

Bakteriyel Enfeksiyon Hastalıklarında Görülen Ateş Yaklaşım

APPROACHING TO THE FEVER IN INFECTIOUS DISEASES

Dr.Ünsal ÖZGEN, Prof.Dr.Nuran GÜRSES, Yard.Doç.Dr.ismail İŞLEK,
Yard.Doç.Dr.Davut ALBAYRAK, Doç.Dr.Şükrü KÜÇÜKÖDÜK, Doç.Dr.Kemal BAYSAL,
Yard.Doç.Dr.Serap UYSAL, Yard.Doç.Dr.H. Murat AYDIN, Yard.Doç.Dr. Feyzullah ÇETİNKAYÂ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, SAMSUN

ÖZET

Çocukluk yaş grubunun majör semptomlarından biri olan ateşin konağın nonspesifik immünolojik direncini artırmak ve bakteri üreme hızını azaltmak gibi olumlu; febril konvülsiyon, serebral hasar ve dehidratasyon gibi olumsuz etkileri bilinmektedir. Bu nedenle hastaya yararı açısından enfeksiyon hastalıklarına bağlı ateşin düşürülüp düşürülmemesi konusunda fikir birliği yoktur. Konuya açıklık getirmek amacıyla 41 Yeni Zelanda tavşanında *E. Coli* ATCC 25922 ile deneysel sepsis oluşturuldu; hayvanlar ateşi düşürülen ve düşürülmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hayvanlar klinik bulguların yanında, beyaz küre (BK) .total nötrofil (TN) sayısı, immatür-total nötrofil oranı (İ:T), periferik kan yaymasında (PY) toksik granülsiyon (TG) varlığı ile izlendi. Sepsisle uyumlu klinik tablo ve PY de TG varlığı, İ:T>0.1 tesbit edildiğinde hayvanların sepsise girdikleri kabul edildi ve kan kültürü alındıktan sonra seftriakson 100 mg/kg/gün başlandı. Ateşi düşürülen grupta sepsis denildikten sonra ateş, parasetamol 10-15 mg/kg/doz rektal yolla verilerek düşürüldü. Hayvanlar klinik ve laboratuvar bulgularla izlendi. Ölmeyenler total iyileşme süresinin sonunda tetkikler alındıktan sonra öldürüldü. Gruplar sepsis gelişme süreleri, 3K, TN, İ:T, TG, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CHP düzeyleri, total iyileşme süreleri ve mortalite oranları yönüyle karşılaştırıldı. Ateşi düşürülen grupta sepsis gelişme süresinin daha uzun olması ve TİS sonundaki ESHn, ı daha düşük olması ($p<0.01$) dışında diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Bulgularımız in-vivo ortamda 1°C ısı artışının sepsis seyri ve tedavi sonuçlarını etkilemediği şeklinde değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: Ateş, Enfeksiyon, Antipiretik tedavi, Deneysel ateş, Sepsis

T Klin Pediatri 1993, 2:122-126

Geliş Tarihi: 25.1.1993

Kabul Tarihi: 15.3.1993

Yazışma Adresi: Dr.Ünsal ÖZGEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, SAMSUN

122

SUMMARY

Fever has some positive and negative effects on human body. Although fever is known as an important sign in childhood diseases, the necessity of its treatment is still uncertain.

In this study. *E. Coli* ATCC 25922 serogroup septicemia was given to all subjects. Paracetamol (10-15 mg/kg/dose) were given to half of the rabbits, but not to the other half. White blood cells, total neutrophil count, immature/total neutrophil ratio, toxic granulation on peripheral smear, erythrocyte sedimentation rates, CRP levels, sepsis formation periods, healing periods and mortality ratios were compared in two groups. Sepsis formation period was longer and erythrocyte sedimentation rate was smaller in antipyretic treated group. All parameters were similar in both groups and the results were statistically insignificant ($P>0.05$).

Key words: Fever, Infection, Antipyretic treatment, Experimental fever, Sepsis.

Anatolian J Pediatr 1993,2:122-126

Ateş çocukluk yaş grubunun majör semptomlarından biri olup pediatrik acil birimlere başvuran vakaların %20'sinde mevcuttur (1,2).

