

## ATEŞLİ ÇOCUKLARDA KETOPROFEN VE PARASETAMOLÜN ATEŞ DÜŞÜRÜCÜ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Solmaz ÇELEBİ\*, Serpil CAN\*\*, Semra AKGÖZ\*\*\*, Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA

\*\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, BURSA

### ÖZET

Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran 1-14 yaş arası ve enfeksiyona bağlı en az 24 saatte ateşi olan (aksiller  $>38^{\circ}\text{C}$ ), antipiretik müdahaleyi gerektiren ancak değerlendirme süresince antibiyotik tedavisi verilmeyen 35 olgu incelenmiştir. Ortalama ateşleri  $39.1\pm 0.6^{\circ}\text{C}$  olan bu olgulara randomize olarak 15 mg/kg parasetamol (n=18, grup 1) ve 0.5 mg/kg ketoprofen (n=17, grup 2) uygulanmıştır. Olguların 30., 60. ve 120. dakika ateş değerleri karşılaştırılmış, yan etki profili ve tat uyumu açısından ise olgular 48. saatte tekrar ayrıntılı bir fizik muayene ve anamnezle değerlendirilmiştir. Olguların 30.dakika değerleri: grup 1 ve 2'de sırasıyla  $38.3\pm 0.8^{\circ}\text{C}$  ve  $38.5\pm 0.6^{\circ}\text{C}$  ( $p>0.05$ ), 60.dakika değerleri:  $37.6\pm 0.8^{\circ}\text{C}$  ve  $37.6\pm 0.7^{\circ}\text{C}$  ( $p>0.05$ ), 120.dakika değerleri:  $37.1\pm 0.6^{\circ}\text{C}$  ve  $37.2\pm 0.4^{\circ}\text{C}$  ( $p>0.05$ ) olarak bulunmuştur. Her iki grupta da 30., 60., 120. dakika değerlerinde başvuruya göre anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Grup 1'de akut gastroenteritli bir olguda bir kez kusma gözlenmiş, ancak ilaç yan etkisi olarak değerlendirilmemiştir. Parasetamol için tat uyumu % 61, ketoprofen için tat uyumu ise % 82 olarak saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

Sonuçta her 2 grupta da ateş düşürücü etki ve yan etkiler benzer bulunmuştur. Ketoprofen parasetamole alternatif olarak etkili ve güvenilir bir ajan olarak değerlendirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** ateş, çocuk, etki, ketoprofen, parasetamol, yan etki

### SUMMARY

#### Comparison of Antipyretic Effects of Ketoprofen and Paracetamol in Febrile Children

In this study, we evaluated 35 children aged 1 year to 14 years and admitted to pediatric emergency department with fever (axillary  $>38^{\circ}\text{C}$ ) at least 24 hours because of an infectious disease. None of the patients had taken antibiotherapy. Mean temperature value of these patients was  $39.1\pm 0.6^{\circ}\text{C}$  and they were treated randomly with 15 mg/kg/dose oral paracetamol (n=18, group 1) or 0.5 mg/kg/dose oral ketoprofen (n=17, group 2). We evaluated the body temperature of the subjects at 30., 60. and 120. minutes of the treatment. On the other hand, side effect profile and compliance for these drugs were also tested in the second visit of these cases at 48. hours. Body temperature measurements at 30. minute for group 1 and 2 were  $38.3\pm 0.8^{\circ}\text{C}$  and  $38.5\pm 0.6^{\circ}\text{C}$  ( $p>0.05$ ), at 60. minute were  $37.6\pm 0.8^{\circ}\text{C}$  and  $37.6\pm 0.7^{\circ}\text{C}$  ( $p>0.05$ ), and at 120. minute were  $37.1\pm 0.6^{\circ}\text{C}$  and  $37.2\pm 0.4^{\circ}\text{C}$  ( $p>0.05$ ), respectively. For both groups, we found that the temperature values at 30., 60. and 120. minutes were lower than those measured at the first contact ( $p<0.001$ ). Vomiting was observed in one patient after the paracetamol treatment, but this was not related to paracetamol because the case was diagnosed as acute gastroenteritis. Taste compliance for group 1 and group 2 was 61 % and 82 % ( $p>0.05$ ), respectively.

In conclusion; antipyretic effect and side effects were similar for both groups. Therefore, ketoprofen appeared effective and safe, so it may be an alternative to paracetamol.

