



# Çocukluk Çağı Ateş Yönetimi Değerlendirmesi

Taylan Çelik<sup>4</sup>(ID), Kamile Ötiken Arıkan<sup>1</sup>(ID), Emin Sami Arısoy<sup>2</sup>(ID), Burcu Bursal<sup>3</sup>(ID), Emine Hafize Erdeniz<sup>5</sup>(ID), Mustafa Hacımustafaoğlu<sup>6</sup>(ID), Manolya Kara<sup>8</sup>(ID), Hatice Karaoğlu Asrak<sup>9</sup>(ID), Sevliya Öcal Demir<sup>10</sup>(ID), Canan Özlü<sup>11</sup>(ID), Ayper Somer<sup>12</sup>(ID), Ayşe Tekin Yılmaz<sup>13</sup>(ID), Hasan Tezer<sup>14</sup>(ID), Zühal Ümit<sup>15</sup>(ID), Ateş Kara<sup>7</sup>(ID)

- <sup>1</sup> İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye  
<sup>2</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, Kocaeli, Türkiye  
<sup>3</sup> Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
<sup>4</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye  
<sup>5</sup> Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye  
<sup>6</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye  
<sup>7</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
<sup>8</sup> Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
<sup>9</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
<sup>10</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
<sup>11</sup> Erzurum Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye  
<sup>12</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
<sup>13</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye  
<sup>14</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
<sup>15</sup> Manisa Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Manisa

**Makale atfı:** Çelik T, Ötiken Arıkan K, Arısoy ES, Bursal B, Erdeniz EH, Hacımustafaoğlu M ve ark. Çocukluk çağı ateş yönetimi değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2024;18(Ek-1):1-30.

Tarihin ilk çağlarından beri ateş birçok hastalık belirtisi arasında insanoğlunun en fazla dikkatini çeken belirti olmuştur. Eski uygarlıklar (Mısır, Mezopotamya, Çin, Hint ve Yunan) anatomi ve fizyoloji bilgilerinin iyi olmasına rağmen, kötü ruhların neden olduğu bir ceza veya ölümün işareti olarak ateşten korkmuşlardır. Tıp tarihinde canlıların vücut ısısının artmasına neden olan hastalıkların çoğu aynı zamanda canlıdan canlıya bulaşma özelliği gösterdiği için ateşli hastalıkların tarihini, bulaşıcı hastalıklarından ayırmak oldukça güçtür. Bu nedenle bulaşıcı hastalıkların habercisi olarak ateşin çıkması hastalığın başladığı anlamına geldiğinden sağlıklı insanlar için ateş bir uyarı niteliği taşımaktadır. Hipokrat (MÖ 5. yüzyıl) ateşin önemini nabız hızına bağlayarak, hastanın hissettiklerine göre tahminler yapmıştır. Galen (MS 2. yüzyıl) vücutta sıcak, soğuk, kuruluk ve nemden oluşan dört niteliğin bulunduğunu, bu

elemenlerin oranı düzgünse kişinin sağlıklı olabileceğini düşünüyordu. Onuncu yüzyıl başlarında Türk hekimi Razi ateşin bir hastalık olmadığını, vücudun hastalığı atmak için bir mücadelesi olduğunu öne sürerek ateşli hastalıklarda soğuk su tedavisi uyguluyordu. On birinci yüzyılda İbni Sina ise ateşin kalpte yanıp, kan vasıtasıyla bütün bedene yayıldığını, bu yayılışın vücudun fonksiyonlarını bozduğunu, ortaya çıkan ısının ağrı ve yorgunluğa yol açtığını düşünüyordu. On yedinci ve 18. yüzyılda ateşin kandaki kimyasal maddelerin fermentasyonundan kaynaklandığı ve enfeksiyonun zararlı bir yan ürünü olduğu düşünülüyordu. Son 40-50 yılda, ateşin önemini araştırmak için yoğun araştırmalar yapılmıştır. Anlaşmazlıklar olmasına rağmen, kanıtlar ateşin etkileri karmaşık olsa da genel olarak faydalı olduğunu gösteriyor.

### Yazışma Adresi/Correspondence Address

#### Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

E-mail: ateskara@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi: 20.09.2023

Kabul Tarihi: 30.01.2024

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 19.02.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.  
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Ateş çocukluk çağında enfeksiyonların en önemli belirtilerinden biridir. Çocuk acil servis ve poliklinik başvurularının %10-20'sini ateş ve ateşli hastalıklar oluşturur. Ancak çocukluk çağında en sık görülen hastalık belirtilerinden biri olmasına rağmen, ebeveynler ve sağlık profesyonelleri tarafından şaşırı şekilde yanlış anlaşılmaya devam eden ve özellikle ebeveynlerde endişe ve strese neden olan bir belirtidir. Aileyi çocukla ilgili normalin dışında bir durum olduğu konusunda uyarıcı önemli bir belirtidir. Ebeveynler çocuklarını hastalıklardan korumak için önemli sorumlulukları olduğunu düşünürler, bunlardan birincisi hastalığın yarattığı tehdidi ortadan kaldırmak; bir diğeri ise kişisel kontrol duygusudur. Ateş düşürücüler gibi çocuklarına fayda sağladığına inandıkları ilaçları vermeleri ebeveynlere kontrol duygusu verebilir, kaygılarını ve sağlık kuruluşlarını gereksiz kullanmalarını azaltabilir. Dolayısıyla gerektiğinde ateşin güvenli bir şekilde düşürülmesi önemlidir.

### NORMAL VÜCUT ISISI

Vücut normalde oldukça sabit bir ısıyı koruyabilmektedir; çünkü hipotalamik termoregülatör merkez, kas ve karaciğerdeki metabolik aktiviteden kaynaklanan aşırı ısı üretimini deri ve akciğerlerden ısı yayılımıyla dengeler. Normal vücut ısı yaş, fiziksel aktivite, günün saati, ölçümün yapıldığı yer ve menstrüel siklus gibi etmenlerden etkilenir. Vücut ısı gün boyunca diurnal bir değişiklik gösterir, en düşük seviye sabahın erken saatlerinde (04:00-06:00) ve en yüksek seviye ise öğleden sonra geç saatlerde (16:00-18:00) meydana gelir ve gün içi değişim 1°C'ye kadar varabilir. Normal diurnal ritim ateşli hastalarda da gözlenir. Yaşamın ilk iki yılında vücut sıcaklığı diğer yaş dönemlerine göre daha yüksektir. Bunun nedeni daha büyük yüzey alanı, vücut ağırlığı oranı, bebek ve küçük çocukların daha yüksek metabolik hızıdır. Fiziksel aktivite ve beslenme sonrasında da yükselir. Kız çocuklarında menstrüel siklusla da değişkenlik göstererek ovülasyon sonrasında bir miktar yükselir.

Pek çok klinik çalışmanın sonucuna göre normal vücut sıcaklığının genel olarak 37°C olduğu kabul edilmektedir. Bu değer 19. yüzyılda Wunderlich tarafından 25.000'in üzerindeki kişi ile yürütülen araştırmalardan elde edilmiştir. Daha yeni araştırmalar sağlıklı kişilerde çok az bir farkla daha düşük ortalama vücut sıcaklıkları elde etmişlerdir. Son çalışmalar oral ya da rektal ölçümleri temel alırken Wunderlich aksiller ölçümü tercih etmiştir. Mackowiak ve ark., yetişkinlerde ortalama oral vücut sıcaklığını 36.8°C olarak belirlemişlerdir ve normal üst sınır, sabah 06:00'da 37.2°C ile öğleden sonra 37.7°C arasında değişim göstermektedir. Ancak tek bir noktadan ateş ölçümü gerçek vücut sıcaklığı hakkında bilgi vermez. Ölçüm yerine bağlı olarak vücut ısı 1°C veya daha fazla değişebilir. Sıcaklık-taki bölgesel değişimlerin birbirleriyle sabit bir ilişkisi yoktur. Aksiller yolla ölçülen sıcaklık, rektal sıcaklık ölçümünden daha düşük olsa da ikisi arasındaki mutlak fark büyük ölçüde de-

şir. Yenidoğan döneminde ortalama normal vücut ısı 37.5°C ve normalin üst sınırı ise 38°C'dir. Egzersiz, aşırı giyinme, sıcak banyo, aşırı sıcak hava, sıcak yiyecek ve içecekler sağlıklı bir çocuğun vücut ısını 38.0-38.5°C'a kadar yükseltebilir.

### ATEŞİN TANIMI

Ateş, vücudun çeşitli patolojik uyarılara karşı merkezi olarak düzenlediği vücut ısısının normal günlük periyodik değişimin üzerine çıkarması olarak tanımlanmaktadır. Genellikle bir enfeksiyona bağlı sitokin salınımıyla başlayıp ön hipotalamustan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) salınımı ve hipotalamusta bulunan termoregülasyon merkezindeki değişiklik sonrasında vücut ısısının kişi sanki soğuk bir ortamdaymış gibi yeniden ayarlandığı bir dizi olaydır. En sık nedeni enfeksiyonlar olsa da aşırı duyarlılık reaksiyonları, otoimmün hastalıklar ve malignitede de sık görülen bir bulgudur. Vücut sıcaklığında anormal bir yükselme ve koordineli bir fizyolojik yanıt olması, ateşin iki temel özelliğidir. İlk özellik, ateşi vücut sıcaklığındaki normal yükselmelerden (sirkadiyen ritimle ilişkili yükselmeler); ikincisi ise, düzenleyici mekanizmaların işlevsiz olduğu (sıcak çarpması gibi) durumlardan ayırır.

Yüksek vücut ısı, ateş veya hipertermiden kaynaklanabilir. Bunların ayırımı yapmak önemlidir çünkü farklı klinik sebeplere ve yönetim stratejilerine sahiptirler. Ateş, hipotalamustaki termoregülasyon merkezi tarafından oluşturulan ve kontrol edilen biyolojik yanıtın bir parçası olarak ortaya çıkan anormal vücut ısı yükselmesidir. Dehidratasyon olmadığı ve ısı kaybına izin verecek bir ortam sağlandığı sürece genellikle 41°C'yi aşmayacak şekilde düzenlenir. Hipertermi ise vücut ısısının termoregülasyon merkezinde (*set point*) değişiklik olmadan 41°C'nin üzerine yükseldiği kontrolsüz bir durumdur. En önemli nedenleri sıcak çarpması, nöroleptik malign sendrom ve malign hipertermidir (Tablo 1). Hipertermi karakteristikleri arasında deliryum, konvülsiyon ve komaya kadar giden merkezi sinir sistemi disfonksiyonları yer almaktadır.

Enfeksiyon için klinik araştırma gerekliliği oluşturan ısı artışı, çocuğun yaşına ve klinik koşullara (bağışıklık yetersizliği, orak hücre hastalığı, kötü görünüm) bağlıdır; çoğu zaman ateşin yüksekliği, diğer ciddi hastalık belirtilerinden (irritabilite, menengismus) daha az önemlidir. Ateş genel olarak vücut ısısının  $\geq 38^\circ\text{C}$  olması olarak tanımlansa da bazı durumlara ait ateş tanımları aşağıda belirtilmiştir:

- Üç aylıktan küçük sağlıklı bebekte ateş  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  (rektal yolla ölçümle) olarak tanımlanır.

**Tablo 1.** Ateş ve hipertermi arasındaki temel farklar

	Ateş	Hipertermi
Klinik bulgular	Üşüme hissi, soğuk cilt	Sıcak, kuru, kızarmış cilt
Vücut ısı	Genellikle 38-41°C	42°C'yi aşabilir
Hipotalamik <i>set point</i>	Yükselmiş	Normal

- Üç-36 aylık çocuklarda ateş  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  (rektal yolla ölçümle) olarak tanımlanabilir ve odağı olmayan ateşte vücut ısısının  $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$  (rektal yolla ölçümle) olması endişe vericidir.
- >36 ay çocuklarda ve yetişkinlerde ateş,  $37.8-39.4^{\circ}\text{C}$  (oral yolla ölçüm) ateş olarak tanımlanabilir ve  $39.5^{\circ}\text{C}$  üzeri endişe vericidir.
- Nötropenik hastalarda ateş, tek oral ölçümün  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  olması, bir saatten uzun süreyle  $38-38.2^{\circ}\text{C}$  seyretmesi veya 12 saatlik bir süre boyunca  $>38^{\circ}\text{C}$  üzerinde iki yükselme olarak tanımlanır. Aksiller yolla tek bir ölçümde  $\geq 37.7^{\circ}\text{C}$  veya bir saatten uzun süreyle  $\geq 37.4^{\circ}\text{C}$  saptanması ateş olarak tanımlanır.

### Patogenez

Ateş enfeksiyon hastalıklarının en sık karşılaşılan bulgularından biridir ancak tümü enfeksiyonlara bağlı olmadığı gibi, enfeksiyon hastalıklarının tümünde de ateş görülmez. Ateşin süresi uzadıkça neden olarak enfeksiyonların yanı sıra kollajen doku hastalıkları ve maligniteler karşımıza çıkar. Bu nedenlerle ateşli hastaya yaklaşırken ateş oluşum mekanizmalarının iyi bilinmesi gereklidir.

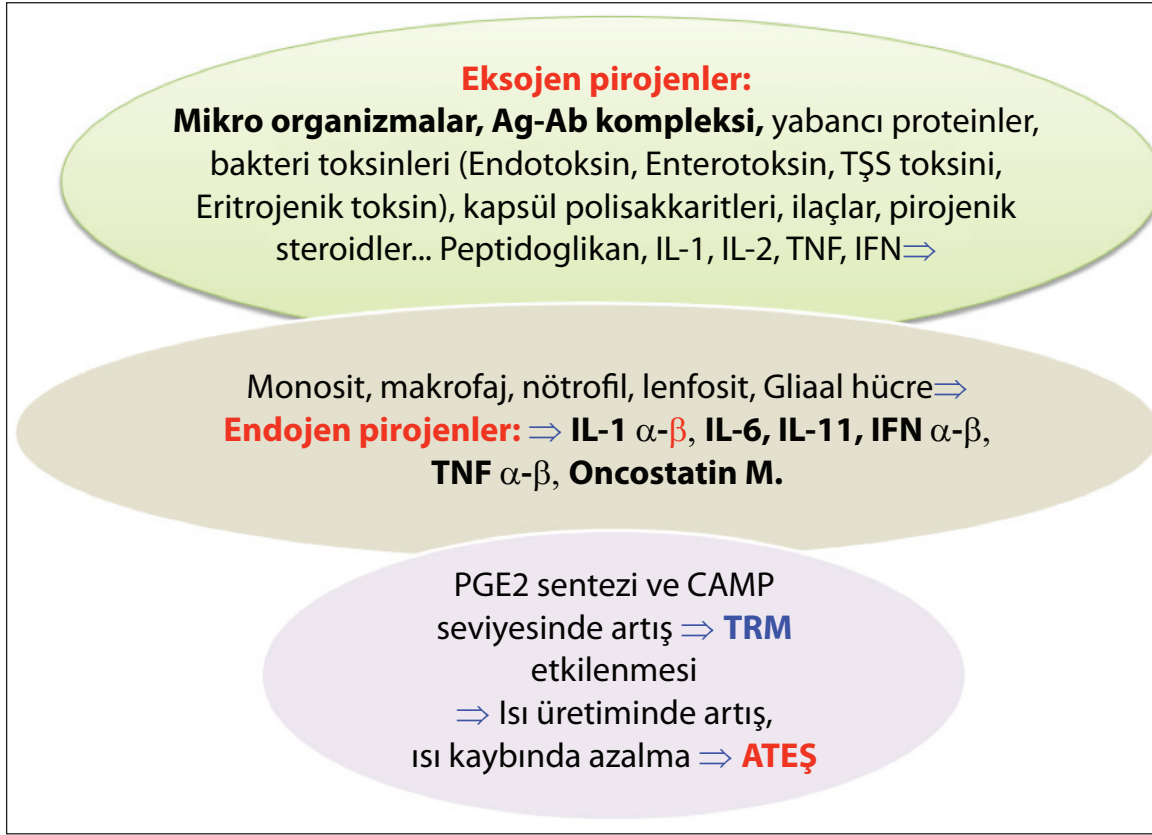
Normal vücut ısısı ön hipotalamus preoptik alandaki termoregülasyon merkezinde bulunan termosensitif nöronlar tarafından ayarlanır. Periferden hipotalamusa ulaşan bilgiler önce yorumlanır, sonra efferent sinirler yoluyla periferel ısı birikimi, kaybı veya ısı üretimi yapacak şekilde düzenlemeler yapılır. Dinlenme halindeyken beyin, kaslar, iç organlar, karaciğer, kalp, tiroid ve adrenal bezler gibi pek çok organ hücresele düzeyde ısı üretimine (ATP aracılı) katkıda bulunurlar. Yenidoğanlarda iskelet kaslarının olgunlaşmaması nedeniyle titreme görülmez ve soğuğa maruz kalmaya karşı korunmak için kahverengi yağ dokusundan (büyük miktarda mitokondri içerir) faydalanırlar. Daha büyük çocuklarda soğuğa ilk tepki kıvrılmak veya daha kalın giysiler giymek gibi davranışsal tepkilerdir. Bu yanıt yetersizse, hipotalamik merkez periferik vazokonstriksiyon ve titremeye ısı üretmek için uyarılır. Titreme için baskın uyarıcı, kor sıcaklıktan ziyade cilt ısısıdır. Vücut ısısının  $37^{\circ}\text{C}$ 'nin (veya ortam ısısının  $30-31^{\circ}\text{C}$ 'nin) üzerine çıkmasına yanıt olarak evaporasyon, radyasyon, konveksiyon ve kondüksiyon yoluyla ısı kaybedilir. Sıcak bir ortamda veya vücut ısısı yükseldiğinde (ateş), evaporasyon yoluyla ısı kaybı (terleme) ısı kaybının (vücut ısısındaki her  $1^{\circ}\text{C}$  artış için %10) birincil yoludur. Bu, vasküler düz kasların asetilkolin aracılı gevşemesi yoluyla kutanöz vazodilatasyonla gerçekleştirilir. Radyasyon ile ısı kaybı, ısının doğrudan temas halinde olmayan iki nesne arasında doğrudan aktarıldığında meydana gelir. Konveksiyon ile ısı kaybı (ısı kaybının %12'si) bir sıvının veya gazın vücutun yüzeyi boyunca hareketinin sonucudur. Isı kaybını en üst düzeye çıkarmak için vücut yüzeylerine kan akışını artırılır. Kondüksiyon (ısı kaybının %3'ü), doğrudan temas halindeki ve farklı sıcaklıklardaki iki nesne arasındaki ısı transferidir.

Termoregülasyon merkezi, enfeksiyon, yaralanma, enflamasyon ve antijenik değişikliklere karşı konak yanıtı olarak üretilen polipeptid yapısındaki endojen pirojenler tarafından uyarılır. Endojen pirojenlerin açığa çıkmasına neden olan maddelere de eksojen pirojenler adı verilir. Mikroorganizmaların ürünleri olan toksinler en iyi bilinen eksojen pirojenlerdir. Endojen pirojenler, eksojen veya endojen birçok maddenin monosit ve makrofajlara etkisiyle açığa çıkarlar. Monosit ve makrofajlardan açığa çıkan endojen pirojenik maddelere pirojenik sitokinler de denilmektedir. Sitokinler de antijenik uyarıya yanıt olarak üretilen, bağışıklık olaylarını düzenleyen, başlıca makrofaj ve etkinleşmiş lenfositlerden salınan hormon benzeri polipeptitlerdir. Ateş patogenezinde rol alan sitokinler IL-1, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF), IL-6, interferon (IFN)'dur. IL-1a ve IL-1 bilinen en güçlü EP'lerdir. Tümör nekroz faktör- $\alpha$ , IL-1 ile benzer özelliklere sahiptir. Ayrıca IL-1 üretimini indükleyerek ateşin devamına, 3-4 saat sonra ikinci ateş pikine neden olur. Tümör nekroz faktör- $\alpha$  ve IL-1, IL-6 üzerinden etkilerini gösterirler. En güçlü pirojenik IFN, IFN $\alpha$ 'dır. Hayvan çalışmalarında uygulamadan 80-90 dk sonra monofazik ateşe neden olmaktadır. Diğer potansiyel EP olarak düşünülen maddeler IL-2, granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF), immün kompleksler, ürik asit kristalleri, C3a ve C5a'dır (Tablo 2). Son yıllarda etkisini PGE<sub>2</sub> dışı bir yolla gösteren, doğrudan termosensitif ve pirojen sensitif nöronları uyarıcı makrofaj enflamatuvar protein-1 (MIP-1) adı verilen çok güçlü bir endojen pirojen de bulunmuştur.

Pirojenik sitokinler oluşuktan sonra kan dolaşımına katılarak hipotalamustaki vasküler yapılardan zengin preoptik alana (termoregülatör merkez) ulaşırlar. Burada fosfolipaz A2 aktive edilir ve bunun sonucunda plazma zarı araşidonik asidi açığa çıkararak siklooksijenaz yolu için bir substrat olur. Bazı sitokinler siklooksijenaz ekspresyonunu direkt olarak arttırabilir ve araşidonat metaboliti PG'lerin, özellikle PGE<sub>2</sub> oluşumuna sebep olabilirler. PGE<sub>2</sub> küçük bir lipid molekülü olması nedeniyle kolayca kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamustaki termosensitif

**Tablo 2.** Endojen pirojenleri uyaran etkenler

Mikroorganizmalar (Virüsler, bakteriler, mantarlar)
Peptidoglikanlar (Bakteri duvarı)
Endotoksinler (Lipopolisakaritler)
Enterotoksinler (Stafylokok kaynaklı A, B, C, D)
Toksik şok sendromu toksin-1
Grup A streptokok kaynaklı eritrojenik toksin
Kapsüler polisakaritler
Tüberkülin
Antijen-antikor kompleksleri
Komplemanlar (C5a-C3a)
İlaçlar (penisilin, bleomisin)
Pirojenik sitokinler (IL-1, IL-2, TNF, IFN)



**Şekil 1.** Ateş patogenezi.

TRM: Termoregülatör merkez.

sitif nöronları aktive ederek *set pointi* yükseltir. Hipotalamik *set point* yükseltildikten sonra, termoregülasyon merkezi mevcut vücut ısısını çok düşük olarak algıladığı için ısıyı yeni ayar noktasına yükseltmek için bir dizi olay başlatır. Periferik mekanizmalarla sempatik zincir uyarılır ve terminal adrenerjik eferent sinirler yoluyla periferik vazokonstriksiyon ile ısı kaybı önlenir, kaslarda kasılma ve titremeye ısı üretilmesi sağlanır. Ek olarak otonomik (terlemede azalma) ve endokrin (vasopressin salgısında azalma ile ısıtılacak vücut sıvı miktarında azalma) yollarla termoregülasyona katkı sağlanır. Böylece üretimi artan ısının hipotalamusça ayarlanmış yeni sınırlar içerisinde tutulması sağlanmış olur (Şekil 1).

#### Fayda ve Zararları

Hipokrat ve Efesli Rufus gibi eski hekimler, bazı hastalıkları tedavi etmek için ateşi kullanmışlardı. Ateş yüzyıllardır sifiliz ve gonore için de başlıca tedavi yöntemi idi. Ancak ateşin faydalı mı yoksa zararlı mı olduğu halen tartışmalıdır. Kuşlar ve memelilerde vücut ısısının 2-3°C üzerine çıkarılması enerji tüketiminin  $\geq$ 20 artmasına neden olur. Ateşin yararlı bir rolü olmasa, enerji açısından çok maliyetli olması nedeniyle evrim geçirmesi ve evrimleştikten sonra da varlığını sürdürmesi pek olası değildir. Bu evrimsel geçmiş ateşin enfeksiyona karşı adaptif bir konak yanıtı olduğu hipotezini destekler. Ateş enf-

lamatuvar yanıtın ayrılmaz bir parçasıdır ve bu nedenle enfeksiyonla mücadelede rol oynayabilir. Ateş, hipotalamik merkez tarafından etkin bir şekilde kontrol edilir ve bu nedenle çok fazla yükselmez. Dolayısıyla 42°C'nin üzerindeki sıcaklıklara genellikle ateş değil hipertermi neden olur.

