



## Ateş Patogenezi, Ateş Tipleri, Erişkinde Ateş Yönetimi

*Prof. Dr. Fehmi Tabak*

Ateş enfeksiyon hastalıklarının en sık karşılaşılan bulgularından biridir ve enfeksiyonlar ateşin en sık nedenidir. Ateşlerin tümü enfeksiyonlara bağlı olmadığı gibi, enfeksiyon hastalıklarının tümünde de ateş görülmez. Ateşin süresi uzadıkça neden olarak enfeksiyonların yanısıra kollajenozlar ve maligniteler karşımıza çıkar. Nedeni Bilinmeyen Ateş ön tanısı ile izlediğimiz olguların %34'üne enfeksiyon hastalıkları yol açarken, %42'sine kollajenozlar ve malinitelerin yol açtığı görülmüştür. Bu açıdan ateşli hastaya yaklaşırken 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 Celsus (MS 50.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. 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 sürdürül-  
mekte olan sınırlarının üzerine yükselmesi olarak tanımlanabilir. Normalde  
vücut ısısı koltuk altında 36.5°C'ın, ağız içinde 37°C'ın ve rektumda 37.5°C'ın  
altındadır. Vücut ısısı diüurnal bir ritme sahiptir. Sabah 04.00-06.00 arasında ölçü-  
len 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 ritm ateşli hastalıkların seyrinde de devam eder.

Vücut ısısı gıdalardaki kimyasal enerjinin metabolik ve mekanik yollarla  
ısıya dönüşümü sonucu üretilir. Hücresel oksidatif düzenekler sürekli ve be-  
lirli bir miktarda ısı üretirler. Vücut ısısı anterior hipotalamus/preoptik  
(AH/PO) bölgedeki termoregülatör merkez başta olmak üzere hipotalamus-  
tan beyin sapı ve medulla spinalise uzanan hiyerarşik bir yapı tarafından dü-  
zenlenmektedir. Bu merkez termosensitif nöronlar içerir ve diüurnal ateş ritmi-  
ni ayarlar. Periferden hipotalamusa ulaşan bilgiler önce yorumlanır, sonra ef-  
ferent sinirler yoluyla periferel ısı birikimi veya kaybı (vazokonstriksiyon ve-  
ya vazodilatasyon) veya ısı üretimi (kas kontraksiyonları) yapacak şekilde dü-  
zenlemeler yapılır.

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

1. Sıcağa duyarlı nöronlar (~%30): Isı kaybını ayarlayan nöronlardır. Beyin  
sapını etkileyerek ısı kaybına yarayan soluk sayısında artış ve terleme gibi de-  
ğişiklikleri tetiklerler.

2. Soğuğa duyarlı nöronlar (<%5): Bu nöronlar gerçekte soğuğa duyarlı ol-  
mayıp, sıcağa duyarlı nöronlardan sinaptik inhibisyon alan nöronlardır.  
AH/PO bölgenin ısısı azaldıkça sıcağa duyarlı nöronların uyarıları azaldığın-  
dan, dolaylı olarak sinaptik inhibisyon kalkar ve uyarılmaları sonucunda ısı  
üretimi ve retansiyonunu başlatırlar.

3. Isıya duyarlı nöronlar (>%60): AH/PO bölgedeki ısı değişimlerinden etkilenmezler. Isı düzenlemesi ile ilgili veya ilgisiz birçok işlevleri vardır. Sıcaklık ve soğukluk duyarlı nöronlar arasında inhibitör veya eksitator uyarılar vermek suretiyle düzenleyici özellikleri vardır. Soğukluk duyarlı nöronlara tonik sinaptik eksitator uyarılar verirler.

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

İki 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 hipotalamusdaki biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek ateşe neden olurlar. Endojen pirojenler, ekzojen veya endojen birçok maddenin monosit ve makrofajlara etkisi ile açığa çıkarlar (Tablo 1).

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 patogeneziinde rol alan sitokinler İL-1( $\alpha,\beta$ ), Tümör Nekroz Faktör- $\alpha,\beta$  (TNF), İL-6, İnterferon (İFN)'dur. İL-1 $\alpha$  ve İL-1 $\beta$  bilinen en güçlü EP'dirler. TNF İL-1 ile benzer özelliklere sahiptir. Ayrıca İL-1 üretimini indükleyerek ateşin devamına, 3-4 saat sonra ikinci ateş pikine neden olur. TNF ve İL-1, İL-6 üzerinden etkilerini gösterirler. En güçlü pirojenik İFN İFN- $\alpha$ 'dır. Hayvan çalışmalarında uygulamadan 80-90 dk sonra monofazik ateşe neden olmaktadır. Diğer potansiyel EP olarak düşünülen maddeler İL-2, GM-CSF, immün kompleksler, ürik asit kristalleri, C3a ve C5a'dır.

