

İnfeksiyon

Tüm memeliler endotermiktir ve vücut merkez sıcaklığı bir derece farkla sabit tutulmaya çalışılır. Yüze sıcaklığı ise çevre şartları ile daha fazla değişkenlik gösterir. Ancak, soğuk kanlılar dahil hemen tüm vertebratlarda da çeşitli termoregulasyon mekanizmaları vardır. Örneğin, bakteriyel endotoksin verilen balıkların yüze sıcak sulara giderek ısılarını yükselttikleri, yine bakteriyel, pirojen toksinler veya endojen pirojen verilen kertenkelelerin kanları ısınır ve merkez ısıları yükselmeye kadar güneş altında kaldıkları bilinmektedir (1).

Vücut sıcaklığı, hipotalamusta bulunan termoregulator merkez tarafından kontrol edilir. Burada bulunan ısıya duyarlı nöronlar, bu bölgenin kan akımı ve deri ile kaslarda bulunan sıcak ve soğuk reseptörlerinden gelen uyanlar ile ısı yapımını artırıcı veya azaltıcı yönde harekete geçerler. Ön hipotalamusta, preoptik bölgede bulunan ısıya hassas nöronların stimülasyonu ile vücut sıcaklığını düşürme faaliyetleri başlar ve böylece deride vazodilatasyon, terleme, titreme ve kimyasal termogenezin inhibisyonu ortaya çıkar. Arka hipotalamusta, mamiller cisimcikler civarında ve dorsomedial bölgede bulunan soğuya hassas nöronların stimülasyonu ile de vücut sıcaklığını yükseltici faaliyetler olarak vazokonstriksiyon, piloereksiyon, titreme, sempatik tonusun artması ve tiroksin salgılanmasının artması meydana gelir. Bu merkez, ön hipotalamustan gelen sinyallerle inhibe olurken, deride bulunan ve sayıları sıcak reseptörlerine göre 10 kat daha fazla olan soğuk reseptörlerinden gelen sinyallerle aktive olur (2). Bunlardan başka, termoregulasyon

Ateş

*Fahri OVALI**

merkezinin günlük, sirkadien bir ritmi vardır ve tüm bu değişkenlerden bağımsız olarak çalışarak sabah ile akşam sıcaklıkları arasında 1 derece fark olacak şekilde ısı regülasyonu sağlanır, bu sirkadien ritim, ateş sırasında da devam eder (3). Ancak hayatın ilk 2 yılında bu farklılık anlamlı değildir (4).

Vücutta ısı yapımı şu yollarla olur:

1. Bazal metabolizma
2. Kas aktivitesi (kasılma ve titreme dahil) sonucu oluşan kimyasal reaksiyonlardan açığa çıkan ısı. Bu yolla ısı üretimi normalin 4-5 kadar artırılabilir.
3. Tiroksin etkisiyle meydana gelen metabolik aktivitedeki artış
4. Sempatik aktivasyon sonucu ortaya çıkan ısı.
5. Yükselen sıcaklığın hücredeki metabolik reaksiyonların hızını artırması sonucu oluşan ısı yapımındaki artış.

Vücuttan ısı kaybı da çeşitli yollardan olmaktadır:

1. Radyasyon: Isının infrared (kızılötesi) ışınları halinde çevreye yayılmasıdır. Total ısı kaybının %60'ı bu yolla olur.
2. Kondüksiyon: Isının vücuttan diğer bir yüzeye direkt taşınmasıdır. Total ısı kaybının %3'ü bu yolla olur. Su ile temasta kondüksiyonla ısı kaybı artar çünkü hem suyun spesifik ısısı havanın 1-2 bin kat daha fazla olduğundan daha fazla ısı absorblar, hem de kondüktivitesi daha fazladır.
3. Konveksiyon: Vücut çevresindeki havaya olan kayıptır. Normal şartlarda %15 kayıp bu yolla olur. Ancak hava akımı ve rüzgarlı ortamda bu

»İstanbul Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. A. B. D.

kayıp artar. Bu artış rüzgar hızının kare kökü ile orantılıdır.

