

Ateşli Çocukta Hangi Durumlarda Antipiretik Kullanalım?

When do we Use Antipyretic Agents in the Treatment of Febrile Children?

Zafer Kurugöl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Ateş, çocuk ve çocuk acil polikliniklerine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Tüm çocuklar, ilk iki yaş içinde ortalama 4-6 kez ateşli atak geçirirler. Acile başvuran çocukların yaklaşık %20'sinde ateş yakınması vardır. Bu oran doktor muayenehanelerinde daha yüksektir. Ateşli çocukların çoğunda bir enfeksiyon kaynağı saptanır.

Klinik olarak ateş kısaca vücut ısısının normal sınırların üzerine çıkması olarak tanımlanabilir (1). Normal vücut ısısı, kişiden kişiye, yaşa, ölçümün yapıldığı vücut bölgesine, ölçümün yapıldığı saate ve çevre ısısına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bebeklerde vücut ısısı daha yüksektir. Bir yaş civarında erişkin düzeylere doğru bir düşüş gözlenir. Bu hafif düşüş puberte süresince devam eder ve vücut ısısı kızlarda 13-14, erkeklerde 17-18 yaşlarında sabit hale gelir. Vücut ısısı, sabah 06.00 sıralarında en düşük, akşam üstü 18.00'de ise en yüksektir. Ateş, pratikte aksiller, rektal, oral ve timpanik yolla ölçülür. Rektal ateş ölçümü, vücut kor ısısını en iyi yansıtan ölçüm olmasına rağmen, çocukların pek hoşlanmadığı bir yöntem olması, nadir de olsa rektum perforasyonuna yol açması, nosokomiyal enfeksiyon riski olması gibi nedenlerle pratikte daha az tercih edilmektedir. Aksiller ölçüm, vücut kor ısısını tam olarak yansıtmamasına ve çevresel faktörlerden etkilenebilmesine rağmen, en basit ölçüm tekniği olması nedeniyle pratikte en çok tercih edilir. Kulak zarından yayılan termal radyasyonu tespit etme ilkesiyle çalışan timpanik infrared termometreler ile yapılan timpanik ölçüm kor ısısını yansıtmada duyarlı, hızlı ve kolay uygulanan bir yöntemdir (2). Ancak, küçük çocuklarda kulak termometreleri ile yapılan ölçümlerin hatalı olabileceği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (3,4). İngiltere'de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) tarafından, 0-5 yaş grubu çocuklarda rutin olarak oral ve rektal yolla ateş ölçümü

yapılmaması; yenidoğanlarda (ilk 4 hafta) aksiller, 4 hafta-5yaş çocuklarında ise aksiller ve timpanik yol ile ölçüm yapılması önerilmektedir (5).

Çocuklarının ateşlenmesi, aileler için çoğu zaman ciddi korku ve kaygı nedeni olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ailelerin büyük bir kısmının çocuklarının havale geçireceği, ateşin beyin hasarına yol açacağı ve çocuklarını sakat bırakacağı gibi kaygıları taşıdığı saptanmıştır (6-8). Bu çok doğru olmayan inanç ve kaygılar, ilk kez 1980 yılında Schmitt tarafından "ateş korkusu" olarak tanımlanmıştır (9). Ateş korkusu tanımlandıktan 20 yıl sonra yapılan bir çalışmada, ailelerdeki ateş korkusunun yıllar içinde azalmadığı, aksine artarak devam ettiği gösterilmiştir (10). Günümüzde de "ateş korkusu" sık karşılaşılan, önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (6, 7). Ateşli bebeğini muayeneye getiren annelerin endişeli ve telaşlı hali çocuk poliklinik ve acillerinde çok sık yaşadığımız bir durumdur. Bu telaş ve korkunun nedeni, ailelerin ateşi bir bulgu değil, bir hastalık olarak algılamalarıdır. Ateşle ilgili kaygı ve korku hali, ailelerin normal vücut sıcaklıklarında bile antipiretik vermek, antipiretikleri sık aralıklarla, uygun olmayan dozlarda kullanmak, uyuyan çocuğu uyandırarak antipiretik vermek, soğuk su, alkol veya sirke uygulamak gibi çeşitli hatalı uygulamalar yapmasına sebep olmaktadır. Ateş ile ilgili kaygı ve korkular yalnız aileleri değil zaman zaman çocukla ilgilenen doktorları da etkileyebilmektedir. Vücut savunma mekanizmasının bir parçası olduğu çok iyi bilinmesine rağmen, ateş doktorlar arasında da kimi zaman gereksiz bir korku kaynağı olabilmektedir. Özellikle genç hekimlerde bu kaygı daha sık görülmekte, fazladan tetkik ve tedavi yapmak, antipiretikleri ikinci bir antipiretikle birlikte veya ardışık olarak kullanmak gibi hatalı uygulamalara yol açabilmektedir (11).

