

ATEŞ MEKANİZMASI

Dr. Vasfi KAYNAR*

Ateş mekanizması, ekzojen pirojenlere karşı fagositik lökositler tarafından oluşturulan endojen pirojenin üretimi ile başlar. Bir protein olan endojen pirojen, dolaşıma girer ve termoreglatuvar merkezdeki termosensitiv reseptörleri etkiler. Bu etkilenim ile monoaminler, prostoglandin ve cyclic adenosine monophosphate üretimi artarak ateş oluşur. Ön hipotalamustan arka talamustaki vasomotor merkeze bilgi aktarılması sonucunda, sempatik sinirlerin periferik damarları etkilemesi ile, ısı dağıtılarak azaltılır.

Sağlıklı insanların vücut ısıları, fiziksel aktivitelerine ve içinde buldukları ortam koşullarının büyük değişikliklerine karşın, dar sınırlar içinde sabittir. Sağlıklı insanlarda, normal vücut ısısının üst sınırı : $37^{\circ}\text{C} = 98.6^{\circ}\text{F}$, alt sınırı : $35.8^{\circ}\text{C} = 96.5^{\circ}\text{F}$ dir. Sağlıklı insanların vücut ısıları, bir gün süresinde belirli diurnal değişiklikler gösterir. Bu günlük ısı ritmi her kişi için sabittir ve bozulması zordur. Vücut ısı normal sınırlar içinde, saat 18 - 22 arasında maksimum, 02-04 arasında minimum bir değere ulaşır. Ateşli hastalıkların çoğunda, ateş örnekleri de bu normal diurnal ritmi izler. Normal, düzenli vücut ısısının anormal yükselme olgusuna ateş denilmektedir. Ateş, insan vücudunda tüm metabolik olayları hızlandırır. Ağırlık kaybı, nitrojen

* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

kaybı ve kalbin görevi, kalbin atım oranı artar. Sıvı ve tuz kaybı çoğalır. Baş ağrısı, fotofobi, genel vücut kırgınlığı ve sıcaklık duygusuna bağlı rahatsızlıklar olur (1, 4, 6, 10).

VÜCUT ISISININ KAYNAĞI VE KONTROLÜ

Vücut ısısının ana kaynağı besinlerin yakılmasıdır. Isı en çok akciğer ve istemli kaslarda oluşur. Vücut ısısının kaybı başlıca; konveksiyon, radyasyon ve buharlaşma yolları ile olur. Isı kaybının düzenlenmesi, vücut yüzeyinden geçen kan volümünün değişikliği ile yakinen ilgilidir. Ayrıca, kolinerjik stimullara aracılık eden sempatik sinirlerin kontrolü altındaki ter bezleri veya endokrin bezlerinin etkilenimi sonucu terleme yolu ile de ısı kaybı olur.

Isı oluşumu ve kaybı ile ilgili çeşitli fiziksel ve kimyasal olayları entegre eden vücut ısısının kontrolü, hipotalamustaki Termoregülatuar merkezin fonksiyonudur. Termoregülatuar merkez, 3. ventrikül yanındaki preoptik hipotalamusta bulunur. Burası, bilateral olarak yerleşmiş küçük küme halindeki termosensitiv nöronları içerir. Ayrıca, medulla spinalis ve beyin sapındaki diğer bölgeler de ateş oluşumunda sekonder olarak rol oynamaktadır. Termoregülatuar merkez, normal termoregulasyonda rol alan monoaminleri içerir. Bu termojenik aminler : Serotonin ve Norepinefrin'dir. Termoregülatuar merkez, bu termojenik aminlerden başka, pek çok uyarının etkisindedir (3, 6, 13, 17).

ATEŞ ÜRETİMİ MEKANİZMASI

Termoregulasyondaki bozulmayı açıklamak için, şimdiye dek pek çok teori ileri sürülmüştür (2, 7, 8, 12, 18). Bunların başlıcaları :

1. Vücut sıvısındaki değişiklikler, ısı oluşumuna ve ısı kaybına etki etmektedir. Yeni doğanda sıvı alımı yetersiz ise ısı yükselmesi gözlenmektedir. Ancak, klinikte dehidratasyon her zaman ısı yükselmesi ile beraber görülmemektedir (12, 13, 15).

