

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KAN TRANSFÜZYONUNDA
VİRAL ENFEKSİYON ETKENLERİNDEN KORUNMADA
SERUM NEOPTERİN TESPİTİNİN KATKISI

Dr. Aysel YAĞMUROĞLU
UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Zeynep SÜMER

SİVAS
2007

ÖZET

Hücrel immün yanıt aktivasyonun duyarlı bir belirleyicisi olan neopterin, gama interferon ile aktive olmuş monosit/makrofajlar tarafından üretilmektedir. Neopterin düzeylerinin tespiti, çeşitli enfeksiyonlar (özellikle viral), malign hastalıklar, graft atılımı, inflamatuvar hastalıklar, nörolojik ve kardiovasküler hastalıkların tanısında, prognoz ve tedavi etkinliğinin takibinde özgül olmayan bir belirleyici olarak klinik değere sahiptir. Neopterin düzeylerinin, özellikle viral enfeksiyonların erken dönemlerinde özgül antikorların pozitifleşmesinden önce serumda yükselmeye başlaması kan donörlerinin enfeksiyözite yönünden taranmasına olanak sağlamaktadır. Bu durum neopterin kan bankacılığında önem kazanmasına neden olmuştur.

Bu çalışma, kan donörlerinde neopterin düzeylerinin taranması amacıyla planlanmış, yüksek düzey saptanan donörlerde viral özgül IgM antikorlarına bakılarak donörlerde olası bir viral enfeksiyonun araştırılması ve böylece neopterin kan yoluyla viral bulaş riskini azaltmadaki öneminin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu amaçla, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezine başvuran ve rutin tarama testleri (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, RPR) negatif olan 18-55 yaş arasındaki 36 kadın, 388 erkek olmak üzere toplam 424 kan donöründe neopterin düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Neopterin düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Donörlerin 407'sinde (%96.0) neopterin düzeyi normal (<10 nmol/L), 17'sinde (%4.0) ise yüksek olarak (≥ 11 nmol/L) saptanmıştır. Neopterin düzeyi yüksek olan 17 donör ileri incelemeye alınmıştır. İleri incelemede viral belirleyicilerin (CMV, EBV, HSV, insan Parvovirus B19'a özgül IgM antikorları) araştırılması için kan örnekleri alınmıştır. Bu donörlerin 3'ünde CMV-IgM, 1'inde HSV-IgM pozitifliği saptanmıştır.

Kan merkezlerinde neopterin düzeylerinin taranması ile kan transfüzyonunda azami güvenilirliğin sağlanabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Neopterin, kan donörleri, transfüzyonla geçen virusler

SUMMARY

Neopterin, which produced by monocytes/macrophage that was activated by gamma interferon is a sensitive marker for activation of cellular immun response. Determination of neopterin levels has clinical value as a nonspecific marker in various infections (especially viral ones), malign diseases, greft rejection, inflammatory diseases and diagnose, prognose and following the effieceny of treatment in neurological and cardiovascular diseases. The elevation in neopterin levels, which begins especially in early stages of viral infection before spesific anticors becomes positive, enable infectivity screen tests for blood donors. This make neopterin more important in blood banking.

This study was aimed to demonstrate the importance of neopterin in reducing the risk of viral infecitivity of blood donors and for this reason this study was planned to determine neopterin levels in blood donors and then spesific viral Ig M anticors in the donors which had elevated neopterin levels. For this purpose, the neopterin levels studied by ELISA in 424(36 female, 388 male, age18-55) patients at who applied to Cumhuriyet University Blood Center and had negative routine screen tests (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, RPR). There is no significant difference in neopterin levels by sex ($p>0.05$). Neopterin level was normal in 407 donor (%96,0) and elevated (≥ 11 nmol/L) in 17 (%4) donor. The donors who had elevated neopterin levels has gone further evaluations. This evaluation includes taking blood samples to investigate viral markers (CMV, EBV, HSV, human Parvovirus B19 spesific IgM anticors). Positive CMV-IgM in 3 and positive HSV-IgM in 1 of these donors was detected.

We are thinking that detecting neopterin levels in blood banks and blood centers will provide maximum security in blood transfusion.

Key words: Neopterin, blood donors, transfusion-transmitted viruses

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	4
2.2. Funguslar.....	5
2.3. Parazitler.....	5
2.4. Viral Enfeksiyonlar.....	6
2.5. Prion Enfeksiyonlar.....	8
2.6. Neopterinin Tarihçesi.....	9
2.7. Neopterinin Yapı ve Özellikleri.....	9
2.7.1. Kimyasal Yapı.....	9
2.7.2. Biyosentez.....	10
2.7.3. Biyolojik Özellikler.....	11
2.8. İnsanda Neopterin Analiz Yöntemleri ve Normal Değerler.....	13
2.8.1. Analiz Yöntemleri.....	13
2.8.2. Normal Değerler.....	13
2.9. Neopterinin Klinik Önemi.....	14
2.10. Vücut Sıvılarında Neopterin.....	15

2.11. Enfeksiyon Hastalıkları ve Neopterin.....	16
2.11.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	16
2.11.2. Paraziter Enfeksiyonlar.....	17
2.11.3. Viral Enfeksiyonlar.....	17
2.11.4. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	21
2.11.5. Bakteriyel ve Viral Enfeksiyonların Ayırıcı Tanısı.....	22
2.12. Otoimmün Hastalıklar ve Neopterin.....	22
2.13. Malign Hastalıklar ve Neopterin.....	23
2.14. Kardiyolojik Hastalıklar ve Neopterin.....	23
2.15. Renal Hastalıklar ve Neopterin.....	24
2.16. Organ Transplantasyonu ve Neopterin.....	24
2.17. Diğer Hastalıklar.....	25
2.18. Kan Bankacılığı ve Neopterin.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1. Donör Seçiminde Kullanılan Kriterler.....	27
3.2. Donör Kanlarına Uygulanan Standart Tarama Testleri.....	28
3.3. Çalışma Grubunun Seçimi.....	29
3.4. Serum Örneklerinin Eldesi.....	29
3.5. Serum Örneklerinde Neopterin Düzeyinin Saptanması.....	29
3.6. Neopterin Düzeyi Yüksek Olan Donörlerde Viral IgM Antikorlarının Araştırılması.....	31
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Neopterin Düzeyi Yüksek Olan Donörlerin İkinci Kan Örneğinde Viral IgM Antikorları ile İlgili Bulgular	35

5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR.....	45
EK-1: Donör Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu)
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti-HCV	Hepatit C virusa karşı antikor
Anti-HIV	İnsan immün yetmezlik virusuna karşı antikor
BH4	Tetrahidrobiopterin
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CJD	Creutzfeldt Jakob hastalığı
CMV	Sitomegalovirus
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Epstein-Barr virus
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Enzim bağlı immün yöntem)
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
GTP	Guanozin trifosfat
GVH	Graft versus host
H ₂ SO ₄	Sülfürik asit
HAV	Hepatit A virusu
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virusu
HCV	Hepatit C virusu
HDV	Hepatit D virusu
HGV	Hepatit G virusu
HHV	İnsan herpes virusu
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan immünyetmezlik virusu)

HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSV	Herpes simpleks virus
HTLV	İnsan T hücresi lenfotropik virüsü
IFN- γ	İnterferon gama
IFN- α	İnterferon alfa
IgM	İmmunoglobulin M
IgG	İmmunoglobulin G
IL	İnterlökin
K	Kreatinin
MS	Multiple skleroz
MSS	Merkezi sinir sistemi
μ l	Mikrolitre
NK	Natural Killer (Doğal öldürücü hücre)
OD	Optik dansite
OİH	Otoimmün hastalık
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PV-B19	Parvovirus B-19
RA	Romatoid artrit
RIA	Radioimmunoassay
RPR	Rapid plasma reagin
SLE	Sistemik lupus eritematosus
SS	Sjögren sendromu
Th	Yardımcı T (CD4 ⁺) lenfositleri
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
TPHA	Treponema pallidum hemaglütinasyon testi

TTV	Transfüzyonla bulaşan virus
VCA	Viral kapsid antijeni
VDRL	Venereal Disease Referance Laboratory test
VZV	Varicella zoster virus

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
1. Kan donörlerin yaş ve cinsiyet dağılımı.....	33
2. Kan donörlerinde neopterin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı.....	33
3. Kan grubunun neopterin düzeyine göre dağılımı.....	34
4. Neopterin düzeyi yüksek olanlarda viral IgM dağılımı.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
1. Neopterin molekülünün kimyasal yapısı.....	10
2. Neopterin indüksiyonu.....	15
3. Viral enfeksiyonlarda serumda neopterin ve özgül antikorların saptanma dönemleri.....	18
4. HIV bulaşından sonra neopterin düzeyleri.....	19
5. Neopterin ELISA testinin kalibrasyon grafiği.....	31

1. GİRİŞ

Kan ve kandan elde edilen ürünler günümüzde laboratuvar koşullarında tam olarak elde edilemediğinden yaşamsal önemi olan kanın, toplumdaki sağlıklı bireylerden sağlanması gerekmektedir (1).

Kan transfüzyonun sık rastlanan komplikasyonlarından birisi, enfeksiyon etkenlerinin oluşturduğu patolojilerdir. Bakteriler, viruslar, parazitler, mantarlar ve prionlar olarak sıralayabileceğimiz tüm mikroorganizmalar transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlara neden olabilirler. Nakledilen bu enfeksiyon etkenlerinin çoğu, taşıyıcı veya latent enfeksiyon oluşturabilme, depolanmış kanda uzun süre dayanıklılığını koruyabilme gibi özellikler taşır (1).

Neopterin, hücrel immün yanıt sırasında immün sistem hücreleri arasındaki ilişki ve etkileşimi kontrol eden çok sayıdaki sitokinden birisidir. Uyarılmış T-lenfositlerinin salgıladığı gama-interferon ile aktive olmuş monosit ve makrofajlar tarafından guanozin trifosfat siklohidrolaz-I enziminin yardımıyla üretilmektedir (2). Bu hücrelerin sentezlediği neopterin miktarı ile hidrojen peroksit oluşturma kapasiteleri arasında yakın bir ilişki vardır. Bu ilişki nedeniyle, neopterin konsantrasyonlarının immün sistemin aktivasyonu ile oluşan oksidatif stres düzeyini de yansıtmaktadır (3).

Kimyasal olarak bir pirazino-pirimidin türevi olan neopterin, guanozin trifosfattan sentezlenen 7,8-dihidroneopterin trifosfat'ın hidrolizi ve oksidasyonu sonucu oluşur. Biyolojik olarak stabil bir sitokindir. Neopterin sadece primat ve insan monositleri tarafından üretilmesi bu maddenin son derece özgül olduğunu ortaya koymuştur (2).

İlk olarak 1963 yılında arı larvalarında keşfedilmiş ve kimyasal yapısı yeni sentez edilmiş materyallerle kıyaslanarak tanımlanmıştır (2). İnsanlarda ilk kez 1967 yılında idrardan izole edilerek tanımlanmış 1976 yılında atipik fenilketonürlü çocukların idrarlarında yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiş ve 1979 yılında malign hastalığı olanlar ile viral enfeksiyonu olanlarda, serum neopterin düzeylerinin yükseldiğinin rapor edilmesiyle neopterin klinik önemi üzerindeki çalışmalar hız kazanmıştır (2,4,5).

Neopterin sağlıklı kişilerde belirlenen normal serum düzeyi ortalama 5,4 nmol/L olup, normal üst sınırı 10 nmol/L (sınır aralığı: 1-10 nmol/L) olarak kabul edilmektedir. Serum neopterin konsantrasyonları yaşa bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte cinsiyet ile bir ilişkisi olmadığı belirlenmiştir (2). Neopterin konsantrasyonu temel olarak serum ve idrarda ölçülmekle birlikte, diğer biyolojik sıvılarda da (beyin omurilik sıvısı, plazma, safra,

balgam, tükürük, gastrik sıvılar, sinovyal sıvılar, vb) çalışılabilmektedir (6). Vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonları; başta viral enfeksiyonlar olmak üzere hücre içi bakteriyel ve protozoa enfeksiyonları, organ transplantasyonları, otoimmün hastalıklar, malign hastalıklar, kalp ve böbrek yetmezliği, allograft atılımı ve koroner kalp hastalıkları gibi çeşitli klinik durumlarda da yüksek değerlere ulaşmaktadır (6).

Neopterin, viral enfeksiyonlar sırasında özgül antikorlardan daha önce ve hızlı oluşmaktadır. Viral bulaştan hemen sonra inkübasyon periyodu sona ermeden neopterin düzeyi artmaya başlar. Klinik semptomların ortaya çıktığı dönemde yüksekliğin devam ettiği ve konvelesan dönemde dramatik bir düşme ile normale döndüğü saptanmıştır (7). Neopterinin bu kinetiği, henüz serokonversiyonun oluşmadığı prodromal dönemdeki donörlerin veya asemptomatik enfeksiyon geçirmekte olan enfektif donörlerin saptanmasına olanak tanımak suretiyle kan bankacılığında çok büyük bir önem kazanmasına neden olmuştur (8). Kan bağışında bulunan seronegatif donörlerin pencere döneminde olma olasılığı gibi nedenlerden dolayı kan donörlerinde neopterin düzeylerinin taranması ile kan transfüzyonlarının güvenilirliği artırılabilecektir.

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi'ne kan bağışında bulunmak için başvuran sağlıklı erişkinlerde neopterin düzeylerinin araştırılması, yüksek neopterin düzeyi saptanan donörlerden Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpes simpleks virus, Varicella Zoster virus ve Parvovirus B19' a özgül IgM antikorlarının araştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Modern tıpta kan “tek kaynağı insan olan yaşamsal bir ilaç” olarak kabul görmektedir. Kan ürünleri insan kanı ve plazmasından elde edilen tüm biyolojik ürünleri kapsamaktadır ve hastaların tedavileri açısından yaşamsal öneme sahip olduğu çok iyi bilinmektedir.

Kanın iki önemli amaca hizmet ettiği unutulmamalıdır. Birincisi kan hayat kurtarabilir, hayatta kalmaya yardım edebilir veya hastanın geri kalan hayatının kalitesini artırabilir. İkincisi ise az, hatta hiç transfüzyon gerekmesi bile bazı cerrahi girişimlerin yapılabilmesini sağlar, bulunmadığında cerrahi girişim başlayamaz.

Türkiye’de senede 1.000.000 ünitenin üzerinde kana ihtiyaç duyulmaktadır. Nitekim Kan merkezleri ve Transfüzyon Derneğinin 2004 yılında yaptığı bir anketle değerlendirilen 227 kan merkezinin verilerine göre 2003 yılında Türkiye’de 1.236.776 ünite kan toplanmıştır. Değerlendirmeye katılamayan diğer merkezlerde göz önüne alındığında Türkiye’de senede 1.600.000 ünite kan toplanmıştır (9,10). Bu sonuçlara bakılırsa Türkiye’de ihtiyacı olan hastalar için yeterli miktarda kan toplandığı anlaşılmaktadır. Sorun bu kanın ne kadar güvenli olduğudur. Güvenli kan elde etmekte ilk hedef, kanın güvenli donörden toplanmasıdır. Güvenli donör, güvenli kana ulaşmakta ilk basamaktır.

Enfeksiyon riskini en aza indirebilmek için donör kanlarında bazı testlerin yapılması tüm dünyada zorunlu hale gelmiştir. Ülkemizde de 1983 yılından itibaren donör kanlarında Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), sifiliz ve sıtma etkenlerine yönelik taramalar zorunlu olarak yapılmaya başlanmış ve 1987’de anti-HIV, 1996’da anti-HCV testleri ilave edilmiş, 1997’de ise risk taşımayan donörlerde rutin sıtma paraziti taraması uygulamadan kaldırılmıştır (1). 2 Ocak 1996 yılında kurulan Kan merkezleri ve Transfüzyon Derneği’nin ilk ele aldığı konulardan biri kan bağışçılarının seçim kriterlerinin belirlenmesi olmuştur. Nitekim dernek tarafından ülke genelinde kullanılmak üzere standart bir “Donör Sorgulama Formu” oluşturulmuş (Ek 1) ve Sağlık Bakanlığı tarafından 3 Ocak 1997 yılında ülkedeki bütün kan merkezlerinde kullanımı zorunlu kılınmıştır. Sorular, donörün kendisinin ve transfüzyonun yapılacağı kişilerin sağlığını tehlikeye sokan her tür tıbbi durumun ve enfeksiyon bulaş riskinin tespit edilmesine olanak sağlayacak şekilde hazırlanmıştır (9,10).

Kan, bağışçıdan alınıp hastaya verinceye kadar bir seri standart tarama testlerinden geçmekte ve kanın güvenilirliğini artırmak amacı ile her geçen gün yeni bir tarama testi

önerilmektedir. Günümüzde transfüzyon için güvenli kan hazırlamak, başlıca donör sorgulaması ve tarama testleri ile yapılmaya çalışılmaktadır (9,10).