Ateşin yararları ve zararları

Enfeksiyonlara ateş yanıtının yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu yüzyıllardan beri tartışılan bir sorudur. Ateşin enfeksiyonlara karşı bir savunma mekanizması olduğunu ilk kez Hipokrat kaydetmiş ve vücut harmonisinin kan, kara safra ve balgam arasındaki dengeler sayesinde sağlandığı, bunlardan biri arttığı zaman ateşin ısıtarak onu yok ettiğini ileri sürmüştür (12). 19. yüzyılda Thomas Sydenham ateşi doğanın düşmanı yok eden bir gücü olarak tanımlamıştır. Ateşin yararlı bir reaksiyon olduğuna o kadar inanılmıştır ki, antibiyotiklerin keşfinden önceki dönemde sifilizli hastalar ateş reaksiyonu oluşturularak tedavi amacıyla sıtma ile enfekte edilmiştir. Aynı dönemde tam ters görüşte olanlar da vardır. Örneğin, Claude Bernard vücut ısısı 5-6 °C yükseltilecek hayvanların öldüğünü göstermiş, ateşin zararlı olduğu görüşünü savunmuştur.

Kertenkeleler gibi soğuk kanlı hayvanlar, enfekte edildiğinde ateş reaksiyonu geliştiremezler. Ancak, "sıcağı arama" içgüdüğü ile sıcak çevreye hareket ederler, böylece vücut ısıları artar. Yapılan laboratuvar deneylerinde, sıcak çevreye giderek vücut ısılarını yükselten kertenkelelerin hayatta kalma şanslarının arttığı, ateş düşürüldüğünde ise yaşam şansının azaldığı gösterilmiştir (13). Bu gözlemden yola çıkılarak canlılar âleminde ateş yanıtının organizma için yararlı olabileceği düşünülmüştür. Daha sonra yapılan hayvan çalışmalarında, ateşin enfeksiyonlarda surviyi uzattığı, yaşama oranlarını artırdığı, ateşin düşürülmesinin ise mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (14). In vitro ve in vivo çalışmalar, IL-1, IL-6, TNF-alfa, INF-beta ve INF-gamma gibi sitokinlerin enfeksiyonlara direnci artırdığını göstermektedir (15). Bu durum, Toksoplasma gondii, Leishmania major, Trypanosoma cruzi, Plasmodia spp. ve Cryptosporidium spp. için hayvan modellerinde gösterilmiştir (16-19). Günümüzde ateşin vücudun enfeksiyonlara karşı geliştirdiği immün yanıtın bir parçası olduğu, özellikle hafif ve orta derecedeki enfeksiyonlarda faydalı bir yanıt olduğu iyi bilinmektedir (14). Ateş, nötrofil migrasyonunu, nötrofillerden salınan süperoksit anyon gibi antibakteriyel maddelerin yapımını artırır. İnterferon üretimini, interferonun antiviral ve antitümör aktivitesini, T-helper hücrelerin aktivasyonu, ekspresyonunu ve sitotoksik aktivitesini, laktoferrin salınımını artırır. Ateş reaksiyonu ile intrasellüler bakterilerin öldürülmesi hızlanır, antimikrobiyal ajanların bakterisidal etkinliği artar (20).

Ateşin yararlı bir reaksiyon olduğunu gösteren bu bulgulara karşın zararlı olabileceği durumlar da vardır. Örneğin, kronik kalp veya akciğer hastalığı olan çocuklarda ateş oksijen tüketimini, karbondioksit üretimini, kalp ve akciğerin iş yükünü artırarak oksijene olan bağımlılığın artmasına neden olur. Sağlıklı çocuklarda ateşin zararlı etkileri 41 °C'nin üzerine çıktığında görülmeye başlar; vücut ısısı 42 °C üzerine çıkarsa beyinde kalıcı nörolojik hasar oluşabilir. Bu dereceye ulaştığında ateş, antipiretiklere yanıt vermez. Ateşe eşlik eden titreme, halsizlik, baş ağrısı, yaygın ağrı, cilt kuruluğu, susama, kalp hızı ve solunum sayısında artış gibi belirtiler çocukta fiziksel rahatsızlığa neden olabilir. Bu fiziksel rahatsızlık bulguları genellikle ateş 39 °C ve üzerine çıktığında görülür. Ateş korkusu yaşanmasının en önde gelen nedeni,

