

Acil Serviste 2 Yaşından Büyük Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlu Çocuklarda Ateşin Düşürülmesinde Parasetamol ve İbuprofenin Etkinliği

Antipyretic Efficacy of Paracetamol Versus Ibuprofen in Children Older Than 2 Years with Upper Respiratory Tract Infection in Emergency Department

Dr. Murat ANIL,^a
 Dr. Ali KANIK,^a
 Dr. Ayşe Berna ANIL,^a
 Dr. Alkan BAL,^a
 Dr. Önder YAVAŞCAN,^a
 Dr. Utku KARAARSLAN,^a
 Dr. Nejat AKSU^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
 İzmir Tepecik Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 07.12.2008
 Kabul Tarihi/Accepted: 16.02.2009

Bu çalışma 52. Türkiye Milli Pediatri
 Kongresi (12-16 Kasım 2008, Antalya)'nde
 sözlü olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
 Dr. Murat ANIL
 İzmir Tepecik Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi,
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
 İzmir, TÜRKİYE/TURKEY
 muratanil1969@hotmail.com

ÖZET Amaç: Çocuk acil servisinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) tanısı alan ateşli çocuklarda parasetamol ve ibuprofenin antipiretik etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Çocuk acil servisinde ÜSYE tanısı alan 2 yaşından büyük ateşli olgulara (timpanik ateş > 38.5°C) rastlantısal olarak ağızdan 15 mg/kg/doz parasetamol (n= 65, yaş ortalaması 6.3 ± 3.6 yıl, 33 erkek/32 kız) veya 10 mg/kg/doz ibuprofen (n= 68, yaş ortalaması 6.0 ± 3.3 yıl, 42 erkek/26 kız) uygulanmıştır. **Bulgular:** Olguların 0., 30., 45., 60., 90. ve 120. dakika timpanik ateş değerleri karşılaştırılmıştır. Ateşin en az 1°C düşmesi "etkin olma", ≤ 37.5°C olması "normalleşme" olarak kabul edilmiştir. Başvuruda ölçülen ateşe göre, ibuprofen ile 45. (p= 0.031), 60. (p= 0.002), 90. (p= 0.005) ve 120. (p= 0.001) dakikalarda ölçülen ateş değerinde azalma parasetamole göre daha fazla bulunmuştur. Parasetamol ve ibuprofen gruplarının etkili olma özelliği sırasıyla %87.6 ve %97.0 olarak bulunurken (p= 0.024), normalleşme oranı ise %66.1 ve %89.7 (p= 0.001) olarak saptanmıştır. Hiçbir olguda antipiretiğe bağlı yan etki saptanmamıştır. **Sonuç:** Acil serviste 2 yaşından büyük ÜSYE tanısı almış ateşli çocuklarda iki saatlik izlem süresinde ibuprofen parasetamole göre daha etkili bir antipiretik tir.

Anahtar Kelimeler: Ateş; ibuprofen; asetaminofen; çocuk; acil servis

ABSTRACT Objective: The purpose of this prospective study was to compare the antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children diagnosed as upper respiratory tract infection (URTI) in pediatric emergency department. **Material and Methods:** The febrile children older than 2 years of age (tympanic temperature > 38.5°C) due to URTI were randomly treated with 15 mg/kg/dose of oral paracetamol (n= 65, mean age 6.3 ± 3.6 years, 33 males/32 females) or 10 mg/kg/dose of oral ibuprofen (n= 68, mean age 6.0 ± 3.3 years, 42 males/26 females) in pediatric emergency department. **Results:** The temperature measurements were compared at 0., 30., 45., 60., 90. and 120. minutes. Temperature reduction at least 1°C was defined as effective and temperature ≤ 37.5°C was defined as normalization. Ibuprofen was more effective than paracetamol at 45. (p= 0.031), 60. (p= 0.002), 90. (p= 0.005) ve 120. (p= 0.001) minutes in terms of temperature reduction from baseline. Temperature effectiveness rates of paracetamol and ibuprofen groups were 87.6% and 97.0% (p= 0.024) whereas, normalization rates were 66.1% and 89.7%, respectively (p= 0.001). No clinical side effect was observed due to antipyretic therapy. **Conclusion:** In conclusion, in children older than 2 years with febrile URTI within two-hour period, ibuprofen is more effective antipyretic drug than paracetamol in emergency department.

