

## AKTİF AKCİĞER TÜBERKÜLOZU VE SEKEL AKCİĞER TÜBERKÜLOZU AYRIMINDA NEOPTERİNİN YERİ

Asuman YEĞEN<sup>1</sup>, Sibel YURT<sup>1</sup>, Nevin IŞIK<sup>1</sup>, Nevin YAMAN<sup>1</sup>, Burcu Arpınar YİĞİTBAŞ<sup>1</sup>, Hafize UZUN<sup>2</sup>, A. Filiz KOŞAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İSTANBUL

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, İSTANBUL

**Amaç:** Neopterin (Np) hücrel immünite ile ilişkili bir belirteçdir. Başlıca IFN- $\gamma$  tarafından uyarılan monosit ve makrofajlardan üretilir ve vücut sıvılarına salınır. Çalışmamızda, yayma pozitif akciğer tüberküloz olguları, sekel akciğer tüberküloz olguları ve sağlıklı erişkinlerde serum ve idrar Np düzeylerinin ölçümünün, tüberküloz tanısında ve reaktivasyon tayininde kullanılabilirliğini ve yararını araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza klinik, radyolojik ve bakteriyolojik olarak aktif akciğer tüberkülozu tanısı alan 19 olgu, radyolojik olarak sekel tüberküloz ile uyumlu lezyonları olan ve 3 kez bakılan balgam ARB direkt (-), teksif (-), kültür (-) olan 15 sekel akciğer tüberkülozlu ve 10 sağlıklı olgu dahil edildi. Olguların serum ve idrar Np düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmamızda, aktif tüberküloz olgularının hepsinin serum Np düzeylerinin standart cut-off değerinin (10nmol/L) üzerinde olup, aktif akciğer tüberkülozlu olguların serum ve idrar Np düzeyleri sırasıyla (ort: 15,07 $\pm$ 2,83 nmol/L) (ort: 442,75 $\pm$ 85,57 $\mu$ mol/ mol kreatinin) olarak saptandı. Bu değerler hem sağlıklı kontrol grubuna (serum Np ort: 5,22 $\pm$ 1,48 nmol/L, idrar Np ort: 146,53 $\pm$ 13,27  $\mu$ mol/mol kreatinin) göre hem de sekel akciğer tüberkülozlu gruba (serum Np ort: 10,67 $\pm$ 1,46 nmol/L, idrar Np ort: 231,41  $\pm$ 42,38  $\mu$ mol/mol kreatinin) göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdi. Sekel akciğer tüberkülozlu olgularımızın serum Np düzeyleri (ort: 10,67 $\pm$ 1,46 nmol/L) de sağlıklı kontrol grubundan (ort: 5,22 $\pm$ 1,48 nmol/L) anlamlı olarak yüksekti.

**Sonuç:** Sonuç olarak; serum ve idrar Np düzeyleri hastalık tanısında, aktivite tayininde radyolojik ve bakteriyolojik verilere yardımcı noninvaziv bir parametre olarak kullanılabilir ve aynı zamanda klinik takipte yardımcı bir parametre olabilir

**Anahtar kelimeler:** neopterin, tüberküloz

### Summary

#### Neopterin Levels in Differential Diagnosis of Active and Inactive Pulmonary Tuberculosis

**Objective:** Neopterin is a marker associated with cell-mediated immunity. It is produced in monocytes/macrophages primarily upon stimulation with interferon- $\gamma$  and release into body fluids. In the present study, serum and urinary neopterin (Np) concentrations were measured in patients with active pulmonary tuberculosis (TB) cases, with inactive pulmonary TB and healthy controls, in order to investigate its role in the diagnosis and disease activity.

**Material and Method:** Serum and urinary Np levels were evaluated in 19 patients with active pulmonary TB (clinical, radiological and bacteriological), 15 patients with inactive pulmonary TB (confirmed as one year radiologically stable lesions and at least 3 negative sputum smears and cultures) and 10 healthy individuals. Np levels were measured by ELISA.

**Results:** Serum and urinary Np levels in active TB patients (Serum Np mean: 15,07 $\pm$ 2,83 nmol/L and urinary Np mean: 442,75 $\pm$ 85,57 $\mu$ mol/ creatinin respectively) were significantly higher than the levels of the patients with inactive pulmonary TB (serum Np mean: 10,67 $\pm$ 1,46 nmol/L and urinary Np mean: 231,41  $\pm$ 42,38  $\mu$ mol/creatinin respectively) and healthy controls (serum Np mean: 5,22 $\pm$ 1,48 nmol/L and urinary Np mean: 146,53 $\pm$ 13,27  $\mu$ mol/creatinin respectively). Additionally

serum Np levels were above the standard cut-off levels (10 nmol/L). Serum Np levels in inactive pulmonary TB cases were also significantly higher than healthy controls ( $p<0,005$ ).

