

Hayvanlarda Böbrek Hastalıklarının Erken Teşhisinde Biyobelirteç Olarak Proteomiklerin Önemi

The Importance of Proteomics as Biomarker in Early Diagnosis of Kidney Diseases in Animals

Eda ÜLKÜ^a, Ramazan YILDIZ^b

^aBurdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları ABD, Burdur, TÜRKİYE

^bBurdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Burdur, TÜRKİYE

ÖZET Böbrek yetmezlikleri, organ fonksiyonlarında azalma ile kendini gösteren; her yaşta hayvanda, özellikle yaşlı hayvanlarda çok görülen önemli bir hastalıktır. Özellikle kronik böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarında geri dönüşümü olmayan azalma ile karakterizedir ve en fazla tespit edilen böbrek hastalığıdır. Böbrek hastalıklarında erken teşhis, etkili tedavi uygulamalarının yapılabilmesi açısından önem taşır. Kronik böbrek hastalığının tanısı, küçük hayvan pratiğinin önemli bir parçasıdır. Kreatinin, hastalığın erken teşhisinde yetersiz kalmaktadır. Günümüzde hastalıklar, toksik ajanlar ve ilaçların etkisiyle oluşan proteinlerin belirlenmesi ve işlevlerinin aydınlatılmasını amaçlayan birçok proteomik çalışma yapılmıştır. Proteomiklerin veteriner hekimlikte kullanımının beşeri hekimlikteki kullanımının gerisinde kalmasına rağmen son zamanlarda hayvan hastalıklarının patolojik yollarının araştırılmasında büyük bir ilgi alanı olmuştur. Son zamanlarda dünya çapında böbrek hastalıklarının nedenlerinin başında, glomerüler hastalıklar gelmektedir. Glomerüler hastalıkların teşhisinde kullanılacak idrar belirteçlerini belirlemek için insan ve hayvan modellerinde proteomik çalışmalar yapılmaktadır. Proteomik çalışmaların diğer çalışmalardan farkı, bir defada çok sayıda proteinin incelenmesine imkân sağlamasıdır. Yapılan proteomik araştırmalar sayesinde, interlökin-18, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, renal papiller antijen-1, böbrek hasar molekülü-1, simetrik dimetilarginin, clusterin, cauxin, karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein, albümin, retinol bağlayıcı protein, sistatin C, N-asetil-β-D glukozaminidaz gibi çeşitli biyobelirteçler bulunmaktadır. Bu derlemede, hayvanlarda böbrek hastalıklarının erken teşhisinde biyobelirteç olarak proteomiklerin öneminden bahsedilmektedir.

ABSTRACT Kidney failure is an important disease that occurs in animals of all ages, especially in older animals, which is manifested by a decrease in organ function. Chronic kidney failure, in particular, is characterized by irreversible reduction in kidney function and is the most common kidney disease. Early diagnosis in kidney diseases is important in terms of effective treatment applications. Diagnosis of chronic kidney disease is an important part of small animal practice. Creatinine is insufficient for early diagnosis of the disease. Today, many proteomic studies have been conducted aiming to determine the proteins formed by the effects of diseases, toxic agents and drugs and to clarify their functions. Although the use of proteomics in veterinary medicine lags behind human medical uses, it has recently been a major area of interest in the research of pathological pathways of animal diseases. Recently, glomerular diseases are the main causes of kidney diseases worldwide. In order to determine the urine markers that can be used in the diagnosis of glomerular diseases, proteomic studies are conducted in human and animal models. The difference of proteomic studies from other studies is that it allows the examination of a large number of proteins at a time. Due to proteomic research, there are various biomarkers such as interleukin-18, neutrophil gelatinase associated lipocalin, renal papillary antigen-1, kidney damage molecule-1, symmetric dimethylarginine, clusterin, cauxin, liver type fatty acid binding protein, albumin, retinol binding protein, cystatin C, N-acetyl-β-D glucosaminidase. In this review, the importance of proteomics as a biomarker in early diagnosis of kidney diseases in animals is mentioned.

