

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof.Dr. Gülten TANYER

864 95

**ÇOCUKLUK YAŞI ÜST SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLARINDA NİMESULİD ve
PARASETAMOLÜN ANTİPİRETİK ve ANTI
ENFLAMATUVAR ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

T 86495

Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi

Dr. A. Selda Tekiner

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
TEZ YAKLAŞIK DEĞERLENDİRME MERKEZİ

ANKARA, 1999

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
ATEŞ.....	4
Ateşin Tarih ve Etnolojisi	5
Ateş Patogenezi	7
Endojen Pirojenlerin Diğer Etkileri	10
HİPERTERMİ	11
ATEŞİN EVRİMSEL YARARLILIĞI.....	13
ATEŞİ YÜKSELTEN DURUMLAR.....	14
ÇOCUKLARDA ATEŞLİ DURUMLARDA YAKLAŞIM.....	16
ATEŞLİ ÇOCUĞUN TAKİP VE TEDAVİSİ.....	20
ANTİPİRETİKLER	22
Santral Antipiretikler	22
Sistemik Antipiretikler	22
PARASETAMOL.....	23
NİMESULİD.....	25
Farmakokinetik Özellikleri.....	26
MATERYAL VE METOD.....	28
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR	53
ÖZET.....	56
KAYNAKLAR	58

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo I. Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri	31
Tablo II. Olgularda Başvuru Sırasındaki Şikayetlerin Dağılımı	32
Tablo III. Fizik Muayene Bulguları (Başvuru Günü).....	34
Tablo IV. Hastaların Başvurdukları Günde Yapılan Fizik Muayene Bulgularına Göre Aldıkları Tanılar	35
Tablo V. Hastaların Başvurudaki ve 1. Saat Sonundaki Ateşlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo VI. Hastaların 2. ve 3. Saat Sonundaki Ateşlerinin Karşılaştırılması .	36
Tablo VII. Hastaların 4. ve 5. Saat Sonundaki Ateşlerinin Karşılaştırılması .	36
Tablo VIII. Olgularda Tedavinin 3. Günündeki Şikayetlerin Dağılımı	39
Tablo IX. Fizik Muayene Bulguları (3. Gün).....	41
Tablo X. Olgularda Tedavinin 5. Günündeki Şikayetlerin Dağılımı	43
Tablo XI. Fizik Muayene Bulguları (5. Gün).....	44
Tablo XII. Her İki Tedavi Grubundaki Olgularda Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Parametrelerinde İzlenen Değişiklikler	47

ÖNSÖZ

Aile hekimliği asistanlığım süresince, hem koordinatörümüz hem de S.B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi olmasından dolayı servislerinde çalışabilme şansını yakalamış olmaktan büyük onur duyduğum sayın Prof.Dr Gülten Tanyer'e en derin saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince servislerinde çalışmaktan gurur duyduğum; S.B. Ankara Hastanesi III. Dahiliye Klinik Şefi emekli sayın Dr. İlhami Güleyman'a, S.B. Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi sayın Doç.Dr. Bülent Gökmen'e, İnönü Üniversitesi Genel Cerrahi ABD Başkanı sayın Prof. Dr. Ertuğrul Ertuş'a, o dönemde İnönü Üniversitesi Psikiyatri ABD Başkanı olan sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yıldız'a şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimiz konusunda içten ve deontolojik yaklaşımları ile desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen S.B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Yardımcısı sayın Doç. Dr. Yıldız Dallar'a şükran borçluyum.

Gerek asistanlık eğitimim, gerekse tezimin hazırlanmasında gösterdiği ilginin yanı sıra tüm sıkıntılı ve sorunlu günlerimizde hep yanımda hissettiğimiz S.B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şef Yardımcısı sayın Dr. Zeynep Şıklar'a teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan büyük zevk duyduğum S.B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları baş asistanları sayın Dr. Ülkü Tıraş'a, sayın Dr. Yıldız Yıldırım'a ve sayın Dr. İnci Arıkan'a teşekkür ederim.

Çalışmış olduğum tüm kliniklerin şef yardımcıları, baş asistanları ve tüm asistan arkadaşlarıma, eşim Dr. Ayhan Tekiner'e, kızım Gizem'e ve tüm yakın çevreme teşekkür ederim.

Dr. A. Selda Tekiner

Ankara, 1999

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklara ilişkin acil doktora başvuruların belli başlı nedeni ateştir. (1) Enfeksiyöz hastalıkların en yaygın işareti olan ateş, altta yatan hastalığın gidişini gösteren "yararlı" bir semptom olabileceğinden, terapötik yaklaşım öncelikle hastalığın kendisine tanı konmasına odaklanmalıdır. (2,3) Pediyatrik hastaların tedavisinde akut üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) tartışmasız en sık rastlanan sorunlardan biridir. Havayı kirleten etkenlere gittikçe daha fazla maruz kalma, mevsimsel ve bireysel duyarlılıkla birlikte çocuklarda respiratuvar semptomların gelişmesine katkı sağlayan faktörlerdir. (4-6) Hastaların çoğunda birlikte görülen ateş viral kaynaklı ve kısa sürelidir. (3-5 gün) Beş günden fazla uzamış ateş çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonlara bağlıdır. Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı enflamasyon semptomlarının tedavisinde, genellikle nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmaktadır. (7) Yüksek ateşin nadir de olsa sebep olduğu febril konvülsiyon ve majör hipertermi (40°C'nin üstündeki ateş) gibi olası komplikasyonları azaltmak da tedavi açısından önemlidir. Hastanın ateşinin düşürülmesi, hem çocuğun huzursuzluğunu, hem de ebeveynin kaygısını azaltabileceğinden, yalnızca ateşi tedavi etmek bile değerli olabilir. (2)

Ateşin tedavisinde aşırı ısınmayı ve aşırı giyinmeyi azaltmak veya ılık kompres anlamlı olabilir. (2) Pediyatrik ateşin medikal tedavisinde düşük dozlarda hızlı etkinlik gösteren ve iyi tolere edilebilen antipiretiklere gereksinim vardır. ÜSYE'li çocukların semptomatik tedavisinde, alışlagelmiş ajanlar aspirin, parasetamol ve pirazolondur. (8) Bu ajanlar etkilerini, ÜSYE'ye çoğunlukla eşlik eden ağrı, kızarıklık, ödem ve ateşten sorumlu olan ağrı reseptörlerinin sensitivitesini; kapiller geçirgenlik ve lökosit göçünü artıran prostoglandinlerin (PG) sentezini inhibe ederek gösterirler. PG düzeylerinde düşüş terapötik etkinliğe ve gastrointestinal bozukluk gibi yan etkilere yol açar. (4)

Küçük çocuklarda tekrarlayan aspirin dozları metabolik asidozla birlikte toksisiteye yol açabilir. (9) Antitrombotik etkisi güçlü olduğundan kanama zamanını uzatabilir. Ayrıca yapısal olarak sıvı preparatının hazırlanmasına uygun değildir. Daha büyük çocuklarda, henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen, salisilat alımı ile Reye sendromu (yağlı karaciğer dejenerasyonunun eşlik ettiği akut ensefalit) arasında bir ilişki olduğu konusunda bir görüş vardır. (2,9)

Pirazolunun ise analjezik ve antipiretik etkisi fazla olmayıp daha çok antiinflamatuar olarak kullanılır. Su-tuz retansiyonunu artırıp ödeme neden olur. Hematopoetik sistem üzerine toksik etkisi vardır. Aplastik anemi, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni yapabilir. Anafilaktik şoka da yol açabildiği bildirilmiştir. (10)

Parasetamol ise daha çok analjezik ve antipiretik olarak kullanılırken, antiinflamatuar etkinliği oldukça düşüktür. Parasetamolün çok geniş bir terapötik marja sahip olması, çocuklara çekinmeden uygulanabileceği anlamına gelmez. Çocuklukta çok nadir olmasına rağmen, adolesan ve yetişkinlerde hepatik yetmezlikle sonuçlanan parasetamol zehirlenmesi olguları bildirilmiştir. (9)

Bu nedenlerden dolayı çocuklarda güvenli ve uygun analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar kullanımına ilişkin araştırmalar sürdürülmektedir. (10)

Nimesulid belirgin antiinflamatuar, antipiretik ve analjezik özellikleri olan bir metan sulfonilittir. (11-13) Nimesulid birçok in vitro ve in vivo laboratuvar çalışmalarında araştırılmıştır. Elde edilen veriler, ilacın enflamatuar sürecin farklı basamaklarında etki ettiğini göstermektedir.

Bu çalışmada, nimesulid %1'lik oral süspansiyon, üst solunum yolunun ağrılı enflamatuar hastalıklarından farenjit, tonsilit, sinüzit ve otit ile birlikte ateşin eşlik ettiği durumlarda, 5 mg/kg/gün dozunda olmak üzere çocuk

hastalarda oral yoldan verilmiş ve ilk dozdan sonraki ateş düşürme hızı, parasetamolünki ile karşılaştırılmıştır.

Bunun yanı sıra, üst solunum yolunda febril enflamatuvar bir hastalığı olan çocuklarda, nimesulidin yararlılığı ve tolere edilebilirliği de değerlendirilmiştir.



GENEL BİLGİLER

ATEŞ

Ateş (febris, pyrexia), hipotalamik ısı düzenleme merkezinin sabit noktasının yükselmesi ile oluşan vücut ısısı artışıdır. Hipotalamik termoregülatör merkez, periferden gelen soğuk ve sıcak nöronal reseptör sinyallerini dengeleyerek vücut ısısını kontrol altında tutar. Bir diğer regülatör faktör de, hipotalamusta sirküle olan kan ısısıdır. Bu sinyallerin dengede olması ile normal vücut iç ısısı 37°C (98.6°F) de tutulur. Vücut ısısında 1-1,5°C'lik değişimler normal kabul edilir. (14) Aksiller ısı, vücut iç ısısından 1°C daha düşük olabilir. Bu durum kısmen cilt vazokonstrüksiyonuna bağlıdır. Oral ısı da hızlı respirasyona bağlı olarak yanlılıkla azalmış bulunabilir. Bu yüzden rektal ısı ölçümü daha güvenilirdir. (15)

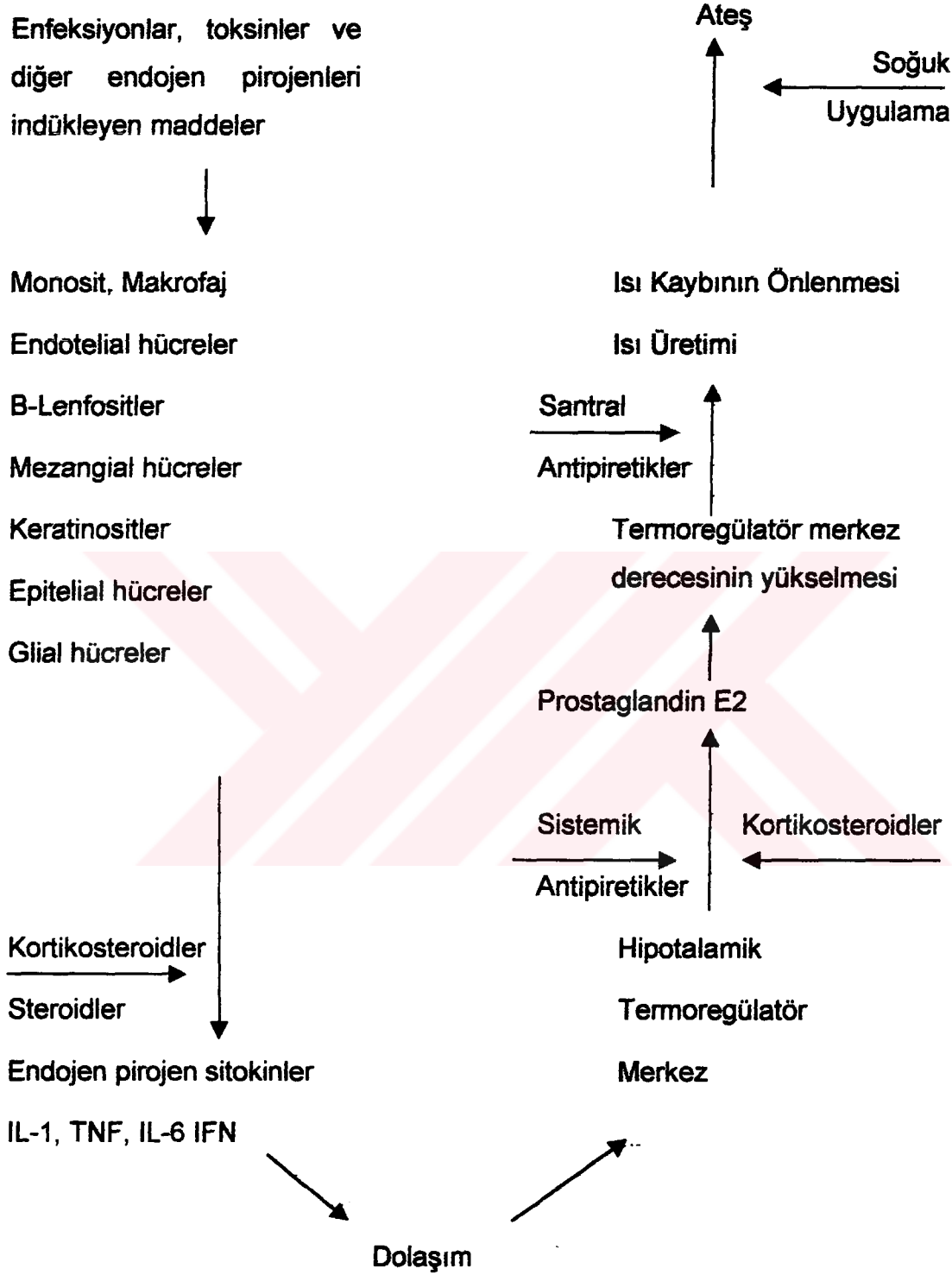
Vücut ısısı sirkadiyen bir ritm izler. Bu ritmik özellik yaşamın ilk iki yılından sonra ortaya çıkmaya başlar. Sabahın erken saatlerinde vücut ısısı düşüktür, en yüksek düzeye ise; 16⁰⁰-18⁰⁰ civarında ulaşır. Ateşli dönemlerde de sabah saatlerindeki düşüklük ile akşam saatlerindeki yükseklik devam eder. (16)

Isı üretici ve ısı koruyucu mekanizmalar ile ısı kaybı dengede tutulur. Isı üretimi, hücre metabolizmasının artması, kas aktivitesi, titreme ile sağlanır. (14) Vücut sıcaklığında bir artış gerektiği zaman titreme büyük miktarda ısı üretir. Isı korunması vazokonstrüksiyon, sıcağa yönelme ile sağlanır. Dış ortama ısı kaybını azaltmak için çevresel damarlar büzülür. Bu sırada insan üşüdüğünü hissederek, bu yüzden ısı koruyucu davranışlara yönelir. Örneğin, üzerine bir battaniye örter. Dış ortama zorunlu ısı kaybı deri yoluyla, solunum ve ter aracılığıyla su buharlaşması ile olur. Vücudun soğuması gerekince, ısı kaybı artırılır. Deri kapillerinde genişleme, deri sıcaklığını geçici olarak yükseltir, ancak sonuçta deriden daha soğuk olan dış ortama ısı kaybının artması ile vücut ısısı düşer. Terleme, buharlaşma yolu ile ısı kaybını artırır. Aynı zamanda insan kendini fazla sıcak hissettiği için üzerinden battaniyeleri atar ve ısı kaybını kolaylaştırır. (16, 17).

Ateşin Tarih ve Etnolojisi

Ateş, hastalıkların bilinen en yaygın ve belki de en eski işaretidir. Günümüzden 2500 yıl önce yazılmış olan Akadça çivi yazılarında ateş ve bulaşıcı hastalıklar için kullanılan sözcük ("UMMU") ve işaret aynıdır. Eski Yunanlılar evreni oluşturduğunu kabul ettikleri dört temel maddenin (ateş, hava, su, toprak) insan vücudunun da temeli olduğuna inanırlar, hastalıkların bunları etkilediği, vücut sıvılarının dengesizliğine bağlı olduğuna inanırlardı. Hastalıkların tedavisinde bozulmuş olan bu dengenin yeniden sağlanması şeklindeki görüş Orta Doğu ve Avrupa'da yüzyıllar boyunca etkili olmuştur.

