

## Neopterin ve Klinik Önemi

Uzm. Ecz.Zeynep ZARA T-AL TİN DAĞ\*  
Doç.Dr.Gönül ŞAHİN\*

Pterinler birçok biyokimyasal olayda rol oynayan pteridin türevlerindedir. Pteridin halkası kimyasal olarak pirazino [2,3-d] pirimidin şeklinde isimlendirilmektedir. Pteridin halkası taşıyan bileşikler konjuge ve konjuge olmayan pteridinler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Konjuge pteridin bileşiklerinde en önemli bileşik tetrahidrofolik asit kofaktörleri, konjuge olmayan pteridinlerin en önemlileri ise neopterin ve biopterinidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla neopterin hücre immünite aktivasyonunu gösteren yeni bir biyolojik gösterge olabileceği ileri sürülmektedir.

### Neopterin Biosentezi

Neopterin in vivo olarak guanozin trifosfattan (GTP) Guanozin trifosfat siklohidrolaz I enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir.

Neopterin konjuge olmayan pteridinlerin sentez yolağında bir ara ürün olan 7,8-dihidroneopterin trifosfatın fosfatazlar tarafından hidrolizini takiben dihidroneopterin ya da neopterin olarak atılmaktadır. Neopterin biosentezi sadece insan veya primatların aktive olmuş makrofajlarında gerçekleşmektedir. Makrofajlarda diğer pteridinlerin sentezi için gerekli enzimler bulunmamaktadır. Neopterin makrofajlarda sentezini takiben plazmaya geçmektedir (1,2). Şekil 1'de neopterin beyaz kan hücrelerindeki biosentezi gösterilmiştir.

### Neopterin Fizyolojik Rolü

7,8-Dihidroneopterin trifosfat (NH<sub>2</sub>P<sub>3</sub>), L-5,6,7,8-tetrahidrobiopterinin prekürsörüdür. Bu bileşik, karaciğerde fenilalaninden tirozin ve katekolaminlerin sentezlediği dokularda tirozinden L-dopa ve serotoninin sentezlendiği dokularda triptofandan 5-hidroksitriptofanın hidroksilasyonunda memeli aromatik amino asit mono-oksijenazları için proton donörü olarak kofaktör rolü oynamaktadır (1).

7,8-Dihidroneopterin mikroorganizmalarda folatların prekürsörüdür (1).

Triptofanın in vivo ve in vitro yıkımıyla insan makrofajlarından y-interferonun indüksiyonuyla neopterin saptanması arasında da ilişki olduğu saptanmıştır (3).

### Neopterin Düzeyleri

Neopterin yalnızca insan ve primatların biyolojik sıvılarında saptanmıştır (4). Hücre içinde D-7,8-dihidroneopterin trifosfat aktifken D-7,8-dihidroneopterin türevleri ise vücut sıvılarında baskındır. Ancak in vitro ve in vivo çalışmalarında y-interferonun stimülasyonunu takiben makrofajların aynı oranda neopterin ve 7,8-dihidroneopterin ürettiği belirlenmiştir (5). Neopterin yalnızca idrarla ltrah edilmektedir. Neopterin idrarla atılım profili çoğunlukla kreatinin molü başına neopterin miktarı olarak değerlendirilmektedir.

### Fizyolojik Dönemlerde Neopterin Düzeyleri

Sağlıklı bireylerin idrar ve serumlarındaki neopterin düzeyleri ve düzeylerin yaşla birlikte değişimi Tablo 1'de gösterilmiştir. Sağlıklı yetişkin serumunda yaklaşık 2.6-8.7 nmol/l neopterin bulunmaktadır. Yetişkin idrarındaki neopterin düzeyleri ise idrar herhangi bir ön işlem yapılmaksızın incelendiğinde yaklaşık 200 mmol/mol kreatinin olarak saptanmıştır (1,6).

