

Panel 13 sunuları

ATEŞLİ ÇOCUK: DEĞERLENDİRME VE YÖNETİM

Yöneten: **Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU**

- Çocukta ateş etiyopatogenezi
Müjgan SIDAL
- Ateşli çocukta antibiyotik? Ne zaman ?
Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU
- Çocukta ateşin tedavisi
Emre ALHAN, Derya ALABAZ

ÇOCUKTA ATEŞ ETİYOPATOGENEZİ

Müjgan SIDAL

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

Son yıllarda ateş patogenezinde çok sayıda mediatörden bahsedilmektedir. Ateşin doku hasarı ve infeksiyonlara cevaben salınan endojen pirojenler tarafından oluşturulduğu ve regüle edildiği bilinmektedir. Bunlar pirojenik sitokinler, interlokin-1β (IL-1β), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6) direkt olarak hipotalamusu uyarak ateş cevabı oluştururlar.

Anahtar sözcükler: ateş, ateş patogenezi, eksojen pirojenler, endojen pirojenler

SUMMARY

Etiopathogenesis of Fever in Childhood

Many of the mediators underlying pyrexia have been described in recent years. The critical “endogenous pyrogens” involved in producing a highly regulated inflammatory response to tissue injury and infection are polypeptide cytokines. Pyrogenic cytokines, such as interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor (TNF), and interleukin-6 (IL-6), are those that act directly on the hypothalamus to effect a fever response.

Key words: endogenous pyrogenous, exogenous pyrogens, fever, pathogenesis of fever

Ateş, infeksiyonlar veya aseptik stimuluslarla tetiklenen kompleks fizyolojik bir cevaptır. Beyindeki bazı bölgelerde prostoglandin E2 (PGE2) konsantrasyonunun yükselmesi vücut sıcaklığını yükseltir. Bu yükselme hipotalamustaki termoregulasyonu kontrol eden nöronların ısı eşiklerinin yükselmesi ile olur.

Normal termoregulasyon

Normal vücut sıcaklığı sirkadyen bir ritim içindedir. Sabahları 36.4°C, akşama doğru ise 36.9°C'dir. Termoregulasyonun kalbi iç içe geçmiş nöral bir ağdır. Bu ağda hipotalamus, limbik sistem, alt beyin, retiküler formasyon, medulla spinalis ve sempatik ganglionlar yer alır. Termoregulasyonda orkestra şefi hipotalamusun preoptik bölgesindeki ön hipofizin preoptik nukleusları (POAH) ve septumdur. Vücut sıcaklığını sabit düzeyde tutulmasında endojen antipiretik sistemdeki nöral ve hümorale orijinli nöroaktif substanslar rol oynar. Bunlar glukokortikoidler, melanokortinler, vasopresinlerdir. Beyindeki reseptörlere etki ederek ateşi düşürürler, etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Endojen antipiretik sistemin farmakolojik olarak blokajı ateşi yükseltir, bu sistem ateşin normal fizyolojik gidişini düzenler.

Bu termonöral setpoint ısıya duyarlı nöronların dengeli modülasyonu ile vücut ısını sabit tutar. Bu nöronlar vücudun merkezinden ve periferiden (deri) gelen afferent mesajlarla integre olan ve ısı üretimini kontrol eden çeşitli fiziksel

cevaplara neden olur.

Hipotalamik ayar noktası (termostat) yükseldikten sonra vücut sıcaklığındaki düzenli yükseliş ateş olarak tanımlanır.

Hipotalamus etkilendikten sonra fizyolojik ve davranışsal değişiklikler meydana gelir. Erken davranış değişikliği ateşten önce üşime hissi, kalın giyinmek vs. fizyolojik değişiklikler kutanoz vasokonstriksiyon, titreme veya titremeden termogenesis (tiroid hormonlar, glukokortikoid ve katekolaminlerin salınımında artış)'dır. Ateş ayar (noktasının) yüksek düzeye eriştiği dönemde yükselen veya düşen iç vücut ısı termoregülatuar sistemi uyarır.

