

Panel 9 sunuları

ATEŞ VE ATEŞLİ HASTA

Yöneten: Abdülkadir KAYSI

- Ateş patogenezi
Fehmi TABAK
- Ateşli hastanın değerlendirilmesi
İlhami ÇELİK
- Nedeni bilinmeyen ateş
Abdülkadir KAYSI

ATEŞ PATOGENEZİ

Fehmi TABAK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İSTANBUL

ÖZET

Ateş infeksiyon hastalıklarının en sık karşılaşılan bulgularından biridir ve infeksiyonlar ateşin en sık nedenidir. Ateşlerin tümü infeksiyonlara bağlı olmadığı gibi, infeksiyon hastalıklarının tümünde de ateş görülmez. Ateşli hastaya yaklaşıırken ateş oluşum mekanizmalarının iyi bilinmesinde yarar vardır. Vücut ısısı anterior hipotalamus/preoptik bölgedeki termoregülatör merkez tarafından düzenlenmektedir. Değişik pirojenler hipotalamustaki biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek PGE2 sentezini artırırlar ve ateşe neden olurlar. Ateş patogenezi için tanımlanan klasik model dışında, onunla açıklanamayan noktaları da tamamlayıcı olarak değişik alternatif modeller de ileri sürülmüştür.

Anahtar sözcükler: ateş, PGE2, pirojen

SUMMARY

The Pathogenesis of Fever

Fever is one of the most frequent feature of infectious diseases and infections are the leading causes of fever. On the other hand, it should be remembered that all cases of fever are not from infectious origin and all infectious diseases may not develop fever. While approaching a patient with fever, to be aware of the mechanism of fever can be helpful. Body temperature is controlled by the thermoregulatory center in anterior hypothalamic/preoptic region. Several pyrogens increase PGE2 synthesis by triggering biochemical changes in hypothalamus, thus produce fever. Apart from the classical model, some alternative models which try to cover even the unexplained parts have been suggested.

Key words: fever, PGE2, pyrogen

Ateş infeksiyon hastalıklarının en sık karşılaşılan bulgularından biridir ve infeksiyonlar ateşin en sık nedenidir. Ateşlerin tümü infeksiyonlara bağlı olmadığı gibi, infeksiyon hastalıklarının tümünde de ateş görülmez. Ateşin süresi uzadıkça neden olarak infeksiyonların yanısıra kollajenozlar ve maligniteler karşımıza çıkar. Nedeni Bilinmeyen Ateş öntanısı ile izlediğimiz olguların % 34'üne infeksiyon hastalıkları yol açarken, % 42'sine kollajenozlar ve neoplazmaların yol açtığı görülmüştür⁽²⁵⁾. Bu açıdan ateşli hastaya yaklaşıırken ateş oluşum mekanizmalarının iyi bilinmesinde yarar vardır.

Tarihin ilk çağlarından beri ateş insanoğlunun dikkatini çekmiştir. Hipokrat (MÖ 5.yy) ateşin önemini nabız hızına bağlayarak, hastanın hissettiklerine göre tahminler yapmıştır. Galen (MS 2.yy) vücutta sıcak, soğuk, kuruluk ve nemden oluşan dört niteliğin bulunduğunu, bu elemanların oranı düzgün ise kişinin sağlıklı olabileceğini düşünüyordu. Romalı Celsius (MS 5.yy) vücut ısısının ateş için özgül olmadığını, yazın sıcak havalarda da vücut ısısının yükselebileceğini belirtmiştir. Onuncu yüzyıl başlarında Türk hekimi Razi ateşin bir hastalık olmadığını, vücudun hastalığı atmak için bir mücadelesi olduğunu öne sürerek ateşli hastalıklarda soğuk su tedavisi

uyguluyordu. Onbirinci yüzyılda İbni Sina ise ateşin kalpte yanıp, ruh (sinir), arter ve venlerdeki kan vasıtasıyla bütün bedene yayıldığını, bu yayılışın vücudun tabii fonksiyonlarını bozduğunu, ortaya çıkan hararetin de gazap ve yorgunluğa yol açtığını bildirerek ateşi patolojik ve semptomatik olarak ikiye ayırıyordu. Onyedinci ve 18. yüzyılda ateşin kimyasal kaynaklı olduğu ve kandaki fermentasyondan ileri geldiğine inanılıyordu⁽²⁶⁾. Ateşin oluşum mekanizmalarını ortaya çıkartan önemli buluşlar ve çalışmalar son 50-60 yıl içinde gerçekleştirilmiştir. Bu konu üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