2. Endokrin "özellikle tiroid ve sürenallerdeki" fonksiyon bozukluklarının termoregulasyon mekanizmasını etkilediği ileri sürülmüştür. Fakat, bunu destekleyen çok az klinik ve deneysel kanıt mevcuttur (5, 6, 8, 14).

3. Doku hasarının oluşturduğu ürünler, termoreglatuvar mekanizmayı bozarak ateş olgusuna sebep olmaktadır. Bu teori klinik ve deneysel olarak gözlemlere en uygun olanıdır. Deneysel olarak hayvan ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır (2, 5, 6, 9, 17). İnsanlarda, ekzojen pirojenlerin stimulusları ile direkt veya indirekt olarak endojen pirojenin açığa çıktığı ve endojen pirojenin termoreglatuvar merkezi etkilemesi sonucunda ateşin oluştuğu, bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (3, 5, 6, 9, 16, 18).

EKZOJEN PİROJENLER

Gram negatif mikroorganizmaların oluşturdukları endotoksinler klasik ekzojen pirojenlerdir. Viruslar, rickettsialar, bakteriler, bakteriel ürünler, mantarlar, protozoerler, antijen - antikor kompleksleri, polinükleotidler, lenfokinler ekzojen pirojenlerdir. Ayrıca, pek çok belirlenmiş pirojenik yapılar ve stimuluslar vardır (2, 3, 11, 14, 16, 17). İnsan vücudunda, endotoksin enjeksiyonu ile ateş oluşurken bir seri biyolojik yanıtlar da meydana gelir (9, 16). Endotoksin enjeksiyonunu müteakip dolaşan polimorf nüveli lökositlerin total sayısında hızla bir düşüş, ardından artış ve kemik iliğinden polimorf nüveli lökosit prekürsörlerinin açığa çıktığı görülür. Ayrıca dolaşımdaki trombositlerin sayısında, serum demirinde azalma, adrenal kortizol ve pitüiter büyüme hormonlarında salgılanma olur (5, 16, 18).

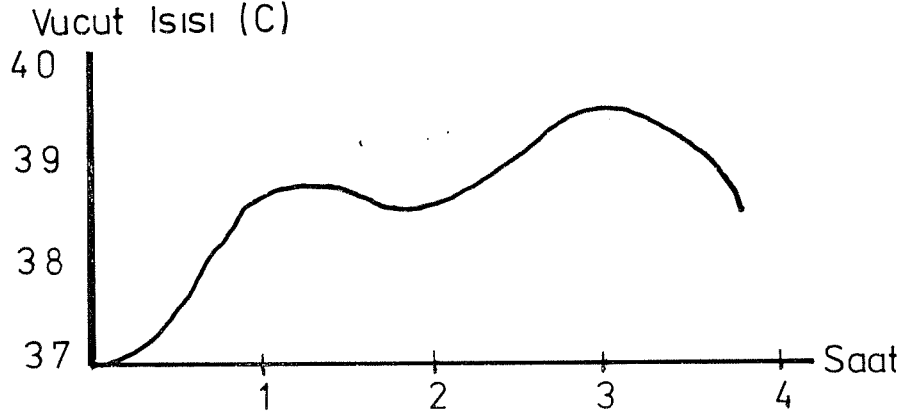
Bakteriel endotoksin enjeksiyonuna karşı oluşan febril yanıtlar deneysel olarak gösterilmiştir (3, 9, 16) :

Deney 1. Tavşanlara yeterince büyük doz bakteriel endotoksin enjekte edilip, oluşan febril yanıt gözlenmiştir. Şekil I'de görüldüğü gibi, vücut ısısında yükselme 15 - 30 dakikalık bir periyotdan sonra oluşmakta, 90 dakikada pik yapıp, düşmeye başlarken ikinci kez ve daha fazla yükselmektedir. Yaklaşık 3 saatte pik yaptıktan sonra düşmektedir.

