

TIPTA YENÝLÝKLER

Neopterin ve Klinik Tanýdaki Önemi

NEOPTERIN AND ITS IMPORTANCE IN CLINICAL DIAGNOSIS

Hüseyin ÇAKSEN*, Hasan Basri ÜSTÜNBAŞ**, Ahmet ÇİFTÇİ***

* Uz.Dr.,Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, VAN,

** Prof.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KAYSERİ

*** Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KAYSERİ

Özet

Neopterin, guanin trifosfattan biopterin biyosentezinde ilk ara basamak olan dihidroneopterin trifosfatın degranulasyonundan oluşmakta ve immün aktivasyonunun bir göstergesi olarak da bilinen interferon-gamanın kontrolü altında aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilmektedir. Neopterin fizyolojik rolü henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, neopterin oluştuğ maddelerin antioksidan özellik göstermelerinin önemli olabileceği kaydedilmiştir. Hücrel immünitenin aktivasyonu ile ilişkili viral enfeksiyonlar, transplantasyon komplikasyonları, tümörler ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarda serum neopterin düzeyinde artış görüldüğü bilinmektedir.

Bu yazıda, NPT'nin klinik kullanımıyla ilgili yapılmış olan çalışmalar gözden geçirilerek, serum ve beyin omirilik sıvısında yüksek NPT düzeyi ile seyreden hastalıklar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, Kan, Beyin omirilik sıvısı

T Klin Pediatri 1998, 7:206-213

Summary

Neopterin consists of degradation products of dihydro-neopterin triphosphate, which is the first intermediate in the biopterine biosynthesis from guanosine triphosphate. Neopterin which is produced by activated macrophages under the control of interferon-gama, is one of the indices of immune activation. The physiological role of the neopterin is not yet clear, but the antioxidant properties of its derivatives may be of importance. A rise in serum level is observed in various clinical conditions linked to the activation of cellular immunity, e.g. in patients with viral infections, transplantation complications, tumors, or autoimmune diseases.

In this article, the studies that related to clinical using of neopterin were reviewed and the diseases associated with high blood and cerebrospinal fluid neopterin levels were summarized.

Key Words: Neopterin, Blood, Cerebrospinal fluid

T Klin J Pediatr 1998, 7:206-213

Neopterin (NPT); bitki, hayvan ve insanlarda oluşan diğer pteridinlere benzerlik gösteren ve 6-[1',2',3'-D-eritrotrihidroksil] propilpterin kimyasal formülüyle bilinen bir pirazinopirimidin bileşimidir. NPT, guanin trifosfattan biopterin biyosentezinde ilk ara basamak olan dihidroneopterin trifosfatın degranulasyonundan oluşmaktadır. Biopterin ise nörotransmitter sentezinde gerekli olan tirozin hidroksilaz enziminin doğal bir kofaktörüdür. Tetrahidrobiopterin fenilalanin,

tirozin ve triptofanın enzimatik hidroksilasyonunun kofaktörü olup, lenfosit aktivasyonunun kostimülasyonu olarak da bilinmektedir (1,2).

Neopterin, immün aktivasyonunun bir göstergesi olarak da bilinen interferon gamanın kontrolü altında aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilmektedir. NPT'in fizyolojik rolü henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, NPT'den oluşan maddelerin antioksidan özellik göstermelerinin önemli olabileceği bildirilmiştir. İdrarla NPT atılımının artmasının, onun serum düzeyiyle yakından ilişkili olduğu ve hücrel immünitenin aktivasyonu ile ilişkili viral enfeksiyonlarda, transplantasyon komplikasyonlarında, tümörlerde ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarda artış gösterdiği rapor edilmiştir (3) (Tablo 1).

Geliş Tarihi: 14.02.1998

Yazılma Adresi: Dr.Hüseyin ÇAKSEN
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, VAN

Tablo 1. Serum ve BOS'ta yüksek neopterin düzeyi ile birlikte seyreden klinik durumlar