#### Faydalar

Ateşin potansiyel faydaları, bazı bakteri ve virüslerin (serum demirinin azalmasıyla ilgili) büyümesinin, çoğalmasının yavaşlatılması ve orta derecede yüksek sıcaklıklarda immünojenik fonksiyonun artmasıdır. Vücut ısısının 38-39°C olmasının lenfosit transformasyonu, sitolitik hücrelerin oluşumu, B-hücresi aktivitesi ve immünooglobulin sentezi üzerinde doğrudan pozitif etkiye sahiptir. Bu süreç yüksek sıcaklıkta (yaklaşık 39.5°C) optimal düzeydedir. Hayvan çalışmaları, deneysel pnömokokal menenjitte bakteri üreme hızının yüksek sıcaklıklarda önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Salmonella tipi gibi gram-negatif bakterilerin 37°C'den daha yüksek bir sıcaklıkta çoğaldıklarında serumun bakterisit etkilerine karşı giderek daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Finlandiya'dan salmonella gastroenteriti olan 102 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada, ateşin derecesiyle organizmaların vücuttan atılma süresi arasında önemli bir negatif korelasyon olduğunu gösterilmiştir. Ateşi 40°C'den yüksek olanlar en kısa ve ateşi



olmayanlar ise en uzun bakteri atılım süresine sahipti. Birçok virüsün 40-42°C arasındaki sıcaklıkta çoğalmayı durdurduğu gösterilmiştir. Örneğin poliovirüsün 37°C'deki replikasyon hızı, 40°C'dekinin 250 katıdır. Bazı hayvan çalışmaları, ateş yanıtıyla hayatta kalmanın arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, sıcaklığın mikroorganizmaların büyümesi üzerindeki doğrudan etkisinin mi yoksa yüksek sıcaklığın konak savunma tepkileri üzerindeki etkisinin mi sonucu olduğu açık değildir.

### Zararlar

Ateş çocukları rahatsız edebilir. Metabolik hızın artması, oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimini artırarak kardiyovasküler ve pulmoner sistem üzerindeki işi artırır. Normal bir çocuk için bu streslerin çok az önemi vardır veya hiç önemi yoktur. Bununla birlikte, şoktaki veya pulmoner/kardiyak anormallığı olan çocuk için artan gereksinim zararlı olabilir ve ateşin immünolojik faydalarının önüne geçebilir. Ateşin  $\geq 40^\circ\text{C}$  olmasının olumsuz sonuçlar (örneğin; beyin hasarı) ile ilişkili olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Sanılanın aksine  $40^\circ\text{C}$ 'nin üzerindeki yüksek ateşle ilişkili komplikasyonlar ve mortalite, ateş düzeyiyle değil, altta yatan hastalığın ciddiyetiyle yakından ilişkilidir.

### KLİNİK TERMOMETRE ÇEŞİTLERİ VE ÖZELLİKLERİ

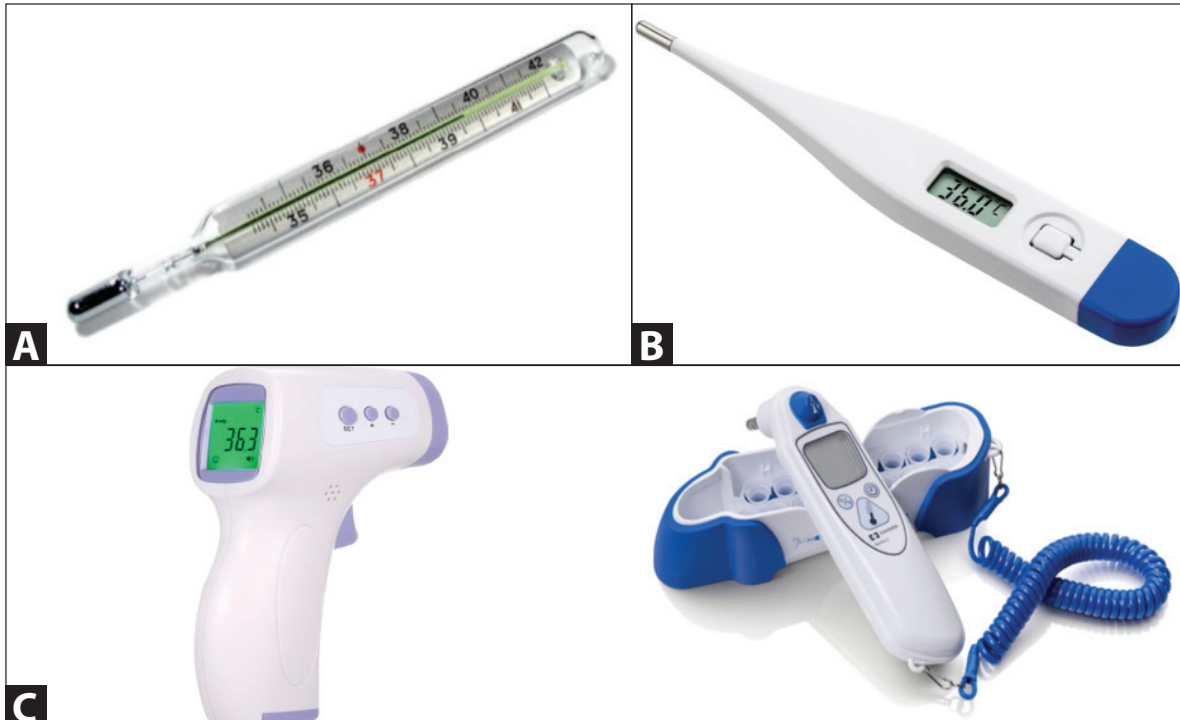
Termometreler sıcaklığı nesnel olarak ölçen cihazlardır. Galileo Galilei (1564-1642) tarafından sıcaklığı ve soğukluğu ölçmek için geliştirilen termoskop termometrenin öncüsüdür. Vücut sıcaklığının termometre ile ölçümünün başlangıcı 17. yüzyıl

başlarına kadar gitmektedir. Bu konuda sonuçları günümüzde de geçerli çok sayıda gözlemsel deneyleri olan Reinhold August Wunderlich (1815-1877) termometreyi klinik anlamda ilk kullanan kişi olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde teknolojik gelişmelere de paralel olarak üretilmiş çok çeşitli termometreler vardır. En yaygın kullanılanı civalı termometreler olmakla beraber ağır metal zehirlenmesi riski taşıdığından kullanımı bırakılmıştır. Çocuklarda vücut sıcaklığı ölçümü için en uygun yöntem hala net değildir. İdeal bir termometrede aranması gereken temel özellikler vücut sıcaklığını yaş, cinsiyetten bağımsız doğru, güvenilir ölçmesi, kısa sürede sonuç vermesi, ölçüm sırasında enfeksiyon bulaşmasına sebep olmaması, ölçüm yapılan çevre şartlarından etkilenmemesi, cihazın erişilebilir, ucuz, kullanımı kolay ve güvenli olmasıdır. Günümüzde kullanılan başlıca klinik termometreler (Şekil 2);

### Sıvılı (Civalı, Alkollü) Cam Tüp Termometreler

Bu termometrelerde sıvı (civa, alkol) alt kısımda hazne bulunan kılcal cam bir tüpün içine yerleştirilmiştir, sıcaklık arttıkça genişler ve kılcal tüpün içinde yükselir, azaldıkça büzülür ve alçalır. Vücut sıcaklığını ölçmek için tasarlandığından,  $33^\circ\text{C}$  ile  $45^\circ\text{C}$  arası sıcaklıkları ölçebilirler. Bu gruptaki civalı termometreler en yaygın kullanılmış standart termometrelerdir, ancak kırılabilir ve civanın dışarıya sızmasıyla oluşan buharının solunması veya teması hasta ve sağlık çalışanlarında ağır metal zehirlenmesine yol açabilir. Bu sebeple T.C. Sağlık Bakanlığı ta-



Şekil 2. Termometreler.

A. Civalı cam termometre, B. Elektronik termometre, C. Kızılötesi termometreler.

rafından üretimi ve kullanımı kaldırılmıştır. Diğer dezavantajları ölçüm süresinin uzun olması, enfeksiyon bulaşmasına sebep olabilmesi, dezenfekte edilme gerekliliği ve dezenfeksiyonun zaman almasıdır.

### Elektronik Termometreler

Daha önce üretilen analog elektronik termometrelerin yerini günümüzde kullanımı daha kolay olan, hızlı ve güvenilir sonuçlar veren elektronik termometreler almıştır. Çalışma prensibi sıcaklık değişimiyle iletkenlerin elektrik iletimlerine karşı dirençlerinin değişmesidir. Termometre ucunda sıcaklığın etkisiyle daha iletken hale gelen ve büyük bir akımın akmasına izin veren yarı iletken metal sensörler vardır. Geçerli akıştan hesaplanan sıcaklık ekrana yansıtılır. Ölçüm aralığı 32 ile 42.9°C'dir, 32.0°C'den düşük sıcaklık ekranda düşük "L", 42.9°C'den yüksek sıcaklık ekranda yüksek "H" olarak görülür, en son ölçülen değer kaydedilir. Ölçüm süresi kısa, sonuçlar güvenilirdir.

### Kızılötesi Termometreler

Kızılötesi termometreler nesnelere dairesel olarak yayılan elektromanyetik dalgaları ölçer. Lenslerle toplanan enerji elektrik akımına dönüştürülerek ölçülen değer olarak yansıtılır. Kızılötesi timpanik termometreye her ölçüm öncesi yeni bir spekulum takılır, çocuk bir yaşından küçük ise kulağı yukarı arkaya doğru çekilerek, bir yaşından büyük ise aşağı geriyeye çekilerek dış kulak yolu düzleştirilir, termometre kulak zarı ve etrafındaki dokuda üretilen ısıyı hemen algılar, saniyeler içinde okur. Temassız kızılötesi termometre ise alın ve temporal arterden ölçüm yapar, temassız olduğundan ek aparata ihtiyaç yoktur.

Benzer şekilde termal kamera nesnelere yayılan kızılötesi dalgaları ölçer, nesnenin belirgin yüzey sıcaklığını gösteren bir elektronik görüntüye dönüştürür. Önceleri güvenlik sistemlerinde kullanılan termal kamera SARS salgınından bu yana yolcuların ateşinin taranmasında en etkili yöntem olarak kabul edildi, H5N1 ve H1N1 salgınlarında kullanımı yaygınlaştı, COVID-19 salgınında ise çok daha önemli bir noktaya geldi.

### Kimyasal Faz Dönüşümlü Termometreler

Çeşitli madeni tuzların belirli sıcaklıklarda renklerini değiştirebilme özelliğine dayanılarak geliştirilmiştir. Bu tek kullanımlık şeritler şeklindeki termometrelerle ağızdan ve koltuk altından ölçüm yapılabilir, kullanımı kolay, enfeksiyon riski yoktur. Çevre sıcaklığından ve ciltte oluşan değişimlerden etkilenemez, tek kullanımlık olduğundan maliyeti yüksektir.

### YAŞA GÖRE ATEŞ ÖLÇÜMÜ (TERMOMETRE KULLANIMI)

Çocuk kendini sıcak hissediyorsa, yanakları pembe görünümdeyse, terliyorsa veya titriyorsa ateşi olabilir. Ateşinin olup olmadığını anlamının tek kesin yolu bir termometre kullanmaktır. Ateşin ölçülmesinde kullanılan yöntem doğru,

**Tablo 3.** Yaşa göre kullanılacak termometre türleri

Yaş	Tekniği/Türü
Yenidoğan-3 aylık	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rektal</li> <li>• Aksiller (koltuk altı)</li> </ul>
3 ay-3 yaş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rektal</li> <li>• Aksiller</li> <li>• Timpanik</li> </ul>
4-5 yaş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rektal</li> <li>• Oral</li> <li>• Aksiller</li> <li>• Timpanik</li> </ul>
5 yaş ve üstü	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral</li> <li>• Aksiller</li> <li>• Timpanik</li> </ul>

güvenilir ve çocuğun yaş grubunda uygulanabilir olmalıdır. Çocuklarda ateş ölçümü deriden, ağızdan, rektal mukozadan veya timpanik membrandan yapılabilir (Tablo 3).

Çocuklarda vücut sıcaklığını ölçmek için her zaman bir elektronik veya temassız kızılötesi termometre kullanılmalıdır. Civalı termometreler kaza sonrası kırılabilir ve civa açığa çıkıp zehirlenmeye yol açabilir. Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) civalı termometrelerin kullanılmamasını önermektedir.

Vücut ısısını ölçmek için en sık kullanılan yöntem elektronik termometreyle aksiller ölçümdür. Teknolojinin gelişmesiyle temassız kızılötesi termometreler her yaş grubunda daha sık kullanılmaya başlandı. Üç yaşından küçük çocuklarda rektal ateş ölçümü uygun iken 4-5 yaş üzeri çocuklarda ağızdan ateş ölçülebilir. Rektal ölçüm anal yaralanmalara neden olduğu için bırakılmıştır. Çocuklarda yaşa göre uygun termometre seçilmelidir.

### Yenidoğanlarda Ateş Ölçümü

Yenidoğanlarda en önemli yaşamsal belirtilerden biri de vücut ısısıdır. Özellikle preterm bebekler geniş vücut yüzey alanı ve immatür termoregülasyon mekanizmaları sebebiyle ısıyla ilişkili sorunlara eğilimlidirler. Bu yüzden ısı ölçümü doğru, güvenilir, tekrarlanabilir ve kor isısını en iyi yansıtan olmalıdır.

Ayaktan tedavi üniteleri ve hastane ortamlarında, <4 hafta bebeklerde elektronik termometre kullanarak vücut ısısının aksiller ölçümü en sık kullanılan ve önerilen yöntemdir. Rektal ölçüm kor isısını gösterdiği için ideal yöntem gibi görünmektedir ancak çocuklarda çok konforlu ölçüm değildir. Rektal bölgede uzun süre bekletilmesi çocukta huzursuzluk oluşturur.

Timpanik ölçümde termometrenin dış kulak yoluna uygun yerleştirilmesi gerekir ve kulakta hiperemi veya buşon olması önemli dezavantajdır. Uslu ve arkadaşları, yenidoğanlarda, timpanik termometre kullanımını kabul edilebilir ve pratik bir yöntem olarak önermişlerdir.

Temassız kızılötesi termometre hızlı, non-invaziv ve sterilizasyon gerektirmeyen bir alternatif gibi görülmektedir. Sollai ve arkadaşları term ve preterm bebeklerde temassız kızılötesi termometreyle elektronik aksiller ve kızılötesi timpanik ölçümü karşılaştırmış ve uygulanabilir kolay bir yöntem olarak sunmuşlardır.

### Çocuklarda Ateş Ölçümü

Rektal termometreyle ateş ölçümü geleneksel olarak altın standart olarak kabul edilmekteydi. Ancak rektal perforasyon riski, termometrenin sterilize edilmesi gerekliliği ve çocuklarda rahatsızlık hissi oluşturması sebebiyle alternatif ölçüm yöntemleri araştırılmaktadır. Sistematik bir derlemede çocuklarda ve genç erişkinlerde rektal ölçümle aksiller ölçümün ateşi saptamasında fark saptanmadı, ancak aksiller ölçülen ısının bir derece daha düşük olduğu saptandı. Oral termometre ağızda 3-4 dakika bekletilmelidir. Bu sebeple koopere olamayacak ve ağızda ısırarak kırabilecek küçük yaşta çocukta, beş yaş altında kullanılamaz. Timpanik termometrelerle timpanik sıcaklığın doğru bir şekilde okunması için, kızılötesi prob sensörünün timpanik membrana yönlendirilmesi sağlamak için meatusa derinlemesine sokulması gerekir. Altı aydan küçük çocuklarda meatus çapı küçük olduğu için komplikasyonlara sebep olabilir. Pecoraro ve arkadaşlarının meta-analizinde acil ve yataklı servislerde çocuk ve erişkinlerde kullanılan civalı, elektronik ve kızılötesi termometreler karşılaştırıldı. Temporal kızılötesi termometrenin sensitivitesi %76, spesifitesi %96 iken timpanik termometrenin sensitivitesi %77, spesifitesi ise %98 saptandı. Bayhan ve arkadaşları dört ay ve üzeri çocuklarda temassız kızılötesi yöntemle ölçüm yapan termometrelerin sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksek olduğu için tarama amaçlı kullanımı uygun gördüler. Benzer şekilde çocuklarda rektal ölçümlerle yapılan karşılaştırma sonuçları, temassız temporal kızılötesi termometresinin hızlı ısı değişimlerini göstermede başarılı olduğunu ancak kor ısıyı yansıtmada yeterli olmadığını göster-

mektedir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada elektronik aksiller termometreyle akıllı telefon uygulamasıyla aynı anda ölçülen ateş değerleri kaydedildi. Akıllı telefon uygulaması ile ateş ölçme yöntemi güvenilir, her yerde ve tüm yaş gruplarında kullanılabilir bir yöntem olarak görüldüğü belirtildi. Devam eden çalışmalar sonucunda en uygun ateş ölçüm yönteminin hangisi olduğunu söylemek mümkün değildir. Hastanın yaşına uygun, ekonomik, pratik ve hızlı olan ölçümler tercih edilmelidir.

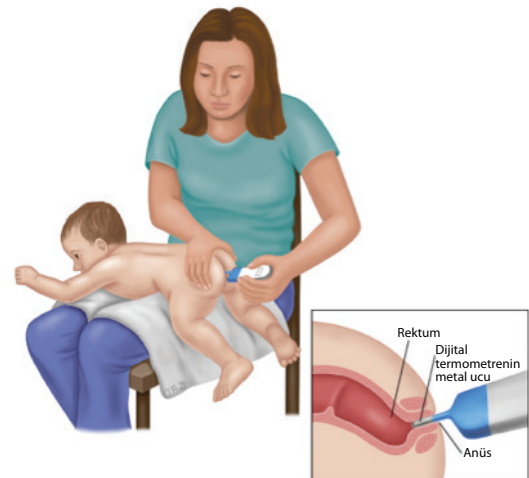
### Rektal ölçüm

Rektal yolla ölçülen ısı, vücut kor ısısına en yakındır ve rektal ölçüm standart olarak kabul edilir. Normal şartlarda rektum, vücut sıcaklığının en yüksek ölçüldüğü bölgedir. Ancak rektal sıcaklıkla kor vücut sıcaklığı arasındaki değişimler geç yansımaktadır. Bu nedenle ısı olarak denge halindeki hastalarda ölçüm bölgesi olarak rektal bölge tercih edilebilir.

Rektal sıcaklık ölçümünde termometrenin haznesi yağlandıktan sonra, bebek kalça ve dizlerden fleksiyona getirilmiş ve annenin kucağına yüzükoyun yatar pozisyondayken termometrenin haznesi rektuma 1-2 cm kadar sokulur ve genellikle 40 saniye beklendikten sonra okunur (Tablo 4). Bu sırada termometrenin anüs ve rektuma herhangi bir hasar vermemesi için bebek çok sıkı tutulmalıdır. Ayrıca, çocuk sırtüstü yatar pozisyondayken rektal yolla vücut sıcaklığı ölçülmemelidir. Çünkü açının uygun olmaması sebebiyle rektumun perforasyonuna neden olabilir.

Rektal termometre, genellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanılır. Ateşli bebeklerde ve küçük çocuklarda ciddi enfeksiyon riskini belirleyen çalışmaların çoğu, rektal ateş ölçümüne dayanmaktadır. Rektal ısı ölçümü rahatsızlık duygusu vermesi, küçük bebeklerde rektum perforasyonu riski olması ve enfeksiyon kaynağı olması sebebiyle risk taşımaktadır. Ayrıca her çocuğun kendi termometresi olmalıdır, çünkü termo-

**Tablo 4.** Rektal ateş ölçümünde önemli noktalar

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rektal yol genellikle üç yaşın altındaki çocuklarda kullanılır ancak özellikle hipotermi gösterilmek isteniyorsa tercih edilmelidir.</li> <li>• Ölçüm için kullanılacak termometrenin temiz olduğundan emin olunmalı, kullanmadan önce temiz su veya alkol ile temizlenmelidir.</li> <li>• Elektronik termometre probunun üzerine ve anal açıklığa steril kayganlaştırıcı jel (örneğin; vazelin) sürülür.</li> <li>• Çocuk kalçası yukarıda olacak şekilde anne kucağına yatırılır, sonra kalçaları ayrılır ve termometre zorlamadan anal kanalda <b>metal uç görünmeyene kadar</b> (1-2 cm) nazıkçe yerleştirilir.</li> <li>• Çocuğun her iki kalçası uygulayıcının elleriyle sıkıştırarak termometre sabitleştirilir.</li> <li>• Termometre sinyal sesi duyuluncaya dek rektumda bırakılır (ölçüm süresi genel olarak 40 saniyedir), daha sonra termometredeki rakam okunur.</li> <li>• Normal rektal vücut ısı 36°C ile 37,9°C arasındadır.</li> </ul>
---	--

metre bağırsak enfeksiyonlarını bir çocuktan diğerine taşıyabilir. Büyük çocuklarda da fiziki şartlar ve psikolojik rahatsızlık hissi nedeniyle tercih edilmemektedir. Gastroenterit, rektal kanama ve anal fissürü olan çocuklarda rektal yolla sıcaklık ölçümü yapılmamalıdır. Rektal termometre nötropenili hastalarda rektal mukozaya travma yapıp enfekte etme riski nedeniyle kontrendikedir. Tablo 3'te rektal ateş ölçümünde önemli noktalara değinilmiştir.

### Aksiller Ölçüm

Aksiller ölçüm, güvenli, komplikasyonsuz, kolay, hastaya çok rahatsızlık vermeden uygulanabilen bir yöntemdir. Ancak ateşin başlangıcında, periferik vazokonstriksiyon yoğun olduğunda, kor ısı arttıkça cilt sıcaklığı düşebilir. Ayrıca terleme ve buharlaşma aksiller sıcaklığının kor vücut ısısından daha düşük olmasına neden olur. Normal vücut sıcaklığı koltuk altı (aksiller) ölçümde 34.7-37.3°C'dir. Rektal ölçüm santral vücut sıcaklığını göstermekle beraber nötropenik hastalarda, yenidoğanlarda, süt çocuklarında rutin kullanımı önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda aksiller vücut sıcaklığı 37.2°C ve üstü ateş olarak kabul edilmektedir. Toplamda 1.364 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada 0-2 ay arasında aksiller vücut sıcaklığı 37.5°C ve üstü, diğer yaş gruplarında aksiller vücut ısısının 37.0°C ve üstü ateş olarak saptanmıştır. Ancak aksiller sıcaklıkla kor sıcaklık arasındaki korelasyon zayıftır. Aksiller ölçümün ateşi saptamadaki duyarlılığının sadece %27.8-33 olduğu bildirilmiştir. Bu düşük duyarlılık nedeniyle aksiller ölçüm, çocuklarda ateşi saptamak için güvenilmemesi gereken bir yöntemdir. Bu nedenle yenidoğan üniteleri dışında rutin ateş taramasında önerilen bir yöntem değildir. Ayrıca oral termometre kullanamayan nötropenik hastalarda aksiller ölçüm yapılabilir. Tablo 5'te aksiller ateş ölçümünde önemli noktalara değinilmiştir.

**Tablo 5.** Aksiller yoldan ateş ölçümünde önemli noktalar


- Aksiller ateş ölçümü yenidoğanlar dahil tüm çocuklarda kullanılabilir.
- Koltuk altı kurulandıktan sonra termometrenin ucu yerleştirilir.
- Çocuğun dirseği, koltuk altını kapatacak şekilde göğse doğru tutulur.
- Denetim gerektirir; aksi takdirde yer değiştirme meydana gelebilir.
- Elektronik termometreler sinyal sesi duyuluncaya dek tutulur (genellikle 40-80 saniye sürer) ve termometre okunur.
- Normal koltuk altı vücut ısı 34.7°C ile 37.3°C arasındadır.

### Timpanik Ölçüm

Vücut ısı dış ısı ve öz ısı (kor ısı) olarak iki bölümde incelenebilir. Esas ilgilenilen iç organlar ve beynimizin sıcaklığını gösteren kor ısıdır. Dış ısı vücudun dış yüzeylerinin ısıdır ve sıklıkla aksiller bölge veya alından ölçülür. Vücut öz ısı olarak tanımlanan ısı ise merkezin yani beyin, karaciğer veya pulmoner arterin ısıdır. Bu öz ısıya en yakın ısı özofagustan ölçülebilir. Pratikte ise öz ısıya en yakın ısı rektal olarak ölçülen ısıdır. Vücut sıcaklığını belirleyen merkez olan hipotalamus ile timpanik zar karotid arterin aynı dalından beslenmektedir. Bu nedenle timpanik zarın sıcaklığının da kor sıcaklığını yansıttığı varsayılır (Tablo 6).

