T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp Anabilim Dalı

Acil Serviste İntravenöz Parasetamol ve İntravenöz İbuprofenin Antipiretik Etkinliğinin Karşılaştırılması

ACİL TIP UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus ERDEM

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Muhammed İkbal Şaşmaz

Manisa, 2022

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp Anabilim Dalı

Acil Serviste İntravenöz Parasetamol ve İntravenöz İbuprofenin Antipiretik Etkinliğinin Karşılaştırılması

ACİL TIP UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus ERDEM

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Muhammed İkbal Şaşmaz

Manisa, 2022

ÖNSÖZ

Eğitim dönemim ve tez hazırlama sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Muhammed İkbal ŞAŞMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Acil tıp asistanlık eğitim sürecim boyunca değerli bilgileriyle ve destekleriyle her daim yanımda olan hocalarım Dr.Öğr.Üyesi Adnan BİLGE'ye, Dr.Öğr.Üyesi Bülent DEMİR ve Dr.Öğr.Üyesi Ekim SAĞLAM GÜRMEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

4 yıl boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, ellerinden gelenin fazlasını yapan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, haklarını asla ödemeyeceğim anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Yunus ERDEM

Manisa/2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i

İÇİNDEKİLER ii

ÖZET iv

ABSTRACT vi

KISALTMALAR VE SİMGELER viii

ŞEKİLLER DİZİNİ ix

TABLOLAR DİZİNİ x

GRAFİKLER DİZİNİ xi

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1. ATEŞ 3

2.1.1.Tanımı 3

2.1.2. Ateşin Patofizyolojisi 4

2.1.3. Ateş Çeşitleri 6

2.1.4. Ateş Ölçüm Yöntemleri 9

2.1.5. Ateş Nedenleri 9

2.2. Ateş Tedavisi 10

2.2.1.Parasetamol 10

2.2.2. İbuprofen 13

3.GEREÇ VE YÖNTEM 16

3.1.Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı 16

3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 16

3.3.İncelenen Değişkenler ve Uygulanan Prosedür 16

3.3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri 17

3.3.2.Çalışmadan dışlama kriterleri 17

3.3.İstatistiksel Analiz 18

4.BULGULAR 19

5.TARTIŞMA 29

6.SONUÇ VE ÖNERİLER 36

7.KAYNAKLAR 37

8.EKLER 45

ÖZET

Giriş: Ateş acil servise en sık başvuru nedenlerinden biridir. Vücut ısısının, özelikle de ateşin kontrolü hasta prognozu ve konforu açısından çok önemlidir. Ateş kontrolünde parasetamol ve ibuprofen güvenli ve etkili ajanlardır. Literatürde parasetamolün ve ibuprofenin özellikle çocuklarda antipiretik etkinliğini ve erişkinlerde analjezik etkinliğini değerlendiren birçok araştırmalar bulunmaktadır. Ancak erişkinlerde iv(intravenöz) parasetamol ve iv ibuprofenin antipiretik etkinliğini karşılaştıran araştırmalar çok sınırlıdır. Biz de çalışmamızda yetişkinlerde iv parasetamol ile iv ibuprofenin antipiretik etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Bu sayede klinisyenlerin ateş yönetiminde pratikte sıkça kullandığı iv parasetamole, iv ibuprofen alternatif olabilir mi sorusuna yanıt almayı hedeflemekteyiz. Özellikle karaciğer hastalıklarında ya da parasetamole alerjisi olan hastalarda bu alternatif klinisyenin işini kolaylaştırabileceğini düşünmekteyiz.

Gereç-yöntem: Araştırmamız retrospektif bir çalışmadır. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine 01.07.2021- 01.07.2022 tarihleri arasında son 1 yıllık süreçte yüksek ateş şikayeti ile başvuran ya da boğaz ağrısı, öksürük, balgam, nefes darlığı, idrarda yanma şikayeti ile başvurup yüksek ateş saptanan 18 yaş ve üzeri hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Tüm parametreler Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden hasta dosyaları taranarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda 84'ü erkek 64'ü kadın olmak üzere 148 hastanın verilerini inceledik. Çalışmamıza dahil ettiğimiz ateş tespit edilen 148 hastanın 29'u acil servise üşüme titreme, 56'sı boğaz ağrısı, 14'ü halsizlik, 49'u diğer semptomlar ile başvurmuştur. İlaç grupları ile sonlanım şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=13,680; p=0,000). Parasetamol grubunda olan 23 hastanın (%30,7) servis veya yoğun bakım yatışı olduğu, ibuprofen grubunda olan 68 hastanın (%93,2) taburcu olduğu belirlenmiştir. İlaç gruplarına göre 0-15.dakika ateş farkı değerleri açısından

istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,437; p=0,001). Ibuprofen grubundakilerin 0-15.dakika ateş azalış miktarı, parasetamol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. İlaç gruplarına göre 15-30.dakika ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). İlaç gruplarına göre 30-60.dakika ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,758; p=0,000). Parasetamol grubundakilerin 30-60.dakika ateş azalış miktarı, ibuprofen grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. İlaç gruplarına göre 0-60.dakika ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda ibuprofenin özellikle ilk dakikalarda etkinliğinin daha fazla olduğu gösterilmiş olup hastaların acil serviste kalış süresini azaltmak amacıyla hızlı antipiretik özelliği istatistiksel olarak parasetamole göre daha anlamlı olan ibuprofenin kullanılabilir olduğu kanıtlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Ateş, antipiretik, parasetamol, ibuprofen

ABSTRACT

Introduction: Fever is one of the most common causes of admission to the emergency department. Control of body temperature, especially fever, is very important for patient prognosis and comfort. Paracetamol and ibuprofen are safe and effective agents for fever control. In the literature, there are many studies evaluating the antipyretic efficacy of paracetamol and ibuprofen especially in children and analgesic efficacy in adults, but to our knowledge, there are limited studies comparing the antipyretic efficacy of iv (intravenous) paracetamol and iv ibuprofen in adults. In our study, we aimed to compare the antipyretic efficacy of iv paracetamol and iv ibuprofen in adults. In this way, we aim to answer the question of whether iv ibuprofen can be an alternative to iv paracetamol, which clinicians use frequently in practice in fever management. We think that this alternative can make the clinician's work easier, especially in liver diseases or in patients with paracetamol allergy.

Material-method: Our research is a retrospective study. Patients aged 18 years and over who were found to have high fever between 01.07.2021 and 01.07.2022 in the Emergency Department of Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Hospital were evaluated. All parameters were recorded by scanning patient files over the Hospital Information Management System (HIMS).

Results: In our study, we analyzed the data of 148 patients, 84 of whom were men and 64 were women. Of the 148 patients with fever that we included in our study, 29 were admitted to the emergency department with chills, 56 with sore throat, 14 with malaise, and 49 with other symptoms. A statistically significant relationship was found between drug groups and outcome ($\chi 2=13.680$; $p=0.000$). It was determined that 23 patients (30.7%) in the paracetamol group were hospitalized in the service or intensive care unit, and 68 patients (93.2%) in the ibuprofen group were discharged. A statistically significant difference was found in the amount of fever reduction at the 0-15th minute according to the drug groups ($Z=-3.437$; $p=0.001$). The 0-15th minute decrease in fever in the ibuprofen group was significantly higher than in the

paracetamol group. There was no statistically significant difference in 15-30th minutes fever reduction according to drug groups (p>0.05). A statistically significant difference was found in terms of the amount of fever reduction in 30-60th minutes according to the drug groups (Z=-3,758; p=0.000). The amount of fever reduction at 30-60th minutes in the paracetamol group was significantly higher than those in the ibuprofen group. There was no statistically significant difference in the 0-60th minute fever difference values according to the drug groups (p>0.05).

Conclusion: In our study, it has been shown that ibuprofen is more effective especially in the first minutes. It has been proven that ibuprofen, whose rapid antipyretic property is statistically more significant than paracetamol, can be used to reduce the length of stay of patients in the emergency room.

Keywords: Fever, antipyretic, paracetamol, ibuprofen

KISALTMALAR VE SİMGELER

AOM: Akut otitis media

CMV: Sitomegalovirüs,

COX: Siklooksijenaz

EBV: Epstein–Barr virüsü)

IL-1α: İnterlökin-1 alfa

iFN : İnterferon

İv: İntravenöz

NMDA: N-metil-D aspartat

NO: Nitrik oksit

NSAİİ: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç

OVLT: Organum Vasculosum Lamina Terminalis

PG: Prostaglandin

PGE_2: Prostaglandin E_2

SSS: Santral sinir sistemi

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-alfa

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ateş oluşum mekanizması 5

Şekil 2.Devamlı ateş (febris continua)..... 7

Şekil 3.Bacaklı ateş (febris remittens)..... 7

Şekil 4.Tekrarlayan ateş (febris recurrens) 8

Şekil 5. Dalgalı ateş (febris undulans)..... 8

Şekil 6. Parasetamolün kimyasal formülü 10

Şekil 7. Araşidonik asitten PGE2 sentezinin oluşumu. Parasetamolün de bu yolakta COX enzim inhibisyonu yaparak PGE2 sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir..... 12

Şekil 8. İbuprofen kimyasal formülü 13

Şekil 9. İbuprofenin etki mekanizması..... 14

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. İlaç grupları ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi 20

Tablo 2. İlaç gruplarına göre bazı parametrelerin karşılaştırılması 22

Tablo 3. İlaç gruplarına göre ateş değerlerinin süreçler açısından karşılaştırılması 23

Tablo 4. İlaç gruplarına göre ateş farklarının süreçler açısından karşılaştırılması 26

Tablo 5. İlaç gruplarına göre ateş farklarının süreçler açısından karşılaştırılması 28

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı 19

Grafik 2. Hastaların geliş şikayetleri..... 19

Grafik 3. İlaç gruplarına göre ateş değerlerinin dağılımı 25

Grafik 4. İlaç gruplarına göre ateş farkı değerlerinin dağılımı..... 27

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş vücut ısısının belirli bir uyarana yanıt olarak merkezi sinir sisteminin kontrolü altında olağan değerlerin üzerine çıkmasıdır. Bu uyaranlar endojen ya da ekzojen kaynaklı olabilen pirojen adı verilen etken maddelerdir (1).

