

Neopterin: Günümüzün Popüler Biyogöstergesi mi?

Neopterin: Today's Popular Biomarker? Review

Dr. Terken BAYDAR,^a
Sezin PALABIYIK,^b
Dr. Gönül ŞAHİN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

^bFarmasötik Toksikoloji AD,
Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 05.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 01.09.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gönül ŞAHİN
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
gsahin@hacettepe.edu.tr

ÖZET Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler gibi çeşitli hastalıklarda veya allograft transplantasyonu olgularında immün sistemin aktivasyonu anahtar rol oynar. Nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarda da immünolojik süreçler tartışılmaktadır. Patolojilerdeki nedensel faktörü ve uygun terapiyi bulmak için hastalarda immünolojik değişikliklerin erken ve duyarlı izlenmesi önemlidir. Bu bakımdan hücrel immün aktivasyon, biyolojik sıvılarda neopterin ölçülmesi ile kolay ve duyarlı olarak izlenebilir. Neopterin, 2-amino-4-hidroksi-6-(D-eritro-1',2',3'-trihidroksipropil)-pteridin, biyosentetik olarak guanozintrifosfattan türetilen pteridin sınıfındadır. Guanozintrifosfat hidrolaz I aktive olduğunda, çeşitli türlerdeki fibroblast veya endotelial hücreler gibi birçok hücrede tetrahidrobiyopterin ve sadece kısıtlı miktarda neopterin türevleri oluşur. Artmış neopterin düzeyleri gama interferonun endojen oluşumunu gösterir ve neopterin düzeylerinin izlenmesi, bu sayede, hücre aracılıklı immün sistemin aktivasyon durumunun sınanmasına izin verir. Bazı ksenobiyotikler, hastalık durumları ve fiziksel değişiklikler gibi stres yaratıcı faktörler ve çeşitli enfeksiyonlar, idrar ve serum gibi biyolojik sıvılarda neopterin konsantrasyonlarında artışa neden olur. Biyogösterge olarak neopterin biyolojik olarak dayanıklıdır. Daha da önemlisi, hastalık prognozunun kuvvetli bir belirteci olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, güncel literatür bilgilerinin ışığında biyogösterge olarak neopterin değerlendirilecektir.

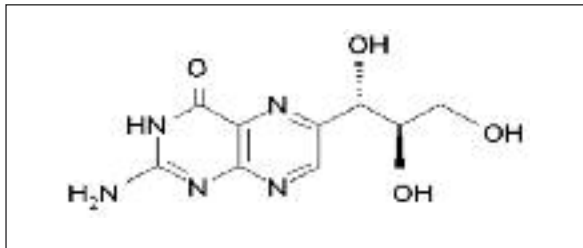
Anahtar Kelimeler: Biyogösterge, neopterin

ABSTRACT Activation of the immune system plays a key role in various diseases like infections, autoimmune diseases and malignancies or in cases of allograft transplantation. Also in neurological and cardiovascular diseases, immunological processes are discussed. To find the causative factor of pathologies and appropriate therapy, early and sensitive monitoring of immunological changes in patients is important. With this perspective, cellular immune activation conveniently and sensitively can be monitored by measuring neopterin in human body fluids. Neopterin, 2-amino-4-hydroxy-6-(D-erythro-1',2',3'-trihydroxypropyl)-pteridine, belongs to the class of pteridines which biosynthetically is derived from guanosinetriphosphate. When guanosinetriphosphate cyclohydrolase I is activated, most cells like fibroblasts or endothelial cells of several species produce tetrahydrobioppterin and only scarce amounts of neopterin derivatives are formed. Elevated neopterin levels indicate endogenous formation of gamma interferon and monitoring of neopterin levels therefore allows the activation status of the cell-mediated immune system to be examined. Stressors such as some xenobiotics, disease states and physical changes and various types of infections cause an increase in neopterin concentrations in biological fluids such as serum and urine. Neopterin as a biomarker is biologically stable. Furthermore, it has also been reported to be a strong predictor of disease progression. In this review, neopterin as a biomarker will be evaluated under the light of recent literature knowledge.

Key Words: Biological markers, neopterin

Bir pirazinoprimidin bileşiği olan neopterin, özellikle hücrel immün mekanizmaların aktive olduğu önemli patolojilerde oldukça popüler bir biyogösterge olarak kullanılmaktadır (Şekil 1).¹⁻³ Kolay ölçülebilir olması ve tanı, prognoz ve tedavi etkinliğini değerlendirmede yol gösterici olması nedenleri ile dikkatleri üzerine çekmektedir. Neopterin üzerindeki bilimsel ilgi özellikle enfeksiyon hastalıklarında yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte neopterin artmış konsantrasyonu malignansiler ve otoimmün hastalıklar dahil immün yanıtın aktif olduğu tüm durumlarla ilişkilidir.^{3,4} Hastalık belirtici olmasının yanı sıra, kan ve organ donör taramaları içinde anlamlı bir belirteçtir.^{5,6} Neopterin guanozintrifosfat (GTP)'tan interferon-gama (IFN- γ) tarafından aktive edilen T-lenfositlerce makrofajların indüksiyonu ile üretilir.^{1,4} Neopterin sadece insanların ve primatların aktive olmuş makrofajlarında sentezlenir ve buradan plazmaya geçer. Neopterin serumda ve idrarda belirgin sabit oranlarda bulunur.^{2,3,7} Sadece idrarla atılır ve idrar profili kreatin ile beraber değerlendirilir.⁷ Bu çalışma kapsamında neopterin biyomarker olarak kullanılabilceği durumlar irdelenecektir.

Biyogöstergeler herhangi bir kimyasal maddeye maruziyetin saptanmasında, birey ve popülasyon düzeyinde duyarlılığın ve etkisinin belirlenmesinde, neden-sonuç ve doz-yanıt ilişkilerinin tanımlanmasında, mesleki ve çevresel maruziyetin saptanmasında, tanı koyma, tedavinin yönlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, etki kaynağının belirlenmesinde, eksternal ve internal doz arasındaki ilişkinin saptanmasında, büyük popülasyonları kapsayan halk sağlığı çalışmalarında ve risk gruplarının değerlendirilmesinde kullanılır.^{8,9} Biyomarker ya da biyogösterge veya biyoindeks terimi ilk kez 1989 yılında Amerika Bir-



ŞEKİL 1: Neopterin kimyasal yapısı.

leşik Devletleri Ulusal Bilim Akademisinin sunmuş olduğu monograftta kullanılmıştır. Özellikle son 25 yılı aşkın süredir kimyasal madde maruziyetine bağlı olarak meydana gelen biyolojik değişimleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Asıl hedef, sorunu mümkün olduğu kadar erken teşhis etmek, bu sayede tüm popülasyonda ters etkileri önlemek veya en aza indirebilmektir. Bunun için artık günümüzde ileri belirleme teknikleri ile uzun süreli etkileri tahmin edebilen birçok biyogösterge, risk değerlendirmelerinin yapılabilmesi için kullanılmaktadır.¹⁰

Biyomarker terimi geniş anlamda kimyasal, biyolojik ve fiziksel ajanlar ile biyolojik sistemler arasındaki etkileşmeyi yansıtan, hemen hemen bütün ölçümleri kapsamaktadır.¹¹ Maruziyeti, yanıtın niteliğini ve niceliğini belirlemek ve oluşması muhtemel yanıtı öngörmek sağlık için oldukça önemlidir. Bu amaçla, dokularda ve/veya biyolojik sıvılarda maruz kalınan etkenin doğrudan kendisi ve/veya metabolitlerinin analiz edilmesi ve biyolojik sistemlerin bu maddelerle olan etkileşimlerinin incelenmesi amacıyla kullanılan parametreler biyogöstergelerdir.^{9,11} Maruziyetin, duyarlılığın ve etkinin biyogösterge olarak üç gruba ayırmak mümkündür:

MARUZİYETİN BİYOGÖSTERGELERİ

Kimyasal maddenin doğrudan kendisinin veya metabolitlerinin ya da biyolojik moleküle etkileşim sonucu oluşan reaksiyon ürünlerinin biyolojik sıvılarda veya dokularda ölçülmesi esasına dayanır. Erken dönem biyogöstergeleridir. İnternal ve etkin doz biyogöstergeleri olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar: **İnternal doz biyomarkerleri**, bir bileşiğe maruz kalındığında bileşiğin ya da metabolitlerinin biyolojik sıvıda ölçülmesi esasına dayanır. **Etkin doz biyogöstergeleri** ise kimyasal bileşiğin kendisinin ya da metabolit(ler)inin belirli bir hedef yapıyla etkileşmesi sonucu oluşan değişimleri ifade eder. Bileşiklerin metabolizma oranlarında ve metabolizma yollarında bireysel farklılıklar nedeni ile internal doz ve etkin doz arasında farklılıklar olabilir. Bu nedenle hedef organdaki etkin dozun ölçümü internal doz ölçümüne tercih edilir.⁸⁻¹¹

DUYARLILIĞIN BİYOGÖSTERGELERİ

Kalıtıl ya da çevresel etkiler sonucu gelişen ve bireyde herhangi bir ksenobiyotiğe ya da benzer bir ksenobiyotik grubuna karşı hassasiyeti yansıtan göstergelerdir. Aynı madde maruziyetine karşı yanıtın bireyler arasında farklı olması, bileşiklerin biyotransformasyonunun genetik olarak farklı olmasından kaynaklanmaktadır.^{10,11}

ETKİNİN BİYOGÖSTERGELERİ

Doğrudan sistemik hasarın tanımlanmasında, olası risklerin değerlendirilmesinde ve doz-yanıt ilişkilerinin belirlenmesinde kullanılır.¹⁰ Etkinin biyogöstergeleri kapsamında her sistemin kendine özgü biyogöstergesi vardır. Bunların bir kısmı rutin klinik kullanıma girmekle birlikte, bir kısmı henüz araştırma düzeyindedir.

Bu çalışmada, biyogösterge olarak neopterin ile etkinin biyogöstergeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıdaki çalışma sonuçlarından söz edilmiştir.

MİYELO/HEMATOTOKSİSİTE BİYOMARKERLERİ

İlaç dahil çeşitli ksenobiyotiklere maruziyet sonrası, hastalık durumu, fiziksel değişiklikler gibi stresörler ile kan hücrelerinin şekilli elemanları ve albümin, hemoglobin gibi protein yapısındaki diğer bileşenlerinin modifiye olmasını gösteren biyomarkerleridir.⁸

Hematolojik neoplazilerin evrelerinin neopterin konsantrasyonları ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. En yüksek neopterin düzeyleri ve en doğru tanı duyarlılığı non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfoblastoid lösemide bildirilmiştir. Neopterin konsantrasyonları Hodgkin lenfomada veya multipl miyelomada genellikle düşük bulunmaktadır.³ Farklı tiplerde lenfoma ve lösemi hastalarında idrar neopterin düzeyleri ürik asit, hematokrit, lökosit, hemoglobin gibi diğer markerler ile karşılaştırıldığında hastalığın aktivitesini yansıtan en duyarlı biyokimyasal parametre olarak bulunmuştur. Bunun yanında hemoglobin düzeyleri haricinde diğer laboratuvar parametreleri ile neopterin düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır.

Hastalığın aktif durumunda neopterin düzeyleri kontrol grubundan ve iyileşme dönemindeki hastalardan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Remisyon dönemindeki hastalar ile sağlıklı bireylerin neopterin düzeyleri arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Malign hastaların %61'inde neopterin düzeyleri artmışken, remisyondaki hastaların sadece %2.4'ünde artış saptanmıştır.¹²

T-lenfositler spesifik antijenlerle aktive edildiğinde IFN- γ üretimi artar ve bu durum neopterin düzeylerinin yükselmesine neden olur. Viral enfeksiyonlar başta olmak üzere patogenezinde T-lenfosit aktivasyonuna neden olan durumlar neopterin profilini değiştirir.^{7,13} Bilindiği üzere kan bankalarında donöre hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), alanin aminotransferaz (ALT), kardiyolipin, HIV-1'e karşı antijen taraması ve hemaglutinasyon testi (TPHA) yapılmaktadır. Bu rutin protokole neopterin taramasının eklenmesi ve eğer kan donöründe yüksek neopterin düzeyi saptanırsa bu kişilerin donör olarak kabul edilmemesi önerilmektedir.^{3,5} Sistemik bir hastalığın göstergesi olarak neopterin, kan donörlerinde 1994 yılından bu yana Avusturya'da taranmaktadır.² Özellikle donörde HIV kontaminasyonu olması durumunda yapılan mevcut testlere göre, neopterin daha doğru ve erken bir biyomarker olarak tercih edilmektedir.^{2,5,6} HIV-1 seropozitif hastalarda neopterin HIV enfeksiyonlarında önemli göstergeler olduğu bilinen β_2 -mikroglobulin, p24 antijen ve IFN- α ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.^{2,3,5,6} HIV tarama testi inokülasyondan uzun bir süreç sonrasında, diğer bir deyişle kuluçka dönemini takiben doğru sonuç verebilmektedir. Ancak HIV kontaminasyonunu takip eden 11-15 gün gibi çok kısa süre sonrasında ortalama idrar neopterin düzeyinin 12 kat arttığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, neopterin ölçümü için biyolojik örnek olarak idrar örneklerinin kullanılması da bir avantajdır.¹⁴

NEFROTOKSİSİTE BİYOMARKERLERİ

Birçok etken renal sistemi olumsuz yönde etkileyebilir. Kreatin, kreatinin, kan-üre azotu (BUN), idrar pH değeri, ozmolarite, yoğunluk, glukoz, albümin, üre ve globulin renal sistem biyomarkeri olarak sıklıkla kullanılmaktadır.¹¹ β_2 -mikroglobulin

ise özellikle tübüler hasarı izlemede kullanılır. Metastatik ve non-metastatik renal hücre karsinomalarında neopterin, β_2 -mikroglobulin ve immünglobulin (Ig)A düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'nın metastatik renal hücre karsinomlarında arttığı bildirilmiştir. Non-metastatik hastaların bağışıklık düzeyleri artmış neopterin ve β_2 -mikroglobulin düzeyleri ile karakterize edilmiştir. Metastatik hastalarda ise granülositler, total lenfosit düzeyleri, T4, T8 ve B hücre sayılarının yükseldiği saptanmıştır.¹⁵ Glomerülo nefritte idrar neopterin konsantrasyonu kreatinin klerensi ile negatif korelasyon gösterirken, serum neopterin konsantrasyonları kreatinin ve β_2 -mikroglobulin ile pozitif korelasyon göstermektedir.¹⁶