Neopterin düzeylerinin hamileliğin son üç ayında anne serumunda ve amniyotik sıvıda yükseldiği belirlenmiştir. Amniyotik sıvıda pteridin konsantrasyonunun yüksek oluşunun fôtusta pteridin metabolizmasının maturasyonunu yansıtabileceği öne sürülmüştür (7).

Menstrüel siklus boyunca yapılan bir çalışmada ise neopterin bu dönem boyunca normal sınırlar içinde kaldığı gösterilmiştir (6).

### Neopterin Biyoritmi

Neopterin, 24 saatlik süre içinde idrarla sabit oranda atılmaktadır (8). Ayrıca herhangi bir hücresel

\* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji ABD, ANKARA



**Tablo 3.** Solid-organ ve kemik iliği greftlerinde gelişen alloreaktivitenin in vivo gösterilmesiyle neopterin bir göstere olarak ilişkisi

Klinik sorun	Artan neopterin oranı	Azalan ya da sabit kalan neopterin oranı
<b>Artmış alloreaktivite</b>		
<b>Akut hücrel rejeksiyon</b>	<b>%84</b>	<b>%16</b>
<b>Akut vasküler rejeksiyon</b>	<b>%57</b>	<b>%43</b>
<b>Akut greft-versus-host hastalığı</b>	<b>%100</b>	<b>%0</b>
<b>Enfeksiyonlar</b>		
<b>Bakteriyel</b>	<b>%71</b>	<b>%29</b>
<b>Virial</b>	<b>%100</b>	<b>%0</b>
<b>Siklosporin A tedavisinin kesilmesi</b>	<b>%100</b>	<b>%0</b>

nilketonüri" adı verilmektedir. Bu kişilerde, fenilalaninin tirozine dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz enzimidaki bozukluk nedeniyle hiperfenilalaninemi ortaya çıkıyorsa hastalık "klasik fenilketonüri", tetrahidrobiopterin metabolizmasındaki bir bozukluk sonucu hiperfenilalaninemi gelişmişse "atipik fenilketonüri" olarak isimlendirilmektedir. Atipik fenilketonüri guanozin trifosfat siklohidrolaz I eksikliği veya biopterinin tetrahidrobiopterine dönüşümünü sağlayan bir enzim olan dihidropteridin redüktaz eksikliğinden kaynaklanabilir. Guanozin trifosfat siklohidrolaz I eksikliği olanlarda pteridinlerin hiçbiri sentez edilememektedir. 6-piruviltetrahidropterin sentetaz eksikliği olanlarda biyolojik sıvılarda neopterin, dihidropteridin redüktaz eksikliğinde ise biopterin birilmektedir (13).

## 2. Allograft Rejeksiyonlar

Allograft rejeksiyon ve enfeksiyonlar allograft alıcıların izlenmesinde karşılaşılan önemli sorunlardır. Lenfokinlerin salıverilmesi, alloantijenlerle T-hücrelerinin uyarılmasını izleyerek gelişen ilk olaylardan biri olan  $\gamma$ -interferon salıverilmesi, rejeksiyon sırasında lokal olarak ya da enfeksiyonlardan hemen sonra sistemik olarak üretilmektedir.  $\gamma$ -interferon da neopterin salıvermek üzere makrofajları uyarmaktadır (14). Bu nedenle allograft alıcılarında gelişen ana klinik sorunların erken ve acil değerlendirilmesi çok önemlidir. Böyle durumlarda neopterin düzeyinin saptanmasının yararlı bir göstere olabileceği ileri sürülmüştür (14). Kemik iliği, pankreas, karaciğer, kalp, böbrek transplantasyonu gibi organ ve doku transplantasyonlarında, akut hücrel rejeksiyon ve greft-versus-host hastalığıyla, bakteriyel, viral ya da parazitik kaynaklı enfeksiyonlarla ve immünosupressif tedavinin kesilmesiyle neopterin düzeyleri serum ve idrarda yükselmektedir (6,15).