Hastaneye yatışta, hastanın vital bulgularının değerlendirilmesinde, enfeksiyon şüphesinde, antibiyotiklerin yönetiminde, immunsuprese hastalarda vücut ısısının doğru ölçümü önemlidir (2).

Ateş, çok geniş bir yelpazede değişik hasta gruplarının klinik bulgusu olabilir. En sık neden enfeksiyonlardır. Enfeksiyon nedenleri arasında ise ilk sırada viral enfeksiyonlar yer alır (3).

Ateş acil servise en sık başvuru nedenlerinden biridir. Vücut ısısının, özelikle de ateşin kontrolü hasta prognozu ve konforu açısından çok önemlidir. Ateş kontrolünde parasetamol ve ibuprofen güvenli ve etkili ajanlardır (4).

Parasetamol ilk olarak 1951 senesinde FDA tarafından onaylanmıştır İbuprofen ise 1961 yılında patent altına alınmış olup 1969 yılında İngiltere'de 1974 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde romatoid artrite karşı kullanılmaya başlanmıştır. Parasetamolün siklooksinejaz(COX) enzimini inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmekte ancak etki mekanizması hala net değildir.(4) İbuprofen, ateş mekanizmasında etkinliği kanıtlanmış olan prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek etki gösterir (5).

Literatürde parasetamolün antipiretik etkinliğini değerlendiren birçok araştırma mevcuttur (6-8). Parasetamolün ve ibuprofenin özellikle çocuklarda antipiretik etkinliğini ve erişkinlerde analjezik etkinliğini değerlendiren araştırmalar bulunmaktadır (9-12). Ancak bilgilerimize göre ülkemizde ve dünyada erişkinlerde iv (intravenöz) parasetamol ve iv ibuprofenin antipiretik etkinliğini karşılaştıran bir çalışma yoktur.

Biz de çalışmamızda yetişkinlerde iv parasetamol ile iv ibuprofenin antipiretik etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Bu sayede klinisyenlerin ateş yönetiminde pratikte sıkça kullandığı iv parasetamole, iv ibuprofen alternatif olabilir mi sorusuna yanıt almayı hedeflemekteyiz. Özellikle karaciğer hastalıklarında ya da parasetamole alerjisi olan hastalarda bu alternatif klinisyenin işini kolaylaştırabileceğini düşünmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ATEŞ

2.1.1.Tanımı

Tarihin ilk çağlarından beri ateş insanoğlunun dikkatini çekmiştir. Hipokrat (MÖ 5.yy) ateşin önemini nabız hızına bağlayarak, hastanın hissettiklerine göre tahminler yapmıştır. Galen (MS 2.yy) vücutta sıcak, soğuk, kuruluk, ve nemden oluşan dört niteliğin bulunduğunu, bu elemanların oranı düzgün ise kişinin sağlıklı olabileceğini düşünüyordu. Onuncu yüzyıl başlarında Türk hekimi Razi ateşin bir hastalık olmadığını, vücudun hastalığı atmak için bir mücadelesi olduğunu öne sürerek ateşli hastalıklarda soğuk su tedavisi uyguluyordu. On birinci yüzyılda İbni Sina ise ateşin kalpte yanıp, ruh (sinir), arter ve venlerdeki kan vasıtasıyla bütün bedene yayıldığını, bu yayılışın vücudun doğal fonksiyonlarını bozduğunu, ortaya çıkan hararetin de gazap ve yorgunluğa yol açtığını bildirerek ateşi patolojik ve semptomatik olarak ikiye ayırıyordu (13).

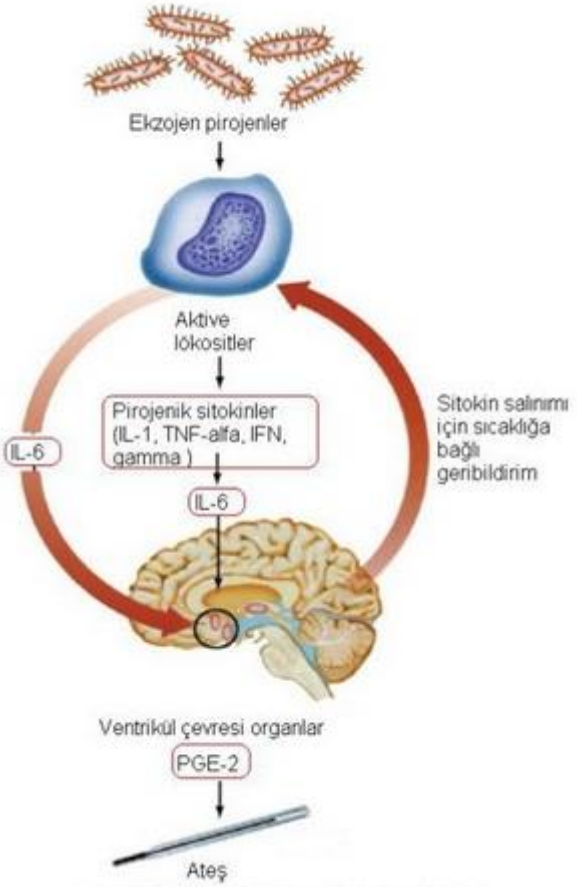
Ateş vücut sıcaklığının ölçüldüğü yere göre normal ortalama vücut sıcaklığından 1 °C yüksek ölçülmesidir. Gün içinde egzersiz, sıcak hava, sıkı giyinme, sıcak yiyecek ve içecek tüketimi gibi nedenlerle değişiklik göstermekle birlikte normal ortalama vücut sıcaklığı 37 °C olarak bilinmektedir. Vücut ısısının; rektal 38°C, oral 37,8°C, aksiler 37,2°C'nin üzerindeki ölçümü, ateş olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda menstrüel siklusun ikinci yarısında ve gebelik döneminde progesteron etkisi ile normal vücut ısısında dönemsel olarak hafif artış olabilir. Ayrıca sağlıklı insanlarda uyku sırasında vücut ısısında 2 °C'ye kadar düşüş görülebilir (14).

2.1.2. Ateşin Patofizyolojisi

Ateş immün sisteme tehdit olarak algılanan herhangi bir durumda vücudun otonomik, davranışsal ve nöroendokrin olarak verdiği normal, koordineli ve kompleks bir fizyolojik yanıttır. Ateş, sıcağa ve soğuğa duyarlı reseptörlerin bulunduğu hipotalamusun anterior bölümü (preoptik bölge) tarafından yönetilir. Vücut sıcaklığının yükselmesi bu bölümdeki termostatik "set-point" noktası sıcaklığının yükselmesi ile oluşur (15).

Ateşin oluşumunda endojen ve ekzojen pirojenler sorumludur. Endojen pirojenler şunlardır; IL-1 (Alfa, beta), TNF (alfa, beta), IL-6 İnterferon (alfa, beta, gama), IL-11, LIF (Leukemia inhibitory factor), CNTF (Ciliary neurotropic factor), Oncostatin M, Cardiotropin-1. Ekzojen pirojenler ise; virüsler [İnfluenza, CMV(sitomegalovirüs, EBV(Epstein–Barr virüsü)], bakteriler, peptidoglikanlar, endotoksinler, enterotoksinler (S. aureus enterotoksin A, B, C, D, E), TSS toksinleri, eritrojenik toksinler, kapsül polisakkaritleri, tüberkülin, fungal antijenler, antijen-antikor kompleksleri, ilaçlar, pirojenik steroidler(Etiokolanolon, safra tuzları), IL-1, IL-2, TNF, interferonlardır (16).

Isı merkezi enfeksiyona, yaralanmaya, inflamasyona ve antijenik değişikliklere karşı konak yanıtı olarak üretilen polipeptid yapısındaki "endojen pirojenler" tarafından uyarılır. Endojen pirojenlerin açığa çıkmasına neden olan maddelere de "ekzojen pirojenler" adı verilir. Bu pirojenler hipotalamustaki biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek ateşe neden olurlar (17).



