

Ateş

Hastalıkların tedavisi ile ilgilenenler, çağlar boyunca hastalıkların altında yatan gerçek nedenlerini anlamaya çalışmış ve öncelikle gelişen şikayet ve semptomları araştırarak iyileştirmeye çaba göstermişlerdir. Hastalara verdiği rahatsızlık ve dışarıdan fark edilebilir olması nedeni ile de ateşe olan ilginin, insanlık tarihi kadar eski olduğunu kabul etmek hatalı olmayacaktır. Yazılı ilk tıbbi kayıtlar, milattan önce 1700'lü yıllara ait 48 ayrı vakanın ve tedavisinin anlatıldığı Edwin Smith Cerrahi Papürüsüne kadar uzanmaktadır. Eski Mısır'a ait bu belgelerde ateşin temasla yani dokunularak değerlendirilebileceği belirtilmektedir. Günümüzden 2500 yıl önce yazılmış olan Akadça çivi yazılarında da ateş ve bulaşıcı hastalıklar için kullanılan kelime "ummu" ve her iki durumun çivi yazılarındaki işareti de aynıdır.

Ateşin farkındalığının insanlık tarihi kadar eski olmasına rağmen, bugün hala tam bir tanımı yapılabilmiş değildir. Günümüzde kabul gören kaynak kitaplarda ateş; oral ölçümle, vücut sıcaklığının; fizyolojinin temel kaynaklarında 38 °C'nin, iç hastalıklarının kaynak kitaplarında ise, 37,6-37,8 °C'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Çocuk sağlığı ve hastalıkları bakışı ile değerlendirildiğinde ise, klasik pediatri kaynak kitaplarında normal vücut sıcaklığının yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Ancak pek çok bilimsel araştırma ve makalede 38 °C ve üzeri ateş sınırı olarak değerlendirilir. Pratik olarak klinik uygulamalarda; vücut sıcaklığının çocuklarda 38.0 °C'nin yetişkinlerde ise 37.8 °C'nin üzerinde olması ateş olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, gerçek anlamda, ateşin kesin olarak belirtilen bir değer yerine, vücut sıcaklığının normalin üzerinde olması hali olarak tanımlanması daha sık olarak kabul edilmektedir. Bu şekilde kesin rakamsal değer içermeyen bir tanımlama yapılması, vücut sıcaklığının; yaş, cinsiyet, metabolik hız, dış ortam sıcaklığı, günün zamanına bağlı olarak değişebilir olmasından kaynaklanmaktadır. Vücut sıcaklığı yaşa bağlı

olarak değişim gösterir; normal vücut sıcaklığı çocuklarda, yetişkinlere göre daha yüksektir, bazal merkez sıcaklığı, yetişkinlerin seviyesine inmeye bir yaşından sonra başlar ve puberteye kadar devam eden bu tedrici azalma, kızlarda 13-14, erkeklerde 17-18 yaşında yetişkin seviyelerine inmiş olur. Aktiviteye bağlı olarak da, vücut sıcaklığında yükselme olabilir, egzersiz sırasında, metabolik hız arttığı için vücut sıcaklığı 38,5 °C'nin üzerine çıkabilir, dinlenme sırasında da 37 °C'nin altına düşebilir. Vücut ısı kaybının yaklaşık %60'ının radyasyonla gerçekleştiği için yenidoğan ve süt çocuğu döneminde bebeğin fazla giydirilmesi veya üzerinin örtülmesi de vücut sıcaklığında yükselmeye neden olabilir. Ayrıca, yaşamın diğer dönemlerinde de radyasyonla vücut ısı kaybı önemli rol oynadığı için dış ortam sıcaklığı da vücut sıcaklığının kontrolünde önemli rol oynar. Dış ortam sıcaklığının artması ile birlikte, metabolik süreç içerisinde ortaya çıkan ısının, vücuttan kaybı zorlaşır. Bu dönemde asıl kayıp terleme ile olmaya başlar ve bu şekilde vücut sıcaklığının kontrolü sağlanır. Ayrıca, vücut sıcaklığı gün içinde değişim gösterir, memelilerde genel olarak sirkadian ısı kontrolü, gün ışığından ve vücut saatinden etkilenir; bu ritmik özellik yaşamın ilk iki yılından sonra ortaya çıkmaya başlar. Vücut ısısı sabahdan akşama kadar 0,5 °C -1 °C kadar artar ve akşamüstü en yüksek değerine ulaşır, bazı kişilerde vücut ısısının bioritminde daha da belirgin değişim tespit edilebilir. Tüm bunlara ilave olarak erişkin kadınlarda vücut ısısının aylık ritmik özelliği vardır, hormonal duruma bağlı olarak ovülasyondan sonraki vücut ısısı 0,5 °C -1 °C daha yüksek olur.