Anahtar Kelimeler: Proteomikler; akut böbrek hasarı; kronik böbrek yetmezliği; böbrek

Keywords: Proteomics; acute kidney injury; chronic renal failure; kidney

Günümüzde bilinen en yaygın omik teknolojileri; genomik (gen düzeyinde), transkriptomik (mRNA düzeyinde), proteomik (protein düzeyinde) ve metabolomiklerdir (metabolit

düzeyinde).¹ Genomik, DNA'nın taşıdığı genetik bilginin ortaya çıkarılması ile ilgili tüm çalışmalar olarak ifade edilir.² Transkriptomik, mRNA transkriptlerinin eş zamanlı olarak incelenmesidir.³

Correspondence: Eda ÜLKÜ

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları ABD, Burdur, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: edaulku15@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 26 Nov 2019

Received in revised form: 21 Jan 2020

Accepted: 28 Jan 2020

Available online: 31 Jan 2020

2146-8850 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Proteomik, belli bir mekân ve zamanda bulunan tüm proteinlerin yapılarını, yerleşimlerini, miktarlarını, translasyon sonrası modifikasyonlarını, doku ve hücrelerdeki fonksiyonlarını, diğer proteinler ve makro moleküllerle olan etkileşimini ifade etmektedir.⁴ Metabolomik ise belirli bir zaman diliminde dokularda, hücrelerde ve fizyolojik sıvılarda hücre bileşenlerinden ortaya çıkan küçük moleküllü metabolitlerin yüksek verimli teknolojiler kullanılarak saptanması, miktarının belirlenmesi ve tanımlanması olarak ifade edilmektedir.⁵

Genetik bilgisi aynı olan organizmaların farklı bölgelerinde farklı hücre tipleri oluşabilmekte ve bu hücreler, farklı zamanlarda farklı işlevsel roller üstlenebilmektedirler. Bu farklılıkların temelinde ise proteinler yer almaktadır. DNA dizilimleri, tek başlarına genlerin ne zaman, hangi koşullarda ve oranda kullanıldıkları hakkındaki bilgiyi içermemektedir. Dolayısıyla bu ihtiyacı gidermek üzere araştırmaların, öncelikle RNA, daha sonra da proteinler üzerine yoğunlaşmaması, organizmadaki temel mekanizmaların anlaşılması ve yorumlanması için “proteomik” olarak tanımlanan yeni bir bilim dalının doğmasına neden olmuştur.⁶ Proteom; belirli bir mekân ve zamanda bir organizmanın sahip olduğu tüm farklı proteinlerin toplamını ifade eder. “Zaman” farklı gelişim evreleri, çevresel koşullar, çeşitli hastalıklar, yaşlılık gibi süreçlere işaret ederken; “mekân” farklı proteinlerin farklı hücre kompartmanlarında ve farklı hücre tiplerinde ifadesini belirtmektedir.⁷ Proteom kelimesi, ilk kez 1994 yılında önerilmiş ve onaylanmıştır.⁸ Proteinler, ilaç veya terapötik ajanlar için ideal biyobelirteç hedefleridir. Örneğin; akut faz proteinleri, doğuştan gelen immün yanıtta patolojik değişikliklerin belirteçleri olarak tanınmakta ve çeşitli hastalıkların teşhisinde hassas ve güvenilir indikatörler olarak kullanılmaktadırlar.⁹ Veteriner hekimlik alanında proteomiklerin kullanımları beşeri hekimliğin gerisinde kalmasına rağmen son zamanlarda özellikle çiftlik hayvanlarının sağlığı ve hastalıklarının araştırılmasında proteomiklerin kullanımına yönelik araştırmalar artmıştır.¹⁰

Renal hastalıkların erken teşhisi, renal yetmezlik başlamadan önlem alınmasını sağlayarak etkin tedavi uygulamalarının yapılabilmesine imkân sağlar.

