distress and Reducing Refractory Fever in Febrile Children: A Randomized Controlled Trial. *Paediatr Drugs* 2017;19(5):479-86.
- 53: Khalil SN, Hahn BJ, Chumpitazi CE, Rock AD, Kaelin BA, Macias CG. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients. *BMC Pediatr* 2017;17(1):42.
- 54: Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med* 2016;375(7):619-30.
- 55: Roy S, Simalti AK. Comparison of Antipyretic Efficacy of Intravenous (IV) Acetaminophen versus Oral (PO) Acetaminophen in the Management of Fever in Children. *Indian J Pediatr* 2018;85(1):1-4.
- 56: Meremikwu MM, Oyo-Ita A, and Cochrane Infectious Diseases Group. Paracetamol versus placebo or physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002;2002(2):CD003676.
- 57: Choi SJ, Moon S, Choi UY, Chun YH, Lee JH, Rhim JW, et al. The antipyretic efficacy and safety of propacetamol compared with dexibuprofen in febrile children: a multicenter, randomized, double-blind, comparative, phase 3 clinical trial. *BMC Pediatr* 2018;18(1):201.

- 58: Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC, Hay AD, Little P, Schilder AG, Damoiseaux RA. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD011534.
- 59: Yoon JS, Jeong DC, Oh JW, Lee KY, Lee HS, Koh YY, et al. The effects and safety of dexibuprofen compared with ibuprofen in febrile children caused by upper respiratory tract infection. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(6):854-60.
- 60: Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. *Clin Ther* 2005;27(7):993-1003.
- 61: Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin CM Jr. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther* 2010;32(14):2433-40.