

# ATEŞLİ HASTAYA YAKLAŐIM

Dr. Göliz UYAR GÜLEÇ  
Adnan Menderes Üniversitesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı

# TARİHÇE

- ***Thomas Sydenham (1624-1689)***: İngiliz Hipokratı adıyla anılan Sydenham, ateşin, ağrının vücudun hastalıkla savaşının sonucu olduğunu ileri sürmüştür.
- ***Salerno (İtalya) hekimleri*** ateşli hastalara soğan gibi soğutucu, vücudu soğuk olanlara ise biber gibi ısıtıcı, yakıcı gıdalar yedirmiştir.
- ***Ebu Bekir Muhammed b. Zekeriya Razi (865-925)*** : Ateşin bir hastalık olmayıp bedenin hastalıkla mücadelesi sonucu oluştuğunu ifade etmiş ve tedavisinde hastanın ılık suya batırılmış çarşaflara sarılmasını önermiştir.

# TARİHÇE

- **Susruta (M.S. 5. yy)- Hint tıbbı** : Ateşin şifalı bitki, sihir ve dua ile tedavisinden bahsetmiştir.
- **Hipokrat** ateşi ve hastalıklarla ilişkisini de şu şekilde tanımlamıştır. “... Bazı ateşler devamlıdır, bazıları gündüz olur ve gece azalır, bazıları da gece olur gündüz azalır. Gün aşırı, üç günde bir ve dört günde bir olan ateşler; beş-gün, yedi-gün ve dokuz-gün ateşleri vardır. En ağır, ciddi, belalı ve ölümcül hastalıklar devamlı ateş yaparlar...

# VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

## TERMOREGÜLASYON

ENDOTERM  
İ

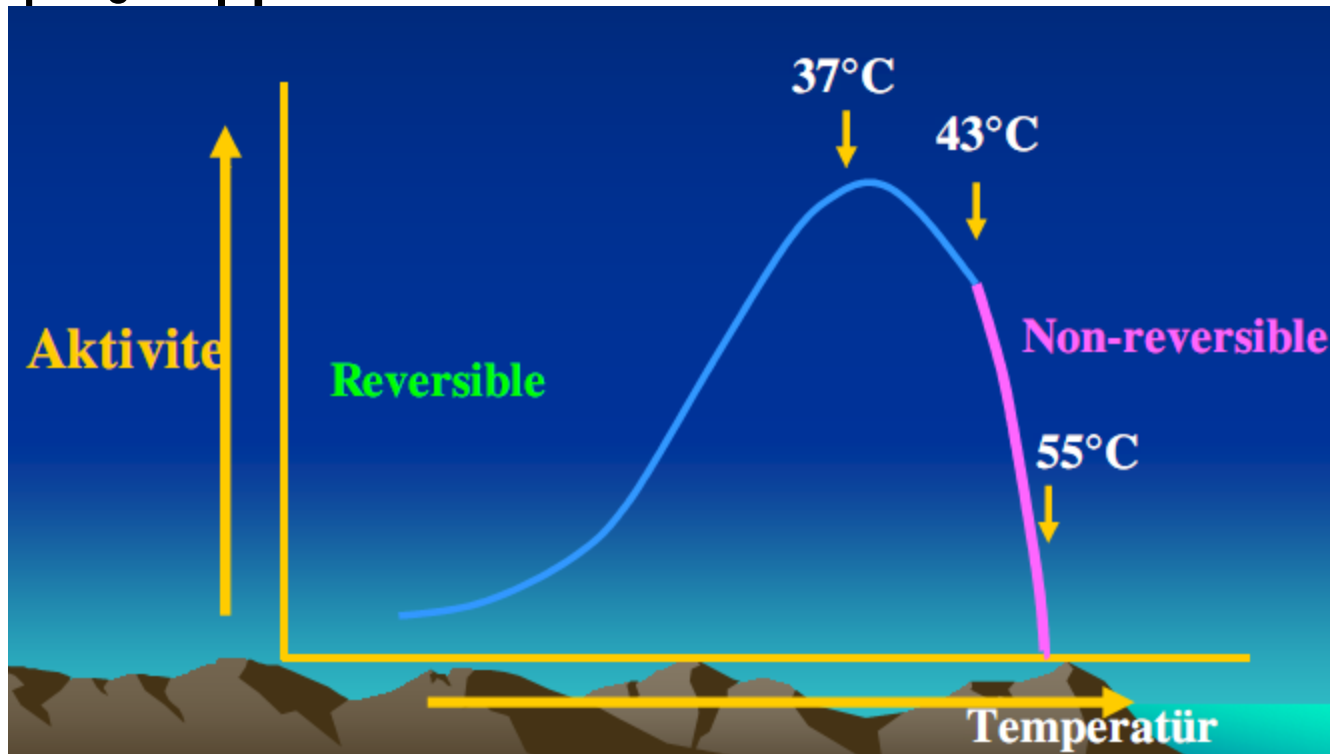
Endojen  
üretilen ısı,  
endojen  
mekanizmalar  
ile korunur.

EKTOTERM  
İ

Vücut ısı  
çevre  
sıcaklığına  
göre değişir.

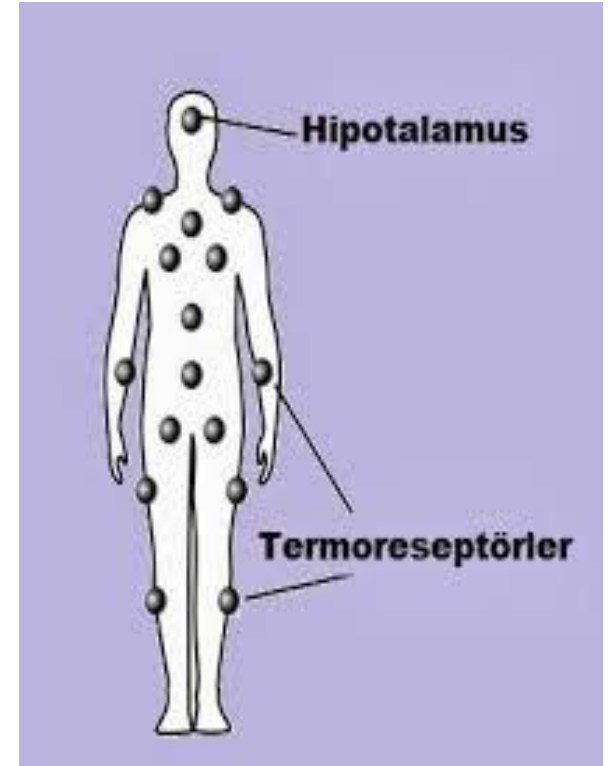
# NEDEN TERMOREGÜLASYON?