Dolayısıyla biyobelirteçler böbrek hastalıklarının erken tanısında yararlı parametreler olarak değerlendirilmektedir.¹¹ Üre ve kreatinin, böbrek fonksiyonunun duyarsız belirteçleridir ve akut vakaları kronikten ayırt edemezler.¹² Böbrek replasman tedavisindeki ilerlemelere rağmen insan ve hayvanlarda akut böbrek hasarı hâlâ ölümün önemli sebeplerinden biridir.¹³ Dolayısıyla böbrek biyobelirteçleri, böbrek hasarının erken ve hassas göstergeleri olabilir.¹⁴ Hayvanlarda patolojik özellikler açısından, böbrek hastalığı 3 şekilde tanımlanabilir. Bunlar; akut glomerülofrit, akut renal tübüler hasar ve kronik böbrek hastalığıdır.¹⁵ Son zamanlarda dünya çapında böbrek hastalıklarının nedenlerinin başında, glomerüler hastalıklar gelmektedir. Glomerüler hastalıkların teşhisinde kullanılacak idrar belirteçlerini tanımlamak için insan ve hayvan modellerinde proteomik çalışmalar yapılmaktadır.¹⁶ Bu araştırmalar sayesinde interlökin-18 (IL-8), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin [neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)], renal papillar antigen-1 [renal papillary antigen-1 (RPA-1)], böbrek hasar molekülü-1 [kidney damage molecule-1 (KIM-1)] gibi çeşitli biyobelirteçler bulunmaktadır.¹⁷ IL-18, NGAL, karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein [liver tipe fatty acid binding protein (L-FABP)] ve KIM-1 gibi proteinler son 10 yılda geniş bir şekilde çalışılmıştır.¹⁸

■ NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, monomerik yapıda bir protein olan NGAL, ilk olarak nötrofillerin jelatinazına bağlı bir protein olarak belirlenmiş ve özellikle akut böbrek hasarında erken, tanısıl bir biyobelirteç olma özelliği ile önemini kanıtlamıştır.^{19,20} NGAL'nin başlangıçta nötrofil lizozomlarında bulunduğu ifade edilirken; daha sonra kolon, renal tübüler epitelyum, prostat, meme gibi çeşitli dokularda da bulunduğu belirtilmiştir.²¹ NGAL geni, akut iskemik ve nefrotoksik hasar sonrası kreatinininden önce kısa sürede böbrekte en fazla eksprese olan gen olarak belirlenmiştir. NGAL proteini, akut böbrek hasarından sonra kan ve idrarda rahatlıkla tespit edilmiş ve deneysel olarak akut tübüler hasar sonrası böbrekte NGAL mRNA'sının 1000 kat arttığı; Western Blot tekniği ile akut böbrek

hasarında plazmada 10, idrarda 100 kattan fazla arttığı bildirilmiştir.²² Üriner sistem enfeksiyonu olan nonazotemik köpeklerde, üriner NGAL düzeyinin yükseldiği belirtilmektedir. Ayrıca köpeklerde doğal olarak gelişen akut böbrek hasarı olgularında, bu proteinin hassas ve spesifik bir belirteç olabileceği, akut böbrek hasarı riski olan hastalarda, biyoizlemede kullanılabilmesi bildirilmektedir.²³ Veteriner hekimlikte NGAL, böbrek hastalığı olan köpeklerde düzeyinin arttığı belirtilen yeni ve umut verici bir biyobelirteçtir. Köpek spesifik bir NGAL ELISA kiti, köpeklerin idrardaki NGAL aktivitesini ölçmek için doğrulanmıştır.²⁴ Köpeklerde yapılan birkaç çalışmada, gentamisin nefrotoksitesi veya X'e bağlı kalıtsal nefropatisi olan laboratuvar köpeklerinde ve doğal olarak ortaya çıkan akut böbrek hasarı ya da kronik böbrek hastalığı olan sahipli köpeklerde (serum/idrar), NGAL düzeylerinin kreatinin konsantrasyonundan önce arttığı bildirilmiştir.²⁴⁻²⁶ Kronik böbrek hastalığı nedeni ile ölen köpeklerde idrar NGAL konsantrasyonları, hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve idrar NGAL konsantrasyonları mortalite ile ilişkilendirilmiştir.²⁷ Koyunlarda yapılan bir çalışmada ise NGAL'nin KIM-1'den daha erken bir böbrek hasarı belirteci olduğu bildirilmiştir.²⁸