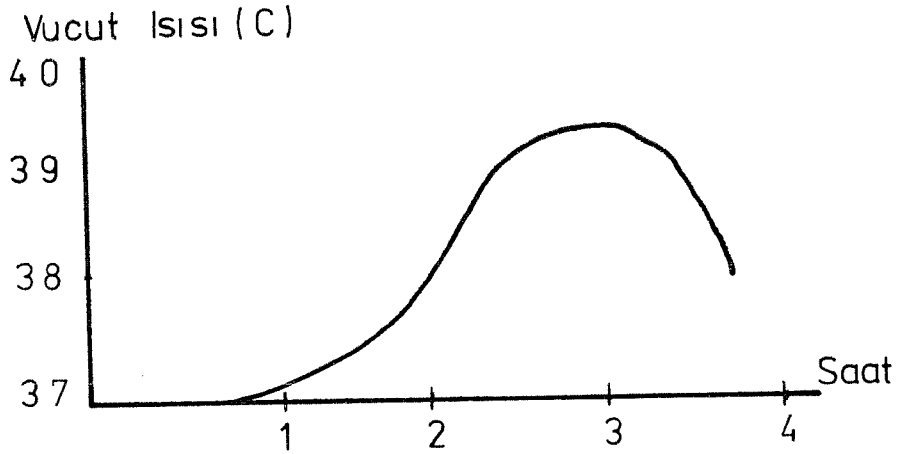
Deney 2. İnsanlara yeterli doz bakteriel endotoksin enjeksiyonundan sonra, oluşan febril yanıt gözlenmiştir. Şekil II'de görüldüğü gibi, 60 dakikalık (bazen 60 - 90 dakikalık) bir periyotdan sonra vücut ısısı yükselmeye başlamakta, yaklaşık 3 saatte pik yapıp düşmektedir. Vücut ısısının yükselmesi monofazik olmaktadır.

Tavşanlardaki çift hörgüçlü trasenin açıklanması güçtür. Muhtemelen endotoksin, başlangıçta termoreglatuvar merkeze çarpmaktadır.

Tavşanlarda reseptörler insanlardakinden çok daha fazla olduğundan, direkt endotoksin ile etkilenip, daha fazla uyarılmaktadır. İnsanlardaki monofazik ateş eğrisi tavşanlardaki ikinci faza süperpoze olmuş olabilir. Tavşanlardaki ikinci faza ve insanlardaki faza endojen pirojenin sebep olduğuna inanılmaktadır (3, 5, 9, 16).



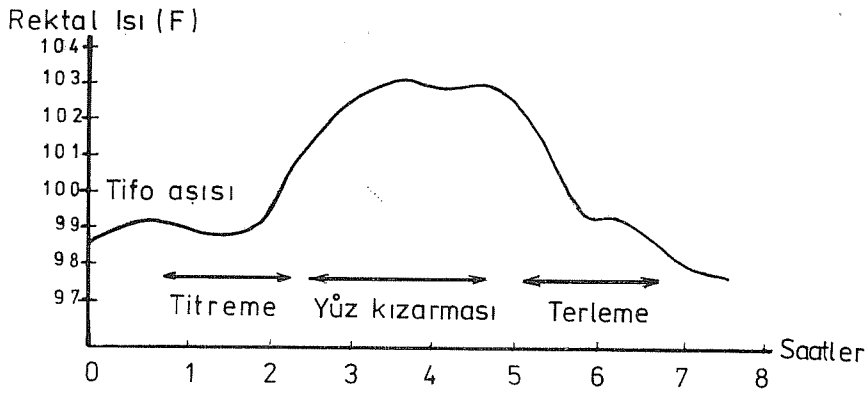
Şekil I : Tavşanda bakteriel endotoksin enjeksiyonu ile oluşan tipik febril yanıt.



