

Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları

Serkan İrfan KÖSE¹ Mehmet MADEN²

¹ Konya Büyükşehir Belediyesi, Geçici Hayvan Bakımevi, KONYA

² Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

Özet

Üzerine milyon dolarlık yatırımlar yapılan biyomarker araştırmaları, günümüzde birçok alan için giderek daha ilgi çekici hale gelmeye başlamıştır. Beşeri ve veteriner hekimlik alanındaki teknolojik gelişmeler sayesinde kan, idrar, salya gibi vücut sıvılarından önemli sayıda biyomarker tanımlanmıştır. Keşfedilen yeni biyomarkerlar hastalık ve sağlık durumundaki değişikliklerin izlenmesinde, biyoizleme çalışmalarında, risk değerlendirmelerinde, klinik tanıda, hastalık teşhisi ve prognozda, ilaç endüstrisinde ve daha birçok alanda kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte de biyomarkere olan ilgi artmakta ve bu yöndeki çalışmalar günden güne hız kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biomarker, Hastalık Teşhisi, Klinik Kullanım, Prognoz

Biomarkers and Clinical Usages

Abstract

Biomarker researches costing million dollars begin to be increasingly interesting for various field in these days. Various biomarkers have been identified in specimens such as blood, urine, saliva thanks to development in field of veterinary and medicine technology. Novel biomarkers put account in monitoring of physiological and pathological changing, biological monitoring studies, risk evaluating, clinical diagnosis, prognosis, drug industries and much more fields. Also interest in biomarkers in veterinary medicine increases and researches in this field gain velocity day after day.

Key words: Biomarker, Clinical Usage, Diagnosis, Prognosis

Giriş

Biyomarker araştırmaları, günümüzde birçok alan için giderek daha ilgi çekici hale gelmeye başlamıştır. Biyomarkerlar hastalık ve sağlık durumundaki değişiklikleri gösterebilen, patolojik durumların ortaya konulmasını sağlayan biyolojik sürecin göstergeleridir (1-8, 52). Biyomarker terimi, ilk kez 1989 yılında US National Academy of Sciences Report 'da kullanılmıştır. Biyomarker kavramı, WHO (World Health Office, Dünya Sağlık Örgütü), AGIT (Avrupa Güvenlik ve İşbirliği Teşkilatı) gibi önemli kuruluşlar tarafından da kabul edilmektedir (1,9). Biyomarker, Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute; NCI) tarafından kan, vücut sıvıları veya dokularda bulunan, normal/anormal bir durum veya hastalığın göstergesi olan biyolojik bir molekül olarak tanımlanmaktadır (6,10,52).

Tıp ve veteriner hekimliği alanındaki araştırmalar, özellikle insan ve hayvan hastalıklarının tanımlanmasında biyomarkerların önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur (3,6). Hayvan hastalıklarının tanımlanmasında biyomarkerların anahtar role sahip olduğu, ancak bazı biyomarkerların teşhis etkinliğinin düşük veya patognomik olmayabileceği değerlendirilmektedir (3). Biyomarker bir hastalığın teşhisinde önemli bilgiler verirken, hastalığın seyrini göstermede etkisiz kalabilir. Örneğin prostat kanserinde kullanılan Prostat Spesifik Antijen (PSA) teşhis için önemli bir parametredir, fakat hastalığın takibi için uygun bir marker değildir. Benzer şekilde ovaryum karsinomlarında kullanılan karsinoembriyonik antijen, teşhis için önemli bir gösterge olmamakla birlikte hastalığın takibinde iyi bir biyomarkerdir (2). İdeal biyomarkerın sahip olması gereken özellikler Tablo 1 'de

verilmiştir. **Tablo 1.** İdeal bir biyomarkerın özellikleri (1,2,3,8,11,12,52).

Tablo-1: İdeal Biyomarkerın Özellikleri

- Ait olduğu sistemin dışındaki bozukluklardan etkilenmemeli.
- Analizi pahalı donanımlar gerektirmemeli.
- Biyomarkerın sonuçları kolaylıkla yorumlanabilmeli.
- Genel popülasyonda miktarı yaygın bir varyasyon göstermemeli.
- Hastalığın durumu için kesin, hassas ve spesifik olmalı.
- Ölçümü pratik ve kolay, düzeyleri hastalığın evreleri ile uyumlu olmalı.
- Vücut doku ve sıvılarından uygun, güvenilir miktarda temin edilmeli.

BİYOMARKERLARIN KAYNAĞI VE SINIFLANDIRILMASI

Biyomarkerların Kaynakları

Kimyasal bileşiğin kendisi (ana bileşik), metaboliti veya metabolitleri, ara ürünler, proteinler, eksozomlar (13) ve enzimler biyomarker olarak kullanılmaktadır (1,11,14,15,52).