Normalde toplam ısı kaybının %60'ı, bir elektromanyetik enerji türü olan kızılötesi ısı ışınları biçimindeki radyasyon yoluyla meydana gelir. Ateş sırasında bu ısı kaybı artar. Timpanik vücut sıcaklığı kulak zarından yayılan kızılötesi dalgaların kızılötesi termometreler aracılığıyla ölçümü yoluyla elde edilir. Bu ölçüm metodu hızlıdır, bireyler arası kontaminasyon olasılığı oral ve rektal ölçüme göre düşüktür, hasta uyumu çok iyidir. Timpanik termometrelerde karşılaşılan en önemli sorun ise dış kulak yolunda uygun olmayan yerleşime bağlı olarak hatalı ölçümlerdir. Bu nedenle deneyimsiz kullanıcılara bağlı hatalı ölçüm sonuçları elde edilebilir. Ayrıca, küçük çocuklarda, özellikle ilk bir yaşta, anatomik farklılıktan dolayı ölçümlerin güvenilirliği düşüktür. Dış kulak yolunda buşon varlığı veya lokal enfeksiyon durumlarından da etkilenebilir. Bir diğer dezavantajı ise probu

**Tablo 6.** Timpanik ateş ölçümünde önemli noktalar

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek kullanımlık bir prob ile ölçüm yapılır.</li> <li>• Çocuğun başı kısa bir süre sabit pozisyonda tutulur.</li> <li>• Çocuğun kulak kepçesi üst kısımdan tutularak arkaya ve yukarıya doğru hafifçe çekilir.</li> <li>• Termometrenin sensör kısmı dış kulak yoluna, kulak kanalı tam olarak kapanana dek yavaşça yerleştirilir.</li> <li>• Termometre kulak kanalı içindeyken ölçüm düğmesine basıp birkaç 2 saniye beklenir ve daha sonra termometre çıkarılıp göstergedeki ısı okunur.</li> <li>• Ölçüm için tek kulak kullanılmalıdır. Ölçüm iki kez tekrarlanır ve en yüksek okuma kaydedilir.</li> <li>• Kulaktan ölçümde normal vücut sıcaklığı 35.7°C ile 37.8°C arasındadır.</li> </ul>
---	--



örten tek kullanımlık kulak kılıflarının göreceli olarak maliyetli oluşları sonucu kullanım masraflarının yüksek olmasıdır.

Ölçümün güvenilirliği ile ilgili çalışmalar çeşitli sonuçlara sahiptir. Bazı çalışmalar civalı veya elektronik termometrelere göre ölçüm güvenilirliğinin daha düşük olduğu sonucuna varmıştır. Güncel bir meta-analize göre çocuklarda ateş tanısında rektal termometreye göre sensitivite %70 ve spesifite %86 olarak bulunmuştur. Uyumsuzluk özellikle birkaç aylık infantlarda sıktır. Yenidoğanlar ve küçük infantlarda timpanik ölçüm kullanılmamalıdır.

2018 yılında bine yakın çocukta yapılan ölçümlere göre timpanik termometre 38°C ve üzerindeki rektal sıcaklığı tespit etmek için bir tarama aracı olabilir. Timpanik termometre özellikle 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda %90'ın üzerinde sensitivite ile ateşli hastaları saptamıştır. Timpanik 37.8°C ve üzeri ateş kabul edildiğinde, ateşli tüm çocukların %95'inin saptanacağı, ateşi saptanan çocukların da %83'ünün rektal ölçümde de ateşli olarak sınıflandırılacakları bulunmuştur. Timpanik ve rektal ölçümler arasındaki ortalama fark 0.05°C olarak hesaplanmıştır. Rektal ölçümün tam olarak tahmini için timpanik termometrenin rektalden farkının 95 persantil sınırları -0.97 ile +1.07°C'dir.

Erişkinlerde yine bine yakın kişide yapılan ölçümlerde 38°C ve üzerindeki rektal ateşi tahmin etmede temporal arter, oral ve timpanik membran ölçümlerinden en iyi performansı timpanik membran ölçümleri göstermiştir. Sınır olarak 37.5°C ve üzeri seçildiğinde timpanik membran ölçümlerinin sensitivite ve spesifitesinin %90 olacağı hesaplanmıştır.

En güncel derlemeye göre çocuklarda yeni jenerasyon kızılötesi timpanik termometrelerle ateş ölçümünde en ideal sınır değer 37.8°C'dir. Ülkemizde tek bir merkezde 1.364 çocukta yapılan bir araştırmada ortalama timpanik vücut sıcaklığı 36.91°C (standart sapma: 0.46°C, en az: 35.15°C, en fazla: 37.9°C) olarak hesaplanmıştır. Timpanik termometrede 99

persantil değeri olan 37.8°C olarak saptanmıştır ve bu değerinin ateş olarak kabul edilmesini desteklemiştir. Tablo 5'te timpanik ateş ölçümünde önemli noktalara değinilmiştir.

### Oral Ölçüm


Ağız yoluyla ateş ölçümü, uyum sağlayabilecek yaştaki çocuklarda tercih edilir. Küçük çocuklar (<5 yaş), şuuru kapalı hastalar, zeka geriliği olanlar, ağız/burun ameliyatı sonrası, ağızdan solunum yapanlar, oksijen tedavisi alanlar, ağız içi yaraları olanlar, konvülsiyon geçirenler ve entübe hastalar için dil altına yerleştirme gerekliliği nedeniyle uygun bir yöntem değildir. Ağızdan nefes alma nedeniyle ağız sıcaklığı tipik olarak rektal sıcaklıktan 0.6°C daha düşüktür, bu özellikle takipneik hastalarda önemlidir. Ek olarak, ağız sıcaklığı yakın zamanda sıcak veya soğuk sıvı alımından etkilenebilir. Bunun için sıcak veya soğuk yiyecek ya da içecek tüketen bir çocuğun ateşi ölçülmek isteniyorsa 30 dakika beklenmelidir.

Ağızdan ateş ölçülürken, termometre dil altı boşluğa yerleştirilmelidir. Çünkü sublingual arterler eksternal karotis arterin dallarındandır ve kor ısıyı iyi yansıtır. Civalı cam termometrelerin doğru ölçüm için 5-7 dakika ağız içinde ve ağız kapalı olarak tutulması gerekmektedir. Bu durum hastalar açısından sorun oluşturabilir. Ayrıca ölçüm sırasında cam termometrelerin kırılması sonucu gelişebilecek ağız yaralanmaları, civa yutulması ve enfeksiyon bulaşma riskleri de vardır. Civa toksisitesi riski nedeniyle elektronik termometre kullanılması önerilir. Tablo 7'de oral ateş ölçümünde önemli noktalara değinilmiştir.

### Temporal Ölçüm

Kızılötesi temaslı ve temassız alın termometreleri, yüzeyi alından kulağın arkasına kadar tarayan bir kızılötesi termometre ile temporal arterler tarafından üretilen ısı miktarını ölçer. Bu tür ölçümlerin doğruluğu terleme veya vasküler değişikliklerden etkilenebilir. Bu cihazın kullanımı kolay olsa da duyarlılığının %66 olması bir sorun olmaya devam ediyor. Batra ve arkadaşları, temporal arter sıcaklığının rektal vücut

**Tablo 7.** Oral ateş ölçümünde önemli noktalar

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beş yaş ve üzerindeki çocuklar için uygundur.</li> <li>• Sıcak banyo, egzersiz ve ağızdan nefes alma sonuçları etkiler. Yine çocuğun kısa süre önce sıcak veya soğuk sıvı veya gıda almaması gerekir.</li> <li>• Takipne ağız boşluğunun soğumasına neden olduğu ve sonuçlar düşük çıkabileceği için kullanılmamalıdır.</li> <li>• Termometrenin ucunu ağız tabanına dilin altına yerleştirin.</li> <li>• Çocuktan termometreyi dudakları, parmakları veya diliyle bulunduğu yerde tutmasını ve ısırmasını isteyin.</li> <li>• Çocuğa ağızını kapalı tutmasını ve burundan nefes almasını söyleyin.</li> <li>• Termometreyi yaklaşık 40 saniye tutun (elektronik termometre), genellikle termometre okumanın sona erdiğini bildiren bir bip sesi çıkarır.</li> <li>• Oral yoldan ölçümde normal vücut ısı 35.5-37.5°C arasındadır.</li> </ul>
---	--

sıcaklığına benzer olduğunu ve yaklaşık çekirdek sıcaklıkta aksiller veya timpanik sıcaklıktan daha iyi olduğunu belirlemiştir. Erdem ve arkadaşları, çalışmalarında temporal arter sıcaklığı ile aksiller sıcaklık arasındaki farkın üçüncü dakikada 0.7°C, sekizinci dakikada da 0.5°C olduğunu saptadılar. Timpanik sıcaklık ölçümünde olduğu gibi, temporal arter ve rektal sıcaklıkları karşılaştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve klinik karar vermede temporal arter sıcaklıkları kullanılmamalıdır. Ölçülen sıcaklık rektal sıcaklıktan daha büyük veya daha düşük olabilir ancak dört yaşından büyük çocuklarda ateşin taranmasında kullanılabilir.

### KOR VÜCUT SICAKLIĞI

Vücut merkezini dış ortamdan izole tutan cilt ve cilt altı yağ dokusunun dış yüzeyinden ateş ölçümü gerçekleştirilebilir. Dış ısı ölçümü sıklıkla aksiller bölge veya alın ölçümüyle değerlendirilir. Kor vücut sıcaklığı ise baş ve gövdedeki iç organların sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Normal şartlar altında kor vücut sıcaklığı, deri gibi daha yüzeysel dokuların sıcaklığından daha yüksektir. Gerçek vücut ısısı (hipotalamusta düzenlenmiş ısı) pratik olarak aort kanıyla aynıdır. Kulak zarı ve özofagus ısıları aort kanı ısısına en yakın ısılardır. Oral ısı 0.25°C düşük, koltuk altı ısı 0.9°C düşük, rektal ısı 0.5°C fazladır. Gün içinde değişim göstermekle birlikte; rektal ısı 37.2-37.6°C, oral ısı 36.6-37.0°C ve aksiller bölge ısı 36.4-36.7°C arasında ölçülmektedir.

Kor vücut sıcaklığı gün içinde yaklaşık 1°C varyasyon göstermektedir. En düşük sıcaklık sabahın erken saatlerinde gözlenmekteyken, en yüksek sıcaklık öğleden sonra geç saatlerde ölçülmektedir. Ayrıca vücut iç ısısı ölçümü, ölçümün yapıldığı organın metabolik aktivitesi, kan akımı gibi durumlara bağlı olarak değişir.

Ateş hipotalamusta regüle olduğu için kor vücut sıcaklığını ölçmenin altın standart yöntemi bu bölgenin sıcaklığını ölçmektir. Bununla birlikte, hipotermik bir etkilenmede ya da beyin hasarı varlığında bu bölgenin sıcaklığı kor vücut sıcaklığından büyük ölçüde sapma gösterecektir. Dahası, beyne bir sıcaklık sensörünün yerleştirilmesi yalnızca beynin cerrahi müdahaleleri sırasında mümkündür.

Intra-kardiyak ve pulmoner arteriyel kan sıcaklığının vücut kor ortalama sıcaklığının iyi bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür. Ancak, yalnızca özel bir pulmoner arter kateteri kullanılarak invaziv olarak ölçülebilir. Bu nedenle, bu yöntem yalnızca bir pulmoner arter kateteri için başka bir endikasyon mevcut olduğunda tercih edilebilir. Klinik bir çalışmada mesane içi ve ağız içi sıcaklık ölçümlerinin pulmoner arter sıcaklığına en yakın olduğu, ardından timpanik sıcaklığın geldiği ve aksiller sıcaklık değerinin ise en düşük olduğu gösterilmiştir. Sonraki yıllarda yürütülen çalışmalarda mesane içi sıcaklık ölçümlerinin ürinyasyon frekansına bağlı olması sebebiyle bu yöntemden uzaklaşmıştır.

Özofagus sıcaklığının ölçümü kor vücut sıcaklığını göstermede kullanılabilen diğer bir invaziv yöntemdir. Bilinci açık hastalarda rahatsızlık verebilecek bu işlem, anestezi uygulanmış ve entübe hastalarda transoral veya transnazal yol aracılığıyla yerleştirilmiş bir prob ile gerçekleştirilebilir.

Teorik olarak, timpanik membranın vücudun termoregülasyon merkezini de besleyen bir arter tarafından perfüze edilmesi sebebiyle kor vücut sıcaklığını ölçmek için ideal bir bölge olduğu düşünülse de yapılan çok sayıda çalışmada timpanik membran ölçümlerinin aynı anda elde edilen oral veya rektal okumalara kıyasla oldukça değişken sonuçlar verdiği bulunmuştur. Yenidoğan ve üç aydan küçük bebeklerde dış kulak yolunun eğimli olması nedeniyle ölçüm güvenilir olmayabilir. Kulakta hiperemi olması ve buşon varlığı timpanik ateş ölçümünü etkileyebilir.

Klinik uygulamada, vücut kor sıcaklığı en iyi rektal termometreyle ölçülür. Düşük kan akışı ve bölgenin yüksek izolasyonu nedeniyle rektal sıcaklık diğer bölgelere göre daha yüksektir ve düşük ısı kaybı mevcuttur. Rektal bölgenin termal bir görevi yoktur ve merkezi sinir sisteminden ve pulmoner arterden uzakta bulunur. Bu nedenle, özellikle ameliyat sırasında ısınma ve soğuma, egzersiz ve ateş gibi hızlı sıcaklık değişiklikleri sırasında, diğer merkez bölgelerdeki değişikliklerin önemli ölçüde gerisinde kalır. Rektum çevresinde enflamasyon ve dışkıdaki mikroorganizmaların ısı üretme aktivitesi rektal ölçümü değiştirebilir. Rektal sıcaklık ölçümü hijyenik değildir. Özellikle bebeklerde ve rektal cerrahi sırasında bağırsak mukozasında yaralanma riski oluşturabilir. Yenidoğanda, onkolojik hastalarda, ishal, nötropeni ve immün yetmezlik varlığında kullanımı önerilmez. Psikolojik stresi artırır, utanç, endişe ve fiziksel rahatsızlığa neden olabilir. Bu nedenle özellikle çocuklarda rutin kullanımı önerilmez.

Sublingual ateş ölçümü, kor vücut sıcaklığı tayininde kullanılabilen diğer bir metottur. Dilaltı sıcaklığı, ölçülen bölgeye göre (ön-arka, sağ-sol) farklılıklar gösterebilir. Ateşli bireylerde bu fark 1.6°C'ye ulaşabilir. Yine, oral sıcaklık ölçümü, tükürük salgısından, daha önce sıcak veya soğuk yiyeceklerin yemmesinden ya da ağızdan hızlı soluk alınıp verilmesinden etkilenebilir.

Temporal ya da aksiller bölgeden kontak ateş ölçüm yöntemleri, kor vücut sıcaklığını direkt yansıtmamakla birlikte, hızlı, pratik ve non-invaziv olması nedeniyle özellikle hastane ve muayenehanelerde sıklıkla tercih edilmektedir.

### ATEŞİN TEDAVİSİ

Ateş önemli bir klinik belirtidir ve yönetimindeki ilk adım nedenini belirlemektir. Nedeni bilindiğinde, ateş düşürücülerin başlıca kullanım endikasyonu vücut ısısını düşürmek değil, çocuğun konforunun düzeltilmesidir. Birçok ebeveyn, ateşin zararlı olduğuna ve ateş yükselmesinin nedeni veya etkileri ne

olursa olsun düşürülmesi gerektirdiğine inanmaktadır. Bu nedenle sıklıkla bir sağlık profesyoneline danışmadan ateş olarak kabul edilmeyen düşük vücut ısılarında da ateş düşürücülere başvurulduğu bilinmektedir. Ne yazık ki, ebeveynlerin yaklaşık yarısının yanlış dozda ateş düşürücü uyguladığı, %15'inin ise terapötik dozların üstünde ateş düşürücü verdiği bilinmektedir. Bu yerleşik uygulamayı değiştirmek için ebeveynlerin eğitimi gereklidir. Bu tür eğitimler, sağlam çocuk ziyaretlerinde verilmeli ve akut ateşli hastalık için başvurularda pekiştirilmelidir. Eğitim Tablo 8'deki başlıkları içermelidir.

### Antipiretikler

Eski Mısırlılar ve Kuzey Amerika Kızılderilileri, salisilat içeren söğüt ağacı kabuğunun tedavi edici faydalarını biliyorlardı. Hipokrat'ta doğum analjezi için söğüt yapraklarını çiğnemeyi önermiştir. Daha sonra 1853'te aspirin molekülünün sentezlenip 1899'da da klinik kullanıma girmesiyle modern analjezik ve antipiretik uygulamalar başlamış oldu. Ancak Dünya Sağlık Örgütü 1988'de özellikle suçiçeği veya influenzalı çocukların yönetiminde kullanıldığında Reye sendromu (karaciğer nekrozu ile ilişkili ensefalopati) ile ilişkilendiren raporların ardından aspirini temel ilaçlar listesinden çıkardı. Ayrıca aspirin, trombosit fonksiyonunun inhibisyonu, gastrit/gastrointestinal kanama ve astım alevlenmesi gibi olumsuz etkilere sahiptir. Yine aspirin, aşırı doz durumlarında parasetamol ve ibuprofene göre daha fazla toksisiteye sahiptir. Bu nedenlerle aspirin artık

ateş düşürücü olarak kullanılmamaktadır. Aspirin kullanımının kısıtlanmasından sonra çocuk ve ergenlerde en sık kullanılan ateş düşürücüler parasetamol (asetaminofen) ve ibuprofendir.

Ateş düşürücüler, hipotalamik *set pointi* normale döndürerek ateşi düşürürler. Bunu araziidonik asidin prostaglandinlere (PG) ve lökotrienlere dönüştürülmesinden sorumlu enzim olan siklooksijenazın (COX) inhibisyonu yoluyla sağlarlar. Birçok PG ateşi indükleyebilmesine rağmen, PGE<sub>2</sub> en önemli araçtır. Hipotalamik *set pointin* normale dönmesi, ısı üretiminin azaltılması, ciltteki kan akımı artırılarak radyasyon, konveksiyon ve evaporasyon yoluyla deriden ısı kaybının artırılması gibi bir dizi fizyolojik olaya yol açarak vücut ısısının düşürülmesini sağlar. Prostaglandinlerin ayrıca bronkodilatasyon, gastrointestinal sistem ve renal medulla üzerinde önemli etkileri vardır. Bu nedenle, bu ilaçların beklenen yan etkileri arasında bronkospazm, gastrointestinal kanama ve böbrek yetmezliği yer alır.

Ateş düşürücüler ateşi normal bir seviyeye düşürmez, ateşli atakların süresini kısaltmaz veya normal vücut ısısını etkilemez. Ayrıca pirojen oluşumuna veya terleme gibi ısı kaybı mekanizmalarına doğrudan etki etmezler. Ateşi düşürmedeki etkinlikleri, ateş düzeyine (ateş ne kadar yüksekse, azalma o kadar fazla), emilim hızına ve ateş düşürücünün dozuna bağlıdır.

**Tablo 8.** Ebeveyn eğitiminde belli başlı konular

• Ateş bir hastalık değil, fizyolojik bir yanittir.
• Sağlıklı çocuklarda, ateşin çoğu (nedeninin bilinmesi ve sıvı kaybının yerine konulması koşuluyla) kendi kendini sınırlar ve iyi huyludur; ateş beyin hasarına neden olmaz.
• Ateşin hastalığı daha da kötüleştirdiğine dair bir kanıt yoktur.
• Ateş düşürücüler ateşli nöbetleri engellemez.
• Çocuğun ateşini düşürmeye yönelik ilk önlem, ekstra sıvı alımının sağlanması ve aktivitenin azaltılması olmalıdır.
• Çocuk rahatsızlık duyuyorsa (aktivite düşmüş, sıvı alımı azalmış vb.) ateşin düşürülmesi düşünülebilir.
• Ateş düşürücü ilaç alındıktan sonra ateşin düşüp düşmemesi, çocuğun bakteriyel veya viral bir enfeksiyonu olup olmadığını belirlemeye yardımcı olmaz.
• Ateş düşürücü ilaç verilmesi planlanan çocukların ateş düşürücü verilmesi için uyandırılmasına gerek yoktur.
• Ateş düşürücü ilaç alan çocuklara, genellikle ateş düşürücü ilaçları içeren öksürük ve soğuk algınlığı süspansiyonları verilmemelidir; her iki ilacın da verilmesi yanlışlıkla aşırı doz alınmasına yol açabilir.
• Ateş düşürücü ilaçların dozları yaşa göre değil kiloya göre ayarlanır. Ateş düşürücü ilaçların kullanımını önerilirken, ateş düşürücü ilaçların yetersiz veya fazla verilmesi riskini en aza indirilebilmek için klinisyen doz önerisini yazılı olarak ve uygun şekilde işaretlenmiş bir şırınga (sıvı formülasyonlar için) gibi bir ölçüm yolu ile anlatmalıdır. Bu önerilerde, hangi formülasyonu (veya bir sıvı formülasyonun hangi konsantrasyonunu) kullanacağı, uygun hacmin nasıl ölçüleceği (sıvı formülasyon için), ne sıklıkta verileceği, yanıtın nasıl izleneceği, ne zaman kesileceği ve ne zaman hastaneye başvuracağı yer almalıdır.
• İki ateş düşürücüyü kombine etmenin hiçbir bilimsel temeli yoktur ve her iki ilacın tek başına olduğundan daha fazla ateş düşürücü/analjezik etki sağlamaz.
• Ateş düşürücü ilaç varken ateşi olan çocuklar için ılık uygulama gereksizdir, çünkü kullanımı daha basit, vücut ısısını düşürmede daha etkilidir ve çocuklara daha az rahatsızlık verir.
• Terapötik dozda, ateş düşürücüler nadiren yan etkilere neden olur.
• Ateş düşürücü ilaçların güvenli saklanması için öneriler.

**Tablo 9.** Ateşin kısa süreli tedavisi için ana endikasyonlar

• Şok
• Altta yatan nörolojik/kardiyopulmoner hastalık veya metabolik hızı arttıran diğer durumlar (yanık, ameliyat)
• Sıvı ve elektrolit düzensizlikleri
• Yüksek ateş ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )
• Huzursuzluk
• Major kafa travması

Sağlıklı çocuklarda ateşin rutin tedavisi önerilmez ancak kritik hastalarda ateşin tedavisi önemlidir. Bu nedenle çocuklarda ateşin düşürülmesi gerekliliğine ilişkin kararlar, klinik koşullara (örneğin altta yatan hastalık, rahatsızlık düzeyi, ateş eğrisini izleme isteği) bağlı olarak vaka bazında verilmelidir (Tablo 9). Çünkü yüksek vücut ısısının olumsuz fizyolojik sonuçları olabilir. Ateş, oksijen ihtiyacını artırarak, mevcut solunum sıkıntısını kötüleştirebilir ve önceden var olan kalp hastalığını şiddetlendirebilir. Ateşi düşürmenin ateşli hastalıktan kaynaklanan morbiditeyi veya mortaliteyi azalttığına dair (altta yatan hastalığı olup artan metabolik ihtiyacı tolere etme yeteneği sınırlı olan çocuklar hariç) hiçbir kanıt yoktur. Ateşli çocuklarda mevcut pediatrik uygulamada, vücut ısısı  $38.5^{\circ}\text{C}$  veya  $39^{\circ}\text{C}$ 'den yüksek olduğunda ateş düşürücüler kullanılmaktadır. Ancak yüksek ateşi olan çocuklar oyun oynamaya devam edebilirken, daha düşük vücut ısısı olanların genel durumu kötü olabilir bu yüzden ateşi olan çocukların tedavisinin birincil amacı, sıcaklık değerlerine odaklanıp vücut ısısını düşürerek ebeveyn kaygısını azaltmak yerine çocukların genel konforu arttırmak olmalıdır. Ateşin düşmesiyle birlikte çocukların aktivitesi ve uyanıklığı iyileşebilirken, iştahdaki iyileşme daha az belirgindir.