Ateş pirojenlerin neden olduğu, vücut ısısının normal olarak sürdürülmekte olan sınırlarının üzerine yükselmesi olarak tanımlanabilir. Normalde vücut ısısı koltuk altında 36.5°C'in, ağız içinde 37°C'in ve rektumda 37.5°C'in altındadır. Vücut ısısı diüurnal bir ritme sahiptir. Sabah 04.00-06.00 arasında ölçülen ateş en düşük değerlere sahip iken, akşam 16.00-18.00 arasında ölçülen değerler en yüksek değerlerdir. Akşam ateşi sabah ateşinden 0.3-0.5°C daha yüksektir. Bu diüurnal ritim ateşli hastalıkların seyrinde de devam eder.

Vücut ısısı gıdalardaki kimyasal enerjinin metabolik ve mekanik yollarla ısıya dönüşümü sonucu üretilir. Hücresel

oksidatif düzenekler sürekli ve belirli bir miktarda ısı üretirler. Vücut ısısı anterior hipotalamus/preoptik (AH/PO) bölgedeki termoregülatör merkez başta olmak üzere hipotalamustan beyin sapı ve medulla spinalise uzanan hiyerarşik bir yapı tarafından düzenlenmektedir⁽⁴⁾. Bu merkez termosensitif nöronlar içerir ve diüurnal ateş ritmini ayarlar. Periferden hipotalamusa ulaşan bilgiler önce yorumlanır, sonra efferent sinirler yoluyla periferal ısı birikimi veya kaybı (vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon) veya ısı üretimi (kas kontraksiyonları) yapacak şekilde düzenlemeler yapılır⁽¹⁰⁾.

AH/PO bölgedeki ısı düzenleme merkezi daha alt yapılarla efferent sinirler yoluyla bağlantı kurarken, vücuttaki tüm ısıya duyarlı reseptörlerden afferent sinirler ile sinyaller alır. Hipotalamusta oluşan ısı değişikliklerine karşı gösterdikleri yanıtlara göre üç tip nöron grubu bulunmaktadır⁽⁴⁾:

1. Sıcağa duyarlı nöronlar (~% 30): Isı kaybını ayarlayan nöronlardır. Beyin sapını etkileyerek ısı kaybına yarayan soluk sayısında artış ve terleme gibi değişiklikleri tetiklerler.
2. Soğuğa duyarlı nöronlar (<% 5): Bu nöronlar gerçekte soğuğa duyarlı olmayıp, sıcağa duyarlı nöronlardan sinaptik inhibisyon alan nöronlardır. AH/PO bölgenin ısısı azaldıkça sıcağa duyarlı nöronların uyarıları azaldığından, dolaylı olarak sinaptik inhibisyon kalkar ve uyarılmaları sonucunda ısı üretimi ve retansiyonunu başlatırlar.
3. Isıya duyarsız nöronlar (>% 60): AH/PO bölgedeki ısı değişimlerinden etkilenmezler. Isı düzenlemesi ile ilgili veya ilgisiz birçok işlevleri vardır. Sıcağa ve soğuğa duyarlı nöronlar arasında inhibitör veya eksitator uyarılar vermek suretiyle düzenleyici özellikleri vardır. Soğuğa duyarlı nöronlara tonik sinaptik eksitator uyarılar verirler.