Ateş konusunda bilimsel çalışmalar da yüzyıl kadar önce başlamıştır. (16, 18) Von Liebermeister (1875) ateş sırasında vücut ısı ayarının daha yüksek bir düzeye göre ayarlandığını belirtmiş; William Welch (1888) vücut ısı ayarının merkez sinir sistemindeki subkortikal merkezlerden yapıldığını ve bakterilerin lökositlerden vücut ısısının yükselmesine neden olan bazı enzimlerin salınmasına neden olduğu belirterek, bu konudaki modern görüşün temelini atmıştır. (16)



Şekil I: Ateş patogenezi ve antipiretiklerin yeri

Ateş Patogenezi

Ateş, hipotalamustaki ısı düzenleme merkezinin sabit noktasının yükselmesi ile oluşan vücut ısısı artışıdır. Ateş, genellikle enfeksiyona ya da enflamasyona karşı bir yanıttır. Ateş, bir çok yabancı maddenin tetiği çekmesi sonucu gelişmektedir. (14, 17, 18) (Şekil 1)

Ateşin oluşumuna neden olan pirojenler, eksojen ve endojen pirojenler olarak iki ana gruba ayrılırlar. Endojen pirojenler vücut tarafından yapılan hormonlardır. Eksojen pirojenler, Gr(-) ve Gr(+) bakterilerden, virüslerden, funguslardan, mikrobik olmayan antijenlerden, steroidlerden ve diğer farmakolojik ajanlardan oluşurlar. Bakteriel endotoksin ya da bakteriel pirojen, Gr(-) bakterilerin hücre duvarının lipopolisakkarit komponentidir. Pirojenisiteyi oluşturan lipid A kısmıdır. Endotoksin, deneysel çalışmalarda, febril yanıt mekanizmasını belirlemede en çok kullanılan pirojendir. (17) Endotoksin, tifo aşısı şeklinde ya da diğer gram negatif basillerin ürünleri olarak enjekte edilirse tavşanlarda ve insanlarda bir yanıt oluşturur. Tavşanlarda yaklaşık 30, insanlarda da 60-90 dakikalık bir latent periyottan sonra periferel vazokonstrüksiyon oluşur, oksijen tüketimi artar ve iç ısısı da yükselir. (19)

Eksojen pirojenler, retikulo-endotelial sistem (RES) hücrelerini stimüle ederek, endojen pirojenlerin (EP) sentezine ve salınımına yol açarlar. EP ilk olarak Bennett ve Beeson (1953) tarafından tanımlanmıştır ve moleküler ağırlığı yaklaşık 15.000 dalton olan bir protein olduğu belirtilmiştir. (Murphy ve arkadaşları 1974; Dinarello ve Wolff 1977). (17) Memelilerde, sürüngenlerde ve hem suda hem de karada yaşayan hayvanlarda oluşturulduğu gösterilmiştir. 30 ng (30×10^{-9} gr) miktarı ile 1°C ateş yükselmesine neden olabilir. Farklı cinslerden üretilen EP birbirinin aynı değildir, fakat bir cinsteki EP diğer cinslerde de sıklıkla ateş meydana getirebilir. Yani türe özgü bir nitelik taşımazlar, antijeniktirler. Endojen pirojenler hızla kan yolu ile böbreklerden atılırlar. (20)

EP, kan granülositleri, monositleri ve eosinofilleri, alveoler makrofajlar, peritoneal eksüda makrofajları, splenik sinüzoidal hücreler ve hepatik Kupffer hücreleri tarafından üretilmektedir. EP aktivitesi tam olarak anlaşılammışsa da, preoptik bölgede ve anterior hipotalamusta, sırayla ateşe neden olan olayları kontrol ettiği gösterilmiştir. (17)

Sonuçta, etyolojiden bağımsız olarak, ateş oluşma mekanizması endojen pirojenlerin üretimiyle ilgilidir. (14) Endojen pirojenler daha sonra arter kanıyla anterior hipotalamusa ulaşarak prostaglandin (PG) E₂ ye metabolize olan araşidonik asidi serbestleştirir ve hipotalamik termostatın yükselmesine sebep olur. (14)

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla EP'nin bir sitokin olan interlökin 1 (IL-1) olduğu ileri sürülmüştür. IL-1'in alfa ve beta şekilleri olup, çeşitli immün ve nonimmün cevaplarda etkisi vardır. Ancak IL-1 ile EP'nin aynı olduğu konusunda şüpheler vardır. Çünkü hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda endotoksin ve diğer eksojen pirojenlerin, IL-1 artışına pek neden olmadıkları gösterilmiştir. Bazen IL-1 düzeyi düşük olsa bile ateş gelişmektedir. Bununla birlikte sıçanlara IL-1 beta'ya karşı yapılmış antiserum verilmesinin, endotoksine bağlı ateşi %100 önlediği gösterilmiştir. Bu gözleme dayanılarak IL-1 beta'nın ateş cevabında önemli olduğu, fakat dolaşan EP olmadığı ileri sürülmüştür. (16)

Diğer sitokinlerin de [interlökin (IL)ler IL-1 alfa ve IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8; tümör nekrozis faktör (TNF)ler, TNF-alfa, TNF-beta (lenfotoksin); makrofaj inhibitör protein -1, interferonlar, koloni stimulan faktörler] ateşe neden oldukları gösterilmiştir. Bunlar arasında özellikle IL-6'nın ateşle ilişkili olduğu sanılmaktadır. TNF'nin de EP olduğu ileri sürülmüşse de, TNF alfa'nın ateşi düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak bu sitokinlerin hepsinin EP oldukları düşünülmemelidir. Çünkü bir sitokin artması, diğer sitokinlerin de salınmasına neden olmaktadır. Ayrıca ateşin yükselmesi için yalnız dolaşan EP'nin gerekli olmadığı sanılmaktadır. Çünkü yukarıda belirtilen sitokinlerin çoğu santral sinir sistemi hücrelerinde bulunduğundan, termoregülatör ayarın

değişmesinde çeşitli sitokinlerin değişik kombinasyonlarda etkili oldukları sanılmaktadır. Endojen pirojenlerin, ısı-ayarlıma merkezi üzerinde nasıl etkili oldukları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, ateşli bir kişinin plazması, başka bir insana verildiğinde ateşe neden olmamaktadır. Bu olay ya ateşin yükseldiği dönemde yeterli yoğunlukta EP olmamasına, ya da endojen pirojenlerin arttıkları zamanla, ateşin yükseldiği zamanın farklı olmasına bağlıdır. (16)

Endojen pirojenler, hipotalamik ısı-ayarlıma merkezleri üzerinde bazı "aracılarla" etkili olmaktadır. Bunlardan en önemlisi prostaglandin (PG)lerdir. EP'ler beyin-omurilik sıvısında (BOS) PGE₁ artışına neden olurlar. Hayvanlarda hipotalamusa PGE₁ enjeksiyonu da ateşe yol açmaktadır. Antipiretiklerin çoğunun da PG yapımına engel oldukları bilinmektedir. Ancak PG'ler konusunda bunlara ters düşen bulgular da vardır. EP'ler doğrudan ventrikül içine verildiklerinde ateş yükselmesine karşılık, BOS'ta PGE₁ artışı olmamaktadır. Ayrıca bazı prostaglandin antagonistleri (SC 19229, ND 546), PGE₁'e bağlı ateşi önlerken, EP'lere bağlı ateşi önleyememektedir. Tavşanlarda salisilatların PGE₁ yapımını önlese bile, bazen ateşi önleyemediği gösterilmiştir. Bir protein sentez inhibitörü olan sikloheksimidin intravenöz verilmesi de tavşanlarda, BOS'da PGE₁ ve CAMP artışına sebep olmasına karşılık ateşi önlememektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda EP'lerin daha çok hipotalamustaki PGE₂ düzeyini arttırarak etkili oldukları gösterilmiştir. PG'lerin yapımında kullanılan araşidonik asidin diğer metabolik ürünleri de ateşe neden olabilir. Çünkü intraventriküler araşidonik asit verilenlerde ortaya çıkan ateş, PG antagonistleri ile önlenememektedir.

Endojen pirojenlerin etkili oldukları diğer araçlar, cAMP ve monoaminlerdir. Hayvanlarda intraserebral cAMP enjeksiyonu birden ateş yükselmesine neden olmaktadır. Endotoksin, EP ve PGE₁ enjekte edilmesi BOS'ta cAMP artışına yol açar. cAMP'nin yıkımını azaltan teofilin ateşi arttırırken, noradrenalin azaltır. Tavşanlarda ise bunu tamamen tersi bir yanıt görülür. (16)

1900'lü yılların başlarında Ca^{++} ve Na^+ gibi katyonların infüzyonunun vücut ısısını etkiledikleri gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili olarak Feldberg ve arkadaşları 1970'lerde anestezi uygulanmaksızın kedilerin serebral ventriküllerinden izotonik sodyum klorür perfüzyonu sağlamışlar ve ateş meydana geldiğini göstermişlerdir. Bu perfüzyona normal fizyolojik konsantrasyonlarda kalsiyum eklendiğinde vücut ısısı artışı bloke edilmektedir. Genelde, hipotalamik termoregülasyon bölgesinde, Na^+/Ca^{++} oranı, Na^+ lehine arttığında vücut ısısının da arttığı, bu oranın azalmasının ise, vücut ısısının da düşmesine sebep olduğu bilinmektedir.

Ateş hakkındaki çalışmalar, özellikle nöroimmün etkileşimler ve hastalığa konakçının verdiği yanıtların anlaşılmasında yardımcı olacaktır. Açıktır ki, sitokinler lokal olarak hasarlı doku ya da dokular üzerinde etkilerini gösterirler, SSS üzerinde afferent sinyal olarak görev yaparlar ve beyin aracılığı ile SSS'nin hastalığa karşı verdiği yanıtları modifiye ve kontrol ederler. Ateş ve ateşle ilgili yanıtların anlaşılmasındaki gelişmeler, spesifik teknik ve araçların kullanılabilmesine bağlı olacaktır. (16)

Endojen Projenlerin Diğer Etkileri

Ateş oluşturmanın yanı sıra, EP konakçıda başka etkilere de yol açar. Konakçı bir mikroorganizmaya maruz kaldığında, akut faz cevabının gelişmesinde önemli rol oynuyor gibi görünmektedir.

EP enjeksiyonu nötrofiliye ve plazma proteinlerinde değişikliklere yol açar. EP, ayrıca demir ve çinko gibi metallerden plazma konsantrasyonlarında düşmeye neden olurken, bakır konsantrasyonunda yükselmeye yol açar. EP, yalnızca plazma demir yüzeyinde düşmeye neden olmaz, bunun yanı sıra, nötrofil laktoferrininin salınmasına yol açar. EP tarafından vücut ısısının arttırılmasıyla birlikte, demir konsantrasyonundaki azalma, konakçıya büyük yarar sağlarken, mikroorganizma için zararlı bir durum söz konusudur. Çünkü bir çok mikroorganizma, üremek için demire gereksinim duyar, plazma demir düzeyindeki düşme ise mikroorganizmanın çoğalmasını engellemektedir. (19)

HİPERTERMİ

Hipertermi sırasında vücut içi ısı termoregülatör ayar noktasının üzerindedir ve kişi, vücut ısısını azaltmak için hem fizyolojik mekanizmalarını hem de davranış özelliklerini kullanır. Bu durum egzersiz (özellikle sıcak ortamda yapıldığında) ya da sauna sonunda görülebilir. (22) Hipotalamus ısı ayarı normal ısı sınırları içinde iken vücut ısısında artış mevcuttur. Hipertermide ısı düzenleme mekanizmaları yetersizdir. Artan ısı üretimi ya da azalmış ısı kaybı homeostatik mekanizmalara üstün gelirse hipotalamustaki normal ısı ayarına rağmen vücut ısısı denetimsiz artacaktır. Genel bir kural olarak, 41°C'yi aşan vücut sıcaklığı nadiren fizyolojik mekanizmalar aracılığı ile olup, hipertermi düşündürmelidir. Hipertermi nedenleri şu şekilde sıralanabilir: (21)

Aşırı Isı Yapımı Sonucu

- Egzersize bağlı hipertermi
- Malign hipertermi (Anestetiklere karşı kalıtsal bir reaksiyon olarak)
- Nöroleptik malign sendrom (Phenothiazine'lere bir yanıt olarak)
- Tirotoksikoz
- Feokromasitoma
- Salisilat entoksikasyonu
- İlaç alışkanlığı (Kokain, amfetamin)
- Delirium tremens
- Status epilepticus
- Tetanoz

Isı Yayımlarının Azalması

- Sıcak çarpması
- Dehidratasyon

- Otonomik disfonksiyon
- Antikolinerjikler
- Nöroleptikler

Hipotalamik Disfonksiyon

- Nöroleptikler
- Serebrovasküler olaylar
- Ensefalitler
- Granülatöz enfeksiyonlar
- Travma



ATEŞİN EVRİMSEL YARARLILIĞI

Ateş, omurgalıların enfeksiyonlara karşı vücut ısılarını arttırarak verdikleri genel bir yanıttır. Örneğin kertenkeleler bir enfeksiyon hastalığı sırasında sıcak yerlere giderek, vücut ısılarını arttırmaya çalışırlar. (19) Hayvanların sıcak yerlere gitmeleri ya da antipiretik verilerek vücut ısılarının yükselmesi önlenirse, enfeksiyondan ölüm oranı artmaktadır. Buna benzer deneyler diğer sürüngenler ve balıklarda da yapılmıştır. Tavşanlarda bir enfeksiyon sırasında 2,25°C'lik vücut ısı artışının ölüm oranını azalttığı, buna karşılık daha fazla ısı artışının ölüm oranını arttırdığı gösterilmiştir. (16)

Bakteriyel ve viral olarak enfekte hayvanlarla yapılan çalışmalar orta derecede yükselmiş ateşin survey oranını arttırdığını göstermiştir. (19) Ateş nötrofil migrasyonunu, nötrofillerin yaptığı antibakteriyel maddelerin yapımını, interferon yapımını ve (antiviral ve antitümör) aktivitesini ve T-lenfositlerin proliferasyonunu artırır.

Enfeksiyon hastalıklarında vücut ısısının yükselmesinin immün sistemle doğrudan ilişkisi olmayan yararları da vardır. Örneğin; her mikroorganizmanın en iyi şekilde çoğalabileceği "optimum" bir çevre ısı vardır. Örneğin B. antrasis vücut ısıları yüksek olan kuşlarda yaşayamamaktadır. İnsanda oldukça letal seyirli pnömoniye neden olan pnömokok tip III'e karşı tavşanların daha dirençli olması, vücut ısılarının 2°C kadar daha yüksek olmasına ve ateş yanıtı sırasında vücut ısısının 43-44°C'ye kadar yükselmesine bağlanabilir. (16)

Enfeksiyon sırasında artan vücut ısı, daha önce de bahsedildiği gibi, bakterilerin serbest demir gereksinimlerini artırır. Ateşli dönemde plazma demir düzeyinde azalma ise, enfeksiyon sırasında görülen çok önemli bir değişikliktir.

Enfeksiyonlarda yararlı etkisi olduğunun gösterilmesine rağmen, ateş çoğu kez zararlı bir olgu imiş gibi değerlendirilmektedir. Bunun nedeni ise, muhtemelen ateşle ağrının birlikte olmasıdır. Ancak ateşin kendisinin doğrudan ağrıya neden olduğu gösterilmemiştir.