Key Words: Fever; ibuprofen; acetaminophen; child; emergency service, hospital

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(4):272-6

Cocukluk çağında acil servise başvurmayı gerektiren en sık yakınma ateş yüksekliği olup, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) etiyolojik nedenlerin başında gelmektedir.^{1,2} Ebeveynler çocuklarının vücut sıcaklıklarındaki en ufak bir artıştan korkmaktadırlar. Ailelerdeki

bu ateş korkusu özellikle acil serviste çalışan doktorlar üzerinde belirgin bir baskıya neden olmaktadır.^{3,4} Oysa ateş, vücudun savunma düzenine bir parçasıdır ve 39°C'nin altındaki ateş immün sistemi güçlendirmekte ve mikroorganizmaların yok edilmelerini kolaylaştırmaktadır. Diğer yandan ateş kalp hastalığı, kronik anemi, epilepsi ve febril nöbet riski gibi durumlarda ciddi sorunlara da yol açabilmektedir. Parasetamol (asetaminofen) ve ibuprofen çocukluk çağında en çok önerilen iki ateş düşürücü ilaçtır. İbuprofen hem santral hem de periferik prostaglandin sentezini baskımlarken parasetamol sadece santral etkilidir.¹⁻⁴

Bu ileriye yönelik çalışmada, ateş nedeni ile acil servise başvuran ve ÜSYE tanısı alan 2 yaşından büyük çocuklarda parasetamol ve ibuprofenin ateş düşürücü olarak etkililiğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz Çocuk Acil Servisinde 01 Eylül 2007-30 Nisan 2008 tarihleri arasında ÜSYE tanısı alan ve timpanik ateşi 38.5-40.5°C arasında ölçülen 24 ay-14 yaş arasındaki olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışma tek merkezde ileriye yönelik olarak yürütülmüştür. Acil serviste görevli doktor tarafından değerlendirilip, ICD-10 [International Statistical of Diseases and Related Health Problems, 2007 yılı 10. versiyon, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)]'a göre J00 [akut nazofarenjit: 23 (%17.3) olgu], J01 [akut sinüzit: 14 (%10.5) olgu], J02 [akut farenjit: 36 (%27.1) olgu], J03 [akut tonsillit: 31 (%23.3) olgu], J04 [akut larenjit ve trakeit: 12 (%9) olgu], J05 (akut tıkayıcı larenjit -krup- ve epiglottit: 10 (%7.5) olgu] ve J06 (akut üst solunum yolu enfeksiyonu -birden çok ve belirlenemeyen yerlerde: 7 (%5.3) olgu] tanı kodlarından birini alan ve ağızdan tedaviyi alabilecek olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Ateş değeri 39°C'nin altında ölçülenlerden sadece hasta görünümündeki olgulara, 39°C ve üzerindeki ölçümlerde ise tüm olgulara antipiretik ilaç verilmiştir. Ateşli nöbet geçirme öyküsü olanlar, başvuru öncesinde 12 saatten daha uzun süredir antibiyotik kullananlar veya son 4 saat içinde ateş düşürücü ilaç verilenler ile kronik hastalığı veya nöromotor