4. Buharlaşma: İnsensibl (farkedilmeyen) su kaybıdır. Isı kaybının %22'sinde sorumludur. Çevre ısı, beden ısısından fazlaysa ısı kaybetmenin tek yolu buharlaşma kalır. Terleme, kolinerjik sistemle aktive olur. Ancak el ve ayaklarda adrenerjik reseptörler de vardır. Yine deri kan akımının artması, ısı üretimini artırır. Tam vazokonstriksiyon durumdan tam vazodilatasyon durumuna geçildiğinde ısı üretimini 8 kat arttırdığı hesaplanmıştır (2). Yine el, ayak ve kulaklardaki arteriovenöz anastomozlar yardımıyla deri kan akımı düzenlenir ve bu akım total kardiyak outputun %30 na kadar çıkabilir. Hipotalamustaki "termostat" ın ayar noktası normalde 36-37,8°C arasında sabit tutulur. Ateş, hipotalamik ayar noktasının değişmesi sonucu vücut sıcaklığının normalin üstüne çıkmasıdır. Hipertermi periferik ısı kaybettirici mekanizmaların ilaçlarla veya hastalık sonucu bozulması veya çevresel veya metabolik ısı artışının çok fazla olması sonucu vücut sıcaklığının ayar noktası üzerine çıkmasıdır. Ateş, hipertermi değildir; ateş, hipotalamik ayar noktasındaki değişiklik sonucu olur. Demek ki ateşin meydana çıkması için 2 şart gereklidir:

1. Termostat yüksek bir ayar noktasına ulaşmalı,

2. Isı yapım ve kaybım düzenleyen periferik mekanizmalar sağlam olmalıdır. Aynı şekilde merkezi sinir sistemi de normal çalışmalıdır. Örneğin nöral transmisyonu etkileyen psikotropik ilaçlar termoregulasyonu bozarak ateşi bastırabilir veya artırabilir. Hiperpireksi, çok yüksek (41,5°C nin üstü) ateş anlamında kullanılır ve bazı infeksiyonlar, merkezi sinir sistemi kanaması ve bazı intrakranial olaylarla çeşitli ilaçların alınmasından soma ortaya çıkabilir Malign hipertermi ise periferik hücrelerde kontrolsüz biçimde ısı yapımının artması demektir ve duyarlı kişilerde bazı anestezi maddelerinin verilmesi ile ortaya çıkabilir (5).

Hipotalamik ayar noktasının yükselmesi sonucu ilk anda dolaşan kanın sıcaklığı, bu noktanın altındadır. Dolayısıyla vücutta ısı yapımını artıran olaylar gelişir: Titreme, üşüme hissi, periferik vazokonstriksiyon olur. Sıcaklık ayar noktasına ulaştıktan soma ise kişi sıcaklık ve soğukluk hissetmez. Ayar noktasının düşmesi sırasında ise ilk anda kan sıcaklığı daha yüksek olduğu için ısıyı

azaltıcı olaylar gelişir ve böylece kişide terleme ve flushing ortaya çıkar. Bu durum, halk tarafından da bilinmekte ve ateşü kişinin terlemesiyle ateşinin düşeceği varsayılarak hastalar terletilmeye çalışılmaktadır:

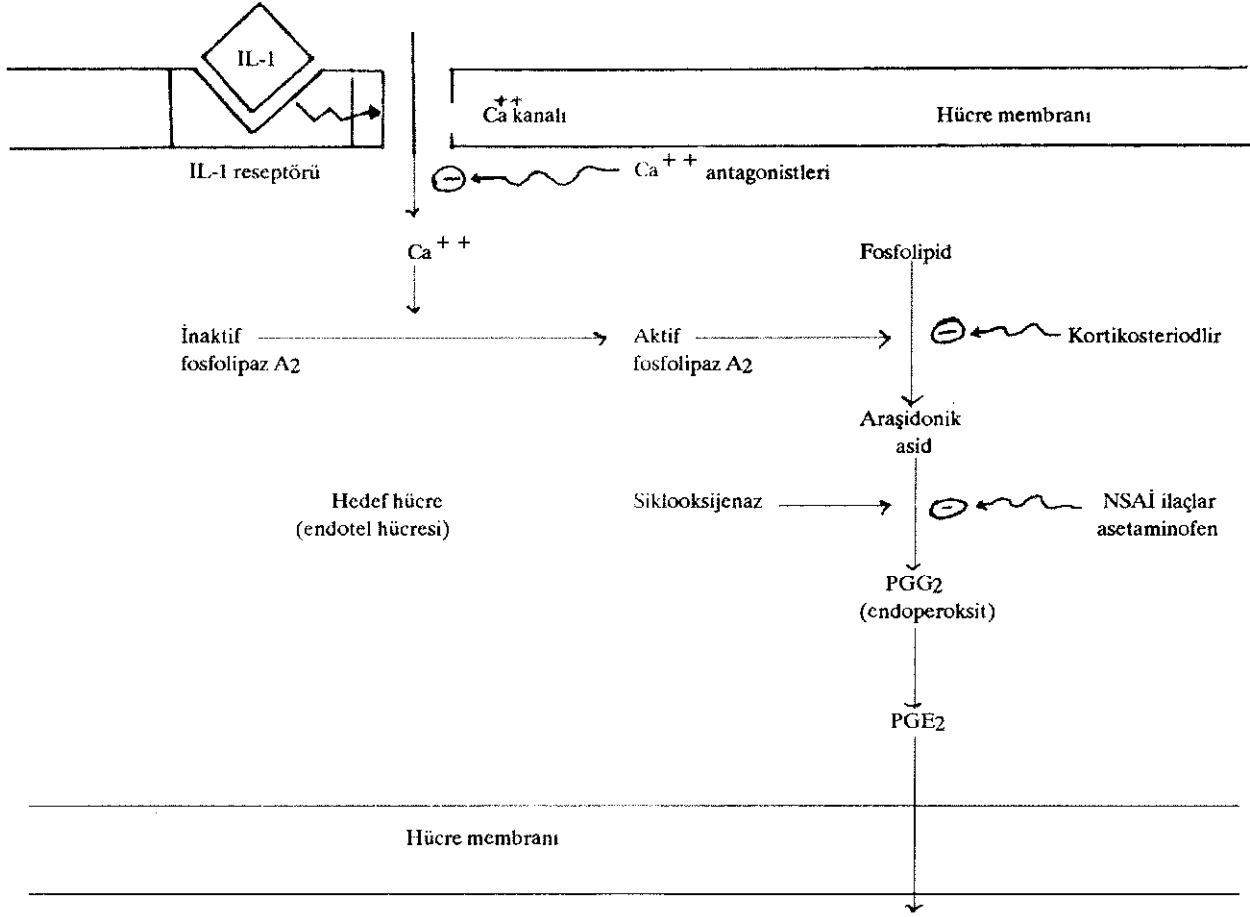
Vücut sıcaklığını ölçmek için termometreyi ilk kullanan kişi, Alman doktor VVenderlich'tir. 25000 hasta üzerinde yaptığı gözlemlere dayanak termometrenin önemi vurgulayan yazısı 1968 de yayınlamıştır. Wenderlich, yaklaşık 32 cm boyundaki termometresini 20 dakika koltuk altında tutarak vücut sıcaklığını ölçüyordu (6).

