

TERMOREGÜLASYON :

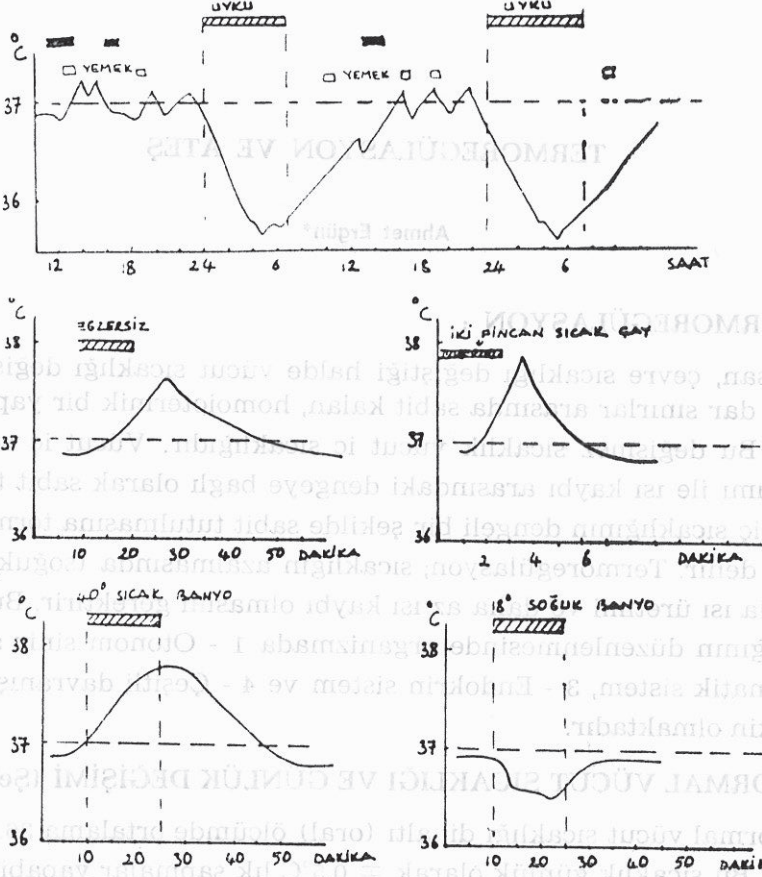
İnsan, çevre sıcaklığı değiştiği halde vücut sıcaklığı değişmeyen ve çok dar sınırlar arasında sabit kalan, homoiotermik bir yapıya sahiptir. Bu değişmez sıcaklık vücut iç sıcaklığıdır. Vücut iç sıcaklığı ısı yapımı ile ısı kaybı arasındaki dengeye bağlı olarak sabit tutulur. Vücut iç sıcaklığının dengeli bir şekilde sabit tutulmasına termoregülasyon denir. Termoregülasyon; sıcaklığın azalmasında (soğukda) daha fazla ısı üretimi ve daha az ısı kaybı olmasını gerektirir. Bu vücut sıcaklığının düzenlenmesinde organizmada 1 - Otonom sinir sistemi, 2 - Somatik sistem, 3 - Endokrin sistem ve 4 - Çeşitli davranış biçimleri etkin olmaktadır.

NORMAL VÜCUT SICAKLIĞI VE GÜNLÜK DEĞİŞİMİ (Şekil 1) :

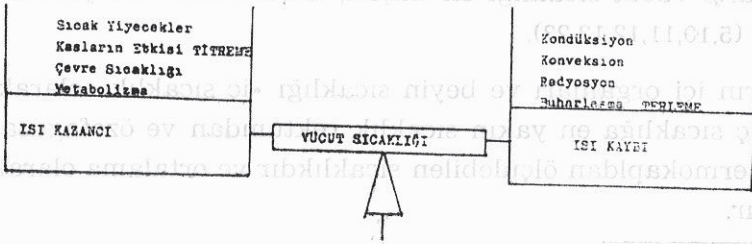
Normal vücut sıcaklığı dil altı (oral) ölçümde ortalama 36,7°C kadardır. Bu sıcaklık günlük olarak $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ lık sapmalar yapabilir. Vücut aktivitesine ve hava sıcaklığına bağlı olarak küçük değişiklikler gösterir. Sıcak ortam, egzersiz, sıcak banyo ve sıcak yiyecek ve içecekler vücut sıcaklığını yükseltir. Buna karşılık, soğukta kalmak, hareketsizlik, uyku ve soğuk banyo vücut sıcaklığını düşürür. Yine sabaha karşı vücut sıcaklığı en düşük, akşam üzeri en yüksek olarak ölçülür (5,10,11,12,13,23).