Sitokinler MSS'ne dolaşım yoluyla ve nöral yollarla ulaşmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile periferal sinirlerin ateş oluşumundaki rolleri ortaya çıkartılmıştır. Vagal lifler bu açıdan çok önemlidir. İmmun sistem ile beyin arasındaki iletişimi vagal afferent lifler, özellikle hepatic dallar sağlamaktadır. Nöral yol erken febril fazda önemli olup, geç febril fazlarda etkisizdir⁽²²⁾.

Isı merkezi enfeksiyona, yaralanmaya, inflamasyona ve antijenik değişikliklere karşı konak yanıtı olarak üretilen polipeptid yapısındaki "endojen pirojenler (EP)" tarafından uyarılır. Endojen pirojenlerin açığa çıkmasına neden olan maddelere de "ekzojen pirojenler" adı verilir. Bu pirojenler hipotalamustaki biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek ateşe neden olurlar. Endojen pirojenler, ekzojen veya endojen birçok maddenin monosit ve makrofajlara etkisi ile açığa çıkarlar (Tablo)⁽¹⁵⁾.

Tablo : Endojen pirojenleri uyaran etkenler.

Virüsler - Bakteriler - Mantarlar
Peptidoglikanlar (bakteri duvarları)
Muramil peptidler (peptidoglikanların parçalanma ürünleri)
Endotoksinler (lipopolisakkaritler)
Enterotoksinler (stafilokok kaynaklı A, B, C, D)
Toksik Şok Sendromu Toksin-1
Grup A streptokok kaynaklı eritrojenik toksin
Kapsüller polisakkaritler
Tüberkülin
Antijen-antikor kompleksleri
Komplementler (C5a-C3a)
Lenfosit salgıları (IL-2, interferon-γ)
Pirojenik steroidler (etiokolanolon, safra tuzları)
İlaçlar (penisilin, bleomisin)
Pirojenik sitokinler (IL-1, IL-2, TNF, interferon)

Monosit ve makrofajlardan açığa çıkan endojen pirojenik maddelere pirojenik sitokinler de denilmektedir. Sitokinler de antijenik uyarıya yanıt olarak üretilen, bağışıklık olaylarını düzenleyen, başlıca makrofaj ve etkinleşmiş lenfositlerden salınan hormon benzeri polipeptidlerdir. Ateş patogenezinde rol alan sitokinler IL-1(α,β), Tümör Nekroz Faktör-α,β (TNF), IL-6, İnterferon (IFN)'dur. IL-1α ve IL-1β bilinen en güçlü EP'dirler. TNF IL-1 ile benzer özelliklere sahiptir. Ayrıca IL-1 üretimini indükleyerek ateşin devamına, 3-4 saat sonra ikinci ateş pikine neden olur^(8,9). TNF ve IL-1 IL-6 üzerinden etkilerinin gösterirler. En güçlü pirojenik IFN IFN-α'dır. Hayvan çalışmalarında uygulamadan 80-90 dk sonra monofazik ateşe neden olmaktadır. Diğer potansiyel olarak EP olarak düşünülen maddeler IL-2, GM-CSF, immün kompleksler, ürik asit kristalleri, C3a ve C5a'dır⁽¹⁷⁾.

Açığa çıkan bu sitokinler tam olarak aydınlatılmamış yol veya yollarla beyin AH/PO bölgesine gelerek 3. ventrikülün anteroventral ucunda lokalize olan özelleşmiş damar ağma sahip "Organum Vasculosum Lamina Terminalis (OVLT)" bölgesindeki perivasküler fagositlere etki ederek PGE2 sentezini artırır⁽¹⁰⁾. Bazı araştırmacılar sitokinlerin kan-beyin engelini etkin olarak geçtiklerini ileri sürmelerine karşın, diğerleri bu geçişin miktar olarak çok az ve zaman olarak çok yavaş olduğunu ve sitokinlerin muhtemelen daha değişik yollarla AH/PO bölgeye ulaştığını düşünmektedirler. Belki de sitokinler veya PGE2 veya her ikisi OVLT veya AH/PO bölgede üretilmektedirler. Bugün için ateş oluşumundaki uyarıların yapısı tam olarak bilinmemektedir. Son olarak kan ve beyin engeli arasında stratejik bir yerde bulunan serebromikrovasküler endotelial hücrelerin ve perivasküler mikrogial ve meninjiyal makrofajların dolaşan ekzojen ve endojen pirojenlerin hedefleri oldukları ileri sürülmüştür^(1,3). Son olarak düşünülen mekanizma ekzojen pirojenlerin dolaşım yoluyla karaciğerdeki Kupffer hücrelerini (Kh) etkilemesi ve bu hücrelerden salınan sitokinlerin (periferik pirojenik uyarıların) duysal vagal afferent sinirler yoluyla beyindeki ilgili merkeze ulaşmasıdır^(16,23).