- Enzimatik reaksiyonların hızı ısıya bağlı!
- Endotermilerin MSS ısıya önemli ölçüde

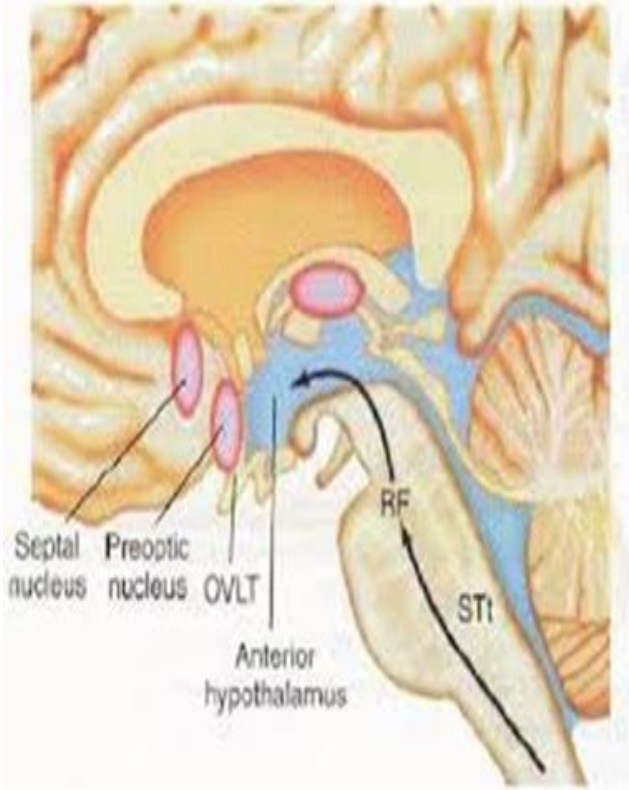


# TERMORESEPTÖRLER

1. Derideki termoreseptörler soğuga duyarlı-epidermis, ısıya duyarlı-dermis derininde
2. İç termosensörler  
özofagus, mide, karın içi büyük venler vb.
3. MSS'deki termosensörler



# HİPOTALAMUS



- Periferik ve santral termosensör nöronlar MSS'de başlıca hipotalamusta bir araya gelir.

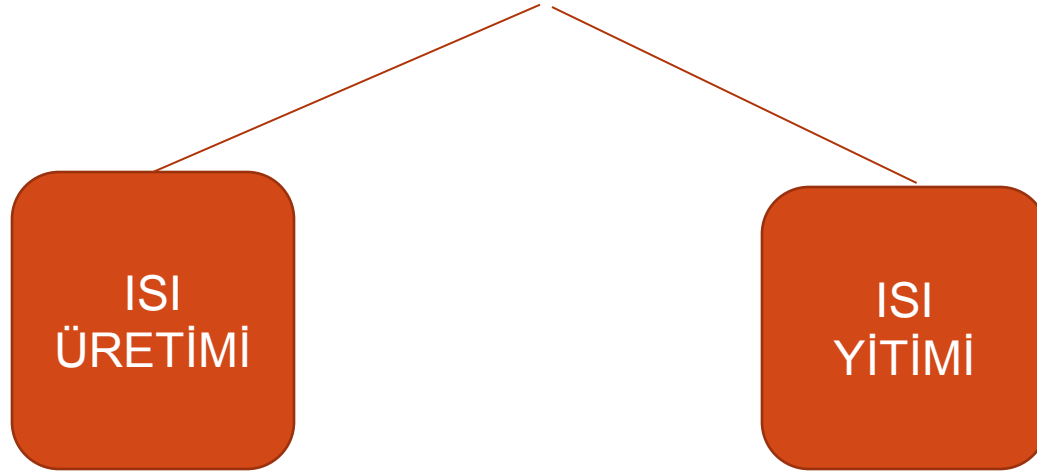
# 'SET- POINT' KAVRAMI

- Organizma tarafından fizyolojik olarak ayarlanabilen, düzenlenmiş ısı düzeyi
- *Balance point*- denge noktası





# TERMOREGÜLATUAR MEKANİZMALAR



Üretilen ısı = Kaybedilen ısı

$$H_G = H_L$$

# ISI ÜRETİMİ

## TERMOGENEZ

### ZORUNLU

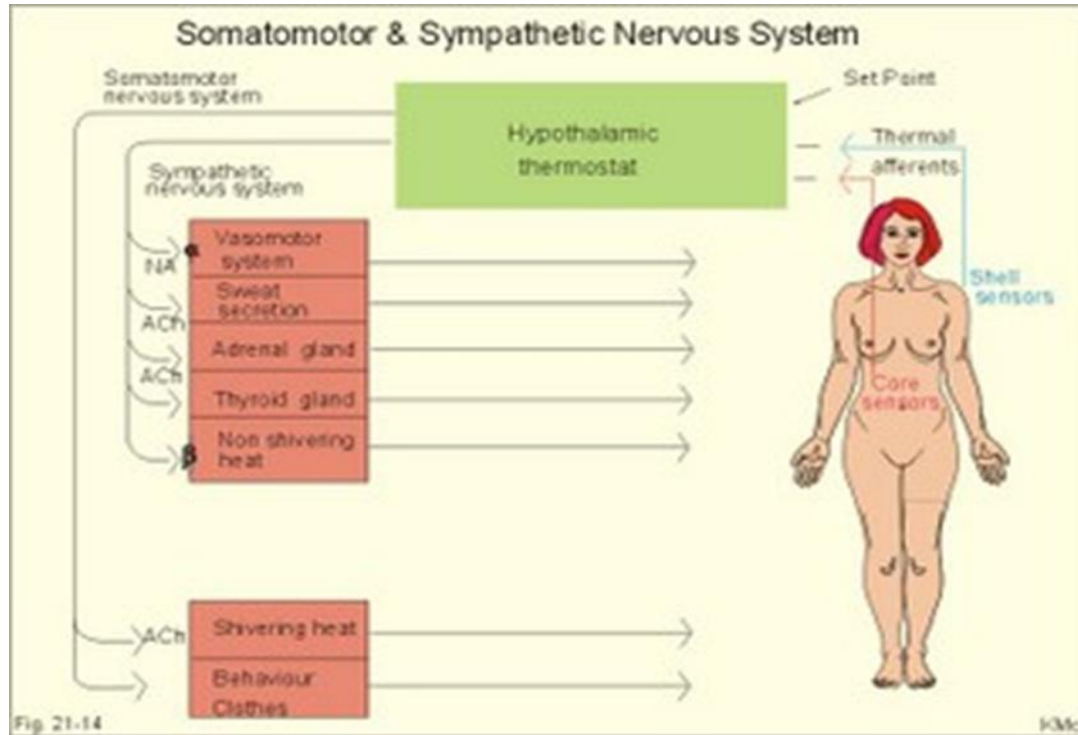
- Biyokimyasal reaksiyonların sonucu
- Besinlerin enerjisi ATP şeklinde alınır
- Mitokondrial glikoz katabolizması sonucu çıkan enerji ile  $ADP \rightarrow ATP$

