

Vücut Sıvılarında Neopterin Ölçümünün Akciğer ve Plevra Tüberkülozundaki Tanı Değeri

[The Diagnostic Value of the Measurement of Neopterin Concentrations in Body Fluids for Pulmonary Tuberculosis]

¹Tuncer Çaycı,
¹E. Özgür Akgül,
²Seyfettin Gümüş,
²Ergün Uçar,
¹Yasemin Gülcan Kurt,
²Ergün Tozkoparan,
¹Halil Yaman,
¹Muhittin A. Serdar,
¹Erdiç Çakır,
¹Cumhur Bilgi,
¹M. Kemal Erbil,
¹Ömer Deniz

¹GATA Tıbbi Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD.Bşk.lığı, Ankara.

²GATA Göğüs Hastalıkları ve Tbc.AD.Bşk.lığı, Ankara.

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Doç.Dr.Emin Özgür Akgül

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Biyokimya AD.
Etlik, Keçiören, 06018, Ankara, Türkiye.
Tel : 0-312-3043323-3311
Fax : 0-312-3043300
E-mail : eoakgul@gmail.com, eoakgul@gata.edu.tr

ÖZET

Amaç: Neopterinin hücrel immün yanıtın bir belirtici olması nedeniyle, tüberküloz şüphesi olan, fakat radyolojik ve balgam incelemelerinde tüberkülozla uyumlu sonuçlar alınamayan hastalarda, uzun bir süre gerektiren kültür sonuçlarını beklemeden, neopterin düzeylerine bakılarak tedavi başlanıp başlanamayacağı araştırılmaktadır.

Gereç: Çalışma grubu 33 tüberküloz şüpheli hasta, 21 sağlıklı kontrol ve 28 tüberküloz plörezi hastadan oluşturuldu. Tüberküloz şüphesi nedeniyle polikliniğe kabul edilen ve ilk 3 balgam mikroskopileri negatif çıkan 33 hastanın 18'ine kültür sonuçları ve klinik durumları ile tüberküloz tanısı konmuş ve tedavilerine başlanmıştır. Tüberküloz tanısı konan 18 hastanın 14'ünde kültür sonuçları pozitif bulunmuştur. 4 tanesinde ise kültür sonuçları negatif gelmiştir.

Yöntem: Neopterin düzeyleri floresans detektörlü Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi ile ölçüldü.

Bulgular: Tüberkülozlu hastaların idrar neopterin düzeyleri 251.3±161.2 sağlıklı bireylerin 135±22.6 µmol/mol kreatinin bulundu (p=0.603). Tüberküloz plörezi hastalarda neopterin 890.9±1171.2, tüberkülozlu hastalarda 251.3±161.2, nontüberkülozlu hastalarda 158.5±92.4 ve sağlıklı kontrollerde 135±22.6 µmol/mol kreatinin bulundu. Tüberkülozlu hastaların serum neopterin düzeyleri 25.8±9.5, sağlıklı kontrollerin 11.3±1.8 ve tüberküloz plörezi hastaların 43.0±27.4 nmol/L ve nontüberkülozlu hastaların 19.9±8.7 nmol/L idi. Tüberkülozlu hasta grubunun bronko alveolar lavaj (BAL) neopterin düzeyleri (21.5±6.3 nmol/L), nontüberkülozlu gruptakilerden (12.8±3.6 nmol/L) yüksek saptandı (p<0.001).

Sonuç: İdrar neopterin düzeyi 250 µmol/mol kreatinin'den yüksek olan tüberküloz şüpheli balgam negatif hastalarda, kültür sonuçları beklemeden tedavi başlanabileceği önerilmektedir. Ancak spesifitesi oldukça düşük olan neopterin ölçümlerinin, tanısız amaçlı kullanımının sınırlı olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte çeşitli hastalıkların prognoz ve takibinde yaygın olarak kullanıma açıktır.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, Tüberküloz, HPLC.

ABSTRACT

Aim: In our study we investigated whether we could start the treatment according to neopterin levels in patients with suspected tuberculosis with negative radiological and sputum findings, without waiting culture results.

Material: The study group included 33 tuberculosis suspected, 28 tuberculosis pleurisy patients and 21 healthy controls. These 33 tuberculosis suspected patients' first 3 sputum samples were negative. 18 of them are diagnosed as tuberculosis with clinic and culture results and drug therapy began. 14 of patients' culture results were positive and 4 of them culture results were negative.