PGE2'nin sentezi ateş oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır⁽²⁴⁾. Bu sentez sadece beyinde olmayıp, ekzojen pirojenlere

yanıt olarak başta karaciğerdeki Kh'leri olmak üzere tüm makrofajlardır. Bu açıdan PGE2 periferik pirojenik mediatörlere alternatif bir adaydır. PGE2 reseptörleri başta hepatik ve abdominal vagal afferentler olmak üzere tüm duysal nöronlara dağılmış durumdadır⁽¹¹⁾. PGE2 sentezi araşidonik asit üzerinden olmayıp, lipopolisakkaridlerin uyardığı makrofajlardan seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu sonucudur⁽¹⁸⁾.

PGE2 ateşin proksimal mediatörüdür. AH/PO bölgedeki termoregülatör nöronlarda etkisini gösteren güçlü bir hipertermik ajandır. Bu yüzden COX inhibitörleri (indometasin) PGE2 sentezini durdurarak ateş oluşumunu inhibe ederler. Bugün için aksi görüşler olmasına karşın⁽²¹⁾ ana görüş PGE2'nin doğrudan beyinde üretildiği yönündedir. Beyindeki endotelial hücreler PGE2'nin major kaynağıdır⁽¹³⁾. COX-2 ateş oluşumunda beyinde major bir role sahiptir. Ekzojen ve endojen pirojenler COX-2'yi aktive ederler⁽⁵⁾. PGE2 AH/PO bölgeye etki ederek ısı düzeyinin yeni sınırlara çekilmesine neden olur. Sonuç olarak, ısı üretimini ve periferik vasküler tonusu kontrol eden beyin merkezleri tetiklenir. Nöronal ileti ile bu bilgi periferik aktarılır ve ateş yükselmeye başlar. Kas kasılmaları, titreme ile bir taraftan ısı üretilirken, sempatik sinir sistemi ile damarların daralması yoluyla ısı depolanması sağlanır. Üretimi artan ısının hipotalamusça ayarlanmış yeni sınırlar içerisinde tutulması sağlanmış olur.

Son yıllarda etkisini PGE2 dışı bir yolla gösteren, doğrudan termosensitif ve pirojen sensitif nöronları uyararak Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 (MİP-1) adı verilen çok güçlü bir endojen pirojen de bulunmuştur^(6,14).

Vücutta bir taraftan ısı oluşurken diğer yandan "Endojen kriyojen" adı verilen Arginin-Vazopressin, ACTH, α -MSH ve Kortikotropin Releasing Faktör (CRF) gibi hormonlar da devreye girerek ateşin aşırı yükselmesini önlerler⁽¹⁹⁾. Ateş genellikle 41°C'yi geçmez. Ateşin üst sınırını düzenleyen mekanizmalar tam anlaşılacak kadarla beraber nöronların intrinsik özelliklerine veya termosensitif nöronlar üzerinde pirojenlerin etkilerini antagonize eden endojen antipiretik maddelerin salınımına bağlıdır.