Donörlerden alıcıya nakledilen bu enfeksiyon etkenlerinin çoğu; taşıyıcı veya latent enfeksiyon oluşturabilme ve depolanmış kanda uzun süre dayanıklılığını koruyabilme gibi özellikler taşır (11). Kan transfüzyonuna bağlı ölüm nedenlerinin çoğu mikroorganizma bulaşından kaynaklanmaktadır. Transfüzyonla bulaşan ajanların bazı ortak özellikleri vardır. Bunlar;

- a. Dolaşımda uzun süre kalmaları
- b. Taşıyıcılık ya da latent hastalığa neden olmaları
- c. İnkübasyon dönemlerinin uzun olması
- d. Asemptomatik enfeksiyonlara neden olabilmeleri
- e. Banka kanında ve hatta fraksinasyon ürünlerinde stabilitelerini koruyabilmeleridir (9).

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar ve prionlar olarak sıralayabileceğimiz tüm mikroorganizmalar transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlara neden olabilirler.

2.1. Bakteriyel enfeksiyonlar

Bakteri içeren kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sonucunda ortaya çıkan sepsis nadir bir olay olmasına karşın ölüm riski taşıması önemini artırmaktadır. Kan ürünlerinin bakterilerle kontaminasyon riski yaklaşık % 0,2-0,5'dir, ancak bunların büyük bir kısmında bakteri sayısı çok az olduğundan klinik bir bulgu ortaya çıkmayabilir (12).

Bağışçılarda asemptomatik bakteriyemiye bağlı bulaştan genellikle *Salmonella spp.* ve *Yersinia enterocolitica* sorumludur. Brusellozun transfüzyonla bulaşması nadirdir. Bulaşmadan özellikle lökositler sorumludur. Salmonelloz, kronik enfeksiyonu olan bağışçılardan bulaşabilir. Yersiniyoz, asemptomatik bakteriyemili bağışçılardan bulaşır. Buzdolabında da üreme özelliği olan bu bakteriler, özellikle beklemiş kanda fatal enfeksiyonlara neden olabilecek miktarlara ulaşabilmektedir. Donör de flebotomi bölgesinin iyi temizlenmemiş olmasına bağlı olarak normal deri florasındaki bakterilerle kontaminasyon oluşabilir. Gram pozitif bu bakteriler genellikle stafilokoklar, streptokoklar, bacilluslar ve difteroidlerdir. Genellikle gram negatif bakteriler (*Pseudomonas spp.*, *Achromobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter agglomerans*, *Citrobacter freundii* v.b) laboratuvar çalışmaları sırasında bulaşabilir (9).

Sifiliz hastalığının etkeni olan *Treponema pallidum*'un bulaşması inkübasyon dönemindeki veya aktif primer sifiliz dönemindeki donörler ile olur (13).

Kene ile bulaşan bakteriler plazmada serbest olarak dolaşabileceklerinden tüm kan komponentleri teorik olarak Riketsiyöz bulaştırma riski taşır. *Borrelia*'ların 3-6 hafta buzdolabındaki kanda yaşayabileceği bilinmekteyse de deneysel çalışmalar sadece Kayalık Dağlar Benekli Ateşi'nin transfüzyonla bulaşabildiğini göstermiştir. Lyme hastalığı ve Erlichiosis'in tranfüzyon ile bulaşmasının görülmediği ancak biyolojik olarak mümkün olduğu düşünülmektedir (13).

2.2. Funguslar

Mantar enfeksiyonları nadir de olsa immünsüprese hastalarda transfüzyona bağlı olarak gelişebilir. Genellikle izole edilenler; *Hormodendrum*, *Aspergillus*, *Penicillum* gibi küf mantarları ile *Candida* türleridir (9).

2.3. Parazitler

Transfüzyonla sıtma bulaşması sadece intraeritrositer aseksüel plazmodiumlar aracılığı ile olur. Ancak sadece konsantre eritrosit ile değil trombosit, granülosit ve kriyopresipitat ile de bulaşabilir. *P.falciporum* bulaşından asemptomatik bağışçılar sorumludur (12).

Toxoplasma gondii, zorunlu hücre içi parazitidir ve uzun süre lökosit içinde canlı kalabilir. *Leishmonia donovani*, transfüzyonla bulaşma mümkün olmasına rağmen nadirdir. Ülkemiz için önemli olmasa da *Wuchereria bancrofti*, *Acanthocheilonema perstans*, *Mansonella ozzard*, *Loa Loa*, *Brugia* türleri, *Onchocerca volvulus*, *Dipetalonema streptocerca*, *Trypanosoma cruzi*, *Babesia microti* gibi bazı parazitler transfüzyonla bulaşabilir (12).

2.4. Viral enfeksiyonlar

Tüm mikroorganizmalar transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlara neden olabilirse de uygulamada en fazla sorun oluşturan mikroorganizmalar viruslerdir. En önemli sorun ise serolojik göstergelerin negatif olduğu pencere dönemlerinde bulaş riskinin söz konusu olmasıdır. Transfüzyonla bulaşmada en fazla problem olan virüsler Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), İnsan İmmün Yetmezlik virüsü Tip1 ve Tip 2 (HIV-1 ve HIV-2)'dir. Bunları bazı coğrafi bölgelerde önem taşıyan İnsan T hücresi Lenfotropik virüsü 1 ve 2 (HTLV-1 ve HTLV-2) izler. Daha az sıklıkla posttransfüzyon enfeksiyonlara neden olan

virüsler ise Hepatit A virüsü (HAV), Hepatit D virüsü (HDV), Hepatit G virüsü (HGV), Transfüzyonla bulaşan virüs (TTV), Parvovirus B 19 (PV B19), Sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), İnsan Herpes virüsü Tip 6 (HHV6), İnsan Herpes virüsü Tip 8 (HHV8)'dir (14).

Transfüzyonla bulaşan viral enfeksiyonlar, kronik taşıyıcılar veya enfeksiyonu latent olarak taşıyan bireylerden alınan kan ve kan ürünleri yoluyla kolayca gelişmektedir (14).

Taşıyıcılık durumunda virüs uzun zaman, bazen ömür boyu herhangi bir bulguya neden olmadan bazı organlarda ve kanda bulunur. Kişi sağlıklı görünümde olsa da bulaştırıcılığı devam eder (15).

Transfüzyon yolu ile bulaşan viral enfeksiyonların inkübasyon süreleri genellikle uzundur. Akut dönemde hafif veya belirtisiz enfeksiyonlara yol açarak da donörde enfeksiyonun atlanmasına neden olabilirler. Viral ajanlar, depolanan kan, kan komponenti ya da fraksinasyon ürününün saklanma koşullarında uzun süre stabil kalabilir (15).

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaşabilen enfeksiyon hastalıkları içinde belki de en önemlisi AIDS'e yol açan HIV' dir. Dünyada HIV enfeksiyonu ile bulaşların yaklaşık %5-10'unun kan transfüzyonu ile olduğu düşünülmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 100,000 ünite kan transfüzyonundan sonra 3,37, Fransa'da 3,4 bireyde HIV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Transfüzyonla bulaşan HIV enfeksiyonlarında başlıca risk, HIV enfeksiyonu olan donörün serokonversiyonunun erken döneminde bulunmasıdır. Bugün dünyada yaklaşık 36 milyon insan HIV taşıyıcısıdır (14). Ülkemizde 2003 Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1.712 kişinin HIV ile enfekte olduğu ve bunların 41'inin transfüzyon bulaşıyla olduğu bildirilmiştir (1). Günümüzde hızlı, duyarlı ve ekonomik olması nedeniyle HIV taramalarında ELISA testleri kullanılmaktadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü fazla olmasına rağmen bu testlerin yalancı pozitifliği unutulmamalı ve tüm HIV pozitif sonuçlar mutlaka Western Blot Test'i ile doğrulama yapılmalıdır (14).

Kan yoluyla bulaşan hastalıkların başında viral hepatitler gelmektedir. Dünyada yaklaşık olarak 400-500 milyon, Türkiye'de de 2,4-6 milyon kişinin viral hepatit B taşıyıcısı olduğu sanılmaktadır (15). ABD'de duyarlı yöntemlerin geliştirilmesinden sonra her 63,000 ünite kan transfüzyonundan sonra bir HBV bulaşma riski ortadan kalkmıştır. Ülkemiz hepatit B enfeksiyonları açısından orta endemisiteye sahiptir (16).

Bugün için bilinen hepatit virüsleri içinde kronikleşme riski en yüksek olanı HCV'dir. Üçüncü jenerasyon tarama kitlerinin geliştirilmesinden sonra 103,000 transfüzyondan sonra 1 posttransfüzyon HCV enfeksiyonu geliştiği bildirilmektedir. Dünyada 170 milyon, Türkiye'de

de yaklaşık olarak 500-900 bin kişide anti-HCV pozitifliği saptanmaktadır. Transfüzyonla virus bulaşma riski kullanılan rutin yöntemlerle risk; HBV için 1:63000, HCV için 1:103000, HIV için 1:493000 ve HTLV için 1:641000 düzeylerine düşürülmüştür (14).

Hepatit A, transfüzyonla bulaşan hastalıklar arasında çok nadir görülenidir. Kan transfüzyonu ile bulaşan virüslerden önemli olanlarından biri de CMV'dir. Özel alıcı gruplarında (düşük doğum ağırlıklı bebekler, allogenik kemik iliği transplant alıcıları ve bazı solid organ transplantlıları) ciddi ya da öldürücü hastalık tablolarına da yol açabilir. Özellikle taze kan transfüzyonu yapılan CMV ile enfekte kanları alan alıcılarda transfüzyon sayısına bağlı olarak artan bir risk söz konusudur. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ve transplantasyon hastalarında CMV yönünden pozitif veya negatif olsalar da büyük risk söz konusudur (17).

HTLV-1 ve HTLV-2 kan ve kan ürünleri ile taşınması mümkün olan fakat tarama testlerinin gelişmesinden sonra bulaş oranının on kat azaldığı bir virüsdür. HGV, TTV ve SEN-V gibi virüsler de kan transfüzyonu ile bulaşabilir (17).

2.5. Prion enfeksiyonlar

Creutzfeldt Jakob hastalığı (CJD), prion denilen enfeksiyöz ajanların neden olduğu nadir görülen hasarlandırıcı ve öldürücü bir sinir sistemi hastalığıdır. Amerikan FDA kuruluşu hastalık açısından risk altında olanların kan bağışlamasını yasaklamıştır. Bunlar; insan kaynaklı pituitar hormon enfeksiyonu olanlar, ailesinde CJD hikayesi olanlar, durameter transplantasyonu olanlardır (18).

Toplumun transfüzyonla bulaşan hastalıklar konusunda eğitilmesi, bu hastalıkların toplumda kontrolü, yüksek riskli donörlerin belirlenmesi ve reddedilmesi, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip testlerin kullanılması ve gereksiz transfüzyonun engellenmesinin, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların insidansını azaltmada önemli olduğu düşünülmektedir (16).

Kan ve kan ürünleri ile bulaşan enfeksiyon etkenlerinin tanısına yönelik olarak kullanılan testler ABD, Avrupa Birliği ve ülkemizde farklılık göstermektedir. Bunun nedeni enfeksiyon etkenlerinin ülkelere göre gösterdiği farklı epidemiyolojik veriler ve fiyat-yarar-etkinlik değerlendirmelerindeki farklılıktır (17). Şu anda ülkemizde yasa ile zorunlu yapılması gereken testler şunlardır:

HbsAg

Anti-HCV

Anti HIV 1/2

RPR (VDRL)'dir.

Serumla bulaşan birçok enfeksiyöz etken vardır. Ancak yasal zorunlu testlerden de anlaşılacağı gibi bunların hepsini tespit etmek mümkün değildir. Neopterin ise viral enfeksiyonlar başta olmak üzere intrasellüler bakteri ve protozoon enfeksiyonlarının erken dönemde tanınmasına olanak sağlamaktadır. Neopterin özellikle viral enfeksiyonlarının akut safhasında enfekte kan bağışlarının anlaşılmasına imkan sağlayan ilave bir emniyet parametresidir. Çünkü serolojik tanıdan önce neopterin seviyesi yükselmektedir (5).

Neopterin konsantrasyonunun ayrıca malign hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kalp ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve allograft atılımında da yükseldiği saptanmıştır (5).

2.6. Neopterinin Tarihçesi

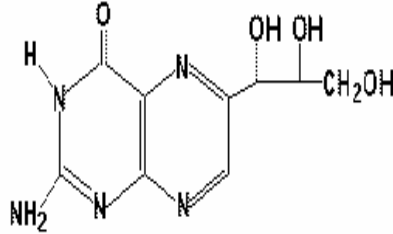
Neopterin ilk kez 1963 yılında arı larvalarında, işçi arılarda ve arı sütü içeriğinde keşfedilmiş ve kimyasal yapısı tanımlanmıştır (19). Pteridin grubuna ait yeni bir molekül olması nedeniyle de “neopterin” (neo: yeni) olarak isimlendirilmiştir. İnsanda ise ilk kez 1967 yılında idrardan izole edilerek tanımlanmış ve daha sonra 1976 yılında atipik fenilketonürlü çocukların idrarlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (2). 1979 yılında malign hastalığı olanlar ile viral enfeksiyonu olanlarda, idrarla yüksek neopterin ekskresyonu rapor edilmiş ve 1982-1983'de ilk kez in-vitro olarak insan periferik kan mononükleer hücrelerinden mitojenik ve alloantijenik uyarıyı takiben sentez edildiği gösterilmiştir (20). 1984 yılında bir in-vitro çalışmada gama-interferonun makrofajlardan büyük miktarlarda neopterin üretimine yol açtığı bildirilmiştir (21). Bütün bu bulgular, neopterinin konak yanıtı sonucu sentezlendiği düşüncesini desteklemiş ve aynı yıllarda idrar neopterin düzeyi böbrek transplantasyonu yapılanlarda atılım reaksiyonlarının takibi amacıyla kullanılmıştır (22). Bugüne dek yapılan yoğun çalışmalar sonunda neopterinin klinik tıptaki potansiyel önemi büyük ölçüde aydınlatılmıştır.

2.7. Neopterinin Yapı ve Özellikleri

2.7.1. Kimyasal Yapısı

İlk kez 1889 yılında omurgasızlar ve basit omurgalılarda pigment olarak tanımlanan pteridinler; aromatik pteridinler, 7, 8-dihidropteridinler, 5, 6, 7, 8-tetrahidropteridinler, lumazinler ve diğer pteridinler olarak yapılarına göre sınıflandırılmaktadırlar (6). Bu

sınıflamaya göre aromatik pteridin grubuna dahil edilen neopterin [2-amino, 4-hidroksi-(1',2', 3'-trihidroksi-propil) pteridin], düşük molekül ağırlıklı (253 Da) bir pirazino-pirimidin türevidir (Şekil 1). Neopterin farklı stereoizomerlere sahiptir, ancak biyolojik sıvılarda bulunan ve klinik önemi olan form 6-D-eritro-neopterin izomerik şeklidir (2).



Şekil 1. Neopterin molekülünün kimyasal yapısı

Neopterin farklı oksidasyon durumlarında bulunabilir. Doğada, 7,8-dihidroneopterin formu daha yaygın olarak bulunur ve tamamen okside form olan aromatik neopterinin, 7,8-dihidroneopterin ile arasındaki sabit oran yaklaşık 1:2'dir. Neopterin doğal olarak çok kuvvetli floresan verme özelliğine sahipken, 7,8-dihidroneopterin floresan vermemekte ve daha labil bir özellik taşımaktadır (2).

Neopterin, diğer pteridin türevleri gibi direkt ışığa hassas olup, bozulmasına yol açan başka bir fiziksel faktör belirlenmemiştir (2).

2.7.2. Biyosentezi

Neopterin, aktive makrofaj/monositler tarafından, guanozin trifosfat (GTP) siklohidrolaz-I enziminin yardımıyla GTP'tan sentezlenir (3). GTP'tan oluşan 7,8-dihidroneopterin trifosfat, pteridin biyosentez yolunun en önemli ara ürünüdür. Bu madde daha sonra konjuge pteridin türevleri (folat, riboflavin) ile konjuge olmayan pteridin türevlerine (neopterin, biopterin) dönüşmektedir. 7,8-dihidroneopterin trifosfat, magnezyuma bağımlı 6-piruvoil-tetrahidropterin sentetaz tarafından stabil olmayan 6-piruvoil-tetrahidropterin, bu madde de 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (BH₄) çevrilir (3,23). Hemen bütün insan hücreleri GTP'tan BH₄ oluştururlar, ancak 6-piruvoil-tetrahidropterin sentetaza sahip olmayan monosit/makrofaj hücrelerinde neopterin, 7,8-dihidroneopterin trifosfatın hidrolizi ve oksidasyonu sonucu oluşmaktadır (23).