SERUM NPT DÜZEYİNİN YÜKSELDİĞİ KLİNİK DURUMLAR	KAYNAK NO
<i>Enfeksiyon Hastalıkları</i>	
Prematür bebeklerin bakteriyel sepsisi	9
Serebral malarya	12
Dilate kardiyomyopati	
viral ve bakteriyel enfeksiyonların seyri sırasında	14
HIV enfeksiyonu	20
Akut bruselloz	10
Akut enfeksiyöz mononükleoz	13
Tüberküloz	11
<i>Otoimmün Hastalıklar</i>	
Behçet hastalığı	31
Graves' hastalığı	23
Toksik olmayan guatr	23, 60
Tiroid kanseri	60
Guillain-Barre sendromu	28
Romatoid artrit	30
ARA	25,26
Polimiyozit/Dermatomyozit	62
Dilate kardiyomyopati ve kronik miyokarditli hastalarda	27
<i>Onkolojik Hastalıklar</i>	
Over kanseri	37
Hepatosellüler karsinoma	36
<i>Karaciğer Hastalıkları</i>	
Kronik karaciğer hastalığı	41
Kronik hepatit B enfeksiyonunda interferon tedavisi sırasında	40
Karaciğer sirozu	36
Hepatit B	39
Kronik non-A ve non-B hepatitin yağlı karaciğerden ayırımında	42
<i>Nörolojik Hastalıklar</i>	
Subakut sklerozan panensefalit	43
Alzheimer hastalığı	45,46
<i>Diğerleri</i>	
Akut ve kronik koroner sendromlarda	62
Böbrek transplantasyonu sonrasında gelişen CMV enfeksiyonunda	48
Böbrek transplantasyonu sonrası üremiklerde	
akut rejeksiyon ve akut tubuler nekroz gelişenlerde,	47
Akut pankreatitte	63,64
Kemik iliği transplantasyonunu takiben gelişen	
GVHD ve viral enfeksiyonlarda	48
Yanık sonrasında	50,51
Primer hipogamaglobulinemi	52
Hemofagositik histiositoz	53
Depresyon	55,56
Konjenital hiperamonyakemi	54
Kronik berilyum hastalığında	65
Ağır egzersizlerden sonra	57
BOS NPT DÜZEYİNİN YÜKSELDİĞİ KLİNİK DURUMLAR	KAYNAK NO
Bakteriyel menenjit, aseptik menenjit, akut ensefalit, Lyme nöroborreliozis, asemptomatik HIV enfeksiyonu, demansla birlikte veya demans olmaksızın AIDS	5,6,7,8,22,66
Akut lenfoblastik lösemi ve lenfomada	
meningeal relaps geliştiğinde	38
Multipl skleroz	29

Serum neopterin düzeyinin ölçümü için en az 20 µl örneğe gereksinim duyulduğu ve sırasıyla aşağıdaki işlemlerin uygulanması gerektiği kaydedilmiştir; 1. Alınan örneklerle 100 µl I¹²⁵ ile işaretli neopterin konmalı, 2. Total ve kör değer tüpler hariç tüplerin hepsine 100 µl antineopterin antikorunu eklenerek vortekslenmeli, 3. 60 dakika oda ısısında inkübasyona bırakılmalı, 4. Presipitasyon solüsyonundan total tüp hariç bütün tüplere 1 ml ilave edilerek vortekslenmeli, 5. On dakika süreyle 300 rpm'de +4°C'de santrifüje edilmeli, 6. Süzüntü döküldükten sonra tüpler kağıtla 1-2 dakika süzdürülmeli, 7. Gama counter aygıtında 1 dakikada okunmalıdır (4).

Bu yazıda, son yıllarda birçok araştırmacının ilgi odağı haline gelen NPT'nin klinik kullanımıyla ilgili yapılmış olan çalışmalar gözden geçirilerek, serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek NPT düzeyi ile seyreden hastalıklar özetlenmiştir.

Enfeksiyon Hastalıkları

Akut bakteriyel menenjit, Lyme nöroborreliosis, viral menenjit, viral ensefalit, asemptomatik HIV enfeksiyonu ve demansla birlikte veya demans olmaksızın AIDS'li hastalarda BOS NPT düzeyinin sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu, ancak viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmede BOS NPT düzeyinin kullanılamayacağı bildirilmiştir (5,6). Diğer bir çalışmada ise hastaneye ilk başvuru sırasında BOS NPT düzeyinin bakteriyel menenjitli hastalarda aseptik menenjitli veya pleositozu olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu, başvurudan bir gün sonra BOS NPT düzeyinde belirgin derecede artış kaydedilirken, serum NPT düzeylerinin artmadığı bildirilmiştir. BOS NPT düzeyleriyle BOS hücre sayısında ve protein düzeyleri arasında ve serum NPT düzeyi ile serum C-Reaktif protein (CRP) ve periferik lökosit sayısı arasında korelasyon bulunmadığı, ancak hastaneye kabulden bir gün sonraki BOS NPT düzeyleriyle pozitif serum CRP arasında ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (7).