Ateş patogenezi

Geçtiğimiz yıllarda ateşe neden olan çok sayıda mediatör tanımlanmıştır. Bunlar endojen ve eksojen pirojenlerdir. Endojen pirojenler doku hasarı sonucu ortaya çıkar. Direkt olarak hipotalamusa etki ederek ateşe neden olurlar.

Eksojen pirojenler, bakterilerin yüzeyindeki polipeptit sitokinlerdir ve bunlar pirojenik sitokinleri stimule ederler.

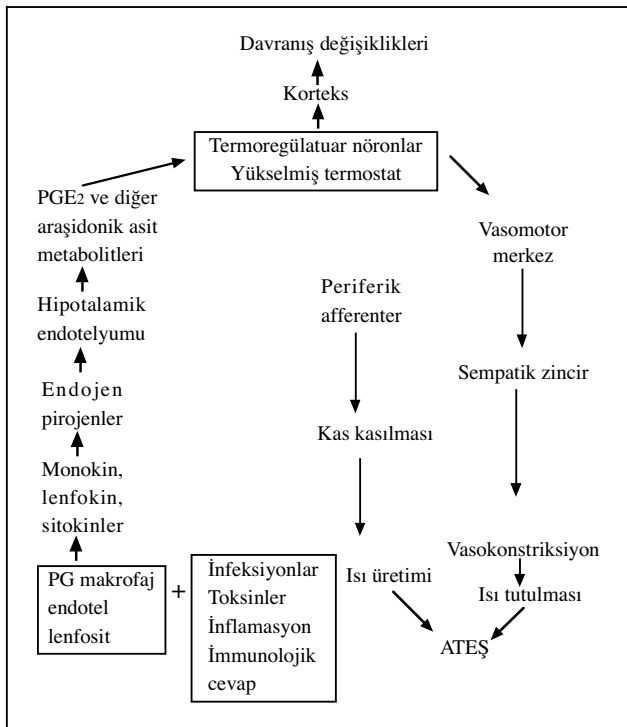
Gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki lipopolisakaritler yani endotoksinler aynı yol ile hipotalamusu uyarırlar. Bu sinyaller diğer mediatörlerin salınımına neden olur.

Monositlerden salınan sitokin ateş patogenezinde en önemli rolü oynar. Ateşin yükselmesinde etkili sitokinler, interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekrozis faktörleridir (TNF):

Pirojenik sitokinler

İnterlökin-1β (IL-1β)
Tümör nekrozis faktör (TNF)
İnterlökin-6 (IL-6)

Bu sitokinlerin birbiriyle etkileşimleri çok kompleksdir, her biri kendi başına ateşi yükseltebilir veya düşürebilir. Bu sitokinlerin her biri ön hipotalamusun preoptik bölgesine yakın bölgedeki spesifik reseptörlerine bağlanırlar. Bu bölgedeki sitokin reseptörleri fosfolipas A2'yi aktive eder, bu etkileşim siklo-oksijenaz yolunun bir substratı olan plasma membran arasıidonic asidin salınımı ile sonuçlanır. Bazı sitokinler siklo-oksijenazda direkt olarak artışa neden olarak prostoglandin E2'nin serbest kalmasını sağlarlar. Bu küçük lipid mediator kan-beyin bariyerini geçerek ısıya duyarlı preoptik nöronları aktive ederek ısı kaybında azalmaya, dolayısıyla ısı artışına sebep olur (Şekil).



Şekil: Ateş patogenezi (Rev Infect Dis 1998;10:183).

Bunlardan en önemlisi febril cevabın öncüsü preoptik bölgedeki prostoglandin E2 (PGE2)'dir.

PGE2 hücre membrandan salınan arasıidonic asitler sentez edilir. Daha sonra arasıidonic asit siklo-oksijenaz enzime COX1 ve COX2 olarak metabolize edilir.