GTP siklohidrolaz-I enziminin aktivitesi, büyük ölçüde gama-interferon (IFN- γ), daha az oranda da alfa-interferon (IFN- α) tarafından artırılmaktadır (3). IFN- γ 'nın 10 U/ml'si

tarafından indüklenebilmektedir (21). Aktive CD4+ T helper 1 (Th1) lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin salgıladığı IFN- γ , neopterin üretimi için potent bir indükleyicidir. Yapılan in-vitro çalışmalarda, stimüle edilmiş T-lenfositleri ile IFN- γ 'ya karşı monoklonal antikörlerin bulunduğu ortamda, insan periferik kan mononükleer hücreleri tarafından neopterin üretiminin inhibe olduğunun gösterilmesi bu bulguyu desteklemektedir (21). Neopterin üretiminin ayrıca lipopolisakkaritler tarafından da indüklendiği belirlenmiş, tümör nekrozis faktör-alfa'nın ise interferon düzeyini yükseltmek suretiyle neopterin üretimini dolaylı olarak artırdığı saptanmıştır (24). IFN- γ 'nın B-lenfositlerinden de neopterin salınımına yol açtığı bildirilmektedir (3,5). IFN- γ 'nın en önemli potent neopterin salınımı uyarıcısı olmasına rağmen, lipopolisakkaritlerin (E.coli fenollü ekstraktı) de neopterin salınımını uyardığı saptanmıştır (2,5).

Neopterin biyosentezi, primatlar için özgül olup, ölçülebilir konsantrasyonlar sadece insan ve primatlarda mevcuttur (2). Köpeklerde eser düzeyde bulunabilen neopterin, fare, kobay ve hamsterlerde saptanamamaktadır. Fare monosit/makrofaj ve fibroblastları konstitütif olarak pteridin biyosentezi yaparlar, ancak insan hücrelerinin aksine neopterin oluşturmazlar. Fare fibroblastlarında GTP siklohidrolaz-I enziminin aktivitesi ve biopterin üretimi, insan hücrelerinin aksine IFN- γ ile değil tümör nekrozis faktör-alfa ile stimüle edilmektedir (25). Yapılan çalışmalarda, maymunlarda GTP siklohidrolaz-I enziminin en yüksek düzeylerinin, pineal bezler, ince barsak, karaciğer ve böbrekte, neopterin en yüksek konsantrasyonlarının ise karaciğer, dalak, pineal bezler, böbrek ve akciğerde saptandığı bildirilmektedir (26).

2.7.3. Biyolojik Özellikleri

Tetrahydrobiopterin (BH4), çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir; GTP siklohidrolaz-I inhibitörü özelliği taşır, nitrik oksit sentetazın kofaktörüdür, aromatik aminoasit monooksijenazlar için ve eter lipidlerin oksidatif kesimi için kofaktör olarak rol oynar, arjininden nitrik oksit radikalının oluşumu için gereklidir ve potent bir elektron vericisidir (2,4,23). Bu son özelliği, karaciğerde fenilalaninin tirozine dönüşümü ile nöroendokrin dokularda katekolamin ve serotonin gibi nörotransmitter maddelerin sentezinde tirozinin L-DOPA'ya ve triptofanın 5-hidroksi-triptofana dönüşümü için gereklidir (3,23). Bu maddenin biyosentezindeki bozukluk, fenilalanin birikimi ve nörotransmitter üretiminde eksiklik sonucu oluşan ve ciddi bir nörolojik hastalık olan "atipik fenilketonüri" ye yol açmaktadır (2). Ayrıca, dopa-yanıtlı distoni, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, otizm

ve depresyon gibi çeşitli nörolojik hastalıkların, BH4 metabolizmasında rol alan enzimlerdeki otozomal resesif mutasyonlar sonucu, kofaktör yeteneğine sahip BH4'ün eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (23).

Makrofajlar, sitokinlerle uyarımı takiben reaktif oksijen metabolitlerinin yanı sıra, redüklenmemiş neopterin ile redüklenmiş 7,8-dihidroneopterin olmak üzere iki pteridin türevi salgılamaktadırlar. Stabil yapıya sahip redüklenmiş pteridinler, demir iyonları varlığında oksijen radikallerinin oluşumunu artırır, serbest radikallerin temizlenmesinde rol oynar ve yüksek konsantrasyonlarda apoptozisi indükler (3,6,27). Redüklenmemiş pteridin türevi olan neopterin ise, süperoksit serbest radikallerinin kaynağı olan ksantin oksidazı in-vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (28). Diğer taraftan neopterin, hidrojen peroksit ve kloraminin mikroorganizmalar üzerindeki sitotoksik etkisini artırmaktadır (3,27).

Demirin immün sistem hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki önemli rolü, neopterin metabolizmasını da etkilemektedir (6). Hücre içi demir miktarının azalması neopterin üretiminin artışına sebep olur (4). Neopterin, eritropoezis üzerinde indirek inhibitör etkisi de mevcuttur. Kronik hastalığı olanlarda, serum neopterin düzeyi ile demir, transferin ve hemoglobin arasında negatif, neopterin ile ferritin arasında pozitif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (6,29). Birçok kronik enfeksiyonun ve otoimmün hastalığının geç dönemlerde görülen anemi, neopterin eritropoietin üretimini inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (29). Neopterin demir metabolizmasındaki potansiyel rolü halen araştırılmaktadır.

İnsanda neopterin temel kaynağı, monosit/makrofajlardır. Gelişimsel olarak monosit köken alan dendritik hücrelerin ve ayrıca, merkezi sinir sisteminde mikroglia hücrelerinin de neopterin salgıladığı saptanmıştır (30).

2.8. İnsanda Neopterin Analiz Yöntemleri ve Normal Değerler

2.8.1. Analiz Yöntemleri

Neopterin; serum, beyin omurilik sıvısı (BOS), sinoviyal sıvı, pankreatik salgılar, idrar, tükürük ve asit sıvısı gibi çok sayıda vücut sıvısında saptanabilir (6). Ancak klinik kullanım için, rutin laboratuvarlarda yaygın olarak serum ve idrar örneklerinde çalışılmaktadır. Bu amaçla kullanılanlar, “ters yönlü yüksek performanslı likit kromatografi” (reversed phase high performance liquid chromatography, HPLC) ve “radioimmunoassay” (RIA) yöntemleridir (31). Her iki yöntemle alınan sonuçlar arasında yüksek düzeyde uyum olmasına karşın, HPLC daha kısa sürede sonuç vermekte ve özellikle idrar örnekleri için

tercih edilmektedir. RIA'nın ise çok sayıda örneği çalışabilme avantajına karşın radyoaktif madde kullanılması, uzun sürede sonuç vermesi ve pahalı olması gibi dezavantajları vardır (31). Bu yöntemlerin zahmetli ve zaman alıcı olması nedeniyle geliştirilen kantitatif enzim immün yöntemi (ELISA), HPLC ve RIA ile benzer duyarlılığa sahip çok daha pratik bir yöntem olarak tercih edilmektedir (32,33,34). Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının erken tanısı, seyri ve tedaviye yanıtının kolayca izlenmesi için serumda neopterin saptanmasında kullanılmak üzere çok daha pratik bir yöntem olarak semikantitatif "dipstick" yöntemi geliştirilmiştir (35).

Neopterin analizi için dikkat edilmesi gerekli en önemli nokta, neopterinin ışıkta dekompoze olmasından dolayı örneklerin direk ışığa bırakılmamalıdır. Örnek kaplarının folyoya sarılarak saklanması halinde, idrar ve serum örnekleri -20°C'de 6 ay, idrar örnekleri 4°C'de 2 hafta ve oda ısısında 2 gün stabil kalabilir. 6 aydan daha uzun süre saklanacaksa, ≤-20 °C 'de muhafaza edilmelidir (36).

2.8.2. Normal Değerler

Serum neopterin konsantrasyonları yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir, ancak cinsiyetle ilişkili olmadığı belirlenmiştir. 18 yaşın altındaki çocuklarda ortalama 6.8 nmol/L ve 75 yaşın üzerindeki yaşlılarda ortalama 9.7 nmol/L olan serum neopterin düzeyleri, 19-75 yaş arasındaki erişkinlerde ortalama 5.3 nmol/L olarak verilmektedir ^{2,6,31}. Serumda neopterin üst sınırı 10 nmol/L olarak kabul edilmektedir (2,3,6,8).

İdrar neopterin konsantrasyonları ise kreatinin düzeyi ile ilişkilidir, "µmol/mol kreatinin (K)" birimiyle belirtilir ve normal sınır aralığı 50-250 µmol/mol K olarak belirlenmiştir (31,37). Kreatinin klerensinin yaşa bağlı olarak değişmesi nedeniyle, idrar neopterin düzeyi de hem yaşa hem de cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Çocuklarda (1-7 yaş) yüksek düzeyde (ort. 245 µmol/mol K) olan neopterin ekskresyonu, 8-18 yaş arasında ortalama 165 µmol/mol K'ne ve 19-55 yaş arası erkeklerde minimum düzeye (ort. 109 µmol/mol kreatinin) ulaşarak, 56 yaştan sonra tekrar hafifçe yükselir (ort. 126 µmol/mol K). Bu düzeyler kadınlar için; 19-35 yaş arasında ortalama 126 µmol/mol K, 36-55 yaş arasında ortalama 144 µmol/mol K ve 56 yaş üzeri için ortalama 154 µmol/mol K olarak bildirilmektedir (2,31).

Kordosentezle alınan fetal kanda, neopterin düzeylerinin gebelik yaşıyla arttığı ve üçüncü trimesterin geç dönemlerinde pik yaptığı saptanmıştır (6). Yenidoğanlarda neopterin konsantrasyonlarının maternal düzeylerden 3 kat daha yüksek olması, gebelik boyunca

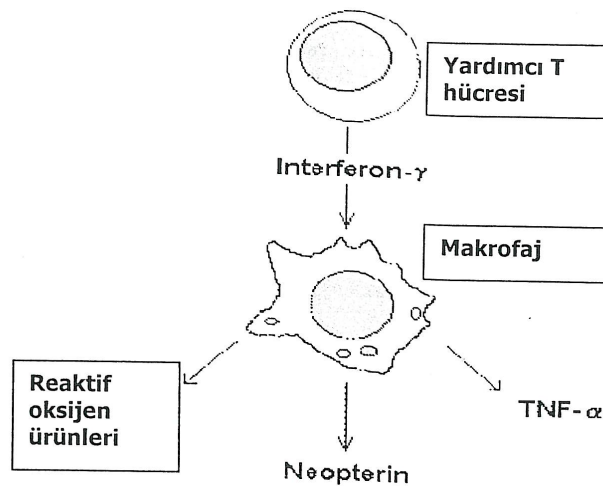
monosit/makrofaj aktivasyonun arttığını ifade etmektedir (38). Normal bir gebelik sırasında maternal neopterin düzeyinin hafif bir yükselme göstermekle birlikte fetal düzeye ulaşmadığı ve doğumdan 6-12 ay sonra normale döndüğü belirtilmektedir (38).

Neopterin, vücuttan değişime uğramadan böbrekler yoluyla atılır. Neopterin klerensinin, inülin klerensinden daha yüksek olması, sadece glomerüler filtrasyonla değil aynı zamanda tübüler sekresyonla da ekskrete edildiğini düşündürmektedir. Neopterin bilinen bir katabolizması olmayıp biyolojik yarı ömrü tamamen renal klerense bağlıdır (39-44).

2.9. Neopterin Klinik Önemi

Neopterin düzeylerinde artış, vücutta IFN- γ sentezinin arttığını, yani hücresel immün yanıtın oluştuğunu ifade eden bir belirleyici olmanın yanı sıra, immün sistem aktivasyonun neden olduğu oksidatif stres düzeyini de yansıtmaktadır (3,6,41).

Bilindiği gibi hücresel immün yanıt; Th1 lenfositlerinin aktivasyonu ile IFN- γ ve interlökin (IL)-2 salgılanması ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonu ile da immünoglobulin üretimine yol açan IL-4, 5 ve 10'un salgılanmasıyla ortaya çıkmaktadır (3,6,42). Th1 tipi immün yanıt sırasında, IFN- γ tarafından uyarılan monosit/makrofajlar yüksek düzeylerde neopterin üretmekte ve vücut sıvılarına salgılamaktadırlar (Şekil 2). Dolayısıyla neopterin konsantrasyonlarında bir artışın olması, Th1 tipi hücresel immün yanıtın oluştuğunun en önemli göstergesidir.



Şekil 2. Neopterin indüksiyonu

Neopterin sentezi, T-hücre proliferasyonundan 3 gün önce başlayarak maksimum düzeye ulaşmaktadır. Enfeksiyon durumunda, özgül antikorların sentezlenmesinden yaklaşık 1 hafta önce neopterin konsantrasyonu yüksek düzeydedir. Bu nedenle neopterin en önemli klinik yararı, inflamasyon varlığının erken bir belirleyicisi olmasıdır. Neopterin konsantrasyonları, enfeksiyon hastalıklarında, otoimmün hastalıklarda, malign hastalıklarda, kalp ve böbrek yetmezliklerinde, koroner kalp hastalıklarında ve allograft atılımında normal değerlerin çok üzerinde düzeylere ulaşmaktadır (43).

2.10. Vücut Sıvılarında Neopterin

Neopterin, vücut sıvılarında stabildir. Bu nedenle rutin laboratuvar testleriyle neopterin seviyelerini ölçmek kolaydır. Neopterin düşük molekül ağırlığından dolayı böbreklerden atılır ve idrarla atılımının artmasının serum düzeyi ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Neopterin serum konsantrasyonu, idrardakinden düşüktür. Neopterin diğer vücut sıvılarında da bulunmaktadır. Romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında, menenjitli hastaların BOS'unda, pankreas graft rejeksiyonunda pankreas sıvısında, hamilelerde amnion sıvısında, tükürük ve asit sıvısında neopterin düzeyleri saptanmıştır (44,45,46).

BOS örneklerinin yanlış saklanması ve işlenmesi mevcut neopterin konsantrasyonlarının düşük ölçümüne yol açmaktadır. İçinde 1 mg/ml ditioeritritol ve 1 mg/ml dietilen triaminpenta asetik asit bulunan tüplere BOS örnekleri alınmak suretiyle bu problem aşılabilir. BOS örneklerindeki neopterin konsantrasyonlarının cinsiyete göre bir farkı yoktur (47).

2.11. Enfeksiyon Hastalıkları ve Neopterin

Hücrel immun cevabı tetikleyen başta virus enfeksiyonları olmak üzere bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlarda, vücut sıvılarında saptanan neopterin düzeylerinde önemli oranda artış görülmektedir (2).

2.11.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Özellikle hücre içinde yerleşen bakteri enfeksiyonlarında da neopterin düzeyleri yükselmektedir (43). Akciğer tüberkülozu olan çocuk ve erişkin hastaların neopterin konsantrasyonunda kontrollere göre önemli oranda artış olduğu ve hastalığın şiddeti ve tedaviye dirençle birlikte bu düzeylerin daha da yüksek boyutlara ulaştığı gösterilmiştir (48,49,50). Ayrıca, neopterin konsantrasyonu ile eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı

arasında belirgin korelasyon saptanmıştır. İzlem esnasında neopterin düzeylerinin klinik değişiklikleri çok duyarlı ve radyolojik incelemelerden daha hızlı yansıttığı bildirilmektedir (50,51). Bronkoalveoler lavaj sıvısında (BAL), neopterin düzeylerinin saptanmasının, akciğer tüberkülozlu hastalarda tüberkülozun aktivite derecesini yansıtabileceği rapor edilmiştir (51).

Lepralı hastaların da yaklaşık %75'inde neopterin konsantrasyonunun yükseldiği ve kortikosteroid tedavisiyle normale döndüğü belirtilmekte ve lepranın reaktivasyon dönemlerinin saptanmasında neopterin yararlı bir belirleyici olabileceği düşünülmektedir (52). Brusellozisli hastalarda neopterin düzeyi yüksek olarak belirlenmiş ve 30 gün sonra neopterin yüksekliğinin devam etmesinin hastalığın kronikleştiğinin erken bir göstergesi olabileceği görüşüne varılmıştır (53). *Pseudomonas pseudomallei* enfeksiyonu olan hastalarda, hem konvelesan dönem hem de aktif hastalıkta neopterin konsantrasyonları sağlıklı kontrollerden belirgin olarak yüksektir (54).