### FAKÜLTATİF

- Gereksinim halinde bazı dokulardaki metabolik aktivite ile ısı üretilir. Kahverengi yağ dokusu, iskelet kasları vb. 'Titremesiz- nonshivering termogenez'

# ISI ÜRETİMİ

- Hücre düzeyinde ısı üretimi tiroid hormonları, adrenal katekolaminler, glukokortikoidler, insülin gibi hormonlar tarafından desteklenir.



# ISI ÜRETİMİ

## ISI KORUMA MEKANİZMALARI

- Deride vazokonstriksiyon
- Piloereksiyon
- İskelet kasında ritmik kasılmalar- titreme (shivering) ★
- Davranışsal termoregülasyon



# ISI YİTİMİ

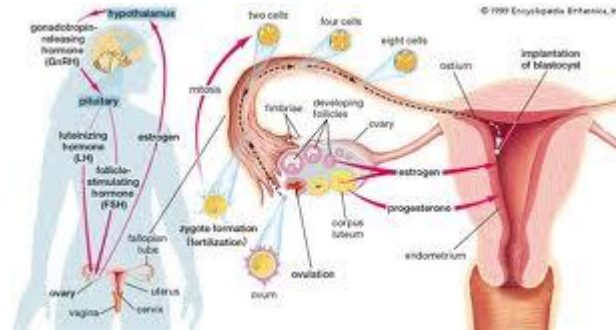
- Kondüksiyon
- Radyasyon
- Evaporasyon
- Konveksiyon



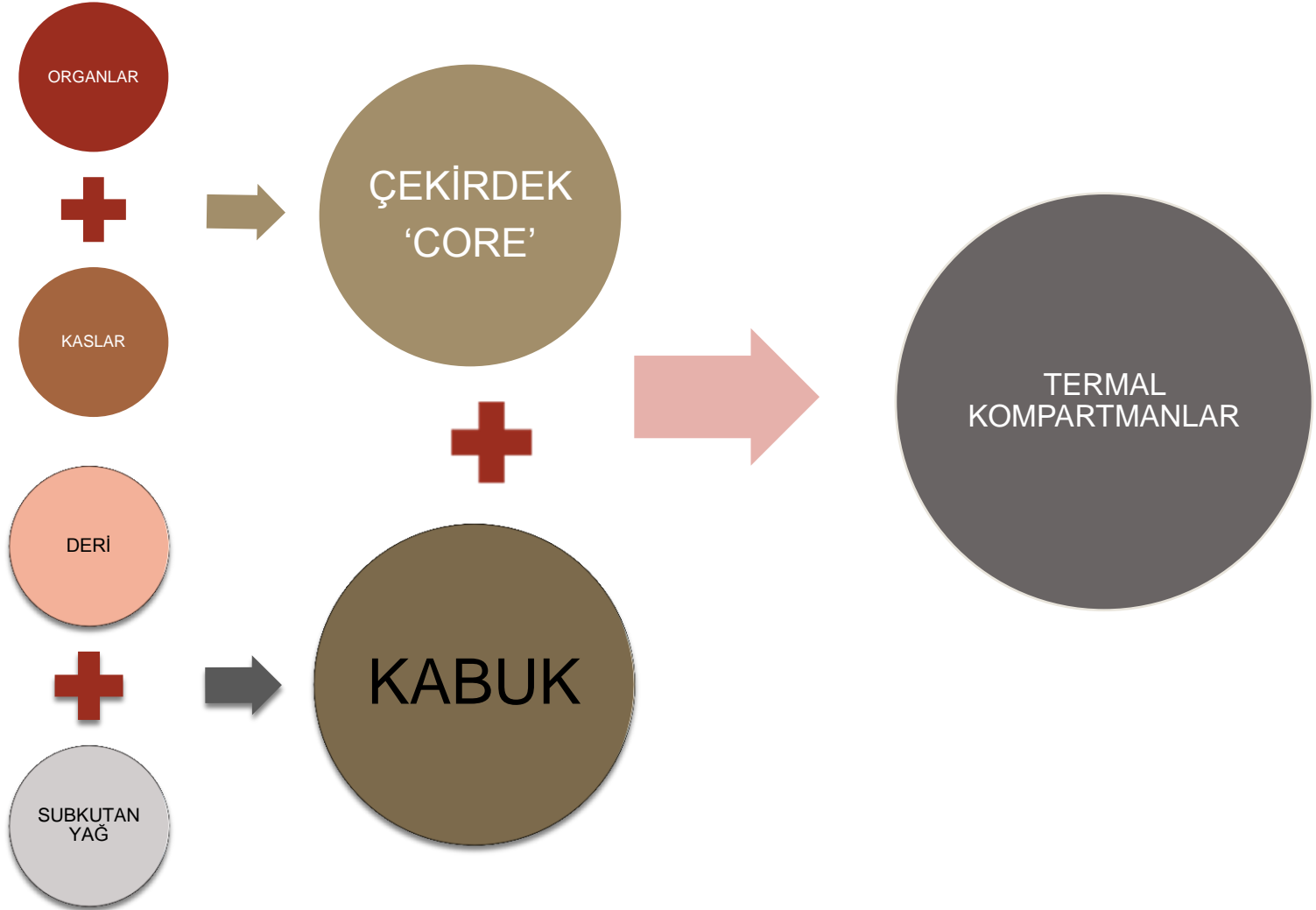
# NORMAL VÜCUT ISISI

## FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER

- Sirkadyen ritim
- Yaş
- Ovulasyon
- Postprandiyal durum
- Gebelik
- Endokrinolojik disfonksiyon



# NORMAL VÜCUT ISISI



# NORMAL VÜCUT ISISI

- Rektal
- Aksiller
- Oral
- Timpanik



- $0.25^{\circ}\text{C}$  oral  $<$  Çekirdek ısı  $\approx$  aort kanı ısı  $\approx$  timpanik ısı  $<$  rektal  $0.5^{\circ}\text{C}$



# NORMAL VÜCUT ISISI

- Carl Reinhold August Wunderlich (1815-1877) sağlıklı insan vücut ısısını  $37^{\circ}\text{C}$  olarak tanımlamış.