Parasetamol, etkinlik ve yan etki riski kapsamlı bir şekilde dikkate alındığında tüm kılavuzlar tarafından önerilen ilk ilaçtır ve ibuprofen yerine tercih edilmelidir. Ayrıca parasetamol ibuprofenden hem daha ucuzdur hem de daha az yan etkisi vardır (Tablo 10). Yüksek kaliteli kanıtlar, her ikisinin de sıcaklığı düşürmede etkili olduğunu gösterse de rahatsızlığı azaltmadaki etkililik kanıtı daha düşüktür. Bu ateş düşürücülerin etki mekanizması  $\text{PGE}_2$  sentezinin inhibisyonu olduğundan, kombine veya dönüşümlü kullanımın bir mantığı yoktur. Kaldı ki bu uygulamanın bilimsel bir desteği de bulunmamaktadır. Ancak ateş kontrolünde çok az ek fayda sağladığına, daha

yüksek supratherapötik doz riskiyle ilişkili olduğuna ve rahatsızlığı azalttığı gösterilmediğine dair yüksek düzeyde kanıtla rağmen, tıbbi uygulamada ateş düşürücülerin kombine veya dönüşümlü kullanıma oranı %50-69'dur. Bununla birlikte bazen bir antipiretik ajana diğerine göre daha iyi yanıt verildiği için parasetamol veya ibuprofen uygulamasından 3-4 saat sonra ateş yüksekliği ve çocuğun konforu düzelmezse parasetamolden ibuprofene veya ibuprofenden parasetamole geçilip onunla devam edilebilir. İlaç verilen yanıtın hastalığın ciddiyetiyle ilişkisinin olmadığı ve hastalığın seyrini öngörmediği akılda tutulmalıdır.

#### Parasetamol (Asetaminofen) Tedavisi

Asetanilid ve fenasetinin aktif bir metaboliti olan parasetamol, dünya çapında ateş ve ağrı kesici olarak kullanılır. Özellikle beyinde PG sentezini inhibe eder. Bu inhibisyonunun peroksit (enflamasyon bölgesinde üretilir) tarafından ortadan kaldırılması nedeniyle anti-enflamatuvar etkisi zayıftır. Salisilatlar ve Reye sendromu arasında bir ilişki olduğuna dair yeterli kanıt ortaya çıktıktan sonra, parasetamol, ateşin birincil tedavisi olarak aspirinin yerini almıştır. Ağızdan her 4-6 saatte bir verilen doz başına 10-15 mg/kg parasetamol dozları genellikle güvenli ve etkili kabul edilir. Ateş düşürücü etkinin başlaması 30-60 dakika arasındadır; çocukların yaklaşık %80'inde bu süre içinde vücut ısısı düştüğü bilinmektedir (Tablo 11). Alternatif doz rejimleri önerilmiş olmasına rağmen, başlangıçta yükleme dozunun oral (doz başına 30 mg/kg) veya rektal (doz başına 40 mg/kg) yolla kullanılmasının antipiretik etkinliği arttırdığına dair tutarlı kanıtlar gösterilmemiştir. Daha yüksek rektal doz intraoperatif koşullarda kullanılabilir, fakat rutin klinik kullanımda önerilemez.

Yenidoğanlarda, organ matürasyonu ve vücut kompozisyonu hastanın yaşına göre değişebilir, ilaç farmakokinetiği ve

**Tablo 10.** Çocuklarda ideal bir ateş düşürücünün temel özellikleri

• Hızlı sonuç verip ve ateşi en az $1^{\circ}\text{C}$ düşürmeli
• Süspansiyon ve supozituar şekilleri olmalı
• Terapötik dozlarda düşük yan etki oranına sahip olmalı ve aşırı dozda alındığında da toksisite riski düşük olmalı
• Diğer ilaçlarla etkileşim insidansı düşük ve pediatrik dozlarda nadiren kontrendikasyonu olmalı
• Güvenle kullanılabilmeli
• Uygun maliyetli olmalı



**Tablo 11.** Parasetamol ve ibuprofenin genel özellikleri

Değişken	Parasetamol	İbuprofen
Sıcaklıkta düşüş, °C	1-2	1-2
Etkinin başlama zamanı, saat	<1	<1
Pik etki zamanı, saat	3-4	3-4
Etki süresi, saat	4-6	6-8
Doz	10-15 mg/kg, 4-6 saatte bir	5-10 mg/kg, 6-8 saatte bir
Maksimum günlük doz	75-90 mg/kg	40 mg/kg
Maksimum günlük erişkin doz	4 gr/gün	2.4 gr/gün
Kullanım için alt yaş limiti	3 ay	6 ay

farmakodinamiği önemli ölçüde değişebilir. Yine obez hastalarda muhtemelen etkinliği sınırlayan oksidatif metabolizmanın artmasına bağlı olarak serum parasetamol konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmiştir. İntravenöz (İV) parasetamol, pediatrik hastalarda enteral parasetamol ile karşılaştırıldığında vücut sıcaklığında daha hızlı bir azalma göstermiştir. Büyük ölçekli retrospektif bir değerlendirmede ise İV ve enteral parasetamolün pediatrik yoğun bakım popülasyonunda benzer ateş düşürücü etkilere sahip olduğu bununla birlikte İV parasetamolün etkilerinin daha erken başladığı gösterilmiştir. Yine parasetamol (enteral, rektal ve İV) ve ibuprofenin (enteral) karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, genel olarak, ibuprofen alan hastalarda tek dozdan sonraki altı saat içinde ateşin daha çabuk düştüğünü ve İV parasetamol alan hastaların, diğer ilaçları alan hastalara kıyasla daha çabuk afebril olduğu belirlenmiştir. Yine de yazarlar iki ilacın da kullanılabilirdiği durumlarda İV parasetamolün enteral parasetamole tercih edilmemesini önermişlerdir.

Rutin önerilen dozlarda parasetamol ile hepatotoksisite nadiren bildirilmiştir. Yine de glutatyonun parasetamol detoksifikasyonu için önemli olduğu bilinmelidir. Malnütrisyon, diğer ilaçlar ve alkolle etkileşimler, bu detoksifikasyon etkisini azaltarak toksik etki riskinin artmasına neden olabilir. Parasetamolün kullanımı güvenli olsa da ebeveynlerin yanlış kilo tahmini, hesaplama hataları ve benzerleri nedeniyle sıklıkla yanlış doz verdikleri görülmüştür. Yüz ebeveyn arasında yapılan bir çalışma %30'unun doğru doz kullandığını, %13'ünün yanlış hesaplamalara rağmen doğru doz verdiğini, %48'inin ideal dozun altında ve %9'unun aşırı doz kullandığını göstermiştir.

Hepatotoksisite en sık akut doz aşımı durumlarında görülür. Buna ek olarak, parasetamol ilişkili hepatit kronik doz aşımı durumlarında da endişe yaratmaktadır. En yaygın bildirilen senaryolar, birden fazla supratherapötik doz alan (yani doz başına >15 mg/kg) veya birkaç gün boyunca günde dört saatten daha kısa aralıklarla tekli dozların kullanıldığı ve bu durum sonucunda günlük 90 mg/kg'dan fazla doz kullanıldığı durumlardır. Çocukların yetişkin parasetamol preparatları kullanması, supratherapötik doz kullanımına sebep olabilir. Bir vaka serisinde hepatotoksisite olan çocukların yarısının erişkin

preparatı kullandığı saptanmıştır. Parasetamolün astıma bağlı semptomlar üzerindeki etkisi bir başka endişe konusudur. Astım parasetamol kullanımıyla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, sebep sonuç ilişkisi olduğu ispatlanamamıştır.

Ateşi kontrol etmek için sıklıkla kullanılan bir uygulama, parasetamol ve ibuprofenin dönüşümlü veya birlikte kullanılmasıdır. İki yüz elli altı ebeveyn veya bakıcıdan oluşan bir anket çalışmasında, %67'si ateş kontrolü için dönüşümlü parasetamol ve ibuprofen kullanımı bildirmiş, bunların %81'i sağlık görevlilerinin veya çocuk doktorlarının tavsiyelerine uyduklarını belirtmişlerdir. Dört saat en sık kullanılan aralık olmasına rağmen, ebeveynler dönüşümlü tedaviyi her iki, üç, dört ve altı saatte verdiklerini de bildirmişlerdir. Bu durum ilaçların doz bilgilerinde fikir birliği olmadığını ortaya koymuştur. Parasetamol ve ibuprofen, tek ajan olarak kullanıldıklarında etkilidir, iyi tolere edilir ve güvenlidir. Bununla birlikte, elimizdeki veriler ve vaka raporları, eş zamanlı kullanımın akut böbrek hasarı ve/veya hepatotoksisite riskinde artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, parasetamol ve ibuprofen farklı uygulama dozajlarına ve aralıklarına sahiptir, bu da ebeveynlerde kafa karışıklığı ve uygulama hataları potansiyelini artırır. Genel olarak ateşin tedavisiyle ilgili rehberlerde de kombine kullanım önerilmemektedir.

Çocuklarda parasetamol içeren öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları ebeveynler çocuklarına aynı anda ek olarak ateş düşürücü de verebileceğinden kullanılmamalıdır. Ek olarak, çocuklar için bu sınıftaki kombinasyon ürünleri için kanıtlanmış bir etkinlik yoktur.

Parasetamol ayrıca çocuk acil birimlerine ilaç yüksek doz alımı (intoksikasyon) nedeniyle en sık başvuru yapılan ilaçlardan biridir. Bunların %80'inde çocuklar tarafından ulaşılabilecek yerlerde ilaçlar saklandığından olmuştur. İlaçların çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklanması mutlaka hatırlatılmalıdır. Rumack Mathew namogramı intoksikasyonlarda kullanılır. İntoksikasyonun üç evresi mevcuttur. En önemli komplikasyonu fulminan hepatittir. Antidotu asetil sisteindir. İlk sekiz saat içinde başlanırsa hepatotoksisiteyi tama yakın önler. İntravenöz veya oral verilebilir.

Parasetamol, uygun dozda kullanıldığında güvenli ve etkili bir ajan olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, tüm ilaçlarda olduğu gibi, yan ilaç etkileri ve toksisite riskini en aza indirmek için dikkatli kullanılmalıdır. Çocuk doktorları ve diğer sağlık görevlileri, bir aileye çocukta ateş yönetimi konusunda danışmanlık yaparken ateş fobisini en aza indirmeli ve ateş düşürücü kullanımının ateşli nöbetleri önlemediğini vurgulamalıdır.

### İbuprofen Tedavisi

Ateş düşürücü (antipiretik) ilaçlar çocuklarda en sık reçete edilen ilaçlardır. Antipiretikler, aynı zamanda ağrı kesici (analjezik) özellik de gösterir ve çocuğun kendini daha iyi hissetmesine yol açar, bu açıdan anne babaları rahatlatır. Ancak her ateşli çocukta antipiretik endikasyon yoktur. Antipiretik verilecekse genelde parasetamol ilk tercih edilen antipiretik ilaç olarak düşünülür. Bazı durumlarda hasta/ebeveyn tercihi ateş düşürücü seçiminde önemli bir faktör olabilir. Bazı hastalar bazı antipiretikleri tadından dolayı tercih edebilirler veya bazı tip antipiretikler bazı hastalarda nispeten daha iyi etki gösterebilir. Bu durumlar antipiretik seçiminde yol gösterici olabilir. İbuprofen, antipiretik olarak uzun yıllardan beri klinik deneyimi olan güvenilir ve etkin bir ilaçtır. Randomize çalışmalarda ibuprofenin, parasetamolden ateş düşürmede biraz daha etkili olduğu ve etkisinin de daha uzun süreli olduğu gösterilmiştir.

İbuprofen, bir propiyonik asit türevi olup, 1984'ten beri reçetesiz satılan antipiretik ve ayrıca analjezik, non-steroid antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) özellikli bir ilaçtır. Antipiretik etkinliğini diğer NSAİİ ilaçlar gibi, siklooksijenazı (PG sentetaz) inhibe ederek gösterir ve araziidonik asidin PG'lere, prostasiklinlere ve tromboksanlara nihai dönüşümünü bozar. İbuprofen; parasetamolün aksine siklooksijenaz enzimini (COX-1 ve COX-2) periferik dokularda da inhibe eder. Böylece ibuprofen gibi NSAİİ ilaçlar, periferik antienflamatuvar özelliklerinden dolayı enflamatuvar durumlarda (örneğin, sistemik juvenil idiyopatik artirit) ağrının azaltılmasında parasetamolden daha etkili olabilir.

### İbuprofenin klinik uygulamadaki farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri:

**Uygulama şekilleri ve yaş:** İbuprofen genellikle oral veya daha nadiren İV uygulanabilir. Ülkemizde de oral (şurup veya tablet) veya İV uygulama şekilleri vardır. Ülkemizde, halen ruhsata esas kısa ürün bilgileri (KÜB) dikkate alındığında, 2021 yılı itibarıyla, İV şekli 17 yaş ve üzeri, tablet formu 12 yaş ve üzeri onaylıdır. Şurup ise çocuklarda en sık kullanılan şekil olup, altı ay üzerinde (ve >7 kg) onaylıdır. Ancak antipiretik etki dışında; yenidoğanlarda patent duktus arteriozus (PDA) kapatılmasına destek olarak kısa süreli (48 saat içinde üç doz olarak) uygulanması yenidoğan rehberlerinde önerilmektedir. Ayrıca kistik fibroz olgularında antienflamatuvar amaçlı pulmoner fonksiyonların iyileştirilmesi açısından da verilebilir.

Dünyada ibuprofen antipiretik uygulama yaş alt sınırı (üç veya altı ay) ülkelere göre değişebilir. Diğer bazı ülkelerde, >5 kg ağırlığındaki  $\geq 3$  aylık bebekler için onaylı olabilir. Genel olarak daha büyük bebeklere ve çocuklara göre, altı aylıktan küçük bebekler sınırlı böbrek fonksiyonlarına sahip oldukları için, ibuprofen uygulamalarında böbrek toksisitesi açısından potansiyel olarak artmış risk altında olabilirler.

**Oral biyoyararlanım, metabolizma ve etki süresi:** Ağızdan alım sonrası emilim oranı (biyoyararlanım) %85 kadardır. Proteinlere yüksek (%90-99) oranda bağlanır. Dağılım hacmi, 0.1-0.2 L/kg'dır. Karaciğerde metabolize edilir, ancak inaktif metabolitler böbrekler tarafından atılır. Serumda zirve etkiye, normal dozlardan (oral, 4-10 mg/kg/doz) 1-2 saat sonra ulaşılır. Ancak toksik dozda alımlardan sonra zirveye ulaşma dört saate kadar gecikebilir. Çocuklarda yarılanma ömrü iki saat kadardır, ancak aşırı doz alımında yarılanma ömrü uzayabilir. İbuprofenin antipiretik etkisi oral alımdan sonra bir saat içinde gözlenmeye başlar ve 3-4 saat içinde en yüksek etkiye ulaşır ve bu esnada yüksek ateşte ortalama 1-2°C düşüş gözlenir. Etki süresi 6-8 saattir.

**İbuprofen dozları:** Altı aydan 12 yaşına kadar olan çocuklar arasında önerilen oral ibuprofen dozu endikasyona göre değişebilir. Antipiretik, analjezik, antienflamatuvar amaçlı verilmelerde; doz ve verme sürelerinde doz aralıklarında ufak bazı değişiklikler olabilir. Maksimum günlük doz genel olarak 40 mg/kg/gündür (maksimum 2.4 g/gün). Ateş düşürücü etki için genellikle 5-10 mg/kg/doz, her 6-8 saatte bir verilir. Ağrı kesici hedefli doz 10 mg/kg/doz (maksimum doz 600 mg), her 6-8 verilir (Tablo 11). Antienflamatuvar aktivite için, sıklıkla 30-40 mg/kg/gün (maksimum 50 mg/kg/gün) verilir, ancak hafif hastalığı olan bazı çocuklarda eğer hastalık kontrol edilebiliyorsa, antienflamatuvar doz 20 mg/kg/gün kadar az olabilir. Antipiretik etki için genellikle kısa süreli verilirken, antienflamatuvar endikasyon için daha uzun süreli/kronik uygulama yapılır.

İbuprofenin tek başına ibuprofen içeren veya başka ilaçlarla birlikte olan değişik içerikle ticari şekilleri olabilir. Bazı kaynaklarda ibuprofenin değişik yaş gruplarına yönelik, sabit bir doz şemaları da olabilir, ancak çocuklarda prensip olarak, dozun her hasta için kilo başına ayarlanarak verilmesi tercih edilmelidir. Hekim ibuprofen dozunu ayarlarken hastanın kilosuna göre mg olarak ilaç hesabını yapmalı/ayarlamalı ve aileye kısaca açıklamada bulunmalıdır.

Genellikle antipiretik ve antienflamatuvar aktivitenin birlikte istendiği (örneğin, Juvenil artritli çocuklar) ve iyi hidrate olan  $\geq 6$  aylık çocuklarda, ilk seçenek olarak oral ibuprofen önerilir.

**Kistik fibrozda ibuprofen kullanımı:** Sınırlı veriler olmakla birlikte, ibuprofen akciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için hafif hastalıkta (FEV<sub>1</sub>; yaşa göre beklenenin

>%60'ı ise), 6-17 yaşta, oral 20-30 mg/kg/doz, günde iki kez verilebilir. Bu açıdan hedeflenen serum düzeyi 50-100 mcg/ml olup bu düzeyleri sağlamak için doz ayarlanabilir. Kistik fibrozda verildiğinde, ibuprofen dozundan sonra iki saat boyunca pankreas enzimleri alınmamalıdır. İbuprofen kan düzeyi ölçümü için serum örnekleri, oral süspansiyon dozu sonrası 30, 45 ve 60 dakika sonra, oral tablet sonrası ise bir, iki ve üç saat sonra alınır.

**Prematüre bebeklerde PDA kapanması için ibuprofen kullanımı:** Siklooksijenaz inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) COX-1 ve 2'yi inhibe ederek PG sentezini azaltır. Böylece duktusun konstrüksiyonu ve kapanmasını uyarırlar. Bu nedenle PDA açısından yüksek risk grubundaki bebeklere PDA'ya ilişkin semptomlar gelişmeden, yaşamın ilk 12-24 saati içinde profilaktik tedavi önerilir. Standart doz tedavisi, başlangıç dozu, oral 10 mg/kg/doz, ardından 24 saat aralıklarla uygulanan 5 mg/kg/doz olarak iki ek doz şeklindedir (toplam üç doz). Aynı endikasyonla yüksek doz tedavisinde ise, başlangıç dozu, 20 mg/kg/doz, ardından 24 saat aralıklarla 10 mg/kg/doz olmak üzere gene üç doz verilir. İbuprofen N/G sonda ile verilir ardından sonda yaklaşık 1 ml distele su ile yıkanır. Renal yetmezliği olan bebeklerde veya ilk dozdan sonra böbrek yetmezliği veya anüri/oliguri (<0.6 ml/kg/sa idrar çıkışı) gelişen durumlarda, aktif kanama, trombositopeni (<50.000), nekrotizan enterokolit, gastrointestinal malformasyon veya kanama riski, duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı olan (pulmoner atrezi, Fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu gibi) bebeklerde ibuprofen kontrendikedir.

**İbuprofenin karaciğer yetmezliğinde kullanımı:** Üreticinin etiketinde herhangi bir doz değişikliğine yönelik ayarlama olduğu belirtilmemiştir, ancak karaciğer fonksiyonu kötüleşirse dikkatli olmak ve şart değilse tedaviye devam etmemek gerekir.

**İbuprofenin böbrek yetmezliğinde kullanımı:** Böbrek fonksiyonları normal veya GFR > 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve dehidrate olmayan bir çocuk/bebekte güvenle kullanılabilir. GFR 30 < 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise eşlik eden ve akut böbrek hasarı riskini arttıran eş zamanlı hastalığı varsa ibuprofeni kullanmaktan kaçınmak gerekir. GFR < 30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise kullanılması önerilmez.

- **İbuprofenin kullanım şekli;** ibuprofen iyi tolere edilir, gastro intestinal yakınmaları olan olguda rahatsızlığı azaltmak için yiyecek veya süt ile uygulamak yararlıdır. Süspansiyonu kullanmadan önce iyice çalkalamak gerekir.

İntravenöz uygulaması için; pediatrik hastalarda, dozlar en az 10 dakika boyunca infüze edilir; yetişkinlerde, dozlar en az 30 dakika boyunca infüze edilir. Ekstravazasyondan kaçınmak gerekir. İbuprofen TPN ile aynı serum hattından aynı anda uygulanmaz. İbuprofen ve TPN'nin birlikte verilmesi gereken durumlarda, TPN, ibuprofen uygulamasından önce ve sonra

15 dakika süreyle kesilir, serum seti dekstroz veya salinle yıkanarak açık tutulur.

- **Saklama şekli;** ibuprofen genel olarak 15-30°C'de (İV şekli ve tabletler tercihen 20-25°C'de) saklanır. İntravenöz formu koruyucu içermez. İntravenöz formu, uygulama öncesi sulandırılmalıdır ve sulandırdıktan sonra 30 dk içinde infüze edilmesi önerilir. İntravenöz ibuprofen, SF, %5D ve RL içinde infüze edilebilir. Ancak %5D, SF, ve RL içinde sulandırılmış olan ibuprofen 20-25°C'de 24 saat stabildir.

**İbuprofene ateş yanıtının klinik değerlendirilmesi:** Ateşe karşı oral verilen ibuprofen yanıtının bir saat içinde başlaması beklenir. Yanıt 3-4 saat içinde zirveye ulaşır. Eğer ateş düşmezse ve çocuğun rahatsızlığı ibuprofen (veya parasetamol) uygulamasından 3-4 saat sonra düzelmezse, bazı uzmanlar ibuprofenden parasetamole (veya parasetamolden ibuprofene) geçmeyi önerebilir. Bu uygulamanın güvenliğini veya etkinliğini değerlendirmek için yayınlanmış hiçbir çalışma yoktur, ancak teoride bazı çocuklarda ateş yüksekliği; bir ateş düşürücü maddeye diğerinden daha iyi yanıt verebilir.

İbuprofen ve parasetamolün kombine veya alternatif verilmesinin antipiretik tedavideki etkisi, altı randomize çalışmanın değerlendirildiği (915 hasta) bir meta-analizde değerlendirilmiştir. Buna göre kombine veya alternatif uygulamanın antipiretik etkiyi bir miktar arttırdığı, ancak bunu rutinde önerebilecek yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi; çocuklarda ateş ve ateş düşürücü kullanımına ilişkin önerilerinde, parasetamol ve ibuprofen ile kombine tedavinin uygun olmadığını, kombine uygulamada ilaç toksisitesinin daha kolay gelişebileceğini ve kombine uygulamanın ailelerde ateş fobisine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Benzer şekilde, İtalyan Pediatri Derneği ve İngiltere önerisi de özel durumlar dışında parasetamol ve ibuprofenin eş zamanlı kullanımının uygun olmadığı yönündedir.

**İbuprofenin antipiretik amaçlı verilme süresi:** Antipiretikler klinik uygulamada esas olarak ateşli enfeksiyon hastalıklarının başlangıç tedavisinde önerilir. Ateşli, bir hastada ateşin nedeninin belirlenerek tanıya yönelik tedavi verilmelidir. Bu çerçevede özel bir durum olmadığı takdirde, ateşin 2-3 günden daha fazla tedavisi önerilmez, bu arada etiyoloji belirlenip hedefe yönelik tedavi planlaması yapılır. Enfeksiyon düşünülen bir hastada ateş üç günden fazla devam ederse hasta tanı, tedavi ve olası komplikasyonlar açısından bütünüyle tekrar değerlendirilmelidir.

**İbuprofenin istenmeyen yan etkileri:** İbuprofenin istenmeyen yan etkileri en sık olarak gastrointestinal sistem iritasyonundan kaynaklanır. Çocuklarda %10-30 oranında gastrointestinal iritatif istenmeyen etkileri olabilir. Aslında bu yan etkiler, parasetamol uygulamasından sonraki yan etkilerden önemli ölçüde farklı değildir. İbuprofen daha düşük dozlarda ve kısa süreli olarak analjezi veya antipiretik etki için kullanılır.

diğında, istenmeyen yan etki sıklığı daha azdır, hastaların yaklaşık yüzde 14'ünde gastrointestinal semptomlar, astım alevlenmesi veya renal yan etkiler gibi yan etkiler meydana gelir. Uygun dozlarda uygulandığında ve yemekle birlikte alındığında, bu yan etkiler beklenmez ve ibuprofen genellikle güvenli kabul edilir. İbuprofen dahil NSAİİ ilaçlar, nadiren suçüçeğı olan çocuklarda grup A streptokoklara bağıli nekrotizan fasiitin gelişimi ve/veya daha hızlı ilerlemesini tetikleyebilir. Ancak beş prospektif çalışmayı içeren bir derlemede böyle bir korelasyon gösterilmemiştir. Aspirinle tetiklenen astımı olan hastalarda, diğere NSAİİ ilaçlardan da kaçınılmalıdır. İbuprofen, istenmeyen etkileri açısından, yüksek riskli çocuklarda daha dikkatle izlenmelidir.