**Keywords:** children, effect, fever, ketoprofen, paracetamol, side effect

**Yazışma adresi:** Solmaz Çelebi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Görükle, BURSA

Tel.: (0224) 442 81 43, (0532) 592 01 96

e-posta:solmaz@uludag.edu.tr

Alındığı tarih: 13. 02. 2006, revizyon kabulü: 03. 03. 2006

## GİRİŞ

Çocuk polikliniklerine başvuru nedenleri içinde en sık karşılaşılan sorunlardan biri ateştir. Çocuklarda her zaman olmasa bile tedavinin yönetimi esnasında ateşin düşürülmesi bazen öncelikli hedefler arasında yer alabilir.

Çocuklarda bu amaçla tüm dünyada siklooksijenaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Salisilik asit ve nonsteroid antiinflatuar (NSAI) ilaçlar hem santral hem periferik olarak prostaglandin (PG) sentezini inhibe ederken parasetamol esas olarak merkezi etkilidir. Salisilat ve NSAI ilaçlar hem periferik hem merkezi olarak PG ve tromboksan sentez inhibisyonu yaptıklarından analjezik-antipiretik etki yanında antiinflamatuar etkiye de sahiptir. Halbuki parasetamol etkisi esas olarak santral olduğundan analjezik-antipiretik etki olmasına rağmen antiinflamatuar etkileri daha sınırlıdır<sup>(1,6,9)</sup>. Aspirin olası yan etkileri nedeniyle artık daha az kullanılan bir ajandır. Genellikle parasetamol ilk seçenek olarak verilmektedir. Parasetamolün ateş düşürücü etkisi beyinde prostoglandin sentezinin inhibisyonu ile gerçekleşir, 10-15 mg/kg, 4-6 saat arayla uygulanır<sup>(1,6,9)</sup>.

İbuprofen sıklıkla alternatif bir ajan olarak tercih edilmektedir<sup>(9)</sup>. Tedavide seçilebilecek bir diğer ajan ise propionik asit türevi olan ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ajanlar gibi siklooksijenaz inhibisyonu ile etki eden ketoprofen olup 0.5 mg/kg, 6 saat arayla uygulanmasının ateş ve ağrının tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir<sup>(4,8)</sup>. Ketoprofen antiinflamatuar ve analjezik olarak 1980'li yıllardan beri dünyada kullanımda olmasına rağmen çocuklarda antipiretik amaçlı kullanımı nispeten yeni olup ülkemizde bu amaçla 2004 yılında ruhsat almıştır. Ancak ketoprofenin antipiretik etkinlik ve güvenilirlik açısından diğer ajanlarla karşılaştırıldığı çalışmalar tüm dünyada sınırlı sayıdadır. Ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmada ketoprofen ve parasetamolün çocuklardaki ateşe yönelik antipiretik etkinlik, yan etki profili ve tad uyumu açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran 1-14 yaş arası ve enfeksiyona bağlı en az 24 saattir ateşi olan (aksiller >38°C), antipiretik müdahaleyi gerektiren ancak değerlendirme süresince antibiyotik tedavisi verilmeyen 35 olgu alınmıştır. Son 10 gün içinde antibiyotik kullanan, son 2 gün içinde antipiretik verilen, izlem sırasında ıslak tedavi uygulanan veya en az 4-6 saatlik izlemi kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Olgular acil serviste en az 4 saat izlenmiş, ancak ateş izlemleri ilk 2 saat olarak kaydedilmiştir. Hastalar randomize olarak parasetamol (15 mg/kg; oral, günde 4 kez, Calpol 120 veya

250 mg/5 ml şurup, GSK) ve ketoprofen (0.5 mg/kg; oral, günde 4 kez, Profenid 1 mg/ml şurup, Eczacıbaşı) grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tedaviler poliklinik hemşiresi tarafından uygulanmıştır. Olguların ateşleri kulaktan (Braun Kronberg 6014 timpanik, profesyonel termometre ile) ölçülmüştür. Buşonsuz kulakta ölçüm yapılmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca iki yaşın üstündeki olgulara aksiller (dijital termometre ile) ve iki yaş altındakilere ise rektal ateş ölçümü (civalı termometre ile) yapılmıştır. Ancak bütün yaş gruplarının değerlendirmelerinin standart olması açısından timpanometrik ölçüm esas alınmıştır. Ateş ölçümleri ilk başvuruda, uygulanan antipiretik tedavinin 30., 60. ve 120. dakikalarında yapılmıştır. Hiçbir olguya fizik soğutma uygulanmayıp, sadece üzerlerinde tek kat ince giysi bırakılmıştır. Olguların periferik dolaşım durumu periferik soğukluk, kutis marmaratus, kapiller dolum zamanı uzamasının varlığı şeklinde değerlendirilmiş, en az bir bulgunun varlığı periferik dolaşım bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Tat uyumu açısından yapılan karşılaştırmada ise olguların ilacı alırken yüzlerini buruşturmaları, öğürmeleri, ilacı almaya direnç göstermeleri ya da daha büyük olgularda sözel tat değerlendirmeleri göz önünde bulundurularak ailenin ifadesi esas alınmıştır. Yan etki açısından ise tüm olgular 48. saat sonundaki kontrolde değerlendirilmiştir.