Method: Neopterin measurements were performed with high pressure liquid chromatography using fluorescent detector.

Results: Urinary neopterin levels of the patients with tuberculosis 251.3±161.2 were higher than the healthy controls 135±22.6 µmol/mol creatinine (p=0.603). The levels of the patients with tuberculosis pleurisy, tuberculosis, non-tuberculosis patients and healthy controls were 890.9±1171.2, 251.3±161.2, 158.5±92.4 and 135±22.6 µmol/mol creatinine (respectively). Serum neopterin levels of tuberculosis patients, healthy controls, tuberculosis pleurisy and tuberculosis patients were 25.8±9.5, 11.3±1.8, 43.0±27.4 and 19.9±8.7 nmol/L. Therefore BAL neopterin levels of tuberculosis group (21.5±6.3 nmol/L) were found significantly higher than non-tuberculosis group (12.8±3.6 nmol/L) (p<0.001).

Conclusion: The treatment is suggested for sputum test negative patients with urinary neopterin level >250 µmol/mol creatinine, without waiting culture results. The diagnostic use of neopterin measurements is considered very limited due to the very low specificity. Despite to the mentioned restrictions it might be useful for the follow up various disease conditions and evaluation of prognosis.

Key Words: Neopterin, Tuberculosis, HPLC.

Giriş

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks olarak tanımlanan bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, çok değişik klinik görünlümlere sahip kronik, nekrotizan bir enfeksiyondur. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri tüberküloz basili ile enfektedir ve her yıl 9 milyon yeni hasta ortaya çıkmakta ve 1,7 milyon kişi tüberkülozdan ölmektedir (1,2).

Bu kadar yaygın olmasının ve tedavisinin hayati önem arz etmesinin yanında tanı konulmasında önemli sıkıntılar yaşanmaktadır. Tüberküloz tanısında balgam mikroskopisinde aside dirençli basilin aranması (ARB) ilk aşamadır. Günümüzde halen balgam ve diğer klinik örneklerden yayma ile ARB aranması ve bunun kültür ile doğrulanması tüberküloz teşhisinde altın standarttır. Fakat bu testlerin duyarlılıklarının yüksek olmaması bazı vakaların teşhisinde gecikmelere neden olmaktadır. Tüberküloz basilinin damlacık yoluyla bulaşması nedeniyle, tanı ve tedavisindeki gecikmeler hastalığın yayılmasında ve hastadaki hasarın kötüleşmesinde önemli rol oynamaktadır (3).

Günümüzde ilk muayenelerinde balgam mikroskopileri negatif hastalara kültür sonucu alınana kadar tedavi çoğunlukla başlanmamaktadır. Kültür sonuçları için ise ortalama 2-6 hafta gerekmektedir. Balgam mikroskopileri negatif hastalar bu süre içerisinde hastalığı bulaştırabilmektedir (4). Gerek kültür yöntemi için gereken sürenin uzun olması ve gerekse duyarlılığının çok yüksek olmaması, insanlık tarihince gündemden hiç düşmeyen bu hastalık için yeni, hızlı ve daha duyarlı tanı yöntemlerini gerekli kılmıştır. Halen kullanılmakta ve araştırılmakta olan birçok kromatografik yöntem, polimeraz zincir reaksiyonu, immünolojik ve serolojik yöntemler ve hibridizasyon metotları ümit verici yöntemler olarak görülmektedir. Günümüzde hızlı tanı yöntemlerinin gerekliliği tartışılmaz. Fakat bu yöntemlerin çoğu henüz araştırma aşamasındadır. Gelişmekte olan ülkelerde rutin kullanıma girebilmeleri için hem duyarlı hem de özgül olduklarının kanıtlanması, hem de maliyetlerinin düşük olması gerekmektedir (3).

İnsan monosit ve makrofajlarının gama interferon ile uyarılması sonucu salınan neopterinin biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen, uyarılmış hücrel immün yanıtın özgül olmayan bir biyokimyasal belirteci olduğu kabul edilmektedir. Viral enfeksiyonlar (özellikle HIV), hücre içi patojenler (tüberküloz, sıtma vs.), otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, allograft rejeksiyonu, malign hastalıklar ve kalıtsal pteridin metabolizma bozuklukları gibi endojen interferonların artışına eşlik eden durumlarda neopterin düzeyleri artar. Bu özellikleri ile neopterin çeşitli hastalıkların patojenezinde rol alan hücrel immün yanıtın belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi kabul edilmektedir (5,6,7). Tüberküloz enfeksiyonu hücrel immün yanıt ile kontrol edilebilen hücre içi enfeksiyonların tipik bir örneğidir.