gelişme geriliği olanlar, öz geçmişlerinde ateş düşürücü ilaçlara bağlı allerjik reaksiyon belirtilen olgular ve acilde izlemleri sırasında kortikosteroid tedavisi verme endikasyonu konulanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Ateş ölçümleri, ateş düşürücü verilmeden önce (0. dakika ateş: A₀), ateş düşürücü verilmesini takiben 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda kulaktan (Omron Gentle Temp 510, Omron Healthcare Co., Ltd., Japonya) yapılmıştır. Parasetamol (Calpol® süspansiyon, 120 mg/5 mL veya 250 mg/5 mL, GlaxoSmithKline; 15 mg/kg/doz) ve ibuprofen (Pedifen® şurup, 100 mg/5 mL, Atabay İlaç Fabrikası A.Ş.; 10 mg/kg/doz) rastlantısal olarak ağızdan tek doz uygulanmıştır. Tüm olgular tek kat ince giysi ile bırakılmış olup, hiçbirine fizik soğutma uygulanmamıştır. Görevli doktor tarafından gerekli görüldüğünde antibiyotik tedavileri uygulanmıştır. Ölçümler ve ilaç uygulamaları çalışmada görevli hemşireler tarafından yapılmıştır. Ateşin bazal değere göre en az 1°C düşmesi "etkili olma", ≤ 37.5°C olması "normalleşme" olarak kabul edilmiştir. Parasetamol ve ibuprofen alan olguların ateş ölçüm değerleri, bu değerlerin 0. dakika ölçüm değerlerinden farkları [$\Delta n = (n. \text{ dakika ateş ölçüm değeri}) - (0. \text{ dakika ateş ölçüm değeri})$] ile ateş düşürücü ilacın etkili olma ve ateşi normalleştirme oranları karşılaştırılmıştır. Çalışma, hastanemiz etik kurulu tarafından onaylanmış olup, tüm olguların ebeveyn veya yasal vasilerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmanın gücü, iki gruptaki olgu sayıları göz önüne alınarak 0.05 α düzeyine göre hesaplanmıştır. İki grubun ölçülen ateş değerleri karşılaştırıldığında, çalışmanın gücü 0.26°C'lik farkı saptamada %81, 0.4°C'lik fark için %88, 0.5°C'lik fark için ise %96.8 olarak hesaplanmıştır. Başlangıca göre ateş ölçüm değerlerindeki değişimler göz önüne alındığında 0.4 ve 0.5°C'lik farkları saptamada çalışmanın gücü sırasıyla %91.4 ve %94.2 olarak saptanmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanılmış olup, değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizde ki-kare ve bağımsız gruplarda t-testleri kullanılmış olup, p < 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde toplam 179 olgunun çalışma kriterlerine uygun olduğu belirlenmiştir. Fakat 42 olgunun yasal vasisi çalışma için gerekli onam formunu imzalamamıştır. Çalışmaya parasetamol grubunda 68, ibuprofen grubunda 69 olmak üzere toplam 137 olgu dahil edilmiştir. Antipiretik ilaç verilmesinin ardından parasetamol grubundan 3, ibuprofen grubundan ise 1 olgu izlem süresi tamamlanmadan acilden ayrılmıştır. Dolayısıyla çalışma, parasetamol grubunda 65 ve ibuprofen grubunda 68 olmak üzere toplam 133 olgu ile tamamlanmıştır. Olguların 75 (%56.4)'i erkek, 58 (%43.6)'i kız olup, yaş ortalamaları 6.1 ± 3.4 (yaş dağılımı: 2.1-14 yıl) yıl olarak saptanmıştır. Parasetamol ve ibuprofen gruplarının demografik özellikleri ile başlangıç ateş değerleri ve başvuru öncesi ortalama ateşli günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Olguların ateş düşürücü ilaç verilmesini takiben 30. ($p=0.040$), 45. ($p=0.009$), 60. ($p=0.000$), 90. ($p=0.000$) ve 120. ($p=0.000$) dakikalardaki ateş ölçüm değerleri arasında ibuprofen lehine istatistik-

sel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo 2).

Parasetamol ve ibuprofen gruplarında 0. dakika ateş ölçüm değerlerine göre 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalardaki ateş ölçüm değerlerindeki değişimler (Δn) karşılaştırıldığında; 30. dakika hariç diğer tüm ölçüm zamanlarında, ibuprofenin parasetamole göre ateşi daha fazla düşürdüğü saptanmıştır. İki grubun Δn değerleri arasında 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda sırasıyla ortalama 0.16, 0.28, 0.43, 0.40 ve 0.40°C 'lik fark olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Parasetamol grubunda 57 (%87.6), ibuprofen grubunda 66 (%97) olguda antipiretik tedavi etkili olurken ($p=0.024$), ateşin normalleşmesi sırasıyla 43 (%66.1) ve 61 (%89.7) olguda sağlanmıştır ($p=0.001$) (Şekil 1).

İlacın etkili olma ve ateşin normalleşme süreleri sırasıyla parasetamol grubunda 56.5 ± 23.9 ve 73.2 ± 28.9 dakika, ibuprofen grubunda ise 54.3 ± 26.4 ve 71.1 ± 33.1 dakika olarak bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır (etkili olma için $p=0.633$; normalleşme için $p=0.741$) (Şekil 2).