**Conclusion:** Serum and urinary Np levels may be used in the diagnosis of TB and may reflect the degree of disease activity in pulmonary TB patients. It may be used as an additional, noninvasive parameter to radiological and bacteriological tools.

**Key words:** neopterin, tuberculosis

## GİRİŞ

Tüberküloz hastalığı az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen yeterli koruma ve tedavi düzeylerine erişilememesi, gelişmiş ülkelerde de artan HIV enfeksiyonuna eşlik etmesi nedeni ile tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir<sup>(1)</sup>.

Tüberküloz tanısında bugün kullanılan yöntemler (tüberküloz basilinin direkt mikroskopik incelemesi ve kültür metodları, tüberkülin testi ve akciğer grafisi) yaklaşık 100 yıl önce bulunmuş ve ne yazık ki son 50 yılda bu alanda ciddi bir ilerleme sağlanamamıştır<sup>(2)</sup>. Akciğer tüberkülozu tanısında en yaygın kullanılan ve hızlı sonuç veren yöntem, asidorezistan basil (ARB) boyama olmakla birlikte sıklıkla balgam olarak alınan klinik örnek, basil miktarı az ise negatif sonuç vermektedir<sup>(3)</sup>. İlerlemiş akciğer tüberkülozlu birçok hastadan muayene için uygun balgam alınabilmesine rağmen, lezyonları minimal olan veya balgam çıkaramayan olgularda ve akciğer dışı organ tüberkülozu olan hastalarda tetkik için örnek almak zordur<sup>(4)</sup>. Ayrıca daha önce akciğer tüberkülozu geçirdiği bilinen ve nüks şüphesi olan, balgam çıkaramayan olgularda da aktif-inaktif ayırımında sorunlar yaşanmaktadır. Tüberküloz tanısında altın standart kültürdür. Ancak Mycobacterium tuberculosis çok yavaş ürer (4-6 hafta) ve sonuç alabilmek için haftalarca beklemek gereklidir. Tanı için bir sonraki aşamada izlenecek yol bronkoskopik işlemle alınan örneklerin bakteriyolojik ve/veya histopatolojik incelemesi ya da kültür sonuçlarının değerlendirilmesidir. Bronkoskopik işlem ve histopatolojik inceleme için doku örneklerinin alınması invazif girişimleri gerektirmektedir.

İmmunolojik ve genetik alanındaki gelişmelerle, PCR (polimeraz zincir reaksiyonu), nükleik asit problemleri, DNA parmak izi metodu gibi bazı yeni tetkikler geliştirilmiştir. Ancak bu tekniklerin pahalı ve karmaşık oluşu, eğitilmiş elemana ihtiyaç

göstermesi nedeni ile yaygın kullanıma girememişlerdir.

Bir guanozin monofosfat derivativesi olup, lenfosit kaynaklı interferon gama (IFN  $\gamma$ ) tarafından uyarılmış makrofajlardan salınan neopterin (NP), yapılan son çalışmalarda, aktif akciğer tüberkülozlu hastaların vücut sıvılarında yüksek seviyeler gösterdiği saptanmıştır. NP seviyeleri, ucuz ve kolay bir yöntem olan ELISA ile ölçülebilmektedir<sup>(5)</sup>. Serum neopterin konsantrasyonunun üst sınırının 10 nmol/L olduğu kabul edilir<sup>(6)</sup>. İdrar neopterin değerleri ise idrar kreatinin değerleriyle orantılıdır ve normal değer aralığı 50-250  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinindir<sup>(7)</sup>.

Daha önce yapılmış çalışmalarda aktif akciğer tüberkülozunda NP konsantrasyonlarının hem serum hem de idrarda kontrol gruplarına göre anlamlı artış gösterdiği ve hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olarak kullanılabilir olduğu saptanmıştır<sup>(8-12)</sup>. Ancak daha önce aktif akciğer tüberkülozu ile sekel akciğer tüberkülozlu olguların NP değerlerini karşılaştırmaya yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Aktif-sekel ayrımı klinik, radyolojik ve bakteriyolojik yöntemlerle yapılamayan hastalarda NP'in yararlı bir alternatif olabileceğinin araştırılması gerekir düşüncesindeyiz.

Bu sebeple çalışmamızda, yayma pozitif akciğer tüberküloz olguları, sekel akciğer tüberküloz olguları ve sağlıklı erişkinlerde serum ve idrar NP düzeylerinin ölçümünün, tüberküloz tanısında ve aktif-sekel tüberküloz olgularının ayırımında kullanılabilirliğini ve yararını araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olgu seçimi

Çalışmamıza kliniğimize yatırılarak veya ayaktan tetkik edilen 19 aktif akciğer tüberkülozlu olgu, 15 sekel akciğer tüberkülozlu olgu ve kontrol grubu olarak da 10 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 44 olgu alındı. Olguların 32'si (%72,73) erkek, 12'si

(%27,27) kadındı. Yaş ortalaması  $38,70 \pm 16,27$  yılıdır.