Bu çalışmada yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

(HPLC) ile tüberküloz şüphe edilen hastaların serum, idrar ve bronkoalveolerlavaj (BAL) sıvılarında neopterin ölçümleri yapılarak, neopterin düzeylerinin tüberküloz şüphelenilen balgam mikroskopileri negatif hastalardaki tanısal değeri ve bu hastalara 8 hafta gibi uzun bir süre gerektiren kültür sonuçlarını beklemeden, neopterin düzeylerine bakılarak tedavi başlanmasında bir kriter olup olmayacağı araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu 33 tüberküloz şüpheli hasta ve 28 tüberküloz plörezi hasta ve 21 sağlıklı kontrolden oluşmuştur. Çalışmaya alınan hastalardan hasta onam formu ve izinleri alınmıştır.

Göğüs hastalıkları polikliniğine müracaat eden ve 3 gün üst üste yapılan balgam mikroskopilerinde basil görülmeyen ancak tüberküloz şüphe edilen 3'ü kadın 30'u erkek toplam 33 hastadan tüberküloz şüpheli hasta grubu oluşturuldu. Bu gruptaki hastalardan idrar, serum ve BAL neopterin düzeyleri ölçüldü ve klinik, radyolojik ve kültür incelemeleri sonucunda tüberküloz tanısı almayan 15 hasta nontüberküloz grup olarak tanımlandı. Değişik nedenlerle gelmiş 7'si kadın toplam 21 sağlıklı birey kontrol grubu olarak oluşturuldu. Ayrıca Göğüs Hastalıkları Kliniğince tüberküloz plörezi tanısı konmuş ve takip edilen 5'i kadın toplam 28 hasta pozitif kontrol grubunu oluşturdu. Bu gruplardaki hastaların idrar ve serum neopterin düzeyleri ölçüldü.

İdrar örnekleri için sabah ilk idrarından 5 mL alındıktan sonra alüminyum plaka sarılarak ışıktan korundu ve çalışma yapıncaya kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma sırasında 100 µl idrar üzerine 1 mL dilüsyon çözeltisi ilave edildi. Örneklerden HPLC ile neopterin ve kreatinin ölçümleri yapıldı (8).

10 saatlik açlıktan sonra venöz kan örnekleri alüminyum plaka sarılı katkısız tüplere alındı. Karanlık bir ortamda 20-30 dk. süreyle pıhtılaşması sağlandı. Daha sonra serum ayrılması için tüpler 5000 x g'de 5 dk. santrifüj edildi. Serum örnekleri ışıktan korunarak çalışma yapıncaya kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma sırasında deproteinize etmek için 500 µL örnek üzerine 100 µL 2 mol/L trikarboksilik asit (TCA) ilave edilerek vortekslendi ve 10 000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant ölçüm için kullanıldı.

BAL örnekleri, lidokain anestezisi yapılarak, fiberoptik fleksibl bronkoskop aracılığı ile toplandı. Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma sırasında deproteinize etmek için 500 µl örnek üzerine 100 µL 2 mol/L TCA ilave edilerek vortekslendi ve 10,000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant ölçüm için kullanıldı (8,9).

Alınan BAL örneklerinden ve hasta serumlarından epitelyal sıvıdaki (ELF) neopterin düzeylerinin hesaplanmasında kullanılmak üzere üre çalışıldı (9,10).

Bu çalışmada neopterin ölçümleri 150 x 4.6 mm boyutlarında, 5µm partikül büyüklüğü olan C₁₈ reverse-phase kolon kullanılarak floresans detektörlü (Eksitasyon: 353

nm ve Emisyon: 438 nm) HPLC cihazı ile ölçümler yapıldı. Mobil faz olarak 0.015 mol/L (pH:6.4) fosfat tampon kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