ATEŞİN ÖNEMİ

Ateş, infeksiyon demek değildir ancak infeksiyon hastalıklarının büyük bir çoğunluğu ateşle seyredir. Bununla birlikte ateş, hastalık varlığına dikkat çeken fakat hastalığın etyoloji ve patogenezini tanımlamada nonspesifik olan bir bulgudur (4). Fakat infeksiyonlarda ateşin rolünün ne olduğu henüz tam belli değildir. Sürüngenlerde yapılan deneylerde ateşin vücut direncini artırdığı gösterilmiştir (7). Yine, örneğin T. pallidum'un 35°C den yüksek sıcaklarda yaşayamadığı, bu yüzden yüzeyle yerleştiği öne sürülmektedir. 39°C de inkübe edilen lökositlerin 37°C dekilerden daha fazla ümidin uptake yapması ve 38-40°C arasında maksimum fagositoz göstermesi, hidrojen peroksid, superoksit anyonu ve lizozim gibi antibakteriyel maddelerin yapımında gözlenen artış (8), yine sıcaklık arttıkça bakterilerin siderofor üretiminde gözlenen düşüş (9,10) ateşin infeksiyonların kontrol altına alınmasında önemli bir yeri olabileceğini düşündürmektedir. Ateşin antibiyotiklerin etkinliğini artırdığı da gösterilmiştir (11).

ATEŞİN PATOGENEZİ

Ateşe yol açan maddelere pirojen denir. Yunanca "pyr", ateş, alev anlamına gelmektedir. Pirojenler genelde eksojen ve endojen olmak üzere ikiye ayrılırlar. Eksojen pirojenler çeşitli mikroplar, toksinler, bakteri ürünleri veya çeşitli iltihabi maddeler olabilir. Ancak yapıları ve kaynakları ne olursa olsun hepsi de konağın hücrelerine (yani makrofajları) stimule ederek endojen pirojen yapımına yol açarlar. Yalnızca endotoksinlerin direkt hipotalmik vardır (1). Endojen pirojen yapımına yolaçan endojen maddeler ise antijen-an-



Şekil-1: Hipotalamusta IL-1 e bağlı prostaglandin sentezi. Çeşitli ilaçların ateşi önlemedeki etki mekanizmaları da gösterilmiştir.

tikor kompleksleri, bazı androjen metabolitleri, inflamatuvar safra asitleri, kompleman parçaları ve bazı lenfosit ürünleridir.

