

Böbrek Biyobelirteçleri

Renal Biomarkers

Hüseyin KOÇAN*, Şiir YILDIRIM**, Enver ÖZDEMİR*

*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Androloji Laboratuvarı

ÖZ

Renal hasar morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Erken teşhiste yalnızca serum kreatinin (SCr) düzeyi yeterli olmamaktadır. Bu nedenle son yıllarda yeni biyobelirteçler tanımlanmıştır. Bu derlemenin amacı klinik hastalıkların tanısında yardımcı böbrek fonksiyon testlerini, mevcut ve yeni belirteçleri analiz etmektir.

Anahtar kelimeler: renal hasar, biyobelirteç

ABSTRACT

Renal damage is closely related to morbidity and mortality. Measurement of the level of serum creatinine (SCr) is not sufficient in early diagnosis. Therefore, new biomarkers have been identified in recent years. The purpose of this review is to analyze renal function tests which aid in the diagnosis of clinical disease and currently available and new markers.

Keywords: renal injury, biomarkers

GİRİŞ

Biyolojik belirteçler objektif terapötik müdahale için normal biyolojik veya patolojik süreçlerin veya farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak ölçülür ve değerlendirilir. Günümüzde yaygın olarak glomerüller süzme oranını (GFR) ölçmek için kullanılan serum kreatinin, böbrek fonksiyonlarını gösteren gecikmeli bir belirteçtir. Bu nedenle yeni belirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Biz de burada, son zamanlarda renal patolojiler için tanımlanan biyolojik belirteçleri derlemeyi amaçladık (Tablo 1).

Üre: Karaciğerde protein ve amino asit katabolizması tarafından üretilen intrasellüler ve ekstrasellüler alanda dağılabilen azotlu son üründür. Böbreklerden filtre edilip kısmen absorbe edilir ⁽¹⁾. Artan kan üre azotu (BUN), böbrek hastalığı ya da yetmezliği, böbrek taşı, konjestif kalp yetmezliği, dehidratasyon, ateş, şok, post renal anüri ve sindirim sistemi kanamalarında görülür. Yüksek BUN seviyeleri bazen geç gebelik sırasında veya protein açısından zengin gıdaların büyük oranda tüketilmesinde de görülebilmektedir. Düşük seviyelerine de travma, cerrahi girişim

geçirme, opioid kullanma, yetersiz beslenme ve anabolik steroid kullanımı neden olabilmektedir ⁽²⁾.

Serum Sistatin C (Scys C): Böbrek ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini oranlamada alternatif bir belirteç olarak son yıllarda kabul edilmiştir. Sistatin C serbest glomerüler filtrasyon ile tubülüsle-re geçiş yapan, düşük moleküler kütleyle sahip proteaz inhibe edici bir proteindir. Sistatin C'ye dayalı glomerüler filtrasyon oranını hesaplama ile ilgili formüller geliştirilmiştir. Serum konsantrasyonu yalnızca GFR'ye bağlıdır. Kas kitlesinden, vücut yüzey ölçümünden, alınan besinlerden, yaş, cinsiyet ve inflamatuvar olaylardan etkilenmez, tübüler sekresyonu yoktur. GFR'deki küçük değişikliklere bile yüksek hassasiyet gösterir. Bazı çalışmalar böbrek yetmezliğinin erken bir göstergesi olduğunu kanıtlamaktadır ⁽³⁻⁵⁾.

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL): Yapılan bir çalışmada, renal hasar için NGAL'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %96 ve %100, sistatin C için %92 ve %60, kreatinin için %76 ve %47 idi. Hipertansif hastalarda plazma NGAL düzeyinin

Alındığı tarih: 15.09.2015

Kabul tarihi: 04.01.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hüseyin Koçan, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Küçükçekmece / İstanbul
e-posta: huseyinkocan@hotmail.com

Tablo 1.