ateşin febril konvülsiyona yol açabileceği düşüncesidir. Ailelerin büyük çoğunluğu (%80-90'ı) çocukları ateşlendiğinde konvülsiyon geçireceğinden korkmaktadır (7, 10). Gerçekten, 6 ay-5 yaş grubu çocukların %2-4'ü en az bir kez febril konvülsiyon geçirir. Ancak, basit febril konvülsiyon genellikle kendiliğinden düzelen, gelişme geriliğine yol açmayan, kognitif fonksiyonları etkilemeyen bir durumdur; kalıcı nörolojik hasar bırakmaz, ölüme yol açmaz. Konvülsiyon genellikle ateşin yükselmeye başladığı ilk dönemde oluşur. Antipiretiklerin kullanılması febril konvülsiyon riskini azaltmaz (14). Yenileyen febril konvülsiyonu olan çocuklarda profektik parasetamol verilmesi etkili değildir, ateşi ve febril konvülsiyonun yenilemesini önlemez (21).

Özetle, ateş enfeksiyonlara karşı immün yanıtı güçlendirmesi yönüyle genel olarak yararlı, çok yüksek değerlere ulaştığında, ağır kalp veya akciğer hastalığı olanlarda ve uzun süren konvülsiyona neden olduğunda nadiren zararlı bir reaksiyondur.

Ateşi ne zaman düşürelim?

Ateşin genel olarak yararlı bir vücut reaksiyonu olduğunu bilmelerine rağmen, birçok hekim ve aile, ateşin düşmesiyle hastanın durumunun iyileşeceği ve hastalığın daha kısa süreceğine inandıkları için, antipiretikleri ve bazı yanlış fiziksel soğutma yöntemlerini yaygın olarak kullanırlar. Oysa, antipiretiklerin veya fiziksel soğutma yöntemlerinin klinik yararları hakkında yeterli kanıt yoktur (15, 22, 23). Parasetamolün klinik etkinliğinin (ateş ve ilişkili semptomların düzelleme süresi, febril konvülsiyon önleme) değerlendirildiği Cochrane veri tabanı sistemindeki 12 çalışmanın (n = 1509 çocuk) sonuçlarına göre, tedavi dozunda kullanıldığında parasetamolün ateşli çocuklarda (viral, bakteriyel enfeksiyonlu veya malaryalı) etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunamamıştır (22). Parasetamolün viral enfeksiyonlarda çok az yararlı, hatta zararlı olduğu bildirilmektedir (24). Suçiçeği olan çocuklarda, kabuklanma sürecini uzattığı, böylece kaşıntıyı artırdığı gösterilmiştir (25).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, bakteriyel enfeksiyonlarda ateşin faydalı bir yanıt olduğu gösterilmiştir (15). Ateşin, polimikrobiyal sepsis ve spontan bakteriyel peritoniti olan hastalarda survinin uzaması ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (26,27). Papua Yeni Gine'de 748 ağır pnömonili çocukta yapılan bir prospektif bir çalışmada, malnütrisyonlu çocuklar afebril olduğunda mortalite oranı %29 iken febril malnütrisyonlu çocuklarda mortalite oranı daha düşük (%12) bulunmuştur (28). Malnütrisyonu olmayan febril ve afebril çocuklarda ise mortalite oranları arasında fark saptanmamıştır. Sepsisli hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda, hipotermiye göre ateşe göre mortalite ile iki kat daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (29, 30). İbuprofenin sepsiste ateşi, laktik asidozu ve oksijen tüketimini azalttığı, ancak şok gelişimi veya akut respiratuvar distres sendromu gelişimini önlemediği ve surviyi uzatmadığı saptanmıştır (30). Sepsiste antipiretik kullanımı ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, en azından sepsisin erken döneminde antipiretik kullanılmaması önerilmektedir (15).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sağlıklı çocuklarda antipiretik ajanların ateş düşürmek amacıyla rutin olarak kullanılmasını, vücut ısısının 39 °C veya üzerinde olduğu durumlarda antipiretik kullanılmasını önermektedir (14,15). Ancak kardiyak veya respiratuvar yetmezlik varsa, antipiretik ajanların O₂ tüketimini, CO₂ üretimini ve kardiyak output'u azaltabileceği; bu nedenle böyle hastalarda ateşin düşürülmesinin yararlı olabileceği bildirilmektedir (31).