Yukarıda ateş patogenezi hakkında ağırlıklı olarak klasik model üzerinde durulmuştur (Şekil). Klasik model dışında, onunla açıklanamayan noktaları da tamamlayıcı olarak değişik alternatif modeller de ileri sürülmüştür. Bu alternatif modeller de şunlardır⁽¹⁷⁾:

1-Lokal EP oluşumu

Deneysel çalışmalarda LPS enjeksiyonu sonrası dolaşımda sitokinler görülmeden önce ateşin ortaya çıktığı gözlenmiştir⁽¹²⁾. Ayrıca tifoid ateş, NBA, *P.carinii* pnömonisi gibi bazı hasta gruplarında kanda EP saptanamamaktadır. Septik şoklu hastalarda sitokinler dolaşımda çok kısa bir süre bulunabilmektedir. Ayrıca EP'lerin dolaşıma çıkmasını izleyerek yüksek miktarlarda anti-inflamatuvar sitokinler dolaşıma çıkmaktadır. Bu gözlemlerin sonucu olarak infekte dokularda lokal olarak üretilen proinflamatuvar sitokinlerin pirojenik özellikleri olan tip II fosfolipaz A2 (PLA2) gibi sekonder mediatörlerin salınımını indüklediği, PLA2'nin de

OVLT seviyesinde PG sentezini uyardığı ileri sürülmüştür⁽²⁰⁾. Diğer bir mekanizma da lokal olarak üretilen sitokinlerin karaciğerdeki vagal sinir terminallerinin uyarılması yoluyla ateşin indüklenmesidir. Bu uyarılar vagal afferent lifler yoluyla beyin sistemindeki OVLT'e ulaşarak noradrenerjik nöronlardan salınan noradrenalinin PG salınımını indüklemesi yoluyla⁽²⁾.

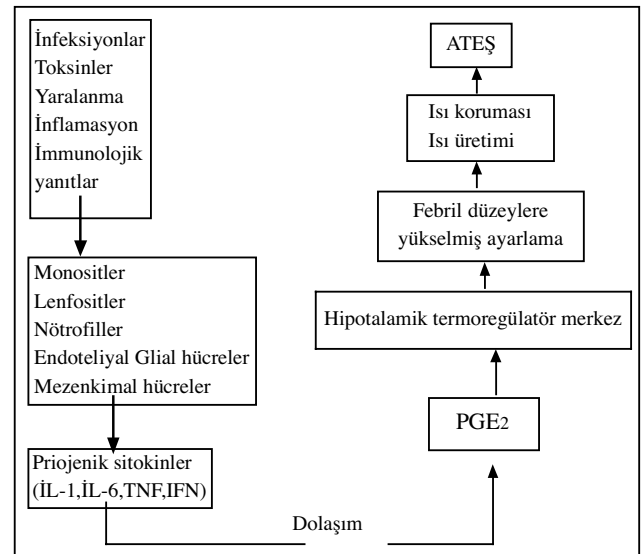
2-MSS seviyesinde EP salınımı

Proinflamatuvar sitokinler periferik dokularda üretilmesinin yanısıra OVLT endotelial hücrelerinde de üretilmektedir. Bu da aktive monositlerin kan yoluyla gelerek endotel hücrelerine yapışması⁽⁷⁾ veya ekzojen pirojenlerin doğrudan endotelial hücreleri uyararak sonuca olmaktadır.

3-Membrana bağlı sitokinlerin endotelial hücreleri uyarması

Aktive monositlerin yüzeyinde membrana bağlı olarak IL-1 α ve TNF bulunabilmektedir. Membrana bağlı bu sitokinler OVLT'deki endotelial hücreleri aktive ederek sitokin sentezine neden olabilirler⁽¹⁷⁾.

Ateş patogenezi yukarıda anlatılan klasik model veya alternatif modellerinin sadece birisi ile açıklamak mümkün değildir. Muhtemelen etken ve oluşan infeksiyon hastalığına bağlı olarak bu modeller değişik oranlarda patogeneze katkıda bulunmaktadır.



Şekil : Ateş patogenezi (Charles A.Dinarello'dan).