Şekil II : İnsanda bakteriel endotoksin enjeksiyonu ile oluşan tipik febril yanıt.

Deney 3. İnsanlara 100 000 000 mikroorganizm dozda tifo aşısı intravenöz olarak enjekte edildiğinde, şekil III'de görüldüğü gibi, bir saatlik latent periyottan sonra, birden üşüme hissi ile titreme başlar ve ateş yükselir. Titreme 10-20 dakika devam eder. İki saat içinde yüz kızarması olur. Bundan bir saat sonra da bol terleme ile ısı normale döner (1, 17).

Sonuç olarak : İnsanlarda, kullanılan ekzojen pirojenlerin cinsine bağlı olmaksızın, pirojen enjeksiyonu ile ateşe yol açan metabolik ve vasküler yanıtların ortaya çıkması arasında belirli bir latent period olmaktadır.



Şekil III : İnsanın, 100000000 mikroorganizm tifo aşısının intravenöz enjeksiyonuna karşı gösterdiği tipik ısısal yanıt.

ENDOJEN PİROJEN

Ekzojen pirojenin stimulusları ile direkt veya indirekt olarak, endojen pirojen denilen ve termoreglatuvar merkeze etki ile vücut ısısını artıran bir faktör salgılanır.

Atkins ve arkadaşları (1), endotoksin enjekte edilen tavşanların dolaşımında, ekzojen pirojenden farklı olarak, yeni bir pirojeni demostre ettiler. İşte, dolaşımdaki bu yeni pirojene endojen pirojen adı verildi. Atkins ve Bodell (1, 3), insan lökositlerinden eldelenen endojen pirojenin tavşanlarda ateşe neden olduğunu gösterdiler. Daha sonra, sayısız ekzojen pirojenin insan lökositlerini etkileyerek, endojen pirojen açığa çıkardıkları invitro olarak gösterilmiştir (3, 5, 9,16). Endojen pirojenin meydana geliş mekanizması kesin olarak bilinmemek-

tedir. İki mekanizma düşünölmektedir (3, 5) : 1. Ekzojen pirojenlerin fagositozu stimöle ederek, fagositik hücre membranından sodyum tranşport edilip, endojen pirojen salınımı olmaktadır. 2. Lenfokinler, ekstrasellöler sıvıya salınıp, polimorf nüveli lökositleri etkilemekte ve endojen pirojen yapımı ile salınımını stimöle etmektedirler.

Ekzojen pirojenler, latent period sürecinde lökositleri aktive ederek, yeni messenger RNA ve yeni protein sentez edilir. Bunun sonucunda endojen pirojen salgılanır.