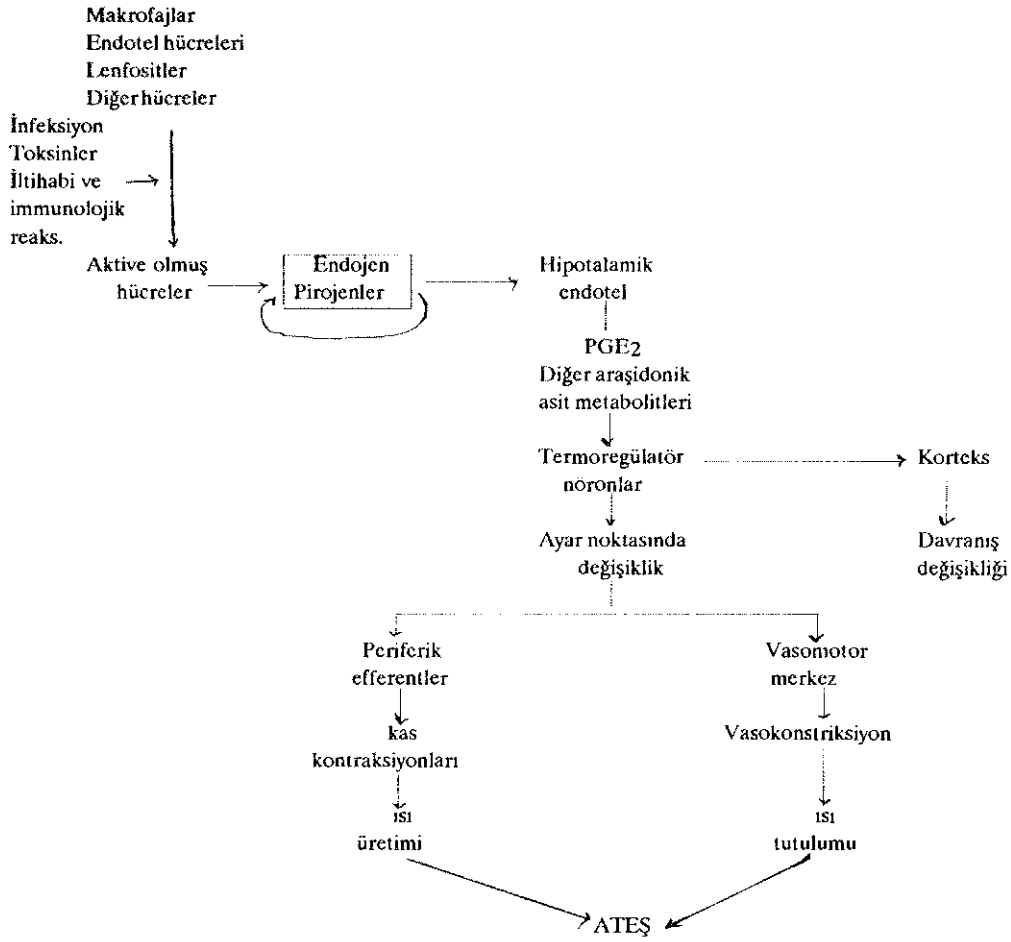
Endojen pirojenin hipotalamusa ulaşım hedef hücrenin yüzey reseptörleriyle bağlanmasıyla kalsiyum kanalları aktive olur ve hücre içine Ca⁺⁺ girer. İntrasellüler Ca⁺⁺ artışı prostaglandin yapımını uyarır ve sonunda prostaglandin E2 başta olmak üzere çeşitli araşidonik asit metabolitleri (prostasiklinler, tromboksan ve diğer prostaglandinler) artar (12). Kalsiyum kanal blokerlerinin IL-1 e bağlı ateşi düşürdüğü gösterilmiştir (13). Aspirin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve diğer antipiretiklerin ateş düşürücü etkileri ise beyin siklooksijenazını bloke etmelerine bağlıdır. Protein sentez inhibitörleri de prostaglandin sentezinde rol alan enzimlerin sentezini bloke ederek ateş düşürücü etki yapabilirler (1).

Hipotalamusta, prostaglandinlerin yapım yeri olarak en çok üzerinde durulan yer, endotel hücrelerdir. Endotel hücrelerinde yapılan prostal-

gandinlerin, nörotransmitter benzeri bir maddenin yapımını uyardıkları, bu maddenin de ayar noktasını değiştirdiği sanılmaktadır. Diğer yandan PGE₂ nin, yine nörotransmitter özelliğe sahip cAMP yapımını artırması da cAMP nin ateş patogeneziinde rolü olduğunu düşündürmüştür (1,9). Bu çalışmalardan çıkan sonuç, endojen pirojenin kan-beyin bariyerini direkt olarak geçmediği, ancak endotelde kısa ömürlü intermediyer madde yapımını artırarak etkili olduğudur (Şekil 1 ve 2).

Endojen Pirojenler: Halen, endojen pirojen olarak tanımlanan en az 3 madde bilinmektedir: İnterlökin-1, tümör nekroz faktörü ve interferon.

İnterlökin-1 (IL-1): Uzun yıllardan beri endojen pirojen olarak tanımlanan maddenin bugün IL-1 olduğu anlaşılmıştır. Bunun da IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki ayrı ancak benzer moleküler formu olduğu bulunmuştur. IL-1 in genel özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.



Şekil-2: Ateşin patogenezi.