Biyobelirteç Tipi	Biyobelirteç	Ölçüm Yeri
Fonksiyonel Belirteçler	Kreatinin Sistatin C Albumin	Kan ve idrar Kan ve idrar Kan ve idrar
Sentezi Artmış Proteinler	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) Böbrek Hasarı Molekülü-1 (KIM-1) Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP) İnterlökin 18 (IL-18) β -trace protein (BTP) Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) İskemi Modifiye Albumin (IMA)	Kan İdrar Kan İdrar Kan ve idrar Kan Kan
Enzimler	N-Asetil Glukozaminidaz (NAG) Glutasyon S-transferaz (GST) Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT) Alanin aminopeptidaz (AAP) Laktat Dehidrojenaz (LDH)	İdrar İdrar İdrar İdrar İdrar

Scys C ve SCr ile karşılaştırıldığında kronik böbrek hastalığının erken evrelerindeki böbrek bozukluğunu tespit etmede daha yüksek bir teşhis değerinin olduğu gösterilmiştir ⁽⁶⁾.

Böbrek Hasarı Molekülü-1 (KIM-1): Erken gebelikte ve polikistik böbrek hastalığında ortaya çıkan subklinik böbrek hasarlarını araştıran bazı çalışmalarda, kreatinin düzeyi normal hastaların idrarlarında KIM-1 seviyeleri ELISA ile ölçülerek anlamlı olarak yüksek olduğu bildiriliyor. Bu nedenle böbrek hastalıklarının teşhisinde erken bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği öneriliyor ^(7,8).

Karaciğer Tipi Yağ Asiti Bağlayıcı Protein (L-FABP): L-FABP proksimal tübülüs hücrelerinde tespit edilmiş olup, serbest yağ asitlerine karşı endojen antioksidatif işlev gördüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ^(9,10).

İnterlökin 18 (IL-18): Lökositler ve parankimal hücreler (örneğin, tubulusları döşeyen epitel hücreleri, mesangial hücreler ve podositler) tarafından üretilen bir pro-enflamatuvar sitokindir. IL-18 reseptörü (IL-18R) iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında bu hücrelerden salgılanır. İdrarda ölçülebilmektedir ^(11,12).

β -trace protein (BTP): Bu belirtecin kanda ve idrarda ölçülebilen, tübülüs hasarı belirlemede alfa-mikroglobülin ve albümine alternatif, kronik böbrek yetmezliğinde böbrek hasarının şiddetini belirlemede yararlı bir belirteç olarak kullanılabilirliğini gösteren

çalışmalar mevcuttur. Başka bir çalışmada ise, tübülüs hasar olmayan böbrek nakilli hastalarda sistatin C kadar iyi bir belirteç olmadığı belirtilmektedir ^(13,14).

Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA): RNA yapımında kullanılan proteinlerden metilasyon ile üretilip çekirdekte salınan bu maddenin bir kısmı renal ekstraksiyon ile vücuttan temizlenir. Kronik böbrek yetmezliğinde kanda artan seviyelerde tespit edilmekte ve nitrik oksit sentetazı inhibe ederek azalmış nitrik oksit seviyelerinin kalp damar hastalıklarına yakınlığı arttırdığı belirtilmektedir ^(15,16).

N-Asetil Glukozaminidaz (NAG): Renal proksimal tübülüs hücreleri tarafından üretilen 200 Kd molekül ağırlığına sahip bir lizozomal enzim olup, yaygın renal tübülüs hasar derecesini göstermede bir belirteç olarak kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Daha çok proksimal renal tübülüs hücrelerinden salgılanır ve karaciğerde hızlıca kandan temizlenir. İdrarda artmış üretimi tübülüs hasarının bir göstergesidir ^(17,18).