**İbuprofen toksik dozları:** İbuprofen doz aşımı, genellikle parasetamol doz aşımından daha kolay yönetilmektedir. İbuprofenin hafif-orta doz aşımındaki (<400 mg/kg/doz) toksikolojisi, genel olarak gastrointestinal iritasyon, renal ve trombosit disfonksiyonlarının klinik yansımaları şeklindedir.

Yüksek doz alımında ( $\geq 400$  mg/kg/doz) bunlara ek olarak nörotoksikite, hipotansiyon, hipotermi ve metabolik asidoz gibi tablolar ortaya çıkabilir. Yüksek riskli çocuklarda (kalp yetmezliği dahil volüm azalması durumları, gastrointestinal-karaciğere ve böbrek hastalıkları, SLE gibi hastalıkları olan çocuklar) istenmeyen etkiler daha kolay gelişir ve daha ciddi seyredebilir.

Akut doz aşımı/toksisitede çoğı durumda, çocuk asemptomatiktir, fizik muayenede önemli bulgu yoktur. Belirtiler genellikle oral ibuprofen alımından sonraki dört saat içinde ortaya çıkar. Semptomatik olarak; mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, uyuşukluk, bulanık görme, kulak çınlaması, ataksi ve baş dönmesi gibi bulgular olabilir. Yüksek doz ibuprofen (örneğin  $>200$  mg/kg/doz) ve semptomatik olan çocuklarda; eğer çocuk ilk bir saat içinde başvurduysa tek doz aktif kömür verilmesi yararlı olabilir. Semptomu gelişen çocuklara semptomatik tedavi (mide koruyucular, antiemetikler, antiasitler gibi) verilir. Hasta kardiyak, nörolojik ve renal semptom/komplikasyonlar açısından izlenir ve gözlem altında tutulur.

Genellikle  $<100$  mg/kg/doz olan toksik alımlarda hasta asemptomatiktir. Bu çocuklar; laboratuvar testi yapmaya gerek olmaksızın 4-6 saatlik gözlem sonrası güvenle taburcu edilebilirler.

Genellikle  $<200$  mg/kg/doz olan toksik alımlarda da ciddi semptomlar beklenmez ve gözlem dışında laboratuvar testleri genellikle gerekmez.

İbuprofene bağıli yaşamı tehdit eden toksisite nadirdir, ölümler nadiren bildirilmiştir ve genellikle  $>400$  mg/kg/dozda olan toksik alımlarda ortaya çıkar. Hastada gelişen apne, bradikardi, disritmiler ve uzamış QT aralığı, hipotermi, anyon açığı, metabolik asidoz, böbrek yetmezliğiyle poliüri, ataksi, kulak çınlaması, koma ve/veya konvülsiyonlar ciddi toksisitenin işaretleridir. Bu durumda; ayrıntılı fizik muayenenin yanı

sıra laboratuvar testlerinin istenmesi uygundur. Bunlar arasında; kan şekeri, serum elektrolitleri, kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin, laktat, kan gazı, tam kan sayımı ve trombosit sayımı, idrar tetkiki, EKG (QRS veya QTc veya aritmi açısından), ibuprofen (kombine ilaç kullanımı varsa ve gerekirse parasetamol ve aspirin serum düzeyleri dahil olmak üzere) sayılabilir. İbuprofen serum seviyelerinin her zaman toksisite düzeyi veya klinik bulgularla iyi bir korelasyon göstermeyebileceğı de akılda tutulmalıdır. Serum ilaç konsantrasyonlarını kullanan nomogramlar, toksisitenin ciddiyeti konusunda fikir vermez ve aşırı dozların yönetiminde yararlı değildir. İbuprofen toksisitesine yönelik bir antidot yoktur.

### KETOPROFEN VE DİĞER NSAİİ'LER

Çocuklarda ateş düşürücü olarak en sık tercih edilen ajanlar parasetamol ve ibuprofendir. Aspirinin özellikle influenza ve varisella enfeksiyonlarında Reye sendromu ile ilişkilendirilmesi sebebiyle kullanımından vazgeçilmiştir. İbuprofen gibi 2-arilpropionik asit sınıfından bir NSAİİ olan ketoprofen, 1973'ten beri bir antienflamatuvar ilaç olarak klinik kullanımdadır. Antipiretik olarak kullanımı ise daha yakın zamana dayanmaktadır. Ketoprofen, spesifik olmayan COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yoluyla analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar özellikler sergilemektedir. Literatürde ketoprofenin çocuklarda kullanımına ilişkin çalışmalar sıklıkla ameliyat sonrası dönemde ağrı kesici özelliğı üzerine yürütülmüştür. Bu çalışmalar ilacın çocuklarda kullanımında oral biyoyararlanımın yüksek olduğunu ve yan etki insidansının düşük olduğunu ortaya koymaktadır. İlacın etkilerinin çoğunlukla periferik olduğu düşünölmekle birlikte yakın zamanda yürütölen çalışmalar ketoprofenin de merkezi etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Ketoprofen ile asetominofenin antipiretik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ketoprofenin ateş düşürme yüzdesi ve  $39.0^{\circ}\text{C}$  ile  $39.9^{\circ}\text{C}$  arasındaki ateşli hastalarda sıcaklık düşüş hızı asetominofenden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ketoprofenin ateş düşürücü etkisinin asetominofenden daha önce başladığı ve daha uzun süre devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu etkinin özellikle  $39^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerindeki yüksek ateşte daha belirgin olduğunun saptanması ketoprofeni yüksek ateşli hastaların tedavisinde önemli bir tercih haline getirebilmektedir.

Çelebi ve arkadaşlarının çalışmasında ketoprofenin antipiretik etkisi asetominofen ve ibuprofen ile karşılaştırıldığında; bu üç ilacın tedaviden sonraki 48 saat içinde etkinlik, yan etkiler ve hasta uyumu açısından benzer olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, ketoprofenin, asetominofen ve ibuprofene alternatif olarak antipiretik olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada ketoprofenin tadı açısından hoşnutsuzluk ve ilaç alımı sonrası erken dönemde kusma biraz daha ön planda bulunmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.



Farmakolojik çalışmalar, ketoprofenin oral, rektal, intramusküler veya İV yolla kullanılabilirliğini ve etki süresinin sekiz saat kadar uzun sürebileceğini göstermiştir. Oral yolla kullanımın ardından en yüksek plazma seviyesine 0.5-1 saat sonra ulaşılmaktadır ve mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %70-80'dir. Ayrıca tek bir intramusküler ve oral ketoprofen dozunun biyoyararlanımında bir fark yoktur. Bu nedenle oral alabilen çocuklarda oral form tercih edilebilir. Oral biyoyararlanımın rektal yol ile benzer olduğu bildirilmiştir. Ketoprofen, plazma proteinlerine yüksek afinite (%99) ile bağlanır ve primer glukuronidasyon sonrası stabil olmayan esterler şeklinde böbrekler tarafından atılır. Çalışmalarda, ilacın yarı ömürlerinin uygulama yolundan bağımsız olarak benzer olduğu ortaya konulmuştur. Bu bulgular ışığında; ketoprofen 6-8 saatte bir ağızdan veya diğer yollarla verilebilir.

Farmakokinetik çalışmalar, tek bir İV dozdan sonra ilaç maruziyetinin çocuklar ve yetişkinlerde (doz normalizasyonundan sonra) benzer olduğunu ve bu nedenle çocuklarda ve yetişkinlerde benzer mg/kg vücut ağırlığı dozunun kullanılabilirliğini göstermektedir. Ateş düşürme ve ağrı kontrolü endikasyonlarında önerilen oral ve İV ketoprofen dozu 0.5-1 mg/kg/doz, ≥6 ay-36 ay arası bebeklerde rektal 12.5-25 mg/doz, 3-13 yaş; 25-50 mg doz şeklindedir. Küçük bebeklerde farmakokinetik veri yoktur ve bu nedenle yenidoğanlarda veya altı ay altı bebeklerde ketoprofen kullanılıyorsa çok dikkatli olunmalıdır.

Mevcut pediyatrik veriler, ≥6 ay bebeklerde ve çocuklarda, 0.5 mg/kg dozunda uygulanan ketoprofen şurubunun ateş düşürücü etkisinin ibuprofen 5 mg/kg ve asetaminofen 15 mg ile gözlenene benzer olduğunu göstermektedir. Ketoprofenin adenoidektomi sonrası ağrı kontrolü için daha yüksek dozlarda (3-5 mg/kg/gün) güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Ketoprofen dozları, 24 saatlik bir süre içinde maksimum 5 mg/kg'a kadar olmak üzere her 4-8 saatte bir verilebilir.

Ketoprofen küçük bir moleküler ağırlığa sahiptir ve iyonize edilmemiş formda oldukça lipofiliktir. Bu nedenle, kan-beyin ve kan-BOS bariyerini geçerek santral etki gösterebilir. Ancak bu etkinin özellikle 1 mg/kg'ın üstündeki dozlarda belirgin olduğu gözlenmektedir. Yüksek oranda proteine bağlandıkları için diğer protein bağlayıcı ilaçların (antikoagülanlar, antihipertansifler, diüretikler, kardiyak glikozitler, lityum, siklosporin, kortikosteroidler veya kinolon antibakteriyeller gibi) plazma seviyelerini arttırabilir.

Pediyatrik hastalarda ketoprofen genellikle iyi tolere edilir. Çalışmalarda en sık bildirilen yan etki, ishal ve kusma başta olmak üzere hafif-orta dereceli gastrointestinal sistem (GIS) rahatsızlığı bulguları ile geçici düşük vücut sıcaklığı ölçümleridir. Bununla birlikte NSAİİ'ler ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskinde artışa neden olabilir. Bu risk tedavinin erken döneminde ortaya çıkabilir ve kullanım süresiyle artabilir. Özellikle

erişkin hastalarda korkulan bu yan etki nedeniyle ketoprofenin, koroner arter baypas greft cerrahisi varlığında kullanımı kontrendikedir. Benzer şekilde, NSAİİ'ler, mide veya bağırsakta kanama, ülserasyon ve perforasyon gibi ciddi GIS yan etkilerine neden olabilir. Bu etkiler, kullanım sırasında herhangi bir zamanda ve herhangi bir uyarı belirtisi olmadan meydana gelebilir. Yaşlılar, önceden peptik ülser hastalığı ve/veya GIS kanaması öyküsü olan hastalarda risk yüksektir.

Aspirin ve diğer NSAİİ ilişkili hipersensitivite (ürtiker, bronkospazm ve ciddi rinit gibi) bulguları varlığında kullanımı kontrendikedir. Bu grup ilaçlar böbrek fonksiyon bozukluğu, hipovolemi veya hipotansiyonu, pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni veya herhangi bir nedenden dolayı aktif kanaması olan çocuklarda ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. Literatürde topikal ketoprofen kullanımıyla gelişen fotoalerjik dermatit olguları mevcuttur. Ketoprofenin altı aydan küçük bebeklerde, İV formunun ise 12 yaş altında kullanımı önerilmemektedir. Benzer şekilde topikal ketoprofenin çocuklarda kullanım onayı yoktur.

Literatürde diğer NSAİİ'lerin pediyatrik antipiretik olarak kullanımına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Eski yıllarda antipiretik olarak kullanılan metamizol-dipyrone; agranülositoz, şok, toksik epidermal nekroliz, siyanoz ve solunum sıkıntısı gibi ciddi yan etkileri olması sebebiyle bilhassa çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

### Fiziksel Soğutma Yöntemleri

Çocuklarda sıklıkla enfeksiyon hastalıklarının seyrinde görülen ateş yüksekliği yalnızca aileler için değil, çoğu zaman sağlık çalışanları için de tedirgin edici olmaya devam etmektedir. Ateş düşürücü tedavilerin uygulanması antik Asur, Mısır ve Yunan uygarlıklarına kadar uzanmakla birlikte, bilimsel olarak ateş düşürücü moleküllerin tanınması/tanımlanması 1700'lü yıllarda gerçekleşmiştir. Diğer taraftan ateş düşürücü tedavi olarak fiziksel soğutma yöntemlerinin kullanılması tarihin erken dönemlerinden beri devam etmektedir. Ateşin patofizyolojisi ve antipiretik ilaçların farmakolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen, hala tüm dünyada fiziksel soğutma yöntemlerinin yanı sıra çevrenin soğutulması hala uygulanmaktadır.

Bugün ateş tedavisindeki temel amaç ateşin çocukta neden olduğu rahatsızlık hissinin ortadan kaldırılmasıdır. Fiziksel soğutma yöntemleri arasında ortam ısısının düşürülmesi, giysilerin azaltılması, ılık/soğuk bezle masaj, ılık/soğuk duş, sirkeli/alkollü suyla masaj/banyo gibi uygulamalar bulunmaktadır.

Ilık (30°C)/soğuk suyla banyo ya da masaj yöntemlerinin kendisi de çocukta rahatsızlık hissi oluşturmaktadır. Fiziksel soğutma yöntemleri uygulandığında iletim, konveksiyon ve buharlaşma yöntemleriyle periferik sıcaklık düşer, ancak asıl hedefimiz olan kor sıcaklığı üzerine etkisi yoktur. Hipotalamik ayar noktasıyla cilt sıcaklığı arasındaki bu uyumsuzluk perife-

rik vazokonstriksiyona ve metabolik ısı üretimine yol açar, bu da çocuğun titremesine ve rahatsızlığının artmasına neden olur ki bu ateşli çocukta istemediğimiz bir durumdur. Diğer taraftan vücut ısısını korumaya yönelik ani bir kardiyometabolik yanıt oluşur ve bu da ısı üretimindeki artışın yanı sıra enerji ve oksijen gereksinimini de arttırır. İlık/soğuk uygulama asetaminofen ya da parasetamol tedavisinden daha hızlı vücut sıcaklığını düşürebilir ancak bu etki tedavi sonrası ilk 15-30 dakikalık erken dönem için geçerlidir. Daha uzun süreler söz konusu olduğunda fiziksel soğutmanın etkisiz olduğu görülmüştür. Tedavi etkinliklerini karşılaştırmak için planlanmış bir çalışmada sadece ateş düşürücü ilaç verilmiş çocuklarla ateş düşürücü ilaca ek olarak soğuk uygulama yapılmış olan çocuklar karşılaştırılmış, her iki yöntemin birlikte uygulandığı çocukların vücut ısılarının daha hızlı düştüğü ancak iki saatlik izlem süresinin sonunda tüm çocuklarda vücut ısılarının benzer olduğu saptanmış, yine aynı çalışmada soğuk uygulamanın çocuklarda huzursuzluğa neden olduğu sonuç olarak belirtilmiştir.

1950 öncesinde fiziksel soğutma yöntemlerinin bir parçası olarak isopropil alkol ya da etil alkol kullanılması yaygın bir uygulamaydı. Ancak cilde uygulanan alkolün solunum yoluyla alınabilmesi ve özellikle küçük çocuklarda solunan miktarın kolaylıkla toksik düzeylerde olabilmesi nedeniyle bu uygulamanın zararlı olduğu artık bilinmektedir ve uygulanmamalıdır. Alkol zehirlenmesinin kan şekeri düşüklüğü, koma ve hatta ölüm gibi önemli istenmeyen sonuçları olabilir.

Özet olarak, ateş tedavisinde fiziksel soğutma yöntemlerinin etkinlikleri bilimsel çalışmalarda gösterilememiştir. Özellikle ılık/soğuk suyla duş ya da ılık/soğuk, havlu/sünger uygulanması gibi yöntemler ateş tedavisinin öncelikli amacı olan çocuktaki rahatsızlık hissini ortadan kaldırılması üzerine etkileri yokken, kimi zaman ateşin kendisinden daha fazla rahatsızlık oluşturabilmektedirler. Ateş düşürücü etkinliklerinin kısıtlı olduğu da akıld tutularak ateşin seyrine bağlı olarak ortam ısısının düşürülmesi, çocuğun üzerindeki fazla giysilerin çıkarılması, çocuğun ılık suyla oynamasının sağlanması ya da ılık duş gibi uygulamalarla ateşli çocuğun konforu arttırılabilir. Yine yeterli kanıt olmasa bile ateşin patogenezi düşünüldüğünde ateş yükselirken, çocuğun sıcak tutulmasıyla ateş oluşumu için gerekli enerjinin azaltılmasıyla çocuğun rahatsızlığı azaltılabilir. Bu süreçte çocuk ayaklarına kadar ısındığında ve terlemeye başladığında kıyafetler birer birer dikkatlice çıkarılabilir. Fiziksel soğutma yöntemlerin tek endikasyonu, antipiretiklerin yetersiz olduğu (hipotalamik ayar noktası değişmediği için) düşünülen bir durum olan hipertermi vakalarıyla sınırlıdır.

### ÖZEL DURUMLARDA ATEŞ YÖNETİMİ

Ateş düşürücü kullanımı günlük pediatri pratiğinde önemli bir yere sahiptir dolayısıyla da kullanılan bu antipiretiklerin hem etkili hem de güvenli olmaları gereklidir. Güven-

lik, ateş düşürücü seçiminde önemli bir husustur ve hem parasetamol hem de ibuprofen kanıta dayalı olmayan güvenlik sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ateş düşürücülerin zararının kanıtı olmasa bile, diğer ilaçlarla etkileşimiyle birlikte kafa karışıklığını ve ateş fobisini arttırması nedeniyle her ateşli çocuğa verilmesi iyi bir fikir değildir. Genellikle gerekli olmasa da ateş düşürücü ilaç verilmeye karar verilirse, parasetamol ve ibuprofenin çocukluk yaş grubunda benzer güvenlik ve tolere edilebilirlik profillerine sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu bölümde bazı özellikli durumlarda ateşin düşürülmesi ile ilgili öneriler irdelenecektir;

#### • Malnütrisyonu olan çocuklarda ateşin düşürülmesi;

Yetersiz beslenme, vücudun ilaç detoksifikasyon mekanizmalarını etkileyen glutatyon tükenmesine neden olur. Uzun süreli açlık, parasetamol metabolizmasında yer alan glukuronidasyon ve sülfatasyon mekanizmalarını değiştirerek glukuronik asit oluşumunu azaltabilir, böylece azaltılmış ilaç eliminasyonu ve potansiyel olarak hepatotoksik bir metabolit olan N-asetil-pbenzokinonimin (NAPQI) artışı indüklenebilir. Dolayısıyla malnütrisyonu olan çocuklarda normal dozlarda parasetamole bağlı karaciğer hasarı riskinin, özellikle karaciğerdeki metabolik fonksiyonun azalması nedeniyle stabilizasyon aşamasında artması mümkündür. Bu çocuklarda fiziksel soğutma parasetamole alternatif olarak düşünülebilir. Ancak yüksek ateşi olan ( $\geq 38.5-39^{\circ}\text{C}$ ) veya özellikle huzursuz, beslenemeyen veya ateşten rahatsız olan malnütre çocuklarda antipiretikler standart dozlarda verilebilir. Bu ilaçları kullanırken özellikle Kwashiorkor'lu çocuklarda az da olsa renal toksisite (ibuprofen) veya hepatotoksisite (parasetamol) riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır, ancak genel olarak uygun dozda verildiğinde ateşin düşürülmesi daha büyük fayda sağlayacaksa bu düşük risk göz ardı edilebilir.

#### • Astımı olan çocuklarda ateşin düşürülmesi;

Aspirin ile indüklenecek astım, 10 yaş ve üstü astımlı çocukların %5'ini etkileyen ve yaşamın üçüncü on yılında zirveye ulaşan iyi bilinen bir klinik durumdur. Astım ve rinit belirtileri, aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alınmasından yaklaşık 30 dk-3 saat sonra ortaya çıkar. Astım atakları şiddetlidir ve hatta hayatı tehdit edebilir, bu nedenle hem pediatrik hem de yetişkin astımlı popülasyonlarda ateşin düşürülmesinde aspirin kullanımı önerilmez. Her ne kadar isim nedeniyle sadece aspirin maruziyeti ile doğrudan bir bağlantı kurulsa da endişe duyabilecek bir diğer sorun ise diğer tüm NSAİİ sınıflarına karşı çapraz duyarlılık olmasıdır. Duyarlılık mekanizmasının lipo-oksjijenaz aktivitesini destekleyen COX-1 inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, bu da dolaylı olarak lökotrienlerin üretiminde ve ardından bronkonstriksiyonda bir artışa neden olmaktadır. Ancak ibuprofen ve astım arasında bu potansiyel ilişkiye rağmen, kanıtlar çocuklarda ibuprofen kullanımına bağlı astım için düşük bir risk olduğunu göstermektedir. Bu

nedenle ibuprofenin, aspirin duyarlılığı öyküsü olmayan çocuklarda astımı şiddetlendirmesi beklenmez. Ateşin düşürülmesinde bir güvenlik kaygısı da parasetamolün astıma bağlı semptomlar üzerindeki etkisidir. Her ne kadar astım parasetamol kullanımıyla da ilişkilendirilmiş ancak nedensellik gösterilmemiş olsa da parasetamol ve ibuprofenin, belgelenmiş parasetamol veya NSAİİ ile indüklenen astımı olan ateşli çocuklarda kullanımından kaçınılmalıdır.

- **Yenidoğanlarda ateşin düşürülmesi;**

Parasetamol yenidoğanlarda ağrı veya ateş için en sık reçete edilen ilaçtır. Preterm ve miadlı yenidoğanlarda yapılan bazı çalışmalar da parasetamol ve ön ilaç olan proparasetamol kullanımını değerlendirmiştir, ancak bu hastalarda antipiretik amaçlar yerine analjezik amaçla kullanılmıştır. Özellikle erken doğmuş bebeklerde parasetamol klirensi belirgin şekilde azalır ( $0.7 \text{ L/s} \times 70 \text{ kg}^{-1}$ , miadlı yenidoğan  $5 \text{ L/s} \times 70 \text{ kg}^{-1}$ ) ve yetişkinlerde ki parasetamol klirensinin yaklaşık %40'ına karşılık gelir. Daha büyük çocuklara ve yetişkinlere göre yenidoğanın, muhtemelen oksidatif enzimlerin azalmış aktivitesi (CYP2E1) ve artmış glutatyon turnoveri nedeniyle ilaçlara bağlı hepatotoksitesi için daha düşük bir risk vardır. Öte yandan, ilaç klirensinin azalması ve mide boşalmasına kadar geçen sürenin kısa olması nedeniyle gebelik yaşına bağlı olarak doz azaltılarak kullanılması gerekir. İbuprofen ile ilişkili böbrek toksitesi riski altındaki diğer bir önemli potansiyel grupta, ibuprofen farmakokinetiği ve böbrek fonksiyonundaki gelişimsel farklılıklar nedeniyle altı aydan küçük bebeklerdir. İbuprofen yenidoğanlarda diğer endikasyonlar için kullanılabilmesine rağmen, mevcut veriler altı aydan küçük bebeklerde ateş veya ağrı için ibuprofen kullanımı için özel bir öneriyi desteklemekte yetersizdir. Parasetamol, yenidoğanda antipiretik olarak kullanılması için önerilen tek ajandır ve komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle ateşli tüm yenidoğanlarda kullanılması tavsiye edilir.

