Veteriner Klinik Biyokimyada Yenilikçi Gelişmeler

Editör
Hamdi Uysal

BİDGE

BİDGE Yayınları

Veteriner Klinik Biyokimyada Yenilikçi Gelişmeler

Editör: Hamdi Uysal

ISBN: 978-625-8567-68-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İÇİNDEKİLER

KEDİ VE KÖPEKLERDE KLİNİK BİYOKİMYA: ENZİMLER..4

Hesna Büşra ÜSTÜNER.....4

Hamdi UYSAL 4

HAYVAN HASTALIKLARINDA BİYOBELİRTEÇ OLARAK AKUT FAZ PROTEİNLERİ.....21

Serdar ÖZTÜRK.....21

Hamdi UYSAL 21

MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE KANSER.....43

Gülsüm NALBANT.....43

Hamdi UYSAL 43

KEDİ VE KÖPEKLERDE KLİNİK BİYOKİMYA: ENZİMLER

Hesna Büşra ÜSTÜNER[1]
Hamdi UYSAL[2]

Giriş

Klinik Biyokimyanın Veteriner Hekimlikteki Önemi

Tanım ve Kapsam

Klinik biyokimya, kandaki (serum/plazma) ve diğer vücut sıvılarındaki biyokimyasal parametrelerin ölçülmesini, yorumlanmasını ve hastalık tanısında kullanılmasını kapsar (örneğin enzim aktiviteleri, metabolit konsantrasyonları, elektrolit dengesi, hormon düzeyleri). Bu testler, yalnızca tek bir hastalığı göstermekle kalmaz; bir grup testin birlikte değerlendirilmesiyle örüntü tanıma yoluyla farklı sistemleri etkileyen hastalıkları ayırt etmeye olanak tanır (Merck Veterinary Manual, Clinical Biochemistry) Veterinerlikte bu uygulama, mera analizlerinden klinik patolojiye, farmakokinetiğe ve araştırma biyolojisine kadar geniş bir yelpazede kullanılır.

[1] Doktora Öğrencisi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0001-6863-0004
[2] Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-2289-1815

Hastalık Tanı ve Ayırıcı Tanı

Klinik biyokimyasal testler; karaciğer, böbrek, pankreas, endokrin sistem gibi organların işlev bozukluklarını göstermeye yardımcı olur. Örneğin ALT, AST, ALP gibi enzim düzeyleri karaciğer hasarını gösterebilir; kreatinin ve üre düzeyleri böbrek fonksiyonunu yansıtır. Ayrıca biyokimyasal profiller (panel analizleri) bir arada değerlendirilerek farklı hastalıkları ayırt etmeye yardımcı olur; tek bir test nadiren özgü tanı koymak yeterlidir (Merck Veterinary Manual, Clinical Biochemistry).

Örnek Vaka / Kanıtlardan Örnekler

Nazifi ve ark.'nın (2011) deneysel Besnoitia caprae enfeksiyonu modelinde, enfekte keçilerde albumin düzeylerinin azaldığı, toplam protein ve globulin düzeylerinin arttığı, ayrıca AST, ALT, ALP gibi enzim aktivitelerinde değişimlerin izlendiği bildirilmiştir. Bu, klinik biyokimyasal testlerin enfeksiyon süreçlerini ve organ hasarını izlemede kullanılabileceğini göstermektedir (Nazifi ve ark., 2011).

Benzer şekilde, Avrupa bizonunda yapılan bir çalışmada, farklı yaş ve cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerin değiştiği ve referans değerlerin tür özelinde belirlenmesinin önemine dikkat çekilmiştir (Didkowska ve ark., 2024)

Kedi ve Köpeklerde Enzimlerin Klinik Değerlendirmesinin Önemi

Enzimlerin Klinik Biyokimyadaki Rolü

Enzimler, biyokimyasal reaksiyonları hızlandıran proteinler olup, vücutta metabolik süreçlerin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Kedi ve köpeklerde serum enzim düzeylerinin ölçülmesi, organ fonksiyonlarını değerlendirmek, hastalıkları tanımlamak ve tedavi süreçlerini izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle karaciğer, böbrek, pankreas ve kas sistemlerine ait enzimler, hastalıkların erken teşhisinde ve prognoz değerlendirmesinde değerli biyomarkerlerdir.

