

Santral Ateş

CENTRAL FEVER

Dr. Nimet KABAKUŞ,^a Dr. Aslıhan BARAN,^a Dr. Murat GÖNEN,^a Dr. Mustafa AYDIN^a

^a Çoçuk Nörolojisi Ünitesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Santral sinir sistemi (SSS)'nden, özellikle hipotalamustan kaynaklanan ateşe 'Santral Ateş (SA)' denilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, beyinde termoregulator fonksiyonları olabilen alışılmamış değişik bölgelerin de (lateral serebellum, singulat girus, korpus kallozum gibi) bulunduğu bildirilmektedir. SA'de nedeni bilinmeyen ateştir. Bu ateş türünün özelliği atipik seyirli oluşudur. SSS'nde kanama, iske mi, tümör, enfeksiyon, nörodejenaratif/nörometabolik hastalıklar SA nedeni olabilir. SA tanısı konmadan önce ateşin nedeni olabilecek enfeksiyon, kollajen-vasküler ve malign hastalıklar araştırılmalıdır. Ateş yanıtının belirmesinde, SSS'de iske mi-infarkt-inflamasyon oluşumuna neden olabilen patolojik her süreç de katkıda bulunabilir; glial aktivite ve bu arada glial sitokin üretimini ile bu süreç başlatılır. Ortaya çıkan sitokinler komşuluk, lenf ve kan yolu ile ön hipotalamusa ulaşarak ateş yanıtı oluşturan reaksiyonları başlatırlar.

Ateş düşürücü tedavinin yararlı olduğu hastalıkların başında nörolojik hastalıklar gelir. Antipiretikler endojen (santral antipiretikler: Arginin, vasopressin, α -melanosit stimüle edici hormon, glükokortikoidler, tümör nekrozis faktör, melanokortin agonistleri) ve eksojen (nonsteroidal antiin flamatuarlar, asetaminofen, metamizol) olarak sınıflandırılabilir. SA'de oldukça etkili diğer bir ilaç grubu kortikosteroidlerdir. Hipotalamus normal olarak fonksiyonunu devam ettiriyorsa fiziksel soğutma etkilidir. Bu uygulama, özellikle ilaçların faydasız olacağı durumlarda (hipertiroidi, atropin zehirlenmesi, sıcak çarpması ve malign hipertermi) ateşi düşürmek ve ilaç verilmeyen kişilerde (ağır karaciğer hastalığı, hipersensitivite gibi) uygundur. Akupunkturun da, proin flamatuar sitokinlerin hipotalamik üretimini baskılayarak ateşi düşürdüğü bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Santral ateş, çocukluk çağı

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:51-55

Abstract

Fever originated from central nervous system (CNS), especially from hypothalamus is named "Central Fever (CF)". The findings of recent studies indicate that there might be unusual different areas (lateral cerebellum, cingulate gyrus, corpus callosum, etc) which have thermoregulatory functions in the brain. CF is also an unknown fever. The feature of this fever has atypical course. Hemorrhage, ischemia, tumor or infection in CNS and neurodegenerative/neurometabolic diseases may be a cause of CF. Before diagnosis of CF, infections, collagen/vascular and malign disorders that may be cause of CF should be investigated. Every process causing ischemia-infarct-inflammation in the CNS may be contribute to fever reaction; this process initiates glial activity and glial cytokine production. The cytokines appearing now reach anterior hypothalamus by way of blood, lymph and bordering, and then they start fever reactions.

Neurological disorders are the main diseases where antipyretics therapy is very useful. Antipyretics are classified as endogen (central antipyretics: Arginin, vasopressin, α -melanosit-stimulating hormone, glycocorticoids, tumor necrosis factor- α , melanocortin agonists) and exogen (non-steroidal anti-inflammatory agents, acetaminophen, metamizole). In the treatment of CF, the other effective drugs are corticosteroids. If hypothalamus has normal function, physical cooling is effective. This application is useful especially when antipyretics are not effective (hyperthyroidism, atropine intoxication, heat stroke, malign hyperthermia) and for conditions in which (severe hepatic failure, hypersensitivity etc) the patients whom should not be given these drugs. It has been reported that acupuncture also decreases fever by suppressing the production of proinflammatory cytokines in hypothalamus.