- **Karaciğer hastalığı olan çocuklarda ateşin düşürülmesi;**

Salisilatlar ve Reye sendromu arasında bir ilişki olduğuna dair yeterli kanıt ortaya çıktıktan sonra, parasetamol ateşin düşürülmesinde aspirinin yerini almıştır. Her ne kadar önerilen dozlarda parasetamol ile hepatotoksite nadir olsa da akut doz aşımı sonrasında hepatotoksite görülür. Parasetamol seviyeleri toksik aralıkta olmasa bile, akut hepatik disfonksiyon bulguları olan parasetamol almış herhangi bir çocukta parasetamol toksitesini akılda tutmalıdır. Ailede parasetamole hepatotoksite öyküsü olan çocuklarda toksik reaksiyon gelişme riskinin arttığını hatırlamak önemlidir. Ayrıca altta yatan karaciğer hastalığı olan çocuklarda, muhtemelen hepatotoksik ara metabolit olan NAPQI birikmesine yol açan hepatik glutatyonun tükenmesinden kaynaklanan parasetamolün hepatotoksitesinde potansiyel bir artış olduğu gösterilmiştir. Ancak, viral enfeksiyonlar veya metabolik hastalıklar gibi altta yatan

nedenlerden kaynaklanan karaciğer hasarının parasetamol tarafından şiddetlenip şiddetlenmediği belirsizliğini korumaktadır. İbuprofen, diğer NSAİİ'lerden daha az hepatotoksik olarak kabul edilir. Bununla birlikte, özellikle kronik hepatitli ateşli hastalarda trombosit fonksiyonu ve gastrointestinal kanama riski üzerindeki olası etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

- **Dehidrate olan çocuklarda ateşin düşürülmesi;**

Prostaglandinlerin normal dolaşım hacmi olan çocuklar üzerinde çok fazla etkisi olması muhtemel olmasa da sıvı kaybı olan çocuklarda PG sentezi, yeterli böbrek kan akışını sağlamak için giderek daha önemli bir mekanizma haline gelir. Prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi aferent arteriolde kontrolsüz vazokonstriksiyon ve düşük GFR ile böbrekte iske mi ve akut tübüler nekroza yol açar. NSAİİ'ler, hemodinamde değişikliklere yol açan COX inhibisyonu ile akut interstisyel nefritte ilişkili olduğu düşünülen akut böbrek hasarı gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, dehidratasyonlu veya karmaşık tıbbi hastalıkları olan çocuklarda ibuprofen kullanırken dikkatli olunmalıdır. Çok sayıda vaka raporunda ateşli hastalığı olan çocuklar ibuprofen veya diğer NSAİİ'lerle tedavi edildiklerinde böbrek yetmezliği geliştirdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, kısa süreli kullanımdan sonra ibuprofen ile ilişkili böbrek yetmezliğinin gerçek insidansını belirlemek mümkün değildir. Ancak dehidratasyonu olan çocuklarda ibuprofen veya diğer NSAİİ ile tedavi edilen çocuklarda geri dönüşümlü böbrek yetmezliği nadir vaka raporlarıyla bildirilmiştir. Sonuç olarak klinik uygulamada, ateşli çocuklarda kısa süreli kullanımda (<7 gün) ibuprofenin neden olduğu böbrek problemleri beklenmedik bir olaydır; bununla birlikte, dehidrate veya çoklu organ yetmezliği olan bir çocukta böbrek fonksiyonuna müdahale edebilecek herhangi bir ajan uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

- **Hipotansiyonu olan çocuklarda ateşin düşürülmesi;**

Ateş sırasında periferik vazokonstriksiyon yoluyla ısı kaybı azaltılmaya çalışılır. Ateş düşürücüler, *set pointi* normale çektiğinde ısıyı koruyan vazokonstriksiyona engel oldukları için hem sistemik vasküler direnç hem de kan basıncında düşmeye neden olabilir. Bununla birlikte, kalp hızının da sıcaklıkla arttığı göz önüne alındığında ateş düşürücülerin hemodinamik etkisi karmaşık olabilir. Kritik hastalığı olan yetişkinlerde parasetamol kullanımıyla kan basıncında bir miktar azalma ilişkilendirilmiştir. Parenteral parasetamol kullanımı oral yolla kullanım ile karşılaştırıldığında daha etkili analjezi sağlama ve analjezik etkinin hızlı başlaması istendiğinde düşünülmektedir. Parasetamole bağlı hipotansiyonun mekanizması henüz tam aydınlatılmamış olmasına rağmen, uygulama yolundan bağımsız olabilir. Çünkü parasetamolün ara metaboliti olan NAPQI dorsal kök ganglionunda ve spinal dorsal boynuz nöronlarında nöronal voltaj kapılı Kv7 potasyum kanallarının (Kv7.2 ve Kv7.3) aktivitesini artırarak arteriyel tonusu azaltarak kan basıncında düşüşe neden olabilir. Ancak randomize kontrollü

bir çalışma yoğun bakım ünitesi hastalarında enteral parasetamolle karşılaştırıldığında parenteral parasetamol uygulamasını takiben hipotansiyon insidansında artış eğilimi göstermiştir. Bu ilişkinin İV parasetamol preparatlarında mevcut olan manitolün diüretik etkisine bağlı olarak kalp debisinde azalmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak hemodinamik olarak stabil olmayan kritik hastalarda kan basıncı normalize edildikten sonra ateşin düşürülmesi düşünülebilir. Oral alabilen çocuklarda gerek olmadıkça parenteral parasetamol tercih edilmemelidir.

### FEBRİL KONVÜLSİYON VE ATEŞ YÖNETİMİ

Altı ay-beş yaş arası çocuklarda santral sinir sistemi enfeksiyonu veya başka bir etken bulunmaması koşuluyla ateş sırasında ortaya çıkan nöbetler febril konvülsiyon (FK) olarak tanımlanır. Febril nöbetler, çocukluk yaş grubunda en sık gözlenen konvülsiyon nedeni olup, beş yaş altı çocukların %2-4'ünde görüldüğü bilinmektedir. Febril nöbet geçiren hastaların büyük çoğunluğu bu yaş grubu içinde olsa da nadir olarak daha küçük ve daha büyük yaşlarda da ortaya çıkabilir.

On beş dakikadan kısa süren ve 24 saat içinde tekrarlamayan jeneralize nöbetler olarak tanımlanan basit FK'lar, ateşli konvülsiyonların çoğunluğunu temsil ederler. Erken çocukluk döneminde çocukların yaklaşık üçte birinde tekrarlamaya riski olsa da genellikle selim seyirli bir fenomendir ve genel popülasyondan sadece biraz daha yüksek olan gelecekteki epilepsi riskiyle birlikte.

Febril konvülsiyon tanımında genel olarak kabul gören kriterler şunlardır:

- 38°C'den daha yüksek bir ısıyla birlikte olan konvülsiyon
- Altı aydan büyük ve beş yaşından küçük bir çocuk
- Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu veya enflamasyonu olmaması
- Konvülsiyon oluşturabilecek akut sistemik metabolik anormalliğin olmaması
- Daha önceki afebril konvülsiyon öyküsünün olmaması.

### Risk Faktörleri

Febril konvülsiyonlar, muhtemelen altta yatan bir genetik yatkınlıkla birlikte gelişmekte olan sinir sisteminin ateşin etkilerine karşı savunmasızlığıyla ilişkili, yaşa bağlı bir fenomendir. Yaşın yanı sıra, en sık tanımlanan risk faktörleri arasında yüksek ateş, viral enfeksiyon, yakın zamanda aşılama ve ailede ateşli nöbet öyküsü yer almaktadır.

**Yaş:** Febril konvülsiyonların çoğu 6 ay ile 3 yaş arasında ortaya çıkar, en yüksek insidans 15-18 aydır. Yaklaşık olarak %6-15'i dört yaştan sonra ortaya çıkar ve altı yaşından sonra

görülmesi olağan değildir. Bu yaş grubundaki çocuklar sık enfeksiyon geçirmeye daha çok yatkındırlar. Yaşa spesifik olmanın nedeni olgunlaşmakta olan beynin vücut ısısındaki artışa olan duyarlılığı gösterilmektedir.

**Yüksek ateş:** Her ne kadar bu konu tartışmalı olsa da ateşin maksimum yüksekliğinden çok ateşin yükselme hızı FK gelişiminde temel risk belirleyicisi olabilir. Bu özellik hayvanlarda gösterilmiştir ve klinik çalışmalarda da doğrulanmıştır. Febril konvülsiyonların çoğu ateşli bir hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkarlar ve sıklıkla ilk bulgudurlar. Göreceli olarak düşük vücut ısısında (<38.9°C) FK geçiren çocuklarda başlangıçtaki nöbet daha çok fokal özellikte olur veya aynı ateşli hastalık süresince tekrarlar.

Ateşin etkisini modüle eden anahtar nokta bireye, yaşa ve olgunlaşmaya göre değişen nöbet eşiğinin olmasıdır. Süt çocuklarında nöbet eşiği daha düşüktür. Ayrıca bazı ilaçlar ve özellikle hiponatremi olmak üzere sıvı, elektrolit dengesizlikleri de eşiği değiştirebilir.

**Enfeksiyon:** Bebekler ve küçük çocuklar sıklıkla enfeksiyona maruz kalırlar. Bu enfeksiyonlar esas olarak yüksek ateşin eşlik ettiği üst solunum yolu enfeksiyonları olup nöbet eşiğinin göreceli olarak düşük olmasıyla bir araya gelince FK'ların yaygın olarak ortaya çıkmasına yol açarlar. Bazen FK geçiren bazı çocuklarda ateşe veya FK'ya neden olabilecek bir immünglobülin yetersizliği bildirilmektedir. Başka araştırmacılar da FK'da sitokinler ve IFN aksında olası bir immünolojik dengesizlik bildirmişlerdir. Bu durumun FK patogenezinde rol oynayabileceği düşünülebilir.

Viral enfeksiyonlar genellikle FK'lar ile ilişkili olarak tanımlanırken bakteriyel enfeksiyonlar nadirdir. Febril konvülsiyonların virüse spesifik bir durum olduğu düşünülmemektedir, bunun yerine viral enfeksiyonlarda ısı yükselmesinin daha hızlı olduğu görüşü hakimdir. Özellikle human herpes virüs tip 6 (HHV-6) ve influenza gibi yüksek ateşle seyreden viral enfeksiyonların en yüksek riski oluşturduğu saptanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, ilk kez FK geçiren iki yaşına kadar olan çocukların 1/3'ünde etken olarak HHV-6 gösterilmiştir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada ise FK geçiren çocukların %35'inde HHV-6, %14'ünde adenovirüs, %11'inde respiratuvar sinsişyal virüs, %9'unda herpes simpleks virüsü %3'ünde sitomegalovirüs ve %2'sinde HHV-7 izole edilmiştir.

HHV-6'nın sık FK'ya neden olması çok yüksek ateşle seyretmesine bağlıdır. Primer HHV-6 enfeksiyonu olan süt çocuklarında ortalama ateş 39.5°C veya daha yüksektir ve 12-15 aylık grupta bu enfeksiyon ile ilişkili FK sıklığı %36 olarak bulunmuştur. Ancak bu enfeksiyona bağlı gelişen ancak daha düşük ateşleri olan çocuklardaki FK'lar bu çalışmalara dahil edilmediğinden gerçek sıklığı çok daha yüksek olabileceği tahmin edilebilir. İnfluenza A ve adenovirüs de FK'larda sık saptanan patojenlerdir. Enfeksiyonlara bağlı FK tekrarları ise net bir şe-



kilde açıklanamamaktadır. Konvülsiyon tekrarı HHV-6'da virüsün etkinleştirilmesi ve hafif, geçici bir ensefalite neden olmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır.

**Aşısı:** Aşılamalardan sonra; özellikle difteri, boğmaca, tetanoz (DBT) açısından sonraki ilk 48 saat ve kızamık açısından sonraki 7-14 gün sonra ortaya çıkan nöbetler febril olma eğilimindedirler ve ısı yükselmesine yanıt olarak görülürler. Aşırı izleyen birkaç gün içinde FK geçiren çocukları tekrar aşılama kararı risk-yarar değerlendirmesine göre bireysel olarak ele alınmalıdır. Genellikle aşılama yararı risklere göre ağır basmaktadır.

**Genetik yatkınlık:** Kesin bir kalıtım şekli belirlenmemiş olmakla birlikte uzun yıllardır FK vakalarında genetik yatkınlık varlığı kabul edilmektedir. Febril konvülsiyon geçiren çocukların birinci derece akrabaları (anne, baba ve kardeşler) arasında %10-20 oranında FK geçirme öyküsü mevcuttur. Akriba sayısı ne kadar artarsa risk de o kadar artar. Febril konvülsiyonlu çocuklarda yapılmış kohortlarda kardeşlerde FK görülme riski %10-45 olarak hesaplanmıştır. Bir kardeşte FK olduğunda diğer bir kardeşte görülme riski 1/5 iken hem anne ve babası hem de bir önceki kardeşi FK geçirmiş olanda bu risk 1/3 oranındadır. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre uyum oranını yüksek bulan çalışmalar bir genetik ilişkiyi de kanıtlamaktadır.

Febril konvülsiyonlara duyarlılık farklı aile modellerinde, kromozom 8q13-21 (FEB1), kromozom 19p (FEB2), kromozom 2q23-24 (FEB3) ve diğer lokuslar olarak belirlenmiştir. Bu özellik, azaltılmış penetrans ile otozomal dominant form veya poligenik ya da multifaktöriyel modeller olarak kalıtılmaktadır.

Bazı hastalarda ve ailelerde FK eğilimi, çeşitli nedensel mutasyonların tanımlandığı genetik bir epilepsi türü olan FK + jeneralize epilepsi (GEFS+) tablolarının erken bir belirtisi olarak da karşımıza çıkmaktadır. Bebekliğin şiddetli miyoklonik epilepsisi (Dravet sendromu), erken çocukluk döneminde FK epizotları için iyi bilinen bir diğer genetik epilepsi türüdür. Febril nöbetleri olan bazı hastalarda ve ailelerde hipokampal anormallikler tanımlanır ve bu durum genetik faktörler ve gelecekteki temporal lob epilepsisi riskiyle bağlantılı olabilir. Febril status epileptikus (FSE) ile başvuran çocukların %10.5'inde hipokampal malrotasyon dahil olmak üzere hipokampusun gelişimsel anormallikleri de bildirilmiştir.

**Diğerleri:** Birçok çalışmada altta yatan beyin hastalığı bulunanlarda riskin arttığı bulunmuştur. Ayrıca prematüre doğum, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde fazla kalma (>30 gün) ve gelişme geriliği durumlarının suboptimal beyin fonksiyonuna işaret ettiği ve bunun da FK ile ilişkili olduğuna dair tartışmalı deliller mevcuttur.

Yukarıda sayılan faktörler risk faktöründen çok tetikleyici faktörlerdir. Bu faktörlerden ikisine sahip olan çocukların en az bir FK geçirme riski %28'dir. Bir kez FK geçiren çocukların yaklaşık %30'unda tekrarlama olur, %10'unda ise üçten daha fazla epizot görülür.

### Klinik Özellikler

Febril konvülsiyonlar 6 ay-5 yaş arası çocuklarda görülür ve çoğunluğu 12-18 ay arasındadır. Beş yaşın üzerindeki çocuklarda FK bildirilmiştir, ancak küçük çocuklardan farklı olarak büyük çocuklarda FK bir dışlama tanısı olarak düşünülmelidir. Çocukların çoğunda FK'lar hastalığın ilk gününde olur ve bazı durumlarda çocuğun hasta olduğunun ilk belirtisidir. Febril konvülsiyonlarla birlikte olan ateşin derecesi değişkendir ve bu çocuğun eşik konvülsif ısısına bağlıdır. Ölçülen ateş en sık 39°C veya üzerinde iken, nöbetlerin yaklaşık %25'i vücut ısısı 38 ile 39°C arasında olduğunda meydana gelmektedir. Nöbetler genellikle sıcaklık hızla arttığı sırada görülür.

Febril nöbetlerin çoğu jeneralize olmakla beraber, tonik (kasılma), klonik (titreme-atımlar), atonik (yığılmak, pelte gibi olma) ve nadiren miyoklonik (sıçrama) tipte olabilir. Nöbetler genellikle beş dakikadan kısa sürer. Nöbet sonrası derin bir uyku dönemine benzeyen postiktal dönem görülebilir. Febril nöbetler tipik olarak basit ve kompleks olmak üzere iki tiptir (Tablo 12).

**Basit FK;** 15 dakikadan daha az süren, takip eden 24 saat içerisinde tekrarlamayan, kendiliğinden düzelen, fokal özellikleri olmayan generalize tonik-klonik bir aktiviteyi kapsamaktadır. Vakaların %80-85'inde görülen nöbet tipidir. Nadir olarak atonik ve tonik nöbetler de görülür. Yüz ve solunum kasları sıklıkla tutulur. Tanım olarak basit FK süresi 15 dakika kadar uzun olabilse de basit FK'ların çoğu çok daha kısadır ve median süre üç ile dört dakikadır.

**Tablo 12.** Basit ve kompleks febril konvülsiyonların özellikleri

Basit Tip Febril Konvülsiyon	Kompleks Tip Febril Konvülsiyon
Nöbetler jeneralizedir.	Nöbetler fokaldır.
15 dakikadan kısa sürer.	15 dakikadan uzun sürer.
24 saat içinde tekrarlamaz.	24 saat içinde tekrarlar.
Nöbet sonrası nörolojik bulgu yaratmaz.	Todd paralizi (vücudun bir yarısında 1-4 saat süren geçici felç hali) gibi nöbet sonrası bulguları olabilir.

Çocuklar tipik olarak basit FK'dan sonra hızla normale dönerler. Afebril konvülsiyonlarda görüldüğü postiktal fazda konfüzyon veya ajitasyon ve uyuşukluk benzeri bulgular olmaz. Uzamış uykuya meyil durumu, basit FK için tipik değildir ve alternatif bir etiyoloji (örneğin; menenjit, yapısal beyin patolojisi) veya devam eden bir konvülsiyon aktivitesi düşünülmelidir. Benzer şekilde, sürekli açık ve deviyeye gözlerin varlığı, devam eden nöbet aktivitesinin önemli bir klinik özelliğidir.

**Kompleks FK** ise aşağıdaki özelliklerin birine veya daha fazlasına dayanılarak tanımlanır:

-Fokal başlangıç veya nöbet süresince fokal özelliklerin görülmesi

-Uzun sürmesi (10-15 dakikadan daha fazla)

-Yirmi dört saat içinde veya aynı ateşli hastalık sırasında tekrarlaması.

Kompleks teriminin yerine komplike terimi de kullanılmaktadır. Bu nöbetler FK'ların %15-20'sini oluştururlar ve basit FK'ların aksine bunlarda postiktal fokal nörolojik bulgular görülebilir. Febril konvülsiyon geçiren çocukların %10'undan daha azında uzamış konvülsiyonlar ve %5'ten azında fokal bulgular saptanır. İlk basit FK'yı kompleks FK'lar izleyebilir, ancak kompleks FK geliştiren çocukların çoğunda bu durum ilk nöbetten itibaren vardır. Bununla birlikte, başlangıçtaki kompleks FK varlığı sonraki tüm konvülsiyonların mutlaka kompleks olacağını göstermez.

Genellikle kompleks veya fokal tipte bir FK'yı takiben gelişen geçici hemiparezi (Todd parezisi) nadirdir ve vakaların %0.4 ile %2'sinde gelişmektedir. Kompleks FK'ları olan çocuklar genellikle yaşça daha küçüktürler ve anormal gelişim gösterme olasılıkları daha yüksektir.

**Febril status epileptikus:** Bazı hastalar, nörolojik iyileşme olmaksızın sürekli veya aralıklı nöbetler şeklinde olarak febril status durumunda başvururlar. Tarihsel olarak FSE, 30 dakika veya daha uzun süren nöbetler olarak tanımlanmıştı; bu tanım, 2015 yılında beş dakika veya daha uzun süren sürekli nöbetleri içerecek şekilde güncellendi.

Febril status epileptikus vakalarının yaklaşık üçte birinde, acil serviste gerçek nöbet süresinin olduğundan daha az not edildiği düşünülmektedir. Bir konvülsif nöbetin sona erdiğine dair en önemli klinik ipuçları, kapalı gözlerin varlığı ve derin nefes almamasıdır. Sürekli açık ve deviyeye gözleri olan çocuklar, konvülsif motor aktivite durmuş olsa bile devam eden bir fokal nöbet geçiriyor olabilirler.

Febril status epileptikusun geliştiği klinik durumlar, daha kısa FK'larından farklı değildir. Ateşin derecesi biraz daha yüksek olabilir ve hastaların çoğunda tanımlanmış bir viral veya bakteriyel enfeksiyon vardır. Ayrıca bu çocukların ailelerinde beklenenden daha yüksek oranda epilepsi öyküsü mevcuttur.

Tanım olarak, FSE menenjitte bağlı ateşi olan çocuklarda gelişebilen status epileptikus epizotlarını içermez, ancak sadece ilk başvuru anındaki klinik özelliklere dayanarak ayırım yapılamayabilir. Bu nedenle bu hastalarda lomber ponksiyon (LP) düşünülmelidir.

### Ayırıcı Tanı

Febril konvülsiyon ayırıcı tanısında non-epileptik olaylar veya hareketler, MSS enfeksiyonundan kaynaklanan konvülsiyonlar (örneğin; menenjit veya ensefalit) ve konvülsiyonların özellikle ateşle birlikte yaygın olduğu nadir görülen genetik epilepsi formları yer almaktadır.

Hasta çocuklarda bazen titreme, sıçrama gibi istemsiz hareketler meydana gelebilir ve bunlar konvülsiyonla karıştırılabilir. Sarsıcı titreme genellikle konvülsiyonlardan kolayca ayırt edilir. Titreme yaygındır ve bir eklem etrafındaki ince ritmik salınımlı hareketlerle karakterize edilir. Nadiren FK sırasında yüz veya solunum kaslarını tutar şekilde de görülebilirler. Ek olarak, titreme genellikle vücudun her iki tarafını da aynı anda etkiler ve jeneralize nöbetleri olan çocukların aksine bilinç kaybıyla birlikte değildir. Bu nedenle, belirgin bilinç kaybı olmayan bilateral belirtiler, hareketlerin epileptik olmadığını kuvvetle düşündürür.

**Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu:** Menenjit veya ensefalitten kaynaklanan konvülsiyonlar, ateş ve konvülsiyonla başlayan bir çocukta ana endişe kaynağıdır. Deneyimli bir klinisyen tarafından yapılan kapsamlı bir değerlendirme neredeyse her zaman menenjitli çocuğu tespit edecektir. Menenjitin ilk belirtisi olarak konvülsiyon geçiren özellikle küçük bebeklerde %40 oranında meningeal belirtilerin olmamasına rağmen, doğru tanıyı kuvvetle düşündüren başka semptom ve bulguları (örneğin; bilinç değişikliği, peteşiyal döküntü) vardır.

Her basit bir FK'dan sonra beyin omurilik sıvısının (BOS) rutin değerlendirmesinin yapılması temelinde bakteriyel menenjitin saptanması son derece nadirdir. Lomber ponksiyon yapmanın tek endikasyonu FK'lı hastaların %1'inden azında saptanan menenjittir ve bu vakaların yarısından azında bakteriyel menenjit söz konusudur. Menenjitin kendisi de ise yaygın ve rutin *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) bağışıklama uygulamalarıyla giderek daha az saptanır hale gelmiştir. Buna karşın, status epileptikus ve ateşi olan çocukların, basit FK geçirenlere göre bakteriyel menenjit olma olasılığı daha yüksek olabilir.

**Ateşli konvülsiyonlarla birlikte olan genetik epilepsiler:** Genetik bir epilepsi türü olan FK + jeneralize epilepsi (GEFS+) tablolarında rastlanan en yaygın fenotipi, tipik FK'ların aksine, altı yaşın üzerinde devam eden FK'lar veya ateşsiz tonik-klonik nöbetlerle olan birlikteliktir. Fenotipik spektrum başlangıçta çok daha geniştir ve sadece fokal nöbetler de olabilir. İlk nöbetler FK gibi olduğu için tanı gecikebilir. Bu epilep-

siler tipik olarak ergenliğin ortalarında geçer, ancak yetişkinlikte de devam edebilir.

Süt çocukluğunun şiddetli miyoklonik epilepsisi (Dravet sendromu), ilk yıldaki kompleks FK'lara benzeyebilen nadir bir genetik epilepsidir. Hastaların %70-80'inde sodyum kanalının alfa alt birimini kodlayan SCN1A'da mutasyonlar mevcuttur. Dravet sendromlu hastalar tipik olarak yaşamın ilk yılında, normal bilişsel ve motor gelişime sahip iken uzamış, sıklıkla ateşli, jeneralize klonik veya hemiklonik konvülsiyonlarla başvururlar. Dravet sendromlu çocuklarda nöbetlerin en yaygın tetikleyicileri ateş/hastalık ve aşılama. Ancak ilk nöbet zamanında hastaların en az üçte biri ateşsizdir. Çoğu hastada dirençli nöbetler ve giderek kötüleşen nörogelişimsel prognoz söz konusudur. Bu nedenle FK'ları olan hastalardan zaman içinde kolayca ayırt edilirler.