KAYNAKLAR

1. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD: Passage of cytokines across the blood-brain barrier, *Neuroimmunomodulation* 1995;2:241-8.
2. Blatteis CM, Sehic E: Fever: how many circulating pyrogens signal the brain? *News Physiol Sci* 1997;12:1-9.
3. Blatteis CM, Sehic E, Li S: Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts, *Clin Infect Dis* 2000;31:S168-77.

4. Boulant JA: Role of the pre-optic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever, *Clin Infect Dis* 2000;31:S157-61.
5. Cao C, Matsumura K, Yamagata K, Watanabe Y: Involvement of cyclooxygenase-2 in LPS-induced fever and regulation of its mRNA by LPS in the rat brain, *Am J Physiol* 1997;272:R1712-25.
6. Davatelis G, Wolpe SD et al: Macrophage inflammatory protein-1: A prostaglandin-independent endogenous pyrogen, *Science* 1989;243:1066-8.
7. De Vries HE, Moor AC, Blom-Roosemalen MC et al: Lymphocyte adhesion to brain capillary endothelial cells in vitro, *J Neuroimmunol* 1994;52:1-8.
8. Dinarello CA: Cytokines as endogenous pyrogens, *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 2):S294-304.
9. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1, *J Exp Med* 1986;163:1433-50.
10. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM: New concepts on the pathogenesis of fever, *Rev Infect Dis* 1988;10:168-89.
11. Ek M, Kurosawa M, Lundeberg T, Ericsson A: Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1b: role of endogenous prostaglandins, *J Neurosci* 1998;18:9471-9.
12. Givalois L, Domand J, Mekaouche M et al: Temporal cascade of plasma levels surges in ACTH, corticosterone, and cytokines in endotoxin-challenged rats, *Am J Physiol* 1994;266:R164-70.
13. Inoue W, Matsumura K, Yamagata K, Takemiya T, Shiraki T, Kobayashi S: Brain-specific endothelial induction of prostaglandin E2 synthesis enzymes and its temporal relation to fever, *Neuroscience Res* 2002;44:51-61.
14. Li S, Goorha S, Balou LR, Blatteis CM: Intracerebroventricular interleukin-6, macrophage inflammatory protein-1b and IL-18: pyrogenic and PGE2-mediated? *Brain Research* 2003;992:76-84.
15. MacKowiak PA: Temperature regulation and the pathogenesis of fever, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition" kitabında s. 604-22, Churchill Livingstone, New York (2000).
16. Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR: The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication, *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840:289-300.
17. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JWM: Circulating cytokines as mediators of fever, *Clin Infect Dis* 2000;31:S178-84.
18. O'Banion MK: Cyclooxygenase 2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology, *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:45-82.
19. Pittman QJ, Poulin P, Wilkinson MF: Role of neurohypophysial hormones in temperature regulation, *Ann N Y Acad Sci* 1993;689:375-81.
20. Rintala EM, Nevalainen TJ: Group-II phospholipase-A2 in sera of febrile patients with microbiologically or clinically documented infections, *Clin Infect Dis* 1993;17:864-70.
21. Romanovsky AA, Ivanov AI, Karman EK: Blood-borne, albumin-bound prostaglandin E2 may be involved in fever, *Am J Physiol* 1999; 276:R1840-4.
22. Romanovsky AA, Ivanov AI, Szekely M: Neural route of pyrogen signaling to the brain, *Clin Infect Dis* 2000;31:S162-7.
23. Schic E, Blatteis CM: Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs, *Brain Res* 1996;726:160-6.
24. Stitt JT: Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response, *Yale J Biol Med* 1986;59:137-49.
25. Tabak F, Mert A, Çelik AD, Özaras R, Altıparmak R, Öztürk R, Aktuğlu Y: Fever of unknown origin in Turkey, *Infection* 2003;31(6):417-20.
26. Tabak F, Öztürk R: Ateş patogenezi ve tedavisi üzerine yeni yaklaşımlar, *Bilim Dialog* 1991;6:25-9.