İnfeksiyondan sonra ateş nasıl oluşur? Mikroorganizmanın dokulara invazyonu, inflamatuvar bir cevap doğurur ve sonuçta lokal vasküler endotel hücreleri ve lökositlerle aktive olur. Lökositlerin inflame dokuya invazyonu endotel hücreleri ile

sitokinlerin (kemokin ve adezyon molekülleri) çok kademeli interaksyonu ile olur. Aktive edilmiş lökositlerden pirojenik sitokinler interlökin 1β (IL-1β), tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin – 6 (IL-6) serbest kalır. Bu endojen pirojenlerin vasküler endotel stimülasyonu sonucu salınan PGE2'nin MSS içine girişi hematojen yol ile olur. Periferik inflamatuvar cevap sinirler boyunca olur. Ön hipofiz preoptik bölgesindeki (POAH) nöronlara uygun spesifik E-prostanoid reseptörler PGE2 uyarısından sonra febril cevabını ayarlar. PGE2 bu nöronların ısı düzeyini değiştirir, sonuçta termoregülatuar ayar noktası yükselir. Ateşin infeksiyona periferik ve sistemik inflamatuvar cevabı lökosit fonksiyonlarını güçlendirdiği ve inflamatuvar sitokinleri açığa çıkardığı gösterilmiştir. Ateş immün cevap tarafından regüle edilir. İnflamatuvar stimulus endojen antipiretiklerin salınımı provoke eden propiretik mesajları doğurur. Arginin vasopressin (AVP), α melanosit stimule eden hormon ve glukokortikoidler hem santral hem de periferik yoldan ateşin yükselmesine engel olurlar.

Vücut sıcaklığı soğuk çevrede vücut termostatının kendini daha yüksek dereceye resetlemesi ile normal düzeye ayarlanır. Ateşin infeksiyonla, bağdokusu hastalığı veya malignensi ile birlikte olmasına bağlı olmaksızın termostat endojen pirojenlere cevabı resetler. Bu endojen pirojenler sitokinler interlökin IL-1β, IL6, (TNF-α) tümör nekrozis faktör, interferon (IFN-β) (IFN-γ) lökositleri ve lipid yapan mediatörleri uyarır. Bilinen en fazla çalışılmış lipid mediatör prostoglandin E2'dir. Endojen pirojen moleküllerin çoğu kan-beyin bariyerini geçebilmek için çok büyüktürler. Ventrikül civarındaki organlar ve hipotalamusun ön tarafındaki bölgede kan-beyin bariyeri yoktur. Dolayısıyla faktörler nöronal kontakt ile kapillerden içeri girebilir ve ısıya duyarlı nöronları aktive ederek ısı kaybında azalmaya neden olur. Mikroplar, mikropların toksinleri ve diğer eksojen pirojenler, makrofajları ve diğer endojen pirojen yapan hücreleri stimule ederek ateşi oluştururlar.

Bazı substratlar vücutta yapılır, pirojen değildirler, ancak endojen pirojenleri uyarabilirler.

Vücutta yapılan endojen pirojenler:

- Antijen – antikor kompleksleri
- Kompleman ve kompleman komponentleri
- Lenfosit ürünleri
- Safra asitleri
- Androjenik steroid metabolitleri.

Prostoglandin E2'nin rolü

PGE2 hücre membranındaki arasıidonic asitten sentez edilir ve iki izoform enzime metabolize edilir. COX-1 ve COX-2. COX-1 prostanoidleri oluşturarak hemeostası destekler. COX-2 ise pirojenik sitokinler, IL-1β, TNF ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçleri indükler. COX-2 ateş sırasında PGE2 salınımının anahtarıdır.

İnsanda vücut ısısı yüksekliği artmış inflamatuvar cevap ile beraberdir.