# NORMAL VÜCUT ISISI

- Oral  
33.2- 38.2°C
- Rektal  
34.4-37.8°C
- Timpanik  
35.4-37.8°C
- Aksiller  
35.5-37°C
- ❖ Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. Scand J Caring Sci 2002;16:122-8

- Oral  
35.6- 38.5°C (36.8±0.4)  
Sabah 6 max 37.2°C,  
öğleden sonra 4 max  
37.7°C
- Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA1992;268(12):1578.

# ATEŞ

- ‘Çok hücreli organizmaların kendileri için patojen maddelere karşı geliştirdikleri savunma yanıtının bir parçası olarak vücut çekirdek ısısının yükselmesi durumudur.’
- ‘Hipotalamusta vücut için belirlenmiş ısı düzeyinin (set point) daha yükseğe çekilmiş olması durumudur.’



# ATEŞ PATOGENEZİ

## PİROJENLER

ENDOJEN

Pirojenik  
sitokin

EKSOJEN

Mikroplar ve ürünleri  
Gram negatif:  
LPS endotoksin- TLR  
ligandı  
Gram pozitif:  
TSST-1, enterotoksin,  
ekzotoksin-  
'süperantijen'-MHC II  
ile etkileşir

# EKSOJEN PİROJENLER

## Mikroplara ilişkin

*Viruslar* (tüm virus, hemaglutinin, dsRNA)

### *Bakteriler*

*Gram negatif* (tüm mikroorganizma, peptidoglikanlar, lipopolisakkaritler)

*Gram pozitif* (peptidoglikanlar, lipoteikoik asit, ekzotoksinler, enterotoksinler, eritrojenik toksinler, grup B polisakkaritler)

*Mikobakteriler* (tüm mikroorganizma, peptidoglikanlar, polisakkaritler, lipoarabinomannan)

*Funguslar* (tüm maya, kapsül polisakkaritleri, proteinler)

## Mikrop dışı

*Antijenler* (örneğin: bovin serum albumin, HAS, BCG, ovalbumin)

*İnflamatuvar ajanlar* (örneğin: asbestos, turpentin, silika)

*Bitki lektinleri* (örneğin: fitohemaglutinin, konkanavalin A)

*İlaçlar* (örneğin: sentetik immünoadjuvanlar, kimi bitki alkaloidlerinden türetilmiş antitümör ilaçlar, kimi opiatlar ve öteki bağımlılık yapıcı narkotikler)

## Konak kaynaklı

*Antijen-antikor kompleksleri*

*Kimi androjenik steroid metabolitleri* (etiyo-kolanolon vb)

*Ürat kristalleri*

*İnflamatuvar safra asitleri*

*Aktive olmuş kompleman komponentleri* (C5a vb)

*Lenfositlerin kimi ürünleri*

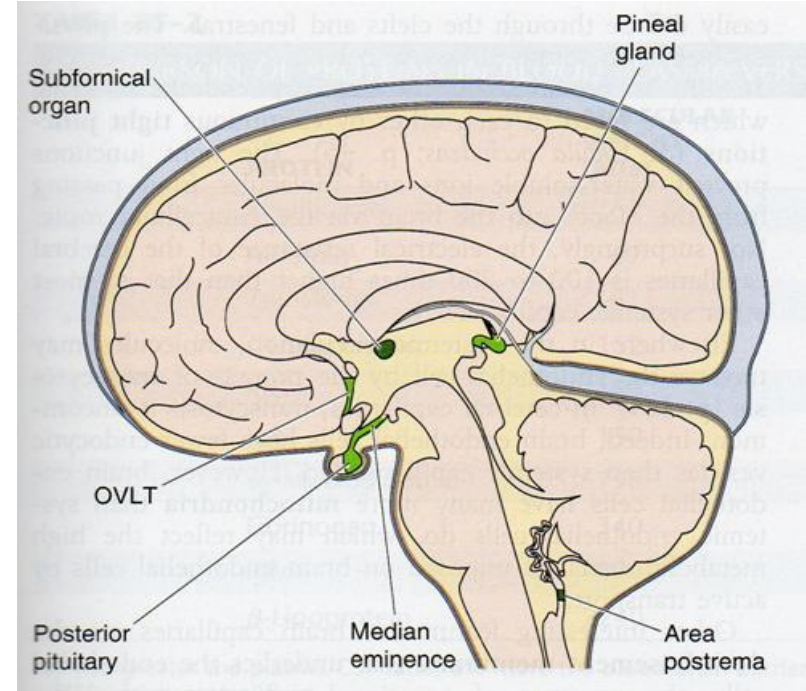
# ENDOJEN PİROJENLER

- TLR (Toll-like receptor) aktivasyonu sonucu başlıca monosit, nötrofil ve lenfositler tarafından üretilir.
- Molekül ağırlıkları 10-30 kDa arasında küçük proteinler
- Tüm organ sistemlerini etkileyen geniş biyolojik aktiviteleri mevcut. (hastalık sırasında)