Ateş oluşumunda primer rolü oynayan interleokin-1 in (IL-1) etkisi ile konak nonspesifik immünolojik di-

T Klin Pediatri 1993, 2

Tablo 1. Bakteri inokulasyonu öncesi hematolojik bulgular ve AFR değerlerinin gruplara dağılımı.

Testler	APG(X±SH)+	ANG(X+SH)	t	p
BK (/mm ³)	6242.9±387.8	6195.5±242.5	0.10	>0.05
TN (/mm ³)	1912.2±154.9	1952.1 ±85.5	0.23	>0.05
i:TN	0.008±0.004	0.01 ±0.004	0,18	>0.05
ESH(mm/st)	1.24±0.14	1.15±0.11	0.10	>0.05
CRP (mg/dl)	11.7±1.11	14.1 ±1.17	1.49	>0.05

t: Aritmetik ortalama±standart hata

Tablo 2. Septik bulgular geliştiğinde hematolojik ve AFR değerlerinin gruplara dağılımı.

Testler	APG(X+SH)>+	ANG(Xi~)	t	p
BK(/mm ³)	11640±1007.1	11945.0i	0.23	>0.05
TN (/mm ³)	8893.9+1067.1	9485.1 + .-	0.46	>0.05
i:TN	0.28±0.02	0.23 i-	0.86	>0.05
ESH(mm/st)	15.33±0.96	13.4f	1.61	>0.05
CRP (mg/dl)	31.20+2.94	35,4« -'	1.01	>0.05

renci artmakta ve bakteri üreme hızı azalmaktadır (3,5). Ateşin febril konvulsiyort, serebral hasar ve dehidrasyon gibi olumsuz etkileri de dikkate alındığında ateşe müdahale kararının önemi ortaya çıkmaktadır. (1,6,7).

Konu ile ilgili in vitro çalışmalarda ortam ısısındaki yükselmeye eş zamanlı olarak bakteri üreme hızının (1) ve antibiyotik minimal inhibitör konsantrasyon değerinin azaldığı gösterilmiştir (8). Doku kültür ortamında adriamisin hücre içine geçişi ve ısı yükselmesine paralel olarak sitotoksik etkisinin arttığı gösterilmiştir (9); vücut ısısının yüksek olması halinde antibiyotik etkisinin de artabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda in vivo olarak ısı artışının enfeksiyon hastalıklarında seyir ve tedavi sonuçları üzerindeki etkisini araştırdık ve ateşin düşürülüp düşürülmemesi konusuna açıklık getirmeyi amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda yaşları 12-16 hafta, ağırlıkları 800-1320 gram arasında değişen 60 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar bölmeli kafeslere alınarak 24 saat süreyle saatlik vücut ısı ölçümleri yapıldıktan sonra tümünden laboratuvar incelemeler için femoral ven yoluyla kan alındı. Tümüne 5x10⁸ bakteri/kg (10) olacak şekilde E. Coli ATCC 25922 intraperitoneal olarak enjekte edildi ve hayvanlar randomize olarak iki gruba ayrıldı.

A-Ateşe müdahale edilmeyen grup (Ateş pozitif grup=APG)

B- Ateşi düşürülen grup (Ateş negatif grup-ANG): hayvanlara bakteri enjeksiyonundan sonra oluşan 39.8" ve üzerindeki rektal vücut ısısı "ateş" olarak kabul edildi (11,12) ve rektal parasetamol uygulaması ile düşürüldü. Parasetamol uygulaması 10-15 mg/kg/doz ve en sık dörder saat ara ile yapıldı.

da bakteri enjeksiyonunu takiben vücut caya kadar 15 dakika, ateş oluştuktan a ve düşüktükten sonra 60 dakika aralıkla ateş ölçümleri yapıldı. (Ateşin düşmesinden itibaren a zaman geçmektedir). Rektal ısı ölçüm termometre (Omron Corb MC-3B Tonıldı.