ATEŞİ YÜKSELTEN DURUMLAR

- Enfeksiyonlar
- Şiddetli fizik egzersizler
- Drog ateşi (Kafein, kokain, adrenalin, penisilin, iodürler, tiurosil, barbitüratlar, izoniyazid, sulfamidler, sefalosporinler, rifampisin, paraaminosalisilik asit ...)
- Pirojenik ateş (Serum, kan nakli, yanıklar)
- Hemolitik krizler
- Kapalı boşluklara kanama
- Aşırı duyarlık reaksiyonları
- Hormonal (Tireotoksikoz)
- Etyolojisi belli olmayan hastalıklar (Familyal Akdeniz Ateşi, Whipple Hastalığı, Sarkoidoz, Temporal arteritis)
- Metabolik olaylar (Gut, porfiria ...)
- Çocuklarda dehidratasyon
- Termoregülasyon merkezinin bozulması (Sıcak çarpması, tümör, kanama, travma ...)
- Otoimmün hastalıklar (Akut romatizmal ateş, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, poliarteritis nodoza)
- Malign hipertermi (Anestezi ateşi)
- Vasküler olaylar (Myokardiyal, pulmoner, serebral infarktüsler, tromboflebit)

- Ağır jeneralize iktiyozis
- Regional enterit
- Simülasyon
- Sebebi bilinmeyen ateş

Her ne kadar sfiliz, gonore gibi bazı enfeksiyon hastalıkları ateşli seyretmeseler bile, ateş yine de enfeksiyon hastalıklarının temel karakteristik bulgusunu oluşturur ve gerektiğinde enfeksiyon dışı nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ateşli bir hastada tanıya giderken hastanın ateşinin enfeksiyon nedenine bağlı olup olmadığının araştırılması önemlidir. Ateş, enfeksiyona bağlı ise, bu enfeksiyonun kaynağının bulunması da önemlidir. (20)



ÇOCUKLARDA ATEŞLİ DURUMLARDA YAKLAŞIM

Birçok hastalığın önemli semptomlarından biri olan ateş, özellikle çocuklarda, acil polikliniklere veya hekimlere gitmeyi gerektiren en sık şikayettir. (22) Özellikle "febril konvülsiyon" gelişimine karşı çocukların yüksek vücut ısalarına hassas oldukları bir gerçektir. Yetişkinlere kıyasla küçük çocuklarda ateşin neden daha fazla yükselmeye meyilli olduğunun cevabı henüz bulunamamıştır. Çok küçük çocukların patojenik organizmalara karşı daha hassas oldukları yüksek ateş gelişmesinde bir faktör olabilir. (23)

Ateşli bebekler de ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için yüksek risk altındadırlar. Yeni doğanlar 90. güne doğru olgunlaşmakta ve risk azalmaktadır. Bu azalan riskin immün sistemin olgunlaşması ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Wasserman hayatın ilk ayındaki ateşli yeni doğanlarda bakteriyemi ve bakteriyel menenjit insidansını %3.2 bulmuştur. Wasserman'ın araştırmasında bakteriyemi 2 haftadan daha küçük çocuklarda %4.8'dir. Craine ve arkadaşları da bu oranı %8.7, hayatın 2. ve 3. ayında bakteriyemi ve bakteriyel menenjit insidansını da %0.5-3 bulmuştur. (22)

Çocuklarda görülen ateşli hastalıkların çoğu şu şekilde sınıflandırılabilir. (14)

1. Tanıya klinik durum ve fizik muayene ile gidilebilen yönlendirici belirti ve semptomların eşlik ettiği kısa süreli ateş.

2. Yönlendirici belirtiler olmaksızın genellikle üç yaşın altındaki çocuklarda oluşan, öykü ve fizik muayene ile nedeni saptanamayan fakat laboratuvar çalışmaları ile bir tanı düşünülebilen ateş.

3. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA); çocukta öykü, fizik muayene, rutin laboratuvar incelemelerine rağmen etyolojisi bulunamayan, 14 günden fazla süren ateş. Büyük çocukta ve erişkinlerde üç haftadan uzun süren ve hastanedeki yedi gün süren araştırmalara karşı tanı konamayan, 38°C üzerinde seyreden ateş genellikle NBA olarak tanımlanır.

Çocuklarda ateşin seyri, hastalığın doğasına ve yaşa göre farklılık gösterebilir. Yeni doğanda enfeksiyöz ajanlara yanıt olarak orta derecede ateş olur ya da afebril olarak kalır. Bu yanıt kısmen yeni doğanın özellikle prematürelere termoregülatör yeteneğinin az olmasına bağlı olabilir. Bir aylıktan küçük bebek, toplumdan geçen patojenlere maruz kalabilirse de, geç başlangıçlı bakteriyel hastalıklara da açıktır. Ateş, tek ve en erken semptom olabilir. Bazen az miktarda başka belirtiler de bulunabilir. Üç aylıktan küçük bebeklerdeki ateş ve sepsis şüphesindeki bulguların değerlendirilmesi güçtür, çünkü bu yaş grubunda neonatal, nazokomiyal ve toplumdan kazanılmış enfeksiyonlara maruziyet çok yaygındır, ayrıca hastalıklı görünüm non-bakteriyel sebeplerden de kaynaklanıyor olabilir. Bu bebeklerin %7'inde enfeksiyöz ajan belirlenebilmiştir; geri kalan grupta ise ateşin kendi kendine sınırlanabilen nonspesifik viral bir enfeksiyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Üç aylıktan küçük ateşli bebeklerin %10-15'inde ciddi bakteriyel hastalıklar mevcuttur. Bu enfeksiyonlar piyogenik menenjit, üriner sistem enfeksiyonları, gastroenterit, fasiyal sellülit, osteomyelit ve septik artrit gibi ciddi durumlardır. (14) Wasserman, hayatın ilk ayındaki ateşli bebeklerde bakteriyemi ve bakteriyel menenjit insidansını %3.2 bulmuştur. Bu diğer araştırmalarda da %3 ile %15 arasındadır. Wasserman'ın araştırmasında, bakteriyemi iki haftadan daha küçük bebeklerde %4.8'dir. Craine ve arkadaşlarının raporunda ise %8.7'dir. Hayatın iki ile üç ayında bakteriyemi ve bakteriyel menenjit %0.5-3'tür. (22)

Pyelonefrit, sünnetsiz erkek bebeklerde, üriner sistem anomalili bebeklerde ve küçük kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Bu çocuklarda sürekli piyüri mevcuttur. Bu yaş grubundaki diğer potansiyel bakteriyel hastalıklar "otitis media, pnömoni, omfalit ve mastit" olarak sıralanabilir. (14)

Üç aylıktan küçük bebeklerdeki enfeksiyonların %40 ile %60'ından viral patojenler sorumludur. Bakteriyel hastalıkların tersine viral hastalıklar mevsimsel bir farklılık gösterirler. Respiratuvar sinsitial virüs ve influenza A enfeksiyonları kış aylarında daha sık görülürken enterovirüs hastalıkları (özellikle aseptik menenjit) yaz ve sonbahar aylarında daha yaygındır. (14)

Üç aylıktan küçük ateşli hastaya yaklaşımda dikkatli bir öykü ve fizik muayene; otitis media, gastroenterit, selülit ve iskelet enfeksiyonlarını belirlemek açısından önemlidir. Bebeğin aktivitesi, cevapsızlığı veya iritabilitesi dikkatle değerlendirilmelidir, uyuma ve beslenme davranışları iyice öğrenilmelidir. Ciddi bakteriyel hastalık riskinin düşük olduğu bebeklerin yüzde 65'inde fizik muayene ile birlikte çeşitli laboratuvar testleri de normal çıkar. Ancak yine de, bu grupta sayılan ve bakteriyel enfeksiyonlar açısından düşük riskli bulunan ateşli bebekler, ateşsiz bebeklere göre biraz daha fazla risk altındadırlar. (14)

Üç aylıktan küçük ateşli ya da hasta görünümlü bebek zaman geçirmeden hospitalize edilmeli; kan, idrar ve serebrospinal sıvı kültürleri alındıktan sonra hemen intravenöz antibiyotik tedavisine geçilmelidir. (14)

Üç ay ile 24 ay arasındaki çocuklarda ise gizli bakteriyemi için risk faktörleri, vücut ısısının 39.4°C veya daha yüksek olması ve beyaz küre sayımının 15.900 / mm³'den daha fazla olmasıdır. Beyaz küre sayımı normal veya normalden düşük bulunan ateşli hastalar da yüksek risk grubunda bulunabilirler. İdrar incelemesi ve idrar kültürü spesifik tanıya götürülebilir. İdrar yaymasında piyüri olmasa bile kültür yapılmalıdır. Diaresi olan hastalarda gaitada beşten fazla polimorfonükleer lökosit bakteriyel enfeksiyon lehine alınmalıdır. Solunum problemi olan hastalarda akciğer grafisi çektilmelidir. Ateş nedeni açıklanamamış ise lomber ponksiyon yapılmalıdır. (22)

Ateşli çocuğun fizik muayenesine henüz öykü alınırken başlanmalı ve sistemik olmalıdır. Vital bulgular dikkatle değerlendirilmelidir. Ateş ya da yaşla uyumsuz taşikardi ve takipne çocuğu risk grubuna sokar.

Klinik ve laboratuvar olarak ciddi enfeksiyonları gösteren yüksek risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş: Çocuğun bir aydan küçük olması.

2. Vücut ısısı: Üç aydan küçük bebeklerde 39°C-40°C'den, büyük çocuklarda 41.1°C'den yüksek olması. Küçük bebeklerde normalden düşük ateş de ciddi enfeksiyon belirtisi olabilir.

3. Klinik görünüm: Uykuya meyil, irritabilite, cevapsızlık olması.

4. Önceki tıbbi öykü: Prematürelilik, orak hücre anemisi, immün yetmezlik, kötü beslenme vb. Antipiretik ile düşürülen ateşten sonra klinik durumdaki düzelme, ciddi enfeksiyon varlığını ekarte ettirmez. Ancak antipiretikten sonra klinik durumda düzelme yok ise, büyük olasılıkla ciddi enfeksiyon varlığı düşünülmelidir.

5. Laboratuvar bulguları: Özellikle üç ayın altındaki bebeklerde çok önemlidir.

Beyaz küre sayısının 15.000 / mm³'den fazla olması

Parçalı nötrofil sayımının 10.000 / mm³'den fazla olması

Bant hücre sayımının 500 / mm³'den fazla olması

Eritrosit sedimentasyon hızının 30 mm/saat'den yüksek olması.

C-reaktif proteinin litrede 20 mg'ın üstünde bulunması enfeksiyon varlığının işareti olarak kabul edilmelidir. (22)

ATEŞLİ ÇOCUĞUN TAKİP VE TEDAVİSİ

1. Altı-sekiz haftadan daha küçük bir hastada ateş saptandığında sepsis için tam inceleme yapılmalıdır. Hastaya tam kan sayımı, idrar analizi, akciğer grafisi, lomber ponksiyon tetkikleri yapılmalı; kan, boğaz, idrar ve serebrospinal sıvı kültürleri alınarak hastaneye yatırılmalıdır. Kültür sonuçları çıkıncaya kadar, tetkik sonuçları normal olsa bile ampirik olarak intravenöz antibiyotik uygulanmalıdır.

2. Altı-sekiz hafta ile üç ay arasındaki çocuklar herhangi bir risk faktörüne sahip iseler aynen altı-sekiz haftalıktan küçük çocuklar gibi tedavi edilirler. Kültür sonuçları negatif çıkan hastalar, durumları iyi ise takip edilmek üzere hastaneden çıkarılabilirler. Üç ayın altındaki ateşli bir çocuğu hastaneye yatırarak takip ve tedavi etmek daha emniyetlidir.

3. Üç-yirmi dört ay arasındaki ateşli çocuklara daha kolay tanı konabilmektedir. Öykü almada ve fizik muayenede dikkatli olunmalıdır. Gerekli laboratuvar incelemeleri uygulanmalıdır.

Vücut ısısı 39,4°C veya daha yüksek ve beyaz küre sayımı 15000 / mm³'den fazla çocuklarda büyük olasılıkla gizli bakteriyemi olduğu kabul edilmelidir. Üç-yirmi dört ay arasındaki çocuklarda gizli bakteriyemi en fazla streptococcus pnömonia, H. influenza, N. meningitidis ile olmaktadır. İmmün yetmezliği olan, kanser kemoterapisi alan, aspleni, orak hücre anemisi olan çocuklar yüksek risk taşırlar.

Beş yaşın altında pnömokok septisemisi riski 400 kez, dokuz yaşın altında ise H. influenza septisemisi riski dört kez daha yüksektir. İki yaşın altında, vücut ısısı 41.1°C veya daha yüksek olan çocuklarda menenjit insidansı %10'dur. (22)

Ateşi normale döndürmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Ateşin semptomatik tedavisi halen tartışmalıdır. Normal çocuklarda ateşin meydana

getirdiği metabolik değişiklikler çok kolay tolere edilebilmesine karşın bu metabolik değişiklikler bazı durumlarda zararlı olabilmektedir. 37°C'nin üstündeki her 1°C artış bazal metabolik hızı %10-12 arasında arttırmakta, buna paralel olarak oksijen kullanımı, karbondioksit yapımı, sıvı ve kalori ihtiyacı artmaktadır. Bu değişiklikler kardiyopulmoner sisteme de ek bir yük getirmektedir. Köpeklerde yapılan çalışmalar ateşin hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstrüksiyonu arttırdığını göstermiştir.

Özellikle altı ay-altı yaş arasındaki çocuklarda febril konvülsiyona yol açabilmekte, ayrıca çocuklarda iritabilite, deliryum, dezoryantasyon ve halüsinasyon gibi diğer nörolojik bulgular da görülebilmektedir.

Endotoksik şok ve gram negatif sepsiste ateşin, mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmalar vardır.

Bunların dışında ateşin düşürülmesi ateşe bağlı taşikardi, takipne ve nörolojik bulguların düzelmesini ve çocuğun daha sağlıklı değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Buna göre, ateşe bağlı huzursuzluğu olan, febril konvülsiyon geçiren veya gerek yaşı gerekse daha önceki öyküsü nedeniyle konvülsiyon riski taşıyan, sepsis veya septik şok düşünölen, kalp ve solunum yetmezliği riski olan, nörolojik hasar veya hastalığı olan ve sıvı-elektrolit veya metabolik dengesi bozulmuş olan hastalarda antipiretik tedavi yararlı olmaktadır. Ayrıca ateşi 40°C'nin üstünde olan çocuklarda da ateşin düşürülmesi önerilmektedir. Genellikle ateş antipiretik ilaçlarla, sıklıkla da salisilat, parasetamol ya da metamizol ile tedavi edilmektedir. (22)

Soğuk uygulama da ateşi düşürmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu uygulamaya; ateşin düşürülmesinde ilaçlara yardımcı olmak, ilaçların faydasız olacağı durumlarda ateşi düşürmek ve ağır karaciğer hastalığı, hipersensitivite gibi durumlarda ilaç verilmeyen kişilerde başvurulur. Buzlu su değil, 28°C-32°C arasında ılık su kullanılmalıdır. Vücut yüzeyleri geniş olduğu için küçük çocuklarda daha etkindir. (24)

ANTIPIRETİKLER

Normal şartlarda olmamak kaydıyla, dozaj çok fazla olmadıkça febril vb. durumlarda ateşi düşüren maddelere antipiretik denir. (Barbour 1921). (18,20) Antipiretikler, endojen pirojenlerin, hipotalamik termoregülatör merkezin derecesini yükselterek ateşi ortaya çıkardıkları mekanizma içinde çeşitli bölgelere etki ederek, ateşi düşürürler. (24)

Santral Antipiretikler

Bazı hipotalamik maddeler ateşi düşürmektedir. Bugün için bilinenler; somatostatin, arjinin vazopresin ve α -melanosit stimülatif faktördür. TNF bir endojen pirojenik sitokin olmakla birlikte antipiretik etkisi de gösterilmiştir. Ateş sırasında bu maddeler daha fazla üretilmektedir. Bunlar hipotalamik düzeyde etki etmekte ve santral antipiretikler veya kriyojenler olarak isimlendirilmektedir. Son çalışmalarda arjinin vazopresin reseptör antagonistlerinin, indometazinin antipiretik etkisini ortadan kaldırdığını ve salisilatların antipiretik etkilerini, arjinin vazopresin salınımını veya aktivitesini artırdığı da gösterilmiştir. Bazı vakalarda vücut ısısının normale dönmemesinde bu maddelerin eksikliğin rol oynayabileceği düşünülmektedir. (24)

Sistemik Antipiretikler

Nonsteroidal antiinflamatuvarlardır. Salisilat, asetaminofen, ibuprofen en sık kullanılanlardır. Bu ilaçların etki mekanizmaları benzerdir. Hipotalamik siklooksijenaz sistemini, dolayısı ile PGE₂ sentezini inhibe eder, periferik vazodilatasyon ve terleme ile ısı kaybını artırırlar. Böylece hipotalamik termoregülatör merkezin yükselmiş olan derecesini normale düşürürler. Bu nedenle hipotalamik termoregülatör merkezin derecesinin değişmediği, ısı yapımının artması veya ısı kaybının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan ateşte (hipertiroidi, atropin entoksikasyonu, sıcak çarpması ve malign hipertermi) kullanılmalarının yararı yoktur. Bu gibi durumlarda soğuk uygulama daha etkindir.

Nonsteroidal antiinflamatuvarların antipiretik etkinliği yönünden birbirlerine belirgin bir üstünlükleri yoktur.