KLİNİK ENZİMOLOJİ

Serum enzimlerinin kaynakları ve dolaşıma geçiş mekanizmaları

Giriş

Serum enzimleri, veteriner klinik biyokimyada hastalıkların tanısında en sık başvurulan biyokimyasal belirteçler arasında yer almaktadır. Normal koşullarda enzimlerin büyük çoğunluğu hücre içi organellere veya sitoplazmaya lokalizedir. Ancak hücre zarının bütünlüğünün bozulması, hücre ölümü ya da sekretorik mekanizmalar aracılığıyla dolaşıma salınabilmektedir. Bu nedenle serum enzim düzeylerindeki değişim, hücresel hasarın tipi ve şiddeti hakkında bilgi verir (Kaneko, Harvey & Bruss, 2008).

Hücrelerde ve plazmada enzimlerin varlığı ilk kez 1800'lü yıllarda fark edilse de klinik enzimolojinin gelişimi, 1908'de Wohlgemuth tarafından serum amilaz için bir testin geliştirilmesi ve 1916'da kan ve idrarda serum amilaz aktivitesinin pankreas bozuklukları için güvenilir bir test olduğunun bildirilmesiyle başlamıştır (Rosenfeld, 1999). Bu buluşu, 1927'de kemikte alkalen fosfatazın (ALP) keşfi ve serum alkalen fosfatazının tanısal bir test olarak tanımlanması izlemiştir (Rosenfeld, 1999).

Serum Enzim Aktivitesinin Artış Mekanizmaları

Enzimler, hücrelerin biyokimyasal aktivitelerini yönlendiren temel katalizörler olup, çoğunlukla hücre zarında, sitoplazmada veya mitokondride lokalizedir. Normal koşullarda bu enzimlerin dolaşıma geçişi oldukça sınırlıdır; ancak hücre zarı bütünlüğünün bozulması veya enzim sentezinin artışı gibi durumlar, serumda ölçülen enzim aktivitesinde belirgin yükselişlere yol açabilir. Bir enzimin kana giriş hızı, onun inaktivasyon veya uzaklaştırılma (klirens) hızını aştığında, serum enzim aktivitesinde artış gözlenir (Oikonomidis, Milne, 2023).

Serum enzim düzeylerindeki artışlar genellikle bir veya birden fazla patofizyolojik mekanizmanın sonucu olarak ortaya çıkar. Bu mekanizmalar şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Hücre hasarına bağlı enzim salınımının artması,
2. Enzim sentezinin veya hücre proliferasyonunun uyarılması,
3. Kandan temizlenme hızının azalması,
4. Enzimlerin oral veya mukozal yoldan emiliminin artması (örneğin kolostrum aracılığıyla).
5. Bu mekanizmaların her biri, enzimin kaynaklandığı doku tipi, hücre içi lokalizasyonu ve kana geçiş yolu ile yakından ilişkilidir. Örneğin, kana doğrudan salınma, lenfatik sistem üzerinden taşınma, bağırsak lümenine veya idrara geçiş gibi farklı yollar, enzim aktivitesinin ölçüldüğü biyolojik sıvıyı belirleyebilir.

   Doku hasarının yaygınlığı ve doku ile kan arasındaki konsantrasyon gradyanı ne kadar yüksekse, serumdaki enzim aktivitesi de o denli artar. Bu nedenle, mitokondriyal enzimlerin kana salınabilmesi genellikle ciddi düzeyde hücre nekrozu gerektirirken, sitoplazmik enzimler daha hafif hücresel hasarlarda bile kana geçebilir. Bu farklılık, hücre içi enzimlerin lokalizasyonuna bağlı geçirgenlik farklarından kaynaklanır (Oikonomidis, Milne, 2023).