Karın içi organları ve beyin sıcaklığı «iç sıcaklık» olarak kabul edilir. İç sıcaklığa en yakın sıcaklık rektumdan ve özefagusa yerleştirilen termokaplardan ölçülebilen sıcaklıktır ve ortalama olarak 37,1°C kadardır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.



Şekil 1 : Ağızdan ölçülen vücut ısısının günün farklı zamanlarında ve çeşitli koşullardaki değişimleri.



Şekil 2 : Vücut sıcaklığını düzenlemede ısı dengesi

ISI DENGESİ : (Şekil 2)

Vücut sıcaklığı, ısı üretimiyle ısı kaybı arasındaki farkla dengelenir.

Isı Üretimi : Bir günlük aktivite sırasında ortalama üretilen enerji miktarı 3000 kalori kadardır. Elde edilen bu enerjinin yaklaşık % 5 i ancak fonksiyonel enerjiye çevrilebilmektedir. Geriye kalan % 95 ısıya çevrilmekte vücut sıcaklığının düzenlenmesinde kullanılmakta ve fazlası vücuttan uzaklaştırılmaktadır.

Isının bir kısmı bazal metabolizma gibi yaşamın temel olayları sırasında elde edilir. Bunlar : Solunum için solunum kasları, dolaşım için kalp ve damarlar, sindirim için sindirim kanalı düz kasların çalışması ve salgı bezlerinin salgısını oluşturması sırasında (egzersiz) ve soğukta kas tonusu artırılarak ısı oluşturulur. Dinlenme durumunda üretilen ısının çoğu (% 50) iç organlarca elde edilirken, egzersiz sırasında üretilen ısının çoğu (% 90) kas kontraksiyonları sonucu oluşur (30). Isı üretimi indirekt kalorimetri yöntemi ile ve oksijen tüketimine bağlı olarak hesaplanabilir. Bazal koşullarda üretilen ısının miktarı kas faaliyeti ile 20 kat, titreme ile 10 kat artırılabilir. Isı üretimine tüm hücrelerde oksidasyonu artırarak Tiroksin hormonu katılır ve metabolizmayı % 100 artırabilir (13,31,32). Yeni doğanlarda scapula arkasında bulunan kahverengi yağ çocuklar için ve yeni doğanlar için iyi bir ısı kaynağıdır. Bu yağın oksidasyonu ile yüksek enerji ve ısı oluşur (17,27,30).

Isı Kaybı : Vücuttan ısı kaybı radyasyon, kondüksiyon, konveksiyon ve terleme ile olur.

Radyasyon : Isı, İnfrared ışınları ile sıcak olan cisimden soğuk olan cisime doğru geçer. Ortam ısısı vücut sıcaklığından düşükse etkili olur.

Kondüksiyon : Birbirine dokunan cisimler arasındaki ısı geçişidir. Yine sıcak olandan soğuk olana doğru ısı geçer. Vücut yüzeyinin etrafındaki cisimlere (kazak, koltuk vs. gibi) vücuttan ısı geçişidir.

Konveksiyon : Isının vücuttan hava hareketleri ile uzaklaştırılmasıdır. Isı önce kondüksiyon ve radyasyonla deriye komşu olan havaya iletilir. Sonra hava hareketleri ile, vücut yüzeyine ısınmış olan hava vücuttan uzaklaştırılır.

Buharlaşma : Solunum ve deriden suyun buharlaşmasıyla kaybedilen ısıdır. 1 gr. suyun buharlaşmasıyla 580 kalori ısı kaybedilir. Çevre sıcaklığı vücut sıcaklığına doğru yaklařtıķça buharlaşma ile ısı kaybı artar, çevre sıcaklığı vücut sıcaklığına ulaşınca vücuttan ısı kaybının % 100'ü suyun buharlaşmasıyla olur.

TERMOREGÜLASYONDA ETKİLİ MEKANİZMALAR : (Tablo 1)

Termoregölasyonu açıklamak üzere ileri sürölmüş çeşitli teoriler mevcuttur. Bunlar arasında günümüze kadar en fazla kabul göreni 1970 de Mitechele ve arkadaşları tarafından ileri sürölen «Set-point theory»dir (10,13,18,19,25,31).