TABLO 1: Parasetamol ve ibuprofen gruplarının demografik özelliklerinin, başlangıç ateş değerlerinin ve başvuru öncesi ateşli gün sayılarının karşılaştırılması.

Parametre	Parasetamol n= 65	İbuprofen n= 68	p
Yaş. yıl. ort. \pm SD (%95 GA)	6.3 ± 3.6 (5.42-7.19)	6.0 ± 3.3 (5.17-6.82)	0.602
Erkek cinsiyet n (%)	33 (55.7)	42 (61.7)	0.204
Ağırlık ort. \pm SD (kg)	21.4 ± 12.8	22.0 ± 9.1	0.791
Boy ort. \pm SD (cm)	112.6 ± 21.9	115.6 ± 20.8	0.527
Başvuruda ateş (A0). ort. \pm SD ($^{\circ}\text{C}$)	39.3 ± 0.5	39.4 ± 0.8	0.483
Ateşli gün sayısı n ort. \pm SD	2.2 ± 1.1	1.9 ± 1.0	0.089

ort. \pm SD: Ortalama \pm standart sapma; GA: Güven aralığı.

TABLO 2: Tedavi gruplarının izlem süresince ateş ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

İzlem süresi	Parasetamol n= 65	İbuprofen n= 68	p
30. dakika ateş ($^{\circ}\text{C}$). ort. \pm SD	38.6 ± 0.6	38.3 ± 0.6	0.040
45. dakika ateş ($^{\circ}\text{C}$). ort. \pm SD	38.2 ± 0.7	37.9 ± 0.7	0.009
60. dakika ateş ($^{\circ}\text{C}$). ort. \pm SD	38.0 ± 0.7	37.5 ± 0.7	0.000
90. dakika ateş ($^{\circ}\text{C}$). ort. \pm SD	37.8 ± 0.8	37.4 ± 0.6	0.000
120. dakika ateş ($^{\circ}\text{C}$). ort. \pm SD	37.6 ± 0.6	37.1 ± 0.4	0.000

ort. \pm SD: Ortalama \pm standart sapma.

TABLO 3: Tedavi gruplarında 0. dakika ateş ölçüm değerlerine göre 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalardaki ateş ölçüm değerlerindeki değişimlerin (Δn) karşılaştırılması.

Δn (°C)	Parasetamol n= 65	İbuprofen n= 68	%95 GA	p
$\Delta 30.$ ort. \pm SD	0.45 \pm 0.65	0.61 \pm 0.49	(-0.35)-(-0.04)	0.126
$\Delta 45.$ ort. \pm SD	0.78 \pm 0.85	1.06 \pm 0.71	(-0.55)-(-0.01)	0.031
$\Delta 60.$ ort. \pm SD	1.04 \pm 0.81	1.47 \pm 0.80	(-0.71)-(-0.15)	0.002
$\Delta 90.$ ort. \pm SD	1.19 \pm 0.88	1.59 \pm 0.71	(-0.67)-(-0.12)	0.005
$\Delta 120.$ ort. \pm SD	1.42 \pm 0.73	1.82 \pm 0.61	(-0.63)-(-0.16)	0.001

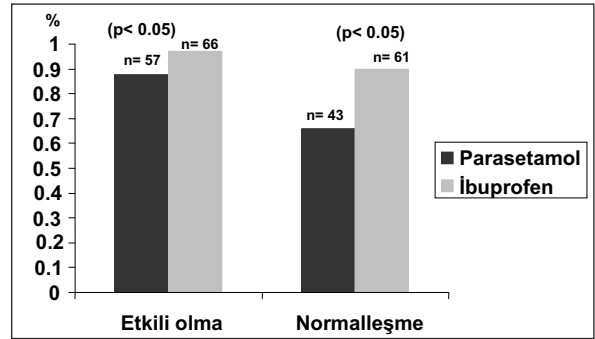
ort. \pm SD: Ortalama \pm standart sapma; GA: Güven aralığı.

Olguların acil servisteki izlemleri sırasında parasetamol ve ibuprofene bağlı herhangi bir klinik yan etkiye rastlanmamış olup, bu açıdan herhangi bir laboratuvar tetkiki yapılmamıştır.