Nakazawa ve arkadaşları (8) BOS NPT düzeyinin bakteriyel menenjit, aseptik menenjit ve ensefalitin akut fazında belirgin derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Aynı çalışmada bakteriyel ve aseptik menenjitli hastalarda BOS NPT düzeyinin total hücre sayısı ve

2'5' oligoadenilat sentetaza göre daha hızlı azalma gösterdiği, enfeksiyöz olmayan nörolojik hastalar ile nörolojik hastalığı olmayanlarda BOS NPT düzeyinin benzer bulunduğu belirtilmektedir. Ayrıca BOS NPT düzeyleri ile total ve mononükleer hücre sayısı, protein ve 2'5' oligoadenilat sentetaz gibi diğer BOS parametreleri arasında korelasyon bulunmadığı rapor edilmiştir. Elde edilen bütün bu bulgularla BOS NPT düzeyinin inflamatuvar santral sinir sistemi hastalıkları için bir marker olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

Prematür bebeklerde sepsisin erken dönemde tanınmasında eş zamanlı alınan serum CRP, neopterin ve olası interlökin-2 reseptör (IL-2R) düzeyinin güvenle kullanılabileceği, bakteriyel ve viral etyoloji ayırımında da faydalı olabileceği; bunlardan başka bu markerlerin seri halinde ölçümüyle nekrotizan enterokolitin de erken dönemde tanınabileceği kaydedilmiştir (9).

Yukarıda belirtilen hastalıklar dışında, akut brusellozda (10), tüberkülozda (11) serebral malaryada (12), akut enfeksiyöz mononükleozda (13) ve dilate kardiyomyopati hastalarda viral ve bakteriyel enfeksiyonların seyri sırasında (14) serum NPT düzeylerinin yüksek bulunduğu rapor edilmiştir.

NPT ölçümünün HIV-1 ile enfekte hastalarda AIDS'te oluşması beklenen belirtileri saptamada tek ve en iyi prognostik test olduğu kaydedilmiştir (15-19). HIV enfeksiyonunda serum ve idrar NPT düzeylerinin ilk hafta içerisinde yükseldiği ve enfeksiyon süresince yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Özellikle NPT konsantrasyonundaki değişikliğin CD4 T hücre sayısında azalma olmadan ve klinikte hastalığa ait belirtiler görülmeden önce ortaya çıktığı ve daha ileriki dönemde AIDS gelişmesini belirlemek amacıyla bir marker olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, NPT düzeyinin yüksek bulunmasına dayanarak, HIV enfeksiyonunda immun sistemin aktive olduğu ve virüs ile immun sistem arasında bir ilişki bulunduğu, en önemlisi de gelecekte NPT düzeyinin ölçümüyle HIV enfeksiyonunda yeni ilaçların hızlı bir şekilde değerlendirilmesinin mümkün olabileceği kaydedilmiştir (20). Carstens ve arkadaşları (21) ise HIV pozitif olup ancak AIDS olmayan hastalarda tedavinin (izoprinozin tedavisi) etkinliğini izlemede NPT'nin kullanışlı bir marker ol-

madığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada, nörolojik olarak asemptomatik olup HIV pozitif hastalarda BOS NPT düzeyi yüksek bulunmuştur; bu hasta populasyonunun uzun süreli izleminde, asemptomatik faz esnasında BOS NPT düzeyi ile sonradan ortaya çıkabilecek nörolojik hastalık riski arasındaki ilişkinin belirlenebileceği kaydedilmiştir (22).

Otoimmün Hastalıklar

Toksik olmayan guatrli hastalarda NPT düzeyi ile yaş arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulunduğu, otoimmün tiroiditli hastalarda ise bu iki parametre arasında ilişki olmadığı kaydedilmiştir. Aynı çalışmada, Graves' hastalarının hepsinde ve toksik olmayan guatrli hastalarda, yaş ve cinsiyet yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NPT düzeyinin daha yüksek bulunduğu, otoimmün tiroiditli hastalar yaş ve cinsiyet yönünden kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise NPT düzeylerinde anormallik bulunmadığı bildirilmiştir (23). Diğer bir çalışmada ise immunojenik hipertroidizm ile non-immunojenik hipertiroidizm ayırımında NPT konsantrasyonunun rolünün olmadığı, ancak immunojenik hipertiroidizmlili hastalar için prognostik öneminin olabileceği kaydedilmiştir (24).