Tablo 1 : Vücut Termoregölasyonunda Etkili Mekanizmalar

SICAKTA AKTİVE OLAN MEKANİZMALAR (Vücut sıcaklığını azaltmaya yönelik)

ISI KAYBINI ARTIRAN

- Deri Damarlarında Vazodilatasyon (Sempatik-Kolinerjik)
- TERLEME (Sempatik-Kolinerjik)
- Solunum Hızlanması

ISI ÜRETİMİNİ AZALTAN

- İştahsızlık
- Hareketsizlik
- Gevşeme
- TSH salgılanmasında azalma

SOĞUKTA AKTİVE OLAN MEKANİZMALAR (Vücut sıcaklığını arttırmaya yönelik)

ISI KAYBINI AZALTAN

- Deri Damarlarında Vazokonstriksiyon
- Piloereksiyon (Sempatik Kolinerjik)
- Ürperme
- Vücut Yüzey Alanının Küçöltölmesi (kıvrılma)

ISI ÜRETİMİNİ ARTIRAN

- TİTREME, (somatik)
- A, NA Salgılanmasında artma
- İstemli aktivitede artma

Bu teoriye göre, termoregülasyon merkezi hipotalamustadır. Hipotalamusta lokalize sıcağa ve soğuğa duyar nöronlar (termoreseptörler) in oluşturduğu feed-back devreler resiprok inhibisyonla termoregülasyonda görev yapan ve vücut sıcaklığını ortalama 37°C ye göre (set-point) düzenler. Santral termosensitif nöronların, uyarılabilme eşikleri bu sıcaklığa ayarlanmıştır (4,14,18). Beyin sıcaklığı (iç sıcaklık) set-point in üzerinde olduğu zaman sıcağa duyarlı nöronların deşarj frekansı soğuğa duyar olanlarınkinden çok daha yüksek olmakta ve ısı kaybedici cevapları, uyarmaktadır. Isı kaybına yol açan cevaplarla beyin sıcaklığı (vücut sıcaklığı) «set-point'e doğru azalmaktadır. Sıcaklık set-point'in altında olduğu zaman soğuğa duyar nöronların deşarj frekansı sıcağa duyar olanlardan yüksek olmakta ve çeşitli ısı yapıcı cevapları uyarmaktadır. Isı oluşturucu cevaplarla beyin sıcaklığı iç sıcaklık set-point'e yaklaşmaktadır (18).

Bu teoriye göre memelilerde vücut sıcaklığı, sıcağa ve soğuğa karşın, set-point sıcağa göre ayarlanmakta ve normal vücut sıcaklığı stabilize halde tutulmaktadır (4,14,18). «Set-point» teori'ye göre ateş'in, pirojenlerle sıcağa duyar nöronların (termosensitif nöronlar) set-pointe ayarlı eşiginde bir yükselme sonucu oluştuğu kabul edilmektedir.

1989 da Kobayashi tarafından ileri sürülen yeni teoriye göre memelilerde vücut sıcaklığı santral sinir sisteminin çeşitli seviyelerinde (hipotalamus preoptik alan, Anterior hipotalamus PO/AH, medulla oblongata ve Medulla spinalis) bulunan «multipl termostatlar» tarafından regüle edilmektedir (22). Bu bölgelerde bulunan çok sayıda temperatür-sensitif nöronlar (sıcağa duyarlı nöronlar ve soğuğa duyarlı nöronlar) daha önce kabul edildiği şekilde sıcaklığı detekte eden transdüserler olarak değil, sahip oldukları sıcaklık eşikleriyle (termoregülasyonun hedef sıcaklığı), herhangi bir andaki sıcaklık stimulusunu karşılaştıran ve ona göre deşarj frekansı gösteren termostatlar olarak görev yapmaktadırlar. Bu santral termostatlar otonomik ve behevoral efektörlerle bağlantılıdır. Çok sayıda negatif feed-back devreler oluştururlar. Stimüle oldukları zaman çeşitli ve uyum termoreglatuvar mekanizmaları aktive ederler.

Bu teoriye göre : (22) Hipotalamus PO/AH deki temperatür-sensitif nöronlar normal vücut sıcaklığında aktif olan nöronlar ve inaktif olan nöronlar olmak üzere iki büyük grup oluştururlar. Normal vücut

sıcaklığında aktif olan termostatlar (sıcak ve soğuga duyar nöronlar) vücut iç sıcaklığını dar bir sınır içinde (fizyolojik sınırlar içinde) kontrol ederler. Normalde inaktif olan termostatlar ise, vücut sıcaklığında fizyolojik sınırların ötesinde kaymalar olduğu zaman aktive olarak uygun termoregulasyon cevaplarını uyarmaktadırlar. Ayrıca PO/AH de soğuga duyarlı nöronların sığa duyar olanlardan daha fazla olduğu ve termoregülatuar mekanizmanın bu yönde egemen olduğu kabul edilmektedir.

Ayrıca deride bulunan sıcak ve soğuga duyar reseptörlerin de periferik termostatlar olarak görev yaptıkları, referans sıcaklık olarak sahip oldukları temperatür eşiklerine göre deri sıcaklığının regülasyonunda görev yaptıkları ileri sürülmektedir.

Bu yeni teoriye göre ateş santral termostatların termal duyarlılığında pirojene bağıli değışmeyle (örneğin : ekivalan bir devrede puls jeneratörünün kazancındaki değışme şeklinde) temperatür-sensitif nöronların deşarj frekanslarının değışmesi sonucu oluşmaktadır.