- IL1
- TNF
- IL6
- CNF  
(ciliary neurotrophic factor)
- IFN alfa
- C5a
- PAF

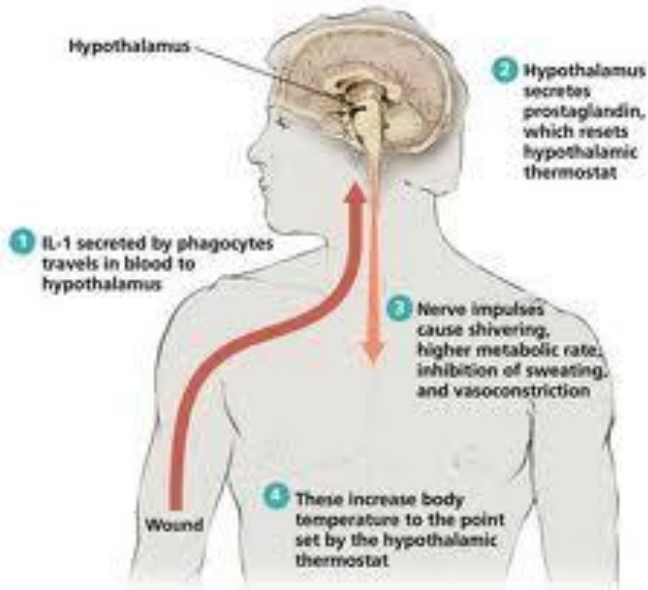
# NÖROANATOMİ

- *Organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT): Anterior hipotalamus- preoptik alanı çevreleyen damar ağı
- *Circumventricular organlar*: OVLT, subfornical organ, area postrema



# ATEŞ PATOGENEZİ

Ateş oluşumu ile ilgili bilgilerimiz kuramsal düzeyde ve spekülatif.

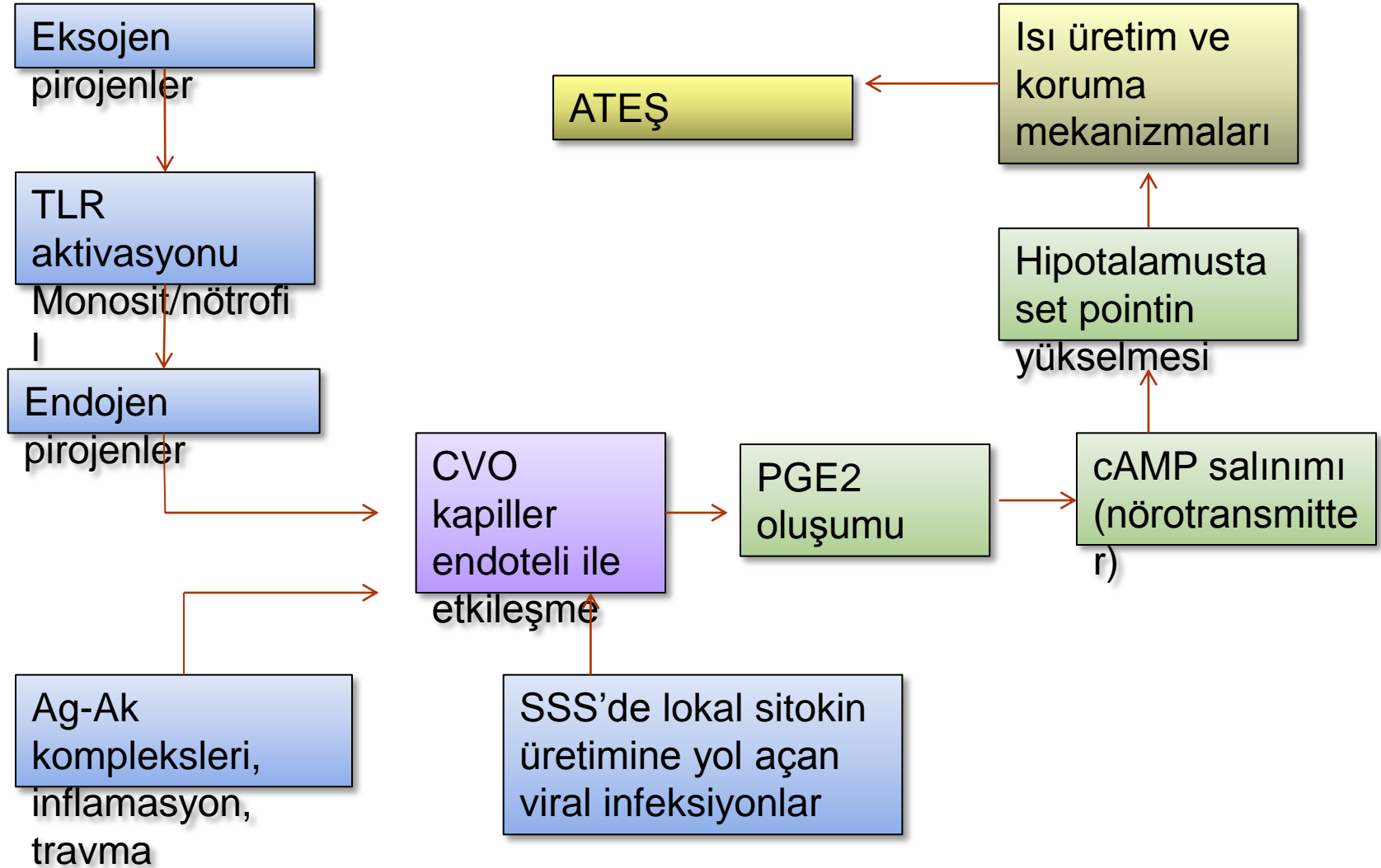


Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

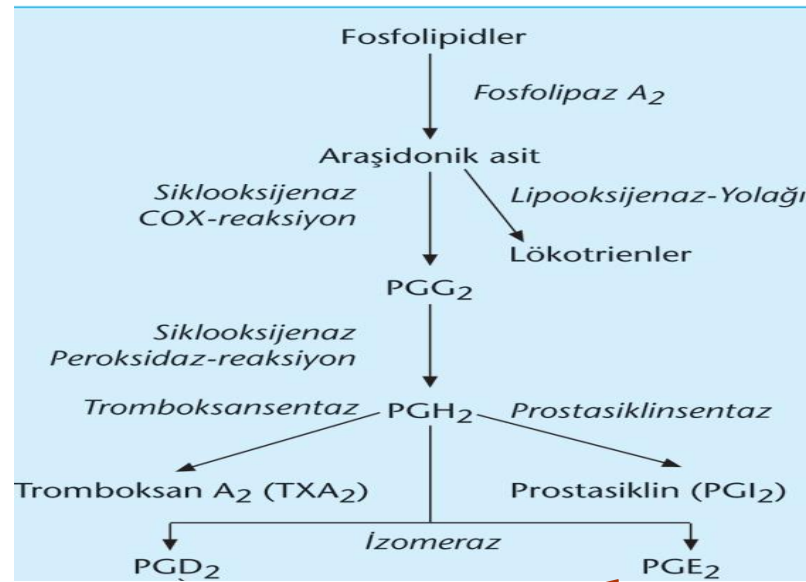
- OVLT kuramı\*
- Vagus kuramı
- Kan- beyin bariyeri
- amı
- Transport kuramı



# OVLT KURAMI



Endojen pirojenler



periferik

Santral

cAMP oluşumu

Miyalji artralji

PGE<sub>2</sub> için 4 reseptör var

Gliai hc reseptörünü tetikler

EP-3

esansiyel

# VAGUS KURAMI



- Ateş yanıtında rolü kısıtlı, uyarının verilme yolu ve dozuna bağımlı.
- Karaciğerde sentezi artan PGE2 vagus üzerindeki reseptörlere bağlanarak sinyali beyne gönderir.