Sonuçların istatistiksel analizlerinde SPSS for Windows 11.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırmada bağımsız gruplarda t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov test kullanılmıştır. İlaç gruplarının kendi içerisinde tekrarlı ateş ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise eşleştirilmiş t-test kullanılmış ve anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 1-14 yaş arası parasetamol grubunda 18, ketoprofen grubunda 17 olmak üzere toplam 35 olgu alınmıştır. Olguların % 37'si kız (n=13), % 63'ü erkekti (n=22). Parasetamol grubunda yaş ortalaması 6.2±3.9 yıl, ketoprofen grubunda ise 5±3.8 yıl olarak bulunmuştur. Tablo 1'de olguların özellikleri verilmiştir.

**Tablo 1:** Olguların demografik özellikleri.

	Toplam (n=35)	Parasetamol (n=18)	Ketoprofen (n=17)	p-değeri
Kız n (%)	13 (% 37)	8 (% 44)	5 (% 30)	a
Erkek n (%)	22 (% 63)	10 (% 56)	12 (% 70)	
Yaş (yıl)*	5.6±3.9 (5)	6.2±3.9 (4.5)	5±3.8 (6)	b
Başvuruda ateş (°C)	39.1±0.6	39.1±0.6	39.2±0.6	c
Ateşli gün sayısı*	2±1.6 (1)	2±1.8 (1)	2±1.5 (2)	b

\* ortalama ± standart sapma (ortanca değer)

<sup>a</sup> : Pearson ki-kare test, anlamlı değil (p>0.05)

<sup>b</sup> : Mann-Whitney U test, anlamlı değil (p>0.05)

<sup>c</sup> : bağımsız gruplarda t-test, anlamlı değil (p>0.05)

Parasetamol ve ketoprofen gruplarında başlangıç ateş değerleri ve başvuru öncesi ortalama ateş günleri sırasıyla  $39.1 \pm 0.6^\circ\text{C}$ ,  $2 \pm 1.8$  gün ve  $39.2 \pm 0.6^\circ\text{C}$ ,  $2 \pm 1.5$  gün olarak saptanmıştır. Her iki grubun başvuru ateş değerleri benzer idi (Tablo 1). Olguların tedavi sonrası kulaktan ateşleri 30.dakika (dk), 60. dk ve 120.dk'da ölçülmüştür. 30. dk değerleri parasetamol ve ketoprofen gruplarında sırasıyla  $38.3 \pm 0.8^\circ\text{C}$  ve  $38.5 \pm 0.6^\circ\text{C}$ , 60.dk değerleri  $37.6 \pm 0.8^\circ\text{C}$  ve  $37.6 \pm 0.7^\circ\text{C}$ , 120.dk değerleri  $37.1 \pm 0.6^\circ\text{C}$  ve  $37.2 \pm 0.4^\circ\text{C}$  olarak bulunmuştur. İki grupta da 30. dk, 60. dk ve 120.dk değerlerinde başvuruya göre anlamlı düşme saptanmıştır. Tablo 2'de grupların izlemdeki ateş ölçüm değerleri ve şekilde tedavi ile ateş düşüş eğrileri verilmiştir.