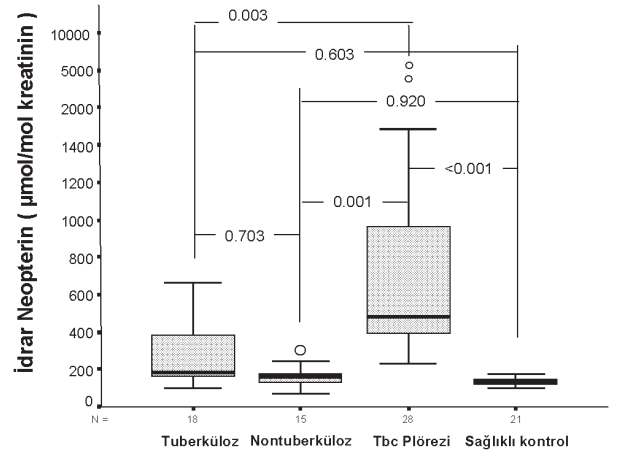
Analizler SPSS for Windows 13.0 programında yapıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma \pm (SD) olarak verildi. Çalışma öncesinde Kolmogorov Simirnov testi ile grupların dağılım özellikleri belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında bağımsız gruplar için t, Mann Whitney U testi ve Chi square testi uygulandı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi yapıldı. $P < 0,05$ anlamlılık değeri olarak belirlendi.

Bulgular

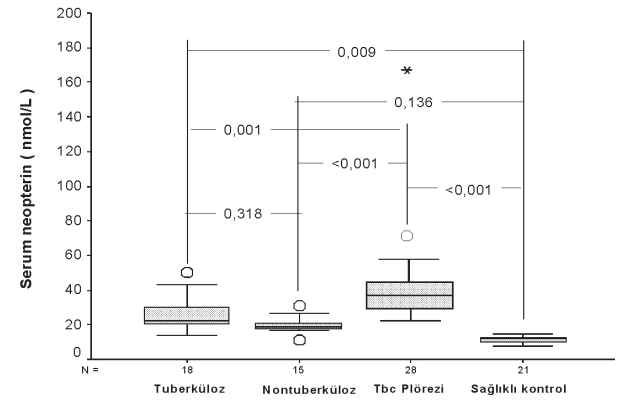
Çalışma sonucunda tekrarlanabilirlik sonuçları gün içi %1.2 ve günler arası %2.6 olarak bulunmuştur. Verim sonuçlarının ortalama %89.6 olduğu ve 0-4000 nmol/L neopterin konsantrasyonlarında yöntemin lineer olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma grubundaki tüm hastaların idrar neopterin, serum neopterin, BAL neopterin düzeyleri ölçüldü ve gruplara ait veriler Tablo I'de gösterilmiştir. Tüberküloz şüpheli gruptaki hastalar, tüberküloz saptanan (tüberküloz grup) ve saptanmayanlar (nontüberküloz grup) olarak iki grup halinde incelendi.

Gruplar arasındaki idrar, serum ve BAL neopterin düzeyleri incelendiğinde neopterin düzeyleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Grupların idrar neopterin düzeyleri ayrı ayrı incelendiğinde, tüberkülozlu hastaların değerlerinin sağlıklı bireylerden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.603$). Ancak bununla birlikte tüberküloz plözizli hastalardaki idrar neopterin düzeylerinin, tüberküloz, nontüberküloz ve sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. (Sırasıyla $p=0,03$; $p=0,001$; $p<0.001$). (Şekil 1) Serum neopterin düzeyleri incelendiğinde, idrar neopterin düzeyleri ile uyumlu görüldü. Ancak tüberküloz saptanan hastaların değerleri, sağlıklı kontrol ve tüberküloz plözizli hastalardan anlamlı derecede farklı olmasına rağmen nontüberkülozlu hastalardan anlamlı derecede farklı değildi ($p=0.318$). Bununla birlikte tüberküloz plözizli gruptaki vakaların tüm gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Şekil 2).