Tablo -1

Yapım yeri:	Monosit ve makrofajlar, dendritik hücreler, natural killer hücreler, B ve T lenfositleri, endotel hücreleri, epitel hücreleri, fibroblastlar, astrositler, ke-tositler
Etkileri	T ve B hücre aktivatörü, hemapoetik büyüme fak-törlerinin kofaktörü, ateş, uyku, ACT'H salımmı, nötrofil ve diğer akut faz cevaplan, lenfokin, kol-lagen ve kollagenaz sentezinde artış, natriüresis (20) endotel ve makrofaj stimülasyonu, iltihap, ka-tabolizma ve infeksiyona karşı nonspesifik direnç gelişiminde rol alır (14,15)
Sinonimleri:	Endojen pirojen, Lenfosit Aktivatör Faktör (LAF) Lökosit Endojen Mediatörü (LEM), Katabolin, Mononükleer Hücre Faktörü (MCF).

Ateş reaksiyonu, nadiren izole bir olaydır. Ateşle birlikte genellikle hematolojik ve metabolik değişiklikler de olur ve tüm bu değişikliklere akut faz cevabı adı verilir. Kanda dolaşan total ve genç

nötrofil sayıları artarken, hepatik akut fa proteinleri adı verilen antiproteazlar, haptoglobin, birçok kompleman komponenti, fibrinojen, seruloplasmin, ferritin ile C-reaktif protein ve serum amiloid-A protein sentezleri de artar ve tüm bunlar, negatif azot bilançosuna rağmen yapılabilir. Bu proteinler, patojenlerin ve toksinlerin sınırlandırılmasında ve mikrobik proteaz ve oksijen metabolitlerinin inaktivasyonunda görev alır. IL-1 in yaptığı lenfositaktivasyonu ile ummunoglobulin sentezinde genel bir artış ve poliklonal B hücresi aktivasyonu da olur. Bu yüzden IL-1 bir interlökinin de ötesinde, hemen hemen tüm hücre ve dokuları etkileyen çok fonksiyonlu bir moleküldür.

Tümör Nekroz Faktörü (TNF): Makrofajlar-da yapılan ve bazı tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olan TNF aynı zamanda septik şok, toksik şok gibi birçok olayın da mediatörüdür. Çeşitli

Tablo - 2

Yapım yeri	Makrofajlar, monositler, T lenfositler
Etkileri	Bazı tümör hücrelerine direkt toksik etki, Ateş, uyku ve diğer akut faz cevapları, lenfokin, kollajen kollajenaz sentezi stimülasyonu, endotel ve makrofaj hücreleri aktivasyonunda rol alır, Prokoagulan aktiviteyi ve trombosit aktive edici faktör salınımını artırır. İltihap, katabolizma, septik şok, toksik şok mediatörüdür (1,14,16,17).
Sinonim	Kaşektin

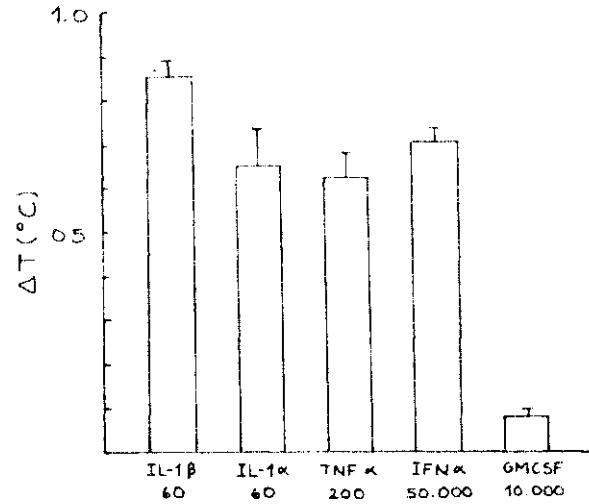
uyanlar sonucu kanda konsantrasyonu artan TNF, hem direkt hipotalamik etkisiyle PGE2 sentezini uyurarak, hem de IL-1 sentezini artırarak ateş patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. TNF nin genel özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Yapılan deneylerde, endotoksin verilmesinden sonra TNF nin kanda hızla arttığı, buna paralel olarak ateşin de hızla yükseldiği, benzer şekilde kan ACTH düzeyinin de yükseldiği, buna karşılık IL-1 ve interferon düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir (18). Yani endotoksinlere bağlı ateşin ilk faz mediatörü TNF'dir.