**Tablo 2:** Grupların izlemdeki ateş ölçüm değerleri ( $^\circ\text{C}$ ).

	Başvuru	30.dk	60.dk	120.dk	c p-değeri
Parasetamol	<sup>a</sup> $39.1 \pm 0.6$	$38.3 \pm 0.8$	$37.6 \pm 0.8$	$37.1 \pm 0.6$	$p < 0.001^*$
Ketoprofen	$39.2 \pm 0.6$	$38.5 \pm 0.6$	$37.6 \pm 0.7$	$37.2 \pm 0.4$	$p < 0.001^*$
<sup>b</sup> p-değeri	AD**	AD	AD	AD	

<sup>a</sup> : ortalama  $\pm$  standart sapma

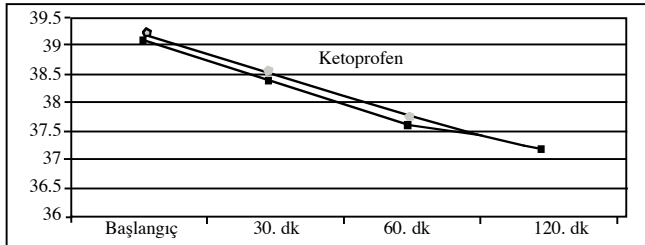
<sup>b</sup> : bağımsız gruplarda t-test

<sup>c</sup> : eşleştirilmiş gruplarda t-test

\* İlaç gruplarının kendi içerisinde başvurudaki ateş ortalamaları ile 30., 60. ve 120. dakika ateş ortalamalarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p-değerlerinin tümü aynıdır

\*\* AD; anlamlı değil;  $p > 0.05$

**Şekil:** Tedavi ile zaman içinde ateş düşüş eğrileri.



Başvuruda parasetamol ve ketoprofen gruplarında en az bir periferik dolaşım bozukluğu bulgusunun varlığı sırasıyla % 39 (7/18), % 70 (12/17) oranında bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). İlacın tadının sevilmesini destekler bulgular parasetamol için % 61 (n=11), ketoprofen için ise % 82 (n=14) oranında görülmüştür ( $p > 0.05$ ). Parasetamol grubundaki akut gastroenteritli bir olguda bir kez kusma olmuş ( $p > 0.05$ ), bunun dışında her iki grupta da başka bir yan etki saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Ateşli olgularda uygulanan ilaç tedavisi sadece semptomatik bir tedavidir. Ateşin genellikle vücudun yararlı bir savunma mekanizması olduğu unutulmamalıdır, ancak

bazı durumlarda özellikle aşırı yüksek ateşin kendisi de ciddi sorunlara yol açabilir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda kullanılacak antipiretiklerin sağlayacağı faydalar ve bu ilaçların muhtemel toksisite ile yan etkileri dikkatlice değerlendirilerek ateş tedavisi verilmelidir. Çocuklarda ketoprofen ve parasetamolün antipiretik etkinlik açısından karşılaştırıldığı çalışma sınırlı sayıda olup daha çok farmakokinetik içerikli çalışmalardır.

Bhettay ve Thomson<sup>(2)</sup> tarafından 1978 yılında, juvenil kronik artritli 30 çocukta yapılan çalışmada; 2 hafta süre ile 20 kg'ın altındaki olgulara, 12 saat arayla 25 mg ketoprofen veya 25 mg indometazin ile 20 kg'ın üstündeki olgulara ise yine 12 saat arayla 50 mg ketoprofen veya indometazin verilmiştir. Ketoprofenin çocuklarda kullanımına yönelik yapılan bu ilk çalışmada etkiler benzer bulunmuş ve tedavinin kesimini gerektirmeyen nitelikte gastrointestinal sisteme yönelik hafif yan etkiler saptanmıştır.

Messeri ve ark.<sup>(7)</sup> küçük cerrahi girişimlerin uygulandığı 6-14 yaş arası 85 çocukta ketoprofen ve parasetamolün analjezik etkinliğini karşılaştırmış ve ketoprofenin analjezik etkinliğinin parasetamolden daha erken başlayıp daha uzun sürdüğünü ve her iki grupta da tedaviye bağlı bir yan etkinin gelişmediğini belirtmişlerdir.

Salonen ve ark.<sup>(10)</sup> genel anestezi uygulanarak tonsillektomi yapılmış olan 102 hastada 24 saatlik 3-5 mg/kg doz ketoprofen ve ek analjezik olarak şiddetli ağrı için saf parasetamol ya da parasetamol kodein kombinasyonu ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların 3 haftalık takibi süresince ağrının ortalama 9 günde kontrol altına alındığını ve ilk bir hafta boyunca % 50 olgunun ketoprofenin yanı sıra ek analjeziğe de ihtiyaç duyduklarını bulmuşlar ve ketoprofenin ek analjeziklerle birlikte kullanımının postoperatif ağrı kontrolünde etkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Kokki ve ark.<sup>(5)</sup> tarafından yapılan çalışmada, 1-9 yaş arası 123 adenoidektomili olguda 25 mg intravenöz veya 25 mg rektal olarak uygulanan ketoprofenin, analjezik etkinliği ve yan etkileri karşılaştırılmış ve fark olmadığı bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler % 13 oranında bulantı ve kusma olarak saptanmıştır.