Antipiretiklerin yan etkileri

Çocukluk çağıında en sık kullanılan antipiretik ajanlar olan parasetamol ve ibuprofen tedavi dozlarında oldukça güvenilir ilaçlar olmalarına karşın, yüksek dozlarda verildiğinde başta hepatotoksikite olmak üzere birçok yan etkiye sebep olabilmektedir (32). Parasetamol ve ibuprofenin yan etki insidansı düşük olmasına rağmen, çok yaygın kullanıldıkları için çok sayıda entoksikasyon vakası görülebilmektedir. Örneğin, ABD'de yılda 56.000 parasetamol entoksikasyonu vakası, 26.000 hastane yatışı ve 458 ölüm görülmektedir (33). Parasetamol entoksikasyonu ve ölümlerinde, 2001'de 1997'ye göre yaklaşık 2-5 kat artış olmuştur (34). Ölenlerin yaklaşık %25'i 16 yaş altındaki çocuklardır ve intihar dışı zehirlenme vakalarıdır. Bunların birçoğunda uygun olmayan aşırı doz kullanımı söz konusudur. Antipiretiklerin sık aralıklarla verilmesi de sık rastlanan bir durumdur. Ailenin prospektüsü okuma ve anlamada başarısızlığı, ölçeğin yanlış kullanımı, yanlış preparat kullanımı (erişkin formu, yanlış salınımlı preparatlar, başka çocuğa önerilen ilacın verilmesi), asitaminofen içeren diğer ilaçlarla veya diğer hepatotoksik ilaçlarla (karbamapezin, izoniazid, etanol, fenobarbital, rifampim) birlikte kullanım diğer kolaylaştırıcı nedenlerdir (35). Ancak, uygun dozlarda kullanılsa bile, malnütrisyonlu çocuklarda, tekrarlayan kusma ve ishali olan sıvı alımı yetersiz dehidrate çocuklarda, hipovolemide ve 2 yaş altındaki çocuklarda entoksikasyon görülebilir (36).

Akut malnütrisyonlu çocuklarda parasetamole bağlı hepatotoksikite riski daha yüksektir. Tedavi dozlarında bile entoksikasyon görülebilir (37). Malnütrisyonun yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde parasetamolün daha yaygın kullanıldığı göz önüne alınırsa, bu halk sağlığı açısından önemli bir durumdur. Kalori veya protein alımı yetersiz olan çocuklarda, sulfat, glukronat ve glutatyon yapımı azalır. Özellikle, glukronizasyon yolağında bozulma ve glutatyonda ileri derecede azalma sonucu parasetamolün toksik metaboliti N-acetyl-p-benzoquinoneimin (NAPQI) yıkılamaz ve karaciğer hücre nekrozuna yol açar (37).

Fitil şeklinde uygulama asetaminofen entoksikasyonuna yol açabilir. Parasetamol rektal yolla uygulandığında, çeşitli suppozituarların absorpsiyonu ve biyoyararlanımı farklı olduğu için, dokuz kata kadar değişebilen farklı ilaç pik düzeyleri ortaya çıkabilir (38). Önerilen dozlarda kullanıldığında, genellikle tedavi düzeylerine ulaşamaz. Rektal yolla kullanıldığında daha uzun doz aralığı ile verilmesi önerildiği halde (6-8 saat), tedavi düzeylerine ulaşamadığı dolayısıyla etkisi görülmediği için, fitil aileler tarafından pratikte daha sık aralıklarla uygulanır. Tüm bu nedenlerle fitil kullanımı, yetersiz ab-

sorpsiyon, yetersiz terapötik etki ve sık rektal dozların uygulanmasına bağlı toksik etki potansiyeline sahiptir (39). Fitillerin bölünerek kullanılması da doğru değildir. Suppozituarda ilaç eşit olarak dağılmadığı için, fitilin bölünerek kullanılması durumunda doz ayarlaması yapmak olanaksızdır.