enjeksiyonundan sonra hayvanlarda dörder ak veninden periferik kan yayması (PY) toksik granülasyon (TG) görülmesi ve -sı sepsisin hematolojik kriterleri olarak ayvanlarda ateş, halsizlik, İştahsızlık, geukluğu bulgularıyla klinik olarak sepsisin hematolojik kriterleri tesbit edilivvanın sepsise girdiği kabul edilerek bu başlangıcı olarak alındı. Sepsis başlangıcı ESH ve kan kültürü için örnekleri alınanlara seftriakson 100 mg/kg/gün iki doziler olarak başlandıktan sonra hergün BK >0.1 kan yayması incelemesi yapıldı. Kan srame olmadığı için APG'den 10 v e ANG-"i çalışma dışı bırakıldı. Sepsisin hematolojik kaybolmasını (periferik kan yaymasının i:TN'nin<0.1 olması, BK veya TN sayısının P, ESH ve kan kültürü için örnekler alındı. anestezi altında hayvanlar öldürülürken tedavisine hayvanlar ölüncüye yada 'e kadar devam edildi. Bakteri inokulasyon bulguların çıktığı gün arasındaki zaman süresi; sepsis tespit edilen gün ile sepsis inn kaybolduğu zaman arasındaki süre total iyileşme, süresi olarak kabul edildi.

Serum CRP düzeyi rapid slide aglutinasyon yöntemi ile (14) Rapi Tex CRP kiti (Behring Lab. Behrlng-

Tablo 3. Septik bulgular düzeldiğinde hematolojik ve AFR değerlerinin gruplara dağılımı

Testler	APG(X±SH)+	ANG(X±SH)	t	
BK (/mm ³)	6800.0±359.5	6380.0±334.3	0.86	>0,05
TN (/mm ³)	2770.1±174.8	2629.5±173.1	0.57	>0,05
İ:TN	0.03±0.01	0.03±0.008	0.02	>0,05
ESH(mm/st)	2.87±0.54	1.07±0.15	3.12	>0,01
CRP (mg/dl)	13.04±0.97	15.2±1.42	1.04	>0,05

Tablo 4. Hematolojik bulguların normale dönüş sürelerinin gruplara dağılımı

Testler	APG(X±SH)(gün)	ANG(X±SH) (gün)	t	P
BK	7.71 ±0.50	7.92±0.62	0.24	>0,05
TN	9.00±0.35	9.25±0.31	0.50	>0,05
İ:TN	6.82±0.47	7.20±0.57	0.51	>0,05
TG	7.94±0.20	7.66±0.25	0.86	>0,05

verke AG, Marburg) kullanılarak, ESH VVestergreen yöntemi (15) bakteri beta laktamaz aktivesi kromojenik sefalosporin (16) testi ile çalışıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 41 hayvanın yaşları ve ağırlıkları yönüyle gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (P>0.05). Bakteri inokülasyonu öncesi normal vücut ısısını belirlemek üzere yapılan 24 saatlik ölçümlerde vücut sıcaklıkları APG'de 37.8-39.5 °C (38.94±0.09), ANG'de 38.0 -39.6 °C (38,93±0,07) olarak bulundu (P>0,05). Bakteri inokülasyonu sonrası yapılan vücut

ısı ölçümlerinde toplam ateş süresi APG'de 13.19±7.4 saat (6-43 saat), ANG'de 4.80±236 saat (1-8 saat) idi (P<0.05). Sepsis gelişme süresi APG'de 31.57±7.8 saat (20-46 saat), ANG'de 40.85±13.63 saat (23-70 saat) olarak bulundu (PO.05).

Bakteri inokülasyonu öncesi alınan normal hematolojik değerler ve akut faz reaktanları (AFR) sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Bu dönemde hematolojik değerler ve AFR yönüyle gruplar arasında anlamlı fark yoktu, periferik kan yaymasında hayvanların tümünde TG negatif olup trombositler bol ve kümeli idi (P>0.05).

Tablo 5. Ateş negatif grupta laboratuvar değerleri.