Vagus → Medulla ventral noradrenenerjik demet → PO/AH

# Diğer Kuramlar

- Kan- beyin bariyerinin sinyal molek¼leri sınırlayıcı olmadığı anlaşılmış
- Sitokinlerin taşıyıcılar ile kan- beyin bariyerini aştıkları fizyolojik olarak ortaya konamamıştır.

# ATEŞİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- Nöroendokrin değişiklikler
- Bazal metabolizmada artış
- Karacięer metabolizmasında artış
- Günlük sıvı ihtiyacında artış
- Kalp atım hızında artış
- Solunum hızında artış
- Oksijen tüketiminde artış



# ATEŞİN DÜŞMESİ

- Periferik vazodilatasyon
- Terleme
- Davranışsal etkiler
- Ateş 2 şekilde düşer
  - 12-24 saat içine bol terleme ile (kriz)
  - Yavaş azalmalarla yaklaşık bir haftada (lisis)



# SORULAR?



- Termoregülatuar merkezde beyin hasarına yol açabilecek ısı düzeylerine gelmeyi engelleyen mekanizmalar neler? (endojen antipiretik medyatörler)
- Çeşitli uyaranlara yanıt olarak sitokin ekspresyonundaki bireysel farklılıkları ne belirliyor?
- Termosensitif nöronları aktive eden dolaşan sitokinler kan -beyin bariyerini geçmeli mi ya da SSS içinde mi üretilmeli?
- Her pirojenik sitokin tek başına set-pointi yükseltebilir mi veya bunu ortak bir yol ile mi başarır?
- PGE2 veya diğer lokal mediyatörler ateş yanıtının olmazsa olmazı mıdır?

# HİPERTERMİ

- Set- point normal sınırlar içinde iken vücut ısısında artış olması durumudur.

Artan ısı üretimi

Azalmış ısı yitimi

- Ateş- hipertermi ayrımı önemli. Hipertermi fatal olabilir ve tedavisi ateşten farklıdır.



# Hipertermi nedenleri

- Sıcak çarpması
- Malign hipertermi (anestetik)
- Nöroleptik malign sendrom
- Serotonin sendromu
- Hipertiroidi - Tirotoksikoz
- İlaç entoksikasyonu (aspirin, atropin)
- Serebrovasküler olay, travma
- Status epileptikus
- Feokromasitoma
- Anhidrotik ektodermal displazi
- Reye sendromu
- Duchenne MD
- SSPE terminal dönem
- Otonomik disfonksiyon

# Sıcak Çarpması

- Vücut ısısı  $>40^{\circ}\text{C}$ , mental durumda değişiklik, kuru kızarıklık deri
- İç organlarda kanama, nekroz
- Mortalite %10-20
- *Sıcak senkopu*
- *Sıcak krampı*
- *Sıcak bitkinliği*
- *Sıcak çarpması*

*Egzersize bağlı  
Klasik*



# Malign Hipertermi

- Duyarlı bireylerde inhalasyon anestezikleri ya da kas gevşeticilere yanıt olarak vücut ısısında hızlı bir yükselme.
- Başlıca defekt iskelet kası kalsiyum salınım kanalında (RYR1).

Tetikleyici ilaç → sarkoplazmik retikulumdan aşırı miktarda serbest kalsiyum salınımı → devamlı kas kontraksiyonları

- CO<sub>2</sub> artışı, taşikardi, masseter kas spazmı– geç dönem bulgular ateş, aritmi, hipotansiyon, rabdomiyoliz

# Nöroleptik Malign Sendrom

- Otonomik disfonksiyon+ ekstrapiramidal disfonksiyon + bilinç deęişiklikleri + hipertermi ( $>41^{\circ}\text{C}$ )
- İki ya da daha fazla ilacın birlikte verilmesi riski arttırır.
- Lökositoz
- Artmış CK düzeyleri

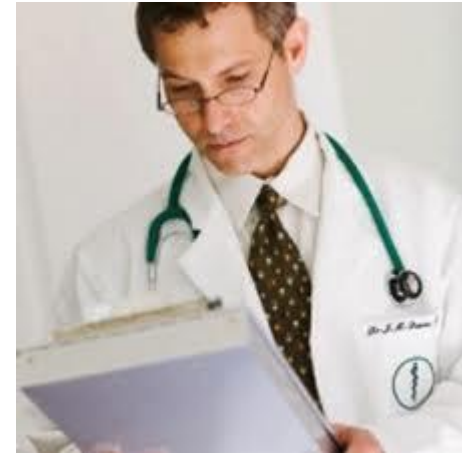
# Serotonin Sendromu

- Serotonin resptörlerinin aşırı uyarılması
- SSRI, monoaminoksidaz inhibitörleri
- Genelde aşırı doz alımı ile ilişkili
- İshal, ajitasyon, myoklonus

# ATEŞLİ HASTAYA TANISAL YAKLAŐIM

## İLK DEĞERLENDİRME

- Hastanın genel durumu
- Kardiorespiratuvar destek ?
- İzolasyon ?
- Hızlı antibiyotik başlama ?