Şekil 1. Ateş oluşum mekanizması

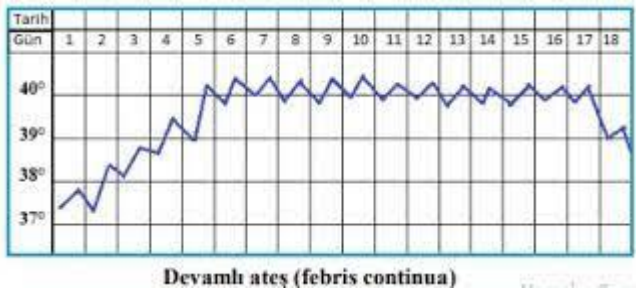
Mackoviak PA. Concepts of Fever. Arch Intern Med. 1998;158:1870-1881,

Endojen pirojenler, ekzojen veya endojen birçok maddenin monosit ve makrofajlara etkisi ile açığa çıkarlar. Monosit ve makrofajlardan açığa çıkan endojen pirojenik maddelere pirojenik sitokinler de denilmektedir. Bunlar antijenik uyarıya yanıt olarak üretilen, bağışıklık olaylarını düzenleyen, başlıca makrofaj ve etkinleşmiş lenfositlerden salınan hormon benzeri polipeptidlerdir. Ateş patogenezinde rol alan sitokinler IL-1α(İnterlökin-1α), Tümör Nekroz Faktör-alfa(TNF-α), IL-6, interferon (iFN) dur. IL-1α bilinen en güçlü endojen pirojendir (18). Açığa çıkan bu sitokinler anterior hipotalamusta preoptik bölgeye gelerek 3. ventrikülün anteroventral ucunda lokalize olan özelleşmiş damar ağına sahip “Organum Vasculosum Lamina Terminalis (OVLT)” bölgesindeki perivasküler fagositlere etki ederek PGE_2(prostaglandin

E2) sentezini artırırlar. PGE_2'nin sentezi ateş oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır. Bu sentez sadece beyinde olmayıp, ekzojen pirojenlere yanıt olarak başta karaciğerdeki kupffer hücreleri olmak üzere tüm makrofajlardadır. Bu açıdan PGE_2 periferal pirojenik mediatörlere alternatif bir adaydır. PGE_2 reseptörleri başta hepatik ve abdominal vagal afferentler olmak üzere tüm duysal nöronlara dağılmış durumdadır. PGE_2 sentezi araşidonik asit üzerinden olmayıp, lipopolisakkaridlerin uyardığı makrofajlardan seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu sonucu olmaktadır. PGE_2 ateşin proksimal mediatörüdür. Anterior hipotalamusta preoptik bölgedeki termoregülator nöronlarda etkisini gösteren güçlü bir hipertermik ajandır. Bu yüzden COX inhibitörleri (indometasin) PGE_2 sentezini durdurarak ateş oluşumunu inhibe ederler. Bugün için aksi görüşler olmasına karşın ana görüş PGE_2'nin doğrudan beyinde üretildiği yönündedir. Beyindeki endotelyal hücreler PGE_2'nin major kaynağıdır. COX-2 ateş oluşumunda beyinde major bir role sahiptir. Ekzojen ve endojen pirojenler COX-2'yi aktive ederler. PGE_2 anterior hipotalamustaki preoptik bölgeye etki ederek ısı düzeyinin yeni sınırlara çekilmesine neden olur (19). Sonuç olarak, ısı üretimini ve periferal vasküler tonusu kontrol eden beyin merkezleri tetiklenir. Nöronal ileti ile bu bilgi perifere aktarılır ve ateş yükselmeye başlar. Kas kasılmaları, titreme ile bir taraftan ısı üretilirken, sempatik sinir sistemi ile damarların daralması yoluyla ısı depolanması sağlanır. Üretimi artan ısının hipotalamusça ayarlanmış yeni sınırlar içerisinde tutulması sağlanmış olur.

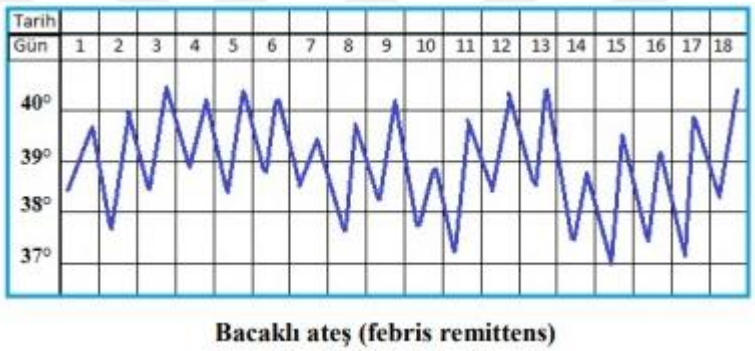
2.1.3. Ateş Çeşitleri

Devamlı ateş (febris continua): Vücut ısı en yüksek dereceye çıkar ve o yükseklikte bir süre devam eder. Günlük değişmeler bir dereceyi geçmez. Derecenin çıkması ve inmesi birden bire veya yavaş yavaş olur. Devamlı ateşin görüldüğü hastalığa örnek olarak tifo verilebilir (20).



Şekil 2.Devamlı ateş (febris continua)

Bacaklı ateş (febris remittens): Günlük bir dereceden fazla ısı değişiminin görüldüğü ateş türüdür. Bacaklı ateş yılancık, tüberküloz ve sepsis gibi durumlarda görülür (20).



Şekil 3.Bacaklı ateş (febris remittens)

Tekrarlayan ateş (febris recurrens): 3-5 gün yüksek ısı görülür ve ardından ısı birden normale döner. Normal ısı 5-6 gün davam eder ve sonrasında tekrar yükselir. 3-5 gün yüksek ısı görülür ve tekrar düşer. Üriner sistem enfeksiyonları gibi lokalize olmuş enfeksiyonlarda tekrarlayan ateş görülebilir (20).



Şekil 4.Tekrarlayan ateş (febris recurrens)

Dalgalı ateş (febris undulans): Dalgalı ateşte, vücut sıcaklığı birkaç gün içerisinde yavaş yavaş yükselir. Ateş bir süre yüksek kaldıktan sonra yine birkaç gün içinde ateş düşer. Isı grafiğinde ısının yükseliş ve düşüşü geniş dalgalar hâlindedir(Üç aylık ısı grafiğinde dalgalar daha net görülür.). Bu tip ateş, Malta hummasında görülür (20).



Şekil 5. Dalgalı ateş (febris undulans)

Aralıklı ateş (febris intermittens): Hastalarda kısa süreli ateş nöbetleri görülür. Bu tip ateşe örnek olarak sıtma (malarya) hastalığı verilebilir (20).

Düzensiz ateş (febris irregularis): Isı grafiğinin belirgin bir özelliği yoktur. Ateş uzun süre düzensiz olarak yükselir ve düşer. Kanamalı hastalarda görülebilir (20).

2.1.4. Ateş Ölçüm Yöntemleri

Vücut ısısı ölçümü için teknolojik gelişmelere paralel olarak değişik yöntemler geliştirilmiştir. Kullanılan yönteme göre ağız, aksiller bölge, rektal, özefageal, deri, timpanik, intratorasik, inguinal, pulmoner arter gibi birçok vücut bölgesinden cıvalı-cam, elektronik, dijital, transtimpanik, tek kullanımlık termometreler ve termal kamera ile ölçüm yapılabilir (21).

Günümüzde hızlı sonuç göstermesi, temas ve enfeksiyon riski olmaması, kullanım kolaylığı nedeniyle cilt ısısını gösteren dijital termometreler sık kullanılmaktadır. Ancak ortam ısısından etkilenmesi nedeniyle doğru sonuç verme oranı düşüktür.

En doğru vücut sıcaklığı ölçümü hipotalamusun termoregülatör merkezine yakınlığı, ortam ısısından etkilenmemesi, hızlı sonuç vermesi nedeniyle timpanik termometreler ile sağlanmaktadır (22).

2.1.5. Ateş Nedenleri

İnfeksiyonlar (Tüberküloz, bruselloz, sıtma, salmonelloz, enfektif endokardit, EBV, CMV mononukleozu, HIV infeksiyonu, karın içi apseler, kronik sinüzit, otitis media, pyelonefrit, dişeti infeksiyonları, yabancı cisim infeksiyonları)

Maligniteler

Kollajen doku-vasküler hastalıklar (Erişkin still hastalığı, Temporal arterit, SLE)

Mekanik travma

İlaç ateşi

Tanısız (Tüm ateş nedenlerinin Türkiye'de %4-35 arası nedeni açıklanamamaktadır), (23).

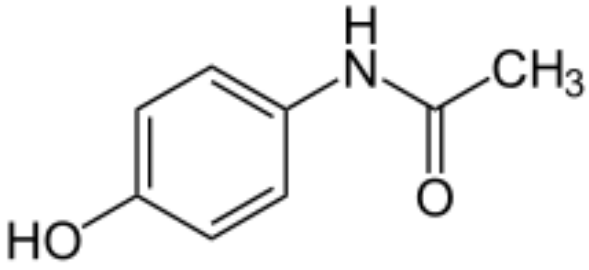
2.2. Ateş Tedavisi

Ateş kontrolü için fiziksel ve medikal tedaviler tercih edilir. Kullanılan fiziksel yöntemler soğuk su ile duş, alkol veya sirke uygulaması, vantilatör ile soğutma gibi yöntemlerdir ve halk arasında sık kullanılmaktadır. Bu metotlar ateşi düşürmede tek başına etkili değildir. Kullanılan medikal tedaviler antipiretik etkili ilaçlardır. Antipiretik ilaçların başında parasetamol(asetaminofen), aspirin ve diğer NSAİİ[non steroid antiinflamatuvar ilaçlar(ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, naproksen…)] gelmektedir (24).

2.2.1.Parasetamol

Parasetamol en sık kullanılan antipiretiklerin başında gelmektedir. İlk olarak 1878 yılında sentezlenmiş, 1893 yılında tıbbi olarak kullanıma girmiştir. Özellikle çocuk, yaşlı, gebe gibi özellikli gruplarda güvenilirliği parasetamolü tüm dünyada milyonlarca insanın kullandığı bir antipiretik/analjezik ilaç yapmaktadır (25).

Parasetamol, beyaz, kokusuz, kristalize bir tozdur. Acı bir tadı vardır. Suda sınırlı ölçüde çözünür (26).



Şekil 6. Parasetamolün kimyasal formülü

Tuzun C. Aromatik bileşikler, Ankara Universitesi Fen Fakultesi yayınlar. 1975,117. 1975 161.

Parasetamol ağızdan alındığında gastrointestinal sistemde hızla emilir. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir. İdrarla, parasetamolün %1-3'ü değişmemiş olarak atılır. %80'i ise karaciğerde glukuronik asitle ve sulfatla konjuge edilir ve böbreklerden bu şekilde ıtrah edilir.