Key Words: Central fever, childhood

Ateş, aseptik uyarımlarla veya enfeksiyonlarla tetiklenen kompleks fizyolojik bir yanıt olup, hipotalamik termoregüasyon merkezinin ayar noktasının (set-point) daha yüksek

bir dereceye değiştirilmesi sonucunda ortaya çıkan vücut sıcaklığı artışıdır.¹⁻³ Ateş hastalık işareti olarak bilinir; enfeksiyon, inflamasyon, zedelenme ve tümörlerin genel bir belirtisidir.⁴ Ateş reaksiyonunun; lökosit foksiyonunu ve antikor üretimini arttırarak ve virüslerin üremesini engelleyerek organizmayı enfeksiyonlara karşı korumak gibi amaçsal işlevi de vardır.¹ Bakterilerle enfekte edilmiş hayvanlarda anipiretikler kullanılarak ateşin düşürülmesiyle, artmış mortalite arasındaki ilişki-

Geliş Tarihi/Received: 02.09.2003 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.03.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Aslıhan BARAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji AD, ELAZIĞ
nkabakus@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14

51

den de bahsedilmektedir.⁵ Ateşin bu olumlu etkileri yanında olumsuz etkileri de vardır; oksijen tüketimini ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu durum, diğer organlar yanında, özellikle beyin (serebellum, singulat girus, korpus kallosum, talamus, hipotalamus) metabolizmasında artışa da neden olur.^{3,6} Patolojik ve hipermetabolik süreçteki beyinde üretilen ek endojen pirojen (EP)'ler ateşi, ateş ise EP'leri arttırarak vücut ısısının sürekli olarak artmasına neden olur.^{7,8}

Santral sinir sistemi (SSS)'ndan, özellikle hipotalamustan kaynaklanan ateşe 'Santral Ateş (SA)' denilmektedir. SA'da nedeni bilinmeyen ateş (NBA)'tir. Bu ateş türünün özelliği atipik seyirli oluşudur. Santral sinir sisteminde kanama, iskemi, tümör, enfeksiyon, nörodejenaratif/nörometabolik hastalıklar SA nedeni olabilir.³ SA tanısı konmadan önce ateşin nedeni olabilecek enfeksiyon, kollajen-vasküler ve malign hastalıklar araştırılmıdır.⁹

Ateş ve Santral Ateşin Patogenezi

Çok az günlük ve aylık sıklık değişikliklere rağmen vücut ısısı göreceli olarak değişmez olup sabittir.² Ateşe yol açan etkenler pirojen olarak adlandırılır. Pirojenler ekzojen ya da endojen kaynaklıdır. Ekzojen pirojenler genellikle organizmaya dışarıdan giren bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalar, bunların toksinleri ya da ürünleri, immün reaksiyonlar, hormonal (androjenik steroidler gibi), ilaç tedavisi ve sentetik polinük leotidler olup monosit, makrofaj, endotel hücresi ve astrositleri uyarak EP olarak adlandırılan sitokinlerin salınımına neden olur.¹⁰ EP'lerin başlıcaları, interlökinler (IL-1, IL-6, IL-11), interferonlar (alfa, beta, gama), leukemia inhibitör faktör, silier nörotropik faktördür.^{3,10} EP'ler ayrıca, ekzojen pirojenler ile, hipotalamusun çok yakınında yer alan sirkumventriküler organdaki özel geçiren kapiller endotel aracılığıyla hipotalamus ile nöronal temas sağlarlar. Sirkumventriküler organdaki nöronlar ayrıca beyin sapının otonom, endokrin ve davranışsal merkezlerle ilişkili bölümlerini innerve eder.³

Vücut sıcaklığının fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlayan merkez, ön hipotalamusta