GASTROİNTESTİNAL, HEPATOBİLİYER VE PANKREAS BİYOMARKERLERİ

Hepatik sistemde bir sorun oluştuğunda hepatik enzimler, üre, kolesterol, plazma proteinleri, kan glukoz ve aminoasit düzeyleri değişkenlik gösterir. Safra asitlerinin, özellikle kolik, glukokolik ve taurokolkik asidin ve bilirubinin artışı hepatik fonksiyonlardaki bozukluğa işaret eder. İdrardaki taurin ve kreatin düzeylerindeki değişiklik de karaciğer hasarı için kullanışlı belirteçlerdir.⁸ Ornitin dekarboksilaz enzimi önemli bir hepatik belirteçtir. Karaciğer hasarlarında plazmada büyük oranda artar. Özellikle doku reddi olaylarında değerlendirilmesi yaygındır.¹⁷ Bunun yanı sıra karaciğer fonksiyonlarının rutin değerlendirmesinde en çok aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT kullanılır.¹⁸ Transaminazlar yükseldiğinde patolojinin hepatik orijinli olup olmadığı önemlidir. ALT yükseldiğinde hepatik hasardan şüphelenilir. Ancak tek başına AST yükselirse hasar karaciğerde olmayabilir. ALT'nin AST'ye oranı (R değeri) ≥ 5 ise patolojinin hepatik, ≤ 2 ise kolestatik orijinli olduğundan söz edilebilir. Eğer R değeri 2-5 ise hasar hem karaciğer hem de safra kaynaklıdır.^{18,19}

Hepatoselüler karsinoma hastalarında serum neopterin konsantrasyonlarının önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur. Bu hastalarda neopterin düzeyleri trombosit sayısı veya AST düzeylerindeki değişikliklerle ilişkili bulunmamıştır.²⁰ İdrar ne-

opterin konsantrasyonlarının ise akut hepatit ve kronik karaciğer hastalarında yükseldiği bulunmuştur. Alkolik karaciğer hastalıklarında ise neopterin konsantrasyonlarının çok az yükseldiği bildirilmiştir.²¹

Akut pankreatit hastalarında neopterin düzeylerinin belirgin ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir.²² Pankreatit teşhisi için kullanılan akut fizyolojik skor (APS) ile neopterin düzeyleri pozitif ilişkili bulunmuştur. Buna ilaveten çoklu organ yetmezliği (MODs) gelişenlerde, diğer hastalara göre çok yüksek plazma neopterin konsantrasyonları bildirilmiştir. Nekrozla belirgin pankreatitin göstergesi olan plazma C-reaktif protein (CRP) ve neopterin konsantrasyonlarının da ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu patolojide neopterin tanı amaçlı bir belirteç olarak hem yüksek duyarlılıkta hem de spesifik bulunmuştur. CRP ile neopterin birlikte değerlendirilmesi veya tek başına neopterin değerlendirilmesi arasında fark bulunmamıştır. Bu veriler daha geniş bir hasta popülasyonunda doğrulanabilirse, klinik uygulamalarda akut pankreatit başlangıcında biyokimyasal izlemede CRP ölçümünün yerini neopterin ölçümüne bırakabileceği öne sürülmüştür.²²

Akut pankreatitin şiddetini yansıtan plazma polimorfonükleer (PMN) elastaz belirteci ile hücrel immün aktivitenin bir göstergesi olan neopterin konsantrasyonları karşılaştırılmıştır.²³ Hastalar ve kontrol grubu arasında serum neopterin ve PMN elastaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır.²³ Ancak, akut pankreatitin prognoz değerlendirilmesinde neopterin katkısının daha kapsamlı ve geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalarla belirlenmesi gereklidir.^{23,24}

Gastrointestinal karsinomalarda neopterin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Neopterin gastrik, pankreatik, safra kanalı ve kolorektal karsinomalarında hastalığın gidişatını belirlemek için prognostik bir biyomarker olarak kabul edilmektedir.²⁵

PULMONER TOKSİSİTE BİYOMARKERLERİ

Bronkoalveoler bölgede oluşan inflamatuvar yanıtlar için en hassas biyomarker, bronkoalveoler lavaj

(BAL) sıvısındaki nötrofil sayısıdır. Protein düzeyleri ve özellikle β -glukuronidaz ve benzeri lizozomal hidrolitik enzimler gibi ekstraselüler enzimlerin aktiviteleri de pulmoner toksisite için kullanılan biyomarkerlerdir.¹⁷⁻¹⁹

Bilindiği üzere kollajen fibroblastlarda sentez edilir ve ekstraselüler boşluğa sekrete edilir. Bazı ksenobiyotikler kollajen sentez ve akümülyasyonu indükler. Kollajenin hidroksipirolin içermesi nedeni ile hidroksipirolin profilini belirlemek pulmoner sistem toksisitesinin değerlendirilmesinde önemlidir.^{17,18}

Partikül, toz vb. materyal maruziyetlerinde neopterin iyi ve uygun bir biyomarker olabileceği bulunmuştur. Mesleki nedenle silikaya maruz kalan işçi grubunda neopterin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bilindiği üzere hem çalışanlar hem de tüketenler için silika maruziyeti halen insan sağlığı için risk faktörüdür ve en gelişmiş ülkelerde bile silikozis ve diğer mesleki maruziyetler önemini korumaktadır. Silika teması pulmoner silikozisin yanı sıra progresif sistemik skleroz, amfizem, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, dermatomyozit, glomerülonefrit ve vaskülit gibi pek çok patolojiye neden olmaktadır. Silika ile ilişkili patolojik yanıtın silika partikülleri ile immün sistem arasındaki etkileşmeden kaynaklandığı ve esas olarak da makrofaj aktivasyonunun buna neden olduğu ifade edilmektedir.²⁶ Silikaya maruz kalan işçiler gibi mesleki pulmoner hastalığı olan "kömür çalışanı pnömonisi" diye ifade edilen patolojide, kömür tozunun kronik inhalasyonu söz konusudur. İmmün sistemin aktivasyonuna bağlı olarak bu işçilerde neopterin düzeylerinin serum, idrar ve BAL sıvısında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu patolojilerde BAL sıvısında neopterin düzeylerinin uygun bir biyomarker olabileceği ifade edilmiştir.²⁷

REPRODÜKTİF SİSTEM TOKSİSİTE BİYOMARKERLERİ

Erkek üreme sistemi için en çok kullanılan biyomarkerler sperm parametreleri (sperm sayısı, morfolojisi ve hareketliliği), hormonlar (LH, FSH, testosteron), testis-spesifik enzimler (LDH C₄) ve testis-spesifik bileşikler (inhibin, androjen bağlayıcı protein, transferrin)'dir.⁸

Genital tümörü olan kadınlarda neopterin düzeyleri ile hastalığın gidişatı arasında yakın bir ilişki olduğu, servikal kanserlerde ise operasyon öncesi neopterin düzeylerinin önemli prognostik bilgi verdiği gösterilmiştir. Reibnegger ve ark., over kanserlilerde neopterin düzeyleri ile klinik ve laboratuvar sonuçlarını karşılaştırmışlardır.²⁸ İncelenen hastaların çok azında tümör evreleri ile neopterin düzeyleri önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Tedavi öncesi neopterin düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon oranı korelasyonu zayıf bulunmuştur. Hastaların yaklaşık yarısında neopterin düzeyleri ile tümör varlığı veya yokluğunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Neopterinin tümör-spesifik bir belirteç olmadığı, ancak neopterin düzeylerinin belirlenmesinin over kanserinin tedavisinde değerli ek bilgiler verdiği, özellikle biyopsi gibi gerek görülen girişimleri kabul etmeyen hastalarda neopterin ölçümünün geleneksel yöntemlere alternatif olarak duyarlı ve non-invaziv bir belirteç olduğu bildirilmiştir.²⁸