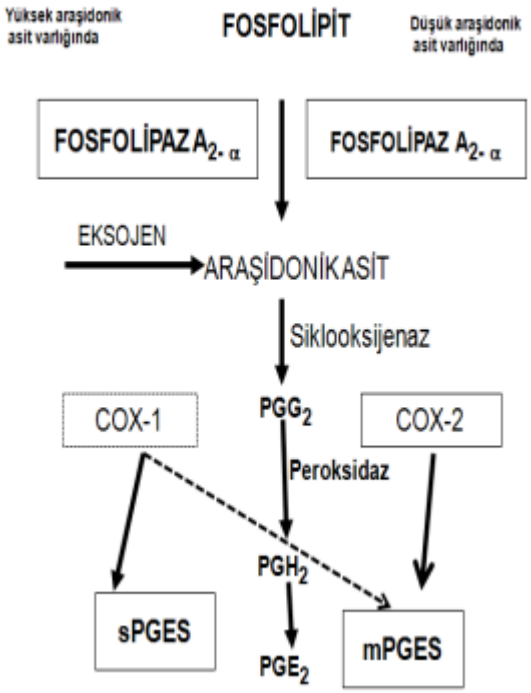
Parasetamol için günlük alınabilecek maximum doz 4 gramdır. Aktif alkolizm, viral hepatit, karaciğer hastalığı ve ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Parasetamol farmakolojik olarak para-aminofenol grubunda bir ilaçtır. Etki mekanizmasına bakıldığında analjezik ve antipiretik etkisi periferik ve/veya santral yolaklarla sağlanmaktadır.

Parasetamolün siklooksijenaz (COX) inhibitörleriyle farmakolojik olarak bazı ortak özellikler gösterdiği belirtilse de zayıf antiinflamatuvar özellik göstermesi onun tipik COX inhibisyonundan farklı bir mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca COX inhibitörlerinin etki göstermediği ağrı modellerinde parasetamolün analjezik etki göstermesi onun COX inhibisyonundan farklı etki mekanizması olabileceği fikrini güçlendirmiştir. Parasetamol için belirtilen potansiyel mekanizmalar arasında; COX enzim inhibisyonu, endojen opioiderjik sistemle etkileşim, L-arjinin/nitrik oksit (NO) yolağının etkisi, P maddesi veya N-metil-D aspartat (NMDA) aracılı etkisi, inen inhibitör serotonerjik yolak üzerine etkisi, parasetamolün aktif metabolitlerinin beyinde kanabinoid ve vaniloid reseptörleri üzerine etkisi sayılabilir (25).

Paresetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri aspirin, ibuprofen ve metamizol gibi diğer NSAİİ'a benzemektedir. Bu yüzden ilk araştırmalarda analjezik etki mekanizmasında COX enzim inhibisyonu vurgulanmıştır (27). NSAİİ'lar proinflamatuvar kimyasallar olan prostaglandinlerin (PGE2, PGI2, PGF2a) ve bunlardan oluşan prostasiklin (PGI2) ve tromboksanların (TXA2) sentezini inhibe eder. PG'lerin insan vücudundaki fonksiyonu ateş oluşumu,

ağrı algılanması, duktus arteriyozusun kapanması ile vasküler trombozdan kistik fibrozis tedavisine kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir.



Şekil 7. Araşidonik asitten PGE2 sentezinin oluşumu. Parasetamolün de bu yolakta COX enzim inhibisyonu yaparak PGE2 sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir

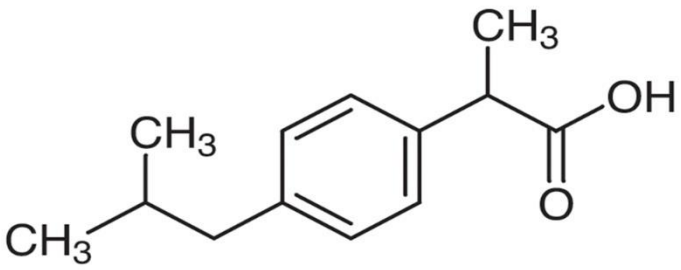
Graham, G.G., Scott, K.F., 2005. Mechanism of action of paracetamol. Am. J. Ther. 12, 46-55

Parasetamolün antiinflamatuvar etki potansiyeli hep tartışılagelmiştir. Parasetamolün diğer NSAİİ'lara göre periferde daha zayıf prostaglandin sentez inhibisyonu yaptığı iddia edilmektedir (28). Bazı kaynaklarda asıl etkinin periferal PG sentez inhibisyonu üzerinden değil de, santral PG sentezi inhibisyonu üzerinden meydana geldiği ve bu santral etkinin analjezi ve antiinflamatuvar etki oluşturmak için yeterli olduğu iddia edilmiştir (29). Parasetamolün romatoid artrit gibi şiddetli inflamasyonun meydana geldiği romatizmal bozukluklarda inflamasyonu önleyecek kadar etki göstermediği de iyi bilinmektedir (30). Bu veriler ışığında parasetamolün etkisinde COX enzim inhibisyonun ne ölçüde katkıda bulunduğu halen tam aydınlatılamamıştır.

Parasetamolün gastrik yan etkisinin olmaması, monosit ve trombosit gibi hücrelerde diğer NSAİİ'lar kadar güçlü antiinflamatuvar etki göstermemesi ve romatoid artrit gibi şiddetli inflamasyonun gözlendiği durumlarda etkisiz olması dikkatleri parasetamolün santral sinir sistemi (SSS)'ndeki etkileri üzerine çekmiştir. Düşük peroksit yoğunluklu ortamda parasetamolün daha iyi PG sentaz inhibisyonu yapması ile santral etkisi arasında bir ilişki kurulmuştur. COX-2'nin ateş durumunda indüklendiği (dolayısıyla göreceli daha az COX-2 sentez edilir), bu yüzden santral sinir sistemi gibi daha az PG sentezinin olduğu yerlerde parasetamolün daha etkili olacağı bildirilmiştir (25).

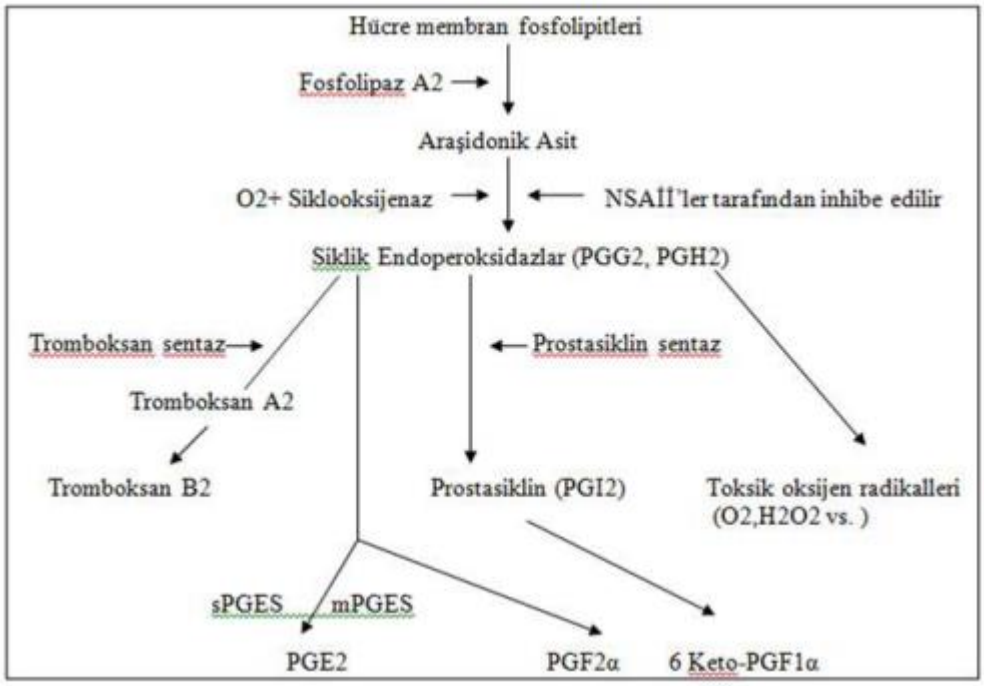
2.2.2. İbuprofen

İbuprofen NSAİİ sınıfının fenil propiyonik asit türevleri(profenler) grubunda yer almaktadır. 1950 yılında Dr. Adams tarafından keşfedilen ve 1969 yılında ilk kez kullanılmaya başlayan bu ilaç profenler grubunda ilk keşfedilen ilaçtır (31).



Şekil 8. İbuprofen kimyasal formülü

İbuprofen akut ve kronik inflamasyonda rol oynayan farklı yolaklara etki ederek anti inflamatuvar, antipiretik ve analjezik etki gösterir. Selektif olmayan bir COX inhibitörüdür. COX-1 ve COX-2 üzerinden prostaglandin sentezini inhibe eder ve bu sayede vücutta endojen pirojen üretimi baskılanmış olur. Antipiretik etkisi buna bağlanmaktadır (30).



Şekil 9. İbuprofenin etki mekanizması

Salleh N. Diverse Roles of Prostaglandins in Blastocyst Implantation. Scientific World Journal, 2014; 968141.

İbuprofenler analjezik etkisini büyük ölçüde periferik etkisi sayesinde olmakla birlikte aynı zamanda santral yoldan sağlamaktadır. Ağrı yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini arttırdığı ve periferik afferent sinir uçlarının ağrılı uyaranlara karşı duyarlılığını arttırdıkları bilinmektedir. İbuprofenler bu yolu baskılamaktadır. Ayrıca çalışmalar kısmen de olsa ibuprofenlerin santral sinir sisteminde ağrı ile ilgili

sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltmak suretiyle analjezik etki yaptıklarını ileri sürülmüştür (33).

İbuprofenlerin inaktive olan kısmın ve inaktive olmadan kalan küçük bir kısmı tamamen böbrekler yolu ile hızlıca atılır. Oral alımdan 4 saat sonra %95i idrarla atılmış olur. Plazma yarılanma ömrü 1.9 ile 2.2 saat arasıdır (34).