Biyomarkerların Sınıflandırılması

Hücresele düzeyde biyolojik sistemlerdeki çeşitli değişiklikler olarak da tanımlanabilen biyomarkerlar esas olarak üç önemli gruba ayrılırlar (9,16,17):

- a. Maruziyetin biyomarkerları (biomarkers of exposure)
- b. Etkinin biyomarkerları (biomarkers of effect)
- c. Duyarlılığın/yatkınlığın biyomarkerları (biomarkers of susceptibility)

a. Maruziyetin Biyomarkerları

Maruziyetin biyomarkerları kimyasal maddenin, metabolitlerinin ya da biyolojik molekülle etkileşim sonucu oluşan reaksiyon ürünlerinin vücut sıvılarında veya dokularında ölçülmesi esasına dayanır. Nefrotoksik ilaçların (Gentamisin, Sisplatin gibi) (18,19) neden olduğu hasarı gösteren, reaksiyon ürünlerinin kan yada idrarda tespit edilmesi (Transforming Growth Factor-TGF- β 1, Kidney Injury Molecule-1/KIM-1 gibi), maruziyet biyomarkerına örnek olarak gösterilebilir (9,19,20).

b. Etkinin Biyomarkerları

Etkinin biyomarkerları doğrudan hasarın tanımlanmasında ve olası risklerin

değerlendirilmesinde, doz-yanıt ilişkilerinin belirlenmesi vb. durumlar için kullanılabilir (9,16,17). Etkinin biyomarkerları hematolojik, nefrotoksiste, tümör, hepatotoksiste, immunotoksiste, pulmoner toksiste, üreme sistemi ve gelişim üzerindeki toksik etkilerin ve nörotoksistenin biyomarkerları olmak üzere 8 alt bölümde incelenmektedir:

1. Hematolojik Biyomarkerlar

Hem sentez yolundaki enzimlerin inhibisyonu (ferroşelataz, levülinat dehidrataz gibi), kurşun maruziyetine karşı etkinin biyomarkerları olarak kullanılmaktadır. Lökosit, eritrosit ve trombosit düzeyleri sitotoksik ilaçlarla tedavi edilen hastaların ve benzer maruziyetine uğramış işçilerin izlenmesinde kullanılmaktadır. Plazma demirinin yarılanma ömrü, eritrositlerin demir bağlama yeteneği, demir transport hızı veya eritrosit demir döngüsünün hızı gibi kinetik ölçümler myelotoksistenin biyomarkerları olarak kullanılmaktadır (9).

2. Nefrotoksiste Biyomarkerları

Böbrek kompleks ve dinamik bir yapı olup, vücudun ana çıkış kapısıdır. Suda çözünen tüm maddeler veya metabolitler böbrek yoluyla atılır. Böbrek hasarlarının biyomarkerları olarak farklı göstergeler (örneğin serum BUN ve Kreatinin, idrar proteinleri, idrar enzimleri gibi) biyomarker olarak test edilmiştir ve kullanılmaktadır (9,18,21,52). Bunlar; fonksiyonel markerlar (kreatinin, β 2-globulin, cystatin-C), idrardaki düşük ve yüksek molekül ağırlıklı proteinler (albumin, transferrin, retinol bağlayıcı globulin, romatoid faktör, immunglobulin G), sitotoksiste markerları (BB50, BBA, HF5 gibi tübüler antijenler), idrardaki enzimler (N-glukozaminidaz, β -

galaktozidaz) ve biyokimyasal markerlar (6-keto PGF₂ α , PGE₂ ve TXB₂ gibi eikozanoidler), fibronektin, kalikrein, idrardaki sialik asit ve glikozaminoglikanlar, ayrıca β -Liyaz enzimi, P-amino hippurik asit (PAH), Tetra etilamonyum (TEA), PAH/TEA oranı, β 2-mikroglobulin ve prostaglandin sentetaz düzeylerinin de böbrek biyomarkerları olarak kullanıldığı vurgulanmaktadır (9,22,23,52). Akut renal hasarın belirlenmesinde Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9)'un biyomarker olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (24).

3. Tümör Biyomarkerları

Tümör biyomarkerları, ilgili tümör veya doku tarafından üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunoglobulin, veya protein yapısında maddelerdir. İdeal bir tümör markerinin yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olması, tümör henüz küçük iken veya asemptomatik hastalarda tümörün erken tanısına ve tedavi uygulamalarının başlatılmasına olanak sağlaması gerektiği ifade edilmektedir (25). Tümör biyomarkerları, tümörün tanısında ve tedavisinin izlenmesinde de kullanılan serolojik markerlardır. Tümör hacmi ve aktivitesi hakkında da bilgi verdiği belirtilmektedir (7,9,10,26). Bence-Jones proteininin laboratuvarında tanımlanan ilk tümör markeri olduğu ifade edilmektedir (9,26). Evcil hayvanların insanlar gibi çevresel karsinojenlere maruz kaldığı ve insan kanserlerindeki genetik değişikliklerin, benzer şekilde hayvanlardaki bazı tümörlerde de görüldüğü bildirilmektedir (6). Neopterin, osteopontin, nükleer matriks proteinleri (NMP), kanser antijenleri (CA), onkofetal proteinler, enzimler, hormonlar, büyüme faktörleri/onkoproteinler vb. tümör markerları olarak kullanılan bazı biyomarkerlardır (6,9,27,28,29).