### 1. Aktif akciğer tüberkülozlu olgular (grup I):

Bu grup, klinik, radyolojik ve bakteriyolojik (ARB yayma(+), kültür(+)) olarak aktif akciğer tüberkülozu tanısı konan 19 olgudan oluşmaktaydı. Olguların yaşları 18-71 (ortalama  $30 \pm 12$  yıl) arasında değişmekteydi ve 17 (%89,47)'si erkek, 2'si (%10,53) kadındı.

Akciğer tüberkülozlu hastalarda lezyonların yaygınlık derecesi şu kriterlere göre saptandı<sup>(13)</sup>:

**Minimal akciğer tüberkülozu:** Bir veya iki akciğerde dağınık lezyonların toplam alanı yaklaşık bir akciğer alanının 1/5'ini geçmeyen, lezyonları hafif veya orta yoğunlukta olan ve kavite bulunmayan olgular.

**Orta derecede ilerlemiş akciğer tüberkülozu:** Bir veya iki akciğerde bulunan hafif veya orta yoğunluklu dağınık lezyonların toplam alanı bir akciğerin tüm alanını ya da koyu yoğunluklu birbiriyle birleşik lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/3'ünü veya bütün kavitelerin toplam çapı 4 cm'yi geçmeyen olgular.

**Çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu:** Hafif veya koyu yoğunluklu lezyonların toplam yayımları orta derecede ilerlemiş akciğer lezyonlarından daha yaygın olan ve mevcut kavitelerin toplam çapı 4 cm'den daha büyük olan olgular.

Hastalardan serum ve idrar örnekleri antitüberküloz tedavi başlanmadan önce alındı.

### 2. İnaktif (sekel) akciğer tüberkülozlu olgular (grup II):

Bu grup, radyolojik olarak sekel tüberküloz ile uyumlu lezyonları olan ve en az bir yıl önceki akciğer grafileriyle karşılaştırıldığında yeni çekilen akciğer radyogramlarında aktivasyon düşünülmeyen, üç kere bakılan balgam ARB direkt (-), teksif(-), kültür(-) olan 15 olgudan oluşmaktaydı. Bu olguların hepsi (%100) erkekti ve yaşları 34-74 (ortalama  $54 \pm 13$  yıl) arasında değişmekteydi.

### 3. Sağlıklı olgular (kontrol grubu: grup III):

Bu grup klinik ve laboratuvar muayene sonucu teşhis edilmiş önemli bir hastalığı olmayan 10 sağlıklı kişiden oluşmaktaydı. Kontrol olgularının tümü (%100) kadındı. Yaşları 20-38 (ortalama  $29 \pm 5$  yıl)

arasında değişmekteydi.

Çalışmada hemolizli, ikterik ve lipemik serum örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Hasta seçiminde serum üre ve kreatinin düzeylerinin normal olmasına dikkat edildi. Ayrıca yanlış pozitifliğe neden olabilecek travmatize yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, HIV (+) hastalar, son 7 gün içinde viral ve/veya bakteriyel infeksiyon geçiren hastalar, otoimmün hastalığı olanlar, malignitesi olanlar ve immün-stimülatör tedavi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

### Numunelerin toplanması:

Tüm hasta ve kontrollerden sabah aç olarak 5 mL kan ve idrar alındı. Kan numuneleri 10.000 rpm/dak ile 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Serum ve idrar numuneleri çalışma anına kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Numunelerin toplanması ve saklanması aşamalarında ışıktan sürekli olarak korundu.

### Neopterin düzeyinin belirlenmesi:

Serum ve idrarda NP düzeyi, enzim immünassay (mikro ELISA) yöntemine dayanan, piyasada mevcut olan ticari kit (IBL, Hamburg) ile belirlendi. Numuneler bir üniversite hastanemizin tıp fakültesi biyokimya anabilim dalında çalışıldı.

### Kreatinin miktarının ölçümü:

İdrar kreatinin düzeyleri de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

**İstatistiksel Analiz:** Veriler SDATA 5,0 bilgisayar programında değerlendirildi. Parametrelerle elde edilen değerler arasında Kruskal-Wallis varyans analizi, kovaryans analizi, korelasyon testi, çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanarak Mann Whitney-U testi ve student's t testi kullanıldı. İstatistiksel fark olarak  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

19 aktif akciğer tüberkülozlu (grup I), 15 sekel (inaktif) akciğer tüberkülozlu olgunun (grup II) ve 10 sağlıklı bireyin (grup III) serum ve idrar NP düzeyleri mikro ELISA yöntemi ile karşılaştırıldı.