No	Ağırlık (kg)	AS* (g/l)	SGS**	Beyaz Küre Sayısı(Onm ³)				Total Notm'il Savlmm-t				İ:TN			TG NDS	ESH (mm/saat)			CRP (mg/dl)			ris* (gün)	Pr "		
				Normal	1. gün	Son gün	NOS	Normal	1.gün	Son gün	NDS	Nor.	1 gün	Son g.		NDS	Nor.	1g	Un	Son g.	Nor.			1.g.	Son g.
1	14	124	X	30	5900	12200	4400	6	2360	9272	1916	8	0.01	0.233	0.00	7	7	1	10	2	12	24	24	8	ifa
2	14	124	2	29	6900	8500	8100		1656	5160	3402		0.01	0.250	0.095	8	7	1	11	1	12	24	12	8	ifa
3	16	1320	1	70	9100	18000	7800		2366	12240	3120		0.00	0.182	0.00	13	9	2	10	2	12	48	12	13	ifa
4	12	880	6	70	6800	21400			1360	17976			0.00	0.310				1	14		12	24			Ex
5	14	1020	8	24	4500	9100	6100	10	2700	7644	1830	10	0.033	0.143	0.00	10	9	2	7	1	12	12	12	12	ifa
6	12	820	4	23	5000	9300			1800	7440			0.00	0.150				1	14		24	48			Ex
7	12	840	5	54	6400	16700	9000		1536	13360	3960		0.00	0.250	0.045	6	6	1	14	1	24	48	24	12	ifa
8	14	1150	3	46	6600	12800	5200	9	2376	10240	2184	10	0.00	0.200	0.050	8	9	1	14	0	12	48	12	10	ifa
9	16	1300	1	46	7000	12100	7000	10	1820	9196	2660		0.00	0.211	0.053	4	7	2	16	1	24	48	24	11	ifa
10	14	1090	4	27	6500	16100			1560	12558			0.00	0.385				1	11		12	48			Ex
11	14	1040	4	36	6100	9600	7100	10	1586	6720	1988	10	0.00	0.200	0.00	8	8	1	15	1	12	48	24	10	ifa
12	14	1130	2	27	5600	9000	7100	9	2128	6120	1988	8	0.00	0.235	0.00	8	6	1	16	1	24	48	12	9	ifa
13	12	1010	8	37	6700	13700	6100	10	1340	12330	2916	9	0.00	0.200	0.00	6	7	1	9	1	12	48	12	11	ifa
14	14	1120	8	37	5100	11600			1836	9976			0.055	0.372				1	14		12	24			E1
15	12	960	8	40	4700	13700	5100	5	1880	10960	2040	9	0.00	0.225	0.00	7	8	1	U	0	12	48	12	11	ifa
16	12	990	7	32	6100	5900			1452	5428			0.00	0.362				1	12		12	24			E1
17	14	1050	5	47	7600	10100	6200	6	2128	7676	3224		0.00	0.211	0.039	6	8	1	14	2	6	24	12	8	ifa
18	14	1120	4	60	5000	9100	5200	4	2100	7820	2704		0.048	0.163	0.077	7	8	1	21	1	12	24	12	9	ifa
19	14	1030	3	43	6500	13100	6200	8	2470	1970	3348		0.00	0.194	0.037	5	8	1	16	1	12	24	12	9	ifa
20	14	1140	4	39	5800	6900	5100	8	2088	5796	2142	10	0.00	0.171	0.048	5	8	1	20	1	12	24	12	10	ifa

*: Ateş süresi ** :Sepsise girme süresi *** :Nonmale dönüş süresi -Kfoal iyileşme süresi ++ : Prognoz

İbilo 6. Ateş Pozitif grupta laboratuvar değerleri.