4. Hepatotoksisite Biyomarkerları

Karaciğer vücudun en önemli detoksifikasyon merkezi ve aynı zamanda toksik saldırılara açık bir organdır. Çeşitli kimyasal bileşiklerin karaciğer üzerine olan etkileri geleneksel olarak serumdaki aminotransferaz aktivitesinin (çoğunlukla aspartat veya alanin aminotransferaz) ölçülmesiyle belirlenmektedir. Karaciğerdeki olası hasarı tespit etmek amacıyla pek çok değişik enzim incelenmiştir. Bunların arasında 5-nükleotidaz, alkol dehidrogenaz, laktat dehidrogenaz, izositrat dehidrogenaz, lösin aminopeptidaz, glutatyon S-transferaz, ornitin karbamil transferaz gibi enzimler vardır. Alkalen fosfataz ve γ -glutamil transpeptidaz

gibi enzimlerin serum aktiviteleri, özellikle safra atılmasıyla bağlantılı karaciğer hasarlarının biyomarkerları olarak kullanılabilir (9). Bu enzimlerin yanında, kollegenler (tip IV kollegen, prokollegen I C peptit (PICP) gibi), glikoprotein ve polisakaritler (hyaluronik asit, laminin gibi), kollegenazlar ve inhibitörleri (matriks metalloproteinazlar-MMP, matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri-TIMP gibi), sitokinler (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1 gibi) gibi parametrelerin karaciğerdeki hasarın (hepatik fibrozis vb.) belirlenmesinde biyomarker olarak kullanılabilenleri vurgulanmaktadır (28,29). Yapılan bir çalışmada hepatik fibrosisli köpeklerdeki TGF- β 1 düzeylerinin incelendiği ve ileri fibrosisle alakalı olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedirler (29).

5. İmmunotoksisite Biyomarkerları

İmmun sistem, organizmayı enfeksiyon yapıcı mikroorganizmalara ve bazı neoplazmaların oluşumlarına karşı korumaktadır. Genetik faktörler, beslenme, stres, yaşam standartları ve sağlık durumu gibi faktörler immün sistem üzerinde etkilidir. İmmün sistem, kimyasal hasara karşı diğer vücut sistemlerine göre daha duyarlıdır (9). Humoral bağışıklığın komponentleri (immunglobulin, komplement bileşikler gibi) ve hücreli bağışıklık (kemokinler, lökosit adezyon molekülleri, proinflatuar sitokinler gibi) elemanları biyomarker olarak kullanılmaktadır (8,30). Ayrıca farklı lenfosit alt-popülasyonlarının (baskılayıcı ve yardımcı T-hücreleri) düzeylerindeki değişimler, immün sistemdeki baskılanmanın biyomarkerları olarak kullanılmaktadır (9,31). İdrarla atılan immunglobulinlerin, immün-kökenli böbrek hastalıklarının gelişiminin belirlenmesinde yardımcı olabileceği değerlendirilmektedir. Bu amaçla idrardaki Ig-A seviyesinin, Ig-A nefropatide böbreklerdeki hasarın ciddiyetini gösteren bir indikatör olabileceği, yine Ig-M'nin moleküler ağırlığının büyük olması ve glomerular filtrasyondan geçememesine bağlı olarak böbrek hasarını erken belirleyebilen marker olarak kullanılabilenliği ifade edilmektedir (8).

6. Pulmoner Toksisite Biyomarkerları

Bu amaçla kullanılan biyomarkerler, genellikle hücreler ya da biyokimyasal süreçler üzerindeki etkilerden çok pulmoner fonksiyon üzerindeki temel değişimlerin (ekspirasyon hacmi gibi) ölçülmesine dayanmaktadır. Günümüzde Bronko-Alveoler Lavaj Sıvısı (BALF), akciğer hasarını saptamak, akciğer hastalıklarının ilerleyişini takip etmek ve ilaç tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla

kullanılmaktadır. Akciğer hasarının biyomarkerları olarak hücrel ögelerin kullanılması daha çok BALF'ta yapılan analizlere dayanmaktadır (9,32,33,34). Bronko-alveoler bölgede oluşan inflamatuvar yanıtlar için en hassas biyomarkerler BALF 'taki nötrofil sayısıdır (9). Akciğer kanserinde tanı amacı ile Karsinoembriyonik antijen (CEA), Nöron Spesifik Enolaz (NSE), CYFRA 21-1, kalsitonin, ferritin, siyalik asit, kreatin kinaz, proteinkinaz C, Karbohidrat Antijen 19-9 (CA19-9), dokupolipeptid antijeni (TPA), ACTH, ADH, bombesin v.b. biyomarker olarak araştırıldığını, ancak bir belirteçte olması gereken organ spesiflik (akciğer), yalancı negatiflik oranının düşük olması, yüksek spesiflik gibi nitelikler saptanamadığından tanı ve tarama amaçlı kullanımlarının uygun bulunmadığını vurgulamaktadır (34).