Lyme hastalığı olanlarda BOS neopterin düzeyleri artmıştır. Antibiyotik tedavisi esnasında neopterin konsantrasyonu klinik iyileşme ile paralellik gösterir (55). Streptokokkal toksik şok sendromu sırasında da neopterin konsantrasyonları yükselmektedir (55,56). Sepsis, sırasında düzeylerin dramatik boyutlara ulaştığını ve tedaviye yanıt alınmasıyla azalarak normale döndüğü ortaya konulmuştur. Yoğun bakım hastalarında neopterin belirleyicilik değeri oldukça yüksektir ve yüksek neopterin düzeyi fatal sepsisin güçlü bir göstergesidir. Gram negatif sepsisi olan hastalarda septik şok gelişme riskinin izlenmesinde de serum neopterin düzeylerinin prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (57).

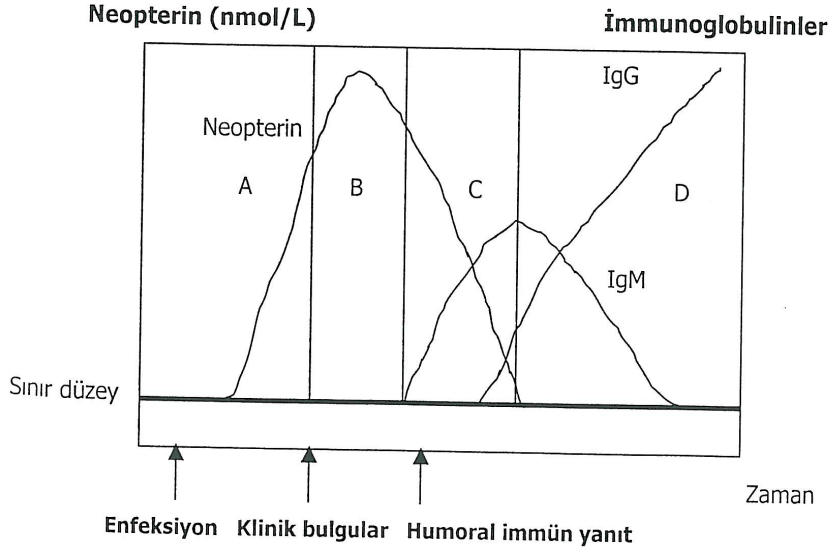
2.11.2. Paraziter Enfeksiyonlar

Hücre içi protozoa enfeksiyonlarından sıtmada, akut dönemde neopterin düzeyleri yükselmektedir. *Plasmodium falciparum*'la enfekte kişilerde, parazitemi ile neopterin konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve tedavi başladıktan sonra bir hafta içinde neopterin düzeyinin normale döndüğü bildirilmektedir. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde neopterin düzeyi ile yaş arasında çok kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Küçük çocuklarda çok yüksek olan düzey, yaş ilerledikçe düşmekte ancak genellikle normale dönmemektedir (58).

Şistosomiazis'li hastalarda belirgin olarak artmış neopterin konsantrasyonu saptanmaktadır ve hepatosplenik tutulum varlığında düzey daha da yükselmektedir (59). İlginç olarak, viseral leishmaniazis sırasında yükselen neopterin düzeylerinin kütanöz leishmaniaziste normal sınırlarda seyrettiği ifade edilmektedir (60).

2.11.3. Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar sırasında neopterin düzeyleri izlendiğinde; viral bulaştan hemen sonra inkübasyon periyodu sona ermeden neopterin düzeyi artmaya başlar, klinik semptomların başlamasıyla belirgin bir artış yapar, konvelesan dönemde nötralizan antikorların ortaya çıktıkta sonra azalarak normale döndüğü görülmektedir (Şekil 3) (49).

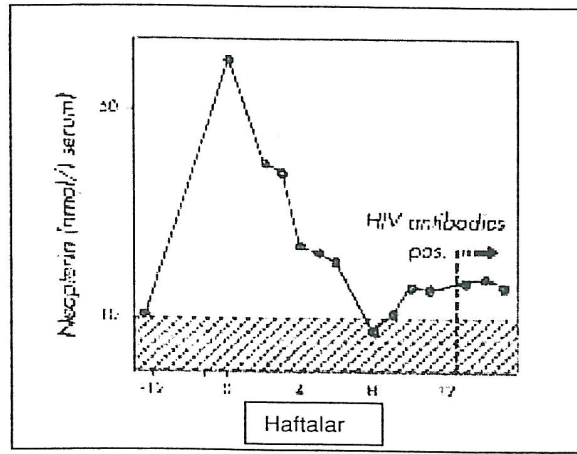


Şekil 3. Viral enfeksiyonlarda serumda neopterin ve özgül antikorların saptanma dönemleri

Neopterin, viral enfeksiyonlar sırasında özgül antikorlardan daha önce ve hızlı oluşur (49). Özgül IgM antikorları, neopterin yüksek olduğu dönemden 15-20 gün sonra saptanmaktadır. Viral bulaştan hemen sonra inkübasyon periyodu sona ermeden neopterin düzeyi artmaya başlar (Şekil 3; A fazı). Klinik bulguların ortaya çıktığı dönemde en üst düzeye ulaşan neopterin konsantrasyonu, etkene özgül antikorların oluşmasıyla birlikte tedrici olarak azalır ve patojen vücuttan elimine edildiğinde normale döner (Şekil 3; B,C,D fazı). Şekilde görüldüğü üzere, hem yüksek neopterin düzeyi hem de özgül IgM antikorları birlikte saptanabildiği gibi (C fazı), akut olarak enfekte kişilerin bir kısmında yüksek neopterin düzeyi saptanırken IgM antikorlarının saptanamayacağı, bir kısmında ise normal neopterin düzeyine rağmen IgM antikorlarının saptanabileceği dönemler mevcuttur (Şekil 3). Viral enfeksiyonlar için geçerli olan bu tipik profil sadece HIV-1 için geçerli değildir (61).

Çünkü bu hastalarda erken akut fazda çok yüksek düzeylere ulaşan neopterin, daha sonra hafif bir düşme gösterse de normal değerlere dönmemektedir (Şekil 4).

Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda ve AIDS'in prodromal safhası olan lenfadenopati sendromlu hastalarda neopterin konsantrasyonu dramatik olarak yükselmekte ve hatta asemptomatik seropozitif hastalarda bile yüksek neopterin düzeyleri saptanmaktadır (2). İlginç olarak hastalığın çok erken döneminde, henüz HIV antikorları saptanmadan birkaç hafta önce de serum neopterin düzeyi çok yüksek değerlere ulaşmaktadır (61). Bu bulgu da anti-HIV negatif olan ancak risk grubundaki kişilerin neopterin düzeyi ile izlenebileceğini ortaya koymaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. HIV bulaşından sonra neopterin düzeyleri

HIV ile enfekte hastalarda, klinik durum ile neopterin düzeyleri arasında genellikle iyi bir korelasyon vardır. Yüksek neopterin değerleri ile hem Centers for Disease Control (CDC) evreleme sistemi hem de Walter Reed evreleme sistemi arasında ilişki olduğu vurgulanmaktadır (5).

Neopterin düzeyleri, CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı ile de istatistiksel olarak anlamlı ters bir ilişki göstermektedir (62). Bir başka çalışmada da, HIV-1 enfeksiyonunun erken safhalarında, henüz CD4 sayısı 400 hücre/mm³'ün altına düşmemiş hastaların T hücre fonksiyonlarının azalmasıyla neopterin düzeyinin yükselmesi arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (63). Dolayısıyla neopterin konsantrasyonundaki artışın, hastalığın progresyonunu ve mortaliteyi belirlemede CD4 sayımı ile eşdeğer prediktif değere sahip olduğu ve hatta HIV-1 enfeksiyonlarında neopterin başta olmak üzere interferon ve beta2-mikroglobulinin prognostik indeks olarak kullanılması gerektiği ifade edilmiştir (61,64).

Neopterin konsantrasyonu ile kan beyin bariyeri fonksiyonu arasında ilişki olmamasına rağmen AIDS hastalarında, BOS neopterin düzeyinin yükseldiği ve bu artışın serum düzeyi ile çok yakın ilişki içinde olduğu saptanmıştır (65). Triptofan azalmasına bağlı olarak nöropsikiyatrik semptomların görüldüğü HIV enfeksiyonlu hastalarda, neopterin üretimi ile triptofan degradasyonu arasında da bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (66).

Neopterin, HIV enfeksiyonlarında tedavi başarısının izlenmesinde de büyük öneme sahiptir. Zidovudin tedavisi başlanan hastalarda, birkaç gün içinde neopterin düzeylerinde önemli düşüşlerin kaydedildiği ve bu azalmanın aynı zamanda hastadaki immünolojik düzelmeyi de vurguladığı belirtilmektedir (67).

Epstein-Barr virus (EBV) ve Sitomegalovirus (CMV) tarafından oluşturulan enfeksiyöz mononükleozisli hastalarda yüksek serum neopterin konsantrasyonları bildirilmiştir (2,7). Küçük çocuklarda primer su çiçeği enfeksiyonun dramatik şekilde yükselen neopterin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu ve artış düzeylerin tipik olarak yeni lezyonların sonlanmasıyla saptandığı bildirilmektedir. Daha sonraki dönemde neopterin düzeyinde karakteristik olarak hızlı bir azalma gözlenmektedir (7). Kızamık enfeksiyonu geçiren çocuklarda da, döküntünün ortaya çıkışından önce yükselen ve döküntüden sonraki 1-3 gün boyunca en yüksek düzeye ulaşan neopterin, 2-3 hafta yüksekliğini korumaktadır. Kızamık ensefalomiyelitli hastalarda da BOS'da neopterin düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır (68).

Canlı-atenüe kızamık-kabakulak virus aşısıyla primer olarak aşılanan çocuklarda, tıpkı sokak virusu ile karşılaşmada olduğu gibi neopterin konsantrasyonlarının çok yüksek değerlere ulaştığı ve antikor oluşumuna kadar yüksek kalan düzeylerin, serum antikor titresindeki yükselmeye birlikte normale döndüğü belirlenmiştir (69). Bu bulgular neopterin düzeylerinin aşılama sonrası hümmoral immün yanıtın takibinde de kullanılabileceğini vurgulamaktadır.

Neopterin düzeyleri, akut ve kronik viral hepatitli (hepatit A, B ve C) hastaların % 90'ından fazlasında yükselmiş olarak saptanır, ancak bu artış mononükleozisli hastalardaki kadar fazla değildir (70). Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunda neopterin düzeyinin viral yük ile korelasyon gösterdiği ve HCV-RNA saptanan hastalardaki neopterin konsantrasyonlarının, IFN- α tedavisiyle virus eradikasyonu sağlanan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (71). Ancak rekombinant insan IL-12 tedavisi verilen kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda, IL-12'nin IFN- γ düzeyini artırmasına bağlı olarak neopterin konsantrasyonu da artmaktadır (6). Kronik hepatit B'li hastalarda ise, interferon tedavisi sırasında serum veya idrar neopterin ölçümlerinin hümmoral immüniteyi değerlendirmede

belirleyici olarak kullanılabilceği ve serum neopterin düzeylerinin serum DNA polimeraz aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72). Hepatosellüler kanser ve sirozlu hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, serum ve idrar neopterin düzeylerinin hepatosellüler kanser ve sirozlu hastalarda kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir (73). Kronik viral hepatitlerde neopterin artışı, hepatit ile karaciğer yağlanması arasındaki ayırıcı tanıda da yardımcıdır (74). Klinik olarak sağlıklı HBsAg taşıyıcılarında ise genellikle normal neopterin düzeyleri saptanmaktadır (70).

Akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) da, başlangıcından sonraki 3 günde serum neopterin düzeyleri artar ve uzun süre hastanede yatan ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulan hastalıklarda daha yüksek düzeylerde olduğu bildirilmektedir (75,76,77).

2.11.4. Merkezi Sinir sistemi Enfeksiyonları

Merkezi sinir sisteminin (MSS) tutulumunda, MSS enfeksiyonlarının prognozu ve tedavisinin takibinde, BOS neopterin düzeylerinin oldukça duyarlı ve özgül bir belirleyici olduğu bildirilmektedir (75,76,78). Yapılan bir çalışmada, sağlıklı kişilerde ortalama 4.2 nmol/L olan BOS neopterin konsantrasyonlarının, akut bakteriyel menenjit, nöroborreliozis, progresif multifokal ensefalopati, serebral toksoplazmozis, kriptomokal menenjit, viral menenjit ve AIDS demans hastalarında 32.5-63.0 nmol/L'e yükseldiği, viral ensefalitli hastalarda ise en yüksek düzeylere (ortalama 130.9 nmol/L) ulaştığı ifade edilmiştir (65). MSS enfeksiyonları sırasında, hasta serumlarında neopterin düzeyleri kontrollere göre önemli bir fark göstermemekte, buna karşın neopterinin intratekal sentezine bağlı olarak BOS örneklerinde yüksek düzeylere erişmektedir. MSS enfeksiyonlarında serum ve BOS neopterin konsantrasyonlarındaki bu farklılığın, bu enfeksiyonların periferik enfeksiyonlardan ayırd edilmesinde de yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (75).

2.11.5. Bakteriyel ve Viral Enfeksiyonların Ayırıcı Tanısı

Neopterin, genellikle viral enfeksiyonlar sırasında bakteriyel enfeksiyonlara göre serumda önemli ölçüde yüksek konsantrasyonlarda saptanmaktadır. Ancak bakteriyel idrar yolu enfeksiyonlarında ve kronik bakteriyel enfeksiyonlarda da, viral enfeksiyonlardakine benzer yüksek düzeylere ulaşabilir (43). Bakteriyel pnömonili hastalarda neopterin düzeyi ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiştir. Yapılan multivaryant analizlerde, bakteriyel ve viral enfeksiyonların akut dönemlerinin ayırd

edilmesinde neopterin konsantrasyonunun, en az lökosit sayısı ve ESR kadar önemli bir belirleyici değeri olduğu saptanmıştır (79).

2.12. Otoimmün Hastalıklar ve Neopterin

Serum ve/veya idrar neopterin konsantrasyonları, romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu (SS), Grave's hastalığı, insüline bağımlı Diabetes Mellitus (DM), otoimmün tiroidit, ülseratif kolit, glomerülonefrit, polimiyozit, dermatomiyozit, Crohn hastalığı, pulmoner sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve multiple skleroz (MS) gibi otoimmün hastalıklar (OİH) sırasında yükselme göstermektedir (80-84). OİH'da neopterin, lokal olarak infiltre olmuş makrofajlar tarafından oluşturulduğu ifade edilmektedir (6).

RA'de serum ve idrar neopterin düzeylerinin, hastalığın aktivitesine bağlı olarak arttığı ve IgM-romatoid faktör düzeyi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiş ve ayrıca RA alevlenmeleri sırasında neopterin sinovyal sıvıda serumdan çok daha yüksek düzeylerde saptandığı gösterilmiştir (81,84).

Grave's hastalığında neopterin ile tiroglobulin antikoru arasında pozitif bir ilişkinin varlığı belirlenmiş ve serum neopterin düzeyindeki artışın, tiroid bezi infiltrasyonun gelişimine bağlı olduğu bildirilmiştir (82). Aktif çölyak hastalığı olan çocuklarda da neopterin konsantrasyonları, sessiz relapslarla seyreden çocuklardan çok daha yüksek bulunmuş ve glutensiz diyet sonunda normale döndüğü saptanmıştır (85).

2.13. Malign Hastalıklar ve Neopterin

Neopterin kan konsantrasyonları, çeşitli tip malign hastalıklarda yükselmekte ve bu artış, hastalığın safhası ve kötü prognoz ile pozitif korelasyon göstermektedir (86). Yüksek serum ve/veya idrar neopterin düzeylerinin saptandığı malign hastalıklar arasında; akciğer, over, uterus/serviks, meme, tiroid bezi, pankreas ve kolon kanserleri, multipl miyelom ve Kaposi sarkomu (HIV enfeksiyonu olmaksızın) sayılabilir (86-89). Jinekolojik karsinomalı hastaların %60'ında, genitoüriner karsinomalı hastaların %65'inde, akciğer kanserli hastaların %75'inde ve gastrointestinal karsinomalı hastaların %40'ında oldukça yüksek neopterin düzeyleri saptanmıştır (89). Hodgkin hastalığı ve multipl miyelomda diğer kanser tiplerine göre genellikle daha düşük olan neopterin, en yüksek konsantrasyonlara non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfoblastik lösemide ulaşmaktadır (90).

İyileşme döneminde olan hastalarda normal ya da hafif yüksek olarak saptanan düzeylerin relaps olduğunda yükselmesi, neopterinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünün karsinoembriyonik antijen ve diğer klasik tümör belirleyicileri ile benzer olduğunu vurgulamaktadır (91,92). Örneğin Hodgkin lenfomanın 1. ve 2. döneminde %70 olan tanısal duyarlılık daha ileri safhalarda %100'e ulaşır (2). Dolayısıyla kanserli hastalarda seri neopterin ölçümleri; tümör büyüklüğü, metastaz varlığı, relaps, yaşam süresi ve mortalite riski hakkında yol gösterici olmaktadır.

