

## Akciğer Kanseri ve Pnömoni Olgularında Serum Neopterin Düzeyleri

### Serum Neopterin Level In Patients With Lung Cancer And Case Of Pneumoniae

Serhat BİRENGEL<sup>1</sup>, Salih CESUR<sup>2</sup>, Nevin Taci HOCA<sup>3</sup>, Filiz ÇİMEN<sup>3</sup>, Aydın ÇİFCİ<sup>4</sup>, Atilla Halil ELHAN<sup>5</sup>, Gülnur TARHAN<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı , Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi , Dahiliye Kliniği, Kırıkkale, TÜRKİYE

<sup>5</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

<sup>6</sup> Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 08.10.2012

Kabul Tarihi:29.08.2013

### Özet

**Amaç:** Neopterin, hücre aracılıklı immün yanıtı gösteren duyarlı bir belirteçtir. Bu nedenle T hücreleri ve makrofajların rol oynadığı çeşitli enfeksiyon hastalıklarında vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin belirlenmesi hücre aracılıklı immün yanıt hakkında bilgi sağlar. Kanseri ve pnömoni hastalarında serum neopterin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, akciğer kanseri olan hastalar ve pnömonili hastalarda serum neopterin düzeylerinin tanısal değerinin araştırılmasıydı.

**Yöntem ve Gereçler:** Bu çalışmada, 24 pnömonili hasta (10 K, 14 E) , 20 akciğer kanserli hasta (20 E) ve 16 sağlıklı gönüllüde (5 K, 11 E) serum neopterin düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Neopterin düzeyleri üretici firmanın önerilerine göre ELISA yöntemiyle belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.5 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde, univariante varyans analizi, kovaryans analizi ve Student T testleri kullanıldı.  $p \leq 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Serum neopterin düzeyleri ortalaması sırasıyla; akciğer kanserli hastalarda  $22.21 \pm 8.60$  nmol/l, pnömonili hastalarda  $21.18 \pm 8.76$  nmol/l, kontrol grubunda ise  $9.03 \pm 4.15$  nmol/l olarak belirlendi. Serum neopterin düzeyleri akciğer kanseri ve pnömoni hastalarında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Serum neopterin düzeyleri kanserli hastalar ve pnömonili hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

**Sonuç:** Serum neopterin düzeylerinin akciğer kanseri ve pnömonili hastalarda tanıya yardımcı test olarak kullanılabilirliği, ancak; bu iki hastalığın birbirinden ayırımında kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Neopterin, akciğer kanseri, pnömoni .

## Abstract

**Aim:**Neopterin is a sensitive marker for cell-mediated immune response. Because of this, the neopterin levels of body fluids show cell-mediated immune response in different infectious diseases which involve T cells and macrophages. It is reported that serum neopterin levels were found to be higher in patients with pneumoniae and patients with cancer. The aim of this study was to investigate that the diagnostic value of neopterin in patients with lung cancer and pneumoniae.

**Material And Methods:**In the present study, serum neopterin levels were compared between , 24 patients with pneumoniae (10 female, 14 male) , 20 patients with lung cancer (20 male) and 16 healthy volunteers (5 female, 11 male). Neopterin concentrations were measured by ELISA method according to the protocol of manufacturer. In statistical evaluation, SPSS 11.5 programme was used.Univariate analysis of variance, covariance analysis and Student t tests were used in statistical analysis. p value  $\leq 0.05$  and  $p \leq 0.001$  was accepted as statistical significant.

**Results:**Serum neopterin levels were found to be  $22.21 \pm 8.60$  nmol/l,  $21.18 \pm 8.76$  nmol/l, and  $9.03 \pm 4.15$  nmol/l in patients with lung cancer, pneumoniae and control groups, respectively. Serum neopterin levels were established to be significantly higher in patients with lung cancer and patients with pneumoniae than in control groups. Serum neopterin levels were not significantly different between patients with lung cancer and patients with pneumoniae.

**Conclusion:**It is our suggestion that serum neopterin levels may be used as a supplementary test in diagnosis in patients with lung cancer and patients with pneumoniae but it can not be used in in differential diagnosis of these two diseases.

**Keywords:** Neopterin, lung cancer, pneumoniae.

## Giriş

Neopterin pteridin yapıda bir molekül olup, enfeksiyöz ve non- enfeksiyöz hastalıkların tanısında, takibinde ve prognozun belirlenmesinde kullanılabilen, hücreli immunitiyi gösteren bir sitokindir (1). Neopterinle ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda malign hastalıklar ve viral enfeksiyonlarda neopterin düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir. Günümüzde yapılan pek çok çalışmada neopterin düzeylerinin enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Neopterin düzeylerinin farklı vücut sıvılarında (serum, bronkoalveoler lavaj sıvısı, idrar vb.) belirlenmesi, T lenfosit ve makrofajları ilgilendiren hastalıklarda tanısal değere sahiptir (1-8). Neopterin salınımının en güçlü indükleyicisi T helper 1 lenfosit alt grubu ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden interferon-gamma salınımıdır. Bu nedenle vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonu interferon-gamma varlığını da gösterir (1-2).