7. Üreme ve Gelişim Üzerindeki Etkilerin Biyomarkerları

Üreme sistemindeki yan etkilerle (erkek ve kadınlardaki toksik etkiler) ilgili markerlar beşeri hekimlikte kullanılmaktadır. Bunlar embriyonik, fetal, perinatal veya neonatal gelişimle bağlantılı olabilir. Erkek üreme sistemi için sayılabilecek biyomarkerlar arasında testiküler fonksiyonlarda bozukluklar, sperm sayısı ve sitogenetik parametreler gibi karakteristikler bulunmaktadır. İdrardaki insan koryonik gonadotropini, gebelikte düşük riski için kullanılan bir biyomarkerdir (9). Yapılan bir çalışmada idrar relaksin konsantrasyonu ölçümünün hem evcil kedilerde hem de leoparlarda gebelik teşhisi için hassas ve spesifik bir metot olduğu bildirilmektedir (35).

8. Nörotoksisitenin Biyomarkerları

Nörotoksisitenin biyomarkerları, kimyasal maddelerin sinir sistemi üzerindeki hücrel veya moleküler düzeydeki etkilerinin oluşturduğu nörofizyolojik değişimler veya davranış değişikliklerine kadar pek çok durumun göstergesi olarak kullanılmaktadır (9,17). Nörotoksik etkilerin altında yatan biyokimyasal ve moleküler olaylar, toksik uyarıların etki mekanizmaları hakkında ipuçları verebilir ve nörotoksisitenin erken teşhisinde marker olabilir (17,36). Plazma ve eritrositlerdeki asetilkolin esterazın inhibisyonu, organizmanın organik fosforlu bileşiklere ya da diğer kolinesteraz inhibitörlerine maruz kaldığına işaret etmektedir. Eritrositlerdeki asetilkolin esteraz beyindekine benzediğinden nörotoksisitenin bir biyomarkeri olarak kabul edilebilir (9,17). C-fos gibi proto-onkogenler ve heat shock protein (hsp)70 gibi stres proteinleri beyindeki hasarı gösterebilen markerlar olarak değerlendirilebilir. Bu markerların (özellikle

hsp70 protein) ölmüş/ölen nöronları göstermemesine rağmen nörotoksik uyarımı takiben nöroanatomik bölgedeki akut hücrel faaliyeti "nöronal stresi" gösteren iyi markerlar olduğu ifade edilmektedir (36).

c. Yatkınlık Biyomarkerları

Bu tip biyomarkerlar, kalıtsal ya da çevresel etkiler sonucu gelişen ve özel bir ksenobiyotiğe ya da benzer özellikler taşıyan bir ksenobiyotik grubuna karşı hassasiyeti yansıtan göstergelerdir. Taurinin idrardaki düzeyleri karaciğer taurin konsantrasyonunu yansıtmaktadır. Taurinin karaciğer koruyucu özellik gösterdiği ve düşük karaciğer taurin düzeylerine sahip bireylerin karaciğer hasarına daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (9). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) bütün hücrelerde bulunan sitoplazmik bir enzimdir. Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'lar yağ asiti, kolesterol, steroid, amino asitlerin, nükleik asitlerin, nükleotit yapılı koenzimlerin sentezinde ve methemoglobinin eritrositle redüklenmesinde işlev yapmaktadır (37). Akdeniz ülkelerinde ve zencilerde sık rastlanan G6PD enziminin eksikliği, ülkemizde de sık rastlanan kalıtsal bir bozukluktur ve oksijen bağlama ve taşıma işlevini yerine getiren alyuvarlarda hücre içi antioksidan tamir sisteminde değişik düzeylerde aksamlara neden olur. Bazı ilaçların (Aspirin, Doxorubicin, Methylene Blue, Sulfamethoxazole gibi) ve yiyeceklerin (baklagiller, soya gibi) vücuda alımı sonrasında açığa çıkan, oksitleyici moleküllerin hemoglobin ve membran proteinleri üzerinde yapacağı zararlı değişikliklere engel olunamaz. Sonuçta G6PD eksikliği olan kişilerde alyuvarlar hemolize son derece duyarlı hale gelir ve değişik düzeylerde hemolitik anemi oluşabilir. Anemi, hemoglobinemi, hemoglobüri, sırt ağrısı, sarılık ve retikülositoz gelişir (38).