İbuprofen kullanımında gastrointestinal kanama riski, böbrek disfonksiyonu ve hipersensitivite durumlarına dikkat edilmelidir. Gastrik yakınmaları olan hastalarda tercih edilmemelidir. Gastrointestinal kanama yan etkisinden COX-1 inhibisyonu yapmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir (35). Böbrek üzerindeki toksik etkileri ise COX-2'yi inhibe ederek PG sentezini bloke etmek yoluyladır. PGE_2 hem intrarenal vasküler tonusu hem de su ve tuz dengesini düzenler. PGE_2, vazodilatatör özelliklere sahip olduğundan angiotensin II, katekolaminler, vazopressin ve endotelin gibi vazokonstriktör maddelerin etkisine karşı koyar. PGE_2'nin katkılarıyla glomerüler filtrasyon hızı ve renal perfüzyon regüle edilir (36). Bu nedenle ibuprofenler böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilmemelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Araştırmamız retrospektif bir çalışma olup Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine 01.07.2021- 01.07.2022 tarihleri arasında son 1 yıllık süreçte yüksek ateş şikayeti ile başvuran ya da boğaz ağrısı, öksürük, balgam, nefes darlığı, idrarda yanma şikayeti ile başvurup yüksek ateş saptanan 18 yaş ve üzeri hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmamızın evreni Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine 01.07.2021- 01.07.2022 tarihleri arasında yüksek ateş şikayeti ile başvuran ya da boğaz ağrısı, öksürük, balgam, nefes darlığı, idrarda yanma şikayeti ile başvurup yüksek ateş saptanan 18 yaş ve üzeri hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya uygun kriterleri sağlayan 148 hasta dahil edilmiştir.

3.3.İncelenen Değişkenler ve Uygulanan Prosedür

Çalışmamızda çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 148 hastanın vücut ısısı ölçümü acil servisimiz triaj kısmında var olan Covidien ® marka ateş ölçüm cihazı ile kulaktan (timpanik membrandan) ölçülmüş ve vücut ısısı 5 dakika ara ile ölçülüp her iki ölçümde de 38°C ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ateş yüksekliği saptanması durumunda hastalara uygulanan rutin muayene, tetkik sonrası ateş düşürücü tedavi için damar yolundan serum içinde verilen parasetamol ya da ibuprofen etken maddeli ilaçların antipiretik etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastanemiz acil servisinde antipiretik analjezik ajan olarak iv parol flakon 1 gr ve iv dorifen flakon 400 mg bulunmaktadır ve bu hasta grubunda sıkça kullanılmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları Araş. Gör. Dr. Yunus ERDEM tarafından incelenmiş olup, hastanın tedavi başlangıcındaki, 15., 30. ve 60. dakikadaki vücut ısısı ölçümü ve olası yan etkiler (bulantı, karın ağrısı, alerji, anaflaksi vb), ekstra ateş düşürücü ilaç kullanılıp kullanılmadığı hasta dosyalarından incelenmiş ve çalışma formuna kaydedilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde bu iki antipiretik ajanın antipiretik etkileri, olası yan etkileri olup olmadığı karşılaştırılmıştır.

3.3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri

18 yaş ve üzeri olan,

Ateşi 38°C'den yüksek olan,

Hasta dosyasında ateş bulguları takip edilmiş ve kaydedilmiş hastalar.

3.3.2.Çalışmadan dışlama kriterleri

Travma hastaları,

Gebeler,

18 yaş altı çocuklar,

Gastrit-peptik ulcus tanısı olan, koroner arter hastalığı, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği olan hastalar,

Akut batın şüphesi olan hastalar,

Şok tablosunda olan unstabil hastalar,

Malignite tanılı hastalar,

GKS <15 olan hastalar

Acil servise başvurmadan önce son 12 saat içinde ağrı kesici ya da ateş düşürücü tablet ya da enjeksiyon tedavisi alan hastalar.

3.3.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında "Friedman" test (χ^2-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2" çapraz tabloları kullanılmıştır.

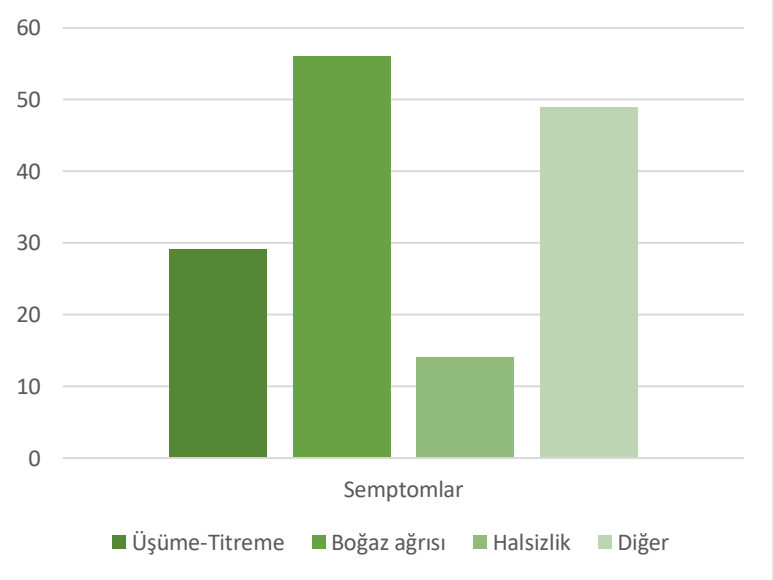
Üç veya daha fazla grup için anlamlı farklılık çıkan değişkenlerde ikili karşılaştırmalarda "**[1-2,3]"** gibi ifadeler söz konusudur. **"[1-2,3]"** bu ifadeden kasıt 1 ile 2 arasında ve 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık olduğudur.

4.BULGULAR



Grafik 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışmamızda 84'ü erkek 64'ü kadın olmak üzere 148 hastanın verilerini inceledik.



Grafik 2. Hastaların geliş şikayetleri

Çalışmamıza dahil ettiğimiz ateş tespit edilen 148 hastanın 29'u acil servise üşüme titreme, 56'sı boğaz ağrısı, 14'ü halsizlik, 49'u diğer semptomlar ile başvurmuştur.

Tablo 1. İlaç grupları ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Grup	**Parasetamol (n=75)**		**Ibuprofen (n=73)**		**İstatistiksel analiz***
Değişken	**N**	**%**	**n**	**%**	**Olasılık**
Cinsiyet					
Erkek	35	46,7	49	67,1	χ^2=6,307
Kadın	40	53,3	24	32,9	**p=0,012**
Şikayet					
Üşüme-titreme	17	22,7	12	16,4	
Boğaz ağrısı	20	26,6	36	49,4	χ^2=8,204
Halsizlik	9	12,0	5	6,8	**p=0,042**
Diğer semptomlar	29	38,7	20	27,4	
Kurtarıcı ilaç					
Evet	6	8,0	4	5,5	χ^2=0,373
Hayır	69	92,0	69	94,5	p=0,541
Yan etki					
Evet	2	2,7	2	2,7	χ^2=0,001
Hayır	73	97,3	71	97,3	p=0,978
Yan etki semptomu					
Alerjik reaksiyon	-	-	1	50,0	χ^2=1,333
Bulantı-kusma	2	100,0	1	50,0	p=0,248
Nihai tanı					
Akut tonsillofarenjit	34	45,3	47	64,4	
Pnömoni	8	10,7	5	6,8	χ^2=9,898
Üriner enfeksiyon	14	18,7	3	4,1	**p=0,019**
Diğer	19	25,3	18	24,7	
Sonlanım					
Taburcu	52	69,3	68	93,2	χ^2=13,680
Servis/YB yatışı	23	30,7	5	6,8	**p=0,000**

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson-χ^2” çapraz tabloları kullanılmıştır.

İlaç grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=6,307; p=0,012). Parasetamol grubunda olan 40 hastanın (%53,3) kadın, ibuprofen grubunda olan 49 hastanın (%67,1) erkek olduğu belirlenmiştir. Erkek olanlara ağırlıklı olarak ibuprofen kullanıldığı, kadınlara ise ağırlıklı olarak parasetamol kullanıldığı belirlenmiştir.

İlaç grupları ile şikayet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=8,204; p=0,042). Parasetamol grubunda olan 29 hastanın (%38,7) diğer semptomlar sebebiyle şikayetinin olduğu, ibuprofen grubunda olan 36 hastanın (%49,4) boğaz ağrısı şikayeti olduğu belirlenmiştir. Üşüme

titreme, halsizlik ve diğer semptomları olanlara ağırlıklı olarak parasematol kullanıldığı, boğaz ağrısı olanlara ise ağırlıklı olarak ibuprofen kullanıldığı belirlenmiştir.

İlaç grupları ile kurtarıcı ilaç, yan etki ve yan etki semptomu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). İlaç grupları belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

İlaç grupları ile nihai tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=9,898$; $p=0,019$). Parasetamol grubunda olan 14 hastanın (%18,7) üriner enfeksiyon olduğu, ibuprofen grubunda olan 47 hastanın (%64,4) akut tonsillofarenjit olduğu belirlenmiştir. Akut tonsilloferanjit olanlara ağırlıklı olarak ibuprofen kullanıldığı, pnömoni, üriner enfeksiyon ve diğer tanıları alanlara ise ağırlıklı olarak parasetamol kullanıldığı belirlenmiştir.

İlaç grupları ile sonlanım şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=13,680$; $p=0,000$). Parasetamol grubunda olan 23 hastanın (%30,7) servis veya yoğun bakım yatışı olduğu, ibuprofen grubunda olan 68 hastanın (%93,2) taburcu olduğu belirlenmiştir. Taburcu olanlara ağırlıklı olarak ibuprofen kullanıldığı, servis veya yoğun bakım yatışı olanlara ise ağırlıklı olarak parasetamol kullanıldığı belirlenmiştir.