Serum neopterin düzeyleri tüberküloz, bruselloz, Lyme hastalığı, sepsis, HIV enfeksiyonu, pnömoni gibi enfeksiyonlarda tanı ve tedavi takibinde kullanılabilir (1-18).

Serum neopterin düzeyleri ve prokalsitonin düzeylerinin toplum kökenli pnömonili hastaların tanı ve tedavi takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir (2,14-17).

Benzer şekilde , kanserli hastalarda da serum neopterin düzeylerinin yüksek olduğu, neopterin düzeylerinin bazı

kanserlerin tanı ve takibinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (18-20).

Bu çalışmanın amacı, anamnez, klinik ve radyolojik bulgularla pnömoni ve akciğer kanseri tanısı konan hastalarda serum neopterin düzeylerinin tanısal değerinin belirlenmesidir.

## Yöntem ve Gereçler

Hastalar ve kontrol grubu : Çalışmaya, toplum kökenli pnömoni tanısı konan 24 hasta (10 K, yaş ortalaması: 52.2, 14 E, yaş ortalaması: 63.6) ile, akciğer kanseri tanısı konan 20 olgu (20E, yaş ortalaması: 60.4) ile 16 sağlıklı gönüllü (5 K, yaş ortalaması: 56.2, 11 E, yaş ortalaması: 55.9) dahil edildi.

Polikliniğe öksürük, pürülan balgam çıkarma, ateş yüksekliği, plöretik tipte yan ağrısı v.b yakınmalarla başvuran, akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyonu olan hastalar toplum kökenli pnömoni olarak tanımlandı. Polikliniğe başvurmadan önce antibiyotik tedavisi başlanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Anamnez, klinik ve radyolojik bulgularla akciğer kanseri düşünülen hastalarda kesin tanı histopatolojik olarak konuldu. Daha önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmamış olan hastalar çalışmaya alındı. Tümöre bağlı obstrüktif pnömonisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım bronşiyale, bronşektazi, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus,

otoimmün hastalık gibi ek hastalığı olanlar, 18 yaşından küçükler ve gebeler çalışmaya alınmadı. Çalışma için Etik Kurul onayı ve hasta ve kontrol grubundan gönüllü rıza formları alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri serumlar ayrıştırıldıktan sonra çalışma yapılarına kadar -80°C de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Serum neopterin düzeyleri ticari kitlerle (IBL, Turkey) üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme :Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Student's t testi, üç grup arasındaki karşılaştırılması için Tek-yönlü Varyans Analizi ve Kovaryans Analizi kullanılmıştır. Tek-yönlü Varyans Analizi ve Kovaryans Analizi sonucunda gruplar arasında fark bulunduğu, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar (neopterin  $\geq 10$  ng/ml ve neopterin  $< 10$  ng/ml) arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücünün incelenmesinde de Pearson'ın korelasyon katsayısı hesaplandı.

p değeri  $\leq 0.05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS Windows 11.5 programı kullanıldı.

**Tablo 2.** Hasta gruplarında, cinsiyete göre neopterin düzeyleri (nmol/l)

Grup	Kadın		Erkek		p değeri
	Ort $\pm$ SS (min-maks)	Düzeltilmiş ort.	Ort $\pm$ SS (min-maks)	Düzeltilmiş ort.	
Pnömoni	22.61 $\pm$ 7.96 (11-35.80)	21.3	20.15 $\pm$ 9.45 (8.04-36.70)	21.1	0.943
Kanser	-	-	22.2 $\pm$ 8.6 (11.3-48.9)	22.2	-
Pnömoni + Kanser	22.6 $\pm$ 8 (11-35.80)	23.0	21.4 $\pm$ 8.9 (8-48.9)	21.3	0.570

Pnömonili hastalarda yaş ile neopterin düzeyi arasında, istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir ilişki bulunurken ( $r=0.427$ ,  $p=0.037$ ), kanser hastalarında anlamlı ilişki saptanmadı ( $r=0.194$ ,  $p=0.412$ ). Kovaryans analizi sonucunda hem yaş değişkeninin etkisinin artırılmasının anlamlı olduğu ( $p=0.023$ ) hem de tanı grupları arasında neopterin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi.