Tablo 3'de alloreaktivitenin in vivo gösterilmesiyle neopterin bir göstere olarak ilişkisi verilmiştir. Renal allograftta, klinik açıdan rejeksiyon saptanmadan 24 saat önce ve greft-versus-host hastalığının klinik olarak başlangıcından dört gün önce neopterin düzeylerinde önemli artış olduğu gözlenmiştir (15).

Bu nedenle doku ve organ transplantasyonlarında günlük idrar neopterin düzeylerindeki değişiklikleri izle-

mek bu komplikasyonların erken belirlenmesinde önemli bir biyogöstere olacağı kanısı yaygındır (6).

## 3. Endojen İnterferonların Arttığı İnflamatuvar Hastalıklar

T-lenfositler viral antijenler dahil olmak üzere spesifik antijenlerle aktive edilirse  $\gamma$ -interferon üretilmektedir. Bu nedenle viral enfeksiyonlar oldukça yükselmiş neopterin düzeyleriyle ilişkilidir. Kızamıkçık, su çiçeği, gripte hastaların idrarlarıyla yapılan çalışmalarda (6), Epstein-Bar virüslü (6) sitomegalovirüslü enfeksiyonlu (16), akut viral hepatitli (17), hastaların serumlarıyla yapılan çalışmalarda neopterin düzeylerinin önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Enfeksiyonlarda yüksek neopterin düzeyleri patojene karşı antikorlar tayin edilebilir düzeye eriştiğinde genellikle azalmaktadır. Örneğin canlı aşı ile aşılaman çocuklarda bu durum gözlenmiştir (6).

### a. İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü (HIV) Enfeksiyonları

1992 yılı itibarıyla, Dünya Sağlık Örgütü tüm dünyada 10-12 milyon kadın, erkek ve çocuğun immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olduğunu ve bunların 2 milyonunda AIDS hastalığının 10 yıl içinde geliştiğini tahmin etmektedir. Yetişkinlerden HIV enfeksiyonlarının %75'i homoseksüel cinsel ilişki ile bulaşmaktadır. HIV ile enfekte olma T-lenfositlerinin yardımcı indükleyici alt popülasyonunu olumsuz etkilemekte, bu hücrelerin gitikçe belirgin olarak azalmasına vücudun fırsatçı enfeksiyonlara duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Hastalığın patojenezine T-lenfositlerinin aktivasyonunu, dolayısıyla HIV üretimini kısırlattığı öne sürülmüştür (18).

### b. İntrasellüler Patojenler

İntrasellüler bakteriler enfekte ettikleri konakçının immün cevabını aktive etmektedir,  $\gamma$ -interferon intrasellüler patojenlere karşı savunmadan sorumlu primer lenfokindir (20). Bu nedenle bu tip enfeksiyonlu hastalarda hücrel immünitinin aktivasyonunu izlemek için bir biyogöstere olarak neopterin kullanılabileceği düşünülmektedir. Pulmoner tüberküloz ve lepralı hastaların idrarlarında yapılan çalışmalarda hastalığın aktif dönemlerinde idrar neopterin atılımının yükseldiği saptanmıştır (6).

### **Diğer Bakteri Enfeksiyonları**

intrasellüler olmayan bakteri enfeksiyonlarında neopterin düzeylerinin yükseldiği durumlar:

i. Viral enfeksiyonla birlikte bakteriyel enfeksiyonun olduğu durumlarda neopterin düzeyi yükselmektedir. Örneğin; kombine viral-bakteriyel pnömonide neopterin düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Solunum yollarında virus enfeksiyonu bakteri için büyüme ortamını kolaylaştırmaktadır (6).

ii. Bakteriyel enfeksiyonun bakteriyemi gibi ilerlemiş aşamalarında neopterin düzeyleri yükselmektedir (21).

### **İntrasellüler Protozoa Enfeksiyonlar**

Hücrel immünitenin sıtma parazitlerine karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle plazmodium türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda T-hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonunu gösterecek şekilde neopterin düzeyleri artmaktadır (22).