Ketoprofenin analjezik etkinliğinin değerlendirildiği fazla sayıda çalışma olmasına rağmen antipiretik etkinliğin değerlendirildiği sadece 2 çalışmaya rastlanabilmektedir.

Ketoprofenin antipiretik etkinliği 64 infeksiyöz nedenli ateşi olan çocukta değerlendirilmiş, çocuklara 1 mg/kg ketoprofen, 10 mg/kg fenoprofen, 6 mg/kg ibuprofen veya 2 mg/kg naproksen tedavileri verilmiştir<sup>(3)</sup>. Bu çalışmada 4 grupta da benzer nitelikte ateşte belirgin bir düşme olduğu ve hiçbir grupta ciddi yan etki saptanmadığı belirtilmiştir. Çocuklarda 0.5 mg/kg ketoprofenin antipiretik etkinliğinin 8 saat devam ettiği, bu nedenle günde 3 kez verilmesinin uygun olduğu bildirilmektedir<sup>(3,4)</sup>.

Çalışmamızda parasetamol ve ketoprofen grubunda, tedavinin 30., 60. ve 120. dakikalarında ölçülen ateş değerlerinde, başlangıç ateş değerlerine göre anlamlı oranda düşme olduğu gözlenmiştir. İki ilacın antipiretik etkinliği karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır. Çocuklarda verilen ilaçlarda tat ve uyum da önemli bir sorundur. Çalışmamızda tat yönünden yapılan karşılaştırmada, her ne kadar ketoprofenin oranı parasetamolden daha yüksek saptanmış olsa da, bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yan etkiler açısından bakıldığında ise sadece parasetamol grubunda bir olguda kusma saptanmış, fakat bu olgunun akut gastroenteritli bir çocuk olması nedeniyle ilacın yan etkisi olarak değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmada 15 mg/kg parasetamol ve 0.5 mg/kg ketoprofenin çocuklarda ateşin düşürülmesinde benzer şekilde etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, daha geniş hasta grubunda başka çalışmaların yapılması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Baker MD: Evaluation and management of infants with fever, *Pediatr Clin North Am* 1999;46(6):1061-72.
2. Bhattay E, Thomson AJ: Double blind study of ketoprofen and indomethacin in juvenile chronic arthritis, *S Afr Med J* 1978;54(7):276-8.
3. Keinänen-Kiukaanniemi S, Similä S, Kouvalainen K: Oral antipyretic therapy evaluation of the propionic acid derivatives ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen and naproxen, *Pediatr Padol* 1980;15(3):139-44.
4. Kokki H, Le Liboux A, Jekunen A, Montay G, Heikkinen M: Pharmacokinetics of ketoprofen syrup in small children, *J Clin Pharmacol* 2000;40(4):354-9.
5. Kokki H, Tuomilehto H, Tuovinen K: Pain management after adenoidectomy with ketoprofen: comparison of rectal and intravenous routes, *Br J Anaesth* 2000;85(6):836-40.
6. Lorin MI: Fever pathogenesis and treatment, "Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5.baskı" kitabında s.101-6, WB Saunders Company, Philadelphia (2004).
7. Messeri A, Busoni P, Noccioli B et al: Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common paediatric surgery. A randomized, single blind, parallel, multicentre trial, *Paediatr Anaesth* 2003;13(7):574-8.
8. Nikanne E, Kokki H, Tuovinen K: Comparison of perioperative ketoprofen 2.0 mg kg<sup>-1</sup> with 0.5 mg kg<sup>-1</sup> in small children during adenoidectomy, *Br J Anaesth* 1997;79(5):606-8.
9. Powell KR: Fever, "Behrman RE, Kliegman RM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17. baskı" kitabında s.839-41, WB Saunders Company, Philadelphia (2004).
10. Salonen A, Kokki H, Nuutinen J: The effect of ketoprofen on recovery after tonsillectomy in children: a 3 week follow up study, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;62(2):143-50.