**Tablo 3.** Serum neopterin sınır değerinin (10 nmol/l) pnömoni, kanser hastaları ve kontrol grubundaki dağılımı

Gruplar	Neopterin düzeyi $< 10$ nmol/l		Neopterin düzeyi $\geq 10$ nmol/l		Toplam
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Pnömoni	2	(8.3)	22	(91.7)	24
Kanser	0	(0.0)	20	(100)	20
Kontrol grubu	13	(81.3)	3	(18.8)	16
Toplam	15	(25)	45	(75)	60

## Bulgular

Serum neopterin düzeyleri ortalaması, akciğer kanserli ve pnömonili hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklıydı ( $p < 0.001$ ) (Tablo1).

**Tablo1.** Çalışma gruplarında serum neopterin düzeyleri

Grup	Sayı	Neopterin düzeyi (Ort $\pm$ SS)* nmol / l
Pnömoni	24	21.18 $\pm$ 8.76
Kanser	20	22.21 $\pm$ 8.60
Sağlıklı kontrol	16	9.03 $\pm$ 4.15
Toplam	60	18.28 $\pm$ 9.49

(\* ) Ort  $\pm$  SS:Ortalama  $\pm$  Standart sapma

Akciğer kanseri olan hastalarda, serum neopterin düzeyi ortalaması pnömonili hastalarinkinden farksızdı ( $p=0.900$ ).

Pnömonili hastalarda, neopterin düzeylerinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kanserli hastalar erkeklerden oluştuğundan, cinsiyet açısından değerlendirme yapılamadı. Ancak pnömonili hastalar ile kanserli hastalar birlikte alındığında, cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2).

Serum neopterin sınır değeri 10 nmol/l ve üzeri pozitif olarak kabul edildiğinde , pnömoni ve kanser hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda pozitiflik saptandı ( $p < 0.001$ ). (Tablo 3)

**Tablo 4.** Akciğer kanseri ve pnömonili hastalarda neopterin düzeyi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalar ve sonuçları.

Araştırmacı	Hasta grubu		Neopterin düzeyi araştırılan örnek	Sonuç
Ip ve ark. (17)	Bakteriyel pnömoni	Viral pnömoni	Serum	Serum neopterin, prokalsitonin ve CRP, viral ve bakteriyel pnömoni ayırımında kullanılabilir.
Mohammed ve ark. (18)	Akciğer kanseri	Akciğer tüberkülozu	Bronkoalveoler lavaj (BAL)	Tüberkülozlu hastalarda BAL neopterin düzeyleri kanserli hasta grubu ve kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek
Engin ve ark.(19)	Küçük hücreli akciğer kanseri	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	Serum	Küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer olan hastalarda serum neopterin değerlerini sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek
Gamagedara ve ark. (20)	Akciğer kanseri	Göğüs kanseri	Serum	Akciğer kanseri ve göğüs kanseri olan hastalarda serum neopterin düzeylerini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek

## Tartışma

Neopterin guanozin trifosfattan oluşan, interferon gammanın etkisi sonucu makrofajlardan üretilen bir sitokindir. Bazı klinik durumlarda monosit-makrofaj aktivasyonunu en iyi gösteren göstergelerden biri olduğu bildirilmektedir (1,3,4).

Yapılan çalışmalarda pnömoni, tüberküloz ve maligniteli hastalarda vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (5,13-21).

Sunduğumuz çalışmada, serum neopterin düzeyleri akciğer kanseri ve pnömonili olgularda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek olarak belirlendi (sırasıyla;  $22.21 \pm 8.60$ ,  $21.18 \pm 8.76$ ,  $9.03 \pm 4.15$ ). Çalışmamızda, kanser ve pnömoni grubunda serum ortalama neopterin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaması nedeniyle neopterin düzeylerinin pnömoni ve kanser ayırımında tanısal test olarak kullanılamayacağı saptandı.

Literatür tarandığından elde ettiğimiz sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçları ile benzerdi.

Akciğer kanseri ve pnömonili hastalarda neopterin düzeyi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalar ve sonuçları Tablo 4'de özetlendi.

Bazı biyomarkerlar kanser erken teşhisinde ve takibinde kullanılabilir. Pteridin türevleri (6 biyoterin, pterin, neopterin vb.) içerisinde yer alan neopterin de bu amaçla kullanılabilir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda pnömonili hastalarda neopterin düzeylerinin arttığı ve neopterin düzeylerinin pnömoni etiyojisi, klinik, radyolojik bulgular ve pnömoninin ağırlık derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,14,16,17).