İMMÜNOKSİSİTE BİYOMARKERLERİ

Hümmoral ve hücrel immün sistemin bilinen, kendilerine özgü hücre ve bileşenlerinin değerlendirilmesinden başka özellikle hücrel immün belirteç olarak neopterin kullanılabilir.^{3,4} Aktive edilen T-hücreleri tarafından salınan interlökin (IL)-2 ve IFN- γ benzeri sitokinler hücrel immün yanıtın izlenmesi için analiz edilebilir. Ancak biyolojik yarı ömürlerinin kısa olması biyomarker olarak kullanılabilirliklerini bazı durumlarda kısıtlamaktadır. Neopterin ise biyokimyasal olarak dayanıklı bir maddedir. Vücuttaki yarı ömrü sadece renal atılıma bağlıdır. İdrar örneklerinde de analiz edilebilmesi, doğrudan IFN- γ gibi sitokinlerin analiz edilmesine göre daha üstündür.²⁹

ÇEŞİTLİ PATOLOJİLERDE NEOPTERİN

Otoimmün hastalıkların patogeneğinde hücrel immün olayların katkısı olduğu günümüzde kabul görmektedir. T-hücrelerinin aktivasyonu ve IFN düzeylerinin önemli derecede yükselmesi, neopterin özellikle otoimmün hastalıkların erken evrelerinde artmaya başlamasına, dolayısıyla bir biyomarker olarak neopterin otoimmün hasta-

lıkların aktivitesini ve yaygınlığını göstermesine olanak sağlar.^{3,7,29} Artmış neopterin düzeyleri Grave's hastalığı, romatoid artrit, glomerülo nefrit ve Sjögren sendromunda gözlenmektedir. Grave's hastalığında neopterin ile tiroglobulin antijenleri arasında korelasyon bulunmuş, ancak tiroid hormon düzeyleri ile bulunamamıştır. Bu hastalıkta artmış serum neopterin düzeyleri tiroid infiltrasyonunun derecesine bağlıdır.¹⁶ Romatoid artrit hastalarında yapılan bir çalışma, hastalar ve kontrol grupları arasında neopterin düzeylerinin istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, iyileşme dönemi ile aktif dönem arasındaki idrar neopterin düzeyleri de önemli ölçüde farklı bulunmuştur.³⁰ Romatoid faktörü ile neopterin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.^{16,30}

Behçet hastalığı vaskülit ile karakterizedir ve bu hastalıkta tekrarlanan oral ve genital ülserasyonlar önemli belirtilerdir. Bu sendromu tanımlayacak ve takip edilmesinde kullanılacak laboratuvar parametresi olarak spesifik bir biyomarker bulunmamaktadır. Altındağ ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, idrar neopterin düzeyleri ile hastalığın aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalığın aktif dönemlerinde neopterin düzeyleri inaktif dönemdeki hastalardan ve kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak inaktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubu neopterin düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunamamıştır.³¹

Tekrarlanan abdominal ağrı ve ateş ile karakterize ailesel Akdeniz ateşi [familial Mediterranean fever, (FMF)] otoimmün bir hastalıktır. Neopterin düzeylerinin FMF hastalarında kontrol grubuna ve kolşisin ile tedavi edilen asemptomatik hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Neopterin düzeyleri atak sırasında tedavi edilen hastalarda, asemptomatik tedavi edilmeyen hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgularla tedavi edilmeyen FMF hastalarının idrar neopterin atılımlarının önemli ölçüde arttığı, kolşisin tedavisinin idrar neopterin düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir.³²

SLE, çoğunlukla tüm hastalarda böbrekleri tutabilen yaygın bir otoimmün hastalıktır. İnaktif SLE hastalarının kontrol grubunun yaklaşık iki ka-

tı neopterin konsantrasyonuna sahip olduğu, aktif hastalarda ise neopterin düzeylerinin kontrol grubuna göre 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hastaların neopterin konsantrasyonları eritrosit sedimentasyon oranları ve hemolitik kompleman aktivitesi ile önemli korelasyon göstermiştir. Bu çalışmalar neopterin düzeylerinin SLE hastalarında antiinflamatuvar tedavinin etkinliğini belirlemek için de oldukça uygun olduğunu göstermiştir. Böbrek tutulumu ile neopterin düzeyleri arasında korelasyon olmaması, artmış neopterin konsantrasyonlarının böbrek disfonksiyonu ile ilgili olmadığını göstermektedir.³

Tip 1 diyabet, insülin bağımlı kronik otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Yeni tanı alan Tip 1 hastalarında kontrol grubuna göre yüksek neopterin konsantrasyonu saptanmıştır. Tip 2 diyabet hastalarında ise neopterin düzeyleri kontrol grubu ile benzerdir.¹⁶ Bu verilerin sonucu olarak T-hücrelerinin aktivasyonu ve otoimmüniteden köken alan hastalıklarda neopterin ölçümünün hastalıkların aktivitesini ve prognozunu belirlemede yararlı olabileceği bildirilmiştir.^{4,30}

Durukan ve ark.nın yaptıkları çalışmada, aktif üveit hastalarında idrar neopterin düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı bildirilmiştir. Bu hastaların klinik bulgularının desteklenmesinde neopterin önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır.³³

Kardiyomiyopati veya kronik miyokarditli hastalarda artmış neopterin düzeylerinin kardiyak fonksiyonel sınıflama ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, koroner veya karotid arter aterosklerozlu, akut ve kronik koroner sendromu olanlarda artmış neopterin düzeyleri bulunmuştur.² Neopterin düzeyleri ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaları takiben neopterin koroner hastalık aktivitesini ve artmış koroner hastalık riskini gösteren bir biyomarker olacağı ileri sürülmüştür. Koroner kalp hastalarında artmış neopterin konsantrasyonları bildirilmiştir.^{13,34} Koroner anjiyoplasti uygulanan bireylerde uygulama sonrası neopterin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.³⁵ Monosit aktivasyon belirteci olarak neopterin ateroskleroz için miyeloperoksidazdan daha yarar-

lı bir belirteç olduğunu bildiren çalışma da mevcuttur.³⁶ Ayrıca Konstantino ve ark.nın yaptıkları bir araştırmada, akut koroner sendromun tanısında neopterinin, kullanılan diğer parametreleri destekleyen önemli bir biyomarker olduğu belirtilmiştir.³⁷

Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve vasküler demans gibi demansın çeşitli formlarında ve Parkinson hastalığında neopterin konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur. Bu kronik durumlardaki immün stimülasyonun temeli aydınlatılmamış olmasına rağmen neopterin konsantrasyonlarının kognitif fonksiyon kaybı ile ilişkili olabileceği ve düşük mental durumlarda neopterin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir.² Neopterin tetrahidrobiopterinin biyosentezinde ara ürün olan dihidroneopterin bir metabolitidir. Tetrahidrobiopterin ise katekolaminlerin ve serotoninin biyosentezinde fenilalanin, tirozin ve triptofan hidroksilazlar için kofaktördür. Parkinson hastalarında beyin-omurilik sıvısında β_2 -mikroglobulin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. İmmünojenik olaylarda β_2 -mikroglobulin ve neopterin düzeylerinin arttığı da bilindiği için Parkinson hastalarında neopterin düzeyleri incelenmiş, bu hastalarda düzeylerin azaldığı ve bu azalmanın da santral sinir sistemi (SSS)'ndeki immün yetmezlik ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.³⁸ Nörolojik semptomların dahil olduğu ailesel eritrofagositik lenfositosis patolojisinde beyin-omurilik sıvısı neopterin konsantrasyonu kontrole kıyasla 200 kat daha fazla bulunmuştur.³⁹