preoptik (HP/PO) bölgede yer alan termosensitif nöronlardır.^{1,4,10,11} Bu nöronlar vücut ısısına ve hipotalamustaki çok küçük değişikliklere duyarlı olup deri ve spinal termoreseptörlerden yoğun somatosensorial girdiler alır.¹¹ Termoregülatuar cevabın otonomik regülasyonunda HP/PO alan dominant rol oynarken; posterior hipotalamus, davranışın korunmasına aracılık eder. PO bölgedeki termosensitif nöronların ısı üretimini baskılama ve ısı kaybını arttırma fonksiyonları, EP'ler ve diğer ateş mediatörleri tarafından baskılanarak; ateş yanıtının oluşması sağlanır. Bu olay, tüm termoregülatuar mekanizmaların "ısı ayar noktası"nı yükseltir; ayrıca vasokonstriksiyon ve titreme gibi soğuğa karşı koruyucu mekanizmaları da aktive eder. Pirojen konsantrasyonu düştüğü zaman ayar noktası ısıyı normale geri döner, bu durum deriden ısı kaybının artmasına neden olan vazodilatasyon ve terlemeyi tetikler.² EP'ler hipotalamusta hedef hücre sitoplazmik membranındaki araşidonik asitten prostaglandin E2 sentezini arttırarak nöronların ateşleme aktivitelerinde değişiklikler yapar; ayar noktasını arttırarak ateşe sebep olur.^{1,4,10} EP'lerin sıklık AMP (cAMP) ve monoaminler gibi diğer aracı maddelerle de ateşe neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Vücutta fizyolojik termoregülasyon üst noktası olan 41.1°C (106°F) ile sınırlandırılmıştır.³ Son zamanlarda yapılan bazı hayvan çalışmaları nitrik oksit yolunun stres bağımlı ateş modülasyonunda önemli rol oynadığını ve vücut ısısını düşürdüğünü göstermiştir.¹²

Ateş yanıtının belirmesinde, SSS'de iskemi-infarkt-inflamasyon oluşumuna neden olabilen patolojik her süreç de katkıda bulunabilir; glial aktivite ve bu arada glial sitokin üretimini ile bu süreç başlatılır (Tablo 1 ve Şekil 1).^{7,8} Ortaya çıkan sitokinler komşuluk, lenf ve kan yolu ile ön hipotalamusa ulaşarak febril yanıtı oluşturan reaksiyonları başlatırlar.

Vagotomize hayvanlarda yapılan çalışmalarda, bu hayvanların febril uyarılara daha düşük seviyede ateş yanıtı verdiklerini ortaya koymuştur.¹³ Buna karşılık, aşırı vagal uyarının SA'ya neden olabileceği bildirilmektedir.¹⁴ Nitekim dirençli epilepsisi için vagal uyarı yapılan bir hastada, daha önce

varolan çevre soğukluğunun kaybolduğu ve bu bölgenin ısısının arttığı izlenmiştir.¹⁴ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, beyinde termoregulator fonksiyonları olabilen alışılmamış değişik bölgelerden de (lateral serebellum, singulat girus, korpus kallozum gibi) söz edilmektedir.¹⁵

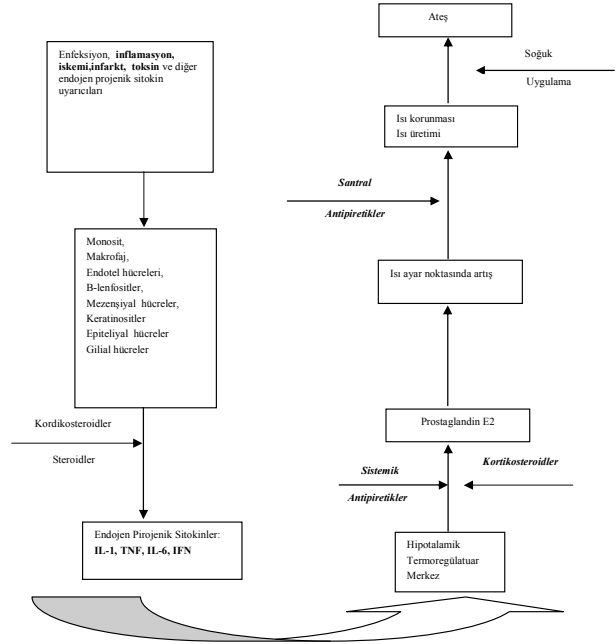
Santral Ateşe Eşlik Edebilen Değişik Klinik Durumlar

Santral ateşin görüldüğü durumlarda, SSS patolojisine işaret eden bilinç değişiklikleri, yüksek perdeli ağlama, motor defisit bulguları ve anormal refleks pozitifliği gibi klinik bulgular vardır. İnme hastalarının çoğunda ateşin nedeni enfeksiyöz olup az bir kısmında neden tespit edilemez. Sonuçta, bu hastalarda NBA, hipotalamik lezyonlar gibi santral beyin patolojilerinden de kaynaklanabilir; bu durumda ateşin erken belirmesi daha olasıdır.¹⁶ Üç yüz otuz akut felçli hasta grubunda yapılan bir çalışmada, hastaların %15'inde ateşin nedeni belirlenememiş; bunların çoğunun SA olabileceği kanısına varılmıştır. Yaşlı hastaların daha çok ateş geliştirme riskine sahip oldukları görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca, ateş ile intraserebral kanama, serebral iskemi, yer kaplayıcı lezyonlar ve mortalite arasında önemli korelasyonlar bulunmuştur.¹⁶

Travmatik beyin hasarını izleyerek hastalarda sıklıkla ateş gelişir. Bunun nedeni, posttravmatik

Tablo 1. Santral ateş nedenleri.