Genel olarak vücut ısının her yükselişine "ateş" denirse de, ateş ile "hipertermi" farklı gelişimi ve altta yatan nedenleri açısından ayırt edicidir.

Ateş beyindeki ısı-ayar merkezlerinin uyarılarak, daha yüksek bir ısı değerine göre yeniden düzenlenmesidir. Bu nedenle ısı oluşumunu artırmak için titreme, ısı kaybını

azaltmak için periferik vazokonstrüksiyon ve üzerini örtme, kalın giysiler giyme şeklinde davranış değişiklikleri gelişir.

Hipertermide ise ısı ayar merkezinin duyarlılığında herhangi bir değişiklik olmaz. Ancak çevre ısısının artması ve kas gevşeticiler gibi ilaçlar nedeniyle vücut ısısının kontrolsüz olarak yükselmesi söz konusudur. Vücudun ısı kayıp kapasitesinden daha yüksek ısı oluşumu veya çevresel ısı nakli bulunmaktadır. Kişi vücut ısısını düşürmek için davranış değişiklikleri gösterir. Bunun en iyi örneği sıcak bir ortamda yapılan egzersiz veya sauna sonrası görülür; terlemede artış, sıvı alımı isteği bu davranış özelliklerine örnektir. Ateş ile hipertermi ayırımında en basit ifade; ateşi yükselen kişi üşüdüğünü, hipertermik kişi ise vücudunun ısındığını hisseder. Bir diğer ifade şekli ile, vücut bir tehdit ile karşı karşıya kaldığında ateş cevabını isteyerek yaratırken, hipertermide, vücut ısı kontrolsüz olarak yükselmektedir ve vücudun temel yaklaşımı ısıyı uzaklaştırma yönündedir.

Ailelerin çocuk acil servislerine ve çocuk polikliniklerine en sık başvuru nedeni olan ateş, vücut sıcaklığının normal değerlerin üzerinde olması olarak tanımlanır. Genellikle, akut bir enfeksiyonun başlangıcında ortaya çıkan ilk bulgudur ve çocukluk çağında sıklıkla respiratuvar sistem enfeksiyonlarına bağlıdır. Kendi kendine düzelen bir viral enfeksiyonun bulgusu olabileceği gibi, mortalitesi yüksek ciddi bir enfeksiyonun da işareti olabilir. Ayrıca hastalığın ilerlemesinin işareti olarak hastalık süresince izlenen bir göstergedir.

Vücut sıcaklığının en iyi göstergesi merkez vücut sıcaklığı "core temperature"dur. Merkez vücut, pulmoner arterden yapılan ölçüm ile tespit edilir ve aksiller ölçümden 1°C, oral ölçümden 0,4°C kadar yüksek, rektal ölçüme göre 0,2°C düşüktür..

Normal termoregülasyon, hipotalamus, limbik sistem, alt beyin sapı, retiküler formasyon, spinal kord ve sempatik ganglionları içeren bir nöral bağlantı şebekesinin

tümü tarafından düzenlenir. Termoregülasyonun yönetiminde rostral hipotalamusun içinde ve yanında yer alan bir bölge de büyük öneme sahiptir. Bu bölge, septumu ve anterior hipotalamusun preoptik nükleusunu içeren “preoptik alan’dır”(POAH). En basit şekliyle, POAH vücut ısını bir ayar noktası civarında tutar. Bu termonötral ısı ayar noktası, ısıya duyarlı nöronların dengeleme işlevleri ile düzenlenir. Bu nöronlar çekirdek cisim ve periferden gelen afferent mesajları biraraya getirerek, ısı üretimini veya harcanmasını kontrol eden çeşitli davranışsal ve fizyolojik cevapların oluşmasını sağlarlar. Ateş, hipotalamik ayar noktasının yükselmesini takiben, vücut ısısının artırılması şeklinde düzenlenmesini ifade eder. Hipotalamik termostatta, norepinefrin ve 5-hidroksitriptamin sinaptik mediatörlerdir, ve ayar noktasında ise bu görevi asetilkolin yerine getirmektedir. Ekzojen pirojenler ve endojen olarak üretilen moleküller ateşe neden olabilirler. Bu endojen moleküller, vücutta sentezlenen ve kan dolaşımı yoluyla hipotalamusa iletilen heterojen bir grup polipeptiddir. Bunlar arasında interlekin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF), lenfotoksin ve interferon (INF) yer alır. Çoğu endojen pirojenler, hipotalamusta lokal prostaglandin üretimini artırarak etki gösterirlerken, diğerleri hipotalamik ayar noktasını yükseltirler.