Down sendromlu çocuklarda enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık ile spesifik ve spesifik olmayan immünitede çeşitli derecelerde yetmezlik nedeni ile enfeksiyonların görülme insidansı yüksektir. Böyle durumlarda inflamasyonlarda primer rol oynayan ve immün regülasyondan sorumlu sitokinlerin ve diğer moleküllerin beyinde dejeneratif değişimlere katkıda bulunduğu ve bu nöroinflamasyonun değişmiş immün yanıtlara, dolayısıyla hastalık patogeneze eşlik ettiği bildirilmektedir. Licastro ve ark. Down sendromlularda kontrollere kıyasla IL-6 ve CRP değerlerinin yükseldiğini, kan neopterin düzeylerinde ise fark olmadığını saptamışlardır. Ancak, neopterin düzeylerinin

değerlendirilmesinin kognitif bozunma ve demans oluşmadan yıllar öncesi SSS değişiminin erken habercisi olacağı bildirilmiştir.⁴⁰

Şizofreninin patofizyolojisinde immün sistemin dahil olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalar kapsamında geliştirilen mekanizmalar arasında şizofrenik hastalıklarda potansiyel otoimmün süreç, şizofrenik hastalığa neden olan virüs veya yavaş gelişen virüs enfeksiyonu ve T-hücre sisteminin immünojenik regülasyon bozukluğu sayılmaktadır. Şizofreni hastalarında bu immünojenik hipotezler kapsamında yer alan hücrel immünite nedeni ile neopterin düzeylerinin çok düşük olduğu, hatta kontrolün %95'i kadar bulunduğu bildirilmiştir.⁴¹

Multipl skleroz (MS)'da, demiyelinizan plakların oluşumunda hücrel immün aktivasyonun tetik çekici olarak görev yaptığı bilinmektedir. Akbulut ve ark. da serum neopterin düzeylerinin MS hastalarının atak dönemini değerlendirmede objektif bir laboratuvar bulgusu olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.⁴²

ONKOLOJİDE BİYOMARKERLER VE NEOPTERİN

Tümör belirteçlerinin kullanım alanları olarak popülasyon taramaları, kanserin klinik safhalarını belirleme, tümör hacmini tahmin etme, prognoz, tedaviye yanıtın ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi sayılabilir.⁴³ Bu belirteçler tümörde bulunan veya tümör tarafından sentez edilen veya tümöre yanıt olarak konakçı tarafından sentezlenen, tümörü normal dokudan ayırmak için kullanılabilen veya kan dahil vücut sıvılarında ölçümüne dayanarak varlığı tespit edilen maddelerdir. Çoğu belirteç farklı tümörlerde aynı doku tiplerinde bulunur (**tümörle ilgili belirteçler**) ya da sadece bir tümör için spesifiktir (**tümör spesifik belirteçler**).⁴³

Onkolojik biyomarker olarak kullanılan enzim(ler)deki veya izoenzim(ler)deki artış kanserin türünü veya hangi organda bulunduğunu belirlemek için yeterince sensitiv ve spesifik değildir. Çoğu enzim belirli bir organ için spesifik olmadığından, enzimler spesifik olmayan tümör belirteçleridir.⁴³ Tümör belirteci olan karbonhidrat antijenler ise ya tümör hücreleri çevresindeki

antijenlerdir ya da tümör hücreleri tarafından salgılanırlar. Monoklonal antikolar da bu antijenlere karşı salgılanırlar. Bu belirteçler klinik olarak kullanışlı yeni tümör belirteçlerinin temsilcileridir. Enzimler ve hormonlar gibi doğal olarak salgılanan belirteçlerden daha spesifiklerdir. Bunlardan karbonhidrat antijen 125 (CA125) over ve endometriyum kanseri için belirteçtir.^{43,44} CA125 seviyeleri kadınlarda menstrüasyon döngüsünün foliküler fazında ve siroz, hepatit, perikardit ve endometriyozis gibi benign durumlarda da yükselmesine rağmen genellikle epitelyal over kanseri ile ilgilidir.⁴⁵ Endometriyum, serviks, meme, pankreas, karaciğer ve kolorektal tümörlerinde ve diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde yükseldiği de gözlenmiştir.⁴³ CA125 ilerlemiş endometriyoziste hastalığın durumunu değerlendirmek için yararlıdır.^{43,46} Endometriyozis hastalarında neopterin ve CA125 değerleri kontrole kıyasla yüksek bulunmuştur.⁴⁴ Bununla birlikte, herhangi bir belirti göstermeyen over kanserinin taramasında erken evrede duyarlılığının az olması ve hastalığın prevalans limitinin düşük olması nedeni ile kullanışlı değildir.^{43,46} CA125 düzeyleri tümör boyutlarıyla ve evreleriyle ilişkilidir. Over kanserinde, CA125 düzeyleri Evre I'deki hastaların %50'sinde, Evre II'dekilerin %90'ında ve Evre III ve IV'tekilerin %90'ından fazlasında artar. Operasyon veya kemoterapi sonrası, CA125 seviyeleri hastalığın prognozu hakkında bilgi sağlamaktadır. Metastazın yinelenmesi durumunda CA125'in kullanılması %75 olasılıkla doğru sonuç verdiği için tedavi sonrası iki yıl süre ile takip edilmesi önerilmektedir.^{43,45} Cerrahi girişim öncesi serum neopterin düzeyleri over kanserli hastalarda, benign over tümörlü hastalardan ve sağlıklı bireylerden belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Neopterin ile CA125 düzeyleri tek başına neopterin düzeylerine göre daha duyarlı sonuçlar vermiştir. Operasyon öncesi serum neopterin düzeylerinin saptanmasının benign ve malign tümörler arasında ayırım yapmak için kullanılabileceği ve neopterin düzeylerinin over kanserlerinde prognostik bir biyomarker olabileceği bildirilmiştir.⁴⁷ Diğer önemli bir karbonhidrat antijen olan CA19-9 glikolipid yapısında bir tümör belirteçidir. Normal pankreas ve safra kanalının hücrelerinden ve gastrik, kolonik, endo-

metriyal ve tükürük bezlerinin epitel hücrelerinden salgılanır.⁴³ Pankreas kanseri, kolorektal kanser, safra yolları kanseri ve gastrik kanserde yararlı olmaktadır. Artış nedenleri arasında kanser dışı hastalıklar (diyabetik nefropati, romatizmal hastalıklar ile pankreas, karaciğer ve safra kesesindeki benign tümörler) ve diğer kanserler (over kanseri, meme kanseri) bulunmaktadır. Pankreas kanseri için hassasiyeti %80-90, biliyer sistem kanserleri için %60-70'tir.⁴⁵

α -Fetoprotein (AFP) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi onkofetal antijenler de diğer bir grup tümör belirteçlerdir. Bu antijenler fetal yaşamda sentezlenen proteinlerdendir ve fötüs serumunda oldukça yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Doğumdan sonra ya çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ya da tamamen kaybolurlar. Kanser hastalarında ise bu proteinler yeniden sentezlenmeye başlar.^{43,45} CEA kolorektal kanserli hastaların tedavi sonrası takip etmek için kullanılır, ancak tanı için kullanışlı değildir. CEA düzeyleri siroz (%45), pulmoner amfizem (%30), rektal polipler (%5), benign meme hastalıkları (%15) ve ülseratif kolitler (%15) gibi patolojilerde de artmaktadır. CEA düzeyleri; akciğer, gastrik, tiroid, meme, pankreatik, over ve uterus kanseri gibi pek çok malignanside yükselmektedir. Bu düzeylerdeki artışların benign hastalıklarda da görülmesi nedeni ile tarama amaçlı kullanımı uygun bulunmamaktadır.⁴³ Kolorektal kanserde ve meme kanserinde plazma CEA düzeyleri kanserin evreleri ile pozitif olarak ilişkilidir.⁴⁸ Tedavi öncesi çok yüksek CEA düzeyleri hastalığın prognozunu kötü olacağını göstermektedir. Operasyon sonrası CEA düzeylerinin 4-6 hafta içinde normal düzeylere indiği bildirilmiştir.⁴⁵ Buna rağmen meme kanseri olgularının sadece %10-15'inde CEA düzeyleri normal düzeylerin üstüne çıktığından, meme kanseri için onaylanmış bir tümör göstergesi değildir.⁴³ Plazma CEA düzeyleri %58 oranında duyarlılık gösterirken, neopterin ek bir bilgi sağlamadığı bildirilmiştir.³