2.14. Kardiyolojik Hastalıklar ve Neopterin

Neopterin düzeyleri, gerek akut gerekse kronik koroner arter hastalıklarında yükselmektedir. İnsanda serum neopterin konsantrasyonu ile karotid ateroskleroz düzeyi arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, hastanede yatmayan aterosklerozlu hastaların neopterin düzeyleri normal bulunurken, konservatif veya cerrahi tedavi uygulanan hastanede yatan hastaların %50'sinde yüksek düzeyde neopterin saptanmıştır (93). Stabil koroner arter hastalığında aktive makrofaj sayısı az olduğundan neopterin düzeyinde önemli bir değişiklik meydana gelmemekte, ateroskleroz plağı rüptürü olduğunda ise arter duvarlarındaki makrofajların aktivasyonu sonucu kana bol miktarda neopterin salgılanmaktadır (94).

Akut miyokard enfarktüsünde, konjestif kalp yetmezliğinde neopterin konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Akut romatizmal ateşi olan hastalarda da neopterin yüksektir. Bugün için elde edilen veriler neopterin kalp kapak lezyonlarının gelişiminde prediktör olarak kullanılabileceğini göstermektedir (93,94).

2.15. Renal Hastalıklar ve Neopterin

Serum ve/veya idrar neopterin konsantrasyonları; böbrek yetmezliği, diabetik nefropati, glomerulonefrit ve hepatit B virus nefropatisi sırasında yüksek düzeylere ulaşır (95). Hemodiyaliz hastalarında da çok yüksek konsantrasyonlarda saptanan serum neopterinini, hemodiyalize girdikten sonra işlemin bir sonucu olarak düşmektedir (96). Renal hastalıklarda neopterin artışının iki mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birisi; neopterin ekskresyonunun bozulması, diğeri ise inflamasyon sırasında üretimin artmasıdır (96).

2.16. Organ Transplantasyonu ve Neopterin

Neopterin düzeyinin takibi, gerek solid organ (böbrek, karaciğer, kalp, pankreas) gerekse kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda, atılım reaksiyonu, graft-versus-host (GVH) reaksiyonu ya da enfeksiyonlar gibi immünolojik komplikasyonların ortaya çıkışının belirlenmesinde büyük klinik öneme sahiptir. Ayrıca transplantasyondan sonra neopterin paternleri, uzun süreli prognoz yönünden hastaların sınıflandırılmasında da yarar sağlar (97).

İmmünolojik komplikasyonları olmayan böbrek allograft alıcılarında, neopterin konsantrasyonları genellikle düşük ve sabittir. Graft atılım episodları sırasında neopterin konsantrasyonları yükselir. Bir çok hastada atılım klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce artış gösterir (22). Ancak neopterin düzeyleri transplantasyon sonrası görülen enfeksiyonlar sırasında da yükseldiğinden, atılım reaksiyonları ile enfeksiyonların ayırd edilmesinde yeterli bilgi vermemektedir. Buna karşın, böbrek allograft alıcılarında görülen viral enfeksiyonlarda neopterin düzeyi, tek başına atılım reaksiyonu sırasında saptandığından çok daha yüksek konsantrasyonlarda belirlenmektedir (98).

Kalp transplantasyonunda, doku atılımının saptanmasında neopterin tanısallık duyarlılık ve özgüllüğü %80-90 olarak bildirilmektedir (99). Bu tip hastalarda neopterin düzey takibi, gereksiz endomiyokardiyal biopsi uygulamalarını da azaltacaktır.

Karaciğer transplantasyonunda neopterin ölçümü, red krizleri ve enfeksiyon hastalıkları gibi immünolojik komplikasyon riskini göstermesi açısından yararlıdır. Ancak hepatik graft alıcılarında transplantasyondan sonraki yaklaşık yedinci günde neopterin konsantrasyonları immünolojik komplikasyonlardan bağımsız bir şekilde yükselir. Değerler daha sonra düşer ve komplikasyon yoksa düşük seyreder fakat red durumu veya enfeksiyonu olan hastalarda yeniden yükselir (100).

Kemik iliği transplantasyonunda neopterin düzeylerinin, atılım reaksiyonunun şiddetine ve hızına paralel olarak IL-10 ile birlikte artış gösterdiği saptanmıştır. Neopterin düzeyleri, uygulanan tedavi tipine ve gelişebilecek immünolojik komplikasyonlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir (101).

2.17. Diğer Hastalıklar

Neopterin düzeylerinin; hamile kadınlarda intrauterin enfeksiyonlar sırasında, pre-eklampside, silikaya maruz kalanlarda, periodontal hastalıklarda, akut pankreatitli hastalarda yükseldiği ve ciddi travmalarda, travma sonucu gelişen sepsiste ve yoğun bakım hastalarında çok yüksek konsantrasyonlara ulaştığı bildirilmektedir. Yine çoklu organ yetmezliği skoru ile

neopterin düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. Yoğun bakım hastalarında yüksek neopterin düzeyi fatal sepsisin güçlü bir göstergesidir (102,103,104).

Neopterin, enfeksiyöz etkenlere bağlı nöropsikiyatrik hastaların idrar, serum ve BOS'nda artmaktadır. Ancak şizofreni, endojen depresyon ve Alzheimer tipi demans gibi metabolik hastalığı olanlarda bir değişiklik göstermemekte ya da azalmaktadır. Hastaların başarılı tedavisiyle neopterin normal sınırlara dönmektedir. İlginç olarak, anksiyete ve şiddetli stres sırasında neopterin konsantrasyonlarının ciddi bir düşüş gösterdiği de belirlenmiştir (2).

2.18. Kan Bankacılığı ve Neopterin

Neopterin düzeylerinin, özellikle viral enfeksiyonların erken dönemlerinde özgül antikörlerin pozitifleşmesinden önce yükselmeye başlaması nedeniyle, herhangi bir enfeksiyonun gözden kaçırılmaması yönünden özgül olmayan ancak duyarlı bir belirleyici olarak kan bankacılığında ayrı bir yeri vardır. Yapılan çalışmalarda, kan donörlerinde neopterin taramasıyla birçok enfeksiyöz ajanın serokonversiyon öncesinde tespit edilebildiği ve böylece transfüzyonla ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde büyük yarar sağladığı bildirilmektedir (105-108).

Özellikle sık kan transfüzyonu yapılan hematoloji ve onkoloji hastalarında enfeksiyon etkeni olabilecek ancak kan bankalarında uygulanan rutin testler arasında yer almayan bazı etkenlerle (CMV, EBV, PV B19, vb) oluşabilecek enfeksiyonların saptanması, neopterin düzey taraması ile başarılmaktadır (105-108).

Bu konu ile ilgili 1986-1988 yılları arasında Avusturya, Innsbruck Üniversite Hastanesinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada; 76.587 kan donöründe neopterin düzeyi araştırılmış, yüksek düzey neopterin saptanan donör oranı %1.62 olarak bulunmuş ve ileri çalışmalarda bu donörlerin %23'ünde ya bir enfeksiyon ya da anormal bir klinik sendrom varlığı belirlenmiştir (8). Ayrıca bu uygulama sırasında değişik inflamatuvar ve malign hastalıklar da yakalanabilmiştir. Bu sonuçlardan sonra, Avusturya kan bankalarında neopterin düzey tayini rutin tarama testleri arasına alınmış ve diğer test parametreleri yönünden negatif olsalar bile, serum neopterin düzeyi >10 nmol/L olan donör kanları transfüzyon için kullanılmamaktadır (108).

Ülkemizde Fişenk'in Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde –rutin tarama testleri negatif olan- 2760 kan donöründe neopterin düzeylerini taradığı çalışmasında, donörlerin

2619'unda (%94.9) neopterin konsantrasyonu normal sınırlarda, 141'inde (%5.1) ise yüksek olarak saptanmıştır (105).

Neopterin analizi için günümüzde kullanılan hızlı, pratik ve ekonomik yöntemlerin varlığı, bu testin kan donörlerinde rutin olarak kullanılmasına olanak sağlamakta ve ciddi bir ek maliyet getirmemektedir. Kan bankalarında neopterin taraması sonucu elenen kan sayısı düşük ise de (< %2), asemptomatik kişiler, inkübasyon ya da pencere dönemindeki seronegatif kişiler ve sessiz metabolik veya malign hastalığa sahip kişiler bu şekilde seçilebilecek ve kan transfüzyonlarının güvenilirliği önemli ölçüde artacaktır.

Kan donörlerinde neopterin düzeylerine bakılması enfeksiyon hastalıkları yönünden taranmasında özgül olmayan ancak oldukça duyarlı bir belirleyici olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma; Ocak 2006- Eylül 2006 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'ne bağlıta bulunan donör serumlarında yapıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 03.01.2006 tarih ve 2006-01/6 sayılı karar ile onay alındı.

3.1. Donör Seçiminde Kullanılan Kriterler

Kan bağışında bulunmak üzere hastanemiz Kan Merkezi'ne başvuran tüm adaylar, Kan Merkezi'nde uygulanan standart protokol gereği "Donör Formu" (Ek 1) doldurmakta ve bu bilgilerin görevli sağlık personeli tarafından tek tek incelenmesiyle donör seçimi yapılmaktadır. Buna göre aşağıdaki durumlara sahip olanlar donör olarak kabul edilmemektedir:

- Son iki ay içinde kan veya kan ürünü vermiş olanlar,
- Son üç gün içinde nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullananlar,
- Son üç gün içinde diş ile ilgili herhangi girişimsel bir tedavi uygulanmış olanlar,
- Son bir ay içinde canlı mikroorganizma ile aşılananlar,
- Son iki hafta içinde enfeksiyon nedeniyle antibiyotik tedavisi alanlar,
- Epilepsisi veya malign hastalığı olanlar,
- Diabetes Mellitus hastalarından oral anti-diyabetik ve/veya insülin kullananlar,
- On yaşından sonra herhangi bir etiyoloji ile hepatit veya başka bir karaciğer hastalığı geçirenler,
- Son bir yıl içinde hepatitli bir şahısla yakın ilişkide bulunanlar,
- Son bir yılda kan veya kan ürünü verilenler ya da pasif immünizasyon için hepatit immünoglobulini verilenler,
- Son bir yıl içinde büyük bir cerrahi operasyon geçirenler veya son altı ay içinde herhangi bir operasyon uygulananlar,
- Son bir yıl içinde kulak deldirme, "piercing", dövme ve akupunktur yaptıranlar,
- Son bir yılda şüpheli hayvan ısırığı ve/veya kuduz aşısı uygulaması olanlar,
- Pıhtılaşma faktör konsantresi kullananlar, kanama-pıhtılaşma bozukluğu olanlar,
- Son bir yılda sifiliz ve gonore tanısı konulanlar veya sifiliz şüphesi ile yapılan testlerde (VDRL,RPR) pozitiflik saptananlar (tedavi edilseler dahi),

- Aktif tüberkülozlu hastalar, sistemik tedavi alan psöriyazisli hastalar, son üç yıl içinde sıtma tanısı alanlar,
- Son bir yıl içinde para karşılığı veya yabancı uyruklu biriyle cinsel ilişkide bulunanlar,
- İntravenöz ilaç bağımlılığı olanlar, uyuşturucu kullananlar veya böyle birisiyle en az bir kere cinsel ilişkide bulunanlar,
- HIV taşıyanlar, kendisinde AIDS bulunduğu dair şüphesi olanlar veya AIDS'li olduğundan şüphelenilen birisiyle cinsel ilişkisi olanlar,
- Beklenmedik ve hızlı kilo kaybı, gece terlemesi, deride mavi-mor lekeler, bir aydan fazla lenfadenopati, on günden fazla yüksek ateş, uzun süreli ve tedaviye yanıt vermeyen ishal, ağız içinde beyaz lekeler ve alışılmadık yaraların birlikte görüldüğü hastalık durumuna sahip olanlar,
- Kadın adaylar için son iki ay içinde abortus veya küretaj hikayesi olanlar, hamileler ve hamilelik şüphesi olanlar.

Tüm sorgulamalar sonunda donör olmaya uygun bulunan bireylerden aşağıdaki durumlara sahip olanlardan kan bağışı kabul edilmemektedir.

- Vücut ağırlığı 50 kg'dan düşük olanlar,
- Vücut sıcaklığı 37.8°C'nin üzerinde olanlar,
- Nabız sayısı 60-120/dakika sınırının dışında olanlar,
- Sol kol arteriyel sistolik kan basıncı 110-170 mmHg sınırlarının dışında olanlar,
- Hemoglobün düzeyi kadın için 12.8 gr/dL, erkek için 13.5 gr/dL'nin altında olanlar.

3.2. Donör Kanlarına Uygulanan Standart Tarama Testleri

Kan vermesinde sakınca görülmeyen kişilerden ön kol veya antekübital bölgedeki venlerden flebotomi ile uygun teknikle yaklaşık 450 ml olarak alınan kan antikoagülanlı ve tamponlu plastik torbalara toplandı. Daha sonra bu kan örneğinden yaklaşık 5-6 ml jelli vacotainer tüplere alınarak santrifüj edildi. Ayrılan serum örneklerine de HBsAg, anti-HIV tip1 ve 2, anti-HCV ve RPR (Rapid Plasma Reagin) testleri uygulandı. Bu testlerden herhangi birisinde pozitiflik saptandığında kan örneği reddedildi.

3.3. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmaya alınan kan donörleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'ne kan bağışında bulunmak üzere başvuran kişilerden basit rastgele

örnekleme yöntemiyle seçilen 424 kişi çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen donörlere uygulanan standart tarama testleri (HBsAg, anti-HIV, anti-HCV, RPR) negatifti.

3.4. Serum Örneklerinin Eldesi

Seçilen donörlerden alınan 5-6 ml kan örnekleri jelli vacotainer tüplere konup 3220g rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı. Neopterinin ışığa duyarlı olma özelliği nedeniyle serum örneklerinin ayrılması, saklanması ve çalışılması aşamalarında güneş ışığından korunmasına özen gösterildi.

3.5. Serum Örneklerinde Neopterin Düzeyinin Saptanması

Çalışmamızda neopterin düzeyleri, kantitatif olarak IBL marka (Germany) ticari ELISA kitiyle araştırılmıştır. Kullanılan kitin saptayabildiği minimal neopterin konsantrasyonu 0.7 nmol/L, test içi değişkenliği (intra-assay CV) %3.6-%6.8, testler arası değişkenliği (inter-assay CV) %7.6-%10.3'dür.

Yöntemin prensibi; peroksidaz ile işaretli antijen ile örneklerdeki antijen arasında, tavşandan hazırlanmış anti-neopterin antikorlarının bağlama bölgeleri için yarışma oluşmasına dayanmaktadır. Peroksidazla işaretli antijen ve antikor kompleksleri oluştuğunda, keçide hazırlanmış ve plak kuyucuklarına fiske edilmiş olan anti-tavşan antikorları tarafından yakalanmakta ve oluşan kompleksler, substrat ilavesiye renk değiştirmek suretiyle saptanmaktadır. Dolayısıyla, çukurlara bağlanan komplekslerin miktarı ve optik dansiteleri, örneklerdeki antijen konsantrasyonları ile ters orantılı olmaktadır. Çalışılan örneklerdeki değerlendirmede, standartlara ait absorbans değerleri neopterin kantitasyonu, konsantrasyonu bilinen standartlar kullanılarak elde edilen grafiğe göre belirlenmiştir.

Yöntem üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 çukurlu plaklar kullanılarak aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

Ön hazırlık:

Yıkama solüsyonunun hazırlanması: 15 mL yıkama tamponu, 285 mL bidistile suya ilave edildi (1:20).

Enzim konjugatın hazırlanması: 25 µL enzim konjugat 5 mL kit içinde verilen deney için hazırlanmış tampon ile karıştırıldı (1:201).

TMB substrat çözeltisinin hazırlanması: 300 µL TMB substrat çözeltisi 9 mL TMB substrat tamponuna eklendi (1:31).