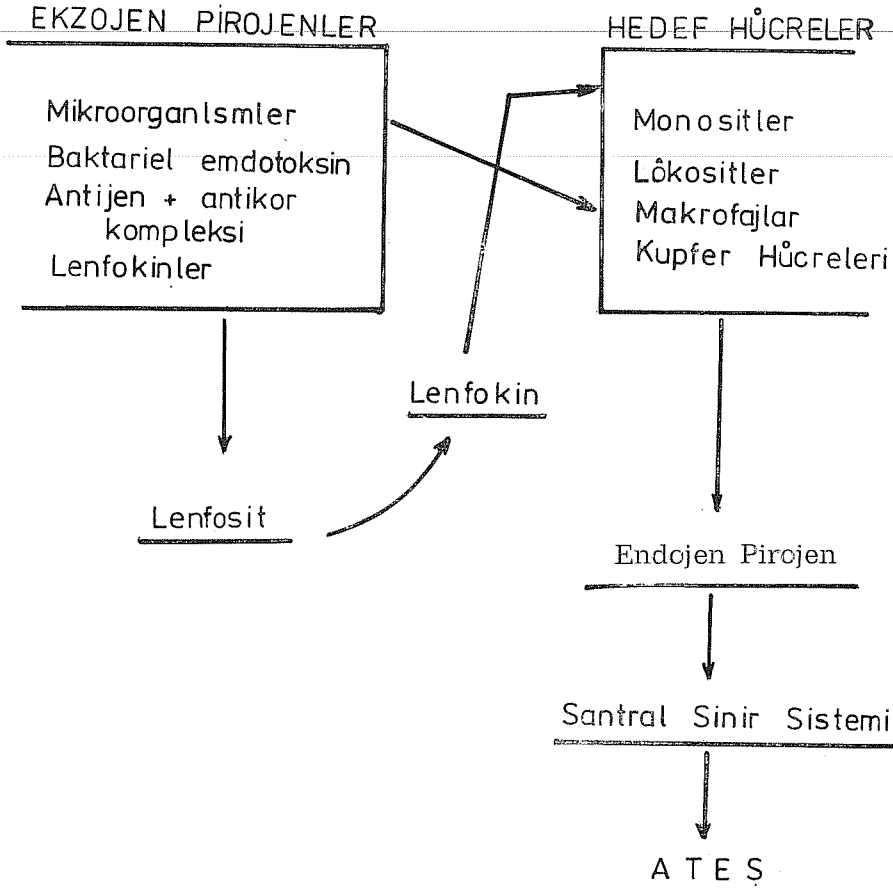
ENDOJEN PİROJENİN KİMYASAL YAPISI VE KAYNAKLARI

Endojen pirojen protein yapısındadır. İnsan endojen pirojenleri, büyük ve küçük moleköler formlarda bulunurlar. Pirojenisite yeteneği, 20 dakika süre ile 70°C ısıda veya Tripsin ile muamelede ortadan kalkar. 4°C de Mercaptoethanol ile ve pH : 3 - 9 da etkilenmez. İnsan endojen pirojeni kişisel spesifite göstermez. Termoreglatuvar merkezdeki reseptörler, endojen pirojenle aynı protein yapısındadır (5, 16).

Öncleri, sadece nötrofillerin endojen pirojen kaynağı oldukları sanılırdı. Sonraları, yapılan çalışmalar sonucunda diğer kaynaklar da belirlenmiştir (3, 5, 16).

Şekil IV'de göröldüğü gibi, perifer monositleri ve eosinofilleri de endojen pirojen kaynaklarıdır. Monositler tarafından oluşturulan endojen pirojen miktarı, nötrofillerden 20 - 40 kez fazladır. Kord kanındaki lökositler, doğumdan sonraki 33 - 36 haftalık gestasyon süresince endojen pirojen salgırlar. Hepatik Kupfer hücreleri, splenik sinüzoidal hücreler, alveoler makrafajlar, peritoneal hücreler endojen pirojen kaynağıdırlar.

Endojen pirojenin, termoreglatuvar merkezindeki termosansitiv nöronlarda ateşin yükselmesini meydana getirme mekanizması konusunda, son 15 yıl içinde Prostoglandin (PG) ler ve Cyclic adenosine monophosphatase (cAMP) üzerinde durulmaktadır (1, 6, 10, 16, 18).



Şekil IV : Ekzojen pirojenlerden, endojen pirojen oluşumu ve salınımı.