BIOMARKIRLARIN KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Risk Değerlendirmeleri

Biyozleme çalışmaları tarzında yapılan çalışmalarda periyodik ölçümler yapılarak, kimyasal maruziyetlerin ve terapötik ajanların klinik değerlendirmeleri yapılabilmektedir (39). Ancak bu çalışmalarda, her organ için hasarın, toksisitenin veya patolojik değişimin göstergeleri olabilecek karakteristik parametrelerin tanımlanması ve biyomarkerlarla ilgili ölçüm yöntemlerinin spesifliği ve duyarlılığının da dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir (9). Yapılan bir çalışmada, pestisitlerin çevresel kullanımına bağlı

muhtemel toksisitenin araştırılmasında GST (Glutathione S-transferase) enziminin yüzdesindeki değişimlerin biyomarker olarak kullanılabilceği vurgulanmaktadır (39). Başka bir çalışmada ise zoonoz karakterli Bovine Spongiform Ensefalopati (BSE) hastalığının tanısı ile ilgili çalışılmış olup hasta sığırların idrar protein profilindeki değişimlerin incelenerek, teşhis için uygun bir biyomarkerin belirlenebileceği bildirilmektedir (40). İneklere doğumdan sonra gelişen hipokalseminin erken teşhisine yönelik yapılan çalışmada, idrar pH'sı ile serum Ca ve IP (iyonize fosfor) arasında belirgin negatif bir ilişki olduğu ve doğumu takiben 48 saat içinde idrar pH ölçümlerinin hipokalsemi riskini değerlendirmede kullanılabilceği ifade edilmektedir (41).

Klinik Tanılar

Biyomarkerlar klinik değerlendirmelerde oldukça geniş bir uygulama alanı bulmaktadır (2,9). Biyomarker teknolojisindeki gelişmeler, klinik pratikte tanı konması ve tedavinin yönlendirilmesi gibi konular üzerinde son derece etkili olmaktadır (2,27).

Klinik çalışmalara bazı örnekler verecek olursak; kardiyak bozukluklarla alakalı beşeri ve veteriner hekimlikte, serum kreatin kinaz MB mass (CK-MB), laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat amino transferaz (AST) analizleri kalp kası hasarlarının teşhisinde kullanılmaktadır (42,43,44,45). CK enzimi çizgili kaslarda çok yüksek miktarda bulunur. Serumda aktivitesinin artışı iskelet veya kalp kasının hasarına işaret eder (44,45). Fakat CK-MB ve LDH'ın kısa yarılanma zamanı ile AST'ın sadece kalbe özgü olmaması gibi dezavantajları nedeniyle kardiyak troponin (cTn)'ler son yıllarda özellikle küçük hayvan hekimliğinde önemli birer teşhis aracı haline gelmiştir (43). Doksan adet sağlıklı Van kedisinde yapılan bir çalışmada, cTn düzeylerine göre Van kedilerinde herhangi bir problemin olmadığı belirlenmiş ve tamamen sağlıklı olan bu kedilerdeki Tn düzeylerinin doğruluğunun kuvvetlendirildiği bildirilmiştir (45). Dilate kardiyomyopati köpeklerde yapılan bir çalışmada (44), kardiyak troponinlerin, özellikle cTnI'nın hayvanlarda önemli bir kardiyak belirleyici olmaya aday olduğu bildirilmektedir (46,47). Beyaz kas hastalığı olan kuzularda yapılan bir çalışmada, kalp kası hasarını gösteren enzimlerdeki yükselmelere paralel olarak cTn-I ve cTn-T sonuçlarının pozitif olması, troponin markerlarının kuzuların kalp kası hasarı için özgün birer teşhis aracı olduğunu ve veteriner sahada cTn (cTn-T ve cTn-I) analizlerinin

küçük ruminantlar için de gelişecek kalp kası hasarlarının tanısında duyarlı ve özgün bir gösterge olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (43).

Sığırlarda yapılan bir çalışmada, sığırların ürotelyal karsinomalarının teşhisinde Uroplakin IIIb (UP IIIb)'nin yüksek duyarlılığa sahip immuno-kimyasal bir marker olduğu gösterilmiştir (48). Kronik renal yetmezliği (KRY) olan kedilerde yapılan bir çalışmada ise üriner TGF- β 1 düzeyinin yüksek olduğu ve kedilerde KRY için klinik bir marker olabileceği vurgulanmaktadır (20). Biyomarkerların, sepsisin varlığının ve ciddiyetinin belirlenmesinde de kullanıldığı bildirilmektedir (49). İnterlökinler, high mobility group-box 1 protein (HMGB-1), osteopontin, tümör nekrozis faktör (TNF) vb gibi 178 farklı biyomarkerin (C-reactive protein (CRP), IL-8, TNF, IL-2 receptor, Antitrombin, Fibrin gibi) bu amaçla değerlendirildiği ancak hiçbirinin yeterli sensitiviteye ve spesifiteye sahip olmadığı bildirilmektedir (49). Evcil hayvanlardaki obesitenin; yaşam kalitesinin düşmesi, diabetes mellitus, neoplazi, ortopedik ve respiratorik hastalıklar gibi birçok bozukluğa zemin hazırladığı belirtilmektedir (50). Obesite olgularında adipokinlerin biyomarker olarak değerlendirilebileceği ifade edilmektedir (6,50).