Glutasyon S-transferaz (GST): Bir izoenzim olan GST bazı bileşiklerin glutasyon ile konjugasyonunu katalize ederek detoksifiye eder. Dört alt tipinden alfa ve μ formu böbrekte yüksek oranda bulunur. Alfa proksimal tübülüslerde, μ distal tübülüslerde bulunmakta ve bu hücrelerin harabiyetinde idrarda ölçülebilmektedir ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT): GGT,

g-glutamil grubunun aktarılmasını katalize eder. İdrarda GGT artışı akut üreorenal enfeksiyonlarda ve renal doku hasarına yol açan hastalıklarda görülür⁽²²⁾.

Alanin Aminopeptidaz (AAP): İnsanlarda en çok böbrekte olmak üzere tüm dokularda bulunur. AAP proksimal tübülün temel enzimlerindenidir. Sekresyonu diüurnal ritm gösterir ve sabah en yüksek düzeyde idrarda saptanır. Artan yaşla birlikte enzim/kreatinin oranı önemli oranda düşmektedir. AAP'nın idrarda artmış salınımının tübül fonksiyonunun spesifik bir belirteci olabileceği belirtilmektedir^(23,24).

Laktat Dehidrojenaz (LDH): Nefronun tüm bölümlerinde sitozolde yerleşmiş ve piruvat oksidasyonu reaksiyonunda görev alan ve renal patolojilerin çoğunda idrarda artmış olarak bulunan bir enzimdir^(24,25).

İskemi Modifiye Albumin (İMA): İskemi ile asidoz ve reaktif oksijen ürünlerinin etkisi ile albuminin amino terminali (N-terminali) kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin bağlanıp taşınmasında azalma oluşmakta, albuminin bu değişik formu İMA olarak adlandırılmaktadır ve iskemiden çok kısa bir süre sonra kanda ölçülebilmektedir. Yapılan bir deneysel çalışmada renal iskemi ile kanda miktarının arttığı gösterilmiştir⁽²⁶⁻²⁸⁾.

SONUÇ

Yukarıda söz edilen parankimal, glomerüler ve tübül fonksiyon belirteçleri böbrek fonksiyonunun doğru değerlendirilmesinde etkilidir. Bu belirteçler, terapötik müdahale için biyolojik ve patolojik süreçlerin ya da farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak hareket etmekte ve renal patolojilerin tanısal işlemlerinde kullanılabilirler. Şu an için yukarıda söz ettiğimiz belirteçler klinik pratiğimizde kullanımı rutin olarak yer almamakla birlikte, yakın bir gelecekte geniş klinik araştırmalar sonucunda, klinik uygulamalarımızın bir parçası olacak gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mitchell HR and Kline W. Core curriculum in nephrology, Renal Function Testing. *Am J Kidney Dis* 2006;47:174-83. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.038>

2. Pagana, Kathleen D. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. St. Louis Mosby, Inc., 1998 and Rebecca J.F Gale Encyclopedia of Medicine. 2002

3. Villeval'de SV, Gudgalis NI, Kobalava ZhD. Cystatin C as a novel marker of renal function impairment and cardiovascular risk. *Kardiologiia* 2010;50(6):78-82.

4. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707.

5. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions-a review. *Clin Chem Lab Med* 1997;37(4):389-39.

6. Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, Rahimpour A, Nasiri M. Comparative Assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Cystatin C as Early Biomarkers for Early Detection of Renal Failure in Patients with Hypertension. *Iran Biomed J* 2015;19(2):76-81.

7. Hookham MB, Yu J, et al. Levels of urinary NGAL and KIM-1 early in pregnancy are indicative of subclinical kidney injury in diabetic women who subsequently developed pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2015;5(1):75-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2014.10.152>. Epub 2015 Feb 23.

8. Petzold K, Poster D, Krauer F, Spanaus K, Andreisek G, Nguyen-Kim TD, et al. Urinary Biomarkers at Early ADPKD Disease Stage. *PLoS One* 2015;10(4):e0123555. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0123555>

9. Matsui K, Kamijo-Ikemonif A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K. Renal liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) attenuates acute kidney injury in aristolochic acid nephrotoxicity. *Am J Pathol* 2011;178(3):1021-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.002>

10. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S L-FABP. A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta* 2015;445:85-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.017>. Epub 2015 Mar 20.