Primer hipotalamik disfonksiyon
İntrakraniyal kanamalar
Serebral iskemi/infarkt
Kafa travmaları
Doğum travmaları
Beyin tümörleri
Guillain-Barre sendromu
Termal epilepsi
Uzun süren konvülsiyonlar (status epileptikus dahil)
Nörodejenaratif/kronik inflamatuvar demiyelizan hastalıklar
- Alzheimer's hastalığı
- Multiple sclerosis
- Krabbe hastalığı, gibi.
Serebral yaralanmalar
CO entoksikasyonu
Aşırı vagal uyarı



Şekil 1. Ateş patogenezi.

enflamasyonun direkt hipotalamik hasar oluşturmasıdır.⁸

Epilepsinin pek çok hastalığı taklit edebildiği bilinmektedir. Tekrarlayan ateşli dönemler ve konfüzyonla başvuran bir hastada 'termal epilepsi' saptanmış ve karbamazepine yanıt verdiği bildirilmiştir. Konvülsiyonlar sırasında ateş, kasların sürekli kasılması sonucu ortaya çıkabileceği gibi, nadiren, hipotalamustan paroksizmal epileptik bir deşarjın tek belirtisi olabilir. Ateş status epileptikuslu hastalarda da görülebilir.¹⁷

Karbon monoksit (CO) zehirlenmesinde; CO, SSS'de prostaglandin üretimini artırarak ve kısmen de guanilat siklazı aktive ederek SA'e neden olur.¹⁸

Tedavi

Mikroorganizmalara karşı özgül olmayan bağışık yanıtta ateşin olumlu katkısına karşın, bu durum görünüşte hastayı rahatsız edebilir.¹ Ateş antipiretiklerle baskılanabilir; ancak bu baskılamanın ateş ile ilintili olumlu etkileri ne yönde etkile-

diği kesin olarak bilinmemektedir.¹⁰ Ateş düşürücü tedavinin yararlı olduğu hastalıkların başında nörolojik hastalıklar gelir.⁶

Ateş, EP'in hipotalamik termoregülatör merkezin derecesini yükseltmesi sonucu açığa çıkar. Antipiretikler bu mekanizma içinde çeşitli bölgele-re etki ederler (Şekil 1). Antipiretiklerin hipotalamustaki prostaglandin E2 seviyelerini siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile düşürerek etki ettikleri yeni ortaya çıkmıştır.¹ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, antipiretiklerin ateş yanıtına karşı farklı etki mekanizmaları da gösterilmiştir. Bunlar; proenflamatuvar mediatörlerin fonksiyonlarında baskılanma, hasar alanında antiinflamatuvar etki gösterme ve beyinde antipiretik mesajları hareket geçirme şeklindedir.¹

Antipiretikleri iki ayrı sınıfta incelemek olasıdır.

A. Endojen Antipiretikler

Hipotalamik düzeyde kriyojenler olarak isimlendirilen ve ateş sırasında fazla üretildiği de gösterilen santral antipiretiklerin de (arginin, vasopressin, α -melanosit stimüle edici hormon, glikokortikoidler, tümör nekrozis faktör), ateşin düşürülmesi üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir.¹⁹ Melenokortin agonistleri, hipotalamik düzeyde termoregülatuar reseptörleri aktive ederek, vücut ısını düşürürler.²⁰

B. Eksojen Antipiretikler

Bu ilaçların başında nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar gelir. Salisilatlar ve ibuprofen en sık kullanılan NSAİ ilaçlardır. Bu ilaçların etki mekanizmaları benzerdir. Hipotalamik siklooksijenaz sistemini, dolayısıyla PGE2 sentezini inhibe eder; periferik vazodilatasyon ve terleme ile ısı kaybını artırır ve böylece hipotalamik termoregülatör merkezin yükselmiş olan derecesini düşürürler.

Asetaminofenin zayıf etkili antiinflamatuvar etkisine rağmen, ateşin düşürülmesinde, NSAİ ilaçlar gibi PGE2 sentezini baskılayarak etki ederler.¹⁰

Metamizol (Dipiron): Ateş düşürücü etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. SSS'ne direkt olarak etkili olduğu ve ek olarak endojen pirojenlerin sentezi ve salınımının periferik

inhibisyonunu da yapabileceği üzerinde durulmaktadır.