Antipiretik ajanların birlikte veya ardışık olarak kullanımı

Pratikte yapılan önemli hatalardan biri de, birden fazla antipiretik ajanın eş zamanlı veya ardışık olarak kullanılmasıdır. Bazı hekimler, daha hızlı ve daha güçlü etki sağlama çabası düşüncesiyle, ibuprofen ve parasetamolü ardışık olarak uygulamaktadır. Örneğin, ABD hekimlerin %50'si bu antipiretikleri ardışık olarak kullanmaktadır (11). Ailelerin endişesinden daha çok etkilenen genç hekimler bu uygulamaya daha fazla itibar etmektedir (%70). Hekimlerin yarısından çoğu, bilimsel kanıtları olduğu için veya resmi bir kuruluşun rehberinde önerildiği için, bu uygulamayı yapıklarını ifade etmişlerdir (11). Oysa ateşli çocukların tedavisinde ibuprofen ve parasetamolün ardışık kullanımının etkinliği (daha etkili olduğu, ateşi daha hızlı düşürdüğü) ve güvenilirliği konusunda bilimsel bir kanıt veya hiç bir resmi öneri yoktur. Aksine, ABD'de (Amerikan Pediatri Akademisi) ve İngiltere'de yayınlanan ateşli hastalıkların yönetimi ile ilgili son rehberlerde (NICE rehberi gibi), parasetamol ve ibuprofenin kombine veya ardışık olarak kullanılmaması önerilmektedir (5,11). Ardışık kullanımın etkinliği artırmadığı gibi yan etki riskini artırarak tehlikeli olabileceği vurgulanmaktadır (40-42). İbuprofen ve parasetamolün metabolizmaları farklı olmasına rağmen, her iki ilaç da gastrointestinal yoldan emilir, karaciğerde metabolize olur ve böbrekten itrah edilir. Bu iki ilaç sinerjik etki gösterir ve teorik olarak tubuler toksisiteye neden olabilir. Renal iskemide, parasetamolün renal medullada biriktiği ve metabolitinin medullar hücre nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir (43). Birlikte kullanıldığında, ibuprofen glutatyonda azalma ve glutatyon yolağında bozulmaya yol açarak, özellikle dehidrate ve malnütriye çocuklarda parasetamolün hepatotoksik etkisini hızlandırabilir (11).

Ardışık verildiğinde, iki ilaç dozu arasındaki sürenin ne olacağını saptamak çok zordur. Parasetamolün yarılanma ömrü 4.5 saat, ibuprofenin ise 1-2 saattir. Parasetamolün 4 saatte bir (günde 5 doza kadar), ibuprofenin ise 6-8 saat arayla verilmesi önerilir (44). Bu öneriler ve farmakokinetik özellikleri göz önüne alındığında, bu iki ilaç aynı şema ile (4 saatte bir) uygulanmamalıdır (41). Ardışık kullanım sırasında, bir ya da her iki ilacın doz şemasının karıştırılması yanlış dozlar verilmesine yol açabilir. Ardışık doz uygulayan ailelerin %51'inin yüksek doz uyguladığı saptanmıştır (45). Yüksek doz uygulanması, yan etkilerin hatta ciddi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Özet olarak, çocuk hekimleri olarak bizler, çocukları ateşlendiği için endişelenen ailelere, ateşi tanıtarak, ateşin bir hastalık değil bir bulgu olduğunu ve enfeksiyonla mücadelede yardımcı doğal biyolojik bir mekanizma olduğunu anlatarak onların korkularını, kaygılarını azaltmayı hedeflemeliyiz. Ateşlendiğinde, çocuklarına zamanında ve doğru müdahaleyi

yapmalarına yardımcı olmalıyız. Antipiretikleri, ateş ≥ 39 °C ise veya huzursuzluk, halsizlik, baş ağrısı gibi fiziksel rahatsızlık bulguları eşlik ediyorsa veya kalp yetmezliği ve ağır akciğer hastalığı varsa kullanmamalıyız. Antipiretikleri, sık aralıklarla, uygun olmayan dozlarda, uygun olmayan formlarda, ikinci bir antipiretikle birlikte veya ardışık olarak kullanmamalıyız. Antipiretiklerin etkisiz olmasında yetersiz doz uygulamasının sık rastlanan bir neden olduğunu hatırlayarak, ikinci bir antipiretik eklemek yerine önce verdiğimiz dozu kontrol etmeliyiz.