Putzki ve ark. kolorektal kanserli hastalarda neopterin ile diğer tümör belirteçlerini karşılaştırmışlardır. Neopterin duyarlılığının CEA ve CA19-9'dan belirgin bir şekilde az olduğu gözlenmiş, aynı zamanda eritrosit sedimentasyon oranından da da-

ha az olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tanı ve ayırıcı özellik bakımından hassas belirtecin CEA olduğu bildirilmiştir.⁴⁹ Melichar ve ark. ise kolorektal kanser hastalarında neopterin ile serum CEA düzeyleri, lökosit sayısı ve trombosit sayısı arasındaki ilişkinin önemli olduğunu ve neopterin düzeylerinin prognoz için kullanılabileceğini bildirmişlerdir.⁵⁰

Epitelyal over karsinomalarda daha fazla olmakla birlikte meme, kolorektal veya gastrik karsinomalarda idrar neopterin düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Ancak bu grup hastalarda idrar neopterin düzeylerinin prognozda ne kadar anlamlı olduğu daha az bilinen bir gerçektir.⁵¹ Neopterin düzeyleri ile tümör evreleri ilişkili bulunmuştur. Neopterin düzeylerinin metastatik hastalarda non-metastatik olanlara kıyasla çok daha yüksek olduğu bulunmuştur.³ Benign ve malign hastalarda yapılan çalışmada, kontrol grubu ile hastaların idrar neopterin düzeyleri arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak malign hastaların neopterin düzeylerinin benign hastalardan belirgin bir şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Neopterin düzeylerinde fibroadenoma ve fibrokistik hastalar ile kontrol grubu arasında da önemli bir farklılık bulunmamıştır. Neopterin düzeylerinin, klinikte meme tümörlerini teşhis etmede önemli ve kullanışlı bir biyomarker olabileceği, ancak bu konuda kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu da bildirilmiştir.⁵² Bir başka çalışmada ise araştırmacılardan birinin ksantopterin düzeyleri normal düzeylerden yüksek bulunmuş ve bu araştırmacının diğer tümör belirteçlerinden CEA, skuamöz hücreli kanser antijeni (SCC-Ag), CA19-9 düzeyleri normal olmasına rağmen, endoskopi sonrasında özofagustaki skuamöz hücrelerinde bir anormallik gözlenmiştir. Biyopsi sonrasında skuamöz hücreli kanser teşhisi konulmuştur. Çalışma boyunca ksantopterin ve neopterin düzeyleri bir yıla yakın süre takip edilmiştir. Operasyon öncesi idrar neopterin düzeylerinin normalin 2-3 katına çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmada klinikte rutin kullanılan tümör belirteçleri normal düzeyde bulunurken, yüksek pteridin konsantrasyonları tek başlarına çok erken dönemde kanseri ortaya çıkarmıştır.⁵³ Volgger ve ark. serviks karsinomalarında doku polipeptid antijen, SCC-Ag,

CEA ve neopterinin prognostik önemini araştırmışlardır. Bu dört tümör belirtecinin tümör evreleri ile ilişkili olduğu ve neopterinin erken dönem belirteci olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.⁵⁴

AFP düzeylerindeki artış hepatit ve siroz gibi karaciğer hastalıkları ile de ilişkili olabilir.⁴⁶ AFP düzeylerinin yükselmesinin başlıca nedeni hepatoselüler karsinoma ve non-seminomatöz germ hücreli tümörlerdir. AFP hepatoselüler karsinomada tedaviye verilen yanıtın takip edilmesinde çok önemlidir. Serum düzeyleri tümörün boyutlarına göre artmaktadır. Ayrıca AFP düzeyleri bazı testis kanserlerinde (embriyonel hücreli ve endodermal sinüs türlerinde) yüksektir ve bu kanserlerin takibinde kullanılır. Yolk salk tümörü ve germ hücreli kanser gibi over ve testis kanserlerinde AFP seviyeleri nadiren yüksektir. AFP düzeyleri yapılan tedaviyi ve klinik durumdaki değişiklikleri izlemek için iyi bir belirteçdir. Operasyon sonrası AFP düzeylerindeki artış, tümörün tamamen alınmadığını veya bir metastaz durumunu ifade ederken, düzeylerdeki azalma tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir.^{46,55}

Kuzmits ve ark.nın malign hastalıklarda yaptığı bir çalışmada, hastaların %48'inin serum, %55'inin ise idrar neopterin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir.⁵⁶ AFP, insan koryonik gonadotropin (HCG) ve neopterin düzeyleri testis tümörlerinde karşılaştırılmıştır. Non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde AFP veya HCG ile karşılaştırıldığında neopterin düzeylerinin duyarlılığı %50 civarında bulunmuştur. Mevcut çalışmalarda tümör belirteci olarak neopterin serum ve idrar düzeyleri hematolojik malignansilerde (lösemi ve lenfoma) ve hipernefroma hastalarında yeterli bulunmuştur. Ancak bu çalışmada pek çok solid tümörde olduğu gibi mesane ve prostat kanserinde, metastaz yapmış testis kanserlerinde neopterin duyarlılığının az olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Kawasaki ve ark. hepatoselüler karsinomalı hastalarda neopterin düzeyleri ile tümör büyüklüğü arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ancak, neopterin sonuçları AFP düzeyleri ile ilişkili bulunamamıştır. Bu nedenle neopterin hepatoselüler karsinoma için spesifik bir belirteç olamamasına rağmen, prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.⁵⁷ Si-

rozlu hastalarda serum neopterin düzeyleri ile kontrol bireyleri arasında belirgin bir farklılık gözlenmiştir. Neopterin konsantrasyonu karaciğer hastalığının etiyojisinden etkilenmediği için hepatit B veya C virüslü hastalarda, alkol ilişkili veya kriptogenetik siroz hastalarında belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Hepatoselüler karsinomlu hastalarda ve siroz hastalarında neopterin düzeyleri ile AFP düzeyleri, ALT, AST, alkalın fosfataz, γ -glutamyl transferaz aktivitesi ve γ -globulin düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada hepatoselüler karsinomada ne neopterin düzeyleri ile AFP arasında ne de neopterin düzeyleri ile tümör boyutları arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır. Sirozlu ve hepatoselüler karsinomlu hastalarda saptanan neopterin düzeyleri birbirlerine yakın bulunmuş, bu malignansi serum neopterin düzeylerinde ilave bir artışa neden olmamıştır.⁵⁸