Şekil 1. Gruplardaki idrar neopterin düzeyleri ve istatistiksel değerlendirme



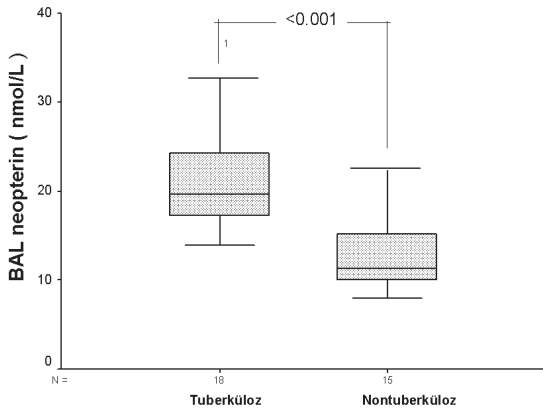
Şekil 2. Gruplardaki serum neopterin düzeyleri ve istatistiksel değerlendirme

Tüberküloz şüphesi nedeniyle BAL örnekleri alınan hastaların BAL neopterin düzeyleri incelendiğinde, tüberküloz saptanan hastalardaki neopterin düzeyleri, non tüberkülozlu gruptan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$) (Şekil 3).

Korelasyon çalışmasında ise idrar neopterin düzeylerinin serum neopterin ve BAL neopterin düzeyleri ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğu saptanmıştır. İdrar neopterin ve serum neopterin düzeyleri arasında yüksek korelasyon olduğu gözlenmiştir ($r=0.943$, $p<0.001$)

Tablo I. Çalışma gruplarına ait idrar, serum ve BAL neopterin düzeyleri

	Tüberküloz (n=18) Ortalama \pm SS	Nontüberküloz (n=15) Ortalama \pm SS	Tbc.plözizi (n=28) Ortalama \pm SS	Kontrol (n=21) Ortalama \pm SS
İdrar neopterin (μ mol/mol kreatinin)	251.3 \pm 161.2	158.5 \pm 92.4	890.9 \pm 1171.2	135.0 \pm 22.6
Serum neopterin (nmol/L)	25.8 \pm 9.5	19.9 \pm 8.7	43.0 \pm 27.4	11.3 \pm 1.8
BAL neopterin (nmol/L)	21.5 \pm 6.3	12.8 \pm 3.6		



Şekil 3. Tüberküloz ve nontüberkülozlu hasta gruplarındaki BAL neopterin düzeyleri

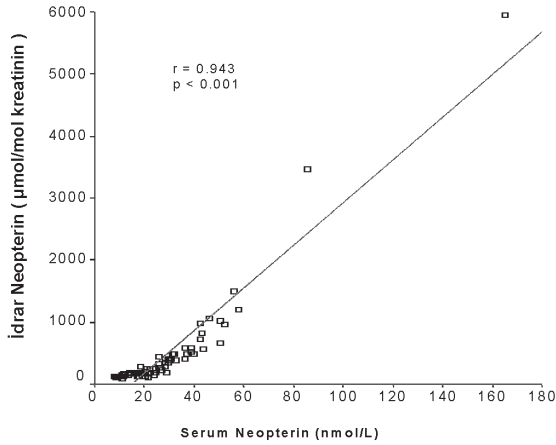


Figure 4. İdrar ve serum neopterin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

Kültür negatif ve kültür pozitif tüberkülozlu hastaların neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında kültür pozitif hastaların neopterin düzeylerinin yüksek olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Tüberküloz şüphesi nedeniyle polikliniğe kabul edilen ve ilk balgam mikroskopileri negatif çıkan 33 hastanın 18'ine tüberküloz tanısı konmuş ve tedavilerine başlanmıştır. Tüberküloz tanısı konan 18 hastanın 14'ünde kültür sonuçları pozitif ve 4 tanesinde ise negatif olarak tespit edilmiştir. Diğer 15 tüberküloz şüphelisi hastada ise gerek radyolojik incelemelerde, gerekse balgam ve kültür incelemelerinde tüberkülozla uyumlu sonuçlar bulunamamıştır.

Tüberküloz saptanan 18 hastanın 8'inde idrar neopterin düzeyleri 250 µmol /mol kreatinin'nin üzerindeydi. Bu hastaların tümünde kültür sonuçları pozitif saptanmıştır. Bu gruptaki tüberkülozlu hastalar hasta grubunun %44'ünü oluşturmaktadır.

Tartışma

Neopterin, insan monosit ve makrofajlarının, özellikle γ -interferon tarafından uyarılması sonucu salınan pteridin yapısında bir bileşiktir. Son yıllarda çeşitli viral, bakteriyel, inflamatuvar ve malign hastalıklar gibi birçok hastalıkta neopterin düzeylerinin yüksek bulunması bu bileşiğe olan ilgiyi artırmış ve neopterinle ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır (11,12).