BÖBREK HASARI MOLEKÜLÜ-1

KIM-1, iskemik veya nefrotoksik akut böbrek hasarından sonra proksimal tübül hücrelerinde artan bir transmembran glikoproteindir ve akut böbrek hasarını takiben idrarda saptanabilmektedir.²⁹ Yapılan bir çalışmada, 36 hasta kedi ve klinik olarak sağlıklı 7 kediden idrar örnekleri toplanmıştır. Bir grupta yaş ortalaması 6,5 yıl olan hasta kedilerin 20'sinde kronik böbrek hastalığına dair herhangi bir kanıt olmadığı, fakat bu kedilerin akut böbrek hasarına neden olma potansiyeli olan çeşitli kritik hastalıkları olduğu ifade edilmiştir. Diğer grupta ise yaşları ortalama 9,4 yıl olan 16 hasta kedinin, sürekli artan serum kreatinin değeri ile kronik böbrek hastalığına sahip oldukları belirlenmiştir. Klinik olarak sağlıklı 7 kedinin kronik böbrek hastalığı öyküsünün olmadığı ve yaşlarının 1-3 yıl arasında değiştiği belirtilmiştir. KIM-1, hasta olan iki gruptaki kedilerin 11'inde pozitif iken, klinik olarak

sağlıklı olan 7 kedinin hiçbirinde bu proteinin bulunmadığı ifade edilmiştir. Her ne kadar idrarda KIM-1'in saptanmasının sensitivitesi ve nefronun belirli bölümlerinin hasarı için spesifitesi çalışmada sunulan verilerden çıkarılamasa da KIM-1'in sağlıklı kedilerin idrarında saptanmadığı ve böbrek hasarı olan veya olabilecek kedilerde tespit edildiği bildirilmiştir.³⁰ Kemirgen ve primatlarda akut böbrek hasarının tespiti için KIM-1 ölçümünün, diğer idrar biyobelirteçleri ile karşılaştırıldığında sensitivite ve spesifite bakımından olumlu olduğu belirtilmiştir. Deneysel olarak renal iskemi ve toksik hasar oluşturulan ratlarda idrarda KIM-1 ölçümünün serum kreatinin, kan üre azotu, idrar glukozu veya N-asetil-beta-D-glukozaminidazdan daha hassas olduğu ifade edilmiştir.²⁹ Pet hayvanlarında performansa ilişkin veriler hâlen eksiktir, ancak ön bulgulara dayanarak, kedilerde kronik böbrek hastalığının bir biyobelirteci olarak KIM-1'in daha fazla araştırılması gerektiği bildirilmiştir.³⁰

SİMETRİK DİMETİL ARJİNİN

Simetrik dimetil arjinin (SDMA), tüm hücrelerde ağırlıklı olarak da böbrekte proteoliz sırasında salgılanan bir metillenmiş arjinindir. Köpek ve kedilerde sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi [liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)] kullanılarak glomerüler filtrasyon oranının bir belirteci olarak tanımlanmıştır.³¹ İntranükleer protein metabolizmasının bir ürünü olan SDMA, böbrekler tarafından serbestçe filtrelenir ve SDMA'nın serum seviyeleri, insanlar, sığanlar, fareler, köpekler ve kedilerde glomerüler filtrasyon oranı ölçümleri ile ters korelasyon gösterir. SDMA neredeyse 10 yıl boyunca, potansiyel bir klinik renal biyobelirteç olarak araştırılmış ve LC-MS ile ölçülen sağlıklı köpek ve kedilerde SDMA için bir referans aralığı oluşturulmuştur. SDMA, hassas ve spesifik bir böbrek biyobelirtecidir. Kronik böbrek hastalığı olan köpek ve kedilerde SDMA'nın uzunlamasına çalışmaları, glomerüler filtrasyon oranında ortalama %40 azalma olduğunda; SDMA seviyesinin serum kreatinininden aylar önce arttığını, glomerüler filtrasyon oranında %75'e varan azalma olduğu hâlde serum kreatinin seviyesinin geç arttığını göstermiştir.³²