Açığa çıkan bu sitokinler tam olarak aydınlatılmamış yol veya yollarla beynin AH/PO bölgesine gelerek 3. ventrikülün anteroventral ucunda lokalize olan özelleşmiş damar ağına sahip "Organum Vasculosum Lamina Terminalis (OVLT)" bölgesindeki perivasküler fagositlere etki ederek PGE<sub>2</sub> sentezi-

ni artırırlar. 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 PGE<sub>2</sub> 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 mikroglial ve meninjal makrofajların dolaşan ekzojen ve endojen pirojenlerin hedefleri oldukları ileri sürülmüştür. 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.

PGE<sub>2</sub>'nin sentezi ateş oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır. Bu sentez sadece beyinde olmayıp, ekzojen pirojenlere yanıt olarak başta karaciğerdeki Kh'leri olmak üzere tüm makrofajlardır. Bu açıdan PGE<sub>2</sub> periferik pirojenik mediatörlere alternatif bir adaydır. PGE<sub>2</sub> reseptörleri başta hepatik ve abdominal vagal afferentler olmak üzere tüm duysal nöronlara dağılmış durumdadır. PGE<sub>2</sub> sentezi araziidonik asit üzerinden olmayıp, lipopolisakkaridlerin uyardığı makrofajlardan seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu sonucudur.

PGE<sub>2</sub> ateşin proksimal mediatörüdür. AH/PO bölgedeki termoregülatör nöronlarda etkisini gösteren güçlü bir hipertermik ajandır. Bu yüzden COX inhibitörleri (indometasin) PGE<sub>2</sub> sentezini durdurarak ateş oluşumunu inhibe ederler. Bugün için aksi görüşler olmasına karşın ana görüş PGE<sub>2</sub>'nin doğrudan beyinde üretildiği yönündedir. Beyindeki endotelial hücreler PGE<sub>2</sub>'nin major kaynağıdır. COX-2 ateş oluşumunda beyinde major bir role sahiptir. Ekzojen ve endojen pirojenler COX-2'yi aktive ederler. PGE<sub>2</sub> 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 perifere 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.

**Tablo 1. Endojen pirojenleri uyaran etkenler.**


---

Mikroorganizmalar (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
Kapsüler polisakkaritler
Tüberkülin
Antijen-antikör kompleksleri
Komplemanlar (C5a-C3a)
Lenfosit salgıları (İL-2, Interferon-γ)
Pirojenik steroidler (etiokolanolon, safra tuzları)
İlaçlar (penisilin, bleomisin)
Pirojenik sitokinler (IL-1, IL-2, TNF, İnterferon)

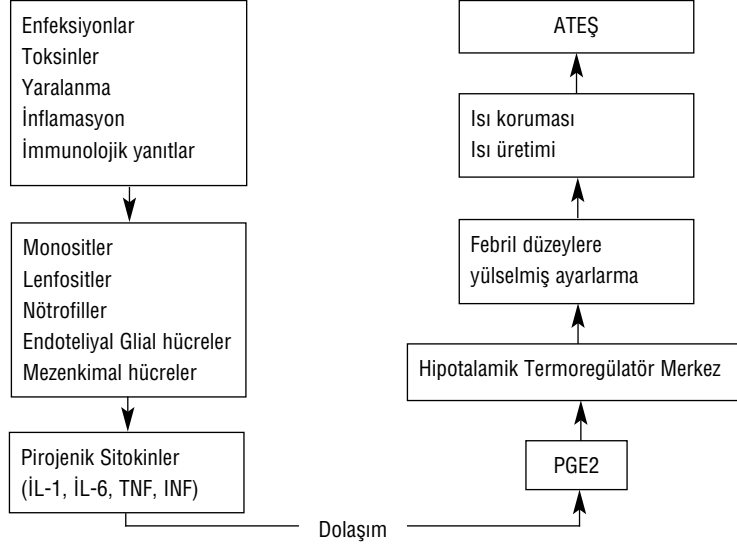
---

Son yıllarda etkisini PGE<sub>2</sub> dışı bir yolla gösteren, doğrudan termosensitif ve pirojen sensitif nöronları uyaran Makrofaj İnflamatuar Protein-1 (MİP-1) adı verilen çok güçlü bir endojen pirojen de bulunmuştur.

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. Ateş genellikle 41°C’i geçmez. Ateşin üst sınırını düzenleyen mekanizmalar tam anlaşılmamakla beraber nöronların intrinsik özelliklerine veya termosensitif nöronlar üzerinde pirojenlerin etkilerini antagonize eden endojen antiipiretik maddelerin salınımına bağlıdır.