Santral ateşte oldukça etkili diğer bir ilaç grubu kortikosteroidlerdir. İki şekilde etki ederler: (1) Fosfolipaz A₂ aktivitesini inhibe ederek PGE2 sentezini azaltarak, (2) Pirojenik sitokinlerin mRNA transkripsiyonuna engel olarak.^{10,21}

Hipotalamus normal olarak fonksiyonunu devam ettiriyorsa fiziksel soğutma metotları etkilidir. Bu uygulama ateşin düşürülmesinde ilaçlara yardımcı olmak, ilaçların faydasız olacağı durumlarda (hipertiroidi, atropin zehirlenmesi, sıcak çarpması ve malign hipertermi) ateşi düşürmek ve ilaç verilmeyen kişilerde (ağır karaciğer hastalığı, hiper sensitivite gibi) uygulanır. Buzlu su değil. 29°C-32°C arasında ılık su kullanılmalı; alkol kullanılmamalıdır.²¹

Akupunkturun da, proinflamatuvar sitokinlerin hipotalamik üretimini baskılayarak ateşi düşürebildiği gösterilmiştir.²²

KAYNAKLAR

1. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: Mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001;111:304-15.
2. Lenhardt R, Kurz A, Sessler DI. Thermoregulation and hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1996;109:34-8.
3. Anal.Ö. Ateş patogenezi. Ateşli Çocuğa Yaklaşım. 2002:9-15.
4. Nakamura K, Matsumura K, Kaneko T, Kobayashi S, Katoh H, Negishi M. The rostral raphe pallidus nucleus mediates pyrogenic transmission from the preoptic area. *J Neurosci* 2002;22:4600-10.
5. Kalaycı Ö. Ateş nedir? *Katkı Pediatri Dergisi* 1993;5:443-6.
6. İnce B. Akut iskemik strokta destek tedavisi. *Serebrovasküler Hastalıklar* 2002:290-2.
7. Herrmann O, Tarabin V, Suzuki S, et al. Regulation of body temperature and neuroprotection by endogenous interleukin-6 in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:406-15.
8. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: A critical evaluation. *Neurobiol Dis* 2003;12:163-73.
9. Varan B. Ateşin diğer nedenleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 1993;5:410-4.
10. Yurdakök M. Doğa ve insan açısından ateş. *Katkı Pediatri Dergisi* 1993;5:383-96.
11. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31 (Suppl 5):157-61.

12. De Paula D, Steiner AA, Branco LG. The nitric oxide pathway is an important modulator of stress-induced fever in rats. *Physiol Behav* 2000;15:70:505-11.
13. Werner MF, Fraga D, Melo MC, Souza GE, Zamprônio AR. Importance of the vagus nerve for fever and neutrophil migration induced by intraperitoneal LPS injection. *Inflamm Res* 2003;52:291-6.
14. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999;134:563-6.
15. Lipton JM, Trzcinka GP. Persistence of febrile response to pyrogens after PO/AH lesions in squirrel monkeys. *Am J Physiol* 1976;231:1638-48.
16. Georgilis K, Plomaritoglou A, Dafni U, Bassiakos Y, Vemmos K. Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med* 1999;246:203-9.
17. Matsuda N, Akanuma J, Shimizu S, et al. Recurrent episodes of fever of unknown origin as temporal lobe epilepsy. *Rinsho Shinkeigaku* 2000;40:999-1002.
18. Jang CG, Lee SJ, Yang SI, Kim JH, Sohn UD, Lee SY. Carbon monoxide as a novel central pyrogenic mediator. *Arch Pharm Res* 2002;25:343-8.
19. Yoneyama Y, Sawa R, Kubonoya K, et al. Evidence for mechanisms of the acute-phase response to endotoxin in late-gestation fetal goats. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:750-5.
20. Tatro JB, Sinha PS. The central melanocortin system and Fever. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:246-57.
21. Özbağ E. Antipiretik tedavi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1993; 5:438-42.
22. Son YS, Park HJ, Kwon OB, Jung SC, Shin HC, Lim S. Antipyretic effects of acupuncture on the lipopolysaccharide-induced fever and expression of interleukin-6 and interleukin-1 beta mRNAs in the hypothalamus of rats. *Neurosci Lett* 2002;319:45-8.