Biyozleme Çalışmaları

Biyolojik izleme ve değerlendirme, kimyasal ve metabolitlerini, dokularda, vücut sıvılarında, dışkı ve idrarda, solunum havasında oluşan olumlu ya da olumsuz tüm biyolojik cevapların değerlendirilmesiyle yapılmaktadır. Biyolojik izlemenin (monitoring) amacı etkileşimin biyolojik belirteçlerinin bulunmasıdır, bunu yaparken dış etmenlerin vücutta bulunması, ksenobiyotik etmenle endojen etmen arasında karşılıklı etkileşim ürünü bir maddenin gösterilmesi ya da vücutta etkileşimle ilgili diğer olguların saptanması biçiminde yapıldığı vurgulanmaktadır (51). Biyolojik izleme bakımından üriner sistem enfeksiyonu olan non-azotemik köpeklerde, üriner Neutrophil gelatinase-associated lipokalin (uNGAL) düzeyinin yükseldiği de bildirilmektedir (53,54). Ayrıca köpeklerde doğal olarak gelişen akut böbrek hasarı (AKI) olgularında, uNGAL'in hassas ve spesifik bir marker olabileceği ve AKI riski olabilen hastalarda biyozlemede kullanılabilceği belirtilmektedir (54).

Biyomarkerlar, bir popülasyondaki bireylerin özel bir maddeye maruziyetinin (organik

çözücülerin solunumuyla alınması, böbreklerdeki kadmiyum miktarları, kemiklerdeki kurşun düzeyi, yağ dokusunda depolanan klorlu hidrokarbonlar vb.) belirlenmesinde kullanılabilir. Bu amaçla yapılan miktar tayinleri, doz-yanıt ilişkilerinin daha hızlı bir şekilde saptanmasını sağlamaktadır. Görüntüleme ve izleme yöntemlerinde birey ya da popülasyon düzeyinde çeşitli biyomarkere kadar yararlanılabilmektedir (27). Risk taşıyan gruplar, maruziyet ya da etki biyomarkerlarının normal düzeyleri üzerinden yapılan karşılaştırmalarla tanımlanabilmektedir. Yapılan bu karşılaştırmalarda karşılaşılan bireysel farklılıklar istatistiksel olarak incelenmektedir. Bazı toplumsal ve mesleki sağlık kontrol programlarında biyomarkerlar kullanılmaktadır. Her ne kadar “biyolojik görüntüleme veya izleme” terimleri olarak geçse de bu terimlerin kullanılması üzerinde bir görüş

birliği bulunmamaktadır. Hastalık gelişiminin izlenmesinde biyomarkerların ölçülmesi yüksek maliyetli bir tekniktir. Ancak biyomarkerların kontrol amaçlı kullanımlarını maliyetlerinden çok etik ve sosyal sorunlar engellemektedir. Bazı spesifik kimyasallara ya da metabolitlere karşı kalıtsal ya da kazanılmış duyarlılığın göstergeleri olarak biyomarkerların kullanılması çeşitli hastalıklara karşı yatkınlığı olan bireylerin saptanması ve bu bireylerin korunmasında önem taşımaktadır. Kalıtsal yatkınlık için verilebilecek klasik örnek yeni doğanlardaki fenilketonüridir. Kazanılmış duyarlılığa ise çeşitli gaz ve tozların (toluen diizosiyanat, trimellitik asit anhidridi ve pamuk tozu gibi) solunması sonucu gelişen hipersensitivite reaksiyonları örnek olarak verilebilir(9). **Tablo 2.** Biyomarkerların başlıca kullanım alanları (8,9,11,27,52).

Tablo- 2: Biyomarkerların Başlıca Kullanım Alanları

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Eksternal ve internal doz arasındaki ilişkinin saptanması. ➤ Etki kaynağının belirlenmesi. ➤ Halk sağlığı çalışmaları. ➤ Kimyasal maddelerin organizmadaki etkilerinin belirlenmesi. ➤ Kimyasal maruziyetlerin saptanması. ➤ Kimyasal ve biyolojik maddelere karşı bireysel/popülasyon duyarlılık düzeylerinin belirlenmesi. ➤ Klinikte tedavi etkinliğinin izlenmesi. ➤ Neden-sonuç ve doz-yanıt ilişkilerinin tanımlanması. ➤ Risk gruplarının değerlendirilmesi. ➤ Teşhis, tedavinin yönlendirilmesi ve prognostik değerlendirmeler.
--

Sonuç olarak; biyomarkerların kullanılmasındaki temel hedefler Tablo 2’de gösterilmektedir.