Yukarıda ateş patogenezinde ağırlıklı olarak klasik model üzerinde durulmuştur (Şekil 1). Klasik model dışında, onunla açıklanamayan noktaları da tamamlayıcı olarak değişik alternatif modeller de ileri sürülmüştür. Bu alternatif modeller de şunlardır:

**1-Lokal EP oluşumu:** Deneysel çalışmalarda LPS injeksiyonu sonrası dola-



Şekil 1. Ateş patogenezi (Charles A.Dinarelo'dan).

şimda sitokinler görülmeden önce ateşin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca tifo, NBA, *P.carinii* pnömonisi gibi bazı hasta gruplarında kanda EP saptanamamaktadır. Septik şoklu hastalarda sitokinler dolaşımında 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 A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) gibi sekonder mediatörlerin salınımını indüklediği, PLA<sub>2</sub>'nin de OVLT seviyesinde PG sentezini uyardığı ileri sürülmüştür. 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 olur.

**2-MSS seviyesinde EP salınımı:** Proinflamatuvar sitokinler periferel dokularda üretilmesinin yanısıra OVLT endoteliumunda da üretilmektedir. Bu

da aktive monositlerin kan yoluyla gelerek endotel hücrelerine yapışması veya ekzojen pirojenlerin doğrudan endoteli uyarması sonucu olmaktadır.

**3-Membrana bağlı sitokinlerin endoteli uyarması:** Aktive monositlerin yüzeyinde membrana bağlı olarak IL-1 $\alpha$  ve TNF bulunabilmektedir. Membrana bağlı bu sitokinler OVLT'deki endotelyal hücreleri aktive ederek sitokin sentezine neden olabilirler.

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

#### Ateşin tanısal yararları

a. Ateş seyrine bakarak değişik ateş şekilleri ve bunların değişik hastalıkları ilişkileri tanımlanmıştır:

- **Sürekli ateş (Febris continua):** Sabah ve akşam farkı 1°C'tan daha az olan ateş şekli. Günlerce, haftalarca sürebilir. Tifo, paratifo, bruselloz, infektif endokardit, tularemi, psittakoz, Kawasaki hastalığında görülebilmektedir.
- **Oynak ateş (Febris remittens):** Sabah ve akşam farkı 1°C'tan fazla olup, gün içerisinde 37°C'ın altına inmeyen ateş şekli. Tüberküloz, kızamık, tifo, bruselloz, falsiparum sıtması, lejyoner hastalığı, mikoplazma pnömonisi ve grip gibi enfeksiyon hastalıklarında görülebilmektedir.
- **Aralıklı ateş (Febris intermittens):** Sabah ve akşam farkı 1°C'tan fazla olup, gün içerisinde 37°C'ın da altına inebilen ateş şekli. Sıtma, Kala-azar, bruselloz, romatizmal ateş, infektif endokardit, sepsis, pyojenik apseler gibi hastalık hallerinde görülebilmektedir. Diüurnal ritm çok abartılı bir şekilde olursa hektik (septik) ateş olarak adlandırılır. Günde iki zirve yapan aralıklı ateş ise Kala-azar, erişkinin Still hastalığı, miliyer tüberküloz, mikst sıtma enfeksiyonlarında görülebilir.
- **Dönek ateş (Febris recurrens):** Birdenbire yükselip birkaç gün süren, birdenbire düşerek ateşsiz dönemlerin ardından birkaç günlük ateşli dönemlerin görüldüğü ateş şekli. Sıtma, dönek humma, Kala-azar, bruselloz da görülebilmektedir.

- **Dalgalı ateş (Febris undulans):** Ateş yavaş yavaş yükselerek 5-7 günde zirveyi bulduktan sonra birkaç gün yüksek olarak devam edip yavaş yavaş azalarak normale dönen, izleyerek yeniden yükselerek dalgalanmalar gösteren ateş şeklidir. Tipik örnekleri bruselloz ve Hodgkin hastalığında görülen Pel-Ebstein tipi ateştir.
- **Subfebril ateş:** 37-37.7°C arasında seyreden ateş şekli. Tüberküloz ve bazı neoplastik hastalıkların seyrinde görülebilir.

Klinik uygulamalarda ateş şekilleri nadiren yardımcı olmaktadır. Klasik ateş şekilleri uygulanan antibiyotik ve antipiretiklere bağlı olarak da değişmektedir. Sıtmada iki veya üç günde bir gözlenen nöbet şekli hastalığın erken dönemlerinde görülmeyebilir. Bu yüzden endemik alanlarda tüm ateşli olgularda sıtma mutlak dışlanmalıdır.

b. Diüurnal ritmin tersine dönmesi: Tüberküloz, Tifo

c. Sıtmada ateş nöbetlerinin günâşırı (*P.vivax*, *P.ovale*) ve üç günde bir geliş ( *P.falciparum*)

d. Relatif bradikardi: Özellikle hücre içi organizmalara bağlı enfeksiyonların seyrinde görülebilir. Tipik örneği tifo olmakla beraber bruselloz, lejyoner hastalığı, tüberkülozda da görülebilir.