Grupların yaş, cinsiyet, sedimantasyon, lökosit, serum ve idrar neopterin seviyeleri ve ek hastalık

durumları Tablo I'de gösterilmiştir. Grup II'deki hastaların, servise KOAH tanısı ile yatan, çekilen akciğer radyogramında sekel tüberkülozla uyumlu lezyonu olan hastalar arasından seçilmesi nedeniyle yaş ortalaması diğer iki gruptan istatistiksel olarak daha yüksekti ve grup II deki hastalarda ek hastalık olarak KOAH daha fazla izlendi.

**Tablo I:** Grupların yaş, cinsiyet, sedimentasyon, lökosit, serum ve idrar neopterin seviyeleri ortalamaları ve ek hastalık durumları.

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	p değeri
Yaş	30±12	54±13	29±5	<0,001(*) 0,981(**) <0,001(***)
Cinsiyet	17 E, 2 K	15 E	10 K	
Sedimentasyon (mm/saat)	71±35	47±35	Bakılmadı	
Lökosit/mm <sup>3</sup>	10131±3575	3273±1429	Bakılmadı	
Serum NP (nmol/L)	15.07±2.83	10.67±1.46	5.22±1.48	
İdrar NP (µmol/mol)	442.75±85.57	231.41±42.38	146.53±13.27	
Ek hastalık	1 KOAH, 18 N	13 KOAH, 2 N	10 N	

(\*): grup I ve grup II'nin yaş ortalamalarının karşılaştırmasındaki p değeri  
(\*\*): grup I ve grup III'ün yaş ortalamalarının karşılaştırmasındaki p değeri  
(\*\*\*): grup II ve grup III'ün yaş ortalamalarının karşılaştırmasındaki p değeri

Grup I'deki olguların akciğer grafilerinde 4'ünde minimal, 10'unda orta ve 5'in de de ileri derecede hastalık yaygınlığı olduğu tespit edildi.

Sedimentasyon ve serum NP değerleri arasında tüm gruplarda anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

**Tablo II:** Serum NP ve idrar NP düzeyleri ile yaş, sedimentasyon, lökosit, ek hastalık olma durumu ve hastalık yaygınlığı arasındaki korelasyon araştırmalarının sonuçları.

	Grup I (Aktif)	Grup II (Sekel)	Grup III (Sağlıklı)	Serum NP ile korelasyon	İdrar NP ile korelasyon
Sedimentasyon (mm/saat)	71±35	47±35	Bakılmadı	r = - 0,20 p>0,05 (Grup I) r = - 0,06 p>0,05 (GrupII)	r = - 0,40 p>0,05 (Grup I) r = 0,13 p>0,05 (GrupII)
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	10131±3574	8273±1429	Bakılmadı	r = - 0,05 p>0,05 (Grup I) r = - 0,39 p>0,05 (GrupII)	r = 0,10 p>0,05 (Grup I) r = 0,33 p>0,05 (GrupII)
Yaş (yıl)	30±12	54±13	29±5	r = 0,11 p>0,05 (Grup I) r = -0,046 p>0,05 (GrupII) r = 0,01 p>0,05 (GrupIII)	r = 0,29 p>0,05 (Grup I) r = 0,16 p>0,05 (GrupII) r = - 0,22 p>0,05 (GrupIII)
Ek hastalık		13 KOAH olgusu mevcuttu		r = 0,05 p>0,05 (Grup II)	r = 0,05 p>0,05 (Grup II)
Hastalık yaygınlığı	Minimal 4, Orta 10, İleri 5			r = -0,33 p >0,05 (Grup I)	r = -0,11 p >0,05 (Grup I)

İdrar NP değerleri ile sedimentasyon değerleri arasında da korelasyon yoktu. Olguların lökosit değerleriyle de hem serum NP hem de idrar NP düzeyleri arasında bir korelasyon yoktu. Sekel akciğer tüberkülozlu olgularımızın 13'ünde aynı zamanda KOAH tanısı da mevcuttu. Grup I olgularda (aktif akciğer tüberkülozlu olgular) hastalık yaygınlığı ile serum ve idrar NP düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı (Tablo II).