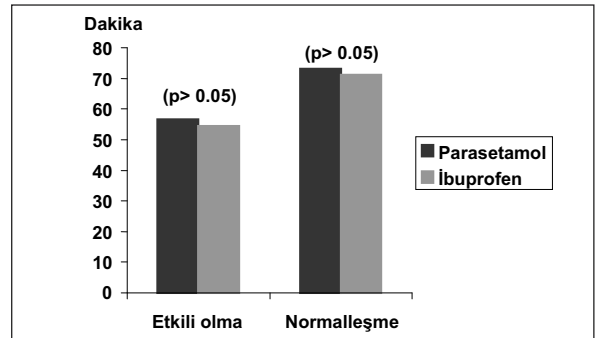
TARTIŞMA

Günümüzde parasetamol güvenilirliği çok uzun süredir kanıtlanmış ve çocuk doktorlarının en sık tercih ettiği ateş düşürücü ilaçtır.² Parasetamol bir para-aminofenol türevi olup, siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin salınımını engellemektedir. Alındıktan sonra yaklaşık 30 dakika içinde plazmada tepe noktasına ulaşmaktadır. Önerilen doz her 6 saatte bir 12-15 mg/kg'dır.⁵ Bir propionik asit türevi olan ibuprofen ise nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç olup, 1990 yılından beri çocuklarda ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır.^{3,6} İbuprofen de parasetamol gibi prostaglandin biyosentezini baskılamaktadır. Plazma tepe noktasına yaklaşık 1 saatte ulaşmaktadır. Önerilen doz her 4-6 saatte bir 10-15 mg/kg'dır.⁵

Çocuk sağlığı ve hastalıkları temel kitaplarında parasetamol ve ibuprofenin ateş düşürmedeki etkililiklerinin birbirine yakın olduğu ifade edilmektedir.^{1,2} Benzer şekilde antipiretik etkililiklerinin karşılaştırıldığı kimi yayınlarda da her iki ilacın benzer etkiye sahip oldukları bildirilmektedir.⁶⁻⁸ Buna karşılık, literatürde ibuprofenin daha etkili bir antipiretik olduğunu bildiren yayınların sayısı daha fazladır.⁹⁻¹¹ Son yıllarda, değişmeli olarak uygulanan parasetamol ve ibuprofen tedavilerinin tekli ibuprofen veya parasetamol tedavilerine göre daha etkili bir seçenek olduğunu bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır.^{5,12} Bu çalışmada, çocuk acil servisinde ÜS-YE'ye bağlı yüksek ateşi olan 2 yaşından büyük



ŞEKİL 1: Parasetamol ve ibuprofen gruplarında etkili olma ve normalleşme oranları.



ŞEKİL 2: Parasetamol ve ibuprofen gruplarında etkili olma ve normalleşme süreleri.

çocuklarda tek doz ibuprofenin parasetamole göre ateşi düşürmede ve normal vücut sıcaklığı düzeylerine ulaşmada daha etkili bir ilaç olduğu saptanmıştır. İbuprofen ve parasetamol alan hastaların ölçülen ateş değerleri arasındaki farklılık 45. dakikada ortalama 0.28°C olup, 60. dakikadan itibaren yaklaşık 0.4°C düzeyinde seyretmiştir. Olguların ateşlerinin en az 1°C düşmesi ve ateşin normal düzeylere inmesi için gerekli süre parasetamol grubunda ortalama 56.5 \pm 23.9 ve 73.2 \pm 28.9 dakika, ibuprofen grubunda ise 54.3 \pm 26.4 ve 71.1 \pm 33.1 dakika olup iki grup

arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Genel olarak antipiretiklerin etkililiklerinin araştırıldığı klinik çalışmalar daha çok ateşin etiyojisi değerlendirilmeden yapılan araştırmalardır.⁵⁻¹³ Bu anlamda, Vihn ve ark.nın komplike olmayan tifolu hastalarda ibuprofen ve parasetamolün antipiretik etkililiklerini karşılaştırdıkları klinik araştırma bu yönüyle nadir birkaç çalışmadan biridir.¹⁴ Çalışmamızda, acil servis başvurusunda sadece ÜSYE tanısı alan 2 yaşından büyük ateşli çocuklarda parasetamol ve ibuprofenin etkililikleri karşılaştırılmıştır. Bu yönüyle antipiretiklerin etkililiklerinin karşılaştırıldığı çoğu çalışmadan farklılık oluşturmaktadır. Ayrıca acil serviste, hem sağlık çalışanları hem de aileler açısından, bu hastaların yönetiminde yol gösterici olması da çalışmanın önemini arttırmaktadır.