Kaynaklar

1. Hewitt SM, Dear J, Star RA. (2004). Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 15: 1677–1689.
2. Aronson JK. (2005). Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol.* 59: 491-494.
3. Moore RE, Kirwan J, Doherty MK, Whitfield PD. (2007). Biomarker discovery in animal health and disease: The application of post-genomic technologies. *Biomark Insights.* 2: 185–196.
4. Coca SG, Parikh RC. (2008). Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3: 481-490.
5. Özen Karataylı SC, Bozdayı AM. (2008). Proteomiks ve gastroenteroloji. *Güncel Gastroenterol Derg.* 12(2): 72-76.

6. Mobasher A, Cassidy JP. (2010). Biomarkers in veterinary medicine: Towards targeted, individualised therapies for companion animals. *Vet J.* 185: 1–3.
7. Pang LY, Argyle D. (2010). Cancer stem cells and telomerase as potential biomarkers in veterinary oncology. *Vet J.* 185: 15–22.
8. Tesch GH. (2010). Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology.* 15 (6): 609-616.
9. Akay C. (2004). Biomarkörlerin toksikolojide kullanımı. *Gülhane Tıp Derg.* 46 (1): 73 – 83.
10. Henry CJ. (2010). Biomarkers in veterinary cancer screening: Applications, limitations and expectations. *Vet J.* 185: 10–14.
11. Özen H, Akdaş A, Remzi D. (1986). Mesane tümörlerinde tümör belirleyiciler. *Türkiye Klinikleri J Med Res.* 4 (1): 152-155.
12. Mutlu N, Türkeri L, Emerk K. (2002). Mesane kanseri tanı ve izleminde yeni bir tümör belirteci “Mesane Kanseri Fibronektin” (BTF)’in analitik ve klinik değerlendirilmesi. *Turkish J Urology.* 28(4): 390-397.
13. Knepper M. (2008). Urinary exosomes and biomarker discovery, Proceeding of the ACVP/ASVCP concurrent annual meetings, Nov 15-19, San Antonio, Texas.
14. Timbrell JA, Draper R, Waterfield CJ. (1994). Biomarkers in toxicology-new uses for some old molecules. *Toxicol Ecotoxicol News.* 1: 1-12.
15. Thongboonkerd V. (2008). Biomarker discovery in glomerular diseases using urinary proteomics. *Proteomics Clin Appl.* 2: 1413–1421.
16. Timbrell JA. (1998). Biomarkers in toxicology. *Toxicology.* 129: 1-12.
17. Anetor SI, Anetor GO, Iyanda AA, Adeniyi FAA. (2008). Environmental chemicals and human neurotoxicity: Magnitude, prognosis and markers. *Afr J Biomed Res.* 11: 1 – 12.
18. Maden M, Aslan V. (1999). Deneysel gentamisin nefrotoksitesinde üriner enzim aktivitelerinin önemi. *Turk J Vet Anim Sci.* 23: 29-42.
19. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. (2004). Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 286: 552–563.
20. Arata S, Ohmi A, Mizukoshi F, et al. (2005). Urinary Transforming Growth Factor- β 1 in feline chronic renal failure. *J Vet Med Sci.* 67(12): 1253-1255.
21. Clemons FAS. (1998). Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. *Toxicol Pathol.* 26(1): 29-32.
22. Uslu S. (2005). Enzimüri ve mikroproteinürinin klinik önemi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 3(3): 125-141.
23. Barratt J, Topham P. (2007). Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *Can Med Assoc J.* 177(4): 361-8.
24. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. (2008). Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 73(7): 863–869.
25. Üstüner I, Kahraman K, Sönmezer M, Tezcan S. (2004). Over tümörlerinde tümör belirteçleri ve klinik önemleri. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm.* 57 (4): 239-248.
26. Ayyıldız MO, Kızılay E, Müftüoğlu E. (1999). Tümör markırları ve klinik kullanım alanları. *T Klin Tıp Bilimleri.* 19: 114-122.
27. Diamandis EP. (2004). How are we going to discover new cancer biomarkers? A proteomic approach for bladder cancer. *Clin Chem.* 50(5): 793-795.
28. Grigorescu M. (2006). Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 15 (2): 149-159.
29. Neumann S, Kaup FJ, Beardi B. (2008). Plasma concentration of transforming growth factor- β 1 and hepatic fibrosis in dogs. *Can J Vet Res.* 72: 428–431.
30. Descotes J, Nicolas B, Vial T. (1995). Assessment of immunotoxic effects in humans. *Clin Chem* 41(12): 1870-1873.
31. Fournier M, Cry D, Blakley B, Boermans H, Brousseau P. (2000). Phagocytosis as a biomarker of immunotoxicity in wildlife species exposed to environmental xenobiotics. *Amer Zool.* 4: 412–420.
32. Maden M, Birdane FM, Alkan F ve ark. (2000). Köpeklerde solunum yolu hastalıklarının klinik, sitolojik, bakteriyolojik ve radyografik analizi. *Vet Bil Derg.* 16(1): 43-50.
33. Maden M, Altunok V, Birdane FM, Aslan V, Nizamlıoğlu M. (2001). Specific enzyme activities in bronchoalveolar lavage fluid as an aid to diagnosis of tracheobronchitis and bronchopneumonia in dogs. *Res Vet Sci.* 71: 141-45.
34. Aydın G. (2007). Akciğer kanserlerinde tanı yöntemleri. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.* 58: 141-152.