Akut romatizmal ateşin başlangıcında serumda tümör nekrozis faktör reseptörü ve interlökin reseptörü ile birlikte serum NPT düzeylerinin de artmış olduğu saptanmış ve serum NPT düzeyleri ile tümör nekrozis faktör reseptörü ve IL-R düzeyi arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır. Bu bulgularla, akut romatizmal ateş ile hücrel immün sistem aktivasyonu arasında ilişki bulunduğu belirtilmiştir (25). Diğer bir çalışmada da ARA'lı hastalarda kontrol grubuna göre serum NPT düzeylerinin yüksek olduğu ve serum NPT düzeyinin yüksekliğiyle valvüler hasar arasında yakın ilişki bulunduğu bildirilmiştir (26). Dilate kardiyomyopati ve kronik miyokarditli hastalarda da serum NPT düzeyi yüksek bulunmuştur (27).

Guillain-Barre sendromunda, serum NPT düzeylerinin diğer periferik nöropatili, multipl sklerozlu ve sağlıklı kişilere nazaran anlamlı derecede daha yüksek bulunduğu, serum NPT düzeyi düştükçe, hastanın klinik durumunun düzeldiği ve IL-2R seviyesinin azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak Guillain-Barre sendromunun pato-

genesinde lenfositik ve makrofaj aktivasyonunun rolünün olabileceği öne sürülmektedir (28). Shaw ve arkadaşları (29) ise klinik olarak inaktif dönemdeki multipl sklerozlu (MS) hastalarda BOS NPT düzeyinin yüksek bulunduğunu ve BOS NPT düzeyinin asemptomatik hastalarda hastalığın aktivitesiyle ilişkili olabileceğini bildirmektedir.

Romatoid artritli hastalarda IL-2 ve IL-2R düzeyi ile birlikte NPT düzeyi de yüksek olarak saptanmıştır. NPT ile IL-2R arasında anlamlı derecede ilişki bulunmasına dayanarak, immün sistem üzerindeki patolojik mekanizmalarında da ikisi arasında olasılıkla benzer bir ilişki bulunduğu sonucuna varılmıştır (30). Behçet hastalığında da serum NPT konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu, diğer taraftan paterji testi pozitif olanlarda, negatif olanlardan daha yüksek düzeyde saptandığı ve NPT ile CRP düzeyi arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulunduğu kaydedilmiştir. Bu bulgularla Behçet hastalarında da hücrel immunitenin aktif halde olduğu sonucuna varılmıştır (31).

Onkolojik Hastalıklar

NPT düzeyinin hepatosellüler karsinomada ve jinekolojik kanserlerde yükseldiği bildirilmiştir (32-35). Antonello ve arkadaşlarının (36) çalışmasında, serum NPT düzeyinin hepatosellüler karsinomalı hastalarda yüksek bulunduğu, ancak sirozla birlikte olan veya olmayan hepatosellüler karsinomalı olgular ile sirozlu hastalar arasında fark bulunmadığı kaydedilmiştir. Diğer taraftan NPT konsantrasyonunun karaciğer sirozunun etyolojisiyle, hastalığın klinik şiddeti ve serum alfa-fetoprotein, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz ve gama globulin arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Preoperatif dönemde çalışılan serum NPT düzeyleriyle benign ve malign over tümörlerinin ayırımının yapılabileceği ve prognoz hakkında fikir edinilebileceği, özellikle over kanserlerinin tanısında CA 125 ile birlikte neopterin düzeyinin, tek başına NPT'den daha duyarlı olduğu rapor edilmiştir (37).

Akut lenfoblastik lösemi ve lenfomalı hastalarda meningeal relaps saptandığında BOS NPT düzeyinin kontrol grubuna nazaran daha yüksek bulunduğu, ancak BOS'taki blast sayısı ile BOS

NPT düzeyi arasında ilişki bulunmadığı, diğer taraftan relaps sonrası elde edilen NPT düzeyinin relaps öncesi ölçülen NPT düzeyine nazaran daha yüksek bulunduğu kaydedilmiştir. Hematolojik malignensili olgularda, enfeksiyon olmadığı durumlarda BOS NPT düzeyi yüksek olarak saptandığında hastalığın aktif fazda olduğunu gösterdiği; diğer taraftan erken meningeal relapsı belirlemede BOS NPT düzeyi ölçümünün hastaların izleminde yardımcı olabileceği kaydedilmiştir (38).