No	Yaş (Haf)	Ağırlık (gr)	A.S* (g)	SOS" (saal)	Beyaz Küre Sayısı (mm ³)				Total Nötrofil Sayı (mm ³)				İ:TN				TG NDS	ESH (mm/saat)			CRP (mg/dl)			TtS* (fln)	Pr"
					Normal	1.gün	Son gün	NDS	Normal	1.gün	Son gün	NDS	Nor.	.gün	Son gün	NDS		Nor.	1.gün	Son	Nor.	1.g.	Son g		
1	1	1040	43	30	5800	981»	62«)	9	1740	4900	2480	9	0.00	0.154	0.10	8	9	1	9	3	12	24	12	9	ifa
2	16	1320	10	30	8200	13400			1476	12328			0.00	0.130			1	18		12	24			Ex	
3	16	1320	27	31	4100	12000	5200	3	1640	6000	1248	8	0.05	0.138	0.00	5	8	1	14	5	12	48	12	8	ifa
4	14	1160	8	31	6700	17000	6400	6	2680	12580	2560	8	0.00	0.125	0.10	8	7	1	16	3	12	24	12	8	ifa
5	12	880	13	40	5100	6000	8100	* 9	1530	4920	3240		0.00	0.244	0.00	8	8	2	11	3	6	24	12	9	ifa
6	12	830	10	22	5800	7400	6300	9	1972	5920	2396	10	0.06-	0.175	0.053	6	8	1	14	4	6	24	12	10	ifa
7	16	1360	12	20	5100	8100	8600		1428	5022	3956		0.00	0.233	0.087	10	9	1	28	1	12	48	24	11	ifa
8	14	1030	16	22	4400	7600			440	2280			0.00	0.467				2	18		12	24			Ex
9	14	1120	15	23	5000	5600			1800	4480			0.00	0.125				1	21		6	24			Ex
10	12	820	12	24	5400	12800	7200	10	1728	9440	2880		0.00	0.450	0.00	10	8	1	20	10	12	48	12	11	ifa
11	14	1100	9	46	5200	15200	6400	8	2184	13376	2098	8	0.00	0.318	0.00	5	7	1	14	4	6	24	12	8	ifa
12	12	810	6	40	4600	16400	9500		552	13120	2280	11	0.00	0.250	0.00	9	9	1	17	2	12	48	12	11	ifa
13	14	1240	10	35	7300	9800			2774	9016			0.00	0.348				1	17		12	24			Ex
14	14	1210	6	26	5600	8800	7400	9	2016	4928	2812		0.056	0.179	0.00	5	8	3	11	2	12	12	12	9	ifa
15	12	940	10	38	8000	10800	5800	6	2400	6696	2436	8	0.00	0.222	0.00	6	6	1	20	1	6	24	12	8	ifa
16	14	1010	15	51	6200	10600	5200	8	2480	7752	2496	9	0.00	0.211	0.00	6	8	1	14	2	12	12	12	9	ifa
17	14	1110	11	29	9500	15100	7200	10	3040	12600	3888		0.00	0.262	0.037	9	9	0	8	2	24	48	12	11	ifa
18	14	1240	10	29	9700	18500	7800	9	2716	16280	3432		0.00	0.295	0.00	7	8	1	21	3	12	48	12	9	ifa
19	14	1100	9	29	9600	21600	8900		2304	20736	3916		0.00	0.479	0.043	5	8	1	13	1	24	48	12	8	ifa
20	14	1020	11	32	4800	6400	4000	5	1344	5504	2542	8	0.00	0.279	0.00	4	7	1	15	1	12	24	12	9	ifa
21	14	1040	14	35	5000	10400	5400	7	1600	7280	2484	9	0.00	0.314	0.087	5	8	1	8	1	24	48	24	9	ifa

: Ateş süresi V :Sepsis girme süresi *** :Normal dönuş süresi ;Total iyileşme süresi ++ : Prognoz

Septik bulgular oluştuğunda BK, TN sayısı, İ: TN, ESH ve CRP değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark 'oktu (P>0.05), (Tablo2). Hayvanların tümünde periferik ;an yaymasında TG mevcut olup hiçbirinde trombositoleni tespit edilmedi.

Antibakteriyel tedaviyi takiben septik bulgular dü:eldiğinde (son gün) alınan test sonuçları Tablo 3'de rerilmiştir. Bu dönemde BK, TN sayısı İ.TN ve CRP leğerleri yönüyle gruplar arasında anlamlı fark bulunazken (P>0.05) APG'de ESH biraz daha yüksek idi PO.01).