İnterferonlar (IFN): Başlangıçta antiviral maddeler olarak bilinen interferonların insanlara uygulanması sırasında ateş reaksiyonlarının görülmesi, başka biyolojik aktiviteleri olabileceğini düşündürmüştür. Rekombinan IFNla ile yapılan deneyler sonucunda bu maddenin de IL-1 ve TNF gibi beyin prostaglandin sentezini artırarak endojen pirojen görevi yaptığı gösterilmiştir. IFN (3nin daha az pirojen olduğu, IFN nin ise yine pirojen olduğu bulunmuştur (1). Ancak IFN direkt prostaglandin sentezini etkilememekte, ancak endotosine bağlı IL-1 yapımını artırmaktadır. Fakat IFN nin in vivo olarak TNF ve IL-1 üretimini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Çünkü IFN larm türe spesifik oluşu, hayvan modelleriyle çalışmayı zorlaştırmaktadır.

Diğer Endojen Pirojenler IL-1: Direkt hipotalamik etkisi yoktur. Ancak in vivo olarak TNF ve IFN yapımını artırmaktadır. Yüksek dozlarda IL-1 aktivasyonu da yapabilmektedir.

Granulosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (MCSF): Yüksek dozlarda IL-1 aktivasyonu yapabilmektedir.



Şekil-3: Çeşitli rekombinan proteinlerinin tavşanlara IV' enjeksiyonundan sonra ölçülen rektal derecelerdeki değişimi (Dozlar, ng/kg olarak verilmiştir) (1).

Tüm endojen pirojenlerin karşılaştırmalı etkileri Şekil 3'de görülmektedir.

Endojen pirojenler, tek tek etkilerinin yanında, birbirlerinin yapımını artırarak ateşin sürekli veya bifazik olmasına sağlamaktadırlar. Rekombinan TNF hem in vivo hem de in vitro olarak *IL-1 yapımını uyarırken IL-1 yine IL-1 yapımını ve in vivo olarak da TNF yapımını artırabilmektedir (1).

Diğer yandan endojen pirojenlerin endojen pirojenleri uyarması vücut tarafından kontrol edilmektedir. Yapılan bir deneyde IL-1 in IL-1 i uyarması sırasında ortaya çıkan PGE2 nin negatif feedback ile daha fazla sentezi önlediği gösterilmiştir. cAMP de IL-1 sentezini önlemekte fakat transkripsiyonuna engel olmamaktadır, ayrıca IL-1 aktivitesini engelleyen proteinler de bulunmuştur. Ateşli hastaların idrarında IL-1 e bağlı PGE2 sentezini önleyen bir protein gösterilmiştir. Uromodulin adı verilen ve Tamm-Horsfall glikoproteini ile aynı madde olduğu yakın zamanlarda gösterilmiş olan bu madde IL-1a , IL-1B ve TNF için spesifik bir ligand kabul edilmekte ve bu lenfokinlerin serum düzeylerinin regülasyonunda rol oynamaktadır.

Böylece böbreğin de major bir immunoregülatör organ olduğu ortaya çıkmaktadır (19). Bunların dışında, ateş reaksiyonu sırasında nöral dokulardaki arginin-vasopressin, adrenokortikotrop hormon, alfa melanosit stimulan hormon ve kortikotropin releasing faktör konsantrasyonları değişerek hipotalamik termostatdaki nöronların deşarj hızını etkileyebilirler (1). Örneğin IL-1 in hipotalamusda Kortikotropin Releasing faktör (CRF) ve hipofizde de ACTH salgısını artırdığı, böylece vücutta artan kortizol ve kortikosteronun IL-1 in daha fazla artmasını önlediği gösterilmiştir (21). Diğer yandan, dalakta antijenlerle duyarlaşan lenfositler mononükleer hücrelerde yapılan endojen pirojen miktarını azaltmaktadır. Ancak bu durum spesifik olup endotoksine bağlı endojen pirojen yapımını etkilememektedir. Antipiretik kullanımıyla ortadan kalkacaktır denebilir. Ancak bu durumun klinik açıdan önemi henüz belli değildir.