SİSTATİN C

Sistatin C, çekirdekli tüm hücreler tarafından sabit bir düzeyde üretilen, glikozile edilmemiş 13 kilodalton (kDa) ağırlığında bir proteindir.³³ Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi için kullanılmakta ve insanlarda böbrek fonksiyon bozukluğunun saptanmasında serum kreatininden daha üstün kabul edilmektedir.³⁴ Kronik böbrek hastalığı olan kediler, sağlıklı kedilere kıyasla idrarda kreatinin oranına göre, önemli ölçüde daha yüksek bir sistatin C düzeyi sergilemiştir.³⁵ Sistatin C, köpek idrarı veya serumda ölçülebilir. İdrar veya serum sistatin C konsantrasyonları, çeşitli nedenlerden dolayı böbrek hastalığı olan köpeklerde anlamlı olarak artmış ve hem sağlıklı köpeklerde hem de böbrek hastalığı olanlarda, kreatinin veya iyohekazol klirensi ile ölçülen glomerüler filtrasyon oranıyla güçlü bir korelasyon göstermiştir.³⁶ İlk sonuçların umut verici olduğu, ancak idrarda sistatin C'yi kedi ve köpeklerde böbrek hasarının erken bir belirteci olarak değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir.³⁷

İNERLÖKİN-18

IL-18, hayvan modellerinde iskemik akut böbrek hasarını takiben kolayca tespit edilebilen, proksimal tübülde indüklenen bir sitokindir.³⁸ Bazı hayvan çalışmalarında, akut tübüler nekrozu uyaran renal iskemi-reperfüzyon hasarı ve parankimin nötrofil ve monosit infiltrasyonunu gösteren bir mediyatör olarak belirlenmiştir. Son zamanlarda, çok sayıda klinik çalışma, akut böbrek hasarını tespit etmede IL-18 seviyesinin tanısal doğruluğuna odaklanmıştır.³⁹ İnsanlarda akut böbrek hasarı çalışmasında idrar IL-18 düzeyindeki artışın; serum kreatinin konsantrasyonundaki 24-48 saatte saptanabilir bir artıştan daha erken olduğu ve akut böbrek hasarının gelişiminden sonra mortalite için bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir.⁴⁰ Böbrek hastalığı olan köpek ve kedilerde üriner IL-18 konsantrasyonlarını değerlendiren yayımlanmış bir çalışma olmamasına rağmen kemirgenler ve insanlarda yapılan çalışmalar, IL-18'in, tübüler hasar ve böbreğin inflamatuvar hastalıklarında akut böbrek hasarının bir belirteci olarak rol oynadığını göstermiştir.⁴¹

RETİROL BAĞLAYICI PROTEİN

Retinol bağlayıcı protein (RBP), karaciğerde sentezlenen 21 kDa ağırlığında bir proteindir. Sağlıklı köpeklerin idrarına az miktarda RBP ekskrete edilir. Proksimal tübül bozukluğu olan köpeklerde idrar RBP seviyeleri beklenir. Bu nedenle, köpeklerde proksimal tübül disfonksiyonunun sensitif bir belirteci olarak öne sürülmüştür.⁴² Genç ve yaşlı sağlıklı köpekler ile kronik böbrek hastalığı bulunan köpeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, idrar RBP'nin kreatinine oranı, kronik böbrek hastalığı bulunan köpeklerde önemli oranda yükselmiş, üre ve kreatinin konsantrasyonları ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur.⁴³ Kronik böbrek hastalığı bulunan veya hipertiroidizmi kedilerin idrar RBP düzeylerinin, sağlıklı kedilere kıyasla arttığı bildirilmiştir.⁴⁴

CLUSTERİN

Clusterin, çeşitli dokulardan ve birkaç farklı türden izole edilmiş ve klonlanmış heterodimerik bir glikoproteindir.⁴⁵ Ratlarda çeşitli ilaçların neden olduğu böbrek hasarına yanıt olarak, clusterin mRNA'sı böbrekte hızla eksprese edilir, proteine çevrilir ve idrarla atılır.⁴⁶ Yapılan bir çalışma, yüksek idrar clusterin konsantrasyonunun mRNA gen ekspresyonu ve böbrek lezyonlarının şiddetiyle paralel olduğunu ve idrar clusterin düzeyinin gentamisin kaynaklı nefrotoksisitenin köpek toksikolojisi çalışmalarında hassas bir tanısal biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.⁴⁷