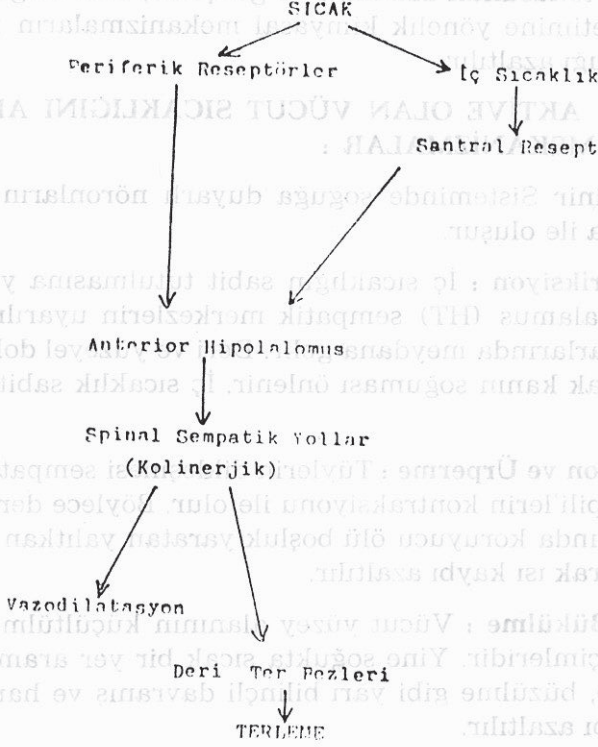
SICAKTA AKTİVE OLAN, VÜCUT SICAKLIĞINI AZALTMAYA YÖNELİK MEKANİZMALAR :

Merkezi Sinir Sisteminde sıcaklığa hassas nöronların deşarj frekansında artma ile meydana gelir.

Vazodilatasyon : Kanın soğutulmasına yöneliktir. Sıcakta tüm yüzeysel deri damarlarında meydana gelir. Böylece deriye ısı taşınması artırılır. Deriden de ısı dış ortama radyasyon ve konveksiyonla atılır (Şekil 3).

Terleme (Şekil 3) : Çevre sıcaklığının vücut sıcaklığından yüksek olduğu durumlarda ve ağır kas aktivitesi sırasında meydana gelir. Anterior hipotalamusun elektriksel veya ısıtılarak uyarılması terlemeye yol açar. Hipotalamus, medulla spinalis (MS) sempatik kolinerjik sinir yollarıyla ter bezlerini uyararak terleme oluşturulur (4,13, 32).

Ter bezleri kıvrımlı kısım ve kanal bölümleri olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Kıvrımlı kesim, sempatik uyarılar alan ve ter bezlerini içeren kısımdır. Bir ön salgı salgılar, bu ön salgı plazmaya benzer bir salgıdır, protein içermez. Bu salgı kanalda ilerlerken sod-



Şekil 3 : TERLEME

yum ve klor iyonunun büyük kısmı absorbe olur. Absorbe olamayan üre, laktik asit ve potasyumdan zengin bir sıvı deri yüzeyine ter sıvısı olarak atılır. Deri yüzeyinden 1 ml terin buharlaşması ile 0.58 Kcal'lik enerji kaybedilir.

Günde ortalama 900 ml. kadar su, ter ve solunum yolu ile vücuttan buharlaştığına göre günlük terleme ile uzaklaştırılan enerji ortalama olarak 520 Kcal. kadardır. Ayrıca damlayan ter vücuttan ısı uzaklaştıramayacağı gibi nemli havada terleme de daha az olacaktır ve ısı kaybının azalacağını unutmamak gerekir.

Solunum Hızlanması : Solunum havası ile de buharlaşma sonucu bir miktar su ve ısı enerjisi vücuttan kaybedilir.

Isı Üretiminin Azaltılması : Sıcakta iştahsızlık, hareketlere karşı isteksizlik, kas tonusunun azalması ve gevşeme, TSH salgılanmasında azalma, ısı üretimine yönelik kimyasal mekanizmaların inhibisyonu ile vücut sıcaklığı azaltılır.

SOĞUKTA AKTİVE OLAN VÜCUT SICAKLIĞINI ARTIRMAYA YÖNELİK MEKANİZMALAR :

Merkezi Sinir Sisteminde soğuğa duyarlı nöronların deşarj frekansında artma ile oluşur.

Vazokonstriksiyon : İç sıcaklığın sabit tutulmasına yönelik olup Posterior hipotalamus (HT) sempatik merkezlerin uyarılmasıyla yüzeysel deri damarlarında meydana gelir. Deri ve yüzeysel dokuların kan akımı azaltılarak kanın soğuması önlenir. İç sıcaklık sabit tutulmaya çalışılır.