PROSTOGLANDİNLER

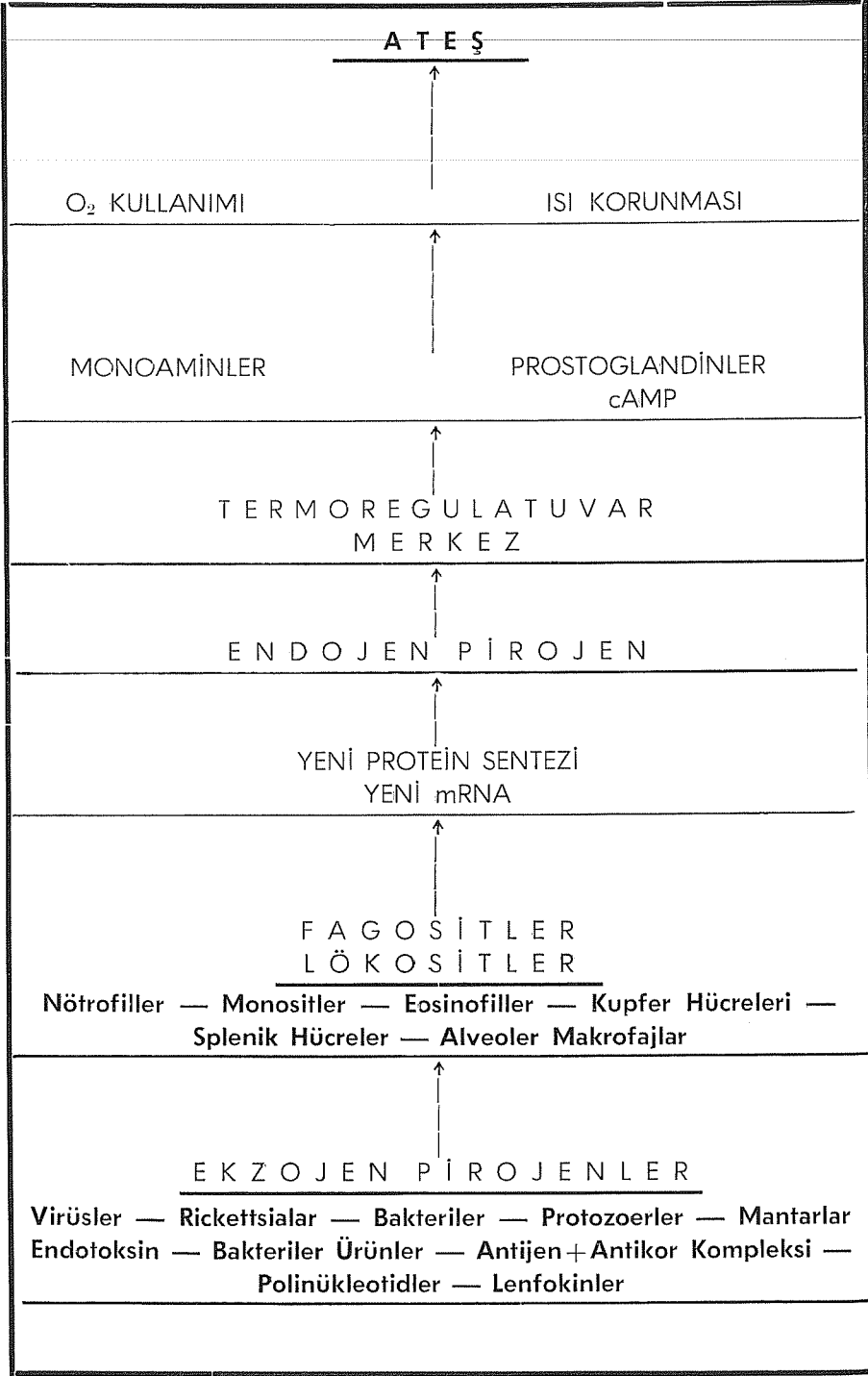
Prostoglandin (PG), ilk olarak insan spermasından eldelenmiştir. Endojen pirojenin hipotalamusta PG sentezini oluşturduğu ve PG'in ateşin başlamsında nörotransmitter olarak fonksiyon gördüğü anlaşılmıştır. Deneysel olarak, PG E₁ ve PG E₂ santral sinir sistemine enjekte edilerek ateş oluşturulmuştur. Ayrıca, ateş süresince, beyin omurilik sıvısında PG konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Antipiretiklerin, PG sentezini bloke etmek sureti ile, ateşi düşürdükleri anlaşılmıştır (1, 6, 12, 16, 17).