**Tablo III:** Yaşa göre düzeltme uygulandıktan sonra gruplar arası serum ve idrar NP düzeylerinin karşılaştırılması.

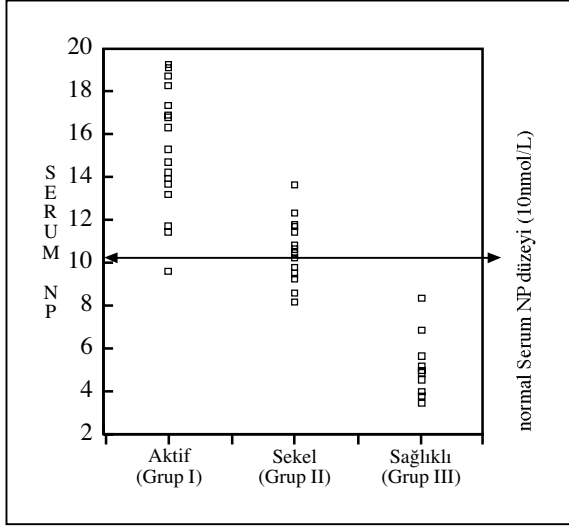
Parametreler	Grup I (Aktif)	Grup II (Sekel)	Grup III (Sağlıklı)	P değeri
Serum NP	15,07±2,83	10,67±1,46	5,22±1,48	<0,01 (*) <0,001 (**) <0,05 (***)
İdrar NP	442,75±85,57	231,41±42,38	146,53±13,27	<0,001 (•) <0,001 (••) >0,05 (•••)

(\*):Grup I ve grup II karşılaştırılması

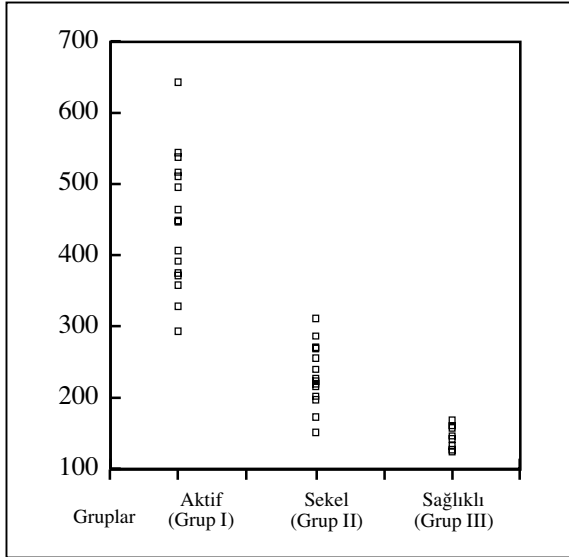
(\*\*): Grup I ve grup III karşılaştırılması

(\*\*\*): Grup II ve grup III karşılaştırılması

Serum NP ve İdrar NP düzeylerinin yaşa bağlı değiştiği bilinmekteydi. Çalışmamızda grup I (aktif akciğer tüberkülozlu olgular) ve grup II'deki olgular (sekel akciğer tüberkülozlu olgular) arasında ve grup II (sekel akciğer tüberkülozlu olgular) ile de grup III (sağlıklı kontrol grubu) olgular arasında anlamlı yaş farkı mevcuttu. Bu nedenle gruplar arası karşılaştırma yapılmadan önce kovaryans analizi yapılarak yaşa göre düzeltme uygulandı. Bunun sonrasında üç grup Kruskal Wallis testi yapılarak karşılaştırıldı. Üç grup arasında çok ileri derecede (p<0,001) anlamlı fark bulundu (Tablo III, Şekil 1 ve Şekil 2).



**Şekil 1:** Grup I, grup II ve grup III'deki olguların serum NP değerlerinin karşılaştırılması.



**Şekil 2:** Aktif akciğer tüberkülozlu (grup I), sekel akciğer tüberkülozlu (grup II) ve sağlıklı kontrol grubundaki (grup III) olguların idrar NP değerlerinin karşılaştırılması.

Grupların ikili karşılaştırmasında Dunn testi kullanıldı. Grup I olguların serum NP düzeyleri, grup II olguların serum NP düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,01$ ). Grup I olguların serum NP düzeyleri, grup III olguların serum NP düzeylerinden de anlamlı olarak ( $p < 0,001$ ) daha yüksekti. Grup II olguların serum NP düzeyleri, grup III olguların serum NP düzeylerinden anlamlı olarak ( $p < 0,05$ ) yüksek saptandı. Aynı karşılaştırmalar idrar NP düzeyleri için de uygulandı. Grup I olguların idrar NP düzeyleri, grup II olguların idrar NP düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,001$ ). Grup I olguların

idrar NP düzeyleri, grup III olguların idrar NP düzeylerinden de çok ileri derecede anlamlı olarak ( $p < 0,001$ ) daha yüksekti. Grup II olguların idrar NP düzeyleri ile grup III olguların idrar NP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo III).

## TARTIŞMA

Tüberküloz ülkemizde ve gelişmekte olan birçok ülkede giderek artan bir halk sağlığı problemidir. Konvansiyonel yöntemlerle tüberküloz tanısının konulmasında zorlanıldığı durumlarda, araştırma konusu olan ve tanıya yardımcı olabileceği düşünülen serolojik yöntemler üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir.

Bir guanozin monofosfat derivativesi olan ve uyarılmış makrofajlardan salınan NP bazı durumlarda vücut sıvılarında anormal yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bunlar; allograft redleri, infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kalp ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsüdür<sup>(14)</sup>. Artmış serum ve idrar NP düzeylerinin, hücresele bağışıklık ile ilgili durumlarda tanının ve prognozun belirlenmesinde klinik değeri olabileceği düşünülmektedir.