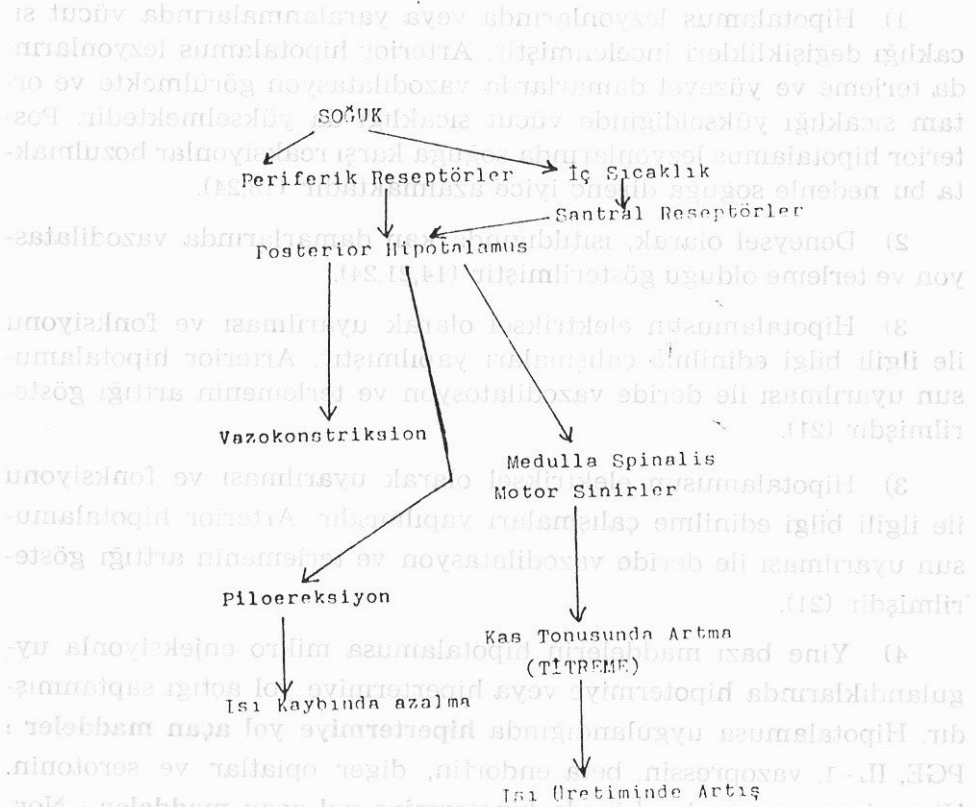
Piloereksiyon ve Ürperme : Tüylerin dikleşmesi sempatik uyarılarla m. errektör pili'lerin kontraksiyonu ile olur. Böylece deri ile atmosfer havası arasında koruyucu ölü boşluk yaratan yalıtkan hava tabakası oluşturularak ısı kaybı azaltılır.

Kıvrılma, Bükülme : Vücut yüzey alanının küçültülmesine yönelik davranış biçimleridir. Yine soğukta sıcak bir yer arama, kalın giyecekler giyme, büzülme gibi yarı bilinçli davranış ve hareketler yapılarak ısı kaybı azaltılır.

Isı Üretiminin Artırılması :

Titreme : (Şekil - 4) Isı üretimini artırmaya yönelik somatik bir fonksiyondur. Posterior HT'un dorsomedial bölümünde III. ventrikül'ün yakınından kaynaklanan impulslarla stimüle edilir. PO/AH'dan gelen inhibe edici, deri ve santral reseptörlerden gelen soğukluk uyarılarının eksite edici, etkisi altında çalışır. MS ön boynuz motor nöronlar aracılığı ile kaslarda titreme oluşturulur; kas tonusundaki belirli bir artış, kas liflerinin kontrol edilemeyen düzensiz kontraksiyonlarına neden olur.

Bu da kendisini titreme ile gösterir. Çıplak bir insan 28°C de bir süre bekletilirse titreme başlar. Yine titreme ile kontraksiyon enerjisi ısıya dönüştürülerek vücut sıcaklığının düzenlenmesinde kullanılır. Maksimum bir titreme ile ısı üretimi 4-5 kat artırılabilir.



Şekil 4 : TİTREME

Adrenalin (A) Noradrenalin (NA) Salgılanmasında Artma :

Soğukta böbrek üstü bezinden A ve NA salgılanması artar ve deri damarlarında vazokonstriksiyon oluşturulurken, hücrelerde metabolizma hızındaki artış ile, kısa sürede ısı üretimi artırılıp ısı kaybı önlenerek termoregülasyon sağlanmaya çalışılır. Adrenalin ve Noradrenalin hücrelerde oksidatif fosforilasyon hızlandırarak kısa sürede hücre metabolizmasını ve bu yolla ısı üretimini % 10-15 kadar artırmış olurlar.