- a. Plağın ilk altı çukuruna sırasıyla 0.00, 1.35, 4.00, 12.0, 37.0, 111.0 nmol/L konsantrasyonlardaki standartlar, sonraki çukurlara pozitif ve negatif kontroller ve takiben çalışılacak serumlardan 10'ar µl konulmuştur.
- b. Tüm çukurlara 100'er µl enzim konjugat eklenmiştir.
- c. Çalışılan bütün çukurlara 50'şer µl neopterin antiserumu eklenerek plağın üzeri siyah renkli folyo ile kapatılmış, oda ısısında (18-25°C) 90 dakika, dakikada 500 frekanslı orbital çalkalayıcıda inkübe edilmiştir.
- d. İnkübasyon sonunda çukurlar üç kere 250 µl yıkama tamponu (Tween 20 + fosfat tampon solüsyonu) ile yıkanmıştır.
- e. Daha sonra tüm çukurlara 200'er µl TMB substrat çözeltisi eklenmiş, oda ısısında ve karanlıkta 10 dakika inkübe edilmiştir.
- f. İnkübasyondan sonra her çukura 100'er µl TMB durdurma solüsyonu (1M H₂SO₄) eklenerek reaksiyon durdurulmuş ve 15 dakika içinde referans dalga boyu 600-650 nm olmak üzere 450 nm'de spektrofotometrik olarak absorbans değerleri okutulmuştur.
- g. Standartlara ait absorbans değerleri kullanılarak, x eksenini logaritmik kalibrasyonda neopterin düzeyini, y eksenini lineer kalibrasyonda optik dansite değerlerini gösteren bir grafik çizildi (Şekil 6). Oluşan ters orantı grafiğine göre örneklerin neopterin konsantrasyonları kantitatif olarak belirlenmiştir.



Şekil 5. Neopterin ELISA testinin kalibrasyon grafiği

Serum neopterin üst sınır değeri 10 nmol/L olarak kabul edilmiştir. Bu değer üzerinde olan örnekler neopterin düzeyi yüksek olan örnekler olarak ayrılmıştır (2,6,31,108).

3.6. Neopterin Düzeyi Yüksek Olan Donörlerde Viral IgM

Antikorlarının Araştırılması

Yüksek neopterin konsantrasyonuna (>10 nmol/L) sahip donörler, kan bağışı tarihinden en geç 21 gün içinde tekrar kan alındı. Neopterin konsantrasyonu yüksek olan 25 donörün serum örneklerinde Sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Herpes simpleks virus (HSV), Varicella-Zoster virus (HSV), Parvovirus B19 (PV B19) için IgM antikorları araştırıldı.

Bu amaçla; CMV IgM antikorları Bioelisa CMV IgM (Immunocapture) kiti, HSV antikorları Bioelisa HSV IgM (Immunocapture) kiti ile, üretici firmanın (Biokit- Barcelona, Spain) önerileri doğrultusunda kalitatif olarak araştırılmıştır.

Çalışmada, EBV VCA IgM antikoruna RıdaScreen EBV VCA IgM (K 6731) kiti ile, VZV IgM antikoruna RıdaScreen VZV IgM (K 5631) kiti ile, PV B19 IgM antikoruna RıdaScreen Parvovirus B19 IgM (K 6031) kiti ile kalitatif olarak saptandığı ELISA yöntemi, üretici firmanın (R-Biopharm-Darmstadt, Germany) önerileri doğrultusundaki çalışma protokolü uygulanarak gerçekleştirildi.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS programının 10.0 versiyonu ile analiz edildi. Çalışma grubumuzda, neopterin düzeyinin dağılımını ve neopterin düzeyi yüksek olan donörlerde viral IgM pozitiflik oranlarını karşılaştırmak için Ki kare ve Fisher's Exact Test'i uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 424 kan donörünün 36'sı (%8,4) kadın, 388'si (%91,5) erkek donördü. Donörlerin cinsiyet dağılımları ve yaş aralığı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Kan donörlerinin yaş ve cinsiyet dağılımı

	Sayı	Yaş aralığı
Kadın	36	18-45
Erkek	388	18-55
Toplam	424	18-55

Çalışmaya alınan 424 kan donörünün 407'sinde (%96,0) neopterin düzeyi normal sınırlarda, 17'sinde (%4,0) ise yüksek olarak bulunmuştur. Neopterin düzeyi yüksek olanların 16'sı (%4,1) erkek, 1'i (%2,8) kadındı (Tablo 2).

Tablo 2. Kan donörlerinde neopterin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Neopterin düzeyi		Toplam
	Yüksek	Normal	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Erkek	16 (4,1)	372 (95,9)	388 (100,0)
Kadın	1 (2,8)	35 (97,2)	36 (100,0)
Toplam	17 (4,0)	407 (96,0)	424 (100,0)

p=1,000

p>0,05 önemsiz

Çalışmaya alınan kadın ile erkek donörler arasında neopterin düzeyi açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Kan donörlerinde kan grubu fenotiplerini incelediğimizde 186'sı (%43,8) A kan grubu, 57'si (%13,4) B kan grubu, 157'si (%37,0) O kan grubu ve 24'ü (%5,6) AB kan grubuna sahipti. Neopterin düzeyi yüksek olan 17 donörün kan gruplarına bakıldığında 7'si (%41,1) A

kan grubu, 3'ü B kan grubu (%17,6) ve 7'si (%41,1) O kan grubundaydı. Neopterin düzeyi yüksek olan donörler arasında AB kan grubuna sahip donör yoktu.

Neopterin düzeyinin kan gruplarına göre dağılımı incelendiğinde ise; A kan grubuna sahip 186 donörün 7'sinde (%3,8) neopterin düzeyi yüksek, 179'unda (%96,2) neopterin düzeyi normaldi. 57 donörde B kan grubu tespit edildi. Bunların 3'ünde (%5,3) neopterin seviyesi yüksek, 54'ünde (%94,7) neopterin seviyesi normaldi. 157 kan donörü O kan grubuna sahipti. Bunların 7'si (%4,5) neopterin düzeyi yüksek, 150'si (%95,5) neopterin düzeyi normal olarak tespit edildi. 24 donör AB kan grubuna sahipti ve hepsinde neopterin seviyesi normal olarak bulundu. Neopterin düzeyleri ile kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0,05$). Kan grupları ile neopterin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Kan grubunun neopterin düzeyine göre dağılımı

Kan grubu	Neopterin düzeyi Yüksek		Neopterin düzeyi Normal		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
A	7	(3,8)	179	(96,2)	186	(100,0)
B	3	(5,3)	54	(94,7)	57	(100,0)
O	7	(4,5)	150	(95,5)	157	(100,0)
AB	–	–	24	–	24	(100,0)
Toplam	17	(4,0)	407	(96,0)	424	(100,0)

$X^2=1,39$ $p=0,718$ $p>0,05$ önemsiz

4.1. Neopterin Düzeyi Yüksek Olan Donörlerin İkinci Kan

Örneğinde Viral IgM Antikorları İle İlgili Bulgular

Neopterin düzeyi yüksek bulunan 17 kişiye 15-21 gün içinde ulaşıp tekrar hastaneye çağrıldı. Bu donörlerin 1'i kadın, 16'sı erkek olup yaş aralıkları 19-50 yıl'dır. Bu 17 donörün ikinci serum örneklerinde CMV, EBV, HSV, VZV, PV B19 için özgül IgM antikorları araştırılmıştır.

Neopterin düzeyi yüksek olan 17 donörden 3'ünde CMV'e, 1'inde HSV'e karşı olmak üzere toplam 4'ünde (% 23,5) özgül IgM pozitifliği saptanmıştır. (Tablo 4).

Tablo 4. Neopterin düzeyi yüksek olanlarda viral IgM dağılımı

	Neopterin düzeyi yüksek (n=17)	
	Sayı	(%)
CMV IgM	3	(17,6)
HSV IgM	1	(5,9)
VZV IgM		
EBV IgM		
PV B19 IgM		

Çalışmaya 424 kan donörü alındı. Bunların 17'sinde (%4,0) neopterin düzeyi yüksek olarak bulundu. Bu 17 donörün 3'ünde CMV IgM, 1'inde ise HSV IgM pozitifliği tespit edildi. Neopterin düzeyleri ile kan grupları arasında bir ilişki bulunamadı.

5. TARTIŞMA

Enfeksiyöz hastalıkların bulaşmasında transfüzyon önemli bir yoldur. Enfekte donörlerden alınan kan ve/veya kan ürününün kullanımı ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları transfüzyonun en çok karşılaşılan ve korkulan komplikasyonudur. Her ne kadar güvenli kanın en önemli parametrelerinden biri olarak non-enfeksiyöz özellikte olması kabul edilse bile, enfeksiyöz etkenlerin bulaş oranını bugün için sıfırlamak mümkün gözükmemekte, ancak minimum düzeylere düşürülmeye çalışılmaktadır. Mevcut rutin tarama testlerinde sağlanan ileri derecedeki gelişmelerin kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile özellikle virüs enfeksiyonlarının bulaş riskini çok azalttığı bir ortamda halen azda olsa devam etmektedir (18).

Kan ve kan ürünlerinin naklinde güvenilirliğin sağlanması için öngörülen önlemler arasında; kayıtlı ve devamlı donörlerin kullanılması, donör seçiminde sorgulamanın iyi yapılması, donör kayıtların iyi tutulması, anti-HBc taraması, *Treponema pallidum* için özgül antikör testlerinin kullanılması, plazma türevi ürünlere inaktivasyon yöntemlerinin uygulanması ve karaciğer enzim düzeylerinin ölçülmesi gibi uygulamalar yer almaktadır (109-111).

Kan transfüzyonu ile enfeksiyon ajanlarının bulaş riskinin önlenememesi konusunda öne sürülen en az dört neden bulunmaktadır (111) :

- a) Donör kan bağışında bulunduğu sırada enfeksiyonun erken döneminde olabilir ve laboratuvar testleri negatif sonuç verebilir (pencere dönemi),
- b) Klinik olarak asemptomatik seyreden kronik taşıyıcı durumundaki donörde sürekli tarama testleri negatif çıkabilir,
- c) Donör, mutant veya varyant bir suş ile enfekte olabilir,
- d) Tarama testlerinin uygulanması sırasında laboratuardan kaynaklanan teknik hatalar olabilir.

A.B.D.'de yapılan bir araştırmada, rutin tarama sırasında anti-HIV negatif olduğu saptanan 7 donörden kan alan 13 kişi, 8-20 ay takip edilmiş ve bunların üçünde HIV'le ilişkili hastalık, 1'inde AIDS geliştiği saptanmıştır. Bu 7 donörün daha sonraki sorgulamasında, son 4 ay içinde bulaş riski bulunan aktivitelerde buldukları belirlenmiş ve bu süre içinde enfekte olan bu kişilerde eldeki tarama testleri ile negatif sonuç alındığı belirtilmiştir (112). Bu bulgular, rutin tarama testlerinin erken dönem enfeksiyonlarda yetersiz olduğunu vurgulamaktadır. Her ne kadar bu oran düşük gibi görünse de özellikle HIV gibi virusların bulaşında önemli olup gözardı edilmesi mümkün değildir.

Kan transfüzyonu ile virus, bakteri ve parazit gibi birçok enfeksiyon etkeni bulaşabilmektedir. Ancak bunların arasında en önemlilerinin HIV, HBV, HCV ve HTLV olduğu kabul edilmektedir (113). Bu etkenleri CMV, EBV, PV B19, Hepatit A ve Hepatit G virusu takip etmektedir (109-113). CMV, EBV ve PV B19 immün kompetan bireylerde büyük oranda asemptomatik, ılımlı veya tam şifa ile sonuçlanan enfeksiyonlar oluştursalar da, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmasını gerektiren hasta popülasyonlarında (immün kompromize hastalar, kanserli hastalar, organ transfüzyonu yapılanlar, geniş yanıklı hastalar, açık kalp ameliyatı geçiren hastalar, vb) ağır klinik tablolara yol açabilirler. Bu nedenle, bağış kanlarında rutin olarak taranan virüslere ek olarak yukarıda adı geçen virüsler transfüzyonla bulaşmaktadır. Bundan dolayı bu virüslerin oluşturdukları enfeksiyonlar gerek prognozu açısından gerekse etkili bir tedavilerinin olmaması gibi nedenlerle önem arz etmektedir.

Neopterin, T lenfositleri tarafından salgılanan gama-interferonun uyarımı ile monosit kaynaklı makrofajlar ve dendritik hücrelerinden GTP-siklohidrolaz I enziminin uyarılması sonucu sentez edilen bir sitokindir (3). Neopterin düzeyi, immün sistem aktivasyonunda anahtar rol oynayan enfeksiyon hastalıkları, otoimmünite, malign tümör hastalıkları, transplantasyon alanlarında, nörolojik ve kardiovasküler hastalıklarda klinik olarak değer taşıyan bir parametre haline gelmiştir (107).

Neopterin, viral enfeksiyonlarda semptomlar başlamadan önce inkübasyon döneminde yükselmesi nedeniyle kan bankacılığında ayrı bir yere sahip olmuştur (8,106,107,112,114). Bu konuda öncü olan çalışma, Avusturya'nın Tirol bölgesinde Innsbruck Üniversitesi Kan Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Honlinger ve arkadaşları, 1986-1988 yılları arasında 76.587 kan donöründe HBsAg, Alanin aminotransferaz, TPHA ve anti-HIV testleri ile birlikte neopterin düzeylerini de araştırmışlardır (8). Donörlerin 1242'sinde (%1.6) neopterin düzeyi >10 nmol/L olarak bulunmuş ve bunların 650'si (%52.3) 4 hafta boyunca takip edilmiştir. Takip sonunda 435 (%66.9) donörde neopterin düzeyinin normale döndüğü ancak 215 (%33) donörde yüksek değerlerin devam ettiği görülmüştür. İleri tıbbi incelemeye alınan 215 donörün 123'ünde (%57) çeşitli enfeksiyon hastalıklarının varlığı dikkati çekmiştir. Bunların; 83'ünde influenza, 6'sında akut toksoplazmozis, 6'sında akut tonsillit, 4'ünde sinüzit, 4'ünde granülom, geri kalanlarda enterit, salpenjit, prostatit ve diğer enfeksiyonlardır. Bu geniş çaplı çalışmada, ayrıca neopterin düzeyi yüksek olanlarda değişik inflamatuvar ve malign hastalıklar da saptanmıştır. Elde edilen bulgular üzerine Federal Alman Hekimler Birliği, transfüze edilecek kanlarda neopterin düzeylerinin taranması önerisini ulusal kan bankası klavuzlarına eklemiştir. Daha sonra Avusturya Federal Hükümeti tarafından

kanunlaştırılan bu uygulama ile 1993 yılından bu yana Avusturya Kan Bankaları'nda tüm kan donörlerine rutin neopterin taraması yapılmakta ve tüm belirleyicileri negatif olsa dahi neopterin düzeyi yüksek olan kanlar kullanılmamaktadır (49).

Schennach ve arkadaşlarının 1998 yılında Avusturya'da aynı merkezde 54.402 kan donörü üzerinde yaptıkları çalışmada da donörlerin 328'inde (%0.6) ELISA ile ve 19'unda (%0.035) PCR ile HCV pozitifliği saptanmış ve yapılan retrospektif incelemede ELISA pozitif örneklerin %13.4'ünde, PCR pozitif örneklerin ise %36.8'inde neopterin düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir (115). Araştırmacılar, HCV-PCR pozitifliği ile yüksek neopterin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu rapor etmişler ve sadece akut ve semptomatik HCV enfeksiyonlarında değil, RNA pozitif asemptomatik kronik taşıyıcılarda da neopterin düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, kan bağışında neopterin taramasının enfeksiyon riskini azaltmaya katkıda bulunduğu vurgulanmıştır (115).

Ülkemizde, İnci Fişenk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran 2760 gönüllü kan donöründe ELISA ile neopterin düzeyleri ölçülmüş. 141 donörde (%5.1) neopterin düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Bu 141 donörün ancak 57'si ileri incelemeye alınmıştır. Neopterin düzeyi yüksek olan donörlerin 6'sında klinik bulgular saptanırken 7'sinde viral belirleyicilerde (1 HBsAg, 4 HSV-IgM, 1 AdV-IgM, 1 RSV-IgM) pozitiflik bulunmuştur (105).

Yaptığımız çalışma ile kan donörlerinde neopterin düzeylerinin taranması, yüksek düzeylerin saptandığı donörlerde viral IgM antikörlerine bakılarak olası bir viral enfeksiyonun araştırılması ve böylece neopterin kan yolu ile viral bulaş riskini azaltmadaki değerinin ortaya konulması hedeflenmiştir. Bu amaçla, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezine gönüllü olarak kan vermek için başvuran 18-55 yaş arasındaki 36'sı kadın, 388'i erkek olmak üzere toplam 424 sağlıklı erişkinlerde neopterin düzeyleri taranmıştır. Kan bağışında bulunmak üzere hastanemiz Kan Merkezi'ne başvuran donörlerin büyük çoğunluğunun erkek olması (%91) dikkat çekicidir. Bu durum, toplumumuzun sosyopsikolojik değerlerine bağlı olabileceği gibi, kadınlara ait fizyolojik özelliklere (menstruasyon, gebelik) de bağlı olabilir. Buna karşın kadın ve erkek donörlerin neopterin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Farklı toplumlarda neopterin düzeylerin cinsiyet farkı gözetmediğini ifade eden birçok çalışma mevcuttur (4,8,49,116).