İnterferon-gamma (IFN- γ), T hücrelerinin uyarılma derecesine bağlı olarak salınmaktadır. Bu nedenle neopterin hücre aracılı immün yanıtın biyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir (13,14,15,16).

Guanozin Tri Fosfat (GTP), monosit ve makrofajlarda GTP siklohidrolaz-I enzimi ile dihidroneopterin trifosfat'a dönüşmekte ve daha sonra defosforile olarak pteridin metabolizmasının son ürünü olan neopterinini oluşturmaktadır. GTP siklohidrolaz-I enzimi neopterin sentezinde anahtar rol oynamaktadır. Bu enzim interferonlar ve endotoksinlerce uyarılmaktadır (16).

Tüberküloz, M. tuberculosis tarafından oluşturulan ve geçmişi insanlık tarihi kadar eskilere dayanan ve insanlıkla iç içe bir infeksiyon hastalığıdır. Geçen binlerce yıllık süre içinde insidansında artış ve azalmalarla seyretmiş ve halk sağlığı açısından kalıcı bir tehdit olma özelliğini her zaman sürdürmüştür. Geçmişte çiçek, veba veya kolera gibi hastalıklarla birlikte bir çok dramatik salgınlara neden olan tüberküloz, günümüzde AIDS ile birlikte benzer bir salgın sergilemektedir (1).

Tüberküloz infeksiyonu hücrel immün yanıt (T lenfositler, makrofajlar ve bunlardan salınan sitokinler) ile kontrol edilebilen hücre içi infeksiyonların tipik bir örneğidir (5,1,10). Bizde bu çalışmamızda neopterin hücrel immün yanıtın bir belirteci olması nedeniyle, tüberküloz şüphesi olan fakat balgam mikroskopilerinde basil görülemeyen hastaların idrar, serum ve BAL neopterin düzeylerini ölçerek, hastalığın erken tanısındaki değerini ve tedavi başlanmasında bir kriter olup olamayacağını araştırdık.

Günümüzde pteridinlerin, özellikle neopterin ve biop-terinlerin, ölçümünde HPLC tekniklerinden yararlanılmaktadır. Elektrokimyasal ve floresans saptama yöntemleri çoğunlukla kullanılmaktadır. Değişik araştırmacılar tarafından yöntemlerdeki bazı küçük farklılıklara rağmen günümüzde tercih edilen en hassas ve en pratik yöntem floresans detektör yöntemidir. Bu yöntemde analiz kolonu olarak C_{18} (150 x 4.6 mm, 5 µm I.D) reverse-phase kolonu, mobil faz olarak 0.015 mol/L fosfat tamponu (pH:6.4) kullanılmıştır (8,17,18).

Tüm gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında idrar, serum ve BAL neopterin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptandı.

Çeşitli araştırmacılar pulmoner tüberkülozlu hastaların idrar neopterin düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek bulunduğunu saptamışlardır (5). Bu çalışmada grupların idrar neopterin düzeyleri ayrı ayrı incelendiğinde, tüberkülozlu hastaların değerlerinin sağlıklı bireylerden yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı olmadığı

ğı saptandı. Ancak bununla birlikte tüberküloz plörezi- li hastalardaki neopterin düzeylerinin, tüberküloz, non- tüberküloz ve sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek ol- duğu saptandı.

Tüberkülozlu ve nontüberkülozlu grupların BAL neop- terin düzeyleri karşılaştırıldığında, tüberkülozlu hasta grubunun değerlerinin, nontüberkülozlu gruptakilerden anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç- lar BAL neopterin düzeylerinin pulmoner tüberküloz- lu hastalarda ortalama 2-3 kat yüksek olduğuna dair çalışmalarla uyumluydu (5).

Kültür negatif ve kültür pozitif tüberkülozlu hastaların neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında kültür poziti- f hastaların neopterin düzeylerinin yüksek olmasına karşın, vaka sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak bir değerlendirme yapılmadı.