Ancak yukarıda sayılan nonsteroidal antiinflamatuvarlar dışında son yıllarda "nimesulid" etken maddeli yeni ve nonsteroidal antiinflamatuvar drog kullanıma girmiştir.

Bu çalışmada parasetamol ile nimesulidin antipiretik özellikleri karşılaştırıldığından, yalnızca bu iki drogun özelliklerinden bahsedilecektir.

PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN)

Para-aminofenol türevlerindedir. Analjezik ve antipiretik etkisi güçlü, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür.

Antitrombotik etkinliği zayıftır; kanama süresini değiştirmez.



Parasetamolün kimyasal yapısı

Ağız yolundan alındığında çabuk absorbe edilir, ancak absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır, aç karna alınması daha uygundur. Bir dozdan sonraki analjezik etkisi 3-4 saat kadar devam eder.

Parasetamolün büyük kısmı karaciğerde glüküronik asitle ve sülfatla konjüge edilir ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir.

Parasetamol suda fazla çözünen ve stabil kalan bir madde olduğu için, sıvı farmasötik şekiller içinde vermek mümkündür. Bundan dolayı özellikle

bebek ve çocuklar için eliksir, süspansiyon vb. şekillerde kullanımı uygun olmaktadır.

Parasetamol, methemoglobinemi ve hemolitik anemiye çok nadiren sebep olur.

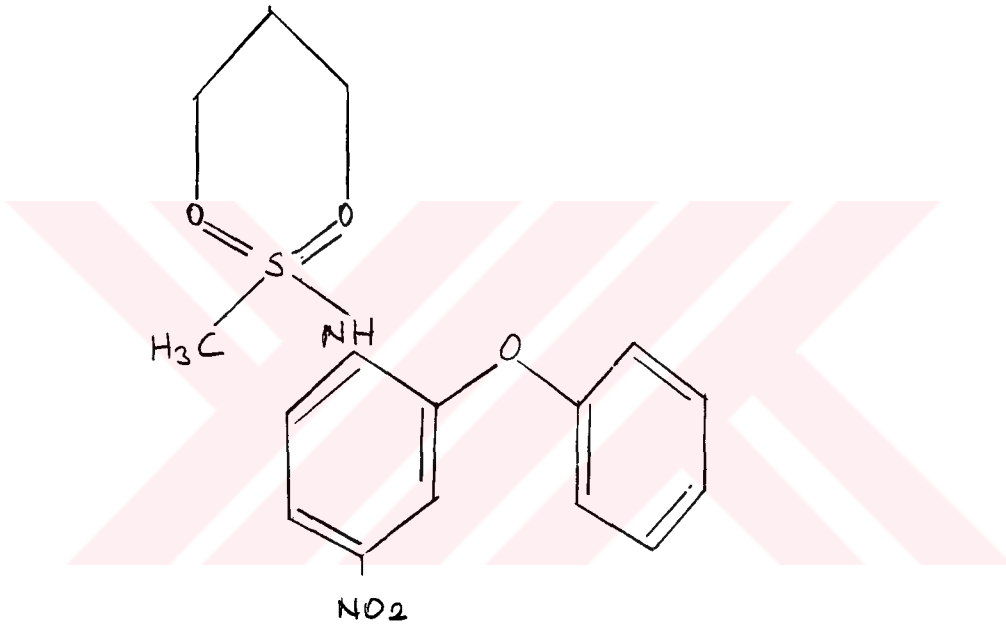
Parasetamolün, solunum, kardiyovasküler sistem ve asid-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Protrombin sentezini pek etkilemez, plazma proteinlerine fazla bağlanmaz.

Parasetamolün akut toksisitesi çok ciddidir. İlaç yüksek dozda alındığında, öldürücü akut karaciğer nekrozu yaptığı bilinen az sayıdaki ilaçlardan biridir. İlaça bağlı fatal akut karaciğer nekrozu olgularının nedenlerinde, en baş sırada yer almaktadır. Hepatotoksik etkenin, parasetamolden karaciğerde oluşan N-oksidasyon ürünü olan N-hidroksil türevi ve fenol hidroksili'nin oksidlenmesi ile oluşan N-asetil-p-benzokinonimin olduğu sanılmaktadır. Akut intoksikasyon sırasında ilk 24 saat zarfında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtileri oluşur. Sarılık ve diğer karaciğer yetmezliği belirtileri 2-3 gün sonra ortaya çıkmaya başlar. Bunlarla birlikte hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. (25)

NİMESULİD

Nimesulid, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktiviteleri birçok hayvan deneysel modellerinde gösterilmiş sulfonanilid yapısında, steroid olmayan bir antienflamatuvar (NSAİİ) ilaçtır. (27, 28)

Bileşik zayıf asidiktir ($pK_a=6.5$) ve diğer NSAİİ'lerden asidik grup olarak bir sülfonanilid içermesiyle farklılaşır.



N-(4-nitro-2-fenoksifenil) metansülfonanilid
Nimesulidin moleküler yapısı ve kimyasal adı

Nimesulidin moleküler ağırlığı 308,3; erime noktası 147°C-151°C'dir. 37°C'de hidroklorik asit ve suda erirliği oldukça düşük; metan, etan ve eterde orta derecede erirliği vardır.

Oldukça zayıf bir fizyolojik prostaglandin sentez inhibitörü olmasına rağmen oral veya rektal yoldan erişkinlerde günde iki kez 100 mg dozda alındığında ilacın güçlü antienflamatuvar, antipiretik aktivitesi olduğu gösterilmiştir.

NSAİ'ların çoğu hem siklooksijenaz 1 hem de 2'yi bloke ederler ve sonuçta mide mukozası ve böbrek fonksiyonunun korunmasında kritik roller oynayan prostaglandinlerin üretimini bozar ve özellikle gastrotoksisite riski açısından klinik yönden önemli istenmeyen reaksiyonlara yol açarlar. Yeni bir kimyasal sınıf olan sülfonaniliterin önde gelen molekülü olan nimesulid, siklooksijenaz 1'i etkilemeksizin siklooksijenaz 2'ye karşı önemli bir inhibitör seçicilik göstermektedir. Bu, ağrı ve enflamasyona karşı eşdeğer etkinlik, buna karşın özellikle gastrointestinal düzeyde daha iyi bir güvenilirlik profili demektir. (28)

Nimesulid, aynı zamanda serbest oksidanlar gibi enflamasyona yol açan diğer maddeleri de inhibe etmesi özelliğinden dolayı yeni bir sülfonanilit NSAİ'tir. Aktive nötrofil ve diğer enflamatuvar hücrelerden oksidanların (serbest oksijen radikalleri, uzun ömürlü monokloraminler, hipoklorik asit) üretimini, mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını ve nötrofil ve bazofillerden trombosit aktive edici faktörün üretimini de inhibe eder. (28, 29). İlacın polimorfonükleer hücrelerden serbestleşen oksidanları temizleyici bir etkisi de vardır ve son zamanlarda yapılan çalışmalar osteoartiküler hastalıkların fizyopatolojisinde rol oynayan insan artiküler kondrositlerindeki bir enzim sistemi olan stromelisin ve diğer matriks metalloproteinazları bloke ettiği gösterilmiştir. (28) Ayrıca polimorfonükleer hücrelerdeki lökotrien üretimi histaminle düzenlenebildiğinden, nimesulid lökotrien üretimi üzerine inhibitör bir etki gösterir. (29-31)

Farmakokinetik Özellikleri

Nimesulid, oral alımdan sonra hızla emilir. İlaç alındıktan 30 dakika sonra kanda saptanabilir.

Yiyeceklerle birlikte alımı, nimesulidin emilimini değiştirmez. Diğer NSAİ'larla benzer şekilde nimesulid büyük ölçüde (%99) insan plazma proteinlerine bağlıdır. Bağlı olmayan fraksiyon, tedavi konsantrasyonlarında ve in vitro ortamda geniş bir konsantrasyon yelpazesinde değişmeden kalır. [2,5-63 Mmd/LT (0,8-19,4 mg/lt)]. (29)

Nimesulid yaygın bir şekilde (dozun %1-3'ü idrarla değişmeden atılır) esasen idrar (%70) veya feçesle (%20) atılan birkaç metabolite metabolize olur. İlaç hemen hemen tamamen serbest ve konjuge 4-hidroksi-nimesulide dönüşür ve bu metabolik bu bileşiğin antienflamatuvar aktivitesine katkıda bulunmaktadır (27).

Nimesulidin farmakokinetik profili çocuklarda, yaşlı gönüllülerde ve orta derecede böbrek disfonksiyonu olanlarda (kreatinin klirensi 1,8-4.81/saat yani 30/80 ml/dakika) anlamlı derecede değişmez. Orta derecede böbrek bozukluğu olanlarda hafif bir 4-hidroksinimesulid birikimi kaydedilmiş olmasına karşın bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir. (27)

Nimesulidin üst solunum yollarının enflamatuvar süreçlerinde rinit, sinüzit, rinofarenjit, tubarit ve sekretuar orta kulak iltihabı semptomlarını gidermede altta yatan enfeksiyöz hastalıkların antibiyotik tedavisiyle birlikte yüksek derecede etkili olduğu belgelenmiştir. (29) Bu geniş spektrumlu patolojilerde nimesulid, özellikle gastrointestinal tolerans açısından daha düşük yan etki insidansı eğilimiyle, en azından asetilsalisilik asit, parasetamol, naproksen, diklofenak gibi benzeri referans antienflamatuvar ilaçlar kadar etkilidir. (28)

MATERYAL VE METOD

Sağlık Bakanlığı, Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne Aralık 1998-Şubat 1999 döneminde, ateş şikayeti ile başvurarak, tıbbi öykü ve fizik muayene bulgularına göre üst solunum yollarının enflamatuvar hastalıklarından farenjit, tonsilit, sinüzit ya da otitis media tanısı konulan 2-15 yıl yaş grubundaki 120 çocuk, hastanemiz yerel etik kurul onayı alındıktan ve ebeveynler bilgilendirildikten sonra çalışmaya alındı.

Bütün hastaların ilk başvurudaki aksiller vücut ısıları 37°C üstündeydi. "Son 24 saat içinde herhangi bir antibiyotik, antipiretik ya da steroid kullanılmış olması, daha önceden herhangi bir ateş düşürücü ilaca karşı hassasiyet göstermiş olması; gastrointestinal, renal, hepatik, kardiyak ya da malign ve hematopoetik bir hastalığın bulunması; ağızdan ilaç alamayacak kadar düşkün olması" çalışmaya dahil edilmeme kriterleri idi.

Bu kriterlere uygunluk gösteren toplam 120 hasta çocuk çalışmaya alındı. Başvurdukları günde ve beşinci günde hemoglobin düzeyi, eritrosit ve lökosit sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve boğaz kültürü alındı. Ayrıca, gerek görülen hastalardan Waters grafisi istendi.

Bu kriterlere uygunluk gösteren toplam 120 hasta çocuk ile çalışmaya başlandı. Başvurdukları günde her hastanın aksiler vücut ısısının aynı kalitedeki dijital vücut termometresi ile ölçülüp kaydedilmesinden sonra hastalıklarıyla ilgili şikayetleri ve daha sonra da tarafımızdan yapılan fizik muayene bulguları kaydedildi. Bu kayıt sırasında, tarafımızdan geliştirilen dört birimli skalalar kullanıldı. Hastalıkla ilgili şikayetler; "0= hiç yok; 1= hafif derecede var; 2= orta derecede var; 3= belirgin derecede var" olarak ilgili yere işaretlendi. Fizik muayene bulgularımız da aynı şekilde; "0=hiç yok, 1= hafif derecede var; 2= orta derecede var; 3= belirgin derecede var" şeklinde kaydedildi. Şikayetler arasında; ateş, iritabilite, yutkunma güçlüğü ve boğaz ağrısı, beslenme güçlüğü, öksürük, kusma, rinit, ses kısıklığı ve kulak ağrısı mevcuttu. Fizik muayenede de; ateş yüksekliği, forengealtonsiller hiperemi,

tonsiller hipertrofi, postnasal sekresyon ve timpan zarında hiperemi vardı. Bu bulgulara göre de hastalar sırasıyla; farenjit, tonsilit, sinüzit ve otitis media tanıları aldılar.

Hastaların anamnez ve fizik muayene işlemleri tamamlandıktan sonra, randomize olarak bir hastaya nimesulid %1 süspansiyon 2,5 mg/kg oral yoldan, bir hastaya da parasetamol şurup 15 mg/kg oral olarak tek dozda verildi. Nimesulid verilen hastalar, "Grup 1", parasetamol verilen hastalar da "Grup 2" olarak adlandırıldılar. Çalışmaya her iki gruptaki vaka sayısı 60 hasta olacak şekilde başlandı. İlacın verildiği an, sıfırıncı saat olarak belirlendi. Hastalar bekletilerek, ilaç verildikten 1-2-3-4 ve 5 saat sonra aksiller vücut ısıları tekrar ölçüldü. Bu arada aynı gün tüm hastalardan hemoglobin düzeyi (Hb), lökosit sayımı (BK), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile boğaz kültürleri istendi. Ayrıca postnasal sekresyon izlenen her hastadan da Waters grafisi istendi.

Grup 1'e nimesulid 5 mg/kg/gün iki dozda ve Grup 2'ye de parasetamol 45 mg/kg/gün üç dozda olmak üzere reçete edildi. Her iki gruba da aynı gün antibiyotik olarak amoksisilin-klavulanik asit 25 mg/kg günde üç kez başlandı. Bunların dışında başka bir ilaç kullanılmasına izin verilmedi. Ebeveynler bilgilendirilerek, kendilerinden beş gün boyunca, günde üç kez olmak üzere çocuklarının ateşlerini ölçerek kaydetmeleri istendi. Ebeveynlere, aynı kalitedeki vücut termometresi tarafımızdan verildi. Bunun yanı sıra, ebeveynlerden, çocuklarının yakınmalarını kendilerine verilen skala üstüne her gün işaretlemeleri istendi. Hastalar üçüncü ve beşinci günlerde tarafımızdan yeniden değerlendirildi. Tedavinin beşinci gününde, başvuru gününde istenen tüm laboratuvar tetkikleri yeniden istenerek değerlendirildi. Bunların yanı sıra, ilaçlardan kaynaklanabilecek yan etkiler konusunda ebeveynler uyarılarak, bilgilendirildi.

Hastaların takibi sırasında, Grup 1'den 11, Grup 2'den de 7 hasta kontrollere gelmedi. Ayrıca Grup 1'deki hastaların 4; Grup 2'deki hastaların da 5'inin laboratuvar tetkiklerinden boğaz kültür sonuçlarına göre antibiyotik

tedavisinde değişiklikler yapıldı. Böylece, her iki gruptan toplam 27 hasta istatistiksel değerlendirmeye alınmadı ve çalışma, nimesulid grubunda 45 ve parasetamol grubunda 48 olgu olmak üzere toplam 93 olgu ile gerçekleştirilmiş oldu.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizinde; hastaların belirtilen şikayetlerine ve bulgularına ilişkin frekanslar ve yüzdeler çıkartılmıştır. Her iki gruptaki hastalarda belli aralıklarda alınan ateş düzeylerinin aritmetik ortalamaları "t testi" ile karşılaştırılmıştır. Diğer şikayetler ve bulgular ise bu yüzdelerden elde edilen grafiklerine göre karşılaştırılmıştır.



BULGULAR

93 hastayla tamamlanan çalışmada Grup 1'de 25 kız, 20 erkek olmak üzere toplam 45, Grup 2'de 26 kız 22 erkek olmak üzere toplam 48 hasta mevcuttu. Her iki gruptaki demografik karakteristik özellikler homojen dağılım gösteriyordu. Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmektedir.

Tablo I- Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri

Özellik	Grup I (Nimesulid)	Grup II (Parasetamol)
Hasta Sayısı	45	48
Kız/Erkek	25/20	26/22
Yaş Ortalaması (Yıl)	8.5	8
Yaş Sınırları (Yıl)	2-15	2-14
Doz (mg/kg/gün)	5	45
Ortalama Aksiller Vücut Isısı (°C)	38.4	38.5
Tedavi Süresi (gün)	5	5

Tüm olgularda başvuru sırasında kaydedilen semptomların dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir. Başvuru sırasındaki şikayetler arasında ilk sırada olguların %100'ünde (n=93) izlenen ateş geliyordu. İlaç verilmeden hemen önce Grup 1'de ateş ortalaması 38.4 °C iken, Grup 2'de 38.5°C idi. Her iki gruptaki ateş ortalaması arasında istatistiksel anlam ifade eden bir farklılık yoktu (p>0.05).