Çalışmamızda, serum neopterin üst sınır değeri, uluslararası yayınlarda kabul edilen konsantrasyon olan 10 nmol/L olarak alınmıştır. Buna göre 424 kan donörün 407'sinde (%96) neopterin düzeyi normal sınırlarda, 17'sinde (%4) ise yüksek (>10 nmol/L) olarak

saptanmıştır. Honlinger ve arkadaşları 76.587 kan donörünün 1242'sinde (%1.6) neopterin düzeylerini yüksek olarak saptamıştır (8). Schennach ve arkadaşlarının konu ile ilgili farklı çalışmalarında, kan donörlerinde yüksek neopterin düzeyi saptama oranları %2 ile %7.8 arasında bildirilmektedir (108,115,116). Ülkemizde Fişenk'in çalışmasında ise, 2760 kan donörün 141'inde (%5.1) neopterin düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda saptadığımız %4'lük oran bu bulgulara paralellik göstermektedir. Araştırmalarda farklı sonuçların çıkması, çalışılan donör sayısına, toplumun sosyoekonomik yapısına ve çalışmanın yapıldığı mevsimsel değişikliklere göre farklılık gösterebileceği düşünülmektedir.

Serum, plazma ya da idrar gibi klinik örneklerde neopterin düzeylerinin saptanması için, HPLC, IFA, ELISA, polarizasyon floroinmünoassay gibi yöntemler kullanılmaktadır (2,8,31,32). Ancak, az miktarda örnek gereksinimi (10 µl), çok sayıda örneğin taranmasına olanak vermesi, kısa sürede (yaklaşık 2 saat) sonuç alınması, pratik manuel uygulamaya sahip olması ve gerektiğinde otomatize edilebilmesi gibi özellikleri nedeniyle ELISA, tercih edilen bir yöntemdir (33). Çalışmamızda kan donörlerinde neopterin düzeylerinin taranması için ticari bir ELISA kiti (IBL-Hamburg, Germany) kullanılmıştır. Westermann ve arkadaşlarının çalışmasında bu yöntem, diğer ELISA, RIA ve HPLC yöntemleriyle karşılaştırılmış ve %99 uyum gösterdiği saptanmıştır. Araştırmacılar bu kitin yüksek özgüllük gösterdiğini, tekrarlanabilirliğinin yüksek, test-içi ve testler-arası değişkenliğinin iyi olduğunu ve özellikle fazla sayıda örneğin çalışılabilmesi için hızlı ve pratik olduğunu ifade etmektedirler (33).

Çalışmamızda tarama sırasında yüksek neopterin düzeylerin saptandığı donörlerde viral IgM antikora bakılması amaçlanmıştır. Bağış kanlarında neopterin konsantrasyonu yüksek bulunan 17 donörün, 15-21 gün sonra alınan serum örneklerinde CMV, EBV, HSV, VZV ve PV B19 IgM antikor varlığı araştırılmıştır. Üçünde CMV-IgM (%17.6), birinde HSV-IgM (% 5.9) pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4).

HSV enfeksiyonları bulaşıcı hastalıklar arasında en sık karşılaşılandır. Yaygın olarak bulunan HSV, latent enfeksiyon oluşturan en önemli virus ailesinde yer almaktadır. HSV tip 1 ve 2'ye karşı IgM antikorları, primer enfeksiyondan sonra 6-8 hafta içinde saptanabilir düzeylere ulaşır. Orta yaşa kadar, bireylerin büyük çoğunluğunda seropozitifliğin oluşmasına rağmen klinik olguların oranının %10-15 düzeylerinde olması primer hastalığın daha çok belirtisiz olarak geçirildiğine işaret eder. Ancak HSV-IgM antikorları, herpetoviridae ailesinin diğer üyelerinde olduğu gibi reaktivasyon ya da reenfeksiyonlar sırasında tespit edilebilir ya da edilmeyebilir (117). İnci Fişenk'in çalışmasında, neopterin konsantrasyonu yüksek olan 57

donörden 4'ünde HSV-IgM pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, neopterin düzeyi yüksek olan donörlerden birinde HSV-IgM antikor pozitif bulunmuştur.

Primer CMV enfeksiyonu, ileri yaştaki çocuklarda ve erişkinlerde tamamen asemptomatik geçirilebileceği gibi mononükleoz tablosuna da neden olabilir. Ancak, immün yetersizliği olanlarda (düşük doğum ağırlıklı yeni doğanlar, organ ve doku nakli yapılanlar, immün supressif tedavi görenler) interstisiyel pnömoni, retinit ve gastroenteriti içeren ölümcül tablolara da neden olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde, bu virusla karşılaşma yaşı oldukça küçük olup, primer enfeksiyonlar genellikle 15 yaş öncesinde geçirilmekte ve erişkin popülasyonun %90'dan fazlası seropozitif olarak saptanmaktadır. Primer enfeksiyon sırasında oluşan ve 15-20 hafta serumda saptanabilir düzeyde olan CMV-IgM antikorları aynı zamanda sekonder (reaktivasyon ya da reenfeksiyon) enfeksiyonlarda da ortaya çıkabilir (117). Transfüzyon ile CMV'nin bulaşması ve oluşturacağı klinik belirtilerin şiddeti, konağın bağışıklık sistemi ile yakından ilişkilidir. CMV; organizmada hücrel immüniteyi zayıflatarak kişiyi enfeksiyonlara duyarlı hale getirir. Ülkemizde de CMV seroprevalansı yüksektir (118). Çalışmamızda neopterin seviyesi yüksek olan üç donörde CMV-IgM antikor pozitif bulundu. CMV enfeksiyon prevalansı, yaşam koşulları, sosyoekonomik durum ve hijyenik koşullara bağlı olarak toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir.

EBV, gelişmekte olan ülkelerde yetişkinlerin %90'ından fazlası virusla karşılaşmaktadır. Çok sayıda transfüzyon uygulanan duyarlı kişilerde EBV'e bağlı nadir enfeksiyonlar bildirilmiştir. Özellikle bu enfeksiyon lenfositten zengin kan ürünlerinin kullanılmasından sonra ortaya çıkmaktadır (118). Primer EBV enfeksiyonunda da erken dönemde pozitifleşen viral kapsid antijenine karşı IgM (VCA-IgM) antikorları, enfeksiyondan sonra 4-8 hafta serumda kalabilmektedir (117). Çalışmamızda neopterin düzeyi yüksek 17 donörün hiçbirinde VCA-IgM antikorunun saptanmamış olması, toplumumuzda erişkin çağıdaki bireylerde aktif primer EBV enfeksiyon olasılığının düşüklüğünü göstermektedir.

Schennach ve arkadaşlarının Avusturya Innsbruck kan merkezinde yaptıkları bir taramada, fizik muayeneleri normal ancak neopterin düzeyleri >10 nmol/L olan 987 donörün 54'ü (%5.5) ile neopterin düzeyleri normal olan 502 donörün 10'unda (%2) EBV-IgM pozitifliği bulunmuş ve aradaki farkın önemli olduğu bildirilmiştir (49). Bu araştırmacılar, merkezlerinde kan donörlerinin neopterin açısından tarandığını, yüksek düzey saptanan kanların ise transfüzyon için değil albumin veya diğer ürünlerin üretiminde kullanıldığını ifade etmektedirler.

Su çiçeği ve zona tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Çocukluk çağı hastalığı olan su çiçeği, latent özellikteki VZV tarafından oluşturulmakta ve daha sonra

immünsüpresyon gibi çeşitli faktörlerle reaktif olarak zona-zoster hastalığına sebep olmaktadır. Erişkin dönemde su çiçeğe enfeksiyonu oldukça nadir görülmekte, zoster ise sporadik olarak ortaya çıkmaktadır (117). Zoster enfeksiyonu yetişkinlerde genellikle asemptomatik seyretmemesi ve tipik deri lezyonlarının ortaya çıkışı, donör seçiminde enfeksiyonun gözden kaçırılmamasını sağlar. Bu nedenler çalışma grubumuzda VZV-IgM pozitifliği saptanmamasını açıklamaktadır.

PV B19, çocuklarda eritema infeksiyozum, normal erişkinlerde ise genellikle asemptomatik ya da poliartralji-artrit sendromu ile seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ancak PV B19, hemolitik bozukluğu olan hastalarda aplastik krizlere, immün kompromize hastalarda kronik anemi ve hamilelik sırasında fetal ölüme yol açabilir (117). PV B19 enfeksiyonunda virusla karşılaşma sonrası 12-17. günlerde özgül IgM antikorları saptanabilir düzeye ulaşmakta ve enfeksiyondan sonra 2-3 ay serumda kalmaktadır. Koruyuculuk, nötralizan özellikte ve kalıcı olan IgG antikorları ile sağlanır. PV B19 seropozitifliğinin 5-19 yaş arasında yükselmeye başladığı, erişkinlerde %60 veya yüksek ve 50 yaş üstü erişkinlerde %75'den fazla olduğu bildirilmektedir (117). Çalışmamızda hiçbir donörde PV B19-IgM pozitifliği bulunmamıştır.

Schennach ve arkadaşları, yüksek neopterin düzeyi (>12 nmol/L) saptadıkları 400 kan örneği ile normal düzey saptadıkları 1200 kan örneğini PV B19 varlığı yönünden PCR ile araştırmışlar ve neopterin düzeyi yüksek olan örneklerin %4'ünde pozitiflik saptarken, normal olanların hiçbirisinde pozitiflik saptamamışlardır (116). Araştırmacılar bu bulgunun, yüksek neopterin konsantrasyonları ile PV B19 enfektivitesi arasında bir ilişkinin varlığını gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (116). Aynı araştırmacıların bir diğer çalışmasında, neopterin düzeyleri yüksek bulunan 1060 donörün %7'sinde ve neopterin düzeyleri normal olan 462 donörün %2'sinde PV B19-IgM pozitifliği bulunmuş ve aradaki farkın önemli olduğu ifade edilmiştir (49).

Murr ve arkadaşları, farklı ABO kan grubuna sahip 8288 kan donörlerinde neopterin konsantrasyonlarını araştırmışlar. O kan grubuna sahip donörlerde neopterin konsantrasyonu A, B, AB kan grubuna sahip donörlere göre daha yüksek bulunmuş (119). Bizim çalışmamızda ise neopterin düzeyi yüksek olan 17 donörün 7'si A kan grubu, 7'si O kan grubu, 3'ünde B kan grubuna sahipti. İstatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Birçok ülkede neopterin ile ilgili yapısal, biyokimyasal, immünolojik, klinik ve tanısal anlamda çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, kan donörlerinde yapılan neopterin çalışmalarının Avusturya ile sınırlı kaldığı görülmektedir (8,49,106-108,114-116). Bunun sebebi, neopterin tarama testinin Avusturya kan bankalarında resmi olarak rutin kullanıma

girmiş olmasının yanı sıra diğer ülkelerde ve özellikle de A.B.D. gibi gelişmiş ülkelerde ilginin nükleik asit testlerine (NAT) yoğunlaşmış olması olabilir.

Ülkemizde de, çeşitli gruplarda neopterin düzeylerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (50,84,104). Türkiye’de kan donörlerinde neopterin düzeyleri ile ilgili geniş bir örneklem büyüklüğüne sahip (2760 donör) çalışma Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nde yapılmıştır (105). Avusturya kan bankalarında neopterin düzeyi yüksek bulunan kanlar diğer tüm belirleyiciler negatif olsa dahi kullanılmamaktadır. Bu ülkede geniş çaplı taramalarda, kan donörlerin ortalama %2-3’ünde neopterin düzeyi yüksek bulunmaktadır (8,49,108). Neopterin yüksekliği Fişenk’in çalışmasında %5.1, bizim çalışmamızda ise %4 olarak belirlenmiştir. Bu uygulamanın ülkemize yansıdığı düşünüldüğünde, tüm bağış kanların %4-5’inin elimine edilmesi gerektiği düşünülebilir. Kan bağışının yaygınlaşmadığı ve bu konuda yeterince bilincin geliştirilmediği ülkemiz için bu oran yüksek gibi görünmektedir. Buna karşın son yıllarda A.B.D. gibi gelişmiş ülkelerde büyük ilgi toplayan ancak rutin uygulamanın ekonomik yük getireceği nükleik asit testlerinin, ülkemiz için uygulanmasının uzak bir olasılık gibi görünmektedir. Kan transfüzyonunda güvenilirliğin artırılması için rutin neopterin taraması, nükleik asit testlerine göre çok daha az maliyet ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Neopterin taraması ile serolojik testlerle saptanamayan mutant suş enfeksiyonlarının, yalancı negatif sonuçlara neden olabilecek teknik ya da teknik eleman hatalarının, viral enfeksiyon başta olmak üzere diğer birçok enfeksiyon varlığının belirlenmesiyle donör kanlarının azami güvenilirliği sağlanabilecektir.

Sonuç olarak, neopterin düzey tarama testlerinin ciddi bir maddi yükü olmaması ve özel bir teknik elemana gereksinim duymaması nedeniyle kan bankalarında rutin uygulamaya alınması gerektiği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ

Kan transfüzyonda donör sorgulaması ve rutin tarama testleri uygulanmasına rağmen, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamıştır. Hücrel immün yanıtın erken ve duyarlı bir belirleyicisi olan neopterin düzeylerinin kan donörlerinde taranmasıyla kan transfüzyonlarının güvenilirliğinin artırılmasını sağlayabilir. Kan donörlerinde yapılan geniş kapsamlı çalışmalar bunu ortaya koymuştur.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezine bağışta bulunmak üzere başvuran ve rutin tarama testleri negatif olan 424 kan donöründe neopterin düzeyleri araştırıldı. Çalışma grubumuzun %4.0'ünde yüksek neopterin düzeyleri (>10 nmol/L) saptanmıştır. Neopterin düzeyi yüksek olan 17 donör çeşitli viral belirleyiciler (CMV-IgM, PV-IgM, HSV-IgM, VZV-IgM, EBV-IgM) yönünden ileri incelemeye alınmıştır. 17 donörün 4'ünde viral belirleyicilerde (3 CMV-IgM, 1 HSV-IgM) pozitiflik bulunmuştur.

Neopterin, viral enfeksiyonlarda serolojik tanıdan önce yükselmesi viral enfeksiyonların akut safhasında anlaşılmasını sağlamaktadır. Neopterin seviyesi, kan bağışında viral geçiş riskini azaltarak enfektif donörlerin saptanmasına olanak sağlamaktadır. Dolayısıyla, ülkemiz kan merkezlerinde uygulanan rutin testlerle birlikte neopterin düzeylerinin de taranması viral enfeksiyon geçişinin azaltılmasına katkıda bulunarak, nakledilen kanların daha güvenli olmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Gül M, Çıragil P, Aral M, Doğramacı N. Gönüllü ve gönüllü olmayan kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve sifiliz tarama test sonuçlarının değeriendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006; 36: 35-39.
- 2- Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant disease. Crit Rev Clin Lab Sci 1992; 29: 307-341.
- 3- Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. Inflamm Res 2003; 52: 313-321.
- 4- Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. Int Arch Allergy Immunol 1993; 101: 1-6.
- 5- Cesur S. Enfeksiyonların izleminde kullanılan bir belirleyici: Neopterin. Mikrobiyol Bült 2005; 39: 251-260.
- 6- Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. J Clin Pharm Ther 2001; 26: 319-329.
- 7- Reibnegger G, Fuchs D, Grubauer G, et al. Neopterin excretion during incubation period, clinical manifestation and reconvalescence of viral infection, In: Pfeleiderer W, Wachter H, Curtius HC (eds). Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines, Berlin-New York: Walter de Gruyter, 1984. pp: 433-447.
- 8- Honlinger M, Fuchs D, Hausen A, et al. Serum neopterin determination for the additional safeguarding of blood transfusions. Our experiences with 76,587 blood donors. Dtsch Med Wochenschr 1989; 114: 172-176.
- 9- Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (VII). 15-19 Nisan 2004 Antalya, Kurs kitabından, Sayfa: 48-56.

- 10-** Ulusal Kan Politikası ve Rehberler Kursu. 15-19 Nisan 2004 Antalya, Kurs kitabından, Sayfa: 79-92.
- 11-** Barbara JA, Cantreras M. Infectious complications of blood transfusion. Bacteria and parasites. BMJ 1990, 300: 386-9.
- 12-** Altunay H. Transfüzyonun infeksiyöz komplikasyonları: Bakteriyel ve parazitik bulaş. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (III). 31 Ekim-5 Kasım 1999 Antalya, Kurs kitabından, Sayfa:79-83.
- 13-** Yenen OŞ. Transfüzyon öncesi yapılması gereken infeksiyöz tarama testleri. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (1). 17-21 Mart 1997 Adana-Mersin, Kurs kitabından. Sayfa: 191-206.
- 14-** Schreiber GB et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996; 334: 1685-90.
- 15-** Yenen OŞ. Viral hepatitler. In: Wilke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M eds. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996: 641.
- 16-** Aydınlı A, Coşkun D, Aytaç J: Florence Nightingale Hastanesi kan donörlerinde yedi yıllık rutin tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni 2006; 40: 143-5.
- 17-** Kocazeybek B. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan infeksiyonlar: Rutin tarama testleri ve moleküler tanı yöntemleri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2003; 34: 158-163.
- 18-** Pincock S. Government confirms second case of vCJD transmitted by blood transfusion. British Medical Journal 2004; 329: 251.
- 19-** Hamerlinck FF. Neopterin: A review. Exp Dermatol 1999; 8:167-176.