Hipotalamusun etkisi altında, yükselmiş ısı ayar noktasına erişinceye kadar ısı üretimi ve ısı korunması yönündeki fizyolojik ve davranışsal fonksiyonlar uyarılır. Ateşi takiben, tipik erken davranışsal değişiklikler daha sıcak bir ortam bulmaya çalışmak ve giyinmektir. Fizyolojik değişiklikler ise, kutanöz vazokonstrüksiyon ile tiroid hormonları, glukokortikoidler ve katekolaminlerin artmış salınımı aracılığıyla titreme şeklinde kendini gösteren ısı üretimidir (Şekil 1).

Son yıllarda ateş oluşumunda rol oynayan pek çok mediatör tanımlanmıştır. Doku hasarına ve enfeksiyona karşı kuvvetli bir inflamatuvar cevap oluşturan “endojen pirojenler” polipeptid sitokinleri ve INF’ları içermektedir. İnterlekin-1 β (IL-1 β), tümör

nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pek çok pirojenik sitokinler hipotalamus üzerine direkt etki ile ateş cevabı oluştururlar. Mikrobiyal yüzey komponentleri gibi, ekzojen pirojenler sıklıkla pirojenik sitokinleri uyarmak yoluyla ateş oluşumunda rol oynarlar. Gram negatif bakterilerin dış membran lipopolisakkariti (endotoksin) ise, hipotalamus seviyesinde IL-1 β 'ninkine benzer fonksiyon gösterme kapasitesine sahiptir. Bu sinyaller POAH bölgesinde, başta PGE2 olmak üzere diğer mediatörlerin salınımına neden olurlar. PGE2 ateş cevabında başlangıç mediatörü olarak kabul edilmektedir. Preoptik nukleuslar termoregülatuar ayar noktasının yükselmesiyle, PGE2'ye cevap olarak kendi intrinsek ısı düzeylerini değiştirebilen E-prostanoid (EP) reseptörleri taşımaktadırlar. PGE2 için bilinen 4 hücresel reseptör (EP1-EP4) bulunmaktadır. Ateş oluşumunda rol oynayan özel reseptör alt tipi ise bilinmemektedir. Farelerde hem ekzojen (endotoksin) hem de endojen pirojenlere karşı ateş cevabında nöronal PGE2 reseptör alt tiplerinden EP3'e gereksinim duyulurken, ratlardaki çalışmalar EP4 reseptörlerine olan ihtiyacı göstermiştir. Türler arasında, ateş oluşumunu tetikleyen PGE2-EP reseptör birleşimini takiben, hücre içinde meydana gelen olaylar henüz tam olarak anlaşılmış değildir (Şekil 2, 3).