Parasetamol, uzun süreli kullanımında böbrek hasarı, yüksek doz kullanımında ise akut karaciğer yetmezliği ve akut tübüler nekroz oluşturmaktadır. İbuprofen kullanımında ise dispepsi, gastrointestinal kanama ve böbrek kan akımında azalma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Daha nadir olarak aseptik menenjit, hepatik toksite ve aplastik anemi görüldüğü de bildirilmektedir.^{1,3} Tek doz veya kısa süreli parasetamol (12 mg/kg) veya ibuprofen (5-10 mg/kg) tedavileri verilen 84.192 çocuk olguda ilaca bağlı yan etkilerin değerlendirildiği bir araştırmada her iki ilacın yan etki geliştirme potansiyellerinin benzer olduğu bulunmuştur.¹⁵ Çalış-

mamızda ise izlem süresi içinde tedavilere bağlı klinik yan etkiye rastlanmamıştır. Ancak, çalışmamızda ateş düşürücü ilaçların tek doz olarak kullanılması yan etki olasılığını azaltmakla birlikte, izlem süresinin sadece 2 saat olması yan etki konusunda yorum yapmamızı sınırlamaktadır.

Çalışma protokolünde, çocuk hastaların tek doz antipiretik tedaviye yanıtları 2 saatlik bir izlem süresi içinde değerlendirildiğinden ve bu süre içinde ateş düşürücü etkisi olabilecek diğer ilaçlar ve fizik uygulamalardan kaçınıldığından, çalışma grubu 2 yaşından büyük ÜSYE tanılı hastalardan seçilmiştir. Olgu sayısının sınırlı olması, bu ilaçlarla sağlanan ateş düşürücü etki sürelerinin saptanmış olması ve olguların yan etki açısından daha uzun süre izlenmemesi bu klinik araştırmanın sınırlayıcı yönleridir.

Sonuç olarak, ateş düşürücü ilaç verme endikasyonu konulan 2 yaşından büyük ÜSYE tanılı çocuk hastalarda ibuprofenin parasetamole göre daha etkili bir antipiretik olduğu görülmüştür. Bu nedenle, acil serviste ateşin etkili bir şekilde düşürülmesi çocuğun huzursuzluğunu ve ailenin endişesini azalttığından ibuprofen parasetamole tercih edilmelidir. Ancak, her iki ilacın “etkili olma” ve “normalleşme” süreleri arasında anlamlı fark olmadığından, ateşin düşürülmesinde hem parasetamol hem de ibuprofen kullanılabilir ilaçlardır.

KAYNAKLAR

- Powell KR. Fever. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, USA: Saunders; 2007. p.1084-7.
- Alpern ER, Henretig FM. Fever. In: Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM eds. Textbook of Pediatric Emergency Medicine. 5th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p.295-306.
- Alhan E, Alabaz D. [Treatment of fever in children]. ANKEM Derg 2004;18(Ek 2):208-10.
- Walsh A, Edwards H, Fraser J. Parents' childhood fever management: community survey and instrument development. J Adv Nurs 2008;63(4):376-88.
- Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160(2):197-202.
- McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. Arch Dis Child 1996;74(2):164-7.
- Vauzelle-Kervroëdan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. J Pediatr 1997;131(5):683-7.
- Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidoses ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. Am J Dis Child 1992;146(5):626-32.
- Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. Am J Dis Child 1992;146(5):622-5.
- Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. J Pediatr 1991;119(5):803-11.
- Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyrene versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. Clin Pediatr (Phila) 2001; 40(6):313-24.
- Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. Clin Pediatr (Phila) 2008;47(9):907-11.
- Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158(6): 521-6.
- Vinh H, Parry CM, Hanh VT, Chinh MT, House D, Tham CT, et al. Double blind comparison of ibuprofen and paracetamol for adjunctive treatment of uncomplicated typhoid fever. Pediatr Infect Dis J 2004;23(3):226-30.
- Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. JAMA 1995;273(12):929-33.