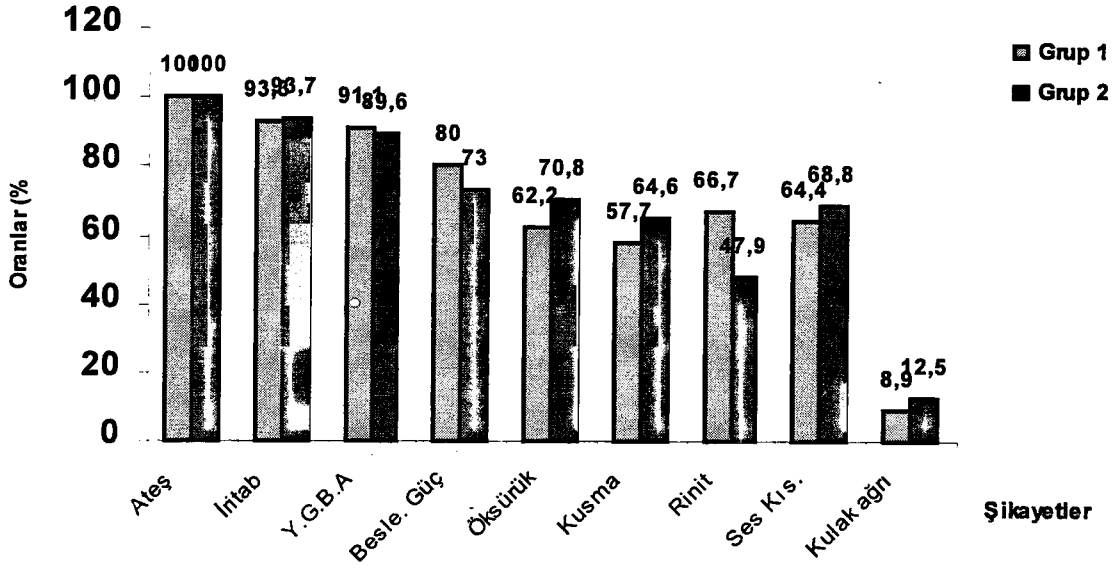
Ateşin ardından ilk üç sırada ise %93.5 (n=87) ile iritabilite, %90.3 (n=84) ile yutkunma güçlüğü ve boğaz ağrısı, %76.3 (n=71) ile de beslenme güçlüğü şikayeti geliyordu.

Tablo II- Olgularda Başvuru Sırasındaki Şikayetlerin Dağılımı

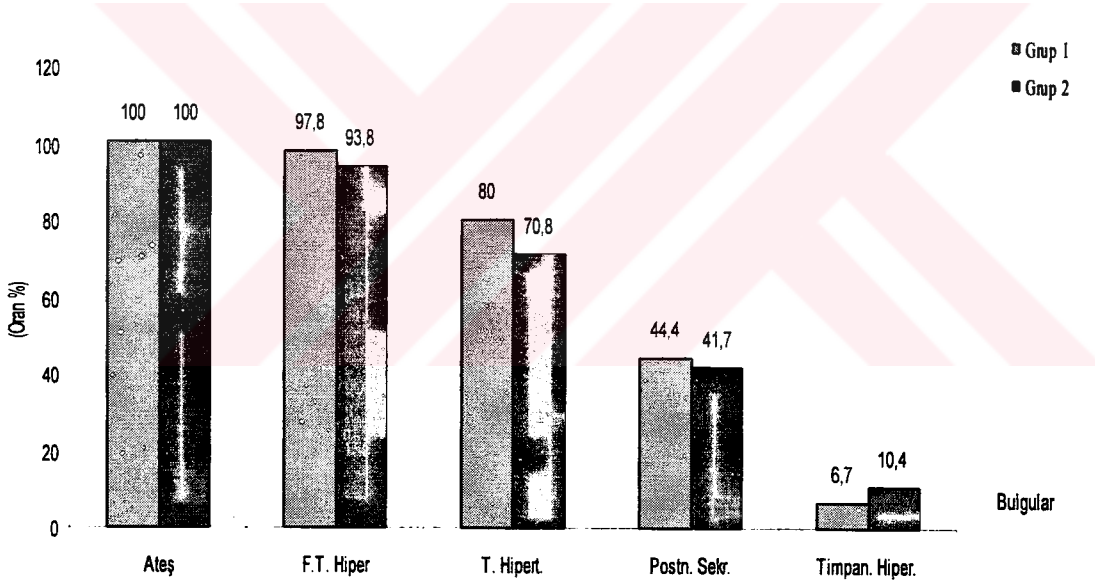
Şikayetler	Grup I		Grup II		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ateş	45	100	48	100	93	100
İritabilite	42	93.3	45	93.8	87	93.5
Yutkunma Güçlüğü Boğaz Ağrısı	41	91.1	43	89.6	84	90.3
Beslenme Güçlüğü	36	80	35	73.0	71	76.3
Öksürük	28	62.2	34	70.8	62	66.7
Kusma	26	57.7	31	64.6	57	61.3
Rinit	30	66.7	23	48.0	53	60.0
Ses Kısıklığı	29	64.4	33	68.8	52	56.0
Kulak Ağrısı	4	8.9	6	12.5	10	10.7

Hastaların başvuru anındaki şikayetleri olan ateş, iritabilite, yutkunma güçlüğü ve boğaz ağrısı, beslenme güçlüğü, öksürük, kusma, rinit, ses kısıklığı ve kulak ağrısı Grup 1 ve Grup 2'de homojen dağılım gösteriyordu. Her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. (Tablo II, Şekil II)

Tüm hastaların başvurdukları ilk gün tarafımızdan yapılan fizik muayeneleri sonucunda saptanan patolojik bulguları da Tablo III'de ve Şekil III'de gösterilmektedir.



Şekil II: Hastaların Başvurdukları Gündeki Şikayetleri Dağılımı



Şekil III: Hastaların Başvurdukları Gündeki Fizik Muayene Bulguları

Tablo III- Fizik Muayene Bulguları (Başvuru Gün)

Bulgular	Grup I		Grup II		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ateş	45	100	48	100	93	100
Farengeal/Tonsiller Hiperemi	44	97.8	45	93.8	89	95.7
Tonsiller Hipertrofi	36	80.0	34	70.8	70	75.3
Postnasal Sekresyon	20	44.4	20	41.7	40	43.0
Timpan Hiperemisi	3	6.7	5	10.4	8	8.6

Hastalarda patolojik bulgu olarak sırasıyla ateş, farengeal ve tonsiller hiperemi, tonsiller hipertrofi, postnasal sekresyon ve timpan zarı hiperemisi saptandı. Bu bulguların sıklık sırası da hastaların şikayetlerinin sıklık sırasıyla uyumluydu. Bulgularımız sonucunda, hastaların tanıları ise sırasıyla şöyleydi: Farenjit, tonsilit, sinüzit ve otitis media (Tablo IV). Sinüzit tanısı postnasal sekresyonu olanlara Waters grafisi çektikten sonra konmuştur. Tanılar açısından da gruplar arasında bir dengesizlik söz konusu değildir.

Başvurdukları günde randomize olarak iki gruba ayrılarak, nimesulid ya da parasetamolün ilk dozları tarafımızdan verildikten 1 saat sonra ölçülen aksiller vücut ısı ortalaması Grup 1'de 38.2°C, Grup 2'de de 38.3°C idi ve her iki grubun ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p>0.05$)

İkinci saat sonunda yapılan ölçümde de Grup 1'de ateş ortalaması 37.9°C iken Grup 2'de 38.2°C idi ve her iki ölçüm arasında yine anlamlı bir fark yoktu. ($p>0.05$)

Üçüncü saat sonunda yapılan ölçümde ise Grup 1 için ateş ortalaması 37.6°C, Grup 2 için ateş ortalaması da 38.0°C idi ve bu ölçümde gruplar arasında farklılık Grup 1 lehine belirmeye başladı ve $p<0.05$ bulundu.

Dördüncü saat sonunda da Grup 1 için aksiller vücut ısısı ortalaması 37.4°C, Grup 2 için de aksiller vücut ısısı ortalaması 37.8°C bulunarak farklılıktaki istatistiksel anlamlılık devam etti ($p < 0.01$).

Beşinci saat sonunda da Grup 1 için aksiller vücut ısısı ortalaması 36.9°C, Grup 2 için ise aksiller vücut ısısı ortalaması 37.6°C idi. İstatistiksel farklılık, Grup 1 lehine olacak şekilde iyice anlam kazandı ve bu saatteki p değeri "0" idi. Hastaların ilk beş saatlik ateş ortalamaları Tablo V, VI, VII ve Şekil IV'de gösterilmektedir.

Tablo IV: Hastaların Başvurdukları Günde Yapılan Fizik Muayene Bulgularına Göre Aldıkları Tanılar

Tanılar	Grup I			Grup II		
	n	Yaş Grubu	%	n	Yaş Grubu	%
Farenjit	40	5-15	88.8	42	4-14	87.5
Tonsilit	36	2-15	80.0	34	2-14	70.8
Sinüzit	15	7-15	33.3	17	6-14	35.4
Otitis Media	3	2-6	6.6	5	2-8	10.4

Tablo V: Hastaların Başvurudaki (0. Saat) ve 1. Saat Sonundaki Ateşlerinin Karşılaştırılması

Grup	n	0. Saatteki Ölçüm				1. Saatteki Ölçüm			
		\bar{X}	s	t	p	\bar{X}	s	t	p
I	45	38,4	0,70	0,37	0,713	38,2	0,68	-1,05	0,296
II	48	38,5	0,68			38,3	0,70		

Tablo VI: Hastaların 2. Saat ve 3. Saat Sonundaki Ateşlerinin Karşılaştırılması

Grup	n	2. Saatteki Ölçüm				3. Saatteki Ölçüm			
		\bar{X}	s	t	p	\bar{X}	s	t	p*
I	45	37,9	0,68	-1,63	0,106	37,6	0,65	-2,56	0,012
II	48	38,2	0,72			38,0	0,68		

* p<0,05

Tablo VII: Hastaların 4. Saat ve 5. Saat Sonundaki Ateşlerinin Karşılaştırılması

Grup	n	4. Saatteki Ölçüm				5. Saatteki Ölçüm			
		\bar{X}	s	t	p	\bar{X}	s	t	p**
I	45	37,4	0,59	-3,31	0,001	36,9	0,37	-5,90	0,000
II	48	37,8	0,66			37,6	0,65		

** p<0,01

\bar{X} : Ateşlerin ortalaması

s: Ateşlerin standart kayması

Başvuru gününde Grup I'deki hastaların laboratuvar parametreleri ortalamaları şöyledi: Hb:11.1 gr/dl, (9.2-13.9 gr/dl) BK: 13.600/mm³ (9.500-19.100 mm³). ESR:18.4 mm/st (8-35 mm/st); CRP:10.5 mg/lt (4-16 mg/lt). Grup I'de postnasal sekresyon gördüğümüz 20 hastaya Waters grafisi çektirildi. Grafi sonucuna göre havalanma azlığı izlenen 15 hastaya "sinüzit" tanısı kondu. Grup I'deki 45 hastanın 5'inin boğaz kültüründe A grubu β hemolitik streptokok üredi. Diğer hastaların boğaz kültürleri normal boğaz florasını gösteriyordu. Üreme olan hastaların yapılan antibiyogramlarında, patojen mikroorganizmanın amoksisilin klavulanik aside hassas olduğu gözlemlendi ve tedaviye devam edildi.

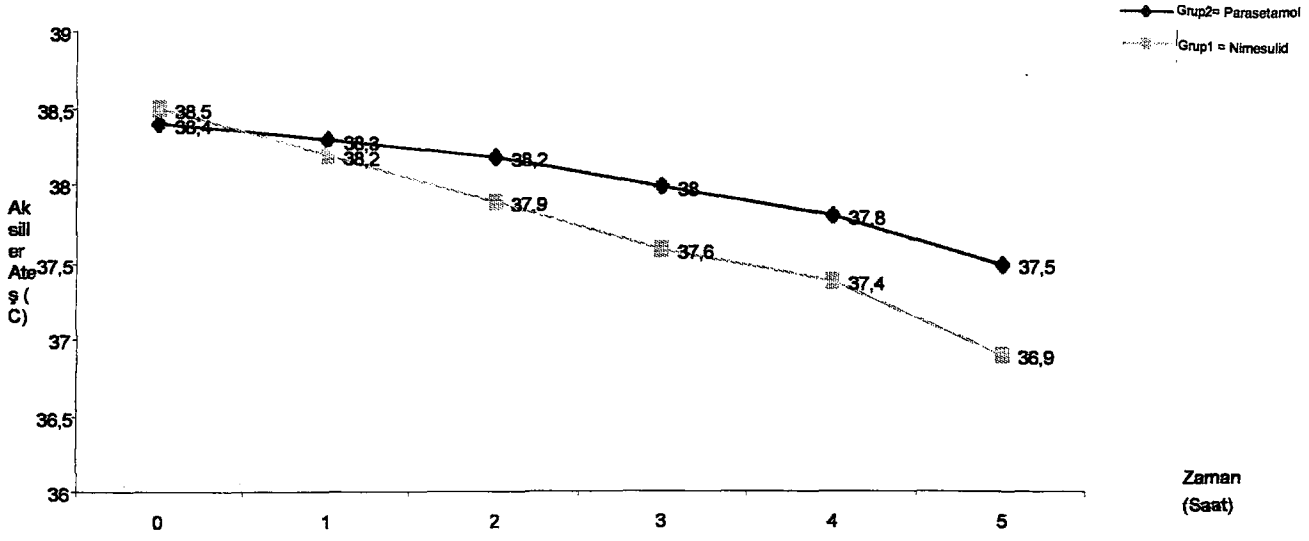
Başvuru gününde Grup 2'deki hastaların laboratuvar değerleri ortalamaları ise şöyleydi: Hb:11.3 gr/dl (9.0-14.0 gr/dl); BK: 13.800 mm³ (7.500-20.100/mm³); ESR: 17.6 mm/st (9-30 mm/st); CRP: 11.3 mg/lt (6-19 mg/lt). Aynı şekilde 2. Grupta postnasal sekresyonu olan 20 kişiden de Waters grafisi istendi. Grafi sonuçlarına göre bunlardan da 17'sine "sinüzit" tanısı kondu.

Grup 2'deki 48 hastanın 2'sinin boğaz kültüründe A grubu β hemolitik streptokok üredi ve bu hastaların da antibiyogram sonuçları verilen tedavi ile uyumluydu.

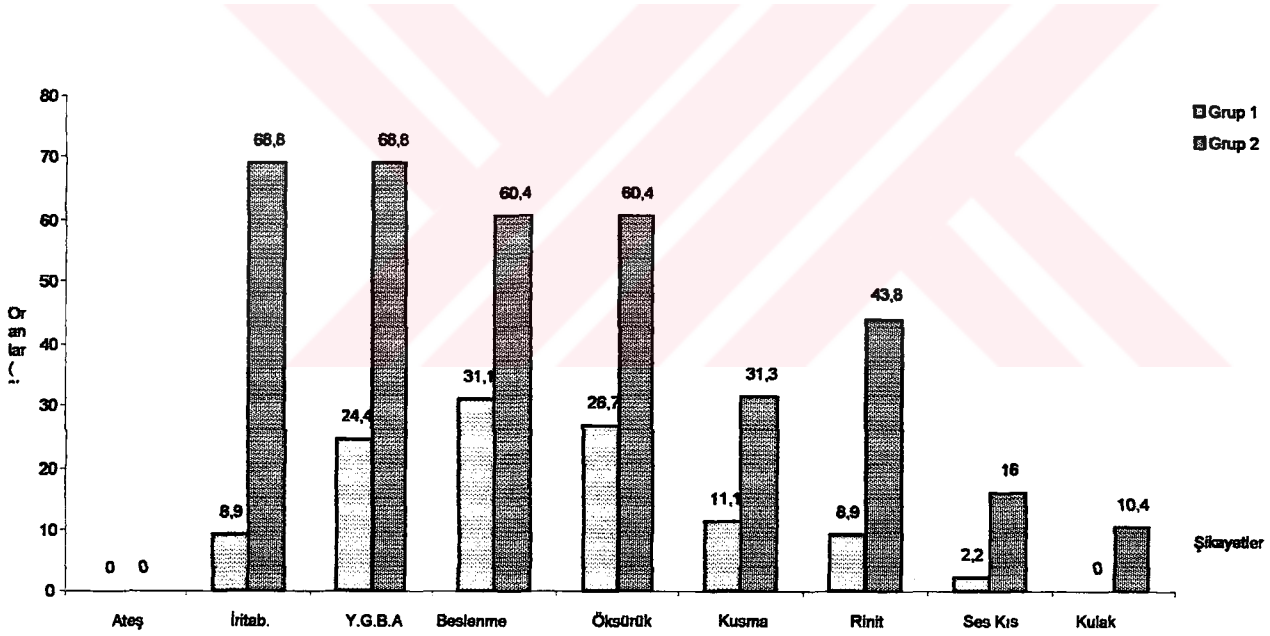
Başvurudan sonraki birinci günün sabahında ebeveynler tarafından ölçülen aksiller ateş ortalaması 1.Grup için 37.7°C iken, 2.Grup için 38.1°C olarak bulundu. Her iki ortalama arasındaki farklılık Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Bir sonraki günün sabahında ise Grup 1'deki ateş ortalaması 36.9°C, Grup 2'deki ateş ortalaması ise 37.1°C ve aradaki farklılık istatistiksel anlamını yitirmişti ($p>0.05$).