SONUÇ

Ateş, önemli bir hastalık belirtisidir ve balıklardan insanlara kadar birçok yaratıkta vücut sıcaklığını düzenleyici çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Dışarıdan gelen uyarılara karşı çeşitli mediatör moleküllerin oluşması, böyle önemli bir düzenlemenin tek bir moleküle bağımlı hale gelmemesi içindir denebilir. Ateşin vücutta belirli bir bedeli vardır. Örneğin metabolizma azalır, oksijen ve kalori ihtiyacı artar ve nörolojik dokulara potansiyel zararı bilinmektedir. Ancak artan vücut sıcaklığı, iltihabi reaksiyonları ve immun sistem fonksiyonlarını hızlandırmakta, tümör hücreleri ve mikropların üremesini yavaşlatmaktadır. Bu konuda daha başka moleküllerin bulunması veya endojen pirojenlerin daha değişik fonksiyonlarının ortaya konması kompleks bir sistemi anlamamıza yardım edecektir.

KAYNAKLAR

- Dinarelo CA, Cannon JG. Neq concepts on the pathogenesis of Fever. *Rev Inf Dis* 1988 (10) 1:168-189.
- Guyton A. *Textbook of Physiology*. 1981 895-7 Q.P. Saunders Company.
- Dinarelo CA, Wolff Sm. Pathogenesis of fever in man. *N Engl J Med* 1978,298:607-12.
- Uzel N. Ateş. *Katkt Pediatri Dergisi* 1988;9 (3) 261-70.
- Guze BH, Baxter LR Jr. Current Concepts: Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985,313:163-6.
- Atkins E.. Fever: The old and the new. *J Infect Dis* 1984 149 (3):339-48.
- Weinstein L, Swartz MN. Host Responses to Infections in Sodeman WA, Sodeman T M. *Pathologic Physiology*. 1981 545-9, W. B. Saunders Company.
- Rosenthal TC, Silverstein DA. Fever. *Postger Med* 1988, 83 (8):75-84.
- Drutz Jd, Mills J. *Immunity and Infection in Stites D, Stabo JD, Wells JV. Basic and Clinical Immunology* 1987 167-185 Appleton and Lange.
- Garibaldi JA. Influence of temperature on the biosynthesis of iron transport compounds by *Salmonella thyphimurium*. *J Bacteriol* 1972,110 (1) 262-5.
- Schmidt B. Fever in Childhood. *Pediatrics* 1984, 74 (Supp.) 929-36.
- Stitt JT. Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med* 1986,59 (2): 137-49.
- Stitt JT, Shimoda SG. The site of action of verapamil inhibition of the febrile responses of rats to endogenous pyrogen (EP). *Fed Proc* 1985, 44:438.
- Dinarelo CA, Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med* 1987,317 (15):940-5.
- O'Garra A. The pleiotropic effects of B cell factors. *Immun Today* 1988, (2) Table
- Cerami A, Beutler B. The role of cachectin/TNF in endotoxic shock and cachexia. *Immun Today* 1988, (9):1 28-30.
- Beutler B, Cerami A. Cachectin More than a Tumor Necrosis Factor. *N Engl J Med* 1987,316 (7): 379-84.
- Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Reuhaug A et al. Detection of Circulating Tumor Necrosis Factor after Endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988, 318:1481-86.
- Hession C, Decker JM, Sherblom AP, Kumar S et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall Glycoprotein): A renal ligand for lymphokines. *Science* 1987,237:1479-84.
- Beasley D, Dinarelo CA, Canner JG. IL-1 induces natriuresis in conscious rats: Role of renal prostaglandin. *Kidney Intern* 1988, (33):1059-65.
- Lumpkin MD. The regulation of ACTH secretion by IL-1. *Science* 1987,238:452-4.