CAUXİN

Cauxin, proksimal düz tübüler hücrelerden idrar içine salgılanan 70 kDa ağırlığında karboksilesterazdır.⁴⁸ İdrarda cauxin değerinin, tübüler hasarı olan kedilerde yeni bir klinik gösterge olabileceği bildirilmiştir.⁴⁹

N-ASETİL-β-D GLUKOZAMİNİDAZ

N-asetil-β-D glukozaminidaz, idrara salınan bir glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerinde fazla miktarda bulunur.⁵⁰ N-asetil-β-D glukozaminidaz, renal işleyişte gerileme olmadan böbrek hasarının derecesini ölçmede kullanılan duyarlı bir testtir.⁵¹ İdrarda N-asetil-β-D

glukozaminidaz, sağlıklı köpeklerle kıyasla X'e bağlı kalıtsal nefropatili köpeklerde önemli oranda yükselmiş ve kreatinin düzeyinin yükselmesinden daha önce saptanabilmiştir.²⁴ İdrarda N-asetil-β-D glukozaminidaz ve gama glutamil transpeptidaz aktiviteleri, glomerülonefritli kedilerde serum kreatinin konsantrasyonundaki saptanabilir değişikliklerden daha erken artmış ve histolojik lezyonların varlığı ile ilişkilendirilmiştir.⁵²

RENAL PAPİLLER ANTİJEN-1

Ratların böbrek papillalarında, bilinmeyen bir antijenin epitopuna yükseltilmiş bir antikorun, böbreğin toplayıcı kanal hücreleri için spesifik olduğu bulunmuş ve buna RPA-1 adı verilmiştir. RPA-1, büyük ölçüde böbreğe özgüdür ve böbrek papiller nekrozunun histopatolojik olarak mevcut olmadığı ve potansiyel olarak geri dönüşlü olduğu bir aşamada, hasardan hemen sonra idrarda görülmektedir. Ratlarda yapılan bir çalışmada, iki farklı toksin kullanılarak ELISA ve Western Blot yöntemi ile sinyalde büyük artışlar elde edilmiş RPA-1'in, renal papiller nekrozun erken prelinik bir belirteci olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca RPA-1'in, ilaç güvenilirliğinin değerlendirilmesinde erken böbrek papiller nekrozunu saptamak için kullanılacak prelinik bir üriner biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir.¹⁷

ALBÜMİN

Albümin karaciğer tarafından üretilen serum proteindir ve onkotik basıncın korunması için gerekli olan bir taşıyıcı protein görevi görür. Albümin, boyutu ve glomerüler seçici geçirgenliği nedeni ile normalde glomerüler filtrat içinde büyük miktarlarda bulunmaz.³⁷ Albüminüri genellikle, albümin sızıntısının artmasına izin veren glomerüler veya tübüler hasarla böbrek fonksiyon bozukluğunu yansıtır.⁵³ Köpek idrarındaki albümini ölçmenin en doğru yöntemi, köpek albümininin ölçümü için kalibre edilmiş ve onaylanmış olan otomatik immünoturbidimetrik yöntemdir.⁵⁴

KARACİĞER TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN

L-FABP, serbest yağ asitlerinin hücre içi taşıyıcısı olan sitoplazmik küçük bir proteindir. Son zamanlarda böbrek hastalıklarının izlenmesinde, prognostik değeri olan bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Kalp operasyonu geçiren hastalarda idrar L-FABP seviyesinin, akut böbrek yetmezliği gelişimi bakımından erken bir biyobelirteç olabileceği yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, renal iskemi reperfüzyon hasarını tespit etmek için plazma kan üre azotu değerinin reperfüzyondan 24 saat sonra yükselmeye başladığı, ancak L-FABP değerinin reperfüzyondan 1 saat sonra 100 katı değerinde arttığı bildirilmiştir.⁵⁵

Sonuç olarak, günümüzde renal hastalıkların erken tanısında kullanılan biyobelirteçler önemini korumaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ramazan Yıldız, Eda Ülkü; **Tasarım:** Eda Ünlü; **Denetleme/Danışmanlık:** Ramazan Yıldız; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Eda Ünlü; **Analiz ve/veya Yorum:** Eda Ünlü; **Kaynak Taraması:** Eda Ünlü; **Makalenin Yazımı:** Eda Ünlü; **Eleştirel İnceleme:** Eda Ünlü; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Eda Ünlü; **Malzemeler:** Eda Ünlü.