Bir serum proteazı olan prostat spesifik antijen (PSA), prostat epitelyum hücreleri tarafından seminal sıvıya salgılanmakta ve çok az miktarı seruma geçmektedir. Çok az sayıdaki organ spesifik tümör belirteçlerinden biridir. Normal, benign, hiperplastik ve malign prostat dokularında bulunur, ancak diğer dokularında bulunmaz.⁴³ PSA, serumda serbest ve bağlı olarak (α_1 -antikimotripsin, α_1 -antiproteaz ve α_2 -makroglobulin) bulunmaktadır. Prostat kanseri, mesane kateterizasyonu, prostat biyopsisi, prostat hipertrofisi, akut prostatit ve prostat infarktında kullanılmaktadır.⁵⁹ Serumda serbest olarak bulunan PSA, serbest PSA olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile serbest/total PSA oranının benign prostat büyümesi ile prostat kanserinin birbirinden ayrılmasında yararlı olduğu ortaya konmuştur. Biyopsi sayısını azaltmak için prostat kanserinin doğrulanması ve hormon tedavisinin izlenmesinde yararlı olmaktadır.⁵⁹ PSA seviyelerinin değerlendirilmesi ile birlikte, rektal muayenede negatif sonuç alınması ve PSA yoğunluğunun artması prostat kanseri için artmış riski gösterir.⁴³ PSA düzeyleri prostat kanseri, prostatit, benign prostat hipertrofisi ve prostatik travmada artabildiği gibi ejakülasyon sonrası da artabilir.⁴⁵ PSA prostat kanserinin klinik evreleri, tümörün büyümesi ve metastazı ile ilişkili bulunmuştur.⁴³ Düşük PSA

seviyelerine sahip ve yeni tanı almış hastalarda kemiğe metastaz riski çok az olduğundan kemik taraması yapmaya gerek yoktur.^{43,45,55} Prostat kanserli hastaların %20-30'unda PSA normal değerler arasında bulunabilir. PSA düzeyleri yükselen hastalarda ise prostat kanseri tedavi edildikten sonra bu düzeyler normale dönmektedir. Ancak PSA seviyelerinin beş yıl boyunca her 6 ayda bir, daha sonra da yılda bir kontrol edilmesi önerilmektedir.⁴⁵ Ekman ve ark.nın yaptığı çalışmada prostat kanserli hastalarda neopterin tümör derecesi, timidin kinaz ve PSA ile yakın ilişkide bulunduğu gösterilmiştir.⁶⁰ Neopterin tümörün derecesi ve PSA hakkında prognozla ilgili bilgi verdiğini, ancak izleme aşamasında PSA'nın tek başına yeterli olduğu bildirilmiştir.

DOKU TRANSPLANTASYONUNDA ERKEN BİYOMARKER: NEOPTERİN

Organ ya da doku transplantasyonlarında, akut hücresel veya vasküler rejeksiyon ve Graft-versus-host (GVH) hastalığında, enfeksiyonlarda ve immünosüpresyon tedavisinin kesilmesinin ardından neopterin düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir.^{3,7,61} Özellikle renal allogreftte rejeksiyonun saptanmasından 24 saat önce ve GVH'nin klinik başlangıcından 4 gün önce neopterin düzeylerinin pik yaptığı bildirilmiştir. Bu nedenle doku ve organ transplantasyonlarını takiben günlük neopterin profilinin incelenmesi, bu komplikasyonların erken safhada belirlenmesinde önemlidir.^{7,29,61} Bunlara ilave olarak idrar neopterin düzeyleri ve serum β_2 -mikroglobulin ve kreatinin ayrıntılı incelenmesinin rejeksiyon veya enfeksiyon ayırımı yapmak için kullanılabileceği ifade edilmektedir.³

EGZERSİZ

Uzun süreli fiziksel egzersiz yapıldığında immün durumu gösteren akut faz yanıtta ve immün sistem aktivasyonunda farklı değişiklikler görülür. Koşma gibi kas aktivasyonu, iskelet kasında inflamatuvar yanıtı indükleyen mikro-travmaya neden olur. Vücut homeostazında çeşitli değişikliklere neden olan fiziksel egzersizler neopterin düzeylerini artırma yönünde etkiler.⁶²

Sonuç olarak, günümüzde sağlığı korumak, erken tanı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve prognoz için ideal biyomarkere gereksinim vardır. Her geçen gün artan sayıda veri ile neopterin bazı patolojilerde erken biyomarker olarak saptana-

bileceği bildirilmektedir. Neopterin birçok sistemik toksisite ve patolojide önemli bir biyomarkerdir. Ancak ümit verici sonuçları değerlendirmek için konu ile ilgili özellikle geniş popülasyonlarda yapılan araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Hoffmann G, Schobersberger W. Neopterin: A mediator of the cellular immune system. *Pteridines* 2004;15(3):107-12.
- Schroeks-nadel K, Murr C, Winkler C, Wirleitner B, Fuiht LC, Fuchs D. Neopterin to monitor clinical pathologies involving interferon- γ production. *Pteridines* 2004;15(3):75-90.
- Wachter H. Neopterin: Biochemistry, Methods, Clinical Application. 1st ed. Berlin: Walter de Gruyter; 1992. p.1-305.
- Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;101(1):1-6.
- Renneberg R, Chan CP, Nie YM, Leung MF, Bergmann A, Ip M, et al. Neopterin screening to improve safety of blood transfusion. *Pteridines* 2006;17(4):103-4.
- Parrak V, Secnik P, Skrakova M. Neopterin screening of blood donations. *Pteridines* 2006;17(4):105-6.
- Arat-Altındağ ZZ, Şahin G. [Neopterin and its clinical importance]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1993; 13(3):224-30.
- Timbrell JA, Draper R, Waterfield CJ. Biomarkers in toxicology: New uses for some old markers? *Biomarkers* 1996;1(1):1-11.
- Timbrell JA. Biomarkers in toxicology. *Toxicology* 1998;129(1):1-12.
- Waterfield CJ, Timbrell JA. Biomarkers-an overview. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T, eds. *General and Applied Toxicology*. 2nd ed. New York: Grove's Dictionaries INC; 1999. p.1841-54.
- IPCS. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. *Environmental Health Criteria No.155*. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 1993.
- Altındağ ZZ, Sahin G, İşimer A, Akpek G, Kansu E. Dihydropteridine reductase activity and neopterin levels in leukemias and lymphomas: is there any correlation between these two parameters? *Leuk Lymphoma* 1999;35(3-4):367-74.
- Rudzite V, Silava A, Kalnins U, Erglis A, Jager M, Trushinskis K, et al. Association between increased serum neopterin and homocysteine concentrations as well as pyridoxal-5-phosphate deficiency in patients with coronary heart disease. *Pteridines* 2001; 12(3):130-4.
- Stahl-Hennig C, Fendrich C, Lücke W, Widner B, Hunsmann G, Fuchs D. Urinary neopterin indicates early infection and disease progression: model studies with simian and human immunodeficiency viruses in macaques. *Pteridines* 2002;13(1):1-8.
- Bichler KH, Kleinknecht S, Strohmaier WL. Immune status and immune therapy of renal cell carcinoma. *Urol Int* 1990;45(5):269-83.
- Berdowska A, Zwirski-Korczała K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):319-29.
- Smart RC, Carsinogenesis. In: Hodgson E, Levi PE, eds. *Introduction to Biochemical Toxicology*. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1994. p.381-414.
- Timbrell JA. Toxic responses to foreign compounds. *Principles of Biochemical Toxicology*. 2nd ed. Bristol: Taylor & Francis; 1994. p.193-284.
- Danan G. Liver test abnormalities. In: Benichou C, ed. *Adverse Drug Reactions*. 2nd ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 1994. p. 3-12.
- Tsuda Y, Fukuda A, Kobayashi H, Itou D, Yoshimoto S, Iwata K, et al. Serum neopterin as a marker for screening of hepatocellular carcinoma. *Pteridines* 2004;15(4):161-9.
- Fukuda A, Mazda T, Gyure WL, Iino T, Harada H, Yakura M, et al. A comparative study of urinary xanthopterin and neopterin in liver diseases. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31(3):129-34.
- Kaufmann 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(1): 29-34.
- Mora A, Pérez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sánchez-Payá J, Liras G. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40(6):794-7.
- Uomo G, Spada OA, Manes G, Feola B, Misso S, Cavallera A, et al. Neopterin in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(10):1032-6.
- Melichar B, Solichova D, Svobodova I, Urbanek U, Melicharova K. Urinary neopterin in patients with upper gastrointestinal, biliary and pancreatic carcinomas. *Pteridines* 2006; 17(1):20-4.
- Altındağ ZZ, Baydar T, İşimer A, Sahin G. Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76(4):318-22.
- Ulker OC, Yucesoy B, Durucu M, Karakaya A. Neopterin as a marker for immune system activation in coal workers' pneumoconiosis. *Toxicol Ind Health* 2007;23(3):155-60.
- Reibnegger G, Hetzel H, Fuchs D, Fuiht LC, Hausen A, Werner ER, et al. Clinical significance of neopterin for prognosis and follow-up in ovarian cancer. *Cancer Res* 1987; 47(18):4977-81.
- Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 2002;3(2):175-87.
- Altındağ ZZ, Sahin G, Inanici F, Haşçelik Z. Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998;18(3):107-11.
- Duru S, Kansu E, İşimer A, Koç Y, Akpek G, Sahin G, et al. Urinary neopterin levels as an indicator of disease activation in Behçet's disease. *Pteridines* 1995;6:79-83.
- Arat-Altındağ Z, Sahin G, Ozyilkın E, İşimer A, Telatar H. Urinary neopterin level in familial Mediterranean fever. *Presse Med* 1994; 23(15):718.
- Durukan AH, Hurmeric V, Akgül EO, Kilic S, Bayraktar MZ. Urinary neopterin levels in uveitis: is it a new activity marker? *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15(4):303-8.
- Rudzite V, Jurika E, Schroeks-nadel K, Kalnins U, Erglis A, Trusinski K, et al. Usefulness of neopterin, C-reactive protein, homocysteine, pyridoxal-5-phosphate, and phospholipid determination in coronary artery disease. *Pteridines* 2005;16(1):15-21.
- Rudzite V, Jurika E, Erglis A, Trusinskis K, Jegere S, Fuchs D. Intravascular ultrasound data and results of serum biochemical indices at the time of stenting and after six months in patients with coronary artery disease. *Pteridines* 2006;17(3):95-9.