Tedavinin üçüncü gününde ise tarafımızdan bakılan aksiller vücut ısıları her hasta için normal sınırlar içindeydi. Üçüncü gün yaptığımız kontrolde, her hastanın şikayeti ve fizik muayene bulguları tekrar kaydedildi. Üçüncü günde ateşten yakınan hiç bir hasta kalmamıştı. Hasta gruplarının kaydedilen şikayetleri Tablo VIII'de ve Şekil V'te gösterilmektedir.



Şekil IV: İlk 5 Saatteki Vücut Isısının Düşme Hızı



Şekil V: Hastaların Tedavinin 3. Günündeki Şikayetleri

Tablo VIII- Olgularda Tedavinin 3.Günündeki Şikayetlerin Dağılımı

Şikayetler	Grup I		Grup II		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ateş	0	0	0	0	0	0
İritabilite	4	8.9	33	68.8	37	39.7
Yutkunma Güçlüğü Boğaz Ağrısı	11	24.4	33	68.8	44	47.3
Beslenme Güçlüğü	14	31.1	29	60.4	43	46.2
Öksürük	12	26.7	29	60.4	41	44.0
Kusma	5	11.1	15	31.3	20	21.5
Rinit	4	8.9	21	43.8	25	26.9
Ses Kısıklığı	1	2.2	15	31.3	16	17.2
Kulak Ağrısı	0	0	5	10.4	5	5.4

Grup 1'de tedaviden önce, 42 (%93.3) hastada iritabilite görülürken, 3. günde yalnızca 4 (%8.9) hastada devam ediyordu. Grup 2'de tedaviden önce, 45 (93.8) hastada iritabilite mevcut iken, 3. günde 33 (%68.8) hastada halen devam etmekteydi. 3. günde her iki grup arasında istatistiksel farklılık Grup 1 lehine anlamlı idi. ($p<0.01$)

Grup 1'de tedaviden önce 41 (%91.1) hastada yutkunma güçlüğü ve boğaz ağrısı mevcut iken, 3. günde bu sayı 11'e (%24.4) düşmüştü. Grup 2 için aynı şikayetten yakınan kişi sayısı tedavi öncesi 43 (%89.6) iken, 3. günde 33 (%68.8) kişiyle devam etmekteydi. Her iki grup arasındaki istatistiksel farklılık yine Grup 1 lehine idi. ($p<0.01$)

Beslenme güçlüğü şikayeti, ilk gün 1. Grupta 36(%80) kişide mevcut iken, 3. günlük kontrolde, bu şikayet 14 (%31.1) kişiye düşmüştü. 2. Grup için aynı şikayetin ilk günlük rakamı 35 (%72.9) iken, 3. gün 29 (%60.4) idi. Aradaki farklılık anlamlı idi. ($p<0.01$)

Grup 1'de tedavi öncesi kusmadan yakınan hasta sayısı 26 (%57.7) iken, 3. günde bu sayı 5'e (%11.1) düşmüş, Grup 2 için ise bu sayılar 1. gün 31 (%64.6) iken, 3. gün 15 (31.2) olmuştur. Kusma şikayetinin azalması açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel anlam taşımamaktaydı. ($p>0.05$)

Rinit'ten yakınan kişi sayısı ilk günde, 1. Grupta 30 (%66.7) iken, bu sayı 3. günde 4 (%8.9) olmuştur. 2. Grup için de ilk günde rinit yakınması olan kişi sayısı 23 (%47.9) iken, 3. günde bu sayı 21 (%43.8) olmuştur. İstatistiksel olarak farklılık yine Grup 1 lehine anlamlı idi. ($p<0.01$)

Ses kısıklığı şikayeti, ilk günde 1. Grupta 29 (%64.4) iken, 3. günde yalnızca 1 kişide (%2.2) kalmıştı. 2. Grupta, ilk gündeki ses kısıklığı şikayeti 33 (%68.8) iken, 3. günde 15 kişide (%31.3) mevcuttu. İstatistiksel farklılık yine Grup 1 lehine anlamlı idi. ($p<0.05$)

Son sıradaki şikayet olan kulak ağrısı ise, 1. günde, Grup 1'de 4 (%8.9) kişide mevcut iken, 3. günde 1. Gruptaki hastalarda bu yakınma hiç kalmamıştı. 1. günde, 2. Grup'ta 6 (%12.5) kişide mevcut olan bu yakınma, 3. günde 5 (%10.4) kişide halen mevcuttu. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlam ifade ediyordu. ($p<0.05$)

Aynı gün, tarafımızdan yapılan fizik muayene bulgularının sonuçları da Tablo IX ve Şekil VI'da gösterilmektedir.

Tarafımızdan ölçülen aksiller ateş, hiç bir hastada patolojik düzeyde değildi. Diğer patolojik bulgular arasında ise, yalnızca farengeal-tonsiller hiperemi açısından fark Grup 1 lehine anlamlı idi. ($p<0.05$) Diğer bulgular yönünden, her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi.

TABLO IX- Fizik Muayene Bulguları (3. Gün)

Bulgular	Grup I		Grup II		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ateş	0	0	0	0	0	0
Farengeal/Tonsiller Hiperemi	33	73.3	43	89.6	76	81.7
Tonsiller Hipertrofi	31	68.9	34	70.8	65	69.9
Postnasal Sekresyon	18	40.0	19	39.6	37	39.8
Timpan Hiperemisi	2	4.4	4	8.3	6	6.4

Tüm hastalar, tedavinin 5. gününde de yakınmalar ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirildiler.

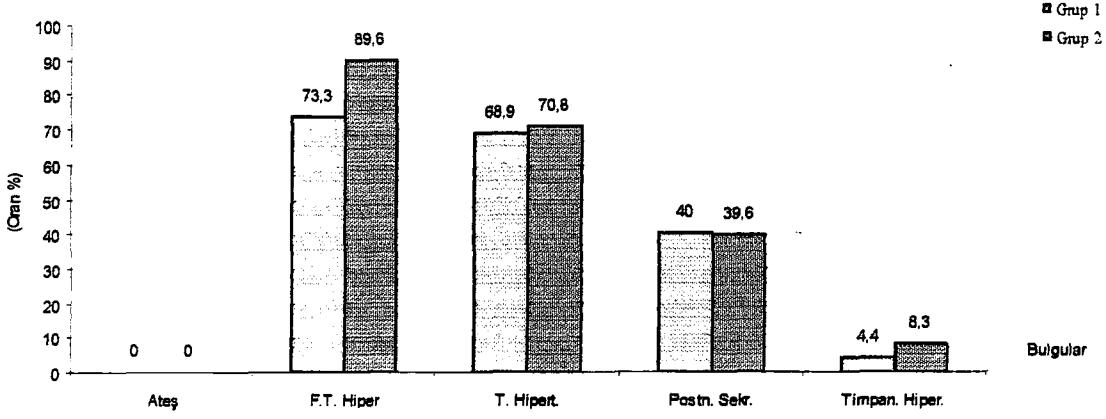
Beşinci gündeki şikayetlerin dağılımı Tablo X ve Şekil VII'de gösterilmektedir.

Hastalarda beşinci günde ateş yakınması yoktu.

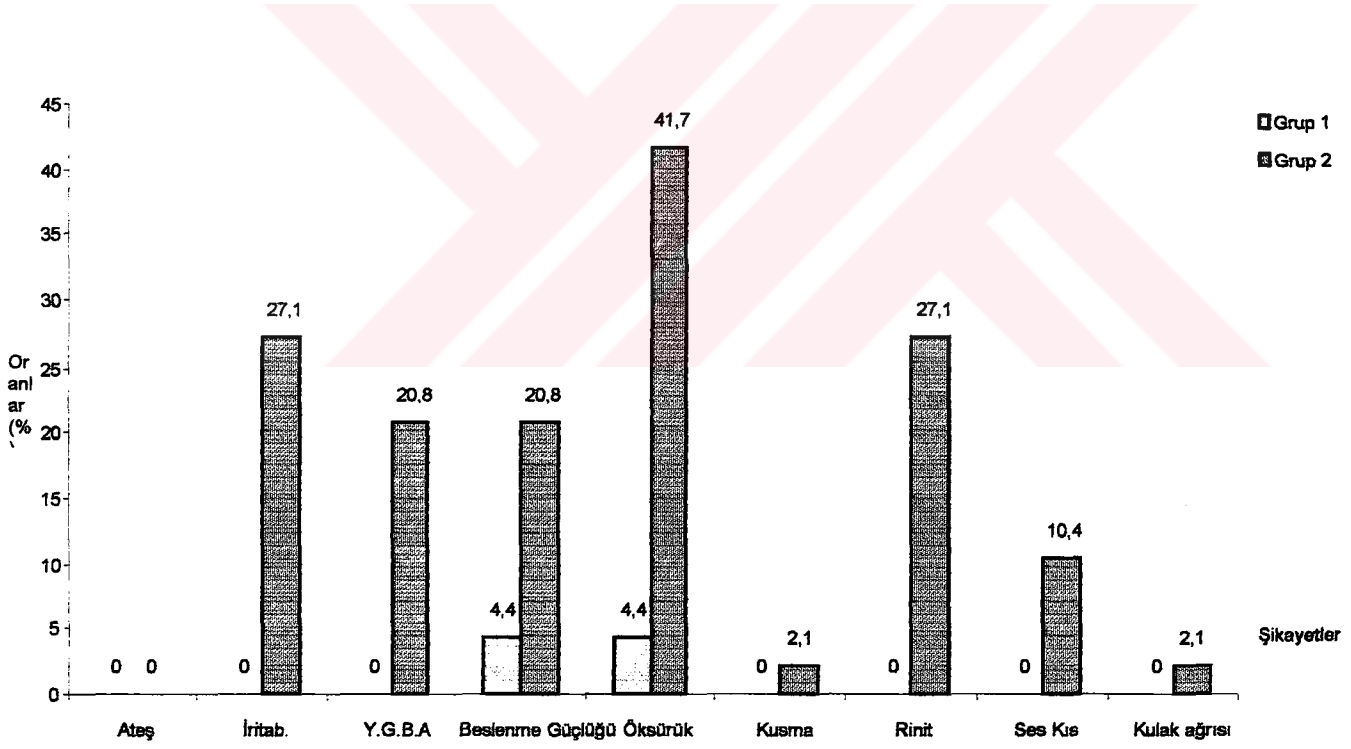
İritabilite şikayeti beşinci günde, Grup 1'deki hastaların hiç birinde yok iken, Grup 2'deki hastaların 13'ünde (%27.08) devam ediyordu. Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$).

Yutkunma güçlüğü boğaz ağrısı şikayeti ise beşinci günde Grup 1'deki hastalarda hiç kalmamış iken, Grup 2'de 10 hastada (%20.8) halâ devam ediyordu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.05$).

Beslenme güçlüğü şikayeti beşinci günde Grup 1'deki hastalardan 2 tanesinde (%4.44) devam ederken, Grup 2'de 10 hastada (%20.8) mevcuttu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$)



Şekil VI: Hastaların Tedavinin 3. Günündeki Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı



Şekil VII: Hastaların Tedavinin 5. Günündeki Şikayetlerinin Dağılımı

Beşinci gündeki öksürük şikayeti Grup 1'de 2 kişide (%4.4) devam ederken, Grup 2'de 20 (%41.7) kişide devam ediyordu. İstatistiksel farklılık anlamlı idi. ($p<0.01$)

Kusma şikayeti ise, beşinci günde Grup I'deki hastaların hiç birinde kalmaz iken, Grup II'de yalnız 1 hastada (%2.1) devam ediyordu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak yine anlamlı değildi.

Rinit şikayeti beşinci günde Grup 1'deki hastaların hiç birinde yok iken, Grup 2'de 13 kişide mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık gösteriyordu. ($p<0.05$)

Ses kısıklığı da beşinci günde Grup 1'de hiç yok iken, Grup 2'de 5 kişide mevcuttu. Her iki grup arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kulak ağrısı şikayeti ise beşinci günde Grup 1'de hiç yok iken, Grup 2'de de yalnızca 1 kişide mevcuttu. Aradaki fark, istatistiksel anlam ifade etmiyordu.

TABLO X- Olgularda Tedavinin 5.Günündeki Şikayetlerin Dağılımı

Şikayetler	Grup 1		Grup 2		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ateş	0	0	0	0	0	0
İritabilite	0	0	13	27.1	13	14.0
Yutkunma Güçlüğü	0	0	10	20.8	10	10.8
Boğaz Ağrısı						
Beslenme Güçlüğü	2	4.4	10	20.8	12	12.9
Öksürük	2	4.4	20	41.7	22	23.7
Kusma	0	0	1	2.1	1	1.1
Rinit	0	0	13	27.1	13	14.0
Ses Kısıklığı	0	0	5	10.4	5	5.4
Kulak Ağrısı	0	0	1	2.1	1	1.1

Beşinci gündeki fizik muayene bulguları da Tablo XI'de ve Şekil VIII'de gösterilmektedir.

TABLO XI- Fizik Muayene Bulguları (5. Gün)

Bulgular	Grup I		Grup II		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ateş	0	0	0	0	0	0
Farengial/Tonsiller Hiperemi	3	6.7	20	42.0	23	24.7
Tonsiller Hipertrofi	7	15.5	12	25	19	20.4
Postnasal Sekresyon	3	6.7	1	2.1	4	4.3
Timpan Hiperemisi	0	0	2	4.2	2	2.2

Beşinci günde, aksiller ölçümlerimiz sonunda, her iki grupta da hiçbir hastada yine ateş saptanmadı.

Farengial-tonsiller hiperemi değerlendirmesinde ise üçüncü günde 1.Grupta 33 (%73.3) kişide mevcut olan bulgu, beşinci günde 3'e (%6.7) düşmüştü. 2. Grupta da üçüncü günde 43 (%89.6) olan vaka sayısı, beşinci günde 20'ye (%41.6) düşmüştü. üçüncü günde, istatistiksel anlamlılık ifade eden farklılık beşinci günde yok olmuştu ($p>0.05$).

Tonsiller hipertrofi ise 1. Grupta üçüncü günde 31 kişide (%68.9) mevcut iken, beşinci günde 7'ye (%15.6) düşmüş, aynı rakamlar 2. Grupta ise 34'ten (%70.8), 12'ye (%25) düşmüştü. Aradaki farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$).

Postnasal sekresyon bulgusu ise, üçüncü günde 1. Grupta 18 (%40) kişide saptanmışken, beşinci günde 3'e (%6.7) düşmüştür. 2. Grupta ise üçüncü günde 19 (%39.6) kişide mevcut olan bulgu, beşinci günde, diğer gruba göre daha hızlı bir düşüşle 1'e (%2.1) inmişti. Aradaki farklılık ise yine istatistiksel anlam ifade etmemektedir ($p>0.05$).