Termoregülasyonda Hipotalamusun Rolü :

Şimdiye kadar termoregülasyonda hipotalamusun rolü değişik gözlem ve deneylerle açıklanmaya çalışılmıştır (14,16,19,26).

1) Hipotalamus lezyonlarında veya yaralanmalarında vücut sıcaklığı değişiklikleri incelenmiştir. Arterior hipotalamus lezyonlarında terleme ve yüzeyel damarlarda vazodilatasyon görülmekte ve ortam sıcaklığı yükseldiğinde vücut sıcaklığı da yükselmektedir. Posterior hipotalamus lezyonlarında soğuğa karşı reaksiyonlar bozulmakta bu nedenle soğuğa direnç iyice azalmaktadır (18,24).

2) Deneysel olarak, ısıtıldığında kan damarlarında vazodilatasyon ve terleme olduğu gösterilmiştir (14,21,24).

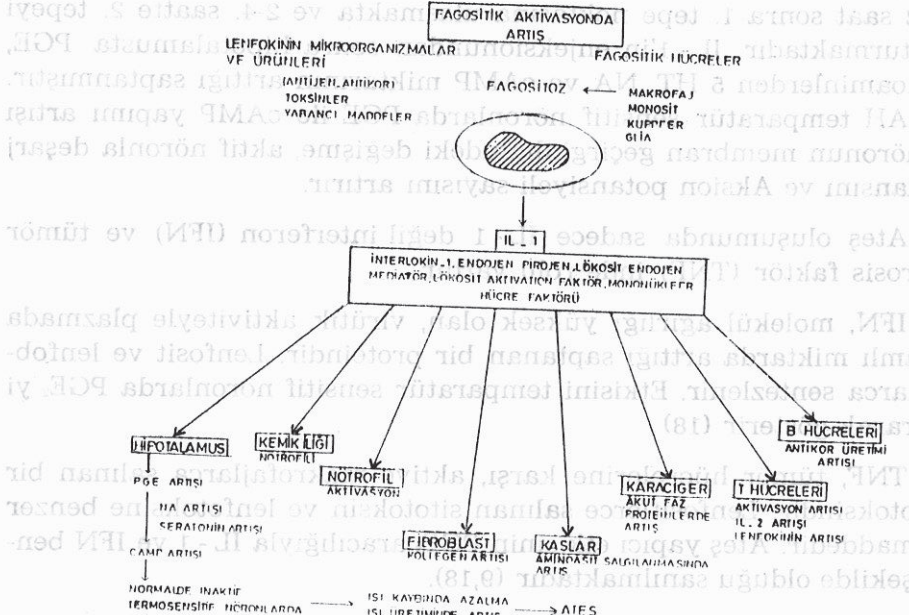
3) Hipotalamusun elektriksel olarak uyarılması ve fonksiyonu ile ilgili bilgi edinilme çalışmaları yapılmıştır. Arterior hipotalamusun uyarılması ile deride vazodilatasyon ve terlemenin arttığı gösterilmiştir (21).

3) Hipotalamusun elektriksel olarak uyarılması ve fonksiyonu ile ilgili bilgi edinilme çalışmaları yapılmıştır. Arterior hipotalamusun uyarılması ile deride vazodilatasyon ve terlemenin arttığı gösterilmiştir (21).

4) Yine bazı maddelerin hipotalamusa mikro enjeksiyonla uygulandıklarında hipotermiye veya hipertermiye yol açtığı saptanmıştır. Hipotalamusa uygulandığında **hipertermiye yol açan maddeler** : PGE, IL - 1, vazopressin, beta endorfin, diğer opiatlar ve serotonin. Hipotalamusa uygulandığında **hipotermiye yol açan maddeler** : Noradrenalin, TRH, anjiotensin II, Nörotensin, sayılabilir (7,14,20,21,22, 29,34).

ATEŞ : (Şekil 5).

Mikrobik olan veya mikrobik olmayan eksojen pirojen'e (protein, protein yıkım ürünleri, lipopolisakkarid ve toksinler gibi) karşı organizma fagositik hücrelerinde endojen pirojenler oluşur. Tavşanlarda endotoksin, eksojen pirojen enjeksiyonunu takiben 5-8 saat içinde ateş yükselir. Ateş sırasında elde edilen tavşan serumu normal hayvanlara enjekte edildiğinde 20 dakika içinde yeni enjeksiyon yapılan tavşanlarda da ateş cevabı oluşturduğu görülür. Bu serum içerisinde lökositlerce ve fagositik hücrelerce salınan endojen pirojen (EP) veya inlerlökün 1 (IL - 1) denilen madde bulunur, bu madde hücreler arası iletişimi sağlayan aktif biyolojik mediatördür.