Hematolojik değerlerin normale dönme süreleri rönüyle gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anamsız bulundu (P>0.05), (Tablo 4). APG'de BK sayısı 3(%17.6), TN sayısı 6(%35.3) denekte; ANG'de BK sayısı 3(%20.0), TN sayısı 7(%46.7) denekte normal sıırlara dönmedi (PP>0.05).

Total iyileşme süresi ise APG'de 8-11 gün 9.24±0.29), ANG'de 8-13 gün (10.07±0.41) olarak bulundu (P>0.05). APG'deki 21 denekten 4 tanesi (%19), <ANG'deki 20 denekten 5 tanesi (%25) antibakteriyel tedaviye cevap vermeyerek eksitus oldu. Mortalite oranarı yönüyle gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (P>0.05).

Ateş negatif ve pozitif grupların ayrıntılı laboratuvar aulguları sırasıyla Tablo 5 ve Tablo 6'da verildi.

Sepsis oluşturmak için kullandığımız E. Coli ATCC 25922'nin beta laktamaz aktivitesi negatifti ve tedavi sonrası hayvanlardan alınan kan kültürlerinin hiç birinde üreme olmadı.

Unatolian J Pediatr 1993, 2

TARTIŞMA

En eski ve en iyi bilinen semptom ofan ateş (17), ilk gözlemlenmesinden günümüze kadar yüzyıllar geçmesine rağmen halen klinik önemini korumaktadır. Başlangıçta organizma için zararlı olduğu düşüncesi ile düşürülmesi tercih edilen ateşin, immünoloji alanındaki gelişmelerden dolayı olumlu ve olumsuz etkilerinin detaylı olarak anlaşılması tedavisi konusunda farklı yorumlara sebep olmaktadır.

Pediyatrik yaş grubunda ateşin merkezi sinir sistemine etkisi ile febril konvülsiyon, ensefalopati, huzursuzluk, febril deliryum ve serebral hasar oluştuğu bilinmektedir (7). Ayrıca dehidratasyon, respiratuvar alkaloz, herpes virüs enfeksiyonunun aktivasyonu, kapak hastalığı olanlarda konjestif kalp yetmezliği, gebeliğin ilk trimesterinde fetal teratojenik etki ve akut nörolojik hastalığı olanlarda klinik tablonun ağırlaşması bilinen diğer olumsuz etkileridir (1,3,18).

Ateşin konağın nonspesif immünolojik direncini artıran (3,4,5,19) ve bakteri üreme hızını azaltan olumlu etkisi yanında primer hastalığın seyrinin ve tedaviye cevabın izlenmesinde yardımcı bir faktör olduğu da bilinmektedir (1,7,20).

Isı artışına bağlı antibakteriyel etkinliğin de arttığı in vitro çalışmalarda gösterilmiş (8,10,21), ancak bunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Isı artışının antibakteriyel aktivite üzerine etkisi ile ilgili in vitro çalışmalar bulunmasına rağmen in vivo çalışmalar sınırlıdır ve bunlar de antibiyotik farmakokinetiği üzerinde yoğunlaşmıştır (22-24).

Bizim sonuçlarımız genel olarak incelendiğinde sepsise girme süresinin ANG'de daha uzun olması ve son gün ESH'nin APG'de ANG'ye göre 1.8 mm/saat daha yüksek bulunması dışında gruplar arasında diğer parametreler yönüyle anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P<0.05$). ESH artışına fibrinojen, alfa1, alfa2 globulinler ve gamaglobulinler yol açmaktadır. Enfeksiyon hastalıklarında ESH'nı akut dönemde fibrinojen artışı, kronik dönemde gama globulin artışı etkilemektedir. Alfa1 ve alfa2 globulinler ise nefrotik sendrom gibi disproteinemilerdeki ESH artışından sorumludurlar (25). ESH artışının Immunglobulin yapımının artışı ile ilişkisi göz önüne alınarak, APG'de Immunglobulin sentezinin daha fazla olduğu düşünülebilir.