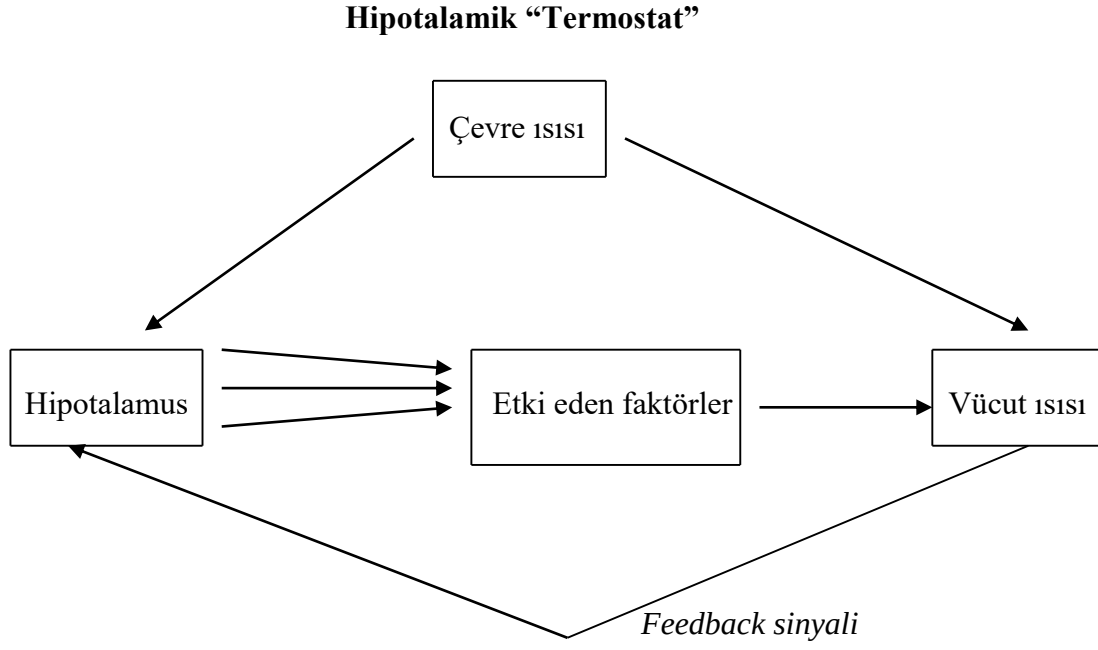
Ateş immün sistem tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Propiretik mesajların oluşumunu tetikleyen inflamatuvar uyarı endojen antipiretik maddelerin salınımını sağlamaktadır. Arjinin vazopressin (AVP), α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) ve glukokortikoidler hem santral hem periferik etki ile ateşi sınırlamaya yönelik aktivite gösterirler ve ateş cevabının tehlikeli düzeylere ulaşmasını önlemede büyük öneme sahiptirler. Sitokinlerden IL-10'nun ateşin baskılanması da dahil olmak üzere, pek çok anti-inflamatuvar özellikleri bulunmaktadır. Ek olarak, özel sitokrom P-450 enzimleri ile oluşturulan ve epoksieikozanoidler diye bilinen bir grup lipid bileşikler de ateşin ve inflamasyonun sınırlandırılmasında çok önemli bir role sahiptirler.

Ateşin faydalı olduğuna dair bir çok klinik tartışma yapılmasına rağmen, kesin olarak bilimsel yollarla kanıtlanmış değildir. Bununla birlikte laboratuvar ortamlarında ateş, bazı bakteriyel ve viral enfeksiyonlar için, uygun olmayan bir ortam yaratıyor gibi görünmektedir. *Streptococcus pneumoniae* gibi bazı patojenler yüksek ısı derecelerinde çoğalma ve yaşamsal fonksiyonlarında kayıplara uğradığı görünmektedir, diğerleri serumun veya antimikrobiyal ajanların bakterisidal etkilerine daha duyarlı hale gelmektedirler. Ayrıca, ateş, konak savunması için daha iyi bir çevre hazırlayabilir. İnsanlarda ve diğer memelilerde mononükleer hücrelerin ürünü olan “lökosit migrasyon inhibitör faktör” ve T-hücre aktivasyonu gibi hücre fonksiyonları invitro yüksek ısı derecelerinde artmaktadır. Nötrofil fonksiyonlarının 40°C’de arttığı, düşük ısı derecelerinde ise azaldığı ve yine makrofaj oksidatif metabolizmasının 40°C’de artış gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bazı antimikrobiyal ajanlar yüksek ısı derecelerinde daha fazla aktivite göstermektedirler. Zıt olarak, memeli doğal öldürücü hücre aktivitelerinin ve sitotoksik T lenfositlerin oluşumunun yüksek ısı derecelerinde bozulduğu bildirilmektedir. Bazı konak savunma fonksiyonlarının in vitro 40°C’de artış göstermesine karşın, 42-43°C’lerde azalması, çok yüksek ısı derecelerinin organizma için zararlı olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak invitro 42°C veya üzerindeki hiperpireksik ısı derecelerine maruz kalındığında veya sıcak çarpmasında, nötrofil morfolojisinde meydana gelen değişikliklerin ciddi hücre hasarını gösterdiği de bildirilmiştir. Ancak ateş, rahatsızlık oluşturmakta ve böylece, aktivitenin kısıtlanmasını, istirahat edilmesini ve muhtemelen tıbbi bakımı zorlamaktadır.