Tablo 2. İlaç gruplarına göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

Değişken	Parasetamol (n=75)		Ibuprofen (n=73)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş (yıl)	44,99±18,31	41,0 [19,0-88,0]	38,85±16,70	32,0 [20,0-83,0]	Z=-2,135 **p=0,033**
Sistolik kan basıncı	127,80±25,40	122,0 [78,0-219,0]	126,33±18,24	121,0 [94,0-188,0]	Z=-0,255 p=0,799
Diyastolik kan basıncı	75,39±11,96	76,0 [48,0-111,0]	75,47±10,86	77,0 [48,0-105,0]	t=-0,042 p=0,966
Nabız	102,56±19,93	101,0 [68,0-163,0]	103,93±16,02	104,0 [69,0-145,0]	Z=-0,808 p=0,419
Oksijen satürasyonu	96,43±4,24	98,0 [81,0-100,0]	96,97±4,83	98,0 [71,0-100,0]	Z=-1,376 p=0,169

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

İlaç gruplarına göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,135; p=0,033). Parasetamol grubundakilerin yaşları (yıl), ibuprofen grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

İlaç gruplarına göre sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız ve oksijen satürasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 3. İlaç gruplarına göre ateş değerlerinin süreçler açısından karşılaştırılması

Ateş	Parasetamol (n=75) $\bar{X} \pm S.S.$	Ibuprofen (n=73) $\bar{X} \pm S.S.$	İstatistiksel analiz* Olasılık
0.dakika (1)	38,31±0,26	38,29±0,25	Z=-0,617 p=0,538
15.dakika (2)	37,77±0,48	37,49±0,47	Z=-3,304 **p=0,001**
30.dakika (3)	37,41±0,45	37,15±0,48	Z=-3,482 **p=0,000**
60.dakika (4)	37,07±0,47	37,03±0,47	Z=-0,096 p=0,923
Analiz	χ^2=174,859	χ^2=154,056	
Olasılık	**p=0,000**	**p=0,000**	
Fark	**[1-2,3,4] [2-3,4] [3-4]**	**[1-2,3,4] [2-3,4]**	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında "Friedman" test (χ^2-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

İlaç gruplarına göre 0.dakika ateş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

İlaç gruplarına göre 15.dakika ateş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,304; p=0,001). Ibuprofen grubundakilerin 15.dakika ateş değerleri, parasetamol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

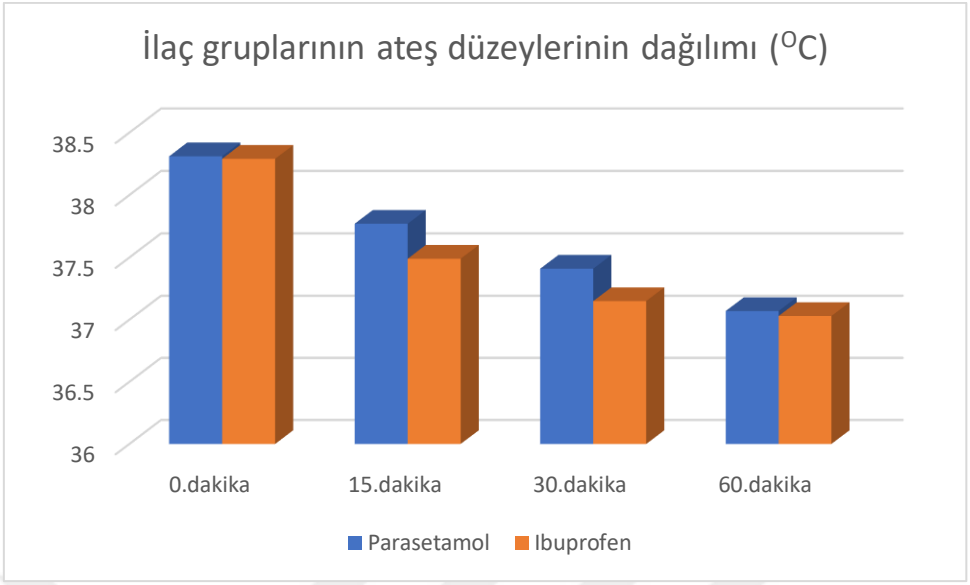
İlaç gruplarına göre 30.dakika ateş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,482; p=0,000). Ibuprofen grubundakilerin 30.dakika ateş değerleri, parasetamol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

İlaç gruplarına göre 60.dakika ateş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Parasetamol grubundakilerin süreçlere göre ateş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=174,859; p=0,000).

Anlamlı farkın hangi süreçten kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0.dakika ile 15, 30 ve 60.dakika arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 15, 30 ve 60.dakika ateş değerleri, 0.dakikaya göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Aynı şekilde, 15.dakika ile 30 ve 60.dakika arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 30 ve 60.dakika ateş değerleri, 15.dakikaya göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Bunlara ek olarak, 30.dakika ile 60.dakika arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 60.dakika ateş değerleri, 30.dakikaya göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Ibuprofen grubundakilerin süreçlere göre ateş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=154,056; p=0,000). Anlamlı farkın hangi süreçten kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0.dakika ile 15, 30 ve 60.dakika arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 15, 30 ve 60.dakika ateş değerleri, 0.dakikaya göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Aynı şekilde, 15.dakika ile 30 ve 60.dakika arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 30 ve 60.dakika ateş değerleri, 15.dakikaya göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.



Grafik 3. İlaç gruplarına göre ateş değerlerinin dağılımı

İlaç gruplarına göre ateş değerlerinin dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 4. İlaç gruplarına göre ateş farklarının süreçler açısından karşılaştırılması

Ateş farkı	Parasetamol (n=75) $\bar{X} \pm S.S.$	Ibuprofen (n=73) $\bar{X} \pm S.S.$	İstatistiksel analiz* Olasılık
0-15 dakika (1)	0,55±0,42	0,80±0,44	Z=-3,437 **p=0,001**
15-30 dakika (2)	0,36±0,47	0,33±0,53	Z=-0,110 p=0,913
30-60 dakika (3)	0,34±0,36	0,12±0,29	Z=-3,758 **p=0,000**
Analiz	χ^2=4,601	χ^2=50,943	
Olasılık	p=0,100	**p=0,000**	
Fark		**[1-2,3] [2-3]**	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında "Friedman" test (χ^2-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

İlaç gruplarına göre 0-15.dakika ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,437; p=0,001). Ibuprofen grubundakilerin 0-15.dakika ateş azalış miktarı, parasetamol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

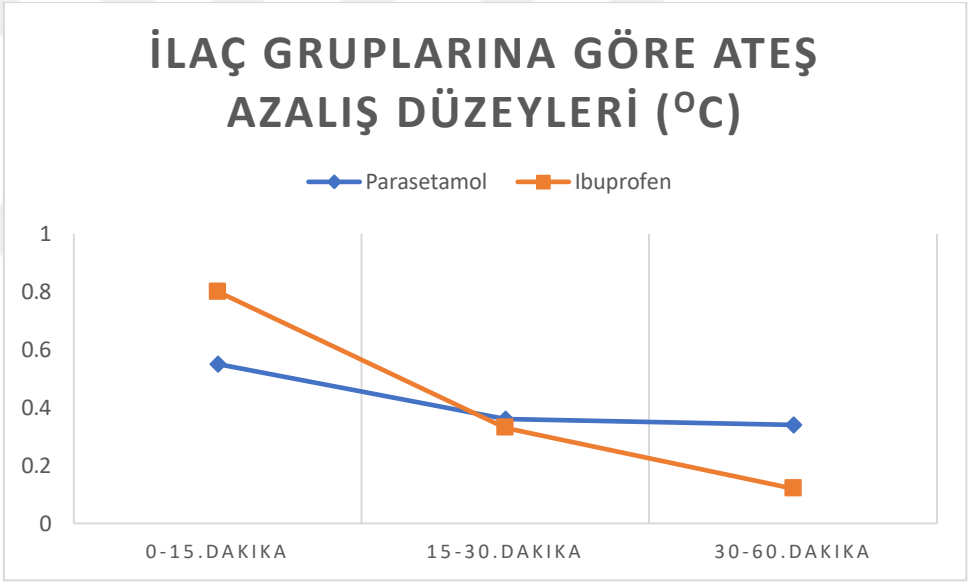
İlaç gruplarına göre 15-30.dakika ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

İlaç gruplarına göre 30-60.dakika ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,758; p=0,000). Parasetamol grubundakilerin 30-60.dakika ateş azalış miktarı, ibuprofen grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Parasetamol grubundakilerin süreçlere göre ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Ibuprofen grubundakilerin süreçlere göre ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=50,943; p=0,000). Anlamlı farkın hangi süreçten kaynaklandığını tespit etmek için yapılan

Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-15.dakika azalmış miktarı ile 15-30 ve 30-60.dakika azalış miktarı arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 0-15.dakika ateş azalış miktarı, 15-30 ve 30-60.dakikaya göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Aynı şekilde, 15-30.dakika azalmış miktarı ile 30-60.dakika azalış miktarı arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 15-30.dakika ateş azalış miktarı, 30-60.dakikaya göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.