NP ile ilgili daha önceden yapılmış, literatürde mevcut olan çalışmalar incelendiğinde bu çalışmaların çoğunlukla tüberküloz tanısına yönelik olduğu izlenmiştir<sup>(6-9)</sup>. Yalnızca Immanuel ve arkadaşları<sup>(12)</sup> tedaviye cevabın izlenmesi ve relaps olgularında serum NP düzeylerini takip ederek hastalık aktivitesi ile serum NP düzeylerini ilişkilendirmeye çalışmışlardır.

Mohamed ve arkadaşları<sup>(11)</sup>, akciğer kanseri ve akciğer tüberkülozlu olgularda hastalığın ayırıcı tanısı ve tüberküloz aktivitesinin belirlenmesinde BAL ve serum NP düzeylerinin kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla, 20 akciğer tüberkülozu, 20 akciğer kanseri ve 10 sağlıklı bireyde BAL ve serum NP düzeylerini ölçmüşler, akciğer tüberkülozlu olguların BAL ve serum NP düzeylerinin akciğer kanserli olgular ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca akciğer tüberkülozlu ve ileri derecede yaygın hastalığı olan olguların BAL ve serum NP düzeylerini, minimal ve orta derecede

yaygın olgulara göre daha yüksek olarak saptamışlardır. Bizim olgularımızda serum NP ve idrar NP düzeyleri ile tüberküloz yaygınlığı arasında bir korelasyon yoktu.

Yüksekol ve arkadaşları<sup>(10)</sup> akciğer tüberkülozlu olguların farklı vücut sıvılarında (BAL, serum ve idrar) NP düzeylerini ölçerek NP'in tüberkülozda tanı amaçlı kullanılabilirliği araştırmışlardır. 38 aktif akciğer tüberkülozu, 13 akciğer kanseri, 14 pnömoni ve 24 sağlıklı kişide BAL, serum ve idrar NP düzeyleri ölçülmüş ve aktif akciğer tüberkülozlu olguların BAL, serum ve idrar NP düzeylerinin diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Akciğer kanserli olguların serum ve idrar NP düzeyleri de pnömonili olguların ve sağlıklı olguların serum ve idrar NP düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu raporlanmıştır. Tüberküloz olgularında, radyolojik olarak orta derecede yayılımı olduğu saptanan olguların idrar NP düzeyleri de minimal yayılımı olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak BAL, serum ve idrar NP düzeylerinin kültür sonuçları ile kesin tanıdan daha önce akciğer tüberkülozu aktivitesini yansıtılabileceği ve radyolojik yayılım ile korelasyon gösterdiği düşünülmüştür.

Immanuel ve arkadaşları<sup>(8)</sup>, 11 akciğer tüberkülozlu ve 10 sağlıklı kişide serum ve PPD ile uyarılma sonrası alınan periferik kan mononükleer hücre kültürü süpernatantlarında NP düzeylerini ölçmüşler, akciğer tüberkülozlu olgularda ortalama serum NP konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ve tüberkülozlu olguların periferik kan mononükleer hücre kültürü süpernatantlarındaki spontan NP salınımının da sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmacı grubu<sup>(12)</sup> daha sonra antitüberküloz tedavi ile serum NP düzeylerinin arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Akciğer tüberkülozlu 39 olgunun tedavi öncesi, tedavinin 1. ayında ve tedavi sonrası olmak üzere 3 kez serum NP düzeyleri ölçülmüştür. Olguların 11'inde tedavi sırasında relaps izlenmiş, relaps döneminde bu hastaların serum NP düzeyi kaydedilmiş tüm sonuçlar uygun kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi tüm hastalarda yüksek olan serum NP düzeyinin tedavinin 1. ayında düşmeye başladığı tedavinin sonunda ise normal seviyelere indiği izlenmiştir. Bu düşüşün

orta derecede ilerlemiş tüberkülozlu olgularda ileri derecede lezyonu olan hastalara göre daha belirgin olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak serum NP değerlerinin tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve relapsların saptanmasında kullanılabilir bir takip parametresi olduğu düşünülmüştür.

Fuchs ve arkadaşları<sup>(9)</sup> 55 akciğer tüberkülozlu erişkin hastada idrar NP düzeylerini ölçmüşler ve aktif akciğer tüberkülozlu hastaların büyük bir kısmında idrar NP seviyelerini normalin üst sınırından yüksek bulmuşlardır. Yaygın hastalığı olan hastalarda ortalama idrar NP düzeylerinin en yüksek olduğu izlenmiştir. Bunun sonucunda idrar NP seviyeleri ile hastalık yaygınlığı arasında da anlamlı bir korelasyon olduğunu düşünmüşlerdir.