Karaciğer Hastalıkları

Hepatit B enfeksiyonunda serum NPT düzeyinin yüksek bulunduğu ve klinik tablonun ağırlığıyla yakın korelasyon gösterdiği kaydedilmiştir (39). Daito ve arkadaşları (40), kronik hepatit B enfeksiyonu olup HBeAg pozitif hastalarda, interferon tedavisine başladıktan bir hafta sonra serum ve idrar NPT düzeylerinde başlangıca göre üç kat artma olduğunu ve tedavi esnasında anlamlı derecede yüksek seyrettiğini ve tedavi sonlandırıldıktan sonra hızlı bir şekilde bazal değerlere döndüğünü kaydetmişlerdir. Bu bulgularla serum ve idrar NPT ölçümünün, kronik hepatit B enfeksiyonunda interferon tedavisi esnasında hücresel bağışıklıkta bir marker olarak kullanılabilmesi, ancak interferon tedavisinin kısa süreli klinik etkilerini belirlemek amacıyla kullanılamayacağı bildirilmiştir.

Kronik karaciğer hastalığı olanlarda serum NPT düzeyinin yüksek bulunduğu, ancak serum NPT düzeyi ölçümünün viral, metabolik, otoimmün ve toksik etkenler gibi farklı nedenlerden dolayı oluşan kronik karaciğer hastalığının etyolojisini aydınlatmada güvenilir bulunmadığı, diğer taraftan sirozun şiddetini belirlemede de yardımcı olmadığı rapor edilmiştir (41). Ancak serum NPT düzeyi ölçümünün kronik non-A ve non-B hepatitin yağlı karaciğerden ayırımında kullanılabilmesi kaydedilmiştir (42).

Nörolojik Hastalıklar

Subakut sklerozan panensefalitli hastalarda, ferritin ve kreatin kinazla birlikte NPT ölçümünün hastalığın yaygınlığını belirlemede ve terapötik cevabı değerlendirmede faydalı olabileceği bildirilmektedir (43).

Başka bir çalışmada serebral palsiyi taklit eden distonili beş hastanın dördünde BOS'ta biopterin ve homovalinik asitle birlikte NPT düzeyinin düşük bulunduğu saptanmış ve bu olgulara Levodopa verildiğinde semptomların hızlı bir şekilde düzeldiği ve 6 ay gibi kısa bir sürede normal nörolojik fonksiyonların gözlemlendiği kaydedilmiştir (44). Furukawa ve arkadaşlarının (2) çalışmasında, idyopatik Parkinsonlu ve dopaya cevap vermeyen hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, BOS NPT düzeyinin her iki grupta da benzer bulunduğu, bildirilmektedir. Alzheimer hastalığında ise NPT düzeyinin yüksek bulunduğu bildirilmektedir (45,46).

Diğerleri

Böbrek transplantasyonu sonrası serum NPT düzeyinin üremik hastalarda yüksek bulunduğu, transplantasyon sonrası durumu stabil seyreden alıcılarda serum NPT düzeyinin düşük seyrettiği, akut rejeksiyon gösterenlerde ise yüksek bulunduğu ve başarılı tedaviyle azaldığı, bununla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Transplantasyon sonrası akut tubuler nekroz (ATN) gelişen olgularda da NPT düzeyinin yüksek seyrettiği, ATN'nin rezolusyonuna paralel olarak azalma gösterdiği kaydedilmiştir. Sonuçta, allogreft alıcılarında immunolojik komplikasyonların biyokimyasal olarak belirlenmesinde serum NPT düzeyi ölçümünün kullanışlı bir yöntem olabileceği bildirilmektedir (47). Raasveld ve arkadaşlarının (48) çalışmasında, böbrek transplantasyonu yapıldıktan dört ay sonrasına kadar sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu esnasında serum NPT/kreatinin oranının böbrek fonksiyonları stabil olan, ATN veya akut rejeksiyon gelişen olgulara nazaran daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada transplantasyon sonrası CMV enfeksiyonu gelişen tüm hastalarda serum NPT/kreatinin oranı ölçülerek tanı konabileceği kaydedilmiştir. Kemik iliği transplantasyonu sonrasında greft versus host hastalığı (GVHD) veya viral enfeksiyon gelişmesi durumunda da yükseldiği serum NPT düzeyi yükselmektedir (49).

Yanıklı hastalarda, yanık sonrası birinci günden başlayarak 10. güne kadar serum NPT düzeyinin gittikçe yükseldiği ve daha sonra birkaç hafta yüksek düzeyde seyrettiği ve serum NPT

düzeylerinin yaşayanlarla ölenler arasında farklı olmadığı (50), Grabosch ve arkadaşlarının (51) çalışmasında yanıklı hastalarda başlangıçta serum NPT düzeylerinin düşük bulunduğu; ilk cilt transplantasyonunun yapıldığı birinci hafta esnasında serum NPT düzeyinin yükseldiği, daha sonraki operasyonlar veya enfeksiyonlar sırasında NPT düzeyinde anlamlı derecede artma olmadığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, NPT düzeyi ile yanık yüzeyi arasında korelasyon bulunmadığı, travmadan sonraki ilk iki hafta esnasında ölenlerde yaşayanlara nazaran NPT düzeyinin daha yüksek bulunduğu, özellikle ölümden önceki son beş gün içerisinde NPT düzeyinde yükselme kaydedildiği bildirilmektedir.