CYCLİC ADENOSİNE MONOPHOSPHATE

Ateş mekanizmasında, Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) nın önemli rolü olduğu belirlenmiştir. cAMP, tüm vücut hücrelerinde bulunan bir nükleoprotiddir. Değişik, fakat her hücre için spesifik fonksiyonları vardır. Ön hipotalamusa enjekte edilerek ateş oluşturulmuştur. Endojen pirojenlerle oluşturulan ateş süresince, beyin omurilik sıvısındaki cAMP konsantrasyonu, normalin 2 misli yüksek bulunmuştur. Ateş yükselmesi mekanizmasının açıklanması, endojen pirojenin hipotalamusta PG sentezine sebep olması ile ateşin başlaması ve PG E₁ ile PG E₂ nin cAMP düzeyini artırmaları şeklindedir. Normal termoreglatuvar fonksiyonu olan monoaminler de, ayrıca santral sinir sisteminde PG ve cAMP düzeyini artırmaktadırlar (1, 6, 12, 16, 17, 18).

SONUÇ OLARAK : Şekil V'de görüldüğü gibi, ekzojen pirojenlere karşı fagositik lökositler tarafından oluşturulan endojen pirojen, yeni mRNA ve protein sentezinin ardından dolaşıma girer. Endojen pirojen, termoreglatuvar merkezdeki termosansitiv nöronlardaki reseptörleri etkiler. Bu etkilenim, lokal hipotalamik PG, monoamin, cAMP üretimine sebep olarak ateş oluşturur (1, 18).

Ateşin süpresyonunda kullanılan antipiretikler, kortikosteroidler, fenotiazinler daha çok PG sentezini inhibe etmek sureti ile ateşi düşürürler. Kortikosteroidler ayrıca, insan monositleri tarafından salınan endojen pirojenleri de azaltırlar. Antipiretikler, kortikosteroidler ve fenotiazinler ateş yokken vücut ısısını düşürmezler.



Şekil V : Ateş üretiminin düşürülen mekanizması.

KAYNAKLAR

1. Atkins, E., Bodel, P.: Fever. N. Engl. J. Med. 286 : 27, 1972.
2. Baker, R.R., Tumulty, P.A.: The value of exploratory laparotomy in fever of undetermined etiology. Johns. Hopkins. J. Med. 125 : 159, 1969.
3. Bodel, P.: Studies on the mechanism of endogenous pyrogen production. J. Exp. Med. 140 : 954, 1974.
4. Clowes, G.H., O'Donnel, T.F.: Current concepts: Heat stroke. N. Engl. J. Med. 291 : 564, 1974.
5. Dinarello, A.C.: Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogenes. J. Med. 139 : 1369, 1974.
6. Dinarello, A.C., Wolg, M.S.: Pathogenesis of fever in man. N. Engl. J. Med. 298 : 607, 1978.
7. Duguid, H., Simpson, R.G.: Accidental hypothermia. Lancet. 2 : 1213, 1961.
8. Edelman, I.S.: Thyroid thermogenesis. N. Engl. J. Med. 290 : 1303, 1974.
9. Greisman, S.E., Hornick, R.B.: Mechanisms of endotoxin tolerance with special reference to man. J. Infect. Dis. 128 : 265, 1973.
10. Hoeprich, P.D.: Infectious Diseases. Second edition, London, 1977.
11. Jacoby, G.A., Swartz, M.N.: Current concepts: fever of undetermined origin. N. Engl. J. Med. 289 : 1407, 1973.
12. O'Donnel, T.F., Clowes, G.H.: The circulatory abnormalities of heat stroke. N. Engl. J. Med. 287 : 734, 1972.
13. Onul, B.: İnfeksiyon Hastalıkları, 6. askı, A.Ü. Basım Evi, Ankara, 1980.
14. Petersdorf, R.G., Beeson, P.B.: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine. 40 : 1, 1961.
15. Tolman, K.G., Cohen, A.: Accidental hypothermia. Can. Med. Assoc. J. 103 : 1357, 1970.
16. Wolft, S.M.: Biological effect of bacterial endotoxins in man. J. Infect. Dis. 128 : 259, 1973.
17. Wolft, S.M.: Unusual etiologies of fevre and their evaluation. Annu. Rev. Med. 26 : 277, 1975.
18. Youmans — Peterson — Sommers.: The biologic and clinical basis of infectious diseases. Chicago, 1975.