Klinikte çoğu zaman karşılaştığımız bir sorun olan, akciğer grafisinde sekel lezyonları olup balgam çıkaramayan veya balgam yayma ve kültürleri negatif olmasına rağmen klinik ve radyolojik olarak aktivitesinden şüphe ettiğimiz hastalarda aktivite tayininde kolay, kullanılabilir ve güvenilir bir yöntem bulabilme arayışımız sürmektedir. Literatürde tüberküloz ve diğer hastalıkların ayırımında ve tüberküloz tanısında NP düzeyleri sıklıkla araştırılmıştır. Ancak aktif ve sekel olguların ayırımına yönelik NP düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle biz bu çalışmamızda NP'in aktif-sekel akciğer tüberküloz ayırımındaki yerini araştırdık.

Çalışmamıza kültür pozitifliği ile tanı konmuş aktif akciğer tüberküloz olguları, klinik, radyolojik ve en az üç kültür negatifliği ile bakteriyolojik olarak sekel kabul edilen akciğer tüberküloz olguları ve 10 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların sonuçları etkileyebilecek ek bir hastalığı olmamasına dikkat edildi. Ancak kalp yetmezliği gelişmemiş kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar çalışmadan hariç tutulmadı. Çalışmaya başladığımız tarihte kronik obstrüktif akciğer hastalığının neopterin düzeyini etkilediğini gösteren bir literatür bilgisine de rastlamadık. Ayrıca idrar NP düzeylerini etkileyeceği için hastaların serum üre ve kreatinin düzeylerinin normal olmasına özen gösterildi.

Kullanılabilirliği kolay bir yöntem araştırdığımız ve sağlıklı kişilere bronkoskopi yapmayı uygun görmediğimiz için materyal olarak kolay temin edilebilir olan idrar ve serum örnekleri seçildi.

Sedimentasyon ve serum NP değerleri arasında tüm gruplarda anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

İdrar NP değerleri ile sedimentasyon değerleri arasında da korelasyon yoktu. Olguların lökosit değerleriyle de hem serum NP hem de idrar NP düzeyleri arasında bir korelasyon yoktu. Sekel akciğer tüberkülozlu olgularımızın 13'ünde aynı zamanda KOAH tanısı da mevcuttu.

Daha önce yapılmış çalışmalarda NP'in yaşa bağlı olduğu, yaşlı ve çocuklarda artmış değerler izlendiği bilinmekteydi<sup>(15,16)</sup>. Çalışmamızda grup I olgular ile grup II olguların yaş ortalaması arasında ve grup II olgular ile de grup III olguların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu için serum ve idrar NP düzeyleri karşılaştırılmadan önce kovaryans analizi yapılarak yaşa göre düzeltme uygulandı. Aktif akciğer tüberkülozu grubundaki hastaların serum ve idrar NP düzeylerinin her ikisi de benzer çalışmaları doğrulayacak biçimde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu<sup>(8,10-12)</sup>. Bizim çalışmamızın esas amacı aktif ve sekel akciğer tüberkülozu ayrımında NP'in yerini belirlemektir. Literatürde daha önce bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Aktif akciğer tüberkülozlu grup ile sekel akciğer tüberkülozlu grubun serum ve idrar NP düzeyleri karşılaştırıldığında aktif grupta her iki parametrenin de anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Immanuel ve arkadaşlarının çalışmasında<sup>(12)</sup>, aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda, antitüberküloz tedavi öncesi serum NP değerlerinin çok yüksek olması, tedavinin 1. ayında bu değerlerin düşmeye başlaması ve tedavi sonunda normal değerlere yaklaşması ve aynı zamanda tedavi altında relaps gelişen hastalarda, relaps sırasında serum NP değerlerinin yeniden yükselmesi hastalık aktivitesiyle serum NP düzeylerinin korele olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir, Ancak bizim çalışmamızda yaşa göre düzeltme uygulandıktan sonra, sekel akciğer tüberkülozlu olguların serum NP düzeylerinin sağlıklı gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu, idrar NP düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü..

Çalışmamızda grup I olgulardaki hastalık yaygınlığı ile serum ve idrar NP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptayamadık. Bu sonuç Mohamed ve arkadaşlarının, Yüksekol ve arkadaşlarının, Immanuel ve arkadaşlarının, Horak ve arkadaşlarının, Fusch ve arkadaşlarının

çalışmalarıyla paralellik göstermedi. Bu olgu sayımızın düşük oluşundan kaynaklanabilir<sup>(8-12)</sup>.