### **c. Otoimmün Hastalıklar**

Otoimmün hastalıkların patojenezinde hücrel immün olayların katkısı bugün genel olarak kabul edilmektedir. T-hücrelerinin aktivasyonu, HLA-DR antijeninin tanımlanması (23) ve otoimmün hastalarda interferon düzeylerinin önemli ölçüde yükselmesiyle gösterilmektedir (24). Neopterin düzeyleri romatoid artrit (25), Crohn hastalığı (26), Sistemik lupus eritematoz (25), diabetes mellitus tip I, ülseratif kolitti (6), hastaların idrarlarında, akut anterior üveit (27) ve otoimmün tiroidli (28) hastaların serumlarında yapılan çalışmalarda tayin edilmiştir. Bu çalışmalarda neopterin düzeylerinin otoimmün hastalıkların erken basamaklarında artmaya başladığı ve hastalığın aktivitesi ve yaygınlığını yansıtabileceği şekilde ve akut fazlarda yüksek olduğu ileri sürülmüştür (25-28).

### **d. Diğer İnflamatuvar Hastalıklar**

Bunlar otoimmün benzeri hastalıklar olmakla birlikte mekanizmaları tam olarak tanımlanamamıştır. Sarkoidoz (29), Çöliak hastalığı (30), multipl skleroz ve aseptik meningoensefalitin (31) aktif dönemlerinde neopterin biyolojik sıvılarda yükseldiği saptanmıştır.

## **4. Hücrel İmmünite Aktivasyonunun Olduğu Malign Hastalıklarda Neopterin Düzeyleri**

### **a. Genital Tümörler**

Yumurtalık, serviks, uterus karsinomalı hastaların idrarlarında yapılan çalışmalarda, neopterin düzeylerinin

hastalığın klinik seyri ile ilişkili olduğu ve hastalığın daha ileri dönemlerinde neopterin idrarla atılımının arttığı bildirilmiştir (6,8,32). Jinekolojik prekanseröz dönemde lezyonu olan kadınlarla benign tümörlü kadınların idrardaki neopterin düzeylerinin sağlıklı kadınların üriner neopterin düzeylerinden farklı olmadığı saptanmıştır (8).

### **b. Genitoüriner Kanal Tümörleri**

Mesane tümörlü, prostat karsinomalı (6,33) ve testiküler tümörlü (6) hastalarda üriner neopterin düzeyleri belirlenmiştir. Genitoüriner kanal tümörlerinin dönemleri ile üriner neopterin atılımı arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur (6). Prostat kanserli bir grup hastada yapılan bir çalışmada serum neopterin düzeylerinin yükselmesinin kötü prognozun bir belirtisi olduğu ileri sürülmektedir (34).

### **c. Akciğer Kanseri**

Akciğer kanserli hastalarda kanser hücrelerinin histolojik tipiyle ilişkili olmaksızın üriner neopterin düzeylerinin hastalığın seyri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Akciğer kanserli hastaların yaşama süreleri ile neopterin düzeylerinin yakın ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (6).

### **d. Gastrointestinal ve Pankreatik Karsinoma**

Gastrik, kolon, rektum, pankreatik ve safra kanalı karsinomalarının üriner neopterin düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (6).

### **e. Hematolojik Neoplastik Hastalıklar**

Kronik miyelositer lösemi (KML), kronik lenfositik lösemi (KLL), multipl myeloma, Hodgkin's lenfoma, polisitemi vera gibi aktif hematolojik neoplastik hastalıklarda idrarla neopterin atılımının önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (6,35-37). Kronik miyelositer lösemi, multipl myeloma ve Hodgkin olmayan lenfomalı hastalarda hastalığın klinik seyri ile neopterin düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur.

Remisyondaki hematolojik neoplazmaların büyük çoğunluğunda neopterin düzeyleri normal değerler arasında olduğu belirlenmiştir (35).