Prat ve arkadaşları (14) 116 pnömonili hastada yaptıkları çalışmada; pnömonili hastaları etiyojisi, pnömoni ağırlık indeksi, tek veya çok lob tutulumuna göre sınıflandırdıktan sonra, serum neopterin ve prokalsitonin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, bakteriyemik pnömonikal pnömonili hastalarda, serum neopterin ve prokalsitonin değerleri, bakteriyemik olmayan pnömonik hastalarından daha yüksek olarak belirlenmiştir. Neopterin ve prokalsitonin düzeylerinin pnömoni ağırlık indeksiyle ve radyolojik tutulumun yaygınlık derecesiyle korele olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, serum neopterin düzeyleri akciğer kanseri ve pnömonisi olan hastalarda sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek saptanmış, ancak her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle, serum neopterin düzeyleri akciğer kanseri ve pnö-

monili hastalarda tanıda diğer tanı yöntemlerine yardımcı olabilir , ancak tanı koymakta ve ayırıcı tanıda tek başına yeterli değildir.

Sonuç olarak , bu testin kullanılması pnömoni ve kanser ayırımında somut yarar sağlamayacaktır. Ancak enfeksiyon, malign hastalık düşünüldüğünde elde bir pozitif olması olasılığını sağlayacaktır. Geniş vaka gruplarında vaka kontrollü çalışmalarda testin eşik değerlerinin saptanmasından sonra kullanılabilir.

## Kaynaklar

- Cesur S. Neopterin: a marker used for monitoring infections. Mikrobiyol Bul. 2005; 39 : 251-60.
- Özyurt S. KOAH ve toplum kökenli pnömoni olgularında serum neopterin ve IL-8 düzeyleri ve hastalık ağırlığı ile ilişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006; 1-54 (Uzmanlık Tezi).
- Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. Inflamm Res. 2003; 52 : 313-321.
- Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. Exp Dermatol 1999;8 :167-176.
- Baganha MF, Mota-Pinto A, Pego MA., Marques MA, Rosa MA, Cordeiro AJ. Neopterin in tuberculous and neoplastic pleural fluids. Lung 1992;170 : 155-61.
- Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, Berghold A, Aigner RM, Füger GF, et al. Neopterin concentration in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children, Clin Chemistry 1998;44 :161-197.
- Fukushima T, Nixon JC. Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. Anal Biochem 1980;102(1):176-88.
- Berdowska A, Zwirska K, Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. J Clin Phar Ther 2001; 26 : 319-329.
- Cakan G, Bezirci FB, Kacka A, Cesur S, Aksaray S, Tezeren D, et al. Assessment of diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kit and serological markers in human brucellosis. Jpn J Infect Dis. 2008; 61 : 366-70.
- Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, Coban AY, Ulger F, Zivalioglu M, et al. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. South Med J. 2010 ;103 : 216-9.
- Gasse T, Murr C, Meyersbach P, Schmutzhard E, Wachter H, Fuchs D. Neopterin production and tryptophan degradation in acute Lyme neuroborreliosis versus late Lyme encephalopathy. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1994; 32 : 685-9.
- Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, Spudich S, Bestetti A, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. AIDS Res Ther. 2010; 3 ;7:15.
- Ozdemir D, Cesur S, Annakkaya AN, Tarhan G, Hoca NT, Sencan I, et al. Serum neopterin concentrations in healthy healthcare workers compared with healthy controls and patients with pulmonary tuberculosis. Med Sci Monit. 2006 ;12: 521-524. .
- Prat C, Dominguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. J Infect. 2006 ; 52 :169-77.
- Chiang CS, Chiang CD, Lin JW, Huang PL, Chu JJ. Neopterin, soluble interleukin-2 receptor and adenosine deaminase levels in pleural effusions. Respiration. 1994;61:150-4.
- Rainer TH, Chan CP, Leung MF, Leung W, Ip M, Lee N, et al. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections. Journal of Infection 2009; 58 : 123-130.
- Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiology in patients presenting with lower respiratory tract infections. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2007; 59 : 131-136.
- Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, et al. BAL neopterin : a novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. Chest. 2001 ; 119 : 776-80.
- Engin AB, Ozkan Y, Fuchs D, Yardim-Akaydin S. Increased tryptophan degradation in patients with bronchus carcinoma. Eur J Cancer Care . 2010 ; 19 :803-8.
- Gamedara S, Gibbons S, Ma Y. Investigation of urinary pteridine levels as potential biomarkers for noninvasive diagnosis of cancer. Clin Chim Acta 2011; 412 : 120-8.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,  
Cebeci- Ankara

Tel: 0 (312) 595 30 00

E-mail: scesur89@yahoo.com