### Tanısal Değerlendirme

Febril konvülsiyon yazının girişinde anlatılan özelliklere dayanılarak konulan klinik bir tanıdır. Tipik bir basit FK öyküsü olan ve iyi değerlendirilen çocukların çoğunda tanısal testler gereksizdir. Değerlendirme, altta yatan ateşli hastalığın değerlendirilmesi, tanısına ebeveyn veya bakıcının tekrarlayan FK riski ve gelecekteki düşük epilepsi riski hakkında eğitime odaklanmalıdır. Menenjit veya altta yatan yapısal veya metabolik bir neden gibi alternatif bir etiyoloji olasılığı daha yüksek olduğundan (yine de oldukça düşük olsa da) uzun süreli veya fokal FK'lar ile başvuran çocuklar, özellikle ilk nöbette, daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir.

Elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kompleks FK'ları olan çocuklarda, gelecekteki epilepsi riskini daha fazla değerlendirmeye yardımcı olabilir, ancak genellikle akut dönemde gerekli değildir. Kompleks FK'ların ayaktan değerlendirilmesine yönelik yaklaşım standardize edilmemiştir ve tedaviyi yapan klinisyen tarafından, anormal test sonuçlarının yorumlanması için genellikle bir pediatrik nörolog ile konsülte edilerek her hasta için özel bir plan geliştirilmelidir.

On iki aylıktan küçük çocuklarda menenjit görülme sıklığı daha fazla olduğundan özel bir değerlendirme gerekmektedir. Özellikle *H. influenzae* tip b (Hib) ve/veya *S. pneumoniae* aşılı tam değilse veya aşı durumu doğrulanamıyorsa, bu hastalarda LP gerçekleştirme eşiği daha düşük olmalıdır.

**Öykü:** Febril konvülsiyon ile başvuran bir çocukta konvülsiyon öyküsü alınırken temel unsurlar nöbetin özellikleri, nöbetin süresi ve fokal bulguların sorgulanmasıdır (örneğin, bir ekstremita veya vücudun bir tarafıyla sınırlı sallanma). Konvülsiyonların birçok ebeveyn için korkutucu olduğu ve nöbetin tam süresi de dahil olmak üzere ayrıntılarının ortaya çıkarılmasının zor veya güvenilir olabileceği akılda tutularak, mümkünse, bir nöbet tanısıyla görüşülmelidir.

Ateşin ne zaman başladığı ve olası enfeksiyon kaynakları ve derecesi de öğrenilmelidir. Tedavisi yarım kalmış bir menenjit olasılığı için yakın zamanda antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı da sorgulanmalıdır. Yine hastanın geçmişte nöbet geçirip geçirmediği, nörolojik gelişimi, gelişme geriliği olup olmadığı, nöbete sebep olabilecek diğer faktörler (travma, zehirlenme gibi) hakkında da bilgi alınmalıdır. Dikkatli bir öykü ile çocuğun ciddi enfeksiyon veya altta yatan yapısal anormallik riskini arttıran, altta yatan herhangi bir tıbbi veya nörolojik durumu araştırılmalıdır. Öykü, bağışıklama durumunun değerlendirilmesini, kişisel ya da ailede nöbet öyküsünü ve nörolojik sorunlar ya da gelişimsel gecikme öyküsünü de içermelidir. Bilinen bir nörolojik durumu olan bir çocuğun, basit bir FK olarak sınıflandırılmayacak olan ateşli bir konvülsiyon geçirme olasılığı daha yüksektir.

**Fizik muayene:** Rutin muayenenin dışında hastanın nörolojik durumunun hızlıca değerlendirilmesi, meningeal irritasyon bulgularının aranması, travma veya toksik bir tablonun olup olmadığına bakılması öncelikli konulardır. Yaşamsal bulgular, dikkat durumu, bilinç durumu ya da meningismus, gergin veya şişkin fontaneler gibi bulguların varlığı veya yokluğunu, kas tonus ve gücünü, normal hareketler sırasındaki fokal farklılıkları içermelidir. Patolojik bulgulardan herhangi birinin varlığı, menenjit veya altta yatan yapısal anormallik gibi alternatif bir etiyoloji düşünülmelidir. Benzer şekilde, FK'ları olan çocuklar tipik olarak iyi görünürler. Postiktal uyusukluk nöbetin süresine ve tipine bağlı olarak genellikle 5 ile 10 dakika içinde düzeldir. Bu sürenin ötesindeki durumlar ensefalopati, olası MSS enfeksiyonu veya ciddi sistemik enfeksiyon için şüphe uyandırmalıdır. Febril status epileptikus dahil olmak üzere kompleks FK'larla başvuran çocuklarda devam eden veya tekrarlayan fokal nöbetleri saptamak için yakın izlem gerekebilir. Belirgin bir enfeksiyon kaynağı olmayan iyi görünen çocuklarda, taşipne veya hipoksemi, orofarenks lezyonları veya viral ekzantem gibi anormal belirti ve bulguları not etmek çoğunlukla viral olan spesifik bir etiyolojinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

**Lomber ponksiyon:** Febril konvülsiyonu olan çocuklarda menenjit veya ensefalit tanıları dışlamak için bir LP ve BOS incelemesi kararı sıklıkla klinik bulgulara dayandırılmaktadır. Menenjitli çocukların yaklaşık %25'i ilk başvuru sırasında veya öncesinde konvülsiyon geçirmektedirler, ancak neredeyse hepsinde menenjitin başka belirti ve semptomları (örneğin, bilinç değişikliği, ense sertliği, peteşiyal döküntü) mevcuttur. Febril konvülsiyon sonrası bilinci başlangıç düzeyine dönen ve iyi görünen çocukların çoğunda LP gereksizdir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) FK vakalarında aşağıdaki durumların varlığında LP yapılmasını önermektedirler:

- Olası bir menenjit veya intrakraniyal enfeksiyon düşündüren meningeal belirti veya semptomlar veya diğer klinik özellikler olduğunda LP yapılmalıdır.

- Hib ve/veya *S. pneumoniae* için bağışıklama durumu yetersiz veya belirlenmemiş 6 ile 12 aylık bebeklerde LP düşünülmelidir.
- Antibiyotik tedavisi menenjitin belirti ve semptomlarını maskeleyebileceğinden, hastaya antibiyotik başlamadan önce LP düşünülmelidir.

Ayrıca LP, hastalığın ikinci gününden sonra FK geliştiğinde veya öykü veya fizik muayeneye dayanarak klinisyenin olası MSS enfeksiyonu konusunda endişe duymaya devam ettiği durumlarda da düşünülmelidir. Febril status epileptikus varlığı da LP için başka bir olası endikasyondur. Basit FK ile başvuran çocuklarda LP verimi çok düşük bulunmuştur. Kompleks FK'larda ise LP verimi biraz daha yüksektir.

Febril konvülsiyonlu hastada BOS'ta pleositoz bulgusu, aksi kanıtlanana kadar bakteriyel menenjit belirtisi olarak kabul edilmelidir ve kültür ya da PZR sonuçları çıkana kadar ampirik antimikrobiyal tedaviyle daha ileri değerlendirme gerekebilir. Beyin omurilik sıvısındaki pleositoz bazı vakalarda epileptik nöbete bağlansa da bu durum FK'da nadirdir ve bir dışlama tanısı olarak düşünülmelidir.

**Diğer laboratuvar tetkikleri:** Basit FK'ları olan hastalarda tam kan sayımı ve serum elektrolitleri, kan şekeri, kalsiyum ve BUN ölçümü çok düşük verim sağlar; bu parametreler yalnızca hastada kusma, ishal ve anormal sıvı alımı öyküsü varsa veya fiziksel dehidratasyon ya da ödem bulguları olduğunda değerlidir. Lomber ponksiyon yapılmasına karar verilmişse, eş zamanlı olarak kan kültürü ve serum glukoz tayini yapılmalıdır. Kompleks FK'larla başvuran çocuklarda, hiponatremi daha yaygındır ve indeks hastalık sırasında tekrarlayan nöbet riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle FK'ları olan çocuklarda hipotonik sıvılarla agresif hidrasyondan genellikle kaçınılmalıdır.

**Beyin görüntülemeleri:** Bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG ile beyin görüntülemesi, basit FK'ları olan çocuklar için gerekli değildir. Kompleks FK'larla başvuran çocuklarda intrakraniyal patoloji insidansı da çok düşüktür. Makrosefali olan, özellikle fokal bulguları olan, anormal nörolojik muayene bulguları saptanan veya kafa içi basıncının arttığına dair belirti ve semptomları olan çocuklarda acil nörogörüntüleme (kontrastlı BT veya MRG) yapılmalıdır.

Acil durumda gerekli olmasa da fokal veya uzamış FK'ları olan çocuklarda, özellikle anormal gelişim öyküsü de varsa, yüksek çözünürlüklü MRG genellikle ayaktan tedavi ortamında elde edilir, çünkü bu çocukların ateşsiz konvülsiyon geliştirme riski de yüksektir.

**Elektroensefalografi:** Febril konvülsiyon sonrası EEG çekimi rutin bir tetkik değildir. Febril nöbetin tekrarı ve prognoz hakkında fikir vermez. Ancak FK ayırıcı tanısında yer alan diğer durumların dışlanması amacıyla çekilebilir. Eğer endikasyon görülürse genellikle 20 gün sonrasında istenmektedir. Anor-

mal EEG bulguları daha sonra epilepsi görülebilecek çocukları saptamada kullanılmayacağından buna dayanarak hangi çocuğa antikonvülzan ilaç başlanacağına karar vermede de kullanılmamalıdır.

Rutin EEG, özellikle basit FK'ları olan, nörolojik olarak sağlıklı bir çocukta gerekli değildir. Kompleks FK'ları olan çocuklarda, EEG'ye duyulan gereksinim çeşitli faktörlere ve klinik karara bağlıdır. Yirmi dört saat içinde iki kez tekrarlanan kısa, jeneralize bir nöbet tanımı gereği komplekstir, ancak nörolojik muayene anormal olmadıkça EEG gerektirmez. Uzamış bir konvülsiyon veya fokal bulguları olan konvülsiyon, gelecekteki epilepsi (tekrarlayan FK'lar) riski daha yüksek olduğundan, bir EEG ve nörolojik takibi gerektirir. Elektroensefalografinin optimal zamanlaması iyi tanımlanmamıştır; ancak FSE'den sonraki 72 saat içinde gerçekleştirilen kayıtları kullanan bir çalışma, bunun prognostik amaçlar için yararlı bir zaman aralığı olabileceğini düşündürmektedir. Nadir durumlarda erken EEG istemi bulunulması doktorun inisiyatifindedir. Ancak erken çekilen EEG'de geçici bazı bozukluklar görülebileceğinden, bu tür bulguları olan hastalarda kısa bir süre sonra tekrar EEG çekimi yapılması gerekmektedir.

**Genetik test:** Febril konvülsiyonları olan çocukların çoğunda, aile öyküsü pozitif olsa bile genetik test önerilmez. Buna karşın, çoklu uzamış fokal FK'lar ile birlikte çocuğun 12 ile 18 aydan önce bu konvülsiyonları geçirmesi Dravet sendromu gibi alternatif bir tanıyı düşündüreceğinden genetik testler yararlı olabilir.

### Akut Dönemde Yaklaşım ve Tedavi

Febril konvülsiyonların büyük kısmı, çocuk ilk kez değerlendirildiğinde kendiliğinden sona ermiştir ve çocuk hızla normal başlangıç düzeyine dönmektedir. Bu gibi durumlarda benzodiazepinlerle aktif tedavi gerekli değildir. Ateş, ateş düşürücülerle semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

Çocuk akut atak sırasında geldiyse hava yolu açıklığının devamını sağlama, aspirasyonu engellemek için çocuğu yana çevirme, vital bulguları izleme ve diğer destekleyici bakım yönetimin temel direkleridir. Eğer nöbetler beş dakikadan daha fazla devam ederse İV olarak diazepam (0.1-0.2 mg/kg) veya lorazepam (0.05-0.1 mg/kg) uygulanması düşünülmelidir. Bu tedavi ile birçok nöbet sona ermektedir. Konvülsiyon devam ederse ek bir doz verilebilir. Bu sırada çocuğun solunum ve dolaşım durumu dikkatle izlenmeli ve solunum durumu yetersiz hale gelirse ileri hava yolu müdahalesi (örneğin; torba-maske ventilasyonu, larengeal maskesi hava yolu, yapay hava yolu) yapılmalıdır.

Intravenöz giriş mümkün olmadığında veya sağlanamadığında, ağızdan midazolam da etkili bir alternatiftir (tipik doz 0.2 mg/kg, maksimum doz 10 mg'dır). Diazepam hızlıca emildiğinden rektum İV yola alternatif olarak kullanılabilir. Rektal



diazepam tüpleri 4-24 aylık çocuklar için 5 mg daha büyük çocuklar için ise 10 mg olarak mevcuttur. Rektal preparat hazırda yoksa dilüe edilmemiş İV preparat küçük bir şırıngaya çekilir anüs içerisine 4-5 cm itilmiş polietilen bir tüp vasıtasıyla verilebilir. Bu metot akut nöbeti evde ve hastane ortamında geçiştirmede etkili bulunmuştur.

İlk benzodiazepin uygulamasına rağmen uzamış veya tekrarlayan nöbetleri olan hastalar (yani, FSE), diğer status epileptikus hastalarında olduğu gibi, derhal ek antikonvülzan ilaçlarla tedavi edilmelidir. Bu durumda en sık kullanılan ilaç fosfenitoin'dir (20 mg fenitoin eş değeri/kg, İV). Ayrıca benzo-diazepinler ve valproik asit gibi rutin konvülsiyon ilaçları da verilebilir. Ateş düşürücü ilaçlar ve ılık tatbikatla ateşi düşürmek için çaba gösterilmelidir. Febril status epileptikus nadiren kendiliğinden durur ve sıklıkla kontrol için birden fazla ilaç gerektirir. Küçük çocuklarda FSE daha siktir ve vakaların üçte ikisinde nöbetler fokaldır.

**Yatış endikasyonları:** Basit FK'ları olan çocukların çoğu hastaneye yatırılmayı gerektirmez ve normale döndüklerinde ve ebeveynleri ve bakıcıları tekrarlayan FK riski konusunda eğitildikten sonra güvenli bir şekilde eve taburcu edilebilirler. Fokal veya uzamış konvülsiyonları olan çocuklar, özellikle başlangıç veya postiktal fokal bulgularla birlikte düzelmeye gecikme de varsa, daha uzun bir gözlem süresi gerektirebilirler. Postiktal fazın normal süresi iyi tanımlanmamıştır, ancak çalışmalar başlangıç bilinç durumuna dönüşün tipik olarak beş dakika içinde gerçekleştiğini göstermektedir. Beş dakika içinde normale dönmemesi veya fokal postiktal güçsüzlüğün (Todd paralizi) varlığı, iyileşmeyi geciktirecektir. Todd paralizi 24 saat kadar sürebilir.

Ayrıca, fokal veya uzamış konvülsiyonları olan çocukların, indeks hastalık döneminde çoklu nöbet geçirme riski daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada, kümülatif erken nöks olasılığı altı saat içinde %9, 12 saat içinde %13 ve 24 saat içinde %16 olarak saptanmıştır. Nükslerin %90'ı ilk 24 saat içinde meydana gelmektedir. Erken rekürrens için risk faktörleri fokal nöbet ve uzamış nöbettir (>15 dakika).

Hastaneye yatış kararı verirken göz önünde bulundurulması gereken ek faktörler arasında, ayaktan tedavi izlemine (fokal veya uzun süreli konvülsiyonlar için) düzenlenebileceğine olan güven eksikliği, ebeveynlerin veya bakıcıların rahatlık düzeyi ve altta yatan ateşli hastalığın ciddiyeti (örneğin; hidrasyon durumu, oral sıvı alma yeteneği) yer almaktadır.

### Tekrarlayan Febril Konvülsiyonlar

Febril konvülsiyon geçiren çocuklar, erken çocukluk döneminde başka hastalıklarıyla tekrarlayan FK geliştirme riski altındadırlar. Genel tekrarlamaya oranı yaklaşık %30-%35'tir. Bununla birlikte, bu değerler yaşa göre değişmektedir. İlk FK sırasında bir yaşından küçük olan çocuklarda bu risk %50-%65 iken daha büyük çocuklarda %20'ye kadar düşer. İlk FK'dan

sonraki ilk yıl içinde tekrarlamaya riski yarıdan fazladır. Nöbetin tekrarlamaya olasılığını arttıran risk faktörleri şunlardır:

1. İlk nöbetin 12 aylıktan önce geçirilmesi,
2. Birinci dereceden bir akrabada FK öyküsü olması,
3. Nöbetten önceki ateş ile nöbet arasındaki sürenin kısa olması,
4. Düşük dereceli ateşte nöbet geçirme.

Bu dört risk faktörünün tümüne sahip olan çocukların, hiç olmayanlara göre tekrarlayan FK geçirme olasılığı çok daha yüksektir ( $\geq 70\%$ 'e karşı  $\leq 20\%$ ). Kompleks FK geçirme nöks riski ile ilişkili bulunmamıştır. Farklı çalışmalarda tanımlanan diğer faktörler, ilk FK öncesi anormal gelişim, aynı hastalık içinde nöbetlerin tekrarlaması ve sonraki ateşli hastalıkların sayıdır. Diğer bir risk faktörü ise bir FK'dan sonra gelişen provoke edilmemiş bir nöbet öyküsüdür ki bu tür çocuklar FK geçirme açısından önemli risk altındadırlar. Bununla birlikte sağlıklı bir çocuktaki FSE'nin ileride febril nöbet oluşumunu veya epilepsi geliştirme riskini belirgin şekilde arttırma özelliği bulunmamaktadır.

**Evde benzodiazepin tedavisi:** Febril status epileptikus durumu da dahil olmak üzere uzun süreli FK öyküsü olan çocuklarda, epizodun beş dakikadan uzun sürmesi durumunda, diazepam rektal jel (0.5 mg/kg) evde ebeveynler veya bakıcılar tarafından uygulanabilir. Ebeveynlere ve bakıcılara ilacı evde güvenli bir şekilde vermeleri öğretilebilir ve makattan uygulanan tek doz solunum depresyonuna yol açmaz. Tekrarlayan FK'lar için birden fazla risk faktörüne sahip olan ve uzun süreli FK geçiren çocuklarda gereğinde evde rektal tedavi uygulamaları düşünülmelidir.

**Koruyucu tedavinin rolü:** Profilaktik konvülsiyon önleyici ilaçlar, tekrarlayan FK riskini azaltabilir, ancak çoğu nöbetin iyi huylu doğası göz önüne alındığında, yan etki riskleri genellikle yararlarından daha ağır basar. Bu nedenle endikasyonlar iyi belirlenmelidir.

Hem oral hem de rektal yoldan yapılabilen aralıklı diazepam profilaksisi FK'dan korumada etkilidir. Nöbetin ateş fark edilmeden önce ortaya çıkması söz konusu olsa da diazepam supozituarlarının veya oral solüsyonlarının ateşin başlamasıyla beraber verilmesi konvülsiyonun tekrarlamasını engelleyebilir. Bu uygulamanın konvülsiyon oranını %27'den %12'ye düşürdüğü bildirilmiştir. Tekrarlamayı önlemek için ateşli hastalık süresince (2-3 gün) 0.3 mg/kg dozunda diazepamın sekiz saat aryla oral olarak verilmesi önerilmektedir. Yan etkileri genellikle çok azdır fakat dozu ayarlamak suretiyle letarji, ataksi ve huzursuzluk semptomları azaltılabilir. Karbamazepin ve fenitoin FK'da etkili değildir ve lamotrijin, topiramamat ve diğer yeni antiepileptik ilaçların FK üzerinde etkinliğine dair yayınlanmış veri bulunmamaktadır.

Genellikle anne-babayı çok korkutan bir tablo olsa da FK'lar benign olaylardır. Yapılan meta-analiz sonuçlarına göre fenobarbital, valproat veya aralıklı oral ya da rektal diazepam ile tedavi kısa vadede (6 ay-2 yıl arası) tekrarlayan nöbet riskinde azalma ile birlikte, ancak bu çocukların %30 ile %40'ında yan etki gelişimi de söz konusudur. Kronik nöbet önleyici ilaçların kullanımı veya tekrarlayan ateşli nöbetlerin önlenmesi, epilepsi riskinde azalmayla birlikte değildir.

Son kılavuzlar, bir veya daha fazla basit FK geçiren çocuklar için ne sürekli ne de aralıklı antikonvülf tedavinin tavsiye edilmediği sonucuna varmaktadır. Ayrıca kılavuzlar, tekrarlayan FK ataklarının bazı ebeveynlerde, bakıcılarda ve etkilenen çocuklarda endişe yaratabileceğini ve bu nedenle uygun eğitimsel ve duygusal desteğin sağlanması gerektiğini kabul etmektedir.

Kompleks FK geçiren çocuklar ise farklı değerlendirilmelidir. Bu gibi durumlarda tedavi kararları, altta yatan risk faktörlerine göre bireyselleştirilmelidir ve gerektiğinde ileri tetkiklerle (EEG, MRG vb.) ele alınmalıdır.

**Ateş düşürücülerin rolü:** Antipiretiklerin febril nöbetlerin tekrarını engelleme etkisi ispatlanamamıştır. Ancak çocuğun ateşini düşürmek ve şikayetlerini gidermek için kullanılabilir. Ateş düşürücülerin ateşli nöbetleri önlememesinin birkaç olası fizyolojik nedeni vardır. Ateş düşürücüler ısı kaybını kolaylaştırır, ancak konvülsiyonu tetikleyen ateşin ilk aşaması sırasındaki ısı yükselmesini geciktiremezler veya konvülsif eşiği düşüremezler. ısı üretimi ateş düşürücüler tarafından inhibe edilemez, ancak artan periferik kan akışı ve terlemeyle ısı dağılımı artar. Hem parasetamol hem de barbitüratlar, merkezi ısı düzenleyici mekanizmanın baskılanmasıyla vücut ısısında bir düşüşe neden olurlar. Fenobarbital, ateşin pirojenik aşaması sırasında ısı üretimini engellerken, parasetamol, ateşin zirvesinde veya ateşin düşmesi sırasında ısı kaybını kolaylaştırır. Fenobarbitalin FK nüskünü azaltma mekanizması hem ateş düşürücü hem de antikonvülzan etkisiyle ilişkili olabilir.

### Prognoz

Febril konvülsiyon geçiren çocukların prognozu iyidir. Yeni nörolojik defisitler, entelektüel bozulma ve davranış bozukluğu dahil nörolojik sekeller, FK vakalarında son derece nadirdir. Epilepsi, FK geçiren çocuklarda genel popülasyona göre daha sık görülür. Basit FK'lı normal bir çocukta risk yaklaşık %1 ile %2 olup genel popülasyonun sadece biraz üzerindedir. Kompleks FK'lar, anormal gelişim öyküsü veya ailede epilepsi öyküsü olan çocuklar için risk %5 ile %10'a yakındır. Basit FK'ların temporal lob epilepsisine neden olmadıkları da gösterilmiştir.

Febril status epileptikus varlığında ise tekrarlayan FK'ların yanı sıra gelecekteki ateşsiz nöbet riskinin arttığı da bilinmektedir. Ancak bu riskteki artışın derecesi iyi tanımlanmamıştır.