Kaynaklar

1. Cin Ş, Ulukol B (eds). Çocukta Ateş. Ankara: Öncü Ltd; 1999. s. 1.
2. Hay AD, Peters TJ, Wilson A, Fahey T. The use of infrared thermometry for the detection of fever. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 448-50.
3. Devrim I, Kara A, Ceyhan M, et al. Measurement accuracy of fever by tympanic and axillary thermometry. *Pediatr Emerg Care*. 2007; 23: 16-9.
4. Dodd SR, Lancaster GA, Craig CV, Symth RL, Williamson PR. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59: 354-7.
5. Richardson M, Lakhanpaul M, Guideline Development Group and the Technical Team. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007; 334: 1163-4.
6. Betz MG, Grunfeld AF. 'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006; 13: 129-33.
7. Esenay F, İşler A, Kurugöl Z, Conk Z, Koturoğlu G. Annelerin ateşli çocuğa yaklaşımı ve ateş korkusu. *Türk Pediatri Arşivi* 2007; 42: 57-60.
8. Kramer MS, Naimark L, Leduc DG. Parental fever phobia and its correlates. *Pediatrics*. 1985; 75: 1110-3.
9. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child*. 1980; 134: 176-81.
10. Crocetti M, Moghebeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001; 107: 1241-6.
11. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000; 105: 1009-12.
12. Bakır M. Çocukum Ateşlendi. İlk müdahale nedenleri ve tedavi yolları. İstanbul: Zambak yayınları. s.8.
13. Bernheim HA, Kluger MJ. Fever and antipyresis in the lizard *Dipsosaurus dorsalis*. *Am J Physiol*. 1976; 231: 198-203.
14. Eichenwald HF. Fever and antipyresis. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 372-4.
15. Russell FM, Shann F, Curtis N, Mulholland K. Evidence on the use of paracetamol in febrile children. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 367-72.
16. Mellouk S, Green SJ, Nancy CA, Hofmann SL. IFN-gamma inhibits development of *Plasmodium berghei* exoerythrocytic stages in hepatocytes by an L-arginine-dependent effector mechanism. *J Immunol* 1991; 146: 3971-6.
17. Woodman JP, Dimier IH, Bout DT. Human endothelial cells are activated by IFN-gamma to inhibit *Toxoplasma gondii* replication. Inhibition is due to a different mechanism from that existing in mouse macrophages and human fibroblasts. *J Immunol* 1991; 147: 2019-23.
18. Liew FY, Li Y, Millots J. Tumor necrosis factor-alpha synergizes with IFN-gamma in mediating killing of *Leishmania major* through the induction of nitric oxide. *J Immunol* 1990; 145: 4306-10.
19. Torrico F, Heremans H, Rivera MT, et al. Endogenous IFN-gamma is required for resistance to acute *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *J Immunol* 1991; 146: 3626-32.
20. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 929-33.
21. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 747-9.
22. Meremikwu M, Oya-Ita A. Physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD004264.
23. Meremikwu M, Oya-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003676.
24. Kramer MS, Naimark LE, Roberts -Bräuer R, McDougall A, Leduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991; 337: 591-4.
25. Doran TF, Angalis C, Baumgardner RA, Melits AD. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989; 114: 1045-8.
26. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982; 2: 399-407.
27. Mackowiak PA, Demian SE, Sutker WL, et al. Infections of hairy cell leukemia. Clinical evidence of a pronounced defect in cell-mediated immunity. *Am J Med*. 1980; 68: 718-24.
28. Shann F, Barker J, Poore P. Clinical signs that predict death in children with severe pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 852-5.
29. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-8.
30. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
31. Manthous CA, Hall JB, Olson D, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 10-4.
32. Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 718-23.
33. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44: 803-932.
34. Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2006; 15: 398-405.
35. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr*. 1997; 130: 300-4.
36. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272: 1845-50.
37. Zhang W, Parentau H, Greenly RL, et al. Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P450 and glutathione S-transferase. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1999; 24: 141-7.
38. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997; 87: 244-52.
39. Cullen S, Kenny D, Ward OC, Sabra K. Paracetamol suppositories: a comparative study. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 1504-5.
40. Rosefsky JB. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2001; 108: 1236-7.
41. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1020-4.
42. Carson SM. Alternating acetaminophen and ibuprofen in the febrile child: examination of the evidence regarding efficacy and safety. *Pediatr Nurs* 2003; 29: 379-82.
43. McIntire SC, Rubenstein RC, Gartner JC Jr, Gilboa N, Ellis D. Acute flank pain and reversible renal dysfunction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Pediatrics* 1993; 92: 459-60.
44. Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs. 17th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1996.
45. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 394-7.