Aktif akciğer tüberkülozlu olguların serum NP değerlerinin sekel akciğer tüberkülozlu hastaların serum NP düzeylerinden anlamlı yüksek olmasının yanında, idrar NP düzeylerinin de aynı şekilde anlamlı yüksek değerler göstermesi üzerinde durulması gereken bir noktadır. Çünkü idrar temini çok daha kolay bir materyaldir. Ancak idrar NP değerleri idrar kreatinin değerleriyle bağlantılı olduğundan dolayı aynı zamanda idrar kreatinin değerlerinin de bilinmesi gerekmektedir. Bu sonuç, idrar NP değerlerinin de, serum NP değerleri kadar aktivite tayininde kullanılabilirliği olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yaşa göre düzeltme uygulandıktan sonra sekel akciğer tüberkülozlu olguların serum NP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanması fakat idrar NP düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemesi de ilgi çekicidir. Çalışmaya başladığımız tarihte KOAH'nın neopterin düzeyini etkilediğini gösteren bir çalışmaya rastlayamadık, ancak çalışmamız tamamladıktan sonra bu hasta grubunda da neopterin düzeyinin yükseldiğine dair çalışmalar yayınlanmıştır<sup>(17)</sup>. Bizim çalışmamızda sekel tüberkülozlu grup II olgularımızın çoğunluğunda KOAH olmasına rağmen serum neopterin seviyesi aktif tüberkülozlu gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Asıl üzerinde durulması gereken durum ise her ne kadar KOAH'da neopterin seviyesinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bildirilmişse de sekel akciğer tüberkülozu ve KOAH birlikte olan hastalarda idrar neopterin düzeyi ile sağlıklı gruptan alınan idrar örneklerindeki neopterin düzeyleri arasında istatistiksel fark olmamasıdır. Aktif tüberkülozlu grubun idrar neopterin seviyesi ise diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksekti. Bu durum belki de idrar NP düzeylerinin tüberküloz aktivitesini göstermede daha anlamlı olduğunu düşündürülebilir. Ancak bunun belirlenebilmesi için yaş ortalamaları eşitlenmiş, daha fazla olgu sayılı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda aktif akciğer tüberkülozlu olguların tedavi takiplerinde NP değerlerine bakılmamış olduğundan, tedavi ile olan değişim, sadece sekel akciğer tüberkülozlu hastaların sonuçlarıyla gözlenmektedir. Bu çalışmadan sonra akciğer tüberkülozlu olguların takibinde de kullanılıp

kullanılamayacağı araştırılabilir.

Sonuç olarak, serum ve idrar NP düzeyleri hastalık tanısında, aktivite tayininde kullanılabilir bir parametredir ve aynı zamanda klinik iyileşmeyi takipte yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir. Aktivite tayininde kuşkuda kalınan olgularda kültür sonucu beklenmeden tedavi başlama kararının verilmesinde, balgam veremeyen hastalarda ve bronkoskopi yapma imkanı olmayan hastalarda tedavi kararının verilmesinde yardımcı olabilir. Ancak standart bir test olarak kabul edilmeden önce daha fazla olgu sayılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organisation. *Tubercle* 1991; 72: 1- 6.
2. Kocabaş A. Günümüzde tüberküloz sorunu. In:Tüberküloz kliniği ve kontrolü Kocabaş A, ed. Adana: Emel matbaası, 1991: 3- 32.
3. Özdemir Ö. Tüberkülozda tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1994; 14: 420- 4.
4. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134: 1062- 71.
5. William J, Saad M, et al. The acute effect of intravenously administered recombinant human erythropoietin on the immune response of uremic patients maintained on regular hemodialysis. *Artificial Organs* 1998; 22: 192- 6.
6. Millner MM, Franthal 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. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 161- 7.
7. Müller MM, Curtius HCh, Herold M, Huber ChH. Neopterin in clinical practice. *Clinica Chimica Acta* 1991; 201: 1- 16.
8. 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- 80.
9. Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung* 1984; 162: 337- 46.
10. Yüksekol I, Ozkan M, Akgul O, Tozkoparan E, Al-Rashed M, et al. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 771- 6.
11. Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, Light RW. BAL neopterin: A novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. *Chest* 2001; 119: 776- 80.
12. Immanuel C, Rajeswari R, Rahman F, Kumarran PP, Chandrasekaran V, Swamy R. Serial evaluation of serum neopterin in HIV seronegative patients treated for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 185- 90.
13. Akkaynak S. Tüberküloz. Ankara: Ayyıldız Matbaası, 1986: 105- 13.
14. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 319- 29.
15. Oettl K, Reibnegger G. Pteridines as inhibitors of xantine oxidase: structural requirements. *Biochimica et Biophysica Acta* 1999; 1430: 387- 95.
16. Ledochowski M, Murr Ch, Widner B, Fuchs D. Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations. *Clinica Chimica Acta* 1999; 282: 115- 23.
17. Takabatake N, Sata M, Abe S, et al. Impaired systemic cell-mediated immunity and increased susceptibility to acute respiratory tract infections in patients with COPD. *Respir Med* 2005; 99: 485- 92.