Serum NPT düzeyi genel değişken immun bozukluk (common variable immunodeficiency), konjenital hipogamaglobulinemi, X'e bağlı hipogama globulinemi gibi primer hipogamaglobulinemili ve hemofagositik histiyositozisli hastalarda kontrol grubuna nazaran yüksek bulunmuştur (52,53). Bunlardan başka konjenital hiperamonyakemili yenidoğan bebeklerde (54), depresyonlu hastalarda (55,56), ve ağır eksersizlerden sonra (57) serum NPT düzeyinin yüksek bulunduğu rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında, NPT'in iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği ve deneysel olarak iskemi oluşturulmadan önce verilen NPT'nin iskemik nöronal hasarı belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir (58,59).

Sonuç olarak NPT düzeyinin viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, transplantasyon komplikasyonları, malignansiler, nörolojik ve otoimmün hastalıklar gibi birçok klinik durumda artış gösterdiğini; her geçen gün listeye yeni bir hastalığın eklendiğini ve en önemlisi de NPT'nin araştırmacılar için oldukça ilgi çekici olduğunu vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

- Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med* 1984; 160: 310-6.
- Furukawa Y, Nishi K, Mizuno Y, Narabayashi H. Significance of CSF biopterin and neopterin in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD)-a clue to pathogenesis. *Brain Nerve* 1995; 47: 261-8.
- Melichar B. Neopterin and its importance in clinical diagnosis. *Casopis Lekarů Ceskych* 1994; 133: 455-8.
- Çiftçi A. Akut romatizmal ateşin immüno-patogenezi ve prognozu üzerinde T lenfosit alt grupları, interlökin 1, interlökin 2, tümör nekrozis faktör a ve neopterinin önemi. Uzmanlık tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.
- Hagberg L, Dotevall L, Norkrans G, Larsson M, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *J Infect Dis* 1993; 168: 1285-88.
- Milstien S, Sakai N, Brew BJ, Krieger C, Vickers JH, Saito K, et al. Cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in neurologic disease. *J Neurochem* 1994; 63: 1178-80.
- Kawakami Y, Fukunaga Y, Hashimoto K. Changes of neopterin in cerebrospinal fluid and serum in children with meningitis. *Brain Dev* 1996; 28: 23-9.
- Nakazawa T. Cerebrospinal fluid neopterin level in children with neurologic disease. *Brain Dev* 1996; 28: 291-8.
- Jurges ES, Henderson DC. Inflammatory and immunological markers in preterm infants: correlation with disease. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 551-5.
- Diez-Ruiz A, al-Amrani M, Weiss G, Gutierrez-Gea F, Wachter H, Fuchs D. Increased interferon-gamma and neopterin concentrations in patients with acute brucellosis. *J Infect Dis* 1993; 167: 504-5.
- Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin as an index of immun response in patients with tuberculosis. *Lung* 1984; 162: 337-46.
- Thuma PE, Weiss G, Herold M, Gordeuk VR. Serum neopterin, interleukin-4, and interleukin-6 concentrations in cerebral malaria patients and the effect of iron chelation therapy. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54:164-8.
- Schuster V, Herold M, Wachter H, Reibnegger G. Serum concentration of interferon gama, interleukin-6 and neopterin in patients with infectious mononucleosis and other Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases. *Infection* 1993; 21: 210-3.
- Aleksandrova LZ, Nasonov EL, Chankov SV, Samsonov MIU, Ovtrakt NV, Titov VN. Serum neopterin, bacteremia and viral antibodies in dilated cardiomyopathy. *Terap Arkh* 1994; 66: 69-70.
- Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MP, Wachter H. Neopterin as a marker in HIV infection. *Clin Chem* 1988; 34: 466-7.
- Bogner JR, Matuschke A, Heinrich B, Eberle E, Goebel FD. Serum neopterin levels as predictor of AIDS. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1015-18.
- Santelli G, Melillo G, Marfella A, Napolitana M, D'Alessio V, Satriano RA et al. Urinary neopterin and immunological features in patients with Kaposi's sarcome. *Eur J Clin Oncol* 1988; 24: 1391-6.

18. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MP, Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in HIV infection. *Immunol Today* 1988; 9: 150-5.
19. Planella T, Cortes M, Martinez-Bru C, Barrio J, Sambat MA, Gonzales-Sastre F. The predictive value of several markers in the progression to acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 169-73.
20. Hofmann B. Neopterin and human immunodeficiency virus infection. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 191-5.
21. Carstens J, Teglbjaerg LS, Black FT. Neopterin and beta microglobulin as serum markers in a placebo-controlled anti-HIV therapy trial. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 559-62.
22. Lucey DR, McGuire SA, Abbadessa S, Hall KL, Woolford B, Valtier S et al. Cerebrospinal fluid neopterin levels in 159 neurologically asymptomatic persons infected with the human immunodeficiency virus (HIV-1): relationship to immune status. *Viral Immunol* 1993; 6: 267-72.
23. Wagner R, Hayatghebi S, Rosenkranz M, Reinwein D. Increased serum neopterin levels in patients with Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol* 1993; 101: 249-54.
24. Schomburg A, Grunwald F, Schultes B, Hotze A, Bender H, Biersack HJ. Are serum neopterin concentrations superior to other parameters in the differential diagnosis and prognostic assessment of Graves' disease? *Exp Clin Endocrinol Diab* 1996; 104: 123-9.
25. Samsanov MY, Tilz GP, Pisklakov VP. Serum-soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-2, and neopterin in acute rheumatic fever. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 31-4.
26. Samsanov MIU, Dzhuzenova BS, Nasonov EL, Meshcheriakov VG, Belenkov IuN, Nasonova VA. The serum neopterin level in acute rheumatic fever. *Terap Arkh* 1992; 64: 69-72.
27. Samsanov M, Fuchs D, Reibnegger G, Belenkov JN, Naissonov EL, Wachter H. Patterns of serological markers for cellular immune activation in patients with dilated cardiomyopathy and chronic myocarditis. *Clin Chem* 1992; 38: 678-80.
28. Bansil S, Mithen FA, Singhal BS, Cook SD, Rohowsky-Kochan C. Elevated neopterin levels in Guillain-Barre syndrome. Further evidence of immune activation. *Arch Neurol* 1992; 49: 1277-80.
29. Shaw CE, Dunbar PR, Macaulay HA, Neale TJ. Measurement of immune markers in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients during clinical remission. *J Neurol* 1995; 242: 53-8.
30. Kullich W. Correlation of interleukine-2 receptor and neopterin secretion in rheumatoid arthritis. *Clin Rheuma* 1993; 12: 387-91.
31. Samsanov MIU, Prokaeva TB, Madanat V, Alekberova ZS, Nasonov EL, Fuks D et al. Serum neopterin in Behcet's disease. *Klinich Med* 1995; 73: 53-5.
32. Kawasaki H, Watanabe H, Yamada S, Watanabe K, Suyama A. Prognostic significance of urinary neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 1988; 155: 311-8.
33. Aulitzky W, Gastl G, Aulitzky WE, Nachbaur K, Lanske B, Kemmler G et al. Interferon-gamma for the treatment of metastatic renal cancer: dose-dependent stimulation and downregulation of beta-2 microglobulin and neopterin responses. *Immunobiology* 1987; 176: 85-95.
34. Fuchs D, Hausen A, Huber C, Reibnegger G, Wachter H. Urinary neopterin in the diagnosis and follow-up neoplasia: a biological parameter to detect cell-mediated immune response. *Tumour Biol* 1984; 5: 199-209.
35. Reibnegger G, Hetzel H, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, Werner ER et al. Clinical significance of neopterin for prognosis and follow-up in ovarian cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 4977-81.
36. Antonello S, Auletta M, Magri P, Russo N. Serum neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1992; 373: 1165-68.
37. Park IS, Lee YS, Kim JC, Hwang SG. Serum neopterin levels in ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51: 229-34.
38. Millot F, Dhondt JL, Mazingue F, Mechinaud F, Auget JL, Bauters F et al. Cerebrospinal fluid neopterin levels in children with central nervous system leukemia. *Leuk Lymph* 1993; 9: 351-6.
39. Samsanov MIU, Golban TD, Nasonov EL, Masenko VP. Serum neopterin in hepatitis B. *Klin Med* 1992; 70: 40-2.
40. Daito K, Suou T, Kawasaki H. Serum and urinary neopterin levels in patients with chronic active hepatitis B treated with interferon. *Res Com Chem Pathol Pharma* 1994; 83: 303-16.
41. Wilmer A, Nolchen B, Tilg H, Herold M, Pechlaner C, Judmaier G et al. Serum neopterin concentrations in chronic liver disease. *Gut* 1995; 37: 108-12.
42. Prior C, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Reibnegger G, Werner ER et al. Potential of urinary neopterin excretion in differentiating chronic non-A, non-B hepatitis from fatty liver. *Lancet* 1987; 28: 1235-37.
43. Murata R, Hattori H, Matsuoka O, Nakajima T, Shintaku H. Ferritin, creatine kinase, and neopterin in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1992; 14: 391-5.
44. Nygaard TG, Waran SP, Levine RA, Naini AB, Chutorian AM. Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 236-40.
45. Hamon CG, Cattell RJ, Wright CE, Wychrij O, Blair JA, Harding GF. Visual evoked potentials and neopterin: biopterin ratios in urine show a high correlation in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 314-5.
46. Sawada M, Hirata Y, Arai H, Iizuka R, Nagatsu T. Tyrosine hydroxylase, tryptophan hydroxylase, biopterin, and neopterin in the brains normal controls and patients with senile dementia of Alzheimer type. *J Neurochem* 1987; 49: 760-4.