KAYNAKLAR

1. Horgan RP, Kenny LC. Omic technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011;13(3):189-95. [Crossref]
2. Kurban S, Mehmetoğlu İ. [Proteomic]. *Yeni Tıp Dergisi*. 2010;27:70-5.
3. Gündoğdu AK, Karahan AG. [Nutrigenomic technologies]. *Gıda*. 2008;33(4):183-91.
4. Marko-Varga G. Proteomics principles and challenges. *Pure Appl Chem*. 2004;76(4):829-37. [Crossref]
5. Goodacre R. Metabolomics-the way forward. *Metabolomics*. 2005;1:1-2. [Crossref]
6. Legrain P, Aebersold R, Archakov A, Bairoch A, Bala K, Beretta L, et al. The human proteome project: current state and future direction. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(7):M111.009993. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Özcengiz G. [Proteomic: The most powerful technology of the post-genomic period]. *ODTÜ Haber Bülteni*. 2007;15:9-13.
8. Başaran E, Aras S, Cansaran-Duman D. [General outlook and applications of genomics, proteomics and metabolomics]. *Türk Hiyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2010;67(2):85-96.
9. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J*. 2010;185(1):23-7. [Crossref] [PubMed]
10. Miller I. Protein separation strategies. In: Eckersall D, Whitfield P, eds. *Methods in Animal Proteomics*. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2011. p.41-76. [Crossref]
11. Köse Sİ, Maden M. [Urinary biomarkers: review]. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*. 2015;6(1):7-18. [Crossref]
12. Langston C. Acute uremia. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*. 7th ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2009. p.1969-84.
13. Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med*. 2008;22(2):301-8. [Crossref] [PubMed]
14. Price R. Early markers of nephrotoxicity. *Comp Clin Pathol*. 2002;(11):2-7. [Crossref]
15. Lv Y, Cai G, Chen X. Applications of Urinary Proteomics in Renal Disease Research Using Animal Models. *Adv Exp Med Biol*. 2015;845:145-50. [Crossref] [PubMed]
16. Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ*. 2007;177(4):361-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Price SA, Davies D, Rowlinson R, Copley CG, Roche A, Falkenberg FW, et al. Characterization of renal papillary antigen 1 (RPA-1), a biomarker of renal papillary necrosis. *Toxicol Pathol*. 2010;38(3):346-58. [Crossref] [PubMed]
18. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(22):2301-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(2):127-32. [Crossref] [PubMed]
20. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993;268(14):10425-32. [PubMed]
21. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45(1):17-23. [Crossref] [PubMed]
22. Yuen PS, Jo SK, Holly MK, Hu X, Star RA. Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. *Physiol Genomics*. 2006;25(3):375-86. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Segev G, Palm C, LeRoy B, Cowgill LD, Westropp JL. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. *J Vet Intern Med*. 2013;27(6):1362-7. [Crossref] [PubMed]
24. Nability MB, Lees GE, Cianciolo R, Boggess MM, Steiner JM, Suchodolski JS. Urinary biomarkers of renal disease in dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med*. 2012;26(2):282-93. [Crossref] [PubMed]
25. Kai K, Yamaguchi T, Yoshimatsu Y, Kinoshita J, Teranishi M, Takasaki W. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a sensitive urinary biomarker of acute kidney injury in dogs receiving gentamicin. *J Toxicol Sci*. 2013;38(2):269-77. [Crossref] [PubMed]
26. Hsu WL, Lin YS, Hu YY, Wong ML, Lin FY, Lee YJ. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with naturally occurring renal diseases. *J Vet Intern Med*. 2014;28(2):437-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Lee YJ, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Vet Res*. 2013;8:248. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Yildiz R, Corum O, Atik O, Durna Corum D, Altan F, Ok M, et al. Changes in novel gastrointestinal and renal injury markers in the blood plasma of sheep following increasing intravenous doses of tolafenamic acid. *Acta Vet Hung*. 2019;67(1):87-97. [Crossref] [PubMed]
29. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(2):F517-29. [Crossref] [PubMed]
30. Bland SK, Côté O, Clark ME, DeLay J, Bienzle D. Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. *J Vet Intern Med*. 2014;28(5):1454-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Nability MB. Traditional renal biomarkers and new approaches to diagnostics. *Toxicol Pathol*. 2018;46(8):999-1001. [Crossref] [PubMed]
32. Relford R, Robertson J, Clements C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2016;46(6):941-60. [Crossref] [PubMed]
33. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58(7):585-92. [Crossref] [PubMed]
34. Dhamidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221-6. [Crossref] [PubMed]
35. Garcia-Martínez JD, Martínez-Subiela S, Tvarijonavičiute A, Caldin M, Ceron JJ. Urinary ferritin and cystatin C concentrations at different stages of kidney disease in leishmaniotic dogs. *Res Vet Sci*. 2015;99:204-7. [Crossref] [PubMed]
36. Miyagawa Y, Takemura N, Hirose H. Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Med Sci*. 2009;71(9):1169-76. [Crossref] [PubMed]
37. Kovarikova S. Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. *Veterinari Medicina*. 2015;60(11):589-602. [Crossref]
38. Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1 deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest*. 2001;107(9):1145-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]

39. Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(4):880-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3046-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Leslie JA, Meldrum KK. The role of interleukin-18 in renal injury. *J Surg Res.* 2008;145(1):170-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Forterre S, Raila J, Schweigert FJ. Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. *J Vet Diagn Invest.* 2014;16(4):271-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Smets PM, Meyer E, Maddens B, Duchateau L, Daminet S. Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):65-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. van Hoek I, Daminet S, Notebaert S, Janssens I, Meyer E. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *J Immunol Methods.* 2008;329(1-2):208-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Jones SE, Jomary C. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34(5):427-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Dieterle F, Perentes E, Cordier A, Roth DR, Verdes P, Grenet O, et al. Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):463-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Zhou X, Ma B, Lin Z, Qu Z, Huo Y, Wang J, et al. Evaluation of the usefulness of novel biomarkers for drug-induced acute kidney injury in beagle dogs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;280(1):30-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Miyazaki M, Kamiie K, Soeta S, Taira H, Yamashita T. Molecular cloning and characterization of a novel carboxylesterase-like protein that is physiologically present at high concentrations in the urine of domestic cats (*Felis catus*). *Biochem J.* 2003;370(Pt 1):101-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Miyazaki M, Soeta S, Yamagishi N, Taira H, Suzuki A, Yamashita T. Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Res Vet Sci.* 2007;82(1):76-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Furuhashi N, Shiba K, Naro N. N acetyl β D-glucosaminidase. *Nippon Rinsho.* 1995;53(5):1267-76.
51. Price RG. Measurement of N-acetyl beta-glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992;30(10):693-705. [[PubMed](#)]
52. Bishop SA, Lucke VM, Stokes CR, Gruffydd-Jones TJ. Plasma and urine biochemical changes in cats with experimental immune complex glomerulonephritis. *J Comp Pathol.* 1991;104(1):65-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Newman SJ, Confer AW, Paneiera RJ. Urinary system. In: McGavin MD, Zachary JF, eds. *Pathologic Basis of Veterinary Disease.* 4th ed. St Louis: Elsevier Mosby; 2006. p.613-91.
54. Murgier P, Jakins A, Bexfield N, Archer J. Comparison of semiquantitative test strips, urine protein electrophoresis, and immunoturbidimetric assay for measuring microalbuminuria in dogs. *Vet Clin Pathol.* 2009;38(4): 485-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Erdoğan MB, Demirpençe Ö, Yıldırım M. [Early markers used in the diagnosis of acute renal failure after cardiovascular surgery]. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2016(1):14-19.