36. Videm V, Wiseth R, Gunnes S, Madsen HO, Garred P. Multiple inflammatory markers in patients with significant coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007;118(1):81-7.
37. Konstantino Y, Wolk R, Terra SG, Nguyen TT, Fryburg DA. Non-traditional biomarkers of atherosclerosis in stable and unstable coronary artery disease, do they differ? *Acute Card Care* 2007;9(4):197-206.
38. Fujishiro K, Hagihara M, Takahashi A, Nagatsu T. Concentrations of neopterin and biopterin in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Biochem Med Metab Biol* 1990;44(2):97-100.
39. Howells DW, Strobel S, Smith I, Levinsky RJ, Hyland K. Central nervous system involvement in the erythrophagocytic disorders of infancy: the role of cerebrospinal fluid neopterin in their differential diagnosis and clinical management. *Pediatr Res* 1990;28(2):116-9.
40. Licastro F, Chiappelli M, Porcellini E, Ruscica M, Corsi MM. Neopterin levels and immune activation in the blood of children with Down's syndrome. *Pteridines* 2005;16(1): 35-9.
41. Sperner-Unterweger B, Miller C, Holzner B, Laich A, Widner B, Fleischhacker WW, et al. Immunologic alterations in schizophrenia: neopterin, L-kynurenine, tryptophan and T-cell subsets in the acute stage of illness. *Pteridines* 2002;13(1):9-14.
42. Akbulut HH, Bulut S, Berilgen MS, Kansız F. [Serum neopterin levels in the patients of multiple sclerosis]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(2):178-82.
43. Chan DW, Sell S. Tumor markers. In: Burtis CA, Ashwood ER, Aldrich JE, Tietz NW, eds. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 4th ed. Michigan: WB Saunders;1996. p.336-50.
44. Riley CF, Moen MH, Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(7):877-81.
45. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician* 2003;68(6):1075-82.
46. Türkçapar N, Özden A. [Tumor markers and their clinical importance]. *Güncel Gastroenterol* 2005;9(4): 271-81.
47. Park IS, Lee YS, Kim JC, Hwang SG. Serum neopterin levels in ovarian tumors. *Int J Gynecol Obstet* 1995;51(3):229-34.
48. Statland BE, Winkel P. Neoplasia. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*. 3rd ed. St. Louis MO: Mosby; 1996. p.983-1003.
49. Putzki H, Aschem F, Henkel E, Heymann H. Neopterin. A tumor marker in colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1987;30(11):879-83.
50. Melichar B, Solichová D, Melicharová K, Malířová E, Cermanová M, Zadák Z. Urinary neopterin in patients with advanced colorectal carcinoma. *Int J Biol Markers* 2006;21(3):190-8.
51. Melichar B, Urbanek L, Krcmova L, Kalabova H, Svobodova I, Dragounova E, et al. Urinary neopterin in patients with ovarian cancer. *Pteridines* 2006;17(4):145-53.
52. Yuksel O, Sahin TT, Girgin G, Sipahi H, Dikmen K, Samur O, et al. Neopterin, catalase and superoxide dismutase in females with benign and malignant breast tumors. *Pteridines* 2007;18(4):132-8.
53. Iino T, Watanabe H, Gyure WL, Mazda T, Mieno H, Tsusúé M. An example of the detection of an esophageal carcinoma in its very early stage by urinary xanthopterin determination. *Adv Exp Med Biol* 1993;338:243-6.
54. Volgger B, Aspisirengil C, Genser-Krimbacher E, Ciresa-Koenig A, Daxenbichler G, Fuchs D, et al. Prognostic significance of TPA versus SCC-Ag, CEA and neopterin in carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Lett* 2008;262(2): 183-9.
55. Stamey TA, Ekman PE, Blankenstein MA, Cooper EH, Kontturi M, Lilja H, et al. Tumor markers. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;162: 73-87.
56. Kuzmits R, Ludwig H, Legenstein E, Szekelesz T, Kratzik C, Hofbauer J. Neopterin as tumour marker serum and urinary neopterin concentrations in malignant diseases. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986;24(2):119-24.
57. 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(4):311-8.
58. Antoniello S, Auletta M, Magri P, Russo N. Serum neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1992;373(11):1165-8.
59. Emerk K. Kanser biyokimyası. In: Onat T, Emerk K, Sözmén EY, eds. [Cancer biochemistry]. 1st ed. Ankara: Palme Publishing; 2002. p. 569-78.
60. Ekman P, Lewenhaupt A. Serum tumour markers in human prostatic carcinoma. The value of a marker panel for prognostic information. *Acta Oncol* 1991;30(2):173-5.
61. Fuchs D, Werner ER, Wachter H. Soluble products of immune activation: Neopterin. In: Rose NR, De Macario EC, Fahey JL, Friedman H, Penn GM, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1992. p. 251-5.
62. Schobersberger W, Sumann G, Mittermayr M, Griesmacher A, Falkensammer G, Greie S, et al. Muscle trauma and immune activation after a downhill marathon (tyrolean speed marathon). *Pteridines* 2006;17(4):121-8.