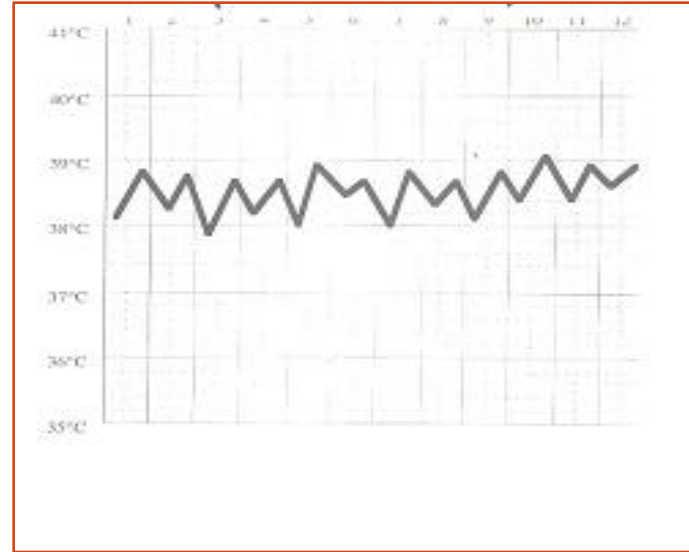
# Öykü

- Başlangıç zamanı
- Tanımlanması (tipi, süresi)
- Arttıran ve azaltan faktörler
- Eşlik eden diğer semptom ve bulgular
- Ek hastalıkları
- Kullandığı ilaçlar

# ATEŞ TIPLERİ

- Devamlı Ateş (febris continua, sustained fever):  
Sabah akşam ısı farkı 1°C'den azdır.  
Haftalarca sürebilir.

Tifo, bruselloz,  
infektif endokardit,  
tularemî,  
hipotalamik ateş





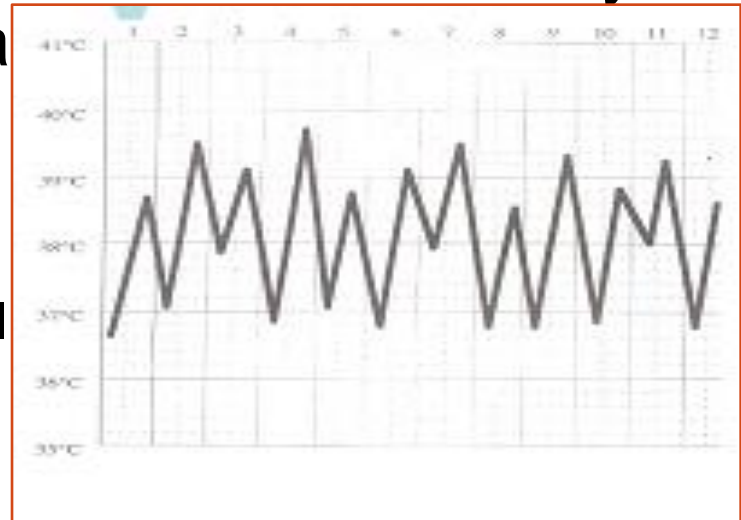
# ATEŞ TIPLERİ

- Aralıklı ateş (febris intermittent):

Sabah akşam ısı farkı  $1^{\circ}\text{C}$ 'den fazladır ve arada normale döner.

Sirkadiyen ritm abartılı bir şekilde sürdürülür, eğer bu varyasyonlar daha da abartılı olarak ortaya çıkarsa hektik (septik) a

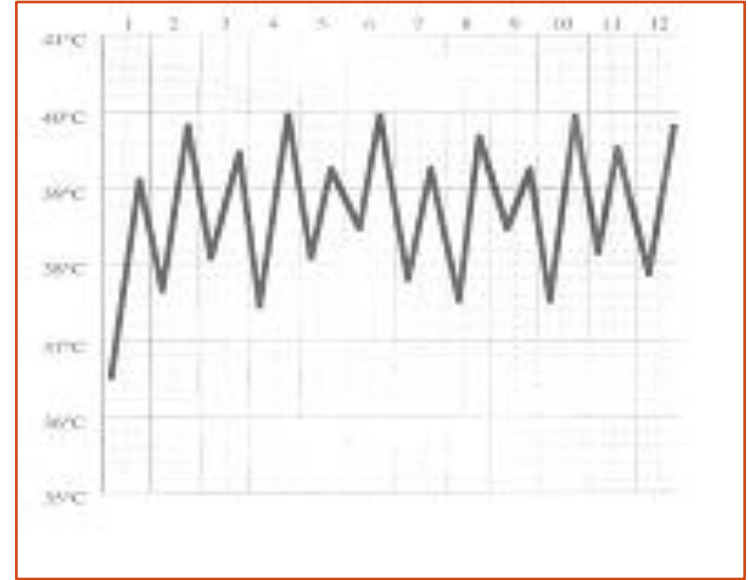
Sıtma, kala-azar, juvenil romatoid artrit (Still hastalığı), miliyer tüberküloz, mikst malarya infeksiyonu



# ATEŞ TIPLERİ

- Bacaklı ateş (febris remittent):  
Sabah akşam ısı farkı  $1^{\circ}\text{C}$ 'den fazladır.  
En düşük düzeyde bile normale inmez.

Tüberküloz,  
Mikoplazma infeksiyonları



# ATEŞ TIPLERİ

- Tekrarlayan ateş (febris recurrens):

Ateş birden çıkar, 3-5 gün sürdükten sonra birdenbire düşer.

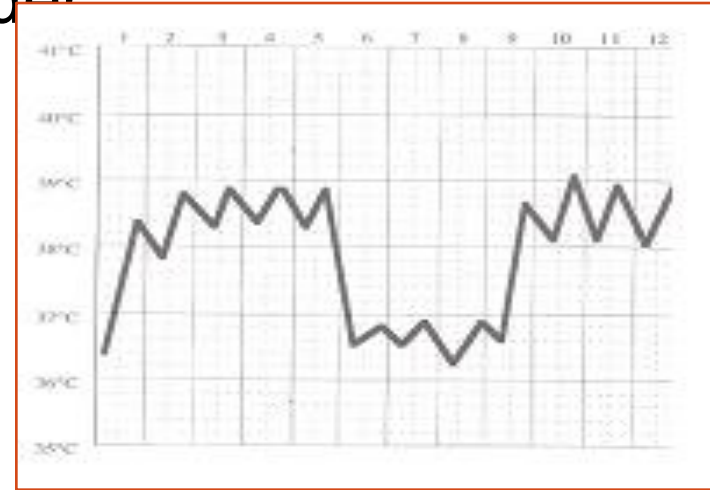
Nöbetler halinde devam eder

Borelia infeksiyonları

(relapsing fever)