Grafik 4. İlaç gruplarına göre ateş farkı değerlerinin dağılımı

İlaç gruplarına göre ateş farkı değerlerinin dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 5. İlaç gruplarına göre ateş farklarının süreçler açısından karşılaştırılması

Ateş farkı	Parasetamol (n=75) $\bar{X} \pm S.S.$	Ibuprofen (n=73) $\bar{X} \pm S.S.$	İstatistiksel analiz* Olasılık
0-60 dakika	1,27±0,47	1,26±0,50	Z=-0,258 p=0,796

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

İlaç gruplarına göre 0-60.dakika ateş farkı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

5.TARTIŞMA

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; parasetamol ve ibuprofenin ateş ve ağrı kontrolünde sık tercih edildiği görülmüştür. Bu iki ilacın özellikle oral formlarının toplumda sık karşılaşılan üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ateşin palyasyonunda birçok hekim tarafından tercih edildiği bilinmekte ve bununla ilgili pediatrik olarak oral formlarının ateş üzerine etkinliğini çalışan birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca yine bu ilaçların oral formlarının kronik kullanımıyla ilgili literatürde bazı çalışmalara rastlanmaktadır ancak yetişkin olgularda parasetamol ve ibuprofenin iv formunun incelendiği çalışmalar yetersizdir.

Hay ve arkadaşlarının 6 ay ile 6 yaş arası pediatrik olgularda yaptığı bir çalışmada parasetamol ve ibuprofenin birlikte kullanılması ile tek başına ibuprofen veya tek başına parasetamol ilaçlarının süspansiyon formunun oral yolla kullanımının üzerinde etkinlikleri karşılaştırmıştır (37). Çalışma için ateş ölçüm yöntemi olarak aksillar ölçüm tercih edilmiş, buna göre 37,8ºC-41 ºC derece arasında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 156 hastanın incelendiği çalışmada her gruptan 52 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada kombine parasetamol ve ibuprofen tedavi verilen grubun tek başına parasetamol verilen grup ile 4 saat sonraki etkinliği karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kombine tedavi parasetamole göre üstün bulunmuştur. Aynı karşılaştırma kombine parasetamol ve ibuprofen tedavi ile tek başına ibuprofen arasında da yapılmış ve kombine tedavi grubu değerleri ile ibuprofen değerleri karşılaştırıldığında ateş düşüşünde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada 24 saat gibi uzun dönem sonuçlar da karşılaştırılmış ve kombine tedavi uygulanan grubun değerleri, yalnızca parasetamol uygulanan grubun değerleriyle karşılaştırıldığında kombine tedavinin parasetamole üstünlüğü saptanmıştır. 24 saat sonraki kombine tedavi grubu ile ibuprofen grubunun değerleri karşılaştırıldığında da bu iki grup arasında kombine tedavinin daha üstün olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Sonuç olarak 4 saat sonraki ateş değerleri karşılaştırıldığında

etkinlik gruplarının sıralaması çoktan aza doğru ibuprofen, kombine tedavi, parasetamol olarak sonuçlanmış, 24 saat sonraki değer karşılaştırma sonucu ise kombine tedavinin etkinliğinin daha iyi olduğu ortaya çıkmıştır.

Hay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer bir çalışma da Luo ve arkadaşları yapmış ve buna göre refrakter ateşi olan çocuklarda kombine tedavi (parasetamol + ibuprofen), parasetamol ve ibuprofen tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlardır (38). Sıcaklık ölçüm yöntemi olarak bu çalışmada da aksiller ölçüm kullanılmış ve aksiller sıcaklığı ≥38,5°C olan ve 3 gün ve daha kısa süreli ateş öyküsü olan toplam 474 ateşli çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. 4 saat aralıklar ile çocukların aksiller sıcaklıkları ölçülmüştür. Sonuç olarak toplamda 471 çocuğun veri analizi incelendiğinde kombine ilaç kullanılan, parasetamol kullanılan ve ibuprofen kullanılan olmak üzere üç gruptaki tüm ateşli çocuklarda 24 saatlik tedavi sürecinde vücut sıcaklığının azalmasında anlamlı klinik veya istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Ancak 4. ve 6. saatlere bakıldığında gruplar arasında kombine tedavinin monoterapiye göre daha anlamlı olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır.

Paul ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada çocuklarda 3 farklı tedavi rejiminin antipiretik etkisini araştırmak amaçlanmıştır (39). Bu çalışmada tek başına ibuprofen verilen, parasetamol ile ibuprofen kombinasyonu verilen ve ibuprofenden 3 saat sonra parasetamol verilen hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya 6 ila 84 aylık ateş şikayeti ile gelen çocuklar dahil 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. Çalışmaya dahil edilen çocukların ortalama (SD) yaşı 3,4 (2,2) yıldır 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 ibuprofenin özellikle ilk dakikalarda

etkinliği daha fazla gösterildi. Acil serviste kalış süresini azaltmak amacıyla hızlı antipiretik özelliği istatistiksel olarak parasetamole göre daha anlamlı olan ibuprofenin kullanılabilir olduğu gösterilmiştir.

Literatüre bakıldığında pediatrik olgularda parasetamol ve ibuprofenin tek başına etkinliğinin yanı sıra kombine kullanımı da karşılaştırılmıştır. Ancak yetişkin hastalarda parasetamol ve ibuprofenin antipiretik etkinliğini karşılaştıran çalışmalar çok sınırlıdır. Oncel ve ark. tonsillofarenjit tanısı alan yüksek ateşli hastalarda yaptıkları çalışmada her iki ajanın iv kullanımında 60. dakikada antipiretik etkinliğinin benzer ve güçlü olduğunu saptamışlar. Ancak ibuprofenin antipiretik etkinliğinin daha erken başladığını tespit etmişler (40). Çalışmamızda yüksek ateşi olan ve farklı tıbbi tanıları olan hastalarda her iki ajanın antipiretik etkinliğini karşılaştırdık. Biz de çalışmamızda Oncel ve ark. çalışmasındaki sonuçlara benzer olarak her iki ajanın antipiretik etkinliğinin benzer ve güçlü olduğunu ve iv ibuprofenin antipiretik etkinliğinin daha erken başladığını saptadık.

Kaajal ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında pediatrik ateş yönetiminde en sık kullanılan parasetamol ve ibuprofen ilaçlarının karşılaştırıldığı 1994-2014 yılları arasında yayınlanan 3023 makale analiz edilmiş; bu metaanalize alınma kriteri olarak hastaların 1 ay-12 yaş arasında olması ve ölçülen ateşlerinin 37,5ºC-41ºC arasında ölçülmesi gerekmektedir (41). 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. İncelenen yayınlar arasında 8 makale çalışmaya uygun bulunmuş ve analiz edilmiştir. Çalışmalar incelendiğinde yayınlanan makalelerin altısında ibuprofen'in çocuklarda ateşi azaltmada parasetamolden daha iyi olduğu ancak anlamlı bir farklılığın olmadığını tespit edilmiştir. 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 erişkin hastalarda ibuprofenin 15 ve 30. dakikalarda parasetamole göre ateşi düşürmede etkisinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak 60. dakikada ateş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Khalil ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada ateşli pediyatrik hastalarda tek veya çoklu doz intravenöz ibuprofen ile parasetamol (oral veya fitil) kullanımı arasındaki etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırmak ve plazma ibuprofen konsantrasyonunu değerlendirmek amaçlanmıştır (42). Bu çalışma için toplam 103 hasta çalışmaya alınmış; çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 16 yaş ve altı olması planlanmıştır. Hastanede yatan hastalardan ateşi 38,3℃ olan hastalar seçilmiştir. Hastalara rastgele olarak intravenöz ibuprofen veya parasetamol verilmiştir. İlacın ilk verilişi 0. saat olarak kabul edilmiş 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 değerlendirmede parasetamol ile tek doz IV ibuprofen değerlendirilmiştir. Veriler Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılarak karşılaştırılmıştır ve buna göre intravenöz ibuprofen parasetamole göre 2. saatte ($p = 0,005$) ve 4. saatte ($p= 0,005$) ve 4. saatte ($p<0,001$) sıcaklık düşüşünde daha büyük azalmaya neden olmuştur. 10mg/kg dozdan ibuprofen alan hastalar tedaviden 2 saat ve 4 saat sonra 10 mg/kg parasetamol 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 hastaların uzun süre takibi mümkün olmamıştır. Ancak hastaneye başvuru anındaki ilk ölçülen ateş 0. saat olarak kabul edildiğinde 0. ve 15. dk'lar arası ateş düşüşü arasındaki farkın ibuprofen grubunda istatiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olması uzun süre olarak düşündüğümüz 0-60 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 olacağını düşündürmektedir.

Sjoukes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ibuprofen, parasetamol ve plasebo tedavinin etkisi akut otitis media (AOM)'ya bağlı ağrı için karşılaştırılmıştır (43). Bu çalışma için birçok çalışma merkezinden çalışan raporları alınmıştır. Parasetamol veya NSAII'ların AOM'lu çocuklarda ağrıyı hafifletmek için tek başına veya kombine olarak etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bu çalışmaya dahil edilmiştir ve dahil edilen bu çalışmaların ve çıkarılan verilerin bağımsız olarak metodolojik kalitesi değerlendirilmiştir. Üç çalışma değerlendirmeye alınmış ve toplamda 327 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Birinci çalışmada AOM'li 219 çocuğa parasetamol, ibuprofen ve plasebo olarak ilaçlar verilmiştir. 39°C nin üzerinde ateşi olanlara, incelenen tedavilere ek olarak parasetamol verilmiştir. 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 alınmış. Bu çalışmada da ibuprofen, parasetamol ve ibuprofenparasetamol kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; AOM'li çocuklarda ağrıyı hafifletmede parasetamol veya NSAID'lerin tek başına veya kombine olarak etkinliği hakkında mevcut kanıtlar sınırlı olarajk 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, parasetamole karşı etkinliği anlamlı bulunmamıştır. İbuprofenin rolü hakkında bilgi sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bu çalışmalarda ön plana çıkmış. Biz çalışmamızda erişkin hastalarda ateş kontrolünü ele aldık. Erişkin hastalarda ağrı kontrolü için bu iki ilacın karşılaştırmasına yönelik ek çalışmalar yapılabilir.