### Ateşin yararları

Ateş organizmayı korumaya yönelik olarak oluşmaktadır. Sayılamayacak kadar fazla yararı vardır. Yararları şunlardır:

- Fagositozu ve nötrofil migrasyonunu arttırarak mikroorganizmaların öldürülmesinde artışa yol açar,
- T hücre proliferasyonunda artışa neden olur,
- IL-1'in immün düzenleyici etkilerini arttırır,
- İnterferon aktivitesinde artışa neden olur,
- B hücrelerinin antikor üretimini artırır,
- Hipotermi sepsisli hastalarda kötü bir prognostik faktördür,
- Yüksek ateş sırasında antibiyotikler daha etkindir



### Ateşi ne zaman düşürmeli?

Organizmayı temelde koruyucu olarak çalışan ateş 40°C'ı aşmış ise antipiretikler ile müdahale edilerek düşürülmeye çalışılır. Eğer 38-40°C arasında ise hastanın durumuna göre karar verilir. Febril konvülsiyona eğilimli çocuklar, gebeler, yaşlılar ile kardiyak, pulmoner, renal ve serebral hastalığı olanlarda mutlaka düşürülmeye çalışılmalıdır.

### Antipiretikler

Sıklıkla kullandığımız antipiretikler şunlardır:

- Asetaminofen (COX-3 inhibitörü)
- Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar(NSAİİ)
- Asetil salisilik asit(ASA)
- Dipiron (metamizol)
- COX-2 inhibitörleri (celecoxib, rofecoxib)

Antipiretik kullanımı ile ateşe ait semptomlar azalır, kardiyopulmoner hastalığı bulunan yaşlılarda metabolik gereksinimleri azalır, yaşlılarda toksik ensefalopati azalır ve çocuklarda febril nöbet riski azalır. Ateşin yararlı etkilerini ortadan kaldırması, titreme ve terlemeye neden olması ve antipiretik ilaçlara bağlı yan etkiler de antipiretiklerin arzu edilmeyen etkileridir.

Özel gruplarda antipiretik seçimi yaparken konak faktörlerine dikkat etmek gerekir. Çocuklarda, hipertansiyon ve DM'u olan yetişkinlerde, azalmış IV volüm olanlarda, renal hastalığı bulunanlarda parasetamol, karaciğer hastalığı bulunanlarda ise NSAİİ'lar seçilir.

Islak uygulamanın ise yararı tartışmalıdır. Hipertermide uygulanmalıdır. Suyun ısısı 29-32°C olmalıdır. Alkol, buz ve soğuk su karıştırılmamalıdır. Antipiretiklerle birlikte yapılmalıdır.NSAİİnon

### 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, Li S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. Clin Infect Dis 2000;31: S168-77.
3. Blatteis CM, Sehic E. Fever: how many circulating pyrogens signal the brain? News Physiol Sci 1997; 12: 1 9.

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: 1066-68.
7. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988;10: 168-89.
8. 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.
9. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 1999; 179(Suppl 2): S294-304.
10. 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.
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, Dornand 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. Grace CJ. Fever. In: *Medical Management of Infectious Disease*. Eds: Grace C. Marcel Dekker, Inc. New York, 2003, p1-16.
14. 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 Research* 2002;44: 51-61.
15. 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.
16. MacKowiak PA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th edition, New York, Churchill Livingstone, 2000;604-22.
17. 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.
18. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JWM. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31: S178-S184.
19. O'Banion MK. Cyclooxygenase 2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol* 1999; 13: 45-82.
20. Pittman QJ, Poulin P, Wilkinson, MF. Role of neurohypophysial hormones in temperature regulation. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;689: 375-381.
21. 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.
22. Romanovsky AA, Ivanov AI, Szekely M. Neural route of pyrogen signaling to the brain. *Clin Infect Dis* 2000;31: S162-7.
23. Romanovsky AA, Ivanov AI, Karman EK. Blood-borne, albumin-bound prostaglandin E2 may be involved in fever. *Am J Physiol* 1999; 276: R1840-4.
24. Schic E, Blatteis CM. Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs. *Brain Res* 1996;726: 160-6.
25. Stitt JT. Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med* 1986;59: 137-49.
26. Tabak F, Öztürk R. Ateş patogenezi ve tedavisi üzerine yeni yaklaşımlar. *Bilim Dialog* 1991;6: 25-29.
27. 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.
28. Tabak F. Enfeksiyon hastalıklarına klinik yaklaşım. Ed: Tabak F. *Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2.baskı, İstanbul, 2003, s5-18.