Mortalite oranları yönüyle gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı da dikkate alındığında antipretik sepsis seyir ve sonucunu etkilemediği görülmektedir. Çalışmamadaki sonuçlar literatür bilgileri ile beraber değerlendirildiğinde, *in vitro* çatişmalar ile desteklenmemesine rağmen bakteriyel enfeksiyon hastalıklarında görülebilen ateşin düşürülmesinin uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Schmitt BD. Fever in childhood. *Pediatrics.*, 1984; 74 (Suppl): 929-36.
- Uzel N Ateş. *Katkı* 1988; 9; 261-70.
- Rosenthal TC, Sflverstein DA. Fever. *Postgr Med* 1988; 83: 75-84.
- Drutz DJ, Mills J. Immunity and infection, in Sties DP, Stoltz JD, Wells JV (eds). *Basic and Clinical immunology*. 6th ed, Lebanon, Appleton and Lange, 1987; 167-85.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Fallynek C. Cytokines. In Stiles DP, Terr AI (eds). *Basic and Clinical immunology 7th ed*. Lebanon, Appieton and Lange, 1991; 78-101.
- Roberts KB. Fever and antipyresis. in Roberts KB ed. *Manual of Clinical Problems in Pediatrics*, 3rd ed. Boston, Little Brown and Co, 1990; 48-51,
- Speck IE. Fever and fever of unknown etiology. In Reese RE and Douglas G eds. *A practical Approach to infectious Diseases*, 1st ed. Boston, Little Brown and Co, 1983; 1-19.
- Mackowiak PA, Cason MM, Cohen RL, Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J intec Dis*, 1982; 145: 550-3.

- Bates DA, Mackiüop WJ. The relationship between membrane permeability to adriamycin and adriamycin cytotoxicity in cho ceis to elevated temperatures. *Cancer Lett*, 1987; 38: 129-35.
- Özgen Ü. Bakteriyel enfeksiyon hastalıklarında görülen ateşe yaklaşım, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Uzmanlık Tezi, Samsun 1992,
- Pericin C, Grieve AP. Seasonal variation of temperatures in rabbits. *Lab Animals* 1984; 18: 230-6.
- Lebas F, Coudert P, Rouvier R et al. The rabbit, *Fiusbandary, Health and Production*. Rome, FAO Animal production and health series 1986; 21: 149-75.
- Mc Carthy PL. Fever, in Rakel RE (ed). *Current Therapy* 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1988: 16-8.
- Sonnenwrith AC, Jarett L. Gradwohi's *Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, 8th ed, London; CV Mosby Co, 1980: 1,2,
- Nelson DA, Morris MN, Basic methodology. In Henry Jb (ed). *Clinical diagnosis and management*. 7th ed, Tokyo; WB Saunders Co. 1984: 562-79.
- Anhalt JP, Sabath LD, Barr AL. *Manual of Clinical Microbiology*. 3rd ed, Washington; American Society for Microbiology, 1980: 478-84.
- Atkins E. Fever: The old and the new, *J Infec Dis*, 1984; 149:339-48.
- Smith MSR, Edwards MJ, Upfoid JB. The effect of hyperthermia on the fetus. *Develop Med*, 1986; 28: 803-13.
- Kruse J. Fever in children. *AFP* 1988; 37:127-35.
- Kluger MJ. Fever. *Pediatrics* 1980; 68:720-24.
- Mackowiak PA, Ruderman AE, Martin RM et al. Effects of physiologic variations in temperature on the rate of antibiotic induced bacterial killing. *Am J Clin P* 1981; 78: 57-62.
- Haslberger AG, Ganzinger U. Reiter H et al. Alterations of pharmacokinetic properties of gentamicin, penicillin G and two cephalosporins in septicaemia rabbits. *J Antimicro*, 1987; 20: 273-82.
- Pennipton JE, Dale DC, Reynolds HY et al. Gentamicin sulfate pharmacokinetics: Lower levels of gentamicin in blood during fever. *J infec Dis* 1975; 132: 270-4.
- Ganzinger U, Haslberger A, Schiel H et al. Influence of endotoxin on the distribution of cephalosporins in rabbits. *J Antimicro* 1986; 17: 785-93.
- Bedel SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate from folklore to facts. *A J Med* 1985; 78:1001-9,