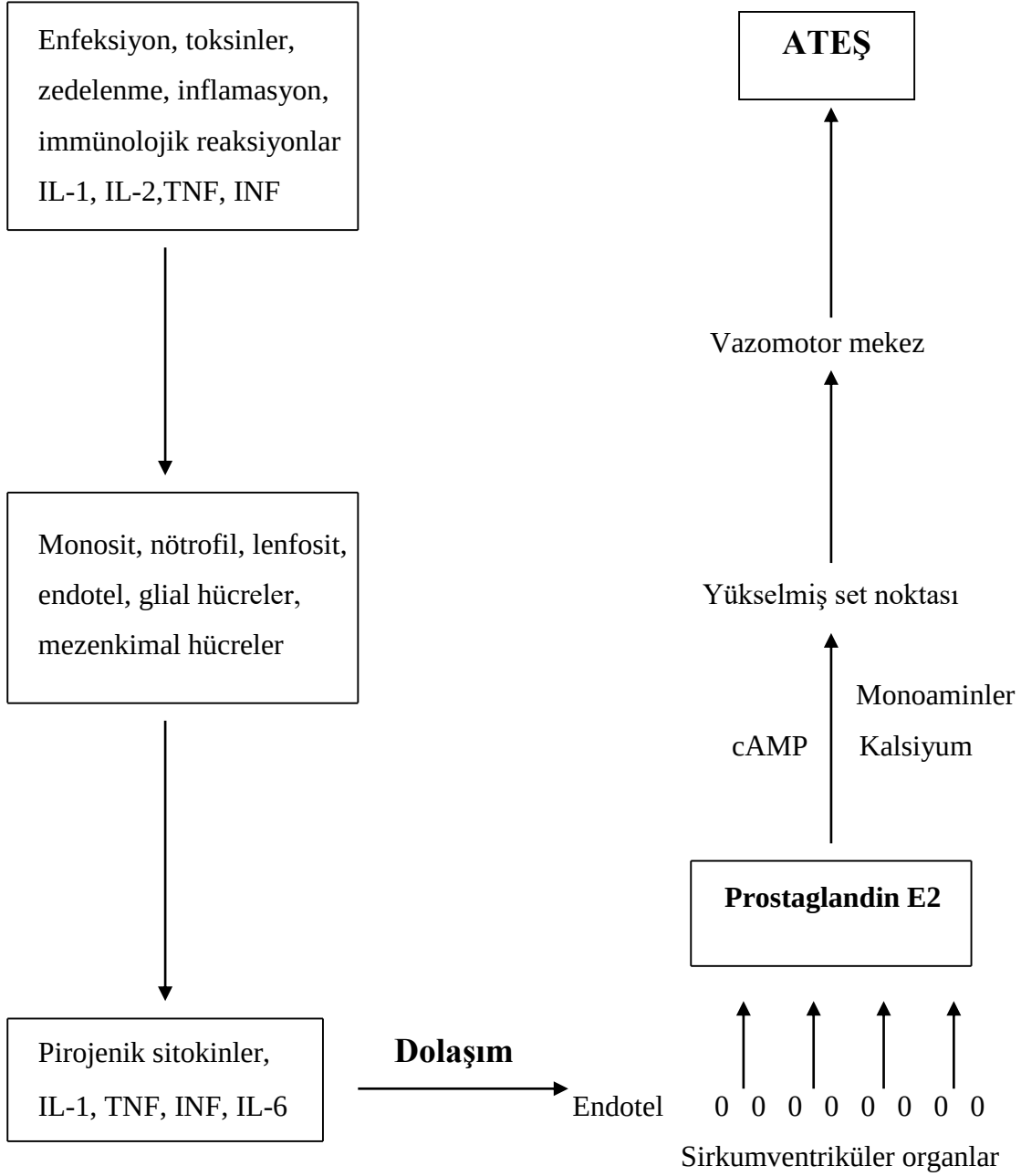
KAYNAKLAR

1. Blumenthal I. Fever-concepts old and new J R Soc Med; 1997; 90: 391-394.
2. Bonadio WA. Defining fever and other aspects of body temperature in infants and children. Pediatr Ann 1993;22:467-473.
3. Docherty B, Foudy C. Homeostasis part 3: temperature regulation. Nurs Times. 2006; 102: 20-1.
4. Ng DK, Lam JC, Chow KW. Childhood fever revisited. Hong Kong Med J. 2002; 8: 39-43.
5. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. Arch Dis Child. 2006; 91:351-356.
6. Mackowiak PA. Concepts of fever. Arch Intern Med. 1998; 158: 1870-1881.
7. Kluger MJ. Fever revisited. Pediatrics 1992;90:846-850.
8. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy. Physiologic rationale, diagnostic implications and clinical consequences. Arch Intern Med 2000;160:449-456.
9. Yurdakök M. Doğa ve insan açısından ateş. Katkı Pediatri Dergisi 1993;14:383-396.
10. Kluger MJ. Fever. Pediatrics 1980; 66:720-724.
11. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. N Engl J Med 1994;330:1880-1886.