Bruselloz ve fare

ısırgığı hastalığı



# ATEŞ TIPLERİ

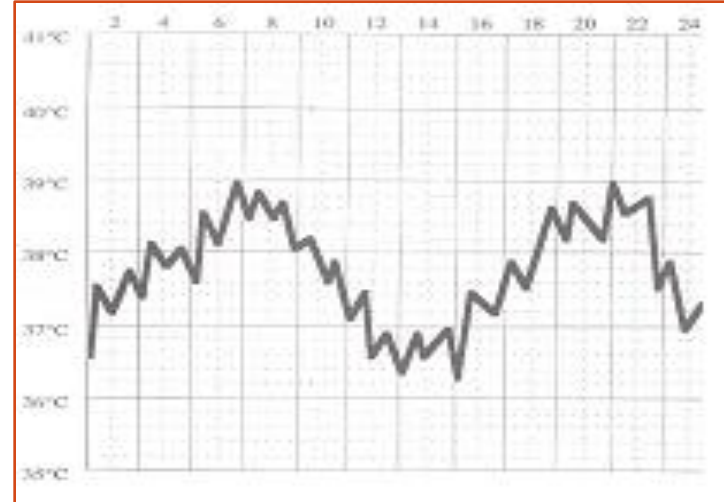
- Dalgalı (Ondülan) ateş (febris undulans):

Ateş yavaş yavaş yükselir, birkaç gün yüksek kaldıktan sonra

yine yavaş yavaş düşer.

5-6 günde bir pik yapar

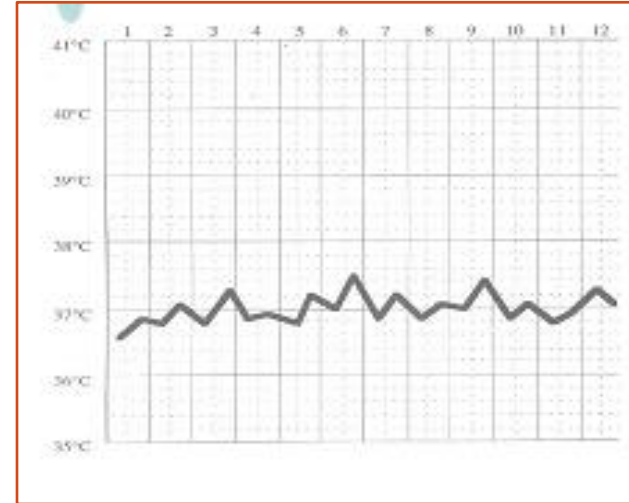
Bruselloz, pel-ebstein  
ateşi



# ATEŞ TIPLERİ

- Subfebril ateş:  
37-37.7°C arasındaki ısı

Tüberküloz,  
fokal infeksiyonlar,  
maligniteler



# ATEŞ TIPLERİ

- Habituel ateş:

Genç kadınlarda menstrüel siklusun ikinci yarısında vücut ısısının  $37.2-38^{\circ}\text{C}$ 'ye yükselmesine denir.

Bu tabloya baş ağrısı, barsak sorunları ve insomnia eşlik eder.

- Hileli ateş:

Hastanın bazı ilaçlar ve yöntemler kullanarak ateşinin yüksek saptanmasını sağlamasına denir.

Sirkadiyen ritm olmadığı gibi, taşikardi de eşlik etmez.

# Fizik Muayene

- Genel görünüm
- Vital bulgular
- Meningial irritasyon bulguları veya nörolojik disfonksiyon
- LAP
- HSM
- Artrit
- Konjonktival, mukozal, genital lezyonlar

# Her akut ateşli hasta

Aksi kanıtlanmadıkça acil kabul edilmelidir





# Ateşin Olası Sakıncaları

- Dekompansasyon veya metabolik instabilite
- Kardiyopulmoner yetmezlik
- Organik beyin hastalığı olanlarda mental değişiklikler
- Febril konvülsiyon
- Psikolojik etki

# Ateşin Olası Yararları

İmmun yanıtta artma:

- Lökosit migrasyonu
- Fagositoz
- İnterferon oluşumu
- Mitojene lenfosit transformasyonu
- Makrofajların bakterisid etkisi artar

# Ateş Tedavisine Karar Verme

## KAR- ZARAR HESABI :

- İmmun yanıtta genellikle olumlu etkisi olduğu yönünde
- Ateş, enerji yönünden çok maliyetli bir yanıt
- Artan katabolizma bazı sorunlara yol açabilir.



# Ateş Tedavisine Karar Verme

- Sıklıkla ateş uzun süreli değil
  - Beklemek
  - Konvansiyonel yollar
- Ateşin profilaktik tedavisi
  - Alttaki hastalığın seyrini
  - Tedaviye yanıtın değerlendirilmesini etkiler.
- Antipiretik ilaç yan etkileri olabilir.

# TEDAVİ

Primer hastalığın tedavisi

Destekleyici tedavi

Antipiretik tedavi

# Destekleyici Tedavi

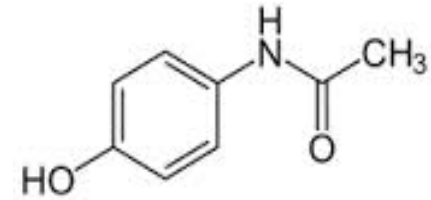
- Giysileri çıkarmak
- Sıcak olmayan çevre ısısı (23-24 °C)
- Islak uygulama
- Ilık su banyosu (32-35 °C arası)
- Sıvı replasmanı

# Antipiretik Tedavi

- ❑ Antipiretik ajanlar siklooksijenaz enzimini inhibe eder.
- ❑ 3 gruba ayrılır:
  - Nonselektif NSAİİ  
*Aspirin, indometazin, ibuprofen, diklofenak, naproksen*
  - Antipiretik analjezikler  
*Asetaminofen, fenasetin, dipiron*
  - Selektif COX-2 inhibitörleri  
*Nimesulid, etodolak, selekoksib, rofekoksib*



# Parasetamol



- Anti-inflamatuvar etkisi yok
- Periferal dokuda zayıf COX inhibisyonu
- Beyinde sitokrom p450 ile oksidize edilir ve bu form COX aktivitesini inhibe eder.
- Cox-1 ve 2'yi direk olarak inhibe etmez; Esas etkisi beyinde Cox-3'ü güçlü biçimde ve selektif olarak inhibe etmesidir.



# Kortikosteroidler

- Fosfolipaz A2 aktivitesini inhibe ederler
- Pirojenik sitokinlerin mRNA transkripsiyonunu bloke ederler.

# DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...



ÇOCUKLARA İYİ TATİLLER ☺