35. De Haas van Dorsser FJ, Swanson WF, Lasano S, Steinetz BG. (2006). Development, validation, and application of a urinary relaxin radioimmunoassay for the diagnosis and monitoring of pregnancy in felids. *Biol Reprod.* 74: 1090-1095.
36. Rajdev S, Sharp FR. (2000). Stress proteins as molecular markers of neurotoxicity. *Toxicol Pathol.* 28(1): 105-112.
37. Beutler E. (1989). Glucose-6-phosphate dehydrogenase: New perspectives. *Blood.* 73: 1397-1401.
38. Yıldız ŞM, Arıyürek SY, Aksoy K. (2010). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz genindeki akdeniz mutasyonunun mikroarray tekniğiyle saptanması. *Tr Biokim Derg.* 35 (1): 63-66.
39. Otitoju O, Onwurah INE. (2007). Glutathione s-transferase (GST) activity as a biomarker in ecological risk assessment of pesticide contaminated environment. *Afr J Biotechnol.* 6 (12): 1455-1459.
40. Simon SLR, Lamoureux L, Plews M, et al. (2008). The identification of disease-induced biomarkers in the urine of BSE infected cattle. *Proteome Science.* 6: 23. <http://www.proteomesci.com/content/6/1/23>. Erişim tarihi: 17.06.2010.
41. Seifi HA, Mohri M, Zadeh JK. (2004). Use of pre-partum urine pH to predict the risk of milk fever in dairy cows. *Vet J.* 167: 281-285.
42. Narin F, Başarslan F, Akgün H ve ark. (2004). Hipoksi ile oluşturulan myokardiyal hasar üzerine melatoninin etkisi. *Erciyes Üniv Sağlık Bilim Derg.* 13(1): 64-72.
43. Sugen B, Güneş V. (2008). Beyaz kas hastalıklı kuzularda kalp kası hasarının teşhisinde kardiyak troponin kit analizleri ve serum enzim aktivitelerinin önemi. *Erciyes Üniv Sağlık Bilim Derg.* 17(3): 144-149.
44. Çakıroğlu D, Meral Y, Bakırel U, Kazancı D. (2009). Cardiac troponin levels in dogs with dilate cardiomyopathy. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 15 (1): 13-17.
45. Sönmez N, Ağaoğlu ZT. (2010). Van kedilerinde kardiyak troponin seviyelerinin araştırılması. *YYU Vet Fak Derg.* 21 (1): 21-25.
46. Fonfara S, Loureiro J, Swift S, et al. (2010). Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J.* 184: 334-339.
47. Ok M, Öztürk AS, Er C. (2010). Üç köpekte konjestif kalp yetmezliği. *Eurasian J Vet Sci.* 26(1): 57-62.
48. Roperto S, Ambrosio V, Borzacchiello G, et al. (2005). Bovine papillomavirus type-2 (BPV-2) infection and expression of uroplakin IIIb, a novel urothelial cell marker, in urinary bladder tumors of cows. *Vet Pathol.* 42: 812-818.
49. Pierrakos C, Vincent JL. (2010). Sepsis biomarkers: a review. *Vincent Critical Care.* 14: 15. <http://ccforum.com/content/14/1/R15>. Erişim tarihi: 17.06.2011
50. German AJ, Ryan VH, German AC, Wood IS, Trayhurn P. (2010). Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Vet J.* 185: 4-9.
51. Güler Ç, Vaizoğlu SA, Tekbaş ÖF. (2010). Çevre sağlığı açısından çevresel ve biyolojik izlemeler. http://www.thb.hacettepe.edu.tr/arsiv/1999/sayi_3-4/baslik7.pdf. Erişim tarihi:17.06.2010.
52. De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E. (2013). Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *J Vet Intern Med.* 27: 998-1010.
53. Daure E, Belanger MC, Beauchamp G, Lapointe C. (2013). elevation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in non-azotemic dogs with urinary tract infection. *Res Vet Sci.* 95: 1181-1185.
54. Segev G, Palm C, LeRoy B, Cowgill LD, Westropp JL. (2013). Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. *J Vet Intern Med.* 27: 1362-1367.

Yazışma Adresi:

Dr. Serkan İRFAN

Konya Büyükşehir Belediyesi, Geçici

Hayvan Bakımevi, KONYA