Laboratuvarlarımızda yukarıda bahsedilen hematolojik neoplastik grupların çoğunda kontrol grubuyla paralel olarak idrar neopterin düzeyleri geçerli bir yöntemle ölçülmüştür. Ayrıca kan dihidropteridin redüktaz aktivitesi de saptanmıştır. Alınan ön sonuçlarda aktif dönemdeki hasta gruplarının neopterin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Araştırma devam etmektedir (38).

## **KAYNAKLAR**

- Anonim. Neopterin in Clinical Medicine Lancet, 1988; i:509-11.
- Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in Clinical Practice. Clin Chim Acta 1991; 201:1-16.
- Werner ER, Bitterlich G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Szabo G, Dierich MP, Wächter H. Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. Life Sei 1987; 41 :273-80.

4. Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA. Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life Sei* 1984; 35:1895-901.
5. Fuchs D, Milstien S, Kramer A, Reibnegger G, Werner ER, Goedert JJ, Kaufman S, Wächter H. Urinary neopterin concentrations vs. total neopterins for clinical utility. *Clin Chem* 1989; 35:2305-7.
6. Wächter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: Immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989; 27:81-141.
7. Dhondt JL, Hayte JM, Forzy G, Delcroix M, Farriaux JP. Unconjugated pteridines in amniotic fluid during gestation. *Clin Chem Acta* 1986; 161:269-73.
8. Bichler A, Fuchs D, Hausen A, Hetzel H, Reibnegger G, Wächter H. Measurement of urinary neopterin in normal pregnant and non-pregnant women and in women with benign and malign genital tract neoplasms. *Arch Gynecol* 1983; 233:121-30.
9. Murray HW. Interferon-gamma, the activated macrophage and host defence against microbial challenge. *Ann Int Med* 1988; 108:595-608.
10. Bitterlich G, Szabo G, Werner ER, Larcher C, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Schluz TF, Troppmair J, Wächter H, Dierlich MP. Selective induction of mononuclear phagocytes to produce neopterin by interferons. *Immunobiol* 1988; 176:288-35.
11. Schoedon G, Troppmair J, Fontana A, Huber C, Curtius HC, Niederwieser A. Biosynthesis and metabolism of pterins in peripheral blood mononuclear cells and leukemia lines of man and mouse. *Eur J Biochem* 1987; 166:303-10.
12. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Reibnegger G, Swetly P, Troppmair J, Wächter H. Immune response-associated production of neopterin. *J Exp Med* 1984; 160:310-6.
13. Blau N, Schoedon G, Curtius HC. Biosynthesis and significance of neopterin in the immune system. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:603-5.
14. Woloszczuk J, Troppmair J, Leiter E, Flener R, Schwarz M, Kovarik J, Pohanka E, Margreiter R, Huber C. Relationship of interferon-gamma and neopterin levels during stimulation with alloantigens in vivo and in vitro. *Transplantation* 1986; 41:716-9.
15. Huber CH, Troppmair J, Tilg H, Woloszczuk W, Niederwieser H, Rokos H, Margreiter R. Assessment of endogenous interferon release by evaluation of neopterin levels: a new concept for monitoring of human allograft recipients. *Transplant Proc* 1985; 17:2513-5.
16. Backman L, Ringden O, Björkhem I. Monitoring of serum p2 mikroglobullin and neopterin levels in renal transplant recipients: increased values during impaired renal function and cytomegalovirus infection. *Transplant Proc* 1988; 20:410-2.
17. Prior C, Hausen A, Reibnegger G, Vogel W, Fuchs D, Judmaler G, Werner ER, Wächter H. Potential of urinary neopterin excretion in differentiating chronic Non-A, Non-B hepatitis from fatty liver. *Lancet* 1987; ii:1235-7.
18. Wächter H, Fuchs D, Hausen A, Hengster P, Reibnegger G, Reissigl H, Schoenitzer D, Schulz T, Dierich MP. Are conditions linked with T-cell stimulation necessary for progressive HTLV-III infection? *Lancet* 1986; i:97.
19. Kotier H, Fuchs D, Hintner H, Wächter H, Frisch P. Urinary neopterin: an early marker of HIV Infection. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6:698-9.
20. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin B. Identification of interferon- $\gamma$  as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med* 1983; 158:670-89.
21. Strohmaler J, Redl H, Schlag G, Inthorn D. D-Erythro-Neopterin plasma levels in intensive care patients with and without septic complications. *Crit Care Med* 1987; 15:757-60.
22. Reibnegger G, Boonpucknavig V, Fuchs D, Hausen A, Schmutzhard E, Wächter H. Urinary neopterin is elevated in patients with malaria. *Trans R Trop Med Hyg* 1984; 78:545-6.
23. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; 115-8.
24. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979; 301:5-8.
25. Hagihara M, Nagatsu T, Ohhashi M, Miura T. Concentrations of neopterin and biopterin in serum from patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus and in synovial fluid from patients with rheumatoid or osteoarthritis. *Clin Chem* 1990; 36:705-6.
26. Prior CH, Bollbach R, Fuchs D, Hausen A, Judmaler G, Niederwieser D, Reibnegger G, Rothhauwe HW, Werner ER, Wächter H. Urinary neopterin a marker of clinical activity in patients with Crohn's disease. *Clin Chem Acta* 1986; 155:11-22.
27. Abi-Hanna D, Wakefield D. Increased serum neopterin levels in patients with acute anterior uveitis. *Current Eye Res* 1988; 7:497-502.
28. Schwedes U, Tevber J, Schmidt R, Usadel KH. Neopterin as a marker for the activity of autoimmune thyroid diseases. *Acta Endocrinol* 1986; 111:51-2.
29. Prior C, Frank A, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Reibnegger G, Werner ER, Wächter H. Urinary neopterin excretion in pulmoner sarcoidosis. Correlation to clinical course of the disease. *Clin Chem Acta* 1988; 177:211-20.
30. Fuchs D, Granditsch G, Hausen A, Reibnegger G, Wächter H. Urinary neopterin excretion in coeliac disease. *Lancet* 1983; 463-4.