- 20-** Huber C, Fuchs D, Hausen A, et al. Pteridines as a new marker to detect human T cells activated by allogeneic or modified self major histocompatibility complex determinants. *J Immunol* 1983; 130: 1047-1050.
- 21-** Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon gamma. *J Exp Med* 1984; 160: 310-316.
- 22-** Margreiter R, Fuchs D, Hausen A, et al. Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection. Experience based upon evaluation of 100 consecutive cases. *Transplantation* 1983; 36: 650-653.
- 23-** Thony B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem J* 2000; 347 (Pt1): 1-16.
- 24-** Hofmann B, Bass H, Nishanian P, et al. Different lymphoid cell populations produce varied levels of neopterin, beta2-microglobulin and soluble sIL-2 receptor when stimulated with IL-2, interferon-gamma or tumour necrosis factor-alpha. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 548-554.
- 25-** Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, et al. Tetrahydrobiopterin-dependent formation of nitrite and nitrate in murine fibroblasts. *J Exp Med* 1990; 172: 1599-1607.
- 26-** Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, et al. Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life Sci* 1984; 35: 1895-1901.
- 27-** Wirleitner B, Obermoser G, Bock G, et al. Induction of apoptosis in human blood T cells by 7,8-dihydroneopterin: The difference between healthy controls and patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2003; 107: 152-159.
- 28-** Oettl K, Reibnegger G. Pteridines as inhibitors of xanthine oxidase: Structural requirements. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1430: 387-395.

- 29-** Weiss G, Widner B, Zoller H, Schobersberger W, Fuchs D. Immune response and iron metabolism. *Bri J Anaesthesia* 1998; 81: 6-9.
- 30-** Wirleitner B, Reider D, Ebner S, et al. Monocyte-derived dendritic cells release neopterin. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 1148-1153.
- 31-** Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G, et al. Determination of neopterin in serum and urine. *Clin Chem* 1987; 33: 62-66.
- 32-** Barak M, Merzbach D, Gruener N. Neopterin measured in serum and tissue culture supernates by a competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Chem* 1989; 35: 1467-1471.
- 33-** Westermann J, Thieman F, Gerstner L, et al. Evaluation of a new simple and rapid enzyme-linked immunosorbent assay kit for neopterin determination. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 345-353.
- 34-** Mayersbach P, Augustin R, Schennach H, et al. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay for neopterin detection in blood donations compared with RIA and HPLC. *Clin Chem* 1994; 40: 265-266.
- 35-** Buhner-Sekula S, Hamerlinck FF, Out TA, Bordewijk LG, Klatser PR. Simple dipstick assay for semi-quantitative detection of neopterin in sera. *J Immunol Methods* 2000; 238: 55-58.
- 36-** Laich A, Nerauter G, Wirleitner B. et al. Degradation of serum neopterin during daylight exposure. *Clinica Chimica Acta* 2002; 322: 175-178.
- 37-** Ledochowski M, Murr C, Widner B, Fuchs D. Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations. *Clinica Chimica Acta* 1999; 282: 115-123.
- 38-** Radunovic N, Kuczynski E, Rebarber A, Nastic D, Lockwood CJ. Neopterin concentrations in fetal and maternal blood: A marker of cell-mediated immune activation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 170-173.

- 39-** Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 611-617.
- 40-** Murr C, Hainz U, Asch E, et al. Association of increased neopterin production with decreased humoral immunity in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 583-587.
- 41-** Wirleitner B, et al. In vivo determination of oxidative stress. *Akt Ernahr Med* 2003;28: 363-370.
- 42-** Ledochowski M, Murr C, Widner B, Fuchs D. Inverse relationship between neopterin and immunoglobulin E. *Clin Immunol* 2001; 98: 104-108.
- 43-** Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 175-187.
- 44-** Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clinica Chimica Acta* 1991; 201: 1-16.
- 45-** Manes G, Spada OA, Rabitti PG. Et al. Neopterin serum levels in pancreatic adenocarcinoma. *J of Pancreatology* 1999; 25: 31-37.
- 46-** Koalfen W, Korinthenberg R, Teuber J, et al. Intrathecal production of neopterin in meningitis in childhood. *Clin Pediatr* 1990 Nov-Dec; 202: 399-405.
- 47-** Lang A, Niederwieser D, Huber C. Treatment with human recombinant interferon alpha-2 induces increase of in vivo neopterin excretion. *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*: pp. 251-254 Berlin-New York: Walter de Gruyter, 1984.
- 48-** Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M, et al. Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 175-180.

- 49-** Schennach H, Mayersbach P, Schönitzer D. Increased prevalence of IgM antibodies to Epstein-Barr virus and Parvovirus B19 in blood donations with above-normal neopterin concentration. *Clin Chem* 1994; 40: 2104-2105.
- 50-** Yuksekol I, Ozkan M, Akgul O, et al. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 771-776.
- 51-** Mohammed C, Mobasher AA, Yousef AR, et al. BAL neopterin: A novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. *Chest* 2001; 119: 776-780.
- 52-** Hamerlinck FF, Klatser PR, Walsh DS, Bos JD, Walsh GP, Faber WR. Serum neopterin as a marker for reactional states in leprosy. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 24: 405-409.
- 53-** Akbulut H, Çelik A, Akbulut P, et al. Neopterin level in patients with brucellosis. 13th European congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. May 10-13, 2003. Glasgow, UK. Proceedings and Abstract Book, p: 149 (P686).
- 54-** Brown AE, Dance DAB, Chaowagul W, et al. Activation of cellular immune responses in melioidosis patients as assessed by urinary neopterin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 583-584.
- 55-** Dotevall L, Fuchs D, Reibnegger G, et al. Cerebrospinal fluid and serum neopterin levels in patients with Lyme neuroborreliosis. *Infection* 1990; 18: 210-214.
- 56-** Murr C, Gerlach D, Widner B, Dierich MP, Fuchs D. Neopterin production and tryptophan degradation in humans infected by *Streptococcus pyogenes*. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2001; 189: 161-163.
- 57-** Gomez Jimenez J, Martin MC, Sauri R, et al. Interleukin-10 and the monocyte macrophage-induced response in septic shock. *J Infect Dis* 1995; 172: 1171-1172.

- 58-** Brown AE, Webster HK, Teja-Isavadharm P, et al. Macrophage activation in falciparum malaria as measured by neopterin and interferon gamma. *Clin Exp Immunol* 1990; 82: 97-101.
- 59-** Zwingenberger K, Feldmeier H, Nogueira Queiroz JA, et al. Liver involvement in human schistosomiasis mansoni. Assessment by immunological and biochemical markers. *Parasitol Res* 1988; 74: 448-455.
- 60-** Hamerlinck FF, Van Gool T, Faber WR, Kager PA. Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: Useful as test of cure? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 27: 31-34.
- 61-** Fuchs D, Jager H, Popescu M, et al. Immune activation markers to predict AIDS and survival in HIV-1 seropositives. *Immunol Lett* 1990; 26: 75-80.
- 62-** Fuchs D, Banekovich M, Hausen A, et al. Neopterin estimation compared with the ratio of T cell subpopulations in persons infected with human immunodeficiency virus-1. *Clin Chem* 1988; 34: 2415-2417.
- 63-** Fuchs D, Shearer GM, Boswell RN, et al. Increased serum neopterin in patients with HIV-1 infection is correlated with reduced in vitro interleukin-2 production. *Clin Exp Immunol* 1990; 80: 44-48.
- 64-** Shi M, Taylor JMG, Fahey JL, Hoover DR, Munoz A, Kingsley LA. Early levels of CD4, neopterin and beta2-microglobulin indicate future disease progression. *J Clin Immunol* 1997; 17: 43-52.
- 65-** 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: 1285-1288.
- 66-** Fuchs D, Möller AA, Reibnegger G, Et al. Decreased serum tryptophan in patients with HIV-1 infection correlates with increased serum neopterin and with neurologic/psychiatric symptoms. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 873-876.

- 67-** Hutterer J, Armsbruster C, Wallner G, et al. Early changes of neopterin concentrations during treatment of human immunodeficiency virus infection with zidovudine. *J Infect Dis* 1992; 165: 783-784.
- 68-** Griffin DE, Ward BJ, Jauregui E, et al. Immune activation during measles, interferon gamma and neopterin in plasma and cerebrospinal fluid in complicated and uncomplicated disease. *J Infect Dis* 1990; 161: 449-453.
- 69-** Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, et al. Distinct neopterin excretion patterns after vaccination. *Pteridines* 1990; 2: 147-149.
- 70-** Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, et al. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1988; 8: 771-774.
- 71-** Grüngreiff K, Reinhold D, Ansorge S. Serum concentrations of sIL-2R, IL-6, TGF-beta1, neopterin and zinc in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. *Cytokine* 1999; 11: 1076-1080.
- 72-** Daito K, Suou T, Kawasaki H: Serum and urinary neopterin levels in patients with chronic hepatitis B treated with interferon. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994; 83: 303-316.
- 73-** Antonello S, Auletta M, Magri P, Russo N. Serum neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1992; 373: 1165-1168.
- 74-** Prior C, Fuchs D, Hausen A, et al. Potential of neopterin excretion in differentiating chronic non-A, non-B hepatitis from fatty liver. *Lancet* 1987; 2: 1235-1237.
- 75-** Millner MM, Frantal W, Thalhammer GH, 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: 161-168.

- 76-** Azumagawa K, Suzuki S, Tanabe T, et al. Neopterin, biopterin and nitric oxide concentrations in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system infections. *Brain Dev* 2003; 25: 200-202.
- 77-** Beigel John. The emerging utility of neopterin? *Clin Immunol* 2005; 116:1-2.
- 78-** Wirleitner B, Schroecksnadel K, Winkler C, Fuchs D. Neopterin in HIV-1 infection. *Molec Immunol* 2005; 42: 183-194.
- 79-** Denz H, Fuchs D, Hausen A, et al. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 218-222.
- 80-** Lacronique J, Auzeby A, Valeyre D, et al. Urinary in pulmonary sarcoidosis. Relationship to clinical and biologic assessment of the disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1474-1478.
- 81-** Krause A, Protz H, Goebel KM. Correlation between synovial neopterin and inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 636-640.
- 82-** Wagner R, Hayatghebi S, Rosenkranc M, Reinwein D. Increased serum neopterin levels in patients with Grave's disease. *Exp Clin Endocrinol* 1993; 101: 249-254.
- 83-** Samsonov MY, Nassonov EL, Tilz GP, et al. Elevated serum levels of neopterin in adult patients with polymyositis/dermatomyositis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 656-660.
- 84-** Altindag ZZ, Sahin G, Inanici F, Hascelik Z. Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998; 18: 107-111.
- 85-** Fuchs D, Granditsch G, Hausen A, et al. Urinary neopterin excretion in coeliac disease. *Lancet* 1983; 2: 463-464.
- 86-** Reibnegger G, Bichler AH, Dapunt O, et al. Neopterin in malignant disease. *Tumour Marker Update* 1992; 4: 101-103.

- 87-** Melichor B, Solichova D, Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 240-252.
- 88-** Kronberger P, Weiss G, Tschmelitsch J, et al. Predictive value of urinary neopterin in patients with lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 831-837.
- 89-** Murr C, Neurater G, Wirleitner B, Fuchs D: Neopterin to predict prognosis of infection and neoplasia. www.mtmi.vu.lt/eurogin-east/neopterin.htm
- 90-** Caenazzo A, Pietrogrande F, Sgarabotto D, et al. Serum neopterin levels in haematological malignancies. *Haematologica* 1993; 78: 225-229.
- 91-** Weiss G, Kronberger P, Conrad F, et al. Neopterin and prognosis in patients with adenocarcinoma of the colon. *Cancer Res* 1993; 53: 260-265.
- 92-** Murr C, Bergant A, Widschwendter M, et al. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 1998-2004.
- 93-** Weiss G, Willeit J, Kiechl S, et al. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 263-271.
- 94-** Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P and Garcia-Gonzalez M. Usefulness of neopterin levels and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006; 111: 318-320.
- 95-** Gocai K, Uemasu J, Kawasaki H. Clinical significance of serum and urinary neopterins in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* 1991; 36: 141-146.
- 96-** Roccatello D, Formica M, Cavalli G, et al. Serum and intracellular detection of cytokines in patients undergoing chronic hemodialysis. *Artificial Organs* 1992; 16: 131-140.

- 97-** Reibnegger G, Aichberger C, Fuchs D, et al. Posttransplant neopterin excretion in renal allograft recipients. Reliable diagnostic aid of acute rejection and predictive marker of long-term graft survival. *Transplantation* 1991; 52: 58-63.
- 98-** Tilg H, Margreiter R, Scriba M, et al. Clinical presentation of CMV infection in solid organ transplant recipients and its impact on graft rejection and neopterin excretion. *Clin Transplantation* 1987; 1: 37-43.
- 99-** Müller TF, Vogl M, Neumann MC, et al. Noninvasive monitoring using serum amyloid A and serum neopterin in cardiac transplantation. *Clin Chim Acta* 1998; 276: 63-74.
- 100-** Tilg H, Vogel W, Aulitzky WE. Neopterin excretion after liver transplantation and its value in differential diagnosis of complications. *Transplantation* 1989; 48:594-599.
- 101-** Hempel L, Körholz D, Nussbaum P, Bönig H, Buradach S, Zintl F. High interleukin-10 serum levels are associated with fatal outcome in patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: 365-368.
- 102-** Kaufmann P, Tilz GP, Demel U, et al. Neopterin plasma concentrations predict the course of severe acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 29-34.
- 103-** Lenzlinger PM, Hans VH, Joller-Jemelka HI, et al. Markers for cell-mediated immune response are elevated in cerebrospinal fluid and serum after severe traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 2001; 18: 479-489.
- 104-** Altindag ZZ, Batdar T, Isimer A, Sahin G. Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 318-322.
- 105-** Inci Fisenk B, Us D, Ozcebe OI, Hascelik G. The value of increased neopterin levels in reducing transfusion-transmitted virus infections: detection of a donation from

a HBsAg positive chronic carrier by screening of neopterin in Turkish blood donors. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 599-604.

106- Honlinger M, Fuchs D, Reibnegger G, et al. Neopterin screening and acute cytomegalovirus infections in blood donors. *Clin Invest* 1992; 70: 63.

107- Fuchs D, Wachter H, Schonitzer D: Neopterin and blood transfusion. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 1578-1579.

108- Schennach H, Murr C, Göchter E, Mayersbach P, Schonitzer D, Fuchs D. Factors influencing serum neopterin concentrations in a population of blood donors. *Clin Chem* 2002; 48: 643-645.

109- Seifried E, Roth WK. Optimal blood donation screening annotation. *Br J Haematol* 2000; 109: 694-698.

110- Van der Poel CL, Seifried E, Schaasberg WP. Paying for blood donations: Still a risk? *Vox Sang* 2002; 83: 285-293.

111- Blejer JL, Carreras Vescio LA, Salamone HJ: Risk of transfusional-transmitted infections. *Medicina (B Aires)* 2002; 62:259-278.

112- Ward JW, Holmberg SD, Allen JR, et al. Transmission of human immunodeficiency virus by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med* 1988; 318: 473-478.

113- Vrielink H, Reesink HW: Transfusion-transmissible infections. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 396-405.

114- Schennach H, Hessenberger G, Mayersbach P, Schonitzer D, Fuchs D. Acute cytomegalovirus infections in blood donors are indicated by increased serum neopterin concentrations. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002; 191: 115-118.

115- Schennach H, Schonitzer D, Fuchs D. Association between chronic hepatitis C virus infection and increased neopterin concentrations in blood donations. Clin Chem (Letter) 1998; 44: 2225-2226.

116- Schennach H, Lanthaler AJ, Mayersbach P, et al. Human parvovirus B19 detection in asymptomatic blood donors: Association with increased neopterin concentrations. J Infect Dis 2002; 186: 1494-1497.

117- Çolak D, Mutlu D. Herpes Viruslar, Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Ankara ; 2004. Sayfa: 119-132.

118- Avcı İ, Turhan V, Çınar E. Kan nakli ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları. T Klin J Med Sci 2000; 20: 317-324.

119- Murr C, Schroecksnadel K, Schonitzer D, Fuchs D, Schennach H. Neopterin concentrations in blood donors differ between ABO blood group phenotypes. Clin Biochem 2005; 38: 916-919.