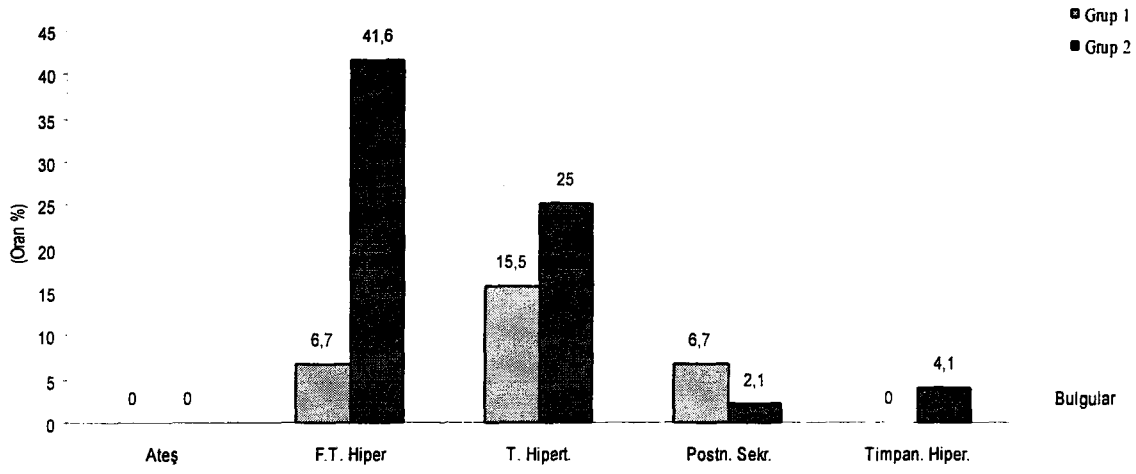
Son olarak timpan hiperemisi bulgusuna gelince ise, üçüncü günde 1. Grupta 2 (%4.4) kişide var olan bulgu, beşinci günde hiç kimsede kalmamış; 2. Grupta ise 4 (%8.3) kişiden beşinci günde 2 (%4.2) kişiye düşmüştür. Aradaki farklılık yine istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hastaların beşinci günkü kontrollerinde, başlangıçta istenen tüm laboratuvar değerleri yeniden istendi. Laboratuvar değerlerinin ortalamaları Grup 1 için şöyleydi: Hb:11.2 gr/dl (9.3-14.0 gr/dl); BK: 7.500/mm³ (5.000-11.000 mm³); ESR: 9.7 mm/st (6-16 mm/st); CRP:6.0 mg/lt (3-11 mg/lt). Başvuru gününde Waters grafisi isteyerek sinüzit tanısı koyduğumuz 15 hastadan da yeniden Waters grafisi istendi. Hastaların yalnızca 3'ünde postnasal sekresyon olmasına rağmen grafi bulgularına göre hastaların 9'unda havalanma azlığı devam ediyordu. Hastaların 5. günde alınan boğaz kültürlerinde üreme olmadı.

Tedavinin 5. gününde, Grup 2'deki hastaların laboratuvar değerlerinin ortalamaları da şöyleydi: Hb:11.4 gr/dl (9.1-14.0 gr/dl); BK: 9.100/mm³ (5.500-12.100/mm³); ESR: 11.9 mm/st (5-18 mm/st); CRP: 7.9 mg/lt (3-11 mg/lt). Tedavimizin 5. gününde 2. Gruptan da sinüzit tanısı alan 17 kişiden yeniden Waters grafisi istendi. Bu grupta da 5. günde hastaların yalnızca birinde postnasal sekresyon mevcut iken, grafide ise yalnızca 9 kişide düzelme izlendi. Aynı gün 2. Gruptaki hastalardan tekrarlanan boğaz kültürlerinde de üreme olmadı.

Laboratuvar değerlerinde, her iki grupta da düzelme gözlemlendi. (Tablo XII) Grup 1'de, başvuru gününde 13.600/mm³ olan beyaz küre ortalaması, beşinci günde 7.500/mm³ oldu. Aynı değer 2.Grupta başvuru gününde 13.800/mm³ iken, beşinci günde 9.100/mm³ idi. Beyaz küre düzeyinin düzelmesi açısından gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)

Başvuruda, Grup 1'de 18.4mm-st olan ESR ortalaması, 5. günde 9.7 mm/st oldu. Aynı değerler 2. Grup için sırasıyla 17.6 mm/st ve 11.9 mm/st idi. Grup 1'deki ESR ortalaması, diğer gruba göre daha hızlı düştü ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.05$)



Şekil VIII: Hastaların Tedavinin 5. Günündeki Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı



Başvuru gününde, Grup 1'de 10.5 mg/lt olan CRP ortalaması, 5. günde 6.0 mg/lt idi. Grup 2'de ise başvuru gününde 11.3 mg/lt iken, 5. günde 7.9 oldu. Her iki grupta da düzelmeye gözlenirken, gruplar arası istatistiksel farklılık olmadı. ($p>0.05$)

Hastaların ve ebeveynlerin üçüncü ve beşinci günlük sorgulanmasında, ilaçlarla ilgili herhangi bir yan etki belirtilmedi. Tedavi tam olarak uygulandı.

Tablo XII. Her İki Tedavi Grubundaki Olgularda Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Parametrelerinde İzlenen Değişiklikler

	Başvuru günü			Tedavinin 5. günü		
	Grup 1	Grup 2	p	Grup 1	Grup 2	p
Beyaz Küre (/mm ³)	13.600	13.800	>0.05	7.500	9100	>0.05
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/st)	18.4	17.6	>0.05	9.7	11.9	<0.05
C-Reaktif Protein (mg/lt)	10.5	11.3	>0.05	6.0	7.9	>0.05

TARTIŞMA

Üst solunum yolu enfeksiyonları günlük tıp pratiğinde, özellikle pediatri alanında tartışılmaz biçimde en çok görülen hastalıklardandır (36). Üst solunum yolu hastalıklarının tedavisinde, bakteri kökenli vakalarda antibiyotik tedavisinin yanı sıra antipiretik etkili nonsteroidal bir antiinflamatuvarın da kullanılması gerekir. Pediyatrik ateşin medikal tedavisinde; etkisinin hızlı başlayacağı, iyi tolere edilebilecek ve etkinliğini düşük dozlarda gösterebilecek bir formülasyona gereksinim vardır. (37). Böylece bazı çocuklarda merkezi sinir sistemine zarar verebilecek ve hatta konvülsif krizlere yol açabilecek ateş ve diğer semptomlar daha çabuk yok edilebilir. Nimesulid, son zamanlarda geliştirilmiş steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçtır. Catti (1986), Lecomte ve arkadaşları (1991), Solzberg ve arkadaşları (1993) nimesulidin çocuklarda antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkiyi sağlayarak, enflamatuvar ve febril durumlarda kullanıma uygun olacağını belirtmişlerdir.

Çocuk popülasyonunda üst solunum yolu ateşli enfeksiyonlarının insidansı yüksektir ve komplike değilse tedavi edilmeleri kolaydır (2).

Çalışmamızdaki amaç, çocuklardaki ateşli üst solunum yolu enfeksiyonlarında nimesulid %1 süspansiyon ile parasetamol şurubun ateş düşürücü özelliklerini karşılaştırmak idi. Bunun yanı sıra, enflamasyon bulgularının iyileşme hızları da karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan yaşları 2 ile 15 yıl arasında değişen 93 hastanın 45'ine (%48.3) nimesulid %1 süspansiyon (Grup 1); 48'ine de (%51.6) parasetamol şurup tedavisi verildi. (Grup 2)

Hastaların başvurdukları gün, ilaçların verilmesinden sonraki 1. ve 2. saat sonundaki ölçümlerde, gruplar arası anlamlı farklılık izlenmezken, (2. saat sonunda, 1. Grupta düşüş biraz daha hızlı idi). 3. saat sonunda ise, her iki grubun ateş ortalamaları, Grup 1 lehine istatistiksel anlam kazandı.

($p < 0.05$). Bu anlamlılık 4. ve 5. saatlerde de devam etti. Ertesi gün sabah yapılan ölçümdeki ateş ortalaması da yine Grup 1 lehine istatistiksel anlam ifade ediyordu. ($p < 0.05$)

Polidori ve arkadaşları da, yaşları 3 ile 6 yıl arasında değişen, üst solunum yolu enfeksiyonlu ve ateşli 110 çocukla yaptıkları randomize çalışmada nimesulid süspansiyon ile parasetamol şurubu karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonunda, ateşi düşürme, lokal ağrıyı ve genel huzursuzluğu iyileştirmede nimesulidin, en az parasetamol kadar etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada nimesulid alan hastalardan 3'ü, parasetamol alanlardan da 6'sı yan etkilerden dolayı, çalışma dışı kalmışlardı. Bizim çalışmamızda ise, her iki grupta da ilaca bağlı herhangi bir yan etki görülmediğinden çalışma dışı bırakılan hasta olmadı.(36)

Barberi ve arkadaşlarının, yine akut solunum yolu enfeksiyonlu, yaşları 4 ile 12 yıl arasında değişen 70 çocukla yaptıkları çift kör çalışmada; nimesulid granül ile lizin-aspirin granül karşılaştırıldı. Çalışmanın sonucunda çocuklarda respiratuar inflamasyon tedavisinde nimesulidin etkili bir ilaç olduğuna karar verildi. Bizim çalışmamızda da nimesulid, üst solunum yolu enfeksiyon şikayet ve bulgularını gidermede parasetamole göre daha iyi bulundu.(37)

Cappella ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada da yaşları 5 ile 12 yıl arasındaki 70 çocukla tek kör yöntemle çalışılmıştı. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde nimesulid ile lizin-asetilsalisilat karşılaştırılmıştı. Sonuçta, nimesulid verilen gruptaki iyileşme hızı diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştu. Ateşin giderilmesi ve diğer semptomların düzeltilmesi bakımından lizin-asetilsalisata göre daha az doz ilaca gereksinim olması da nimesulid lehine bulunmuştu. Bizim çalışmamızda da parasetamole göre daha az ilaç dozuyla ateşin düştüğü ve semptomların gerilediği gösterilmiştir.(10)

Gianiorio, Zappa, Sacco ve Fregonese'in yaptıkları bir başka çalışmada, çocuklardaki akut respiratuar enfeksiyonların semptomatik tedavisinde nimesulid ile parasetamolün karşılaştırması yapılmıştı. Yaşları 3 ile 12 yıl arasında değişen, viral kökenli alt solunum yolu enfeksiyonu mevcut olan 40 hasta ile çalışılmıştı. Sonuçta, vücut ısısını normale döndürme ve enflamatuvar bulguları azaltma yönünden nimesulidin parasetamole göre daha etkili ve hızlı olduğu söylenmişti. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da, bu çalışma ile benzer bulundu.(9)

Rodriguez ve arkadaşlarının, yaşları 1 ile 12 yıl arasında değişen 99 solunum yolu enfeksiyonlu çocukla yaptıkları çalışmada nimesulid ile naproksenin etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırılmıştı. Çalışmanın sonucunda, etkinlik olarak her iki ilaç arasında çok belirgin fark olmasa da, naproksen alan grupta özellikle gastrointestinal yan etkilerin sık görülmesi üzerine, nimesulidin tercih edilebilirliği bildirilmişti (38)

Salzberg ve arkadaşları da akut solunum yolu enfeksiyonu olan 100 çocukla, çift kör ve çok merkezli bir çalışma yapmışlardı. Bu çalışmada nimesulid ile mefenamik asidin etkinliğini karşılaştırmışlardı. Vücut ısısının nimesulid alan grupta üçüncü günde, mefenamik asit alan grupta ise ancak beşinci günde normale döndüğü ve ikisi arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık olduğu bildirilmişti. Bunun yanı sıra enflamatuvar semptom ve bulguların da nimesulid alan grupta diğer gruba göre daha çabuk düzeldiği belirtilmişti (7)

Ugazio, Guarnaccia, Berardi ve arkadaşları da yine üst solunum yolu enfeksiyonlu ve ateşli 100 çocukla randomize bir çalışma yapmışlar ve bizim çalışmamıza benzer olarak bir gruba nimesulid, diğer gruba da parasetamol vermişlerdi. Sonuçta, nimesulidin antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerinin, parasetamole göre daha üstün olduğu kanaatine varmışlardı. Her iki ilacın da iyi tolere edildiğini ve herhangi bir yan etki oluşmadığını belirtmişlerdi (35)

D'apuzzo ve arkadaşları da pediatrik alanda rektal verilecek olan nimesulidin antipiretik ve analjezik aktivitesini izlemek üzere, çift kör teknikle, 1-8 yaş arası 48 çocuğun bir grubuna nimesulid suposituar, diğer gruba da parasetamol suposituar vermişlerdi. Sonuç olarak, 1. saat sonunda, her iki ilacın da vücut ısısını belirgin olarak düşürdüğünü, ancak 2. saatten sonra, nimesulid alan grupta vücut ısısının daha hızlı olarak normale döndüğü kaydedilmişti. Analjezik aktivite açısından ise, gözlemler biraz daha parasetamol lehine bulunmuştu. Her iki ilacın da tolerabilitesinin iyi olduğu belirtilmişti (11)

Facchini, Selva ve Denetti'nin yaşları 7 ile 14 yıl arasında değişen 71 pediatrik hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise, ortopedik bozukluklar üzerinde nimesulid ile ketoprofenin antienflamatuvar ve analjezik aktiviteleri karşılaştırılmıştı. Her iki ilacın da etkinliğinin benzer olduğu, ancak nimesulidin ketopropene göre tolerabilitesinin çok daha iyi olduğu belirtilmişti. (39)

Catti ve Monti ise oldukça küçük bir yaş grubunda; 6-12 ay arası bebeklerde çift kör bir çalışmayla nimesulid suposituar ve parasetamol suposituarın terapötik aktivitesini karşılaştırmışlardı. Her iki grupta da ilaçlar verildikten 2 saat sonra ateşin anlamlı derecede azaldığı ve respiratuvar semptomların düzelmesinde de her iki grupta belirli farklılık olmadığı, ayrıca bebeklerin hiç birinde herhangi bir yan etki oluşmadığı bildirilmişti. (4)

Kierszenbaum ve arkadaşları, yaptıkları bir başka açık ve karşılaştırmalı çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu olan 60 çocuğu, rastgele iki tedavi grubuna ayırarak, bir gruba nimesulid damla, diğer gruba da diklofenak resinat vermişlerdi. Yazarlar, tedavinin hemen ikinci gününde görülen semptomatik iyileşme nedeniyle nimesulidin terapötik etkisinin, diklofenak resitana göre daha hızlı ve daha yoğun olduğuna karar vermişlerdi. (34)

Nimesulidin yeni bir antienflamatuvar olması nedeniyle, bu karşılaştırmalı çalışmaların dışında tek başına nimesulidin etkinliğinin değerlendirilmesi ile ilgili olarak da çok merkezli çalışmalar mevcuttur. Bunlardan bir tanesi 1500 doktor ve 5228 pediyatrik hastayla yapılmıştır. Çalışma bitiminde değerlendirilen belirti ve semptomlarda istatistiksel anlamlı düzeyde gerilemeler izlenirken, %5.96 oranında yan etkiler izlenmiştir. (40)

Yine 5693 hastayı kapsayan çok merkezli bir başka incelemenin sonucunda da viral ya da bakteriyel etyolojili solunum yolu enfeksiyonlarında nimesulidin kullanılmasının erken ve güvenli bir semptomatik iyileşmeye yol açtığı kanısına varılmıştır. (41)

Çok merkezli bir başka incelemede ise, enflamatuvar hastalıklarda nimesulid damla kullanan 6055 olgu incelenmiştir. Sonuçta hastalık semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı olan, belirgin gerilemeler kaydedilmiştir. Vakaların yalnızca %5.05'inde yan etki gözlenmiş olması da nimesulid lehine olarak kaydedilmiştir. (42)

Bütün bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonucundan elde edilen veriler nimesulid oral süspansiyonun tonsilit, rinofarenjit, otit veya sinüzitten rahatsız çocukların tedavisinde alternatif olabileceği kanısına varılmıştır.

Nimesulidin ateşi düşürme ve semptomları giderme hızının yüksek olması, uygulanmadan sonraki yüksek plazma konsantrasyonuna bağlı olabilir.

Çalışmamızda, her iki gruba da aynı dozda ve sıklıkta antibiotik tedavisi vermiş olduğumuzdan, antienflamatuvar yakınmaların gerilemesi açısından; gruplar arası farklılık yaratmayacağı kanısındayız.

SONUÇLAR

1- Çalışma, aksiller ateşi 37°C'nin üzerinde olan ve akut üst solunum yolu enfeksiyonlarından farenjit, tonsilit, sinüzit, otit tanısı almış 93 pediyatrik hasta ile gerçekleştirildi. Olguların yaşı 2 ile 15 yıl arasında değişmekteydi. Amacımız hastaları randomize olarak iki gruba ayırarak, amoksisilin klavulanik asit ile birlikte bir gruba nimesulid %1'lik süspansiyon, diğer gruba da parasetamol şurup vererek, iki ilacın ateşi düşürme hızını ve etkinliğini karşılaştırmaktı.