11. Yano T, Nozaki Y, Kinoshita K, Hino S, Hirooka Y, Niki K, et al. The pathological role of IL-18R α in renal ischemia/reperfusion injury. *Lab Invest* 2015;95(1):78-91. <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2014.120>. Epub 2014 Oct 20.

12. Driver TH, Katz R, Ix JH, Magnani JW, Peralta CA, Parikh CR, et al; Health ABC Study. Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014;64(1):49-56. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.432>. Epub 2014 Mar 18.

13. Dajak M, Ignjatović S, Stojimirović B, Gajić S, Majkić-Singh N. Evaluation of renal damage by urinary beta-trace protein in patients with chronic kidney disease. *Clin Lab* 2011;57(1-2):29-36.

14. Oner AO, Aydin F, Demirelli S, Budak ES, Davran F, Akbas H, et al. Clinical value of cystatin C and beta-trace protein in glomerular filtration rate in renal transplant cases with stable renal graft functions: comparison by the 99mTc-DTPA plasma sample method. *Nucl Med Commun* 2014;35(7):733-44.

- <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0000000000000116>
15. **Fliser D, Kielstein JT, Haller H and Bode-Böger SM.** Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney International* 2003; 63:37-40.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s84.11.x>
 16. **Zoccali C, Kielstein JT.** Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:314-20.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000222701.22583.e8>
 17. **Fujita H, Narita T, Morii T, Shimotomai T, Yoshioka N, Kakei M, Ito S.** Increased urinary excretion of N-acetylglucosaminidase in subjects with impaired glucose tolerance. *Ren Fail* 2002;24(1):69-75.
<http://dx.doi.org/10.1081/JDI-120002662>
 18. **Drake PL, Krieg E, Teass AW, Vallyathan V.** Two assays for urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase compared. *Clin Chem* 2002;48:1604-5.
 19. **Hayes JD, Strange RC.** Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free Rad Res Commun* 1995;22: 193-207.
<http://dx.doi.org/10.3109/10715769509147539>
 20. **Sundberg AGM, Appelkuist EL, Backman L, Dallner G.** Urinary p class glutathione transferase-pi as an indicator of tubular damage in the human kidney. *Nephron* 1994;67:308-16.
<http://dx.doi.org/10.1159/000187985>
 21. **Frifeld DA, fleischner GM, Arias IM.** Urinary ligandin and glutathione-S-transferase in gentamicin-induced nephrotoxicity in the rat. *Clin Sci* 1981;61: 123-5.
<http://dx.doi.org/10.1042/cs0610123>
 22. **Handerson AR, Moss DW.** Enzimler. Klinik Biyokimya da Temel İlkeler. Ed. Diler Aslan. Palme Yayıncılık, Ankara, 2005: 352-389.
 23. **Lisowska-Myjak B.** Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;29(4):357-65.
<http://dx.doi.org/10.1159/000309421>. Epub 2010 Apr 14.
 24. **Raab WP.** Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin Chem* 1972;18(1):5-25.
 25. **Bomhard E, Maruhn D, Vogel O, Mager H.** Determination of urinary glutathione S-transferase and lactate dehydrogenase for differentiation between proximal and distal nephron damage. *Arch Toxicol* 1990;64: 269-78.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01972986>
 26. **Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R.** Sitespecific N-terminal auto-degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem* 1995; 227(1-2): 524-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20419.x>
 27. **Roy D, Quiles J, Gaze D, Collinson P, Kaski J, et al.** Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006;92(1):113-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2004.049643>
 28. **Kocan H, Citgez S, Yucetas U, Yucetas E, Yazici M, Amasyali AS, et al.** Can ischemia-modified albumin be used as an objective biomarker for renal ischemic damage? An experimental study with Wistar albino rats. *Transplant Proc* 2014;46(10):3326-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.001>