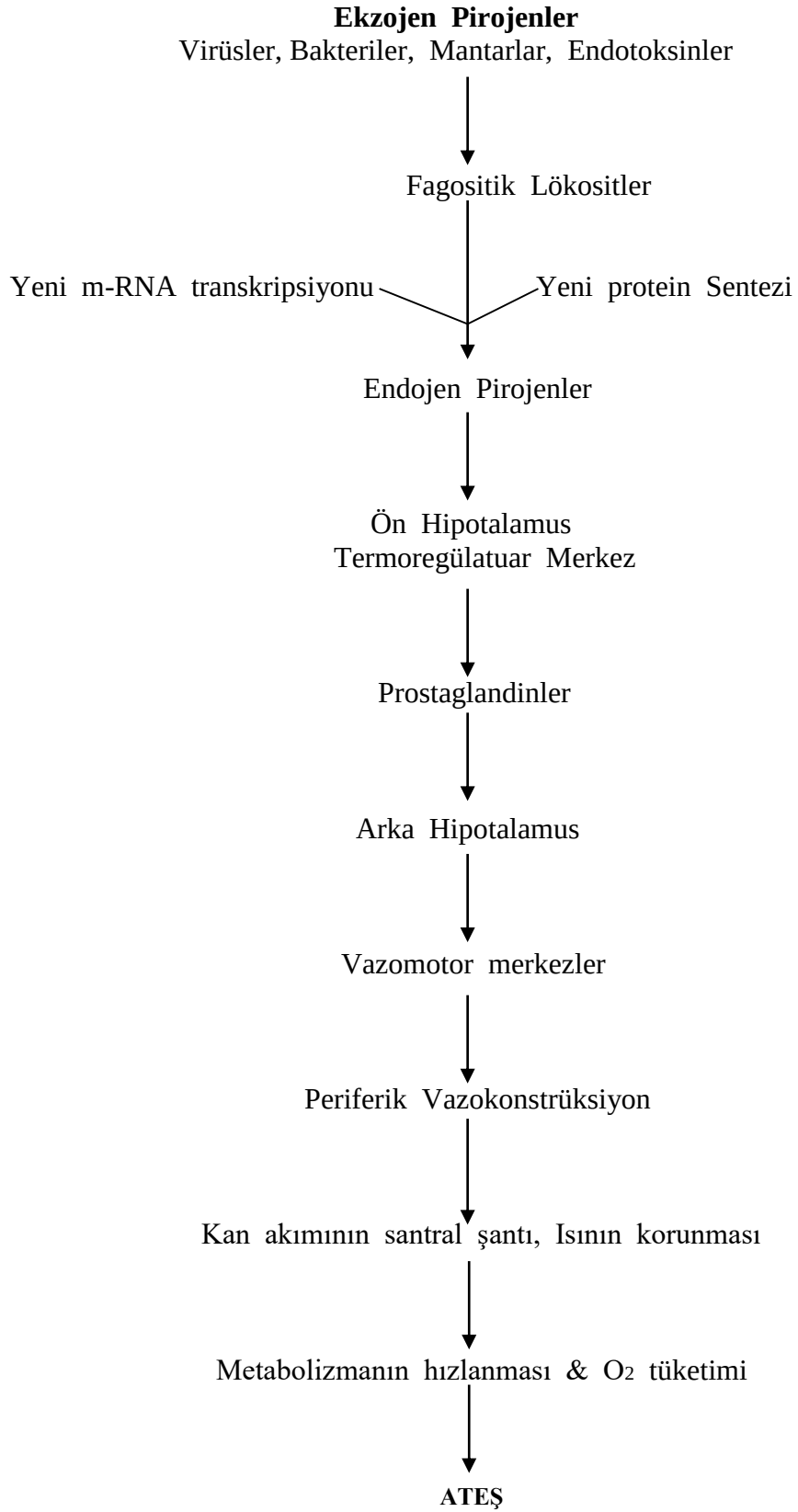
Şekil 1: Ateşi oluşturan etmenler



Şekil 2: Ateşin şeması.



Şekil 3: Ateş Patofizyolojisi



1.