### Önerilen Kaynaklar

1. El-Radhi A, Carroll J, Klein N. History of fever. In: El-Radhi A, Carroll J, Klein N (Ed). *Clinical manual of fever in children*. Springer. 2018:287-298. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9_13)
2. Yıldırım V. Tarih boyunca ateşli hastalıklar. In: Öztürk R, Mert A. *Ateşli Hastaya Yaklaşım*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006:11-25.
3. Somer A, Hançerli Törün S. Ateş, Tanımlama, Ölçüm Yöntemleri ve Ölçüm Yerleri. In: Somer A, (Ed). *Çocuklarda Ateş*. Selen Yayıncılık, İstanbul. 2014:9-26.
4. Ward MA, Hannemann NL. Fever: Pathogenesis and Treatment. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Eighth Edition. Elsevier, Philadelphia. 2019:52-55.
5. Schuler G, Grom AA. Fever and the Inflammatory Response. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th edition, Philadelphia, Elsevier 2018:589-605.
6. Mackowiak PA, Wasserman SS. Physicians' perceptions regarding body temperature in health and disease. *South Med J* 1995;88(9):934-8. <https://doi.org/10.1097/00007611-199509000-00009>
7. Wunderlich CA, Seguin E. *Medical Thermometry, and Human Temperature*. 27 Great Jones Street: William Wood; 1871.
8. Horvath SM, Menduke H, Piersol GM. Oral and rectal temperatures of man. *JAMA* 1950;144(18):1562-5. <https://doi.org/10.1001/jama.1950.62920180006007>
9. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992;268(12):1578-80. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490120092034>
10. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, Javaid W. Normal body temperature: A systematic review. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(4):ofz032. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz032>
11. Taylor NA, Tipton MJ, Kenny GP. Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. *J Therm Biol* 2014;46:72-101. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2014.10.006>
12. Moran DS, Mendal L. Core temperature measurement: Methods and current insights. *Sports Med* 2002;32(14):879-85. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232140-00001>
13. Erickson RS, Kirklın SK. Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med* 1993;21:1528-34. <https://doi.org/10.1097/00003246-199310000-00022>
14. Sund-Levander M, Grodzinsky E. Assessment of body temperature measurement options. *Br J Nurs* 2013;22(16):944-50. <https://doi.org/10.12968/bjon.2013.22.16.942>
15. Wartzek T, Mühlsteff J, Imhoff M. Temperature measurement. *Biomed Tech (Berl)* 2011;56(5):241-57. <https://doi.org/10.1515/BMT.2011.108>
16. Saez-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(1):83-7. <https://doi.org/10.1097/00006454-199301000-00017>
17. Bartfai T, Conti B. Fever. *ScientificWorld Journal* 2010;10:490-503. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.50>
18. Stanway D. Fever in children. *Nurs Stand* 2015;27;29(26):51. <https://doi.org/10.7748/ns.29.26.51.s45>
19. Sherman JM, Sood SK. Current challenges in the diagnosis and management of fever. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(3):400-6. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835333e3>

20. Prajitha N, Athira SS, Mohanan PV. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: Mechanisms and detections. *Immunol Lett* 2018;204:38-46. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.006>
21. Hacimustafaoğlu M. Ateş; klinik kullanımında tanımlamalar. *J Pediatr Inf* 2018;12(1):40-1. <https://doi.org/10.5578/ced.201810>
22. El-Radhi A, Carroll J, Klein N, Walsh A. Is fever beneficial?. In: El-Radhi A, Carroll J, Klein N (Ed). *Clinical manuel of fever in children*. Springer. 2018:211-224. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9_9)
23. Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. (Eds; Edwards MS, Torchia MM.). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management>. Erişim tarihi: 02 Şubat 2022.
24. F. Sherwood Taylor M.A. Ph.D. (1942) The origin of the thermometer, *Annals of Science*, 5:2, 129-156. <https://doi.org/10.1080/00033794200201401>
25. Ring EF, McEvoy H, Jung A, Zuber J, Machin G. New standards for devices used for the measurement of human body temperature. *J Med Eng Technol* 2020;34(4):249-53. <https://doi.org/10.3109/03091901003663836>
26. Ekim A, Ocakçı AF. İnfrared temassız alın termometresi: Çocukların ateş ölçümünde güvenilir bir yöntem mi? Sistematik derleme. *Hemşirelik Araştırma Geliştirme Dergisi* 2013;15(2):68-76.
27. Shannon M. Pediatricians, parents urged to stop using mercury thermometers. *AAP News Jul 2001*:19(1):21.
28. Wyckoff AS. Using the thermometer 101. *AAP News* 2009;30(11):29.
29. Lyon AJ, Freer Y. Goals and options in keeping preterm babies warm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F71-4. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.161158>
30. National Institute for Health and Clinical Excellence (2013) NICE Clinical Guideline. Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years. Erişim adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg160>.
31. Chiappini E, Venturini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, et al. Writing Committee of the Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. Update of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. *Clin Ther* 2012;34:1648-53. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.011>
32. Uslu S, Ozdemir H, Bulbul A, Comert S, Bolat F, Can E, et al. A comparison of different methods of temperature measurements in sick newborns. *J Trop Pediatr* 2011;57:418-23. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmq120>
33. Sollai S, Dani C, Berti E, Fancelli C, Galli L, de Martino M, et al. Performance of a non-contact infrared thermometer in healthy newborns. *BMJ Open* 2016;6(3):e008695. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008695>
34. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: Systematic review. *BMJ* 2000;320(7243):1174-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7243.1174>
35. Leduc D, Woods S. Temperature measurement in paediatrics. *Paediatr Child Health* 2000;5(5):273-84. <https://doi.org/10.1093/pch/5.5.273>
36. Pecoraro V, Petri D, Costantino G, Squizzato A, Moja L, Virgili G, et al. The diagnostic accuracy of digital, infrared and mercury-in-glass thermometers in measuring body temperature: A systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2020;25:1-13. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3622389>
37. Bayhan C, Özsürekcı Y, Tekçam N, Güloğlu A, Ehliz G, Ceyhan M, et al. Comparison of infrared tympanic thermometer with non-contact infrared thermometer. *J Pediatr Inf* 2014;8:52-5 <https://doi.org/10.5152/ced.2014.1698>
38. Fortuna EL, Carney MM, Macy M, Stanley RM, Younger JG, Bradin SA. Accuracy of non-contact infrared thermometry versus rectal thermometry in young children evaluated in the emergency department for fever. *J Emerg Nurs* 2009;36(2):101-4. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2009.07.017>
39. Yurtseven A, Saz EU. Bluetooth etkin deri sensörü ve akıllı telefon uygulaması ile vücut sıcaklığı ölçme yönteminin aksiller dijital termometre ile karşılaştırılması. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2020;7:1-5. <https://doi.org/10.4274/cayd.galenos.2019.21043>
40. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:768. <https://doi.org/10.7326/M15-1150>
41. Paes BF, Vermeulen K, Brohet RM, van der Ploeg T, de Winter JP. Accuracy of tympanic and infrared skin thermometers in children. *Arch Dis Child* 2010;95:974. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.185801>
42. Kurugöl Z, Akşit S. Pediatrik Muayenede Ölçümler, Pediatrik Propedötik, Fizik bakı ve semptom bilgisi, Ege Çocuk Vakfı Yayınları 2001;29-56.
43. Kara A. Ateş ölçüm yöntemleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2007;29:369-82.
44. Chamberlain JM, Grandner J, Rubinoff JL, Klein BL, Waisman Y, Huey M. Comparison of a tympanic thermometer to rectal and oral thermometers in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 1991;30(4):24-9. <https://doi.org/10.1177/0009922891030004508>
45. Modell JG, Katholi CR, Kumaramangalam SM, Hudson EC, Graham D. Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: A comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers. *South Med J* 1998;91(7):649-54. <https://doi.org/10.1097/00007611-199807000-00008>
46. Zhen C, Xia Z, Ya Jun Z, Long L, Jian S, Gui Ju C, et al. Accuracy of infrared tympanic thermometry used in the diagnosis of fever in children: A systematic review and meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(2):114-26. <https://doi.org/10.1177/0009922814545492>
47. Selfridge J, Shea SS. The accuracy of the tympanic membrane thermometer in detecting fever in infants aged 3 months and younger in the emergency department setting. *J Emerg Nurs* 1993;19(2):127-30.
48. Mogensen CB, Wittenhoff L, Fruerhøj G, Hansen S. Forehead or ear temperature measurement cannot replace rectal measurements, except for screening purposes. *BMC Pediatr* 2018;18(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-0994-1>
49. Bijur PE, Shah PD, Esses D. Temperature measurement in the adult emergency department: Oral, tympanic membrane and temporal artery temperatures versus rectal temperature. *Emerg Med J* 2016;33(12):843-7. <https://doi.org/10.1136/emered-2015-205122>
50. Shi D, Zhang LY, Li HX. Diagnostic test accuracy of new generation tympanic thermometry in children under different cutoffs: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* 2020;20(1):210. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02097-7>
51. Becker JH, Wu SC. Fever--an update. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010;100(4):281-90. <https://doi.org/10.7547/1000281>
52. Oguz F, Yildiz I, Varkal MA, Hizli Z, Toprak S, Kaymakci K, et al. Axillary and tympanic temperature measurement in children and normal values for ages. *Pediatr Emerg Care* 2018;34(3):169-73. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000693>
53. Freed GL, Fraley JK. Lack of agreement of tympanic membrane temperature assessments with conventional methods in a private practice setting. *Pediatrics* 1992;89:384-6. <https://doi.org/10.1542/peds.89.3.384>
54. Petersen-Smith A, Barber N, Coody DK, West MS, Yetman RJ. Comparison of aural infrared with traditional rectal temperatures in children from birth to age three years. *J Pediatr* 1994;125:83-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70129-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70129-6)



55. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32(3):142-6. <https://doi.org/10.1177/00092289303200303>
56. Kleitman N, Titelbaum S, Hoffmann H. The establishment of the diurnal temperature cycle. *Am J Physiol* 1937;119(1):48-54. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1937.119.1.48>
57. El-Radhi A, Carroll J, Klein N, Morkey C. Measurement of body temperature. In: El-Radhi A, Carroll J, Klein N (Ed). *Clinical manual of fever in children*. Springer. 2018:69-84. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9_4)
58. Erdem N, Demirdağ TB, Tezer H, Cura-Yayla BC, Baran-Aksakal FN, Tapısız A, et al. The comparison and diagnostic accuracy of different types of thermometers. *Turk J Pediatr* 2021;63(3):434-42. <https://doi.org/10.24953/turkijped.2021.03.010>
59. El-Radhi A, Carroll J, Klein N, Walsh A. Management of fever (antipyretic). In: El-Radhi A, Carroll J, Klein N (Ed). *Clinical manual of fever in children*. Springer. 2018:225-252. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9_10)
60. Bilenko N, Tessler H, Okbe R, Press J, Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: A cross-sectional study. *Clin Ther* 2006;28(5):783-93. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.05.010>
61. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000;16(6):394-7. <https://doi.org/10.1097/00006565-200012000-00003>
62. May A, Bauchner H. Fever phobia: the pediatrician's contribution. *Pediatrics* 1992;90(6):851-4. <https://doi.org/10.1542/peds.90.6.851>
63. Tréluyer JM, Tonnelier S, d'Anthis P, Leclerc B, Jolivet-Landreau I, Pons G. Antipyretic efficacy of an initial 30 mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15 mg/kg maintenance dose. *Pediatrics* 2001;108(4). Erişim adresi: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/4/e73](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/4/e73) <https://doi.org/10.1542/peds.108.4.e73>
64. Nabulsi M, Tamim H, Sabra R, Mahfoud Z, Malaeb S, Fakh H, et al. Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2005;5:35-42. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-5-35>
65. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: Size matters most. *Arch Dis Child* 2011;96:575-80. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.204552>
66. van Rongen A, Väitalo PAJ, Peeters MYM, Boerma D, Huisman FW, van Ramshorst B, et al. Morbidly obese patients exhibit increased CYP2E1-mediated oxidation of acetaminophen. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(7):833-47. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0357-0>
67. Ray S, Rogers L, Brown KL, Peters MJ. The effect of acetaminophen on temperature in critically ill children: A retrospective analysis of over 5,000 doses. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19(3):204-9. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001426>
68. Moffett BS, Gutierrez K, Davis K, Sigdel B, Strobel N. Antipyretic efficacy of acetaminophen and ibuprofen in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2019;20(8):e386-e393. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002072>
69. Simon HK, Weinkle DA. Over-the-counter medications. Do parents give what they intend to give? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:654-6. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170440016003>
70. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther* 2007;29(12):2716-23. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.12.021>
71. Yue Z, Jiang P, Sun H, Wu J. Association between an excess risk of acute kidney injury and concomitant use of ibuprofen and acetaminophen in children, retrospective analysis of a spontaneous reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:479-82. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1643-8>
72. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: Is this an alternative? *Pediatrics* 2000;105:1009-12. <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.1009>
73. Canadian Pediatric Society 1998 Position Paper DT98-01 of the Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. *Paediatric Child Health* 1998;3:273-4.
74. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3852>
75. NICE Clinical Guidelines. Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years. National Institute for Health and Clinical Excellence, May 2013.
76. Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. (Eds; Edwards MS, Torchia MM.). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management>. Erişim tarihi: 10 Şubat 2021.
77. Henretig FM. Ibuprofen poisoning in children and adolescents. Sample JA, MD, Wiley JF (Eds). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/ibuprofen-poisoning-in-children-and-adolescents>. Erişim tarihi: 10 Şubat 2021.
78. Julie Hauer J, Jones BL. Evaluation and management of pain in children. (Eds: Poplack DG, rmsby C.F). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-pain-in-children> Erişim tarihi: 10 Şubat 2021.
79. Ibuprofen: Pediatric drug information. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/ibuprofen-pediatric-drug-information>. Erişim tarihi: 10 Şubat 2021.
80. Dolven 400 mg Film Tablet Kısa ürün bilgisi (KÜB). Erişim adresi: [https://www.eczacibasiilac.com.tr/EIP/media/EIP\\_Media/DOLVEN-400-MG-KUB.pdf](https://www.eczacibasiilac.com.tr/EIP/media/EIP_Media/DOLVEN-400-MG-KUB.pdf). Erişim tarihi: 10 Şubat 2021.
81. Dolven 100 mg Şurup kısa ürün bilgisi (KÜB). Erişim adresi: [https://www.eczacibasiilac.com.tr/EIP/media/EIP\\_Media/PDF/Dolven\\_100mg\\_5ml\\_pediatrik\\_surup\\_KUB.pdf](https://www.eczacibasiilac.com.tr/EIP/media/EIP_Media/PDF/Dolven_100mg_5ml_pediatrik_surup_KUB.pdf). Erişim tarihi: 10 Şubat 2021.
82. İbuprofen-PF 400 mg infüzyonluk çözelti, kısa ürün bilgisi (KÜB). Erişim adresi: [https://www.eczacibasiilac.com.tr/EIP/media/EIP\\_Media/PDF/Dolven\\_100mg\\_5ml\\_pediatrik\\_surup\\_KUB.pdf](https://www.eczacibasiilac.com.tr/EIP/media/EIP_Media/PDF/Dolven_100mg_5ml_pediatrik_surup_KUB.pdf). Erişim tarihi: 10 Şubat 2021.
83. Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk neonatoloji derneği prematüre bebekte patent duktus arteriosus'a yaklaşım rehberi 2016. Erişim adresi: [http://neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/patent\\_duktus.pdf](http://neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/patent_duktus.pdf). Erişim tarihi: 10 Nisan 2021.
84. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs; Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127(3):580-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3852>
85. National Institute for Health and Care Excellence. Fever in under 5s: Assessment and initial management (NG143). November 2019. Erişim adresi: [www.nice.org.uk/guidance/ng143CG160](http://www.nice.org.uk/guidance/ng143CG160). Erişim tarihi: 10 Şubat 2021.
86. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(10):CD009572. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009572.pub2>



87. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2207-22. <https://doi.org/10.1185/03007990903116255>
88. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107:1108-15. <https://doi.org/10.1542/peds.107.5.1108>
89. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:225-35. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085060.63483.bb>
90. Hall AH, Smolinske SC, Conrad FL, Wruck KM, Kulig KW, Dwelle TL, et al. Ibuprofen overdose: 126 cases. *Ann Emerg Med* 1986;15(11):1308-13. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(86\)80617-5](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(86)80617-5)
91. Levine M, Khurana A, Ruha AM. Polyuria, acidosis, and coma following massive ibuprofen ingestion. *J Med Toxicol* 2010;6:315-7. <https://doi.org/10.1007/s13181-010-0076-8>
92. Holubek W, Stolbach A, Nurok S, Lopez O, Wetter A, Nelson L. A report of two deaths from massive ibuprofen ingestion. *J Med Toxicol* 2007;3(2):52-5. <https://doi.org/10.1007/BF03160908>
93. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE. A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: Complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990;19:657-62. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)82471-0](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(05)82471-0)
94. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, Principi N, Longhi R, Tovo PA, et al. Italian Pediatric Society Panel for the management of fever in children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J Pediatr* 2017;180:177-83. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.043>
95. Mannila A, Kokki H, Heikkinen M, Laisalmi M, Lehtonen M, Louhista HL, et al. Cerebrospinal fluid distribution of ketoprofen after intravenous administration in young children. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(7):737-43. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645070-00008>
96. Kokki H, Le Liboux A, Jekunen A, Montay G, Heikkinen M. Pharmacokinetics of ketoprofen syrup in small children. *J Clin Pharmacol* 2000;40:354-9. <https://doi.org/10.1177/00912700022009053>
97. Kokki H, Tuomilehto H, Karvinen M. Pharmacokinetics of ketoprofen following oral and intramuscular administration in young children. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(9):643-7. <https://doi.org/10.1007/s002280100339>
98. Senel S, Erkek N, Karacan CD. Comparison of acetaminophen and ketoprofen in febrile children: A single dose randomized clinical trial. *Indian J Pediatr* 2012;79(2):213-7. <https://doi.org/10.1007/s12098-011-0500-3>
99. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Aygun D, Arisoy ES, Karali Y, Akgoz S, et al. Antipyretic effect of ketoprofen. *Indian J Pediatr* 2009;76(3):287-91. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0234-z>
100. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010;12(5):313-29. <https://doi.org/10.2165/11534910-000000000-00000>
101. Nihira T, Hagiwara Y. Ketoprofen-induced photoallergic dermatitis. *Pediatr Int* 2019;61(6):610-1. <https://doi.org/10.1111/ped.13850>
102. Kokki H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: A focus on children. *Paediatr Drugs* 2003;5(2):103-23. <https://doi.org/10.2165/00128072-200305020-00004>
103. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy: Physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* 2000;160(4):449-56. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.449>
104. Mackowiak PA. Diagnostic implications and clinical consequences of antipyretic therapy. *Clin Infect Dis* 2000;5:230-3. <https://doi.org/10.1086/317512>
105. Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis* 2000;5:185-9. <https://doi.org/10.1086/317511>
106. Thomas S, Vijaykumar C, Naik R, Moses PD, Antonisamy B. Comparative effectiveness of tepid sponging and antipyretic drug versus only antipyretic drug in the management of fever among children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2009;46(2):133-6.
107. Axelrod P. External cooling in the management of fever. *Clin Infect Dis* 2000;224-9. <https://doi.org/10.1086/317516>
108. Agbolosu NB, Cuevas LE, Milligan P, Broadhead RL, Brewster D, Graham SM. Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in febrile children. *Ann Trop Paediatr* 1997;17(3):283-8. <https://doi.org/10.1080/02724936.1997.11747899>
109. Alves JG, Almeida ND, Almeida CD. Tepid sponging plus dipyrrone versus dipyrrone alone for reducing body temperature in febrile children. *Sao Paulo Med J* 2008;126(2):107-11. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802008000200008>
110. Green C, Krafft H, Guyatt G, Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLoS One* 2021;16(6):e0245815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245815>
111. Davis T. NICE guideline: Feverish illness in children—assessment and initial management in children younger than 5 years. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:232-35. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304792>
112. Kanabar, DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology* 2017;25(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0302-3>
113. Green R, Jeena P, Kotze S, Lewis H, Webb D, Wells M. Management of acute fever in children: guideline for community healthcare providers and pharmacists. *S Afr Med J* 2013;103(12):948-54. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.7207>
114. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F, et al. Management of fever in children: Summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clinical Therapeutics* 2009;31(8):1826-43. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.006>
115. McIntyre J. Management of fever in children. *Arch Dis Child* 2011;1173-74. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301094>
116. Hoover L. AAP reports on the use of antipyretics for fever in children. *Am Fam Physician* 2012;85(5):518-9.
117. Pursell E. Antipyretic use in children: More than just temperature. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89(1):1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.001>
118. Allegaert K, Naulaers G. Haemodynamics of intravenous paracetamol in neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(9):855-8. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0860-z>
119. Fu LS, Lin CC, Wei CY, Lin CH, Huang YC. Risk of acute exacerbation between acetaminophen and ibuprofen in children with asthma. *Peer J* 2019;e6760. <https://doi.org/10.7717/peerj.6760>
120. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC, Hay AD, Little P, Schilder AG, et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011534.pub2>
121. Ray S, Brick T, Raman S, Birrell PJ, Klein NJ, Peters MJ. Haemodynamic changes with paracetamol in critically-ill children. *J Crit Care* 2017;40:108-12. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.03.026>

122. Nahum E, Friedman M, Kaplan E, Weissbach A, Kadmon G. The hemodynamic effect of intravenous paracetamol in children: A retrospective chart review. *Pediatric Drugs* 2019;21(3):177-83. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00336-8>
123. Yaman A, Demir B, Belen FB, Filik B, Güneş N, Barlık F, et al. Paracetamol infusion-related severe hypotension and cardiac arrest in a child. *Turk J Pediatr* 2016;58(5):550-3. <https://doi.org/10.24953/turk-jped.2016.05.016>
124. Kelly SJ, Moran JL, Williams PJ, Burns K, Rowland A, Miners JO, et al. Haemodynamic effects of parenteral vs. enteral paracetamol in critically ill patients: A randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2016;71(10):1153-62. <https://doi.org/10.1111/anae.13562>
125. van der Horst J, Manville RW, Hayes K, Thomsen MB, Abbott GW, Jepps TA. Acetaminophen (paracetamol) metabolites induce vasodilation and hypotension by activating Kv7 potassium channels directly and indirectly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(5):1207-19. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313997>
126. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Febrile Convulsion Practice Parameter: Long-term treatment of the child with simple febrile convulsion. *Pediatrics* 1999;103:1307-9. <https://doi.org/10.1542/peds.103.6.1307>
127. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsion in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990;5:209-16. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(90\)90040-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90040-3)
128. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(4):371-8. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170410045006>
129. Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, Sabbattini AM, Chiossi C, Bandieri MR, et al. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: Pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst* 1996;12(9):534-9. <https://doi.org/10.1007/BF00261607>
130. Carroll W, Brookfield D. Lumbar puncture following febrile convulsion. *Arch Dis Child* 2002;87:238-40. <https://doi.org/10.1136/adc.87.3.238>
131. Doose H, Maurer A. Seizure risk in offspring of individuals with a history of febrile convulsion. *Eur J Pediatr* 1997;156:476-81. <https://doi.org/10.1007/s004310050643>
132. Fetveit A. Assessment of febrile seizure in children. *Eur J Pediatr* 2008;167:17-27. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0577-x>
133. Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, Sakakibara H, Hataya H, Terakawa T. Epidemiology of pediatric convulsive status epilepticus with fever in the emergency department: A cohort study of 381 consecutive cases. *J Child Neurol* 2016;31:1257-64. <https://doi.org/10.1177/0883073816652234>
134. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;331(7):432-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>
135. Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg JH. Seizures following childhood immunizations. *J Pediatr* 1983;102:14-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80278-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80278-9)
136. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, De Pontual L, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, et al. Do all children who present with a complex febrile seizure need a lumbar puncture? *Ann Emerg Med* 2017;70:52-62. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.11.024>
137. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, Trieu TV, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, et al. Risk of bacterial meningitis in children 6 to 11 months of age with a first simple febrile seizure: A retrospective, cross-sectional, observational study. *Acad Emerg Med* 2015;22:1290-7. <https://doi.org/10.1111/acem.12798>
138. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(4):592-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x>
139. Iwasaki N, Nakayama J, Hamano K, Matsui A, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43 Suppl 9:32-5. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.9.8.x>
140. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures? In: Baram TZ, Shinnar S, eds. *Febrile Seizures*. San Diego: Academic Press, 2002:153-168. <https://doi.org/10.1016/B978-012078141-6/50013-5>
141. Jeong JH, Lee JH, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kwak YH, et al. Rate of and risk factors for early recurrence in patients with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 2014;30(8):540-5. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000191>
142. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, et al. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care* 2012;28(4):316-21. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31824d8b0b>
143. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 2010;126(1):62-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2741>
144. Mukherjee A, Mukherjee A. Febrile convulsion-an overview. *J Indian Med Assoc* 2002;100:317-9.
145. Murata S, Okasora K, Tanabe T, Ogino M, Yamazaki S, Oba C, et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics* 2018;142(5):e20181009. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1009>
146. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev* 2017;39:2-9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.06.003>
147. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X, Shinnar RC, et al. Emergency management of febrile status epilepticus: Results of the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2014;55:388-95. <https://doi.org/10.1111/epi.12526>
148. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0939>
149. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127:389-94. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3318>
150. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
151. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56:1185-97. <https://doi.org/10.1111/epi.13057>