2- Tedavi öncesinde her hastanın hemoglobin ve lökosit sayımı yapıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve boğaz kültürleri ve gereken hastaların Waters grafipleri değerlendirildi. Hasta gruplarının laboratuvar sonuçları arasında belirgin farklılık yoktu.

3- Hastaların 45'i (%48.4) nimesulid (Grup 1), 48'i (%51.6) parasetamol (Grup 2) ile tedavi edildi.

4- Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri birbirine benzerdi.

5- Başvuru sırasındaki şikayetler arasında, ateşten sonraki ilk üç sırayı irritabilite (%93.5), yutkunma güçlüğü ve boğaz ağrısı (%90.3) ve beslenme güçlüğü (%76.3) alıyordu.

6- Başvuru gününde, hastaların yapılan fizik muayene bulguları sırasıyla, ateş, foringotonsiller hiperemi, tonsiller hipertrofi, postnasal sekresyon ve timpen zarı hiperemisi idi. Bulgular açısından gruplar arası belirgin farklılıklar yoktu.

7- Hastaların fizik muayenesine göre, aldıkları tanılar sırasıyla farenjit, tonsilit, sinüzit ve otit idi.

8- Başvurdukları günde, hastaların aksiller ateşleri ölçüldü. 1. Grupta ateş ortalaması 38.4°C, olarak bulundu. Ölçümün hemen ardından nimesulid

ya da perasetamol verildi. İlaçların verilmesinden sonraki 1.2.3.4. ve 5. saatlerde aksiller vücut ısısı tekrar değerlendirildi.

9- Birinci ve ikinci saat sonunda yapılan vücut ısısı ölçümlerinde, her iki grup için anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Üçüncü saat sonunda yapılan ölçümde ise Grup 1 için ateş ortalaması 37.6°C , Grup II için ateş ortalaması da 38.0°C idi ve aradaki fark 3. saat sonunda Grup 1 lehine istatistiksel anlam kazanarak $p<0.05$ bulundu.

10- Dördüncü ve beşinci saatlerdeki ölçümlerde de istatistiksel farklılık Grup I lehine devam etti ve beşinci saat sonunda p değeri "0" idi.

11- Tedaviye başladıktan bir gün sonra sabah ölçülen aksiller ateş ortalaması Grup 1 için 37.7°C iken Grup 2 için 38.1°C olarak bulunarak, aradaki farklılık istatistiksel olarak Grup 1 lehine anlamlı olmuştu. ($p<0.05$)

12- Tedavinin ikinci günü sabahında ölçülen aksiller ateş ortalaması ise, Grup 1 için 36.9°C ve Grup 2 için ise 37.1°C olarak bulunmuş ve aradaki farklılık istatistiksel anlamını yitirmişti. ($p>0.05$)

13- Tedavinin üçüncü gününde, tarafımızdan yapılan aksiller vücut ısıları her hasta için normal sınırlar içinde idi.

14- Üçüncü günde, hastaların yakınma ve fizik muayene bulgularında Grup 1 lehine anlamlı düzeyde gerilemeler kaydedildi.

15- Tedavinin beşinci gününde, tüm hastalar için aksiller vücut ısısı yine normal sınırlardaydı.

16- Beşinci günde, 1. Grupta 2 hastada beslenme güçlüğü ve yine 2 hastada öksürük yakınması devam ederken, diğer yakınmalar hiç kalmamıştı. 2.Grupta ise, ateş dışındaki diğer yakınmaların hepsi azalarak devam ediyordu. Yakınmalar arasındaki farklılık istatistiksel anlam ifade etmekteydi.

17- Beşinci günde fizik muayene bulgularımızda ise her iki grupta da gerilemeler vardı. Gruplar arasındaki farklılık anlamlı değildi. Üçüncü günde, farengial ve tonsiller hiperemi yönünden Grup 1 lehine olan istatistiksel farklılık da, beşinci günde yok olmuştu.

18- Beşinci günde yapılan laboratuvar kontrolünde, her iki gruptaki laboratuvar değerlerinde, belirgin düzelmeler gözlemlendi. ESR değerlerindeki düzelmeler 1.Grupta istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0.05$)

19- Her iki gruptaki hastalarda, herhangi bir yan etki görülmedi ve tedaviye tam olarak devam edildi.

20- Çalışmamızın sonunda, pediyatrik hastalarda nimesulidin ateşi düşürme özelliğinin parasetamole göre daha hızlı olduğu ve ayrıca enflamasyon özelliğinin de daha üstün olduğu gösterildi.

21- Ayrıca, nimesulidin günde iki kez, parasetamolün ise günde üç kez verilmiş olması da özellikle pediyatrikte tedaviye uyum açısından önemli bir ayrıntı gibi görünmektedir.

ÖZET

Üst solunum yolu enfeksiyonları, pediyatrik hastalıklar arasında en sık rastlanan problemlerdendir. Genellikle bu enfeksiyonlara ateş eşlik eder. Pediyatrik ateşin medikal tedavisinde düşük dozlarda hızlı etkinlik gösteren ve iyi tolere edilebilen antipiretiklere gereksinim vardır. Antipiretik etkinliğinin yanı sıra, antiinflamatuvar özelliği de bulunan nimesulid %1 süspansiyon pediyatrik kullanımda ülkemizde henüz çok yenidir. Çalışmamızın amacı da, çocukluk yaşındaki üst solunum yolu enfeksiyonlarında, nimesulid ile alışlagelmiş ajan parasetamolün antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Çalışma, Aralık 1998-Şubat 1999 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 2-15 yıl yaş arasındaki 93 hasta ile gerçekleştirildi. Son 24 saat içinde herhangi bir antibiyotik, antipiretik ya da steroid kullanan; daha önceden herhangi bir ateş düşürücü ilaca karşı hassasiyet gösteren; gastrointestinal, renal, hepatik, kardiyak ya da malign ve hematopoetik bir hastalığı bulunan vakalar ve de ağızdan ilaç alamayacak kadar düşkün olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Farenjit, tonsilit, sinüzit ya da otit tanısı olan 93 ateşli çocuk çalışmaya alındı. Hastalar, rastgele iki gruba ayrılarak başvuru anındaki aksiller vücut ısıları ölçülüp, fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra, bir gruba (n=45) nimesulid süspansiyondan 2,5 mg/kg; diğer gruba da (n=48) parasetamol şuruptan 15 mg/kg oral yoldan verildi.

Grupların başvurdukları andaki aksiller vücut ısıları ortalamalarında istatistiksel farklılık yoktu. ($p>0.05$) Bu durum 1. ve 2. saatlerde de devam etti. Ancak 3. saatte istatistiksel farklılık nimesulid alan grup lehine döndü. Takip ettiğimiz 4. ve 5. saatlerde de bu istatistiksel anlamlılık devam etti. ($p<0.05$)

Başvuru gününde hastaların hepsinden tedavinin 5. gününde yeniden tekrarlanmak üzere Hb, BK, ESR, CRP ve boğaz kültürü tetkikleri ile

gerekenlerden Waters grafisi istendi. Grup 1'e nimesulid 2,5 mg/kg günde iki kez ve Grup 2'ye de parasetamol 15 mg/kg günde üç kez reçete edildi. Her iki gruba da antibiyotik olarak amoksisilin klavulanik asit 25 mg/kg günde üç kez başlandı.

Tedaviye başlandıktan 1 gün sonraki, sabah aksiller ateş ortalamaları, nimesulid grubunda daha düşüktü. ($p<0.05$) Tedavinin 2. gününde istatistiksel farklılık kalmamıştı. Tedavinin 3. gününden itibaren tüm hastalarda aksiller vücut ısı normal sınırlarda idi.

Başvuru gününde kaydetmiş olduğumuz hasta yakınmaları ve fizik muayene bulguları; tedavinin 3. ve 5. günlerinde tekrar değerlendirilerek kaydedildi. Her iki grupta da yakınmalar ve bulgular yönünden düzelmeler gözlemlendi. Ancak, hem 3. günde, hem de 5. günlerdeki şikayet ve fizik muayene bulgularının gerileme hızı 1. Grup lehine istatistiksel anlamlılık yaratacak düzeydi. ($p<0.05$) Laboratuvar bulgularından ESR ortalamalarındaki düzelme de, 1. Grupta fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Hastalarda yan etkiye rastlanmadı. Çalışmamızın sonunda nimesulid süspansiyonun pediatrik alanlarda ateşli üst solunum yolu enfeksiyonlarında hem ateşin düşürülmesi, hem de enflamasyon bulgularının giderilmesi açısından kullanılabilir bir ilaç olduğunu göstermiş olduk.

KAYNAKLAR

1. Catti A. Nimesulid suspension dose finding in children, with fever due to upper respiratory tract inflammatory diseases. Abstract from proceedings of the 18th International Congress of Paediatrics, Honolulu, 1986.
 2. Lecomte J., Monti T., Pochobradsky M.G. Antipyretic effects of nimesulide in paediatric practice a double-blind study. *Current Medical Research and Opinion* 1991; 12 (5):296-303.
 3. Luheshi G., Rothwell N. Cytokines and fever *International Archives of Allergy and Immunology*. 1996; (109): 301-307.
 4. Catti A., Monti T. Treatment of infants with acute upper respiratory tract inflammations; A Double Blind Comparison Between Nimesulide and Paracetamol Suppositories. *Clinical Trials Journal* 1990; 27 (5); 327-335.
 5. Marty H. Der Einfluss Meteorologischer und luftygienischer Faktoren auf akute Erkrankungen der Atamwege bei Kindern-am Beispiel der Ragon Biel. *Soz-Präventivmed* 1986; 31(1): 29-31.
 6. Braun C., Lietrich U. Auswirkungen Von Luftschadstoffen auf die Atemwege von Kleinkindern *Schweiz-Med-Wochenschr* 1989; 119 (41): 1424-1433.
 7. Salzberg R., Giambonini S., Maurizio M. A double blind comparison of nimesulide and mefenamic acid in the treatment of acute upper respiratory tract infections in children. *Drugs* 46 1993; (Suppl 1) 208-211.
 8. Adam D, Stankov G. Treatment of fever in Childhood. *European Journal of Pediatrics* 1994; 153:394-402.
 9. Gianiorio P., Zappa R. Sacco O. Antipyretic and anti-inflammatory efficacy of nimesulide vs parasetamol in the symptomatic treatment of acute respiratory infections in children. *Drugs* 46, 1993; (Suppl 1): 204-207.
-

10. Cappella L., Guerra A, Laudizi L. Efficacy and tolerability of nimesulide and lysine acetylsalicylate in the treatment of paediatric acute upper respiratory tract inflammation. *Drugs* 46 1993 (Suppl. 1): 222-225.

11. D&Apuzzo V., Monti T. Pilot Study of the antipyretic and analgesic activity of nimesulide paediatric suppositories. *Drugs Exptl. Clin Res.* 1992; 18 (2) 63-68.

12. Rainsford K.D. The comparative gastric ulcerogenic activities of non-steroid anti-inflammatory Drugs. *Agents Actions*-1977; 7:573-577.

13. Swingle K.F., Moore G, Grant T.J. 4-Nitro-2-phenoxyethanesulfonanilid: A chemically novel anti-inflammatory agent. *Arch-Int. Pharm. Ther.* 1976; (221): 132-139.

14. Kliegman R.M., Behrman R.E. Infectious Diseases. In: *Textbook of Pediatrics*. Nelson W.E., Behrman R.E., Kliegman R.M., Vaughan V.C., eds. 14th ed. Philadelphia: Wb: Saunders Company. 1992:647-658.

15. Schroeder S.A. General Care-Disease Prevention & General Systems. In: *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Shroeder S.A., Krupp M.A., Tierney L.M., McPhee S.J. eds. U.S.A. 1989:1-9.

16. Yurdakök M. Doğa ve insan açısından ateş. *Katkı Pediatri Dergisi* 1993; (5):383-396.

17. Kasting N.W. Veale W.L., Cooper K. Fever and Its Role in Disease. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Milton A.S. eds. New York 1982: 5-19.

18. Kluger M.J. Fever revisited. *Pediatrics* 1992; 90(6): 846-849.

19. Kluger M.J., Kauffman C.A. Biologic Mechanisms of Fever. In: *Fever of Undetermined Origin*. Murray H.W. Kisco M. eds. 1983:9-23.

20. Kılıçturgay K. Enfeksiyon Hastalıkları In: *İç Hastalıkları Öbek A (Eds). İç Hastalıkları. Bursa Atlas Ofset 3. Baskı s:113-116.*

21. Topaloğlu, H. Hipotermi ve Hipertermi. *Katkı Pedyatri Dergisi*; 1993 (5): 431-437.
 22. Sarıkayalar F. Çocuk acil polikliniklerinde ateşli çocuklara yaklaşım. *Katkı Pedyatri Dergisi* 1993 (5): 415-421.
 23. Kalaycı Ö. Ateş nedir. *Katkı Pedyatri Dergisi*. 1993 (5): 443-446.
 24. Özbağ E. Antipiretik tedavi. *Katkı Pedyatri Dergisi*, 1993 (5): 438-441.
 25. Kayaalp S.: Narkotik Olmayan Analjezikler. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Kayaalp S.O. eds. Ankara, Feryal Matbaacılık, 1988: 1953-1957.
 26. Davis R., Brogden R. N. Nimesulide. An update of its Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48 (3): 431-454.
 27. Rabasseda X. Safety profile of nimesulide: Ten years of clinical experience. *Drugs of Today* 1996; 32 (D) 1-10.
 28. Ferreira SH. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs* 1993; (1): 10-4.
 29. Tognella S. Nimesulide: Next clinical opportunities. *Drugs* 1993; 46 (1): 275-276.
 30. Verhoeven A.J., Tool ATJ, Kuijpers TW. Nimesulide inhibits platelet-activating factor synthnesis in activated human neutrophils. *Drugs* 1993; 46 (1): 52-58.
 31. Lecomte J., Buyse H., Taymans J., Monti T. Treatment of tendinitis and bursitis: A comparison of nimesulide and naproxen sodium in a double blind parallel trial. *Eur J. Rheumatol Inflamm* 1994; 14:29-32.
 32. Milvio C. Nimesulide for the treatment of painful inflammatory process in the ear, nose and throat areas: A double-blind controlled study with benzydamine. *J. Int Med Res* 1984; 12: 327-332.
-

33. Rodriguez S., Viveros A, Lopez M, Trujillo C, Maciel R, Lujan M. Evaluation of the efficacy and safety of nimesulide and naproxen in the symptomatic treatment of upper respiratory tract infections in children. Invest Med. Int. 1993; (20): 43-54.
34. Kierszenbaum J.S., Vitral B.G. Avaliação Comparativa do Nimesulide gotas versus Diclofenaco Potássico em Crianças Portadoras de Infecções das vias Aéreas Superiores. Pediatría Moderna, 1994; 30 (1): 5-9.
35. Ugazio A.G., Guarnaccia S., Berardi M. Clinical and pharmacokinetic study of nimesulide in children. Drugs 46; 1993: 215-218.
36. Polidori G., Titti G.. A comparison of nimesulide and paracetamol in the treatment of fever due to inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children. Drugs 46; 1993 (1): 231-233.
37. Barberi I, Macchia A. Double-blind evaluation of nimesulide vs lysine-aspirin in the treatment of paediatric acute respiratory tract infections. Drugs 46; 1993 (1): 219-221.
38. Rodriguez S, Viveros A. Assesment of the efficacy and safety of nimesulide vs naproxen in paediatric patients with respiratory tract infections. Drugs 46; 1993 (1): 226-230.
39. Facchini R, Selva G. Tolerability of nimesulide and ketoprofen in paediatric patients with traumatic or surgical fractures. Drugs 46; 1993 (1): 238-241.
40. Estudo Multicêntrico do nimesulide suspensão oral na pediatria. Pediatría Moderna 1992; 28(6): 503-505.
41. Avaliação da Eficácia do Nimesulide em Infecções das Vias Aéreas Superiores na População Pediátrica. (Multicentre). Inflamaco & Dor 1994 2(3), 5-10.
42. Estudo Multicentrico do Nimesulide gotas na Pediatria. Arq Bras Med, 1994 68 (5): 357-363.