Şekil 5 : IL - 1 oluşumu etkileri ve ateş oluşması

IL - 1 : Lökositik Endojen Mediatör, Lökositik pirojen, Endojen pirojen, Lenfosit aktive edici faktör gibi isimlerde verilmektedir (1,2,3; 8,33). Molekül ağırlığı 12000-30000 arasında değişen ısıya dayanıksız bir proteindir. Fagositik hücreler (kanda monosit, dokuda fagositler, beyinde glia, karaciğerde kupffer hücreleri) tarafından salgılanır. Temperatür sensitif hücrelerde PGE, sentezini artırarak hücre içi cAMP yapımını artırır ve hücre membran geçirgenliğini değiştirerek sıcaklığa duyarlılıklarını ve deşarj frekanslarını değiştirir.

IL - 1, aktive fagositlerden gram negatif endotoksin, gram pozitif bakteriler, virüsler mantarlar, protozalar ve bazı tümör hücrelerinin etkisiyle salınır. IL - 1 kan beyin bariyerini geçerek PO/AH temperatür sensitif nöronların (soğuk ve ısıya duyarlı nöronlarda) deşarj frekansını değiştirir. Böylece IL - 1 vücut sıcaklığının yükselmesini sağlayan mekanizmaların harekete geçmesini sağlar. IL - 1'in etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte yukarıda belirtildiği şekilde olduğu sanılmaktadır. IL - 1'in PO/AH'a mikro enjeksiyonla verilmesi sonucu vücut sıcaklığının yükseldiği (Ateş), hayvan

deneyleri ile saptanmıştır. Ateşin yükselmesi IL - 1 enjeksiyonundan 1,5-2 saat sonra 1. tepe noktasına ulaşmakta ve 2-4. saatte 2. tepayı oluşturmaktadır. IL - 1'in enjeksiyonundan sonra hipotalamusta PGE, monoaminlerden 5 HT, NA ve cAMP miktarının arttığı saptanmıştır. PO/AH temperatür sensitif nöronlarda PGE ile cAMP yapımı artışı ve nöronun membran geçirgenliğindeki değişme, aktif nöronla deşarj frekansını ve Aksion potansiyeli sayısını artırır.

Ateş oluşumunda sadece IL - 1 değil interferon (IFN) ve tümör nekrosis faktör (TNF) inde rolü vardır.

IFN, molekül ağırlığı yüksek olan, virütik aktiviteyle plazmada anlamlı miktarda arttığı saptanan bir proteindir. Lenfosit ve lenfoblastlarca sentezlenir. Etkisini temperatür sensitif nöronlarda PGE₂ yi artırarak gösterir (18).

TNF, tümör hücrelerine karşı, aktive makrofajlarca salınan bir endotoksindir. Lenfositlerce salınan sitotoksin ve lenfotoksine benzer bir maddedir. Ateş yapıcı etkisinin PGE₂ aracılığıyla IL - 1 ve IFN benzer şekilde olduğu sanılmaktadır (9,18).

PGE, PO/AH termosensitif nöronlarda deşarj frekansını değiştirerek soğuğa duyar nöronlarda stimülasyon, sıcağa duyar nöronlarda inhibisyona yol açar. Böylece ısı yapımını artırıcı ve ısı kaybını azaltıcı mekanizmalar harekete geçirerek ateş oluşmasına neden olur (18, 26). PGE yapımının salisilatlarca önlediği ve bu yolla ateş düşürücü olarak kullanıldığı bilinmektedir. Diğer taraftan, uygun dozlarda kullanılan salisilatlar beyin omurilik sıvısında PGE₂'nin artışı önlediği bilinmektedir. Fakat intra venöz uygulanan IL - 1'e karşı oluşan ateşi önleyemediği görülmüştür (18).

KAYNAKLAR

1. Ackerman S.K., Hochstein H.D., Zoon K., Browne W., Rivera, E., and Elisberg, B. : Interferon fever. : Absence of human Leukocytic pyrogen response to recombinant alfa-interferon. J. Leukocyte Biol. 36 : 17-25, 1984.
2. Akyar A., E. Kansu : Interlökinler : Yeni biyolojik mediatör sistemi, Doğa TU Tıp ve Ecz. 12 (1) : 12, 1988.
3. Baracos V., Rotemann. H.P., Dinarello. A., Goldberg A.L. : Stimulation of muscle protein degraotation and prosta-glandin E₂ release by Leukocytic pyrogen (interleukin-1). A mechanism for the increased degraotation of muscle proteins during fever. N. Engl. J. Med 308 : 553-558, 1983.