Tüberküloz şüphesi nedeniyle polikliniğe kabul edilen ve ilk 3 balgam mikroskopileri negatif çıkan 33 hastanın 18'ine kültür sonuçları ve klinik durumları ile tüberküloz tanısı konmuş ve tedavilerine başlanmıştır. Tüberküloz tanısı konan 18 hastanın 14'ünde kültür sonuçları pozitif bulunmuştur. 4 tanesinde ise kültür sonuçları negatif gelmiştir. Diğer 15 tüberküloz şüpheli hastada ise gerek radyolojik incelemelerde, gerekse balgam ve kültür incelemelerinde tüberkülozla uyumlu sonuçlar bulunamamıştır. 18 tüberkülozlu hastanın 8'inde idrar neopterin düzeyleri 250 µmol/mol kreatinin'in üzerindeydi. Bu hastaların tümünde kültür sonuçlarının pozitif olduğu saptanmıştır. Bunlar, tüberküloz hasta grubunun %44'ünü oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, floresans dedektörlü HPLC tekniği ile serum, idrar ve BAL neopterin düzeylerini ölçen basit ve hassas bir yöntem kullanıldı. Bu yöntemle yapılan klinik çalışmamızda, tüberküloz şüphesi olan, fakat radyolojik ve balgam incelemelerinde tüberkülozla uyumlu sonuçlar alınamayan hastalarda, 8 hafta gibi uzun bir süre gerektiren kültür sonuçlarını bekle- meden, neopterin düzeylerine bakılarak tedavi başlanıp başlanamayacağını araştırdık. Çalışmamızın sonu- cunda, kültür pozitif hastaların neopterin düzeyleri anlamlı yüksek olmamasına rağmen, idrar neopterin düzeyi 250 µmol/mol kreatinin üzerinde olan, tüberküloz şüpheli balgam negatif hastalarda, kültür sonuçları beklenmeksizin tedavi başlanabileceği önerilmektedir. Ancak diğer çalışmaların ışığı altında, spesifitesi old- ukça düşük olan neopterin ölçümlerinin, tanısal amaçlı kullanımının oldukça sınırlı olduğu ortak bir görüş olarak gözlemlenmiştir.

Kaynaklar

- [1] World Health Organization: Global tuberculosis control: surveillance, planning, finansing, WHO Report. Genova (2006), (who/htm/tB/2006-362).
- [2] Dye C, Schoele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. (1999) Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. WHO global surveillance and monitoring project. JAMA 282:677-686.
- [3] T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı; Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. Ankara 2003
- [4] Berktaş M. Tüberkülozda tanı. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (1999, Antalya) Özet kitabında. İstanbul: Klimik Derneği,1999:122-4.
- [5] Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. (1984) Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. Lung 162:337-346.
- [6] Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Reibnegger G, Swetly P, Troppmair J, Wachter H. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. (1984) J.Exp. Med. 160: 310-316.
- [7] Yüksekol I, Ozkan M, Akgul O, Tozkoparan E, Al-Rashed M, Balkan A, Hatipoğlu K, Bilgic H, Erbil K, Demirci N. (2003) Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. Int.J Tuberc Lung Dis. 7:771-6.
- [8] Alrashed M, Abougoush M, Akgul EO, Erbil MK. (2002) Detection method of serum and urine neopterin levels by high performance liquid chromatography. Gulhane MJ 44:273-277.
- [9] Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, Crystal RG. (1986) Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. J.Appl Physiol 60:532-538.
- [10] Mohammed KH, Mobashe AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, Light RW. (2001). BAL neopterin: a novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. Chest 119:776-780.
- [11] Conard F, Bodner E., Fuchs D.: Determination of Neopterin a Marker of Cellular Immunity. In Gastrointestinal and Pancreatic Carcinoma in : Pfeleiderer W., Wachter H., Curtius H.C : Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. 357-366,1984.
- [12] Fuchs D.,Weiss G., Reibnegger G., Wachter H. (1992) The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant diseases. Crit Rev Clin Lab Sci. 29(3,4): 307-341.
- [13] Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G. (1988) Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity in HIV infection. Immunol Today. 9: 150-155.
- [14] Wachter H, Werner ER, Reibnegger G, Fuchs D, Hausen A. (1989) Neopterin in clinical use. Pteridines 1: 3-10.
- [15] Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. (2002) Neopterin as a marker for immun system activation. Current drug metabolism 3:175-87.
- [16] Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. (1989) Neopterin as a marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. Adv. Clin. Chem. 27: 81-141.
- [17] Fukushima T, Nixon JC. (1980) Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. Anal. Biochem. 102:176-188.
- [18] Mura P, Barriere M, Papet Y, Reiss D, Camenen I, Vaillant L, Lorette G. (1989) The clinical significance of urinary neopterin in the follow-up of patients after exercises of malignant melanoma. Pteridines 1:19-23.