Ateş bir adaptasyon cevabıdır ve seçilmiş durumlarda tedavi edilmelidir. Ateşle birlikte oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi ve kardiyak output artar. Böylece ateş kalp hastalarında

ve kronik anemilerde (orak hücreli anemi) kalp yetersizliğini, kronik akciğer hastalıklarında akciğer yetersizliğini, diabetes mellitusta veya doğumsal metabolizma hastalıklarında metabolik düzensizlikleri alevlendirebilir.

Ateşin zararlı etkileri

- Oksijen tüketimi 1°C için % 10 artar, bu da kardio-respiratuar rezervi sınırlı olan hastalarda tolere edilemez.
- Serebrovasküler bir kaza veya kafa travması geçirenlerde hafif ısı yükselmesi bile kötü sonuçlanır, bazen fatal olabilir.
- Febril konvulsiyona yol açabilir.

Ateşin yararlı etkileri

- Antikor yapımını, T-hücre aktivasyonunu, sitokin yapımını ve makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını güçlendirir. Bazı patojenler örn. *Streptococcus pneumoniae*'nin çoğalması yüksek ısıda inhibe edilir.
- Yüksek ateşte infeksiyonlara direnç artar.

Ateşin etiyolojik sınıflaması

I. İnfeksiyonlar:

- A. Solunum sistemi (sinüzit, tonsillit, otit, pnömoni, tüberküloz)
- B. Üriner sistem
- C. Döküntülü hastalıklar
- D. Enterik infeksiyonlar
- E. Merkezi sinir sistemi infeksiyonları (menenjit, ensefalit, poliomyelit)
- F. Karaciğer ve safra yolları hastalıkları
- G. Sistemik infeksiyonlar (Ebstein-Barr, CMV...., toksoplazmoz, sıtma)
- H. Abse ve lokalize infeksiyonlar (karaciğer, beyin, pelvik, retrofangeal, osteomyelit...)

II. Kollajen – vasküler hastalıklar

- A. Romatizmal ateş
- B. Periarteritis nodosa
- C. Sistemik lupus eritematosus
- D. JRA

III. Neoplastik hastalıklar

- A. Lösemi
- B. Hodgkin hastalığı
- C. Ewing sarkoma

D. Nöroblastom (kemik metastazı olan)

IV. Dehidratasyon

V. İlaçlar, aşılama

- A. Atropin
- B. Salisilat zehirlenmesi
- C. Aşı reaksiyonu

VI. Nörolojik bozukluklar

VII. Kan hastalıkları

VIII. Yüksek çevre ısı

IX. Diğer nedenler

- A. Kawasaki hastalığı
- B. Ailevi akdeniz ateşi
- C. İnflamatuar barsak hastalıkları
- D. Ektodermal displazi (anhidrotik tip)

X. Nedeni belli olmayan ateş:

38.3°C ve üzerinde iki haftadan uzun devam eden ateş.

KAYNAKLAR

1. Aronoff D, Neilson E: Antipyretics: Mechanism of action and clinical use in fever suppression, Am J Med 2001;111(4):304-15.
2. Blatteis C, Sehic E: Cytokines and fever, Ann New York Acad Sci 1998; 840:608-18.
3. Green M: Fever, "Pediatric Diagnosis. Interpretation of Symptoms and Signs in Children and Adolescents, 6th ed., Part 2, Chapter 19" kitabında s. 202-11, Saunders Company, London (1998).
4. Mark P: Fever in the ICU, Chest 2000;117:855-69.
5. Roth J, Sanza GEP: Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation, Braz J Med Biol Res 2001;34 (3):301-14.
6. Powell KR: Fever, "Behrman R, Kliegman R, Jenson H (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed." kitabında s. 736-8, Saunders Company, London (2000).
7. Tatro JB: Endogenous antipyretics, Clin Infect Dis 2000;31:5190-201.
8. Zeisberger E, Roth J: Neurobiological concepts of fever generation and suppression, Neuropsychobiology 1993;28(1-2):106-9.