Yoon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜSYE kaynaklı ateşi olan çocuklarda ibuprofen ve dexibuprofenin antipiretik etkinliği karşılaştırmıştır (44). Bu çalışmaya 6 ay ile 14 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir. Bu çalışma randomize çift kör, kontrollü faz 3 klinik çalışma olarak tasarlanmış. 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 süspansiyon olarak verilmiştir. Sonuç olarak; Deksibuprofen, 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. Deksibuprofen 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 değiştirmediğini göstermektedir.

Choi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ateş ile başvuran üst solunum yolu enfeksiyonu(ÜSYE) olan çocuklarda oral deksibuprofen ve intravenöz propasetamol arasındaki antipiretik etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirliği karşılaştırılmıştır (45). Çalışmaya dahil edilen hastaların ateş ölçümü için aksiller ölçüm tercih edilmiştir. Aksiller vücut sıcaklığı ≥38,0°C olan ÜSYE ile başvuran 6 aydan 14 yaşına kadar olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışma grubundaki hastalara intravenöz olarak propasetamol verilmiş ve daha sonra oral plasebo ilacı verilmiştir. Kontrol grubundaki hastalara intravenöz olarak propasetamol içermeyen 100 mL %0,9 sodyum klorür çözeltisi verilmiş ve daha sonra oral deksibuprofen verilmiştir. Oral plasebo 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. 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. Plasebo ile parasetamolün karşılaştırıldığı

bu çalışmayı göz önüne alınca bizim çalışmamıza ek olarak IV parasetamol, IV ibuprofen ve placebo karşılaştırması yapılabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Parasetamol ve ibuprofen ateş ve ağrı kontrolünde sık tercih edilen iki ilaç türüdür. Bu iki ilacın özellikle oral formlarının toplumda sık karşılaşılan üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ateşin palyasyonunda birçok hekim tarafından tercih edildiği bilinmekte ve bununla ilgili pediatrik olarak oral formlarının ateş üzerine etkinliğini çalışan birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca yine bu ilaçların oral formlarının kronik kullanımıyla ilgili literatürde bazı çalışmalara rastlanmaktadır ancak yetişkin olgularda parasetamol ve ibuprofenin iv formunun incelendiği çalışmalar yetersizdir.

Çalışmamızda yetişkin hastalar ele alınmış olup ibuprofenin özellikle ilk dakikalarda etkinliğinin daha fazla olduğu gösterildi. Acil serviste kalış süresini azaltmak amacıyla hızlı antipiretik özelliği istatistiksel olarak parasetamole göre daha anlamlı olan ibuprofenin kullanılabilir olduğu gösterilmiştir.

Hastaneye başvuru anındaki ilk ölçülen ateş 0. saat olarak kabul edildiğinde 0. ve 15. dk'lar arası ateş düşüşü arasındaki farkın ibuprofen grubunda istatiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olması, uzun süre olarak düşündüğümüz 0-60 dk arasında iki grupta anlamlı fark tespit edilememiş olması acil servisteki hızlı taburculuk işlemleri açısından bakıldığında ilk tercih ilaç olarak ibuprofen seçilmesinin daha uygun olacağını düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda erişkin hastalarda ateş kontrolünü ele aldık. Erişkin hastalarda ağrı kontrolü için bu iki ilacın karşılaştırmasına yönelik ek çalışmalar yapılabilir. Bu iki ilacın kombine kullanıldığı hastalar çalışmaya dahil edilebilir ayrıca IV parasetamol, IV ibuprofen ve placebo karşılaştırması yapılabilir.

Sonuç olarak acil serviste antipiretik etkinliği nedeniyle sıkça kullanılan iv parasetamolün karaciğer hastalıkları, allerji öyküsü gibi kontrendike olduğu durumlarda ve antipiretik etkinliğinin daha erken başlamasından dolayı iv ibuprofen güvenli bir ajan olarak tercih edilebilir.

7.KAYNAKLAR

1.Uzun KN, Ateşe ve Ateşli Hastaya Yaklaşım. ŞEH Tıp Bülteni 41:4-2007

2. Khorshid L, Eşer İ, Zaybak A,Yapucu Ü: Comparing mercury-inglass, tympanic and disposable thermometers in measuring body temperature in healthy young people. Journal of Clinical Nursing.14:496–500, 2005.

3.Mackowiak PA, Tempearature Regulation and the Pathogenesis of Fever. In Principles and Practices and Infectious Diseases. 6. Baskı Phledelphia Elsevier. 2005:703-718

4.Oksuz E,Yaşar S, Erten R, et al. Comparison of effects of high and low dose paracetamol treatment and toxicity on brain and liver in rats. North Clin Istanb 2020;7(6):541–550

5.Neupert, W. Et al. “Effects of Ibuprofen Enantiomers and Its Coenzyme a Thioester on Human Prostaglandin Endoperoxide Synthases,” British Journal of Pharmacology, 122:487-92, 1997.

6. Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM, van der Worp HB, Meijer RJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ (2001) Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. Stroke 32:1607– 1612

7. Graham GG, Davies MJ, Day RO,Mohamudally A, Scott KF (2013) The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology 21(3):201–32

8. Peacock WF, Breitmeyer JB, Pan C, Smith WB, Royal MA(2011) A randomized study of the efficacy and safety of intravenous acetaminophen compared to oral acetaminophen for the treatment of fever. Acad Emerg Med 18:360–366

9.E. Cenker, M. Serinken, E. Uyanık. Intravenous paracetamol vs ibuprofen in renal colic: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. Urolithiasis DOI 10.1007/s00240-017-0997-7

10. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. Evid Based Child Health. 2014 Sep;9(3):675-729. doi: 10.1002/ebch.1978. Review.

11.Malya RR. Does combination treatment with ibuprofen and acetaminophen improve fever control? Ann Emerg Med. 2013 May;61(5):569-70. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.025. Epub 2013 Mar 20. Review.

12. 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 Sep 2;337:a1302. doi: 10.1136/bmj.a1302. Erratum in: BMJ. 2009;339:b3295.

13. Bierman W. The history of fever therapy in the treatment of disease.Bulletin of the New York Academy of Medicine. 1942; 18(1): 65.

14. Altınkalem Dalkıran Y. Annelerin Ateş ve Ateşli Havale İle İlgili Bilgi Düzeyleri. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul. 2007

15 . Ng DK, Lam JC, Chow KW. Childhood fever revisited. Hong Kong Medical Journal. 2002;8(1): 39-43.

16. Blatteis CM, Sehic E. Fever: how many circulating pyrogens signal the brain? News Physiol Sci 1997; 12: 1 9.

17. Boulant JA. Role of the pre-optic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. Clin Infect Dis 2000;31: S157-61.

18. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and in-duces production of interleukin-1. J Exp Med 1986; 163: 1433 50.

19. Inoue W, Matsumura K, Yamagata K, Takemiya T, Shiraki T, Kobayashi S. Brain-spesific endothelial induc-tion of prostoglandin E2 synthesis enzymes and its temporal relation to fever. Neuroscience Research 2002;44: 51-61.

20. 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.

21. Khorshid L, Eşer İ, Zaybak A, et al. Comparing mercury-inglass, tympanic and disposable thermometers in measuring body temperature in healthy young people. Journal of Clinical Nursing. 14:496–500, 2005

22. Pagane, Joseph MD, Facep. Infrared ear thermometry. Br J Gen Pract. 2004 November 1;54(508): 869.

23. 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.

24. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, et al. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. Clin Pharmacol Ther 1989;46:9-17.

25. Ilkaya F, Yılmaz MZ, Karakuş O. Parasetamol ve Siklooksijenaz Enzim İnhibisyonu. J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S9-S14

26. El-Obeid HA, Al-Badr AA. Acetaminophen. Analytical profiles of drug substances, 1974, 3: 1-109

27. Saeed, S.A., Cuthbert, J., 1977. On the mode of action and biochemical properties of anti-inflammatory drugs-II. Prostaglandins. 13, 565-575

28. Boutaud, O., Aronoff, D.M., Richardson, J.H., et al. 2002. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. P. Natl. Acad. Sci. USA. 99, 7130-7135.

29. Bhattacharya, S.K., Rao, P.J., Das, G.G., 1989. Effect of centrally administered prostaglandin D2 and some prostaglandin synthesis inhibitors on carrageenan-induced paw oedema in rats. J. Pharm. Pharmacol. 41, 569-571.

30. Boardman, P.L., Hart, F.D., 1967. Clinical measurement of the antiinflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis. BMJ. 4, 264-268

31. Halford GM, Lordkipanidze M, Watson SP: 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams. Platelets. 2012;23(6):415-22.

32. Rainsford KD: Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. 2009 Dec;17(6):275-342.

33. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12 th ed. Ankara: Pelikan Yayınları, 2009; 837-870

34. Bushra R, Aslam N: An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. Oman Med J. 2010 Jul;25(3):155-1661.

35. Rao P, Knaus EE: Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. J Pharm Pharm Sci. 2008 Sep 20;11(2):81s-110s.

36. Antonucci R, Zaffanello M, Elisabetta P, Porcella A, Cuzzolin L, Dolores Pilloni M et al. Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy. Impact on the Fetus and Newborn. Current Drug Metabolism, 2012; 13(4): 474-90.

37. Hay AD, CostelloeC, 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.

38. 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.

39. 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.

40. Oncel G, Yilmaz A, Sabirli R, Cimen YK, Ozen M, Seyit M, Turkcuer I, Cimen U. Comparative evaluation of the efficacy of intravenous paracetamol and ibuprofen on the treatment of tonsillopharyngitis with fever: A prospective, randomized controlled, double-blind clinical trial. Turkish Journal of Emergency Medicine. 2021 Oct;21(4):177.

41. 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.

42. 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.

43. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC, Hay AD, Little P, Schilder AG, Damoiseaux RA. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal antiinflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2016;12:CD011534.

44. 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.

45. 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.

8.EKLER