31. Frodrikson S, Enetroth P, Unk H. Intrathecal production of neopterin in aseptic-meningoencephalitis and multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1987; 67:76-81.
32. Reibnegger JG, Bichler AH, Dapunt O, Fuchs DN, Furth LC, Hausen A, Hetzel HM, Lutz H, Werner ER, Wächter H. Neopterin as a prognostic indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Research* 1986; 46:950-5.
33. Aulitzky W, Frick J, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wächter H. Significance of urinary neopterin in patients with malignant tumors of the genitourinary tract. *Cancer* 1985; 55:1052-5.
34. Lewenhaupt A, Ekman P, Eneroth P, Eriksson A, Nilsson B, Nordstrom L. Serum levels of neopterin as related to the prognosis of human prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1986; 12:422-5.
35. Hausen A, Fuchs D, Grünewald K, Huber H, König K, Wächter H. Urinary neopterin as marker for haematological neoplasias. *Clin Chem Acta* 1981; 117:297-305.
36. Boccadoro M, Battaglio S, Omede P, Palumbo AP, Fusaro A, Frieri R, Gallone G, Polloni R, Mosso R, De Filippi PG, Pileri A. Increased serum neopterin concentration as indicator of disease severity and poor survival in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1991; 47:305-9.
37. Blair J, Pfeleiderer W, Wächter H. Biochemical and clinical aspects of pteridines. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1988; 369:527-47.
38. Arat-Altındağ ZZ. Kanserli hastaların biyolojik sıvılarında neopterin ve dihidropteridin redüktaz (DHPR) aktivitesinin saptanması ve klinik öneminin değerlendirilmesi. *Farmasötik Toksikolojik Programı Bilim Uzmanlığı Tezi* 1993, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara. j