4. Benzinger T.H. : Heat regulation : Homeostasis of central temperature in man., *physiol. Rev.* 49 : 671-759, 1969.
5. Berne R.M., M.N. Levy : *Physiology*. Mosby Comp ; 327, 1983.
6. Balatteis C.M. : Neural mechanisms in the pyrogenic and acute-phase responses to interleukin-1 intern, *J. Neurosci* 38 : 223-232, 1988.
7. Charles A., M.D., Dinarello : Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response, *Nev Engg. Journal of Med.* 311 (22) : 1413, 1984.
8. Dinarello C.A. : Molecular mechanisms in endotoxin fever, *Agents and Actions*, 13 (5/6) : 470-480, 1983.
9. Dinarello C.A., Cannon. x.G., Wolff S.M., Bernheim H.A., Bivtler B., Cerami A., Figari I.S., Pallatino M.A., Jr. and Oconnor J.V. : Tumor necrosis factor (cachectin is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1). *J. Exp. Med.* 163 : 1433-1450, 1986.
10. Ganong W.F. : *Review of Medical Physiology*, Lange : 204, 1987.
11. Geen J.H. : *An introduction to human physiology*, Oxford Medical Pub. : 148, 1983.
12. Gökhan N., H. Çavuşoğlu, A. Kayserilioğlu : *İnsan Fizyolojisi*, Sermet Matbaası, 1983.
13. Guyton C.A. : *Tekstbook of Medical Physiology*, Saunders Camp. : 860, 1987.
14. Hammel H.T., Jackson D.L., Stalwuk J.A.J., Hardy J.D. ve Stromme S.B. : Temperature regulation by hypothalamic proportional control with an adjustable set-points. *J. appl. Physiol* 18 : 1146-1154, 1963.
15. Heller H.C., Thermoregulation sleep and hibernation in mammals, *Acta Physiol scandinav* 134 supp 575 : L7, 1988.
16. Hensel H. : Neural processes in thermoregulation, *physiol. Rev.* 53 : 984-1017, **1973**.
17. Himms-Hagendl. : Brown adipose tissue metabolism and thermogenesis, *An. Rev. Nutr.* 5 : 69-94, 1985.
18. Iriki M. : Fever and fever syndrome-current Problems. *Japanese Journal of Physiology* 38 : 233-250, 1988.
19. Kelson, R. Perlmutter M.N. ve Boulonnet S.A. : Thermosensitive single-unit activity of in vitro hypothalamic slices. *Am. J Physiol* 242. R : 77-84, 1982.
20. Katsan U., S. İzumi : Difference in the mode of acute cold-induced hypothermia between rat and hamster, *Japones Journal of physiol.* 37 : 207, 1987.
21. Kobayashi S. : Norm-and cold-sensitive neurons inactive at normal core temperature in rat hypothalamic slices, *Brain Res.*, 362 : 132-139, 1986.
22. Koboyashi S. : Temperature-Sensitive neurons in the hypothalamus A New hypothesis that they act as thermostats, not as transducers. *Progress in Neurobiology* 32 : 103-135, 1989.

23. Lippold O.C.L. Winton : Human physiology, Churchill : 161, 1979.
24. Lipton J.M, Dwyer P.E ve Fossler D.E. : Effects of brainsistem lesions on temperature regulation in hot and cold environments. AM. J. Physiol, 226 : 1365, 1974.
25. Mitchell D ve H.P. Laburn, Pathophysiology temperature regulation The physiologist 28 (16) : 507-517, 1985.
26. Nakayama T. : Thermosensitive nörons in brain Jap, J Physiol 35 : 375-389, 1985.
27. Nichols D.G., ve R.M Locke ; Thermogenic Mechanisms in brawn fat «Physiological Reviews, 64 (1) :1-64, 1984.
28. Pandolf K.B., B.S. Cadarette, M.N. Jawka, A.J. Young, R.P. Francesconi ve R.R., Gonzalez, Thermoregulatory responses of middle aged and young men during dry-heat acclimation, J. Appl. Physiol 65 (1) : 65-71, 1988.
29. Shido O., T. Nagasaka : Effects of intraventricular anjiotensio II on heat balance at varius ambient temparatüres in rats, Japonese Journal of Physiology, 34 : 311, 1985.
30. Silbernogl S. : Fizioloji Atlası, (Çeviren : Nurhan Hariri) ; 178, 1985.
31. Smith L.H., O.S. Thier : Pathophysiology. : 1228, 1985.
32. Sodeman A.W., M.T. Sodeman : Pathologic Physiology, Sounders 540, 1985.
33. Stites D.P. : Basic Klinikal Immunology, Lange : 92, 1982.
34. Vybirol S., N. Jaramir, Ljansky : Hipertherm effects of neurotensin in the rabbit, European Journal of Physiology, 406 : 312, 1986.