47. Lee PH, Huang MT, Chung YC, Hu RH, Tzeng SS, Lee CJ, et al. Monitoring of serum neopterin in renal transplant recipients. *J Form Med Assoc* 1992; 91: 1209-12.
48. Raasveld MH, Bloemena E, Wilmink JM, Surachno S, Schellekens PT, ten Berge RJ. Interleukin-6 and neopterin in renal transplant recipients: a longitudinal study. *Trans Int* 1993; 6: 89-94.
49. Niederwieser D, Huber C, Gratwohl A, Bannert P, Fuchs D, Hausen A et al. Neopterin as a new biochemical marker in the clinical monitoring of bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1984; 38: 497-500.
50. Balogh D, Lammer H, Kornberger E, Stuffer M, Schonitzer D. Neopterin plasma levels in burn patients. *Burns* 1992; 18: 185-8.
51. Grabosch A, Rokos H. Neopterin as parameter of cell-mediated immunity response in thermally injured patients. *Burns* 1992; 18: 113-6.
52. Aukrust P, Froland SS, Muller F. Raised serum neopterin levels in patients with primary hypogammaglobulinaemia; correlation to other immunological parameters and to clinical and histological features. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 211-6.
53. Shinmyozu K, Machigashira N, Itoyama T, Maruyama I, Osame M. Markedly elevated serum neopterin levels in patients with hemophagocytic histiocytosis. *Clin Hematol* 1992; 33: 545-7.
54. Batshaw ML, Robinson MB, Hyland K, Djali S, Heye MP. Quinolinic acid in children with congenital hyperammonemia. *Ann Neurol* 1993; 34: 676-81.
55. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P et al. Increased neopterin and interferon- γ secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychol Res* 1994; 54: 143-60.
56. Dunbar PR, Hill J, Neale TJ, Mellsop GW. Neopterin measurement provides evidence of altered cell-mediated immunity in patients with depression, but not with schizophrenia. *Psychol Med* 1992; 22: 1051-57.
57. Mizutani M, Hashimoto R, Ohta T, Nakazawa K, Nagatsu T. The effect of exercise on plasma biopterin levels. *Neuropsychobiology* 1994; 29: 53-6.
58. Icho T, Kojima S, Hayashi M, Kajiwaraya Y, Kitabatake K, Kubota K. Suppression of ischemia-reperfusion injury in murine models by neopterin. *Toxicol Appl Pharm* 1995; 130: 27-31.
59. Arai T, Watanabe K, Nakao S, Mori H, Murakawa M, Mori K et al. Effects of neopterin on ischemic neuronal damage in gerbils. *Neurosci Lett* 1994; 173: 107-10.
60. Kondera-Anasz Z, Mertas A, Jochemczyk J, Starzewski J. Level of neopterin in blood serum in selected thyroid diseases. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 97: 418-25.
61. Samsanov MY, Nassanov EL, Tilz GP, Geht BM, Demel U, Gurkina GT et al. Elevated serum levels of neopterin in adults patients with polymyositis/dermatomyositis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 656-60.
62. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 703-7.
63. Kaufman P, Tilz GP, Demel U, Wachter H, Kreijs GJ, Fuchs D. Neopterin plasma concentrations predict the course of severe acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 29-4.
64. Mora A, Perez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sanchez-Paya J, Liras G. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 794-7.
65. Harris J, Bartelson BB, Barker E, Balkissoon R, Kreiss K, Newman LS. Serum neopterin in chronic beryllium disease. *Am J Ind Med* 1997; 32: 21-6.
66. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, Berghold A, Aiger RM, Fuger GF et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clin Chem* 1998; 44: 161-7.