Enzimin salındığı anatomik bölge de klinik biyokimya açısından oldukça önemlidir. Örneğin, enterositlerde alkalen fosfataz (ALP) sentezinin artışı, enzimin kan dolaşımına değil, bağırsak lümenine salınmasıyla sonuçlanır. Bu durum, serumda beklenen artışın gözlenmemesine neden olabilir. Dolayısıyla, doku spesifikliği ve salınım yönü, klinik yorumlamada dikkatle değerlendirilmelidir.

Serum enzimlerinin kandan uzaklaştırılma mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, düşük molekül

ağırlıklı enzimlerin (örneğin amilaz ve lipaz) glomerüler filtrasyon yoluyla idrarla atıldığı, daha büyük yapılı enzimlerin ise hepatositler veya makrofajlar tarafından endositozla tutulduğu bilinmektedir. Bazı enzimler ayrıca proteolitik yıkıma uğrayarak biyolojik aktivitelerini kaybederler (Oikonomidis, Milne, 2023). Bu süreçler, enzim aktivitesinin yalnızca hasar derecesine değil, aynı zamanda biyotransformasyon ve eliminasyon dinamiklerine de bağlı olduğunu göstermektedir.

Sitoplazmik Enzimlerin veya Diğer Protein Belirteçlerinin Hücrelerden Kana Salınım Mekanizmaları

Sitoplazmik enzimler, hücre zarlarıyla çevrili organeller içinde bulunurlar ve sağlıklı hücre zarlarının bu enzimler gibi makromoleküllere geçirimsiz olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, bu enzimlerin dolaşıma geçebilmesi için hücre zarında yapısal veya fonksiyonel bir değişiklik meydana gelmesi gerekir. Hücre nekrozu geliştiğinde, plazma zarında oluşan yırtılma ve perforasyonlar sitoplazmik içeriğin serbest kalmasına olanak tanır; bu durum enzimlerin kana geçişini açıklayan en basit mekanizmalardan biridir. Ancak serum enzim düzeylerindeki artışın, histolojik olarak saptanan hücre nekrozu ile her zaman orantılı olmadığı bildirilmiştir (Coltran ve ark., 1999; Mair, 1999).

Hücre bütünlüğü bozulmadan gerçekleşebilen enzim salınımı için öne sürülen en önemli mekanizma, plazma zarında bleb (kabarcık) oluşumudur. Enerji yetersizliği ve hücre içi kalsiyum birikimi sonucu ortaya çıkan bu yapılar, zarın geçici deformasyonu ile oluşur. Bleblerin dış ortama atılması ve parçalanmasıyla sitozolik enzimler kana geçer. Bu süreç hipoksi, iskemi, viral enfeksiyon ve toksik hasar gibi birçok durumda tanımlanmıştır. Bleb oluşumu sırasında enzim salınımı sınırlı düzeyde olup genellikle geri dönüşümlü hücre hasarını yansıtır. Buna karşılık, mitokondriyal enzimlerin (örneğin mAST) dolaşıma geçebilmesi için hücre zarının ciddi biçimde yıkılması ve hücre ölümünün gerçekleşmesi gerekir. Salınan enzimler öncelikle interstisyel alana, ardından lenfatik sistem üzerinden dolaşıma taşınır. Lenf: serum oranının çoğu enzimde >1 olması, bu taşınma yolunun önemini desteklemektedir.

Bu nedenle enzimlerin kana ulaşma yolu, kanda maksimum düzeye ulaşma süresi ve yarı ömrü üzerinde belirleyici rol oynar.

Enzim Üretiminin Artışı

Bazı durumlarda serum enzim düzeylerindeki artışlar, doğrudan hücre hasarını değil; hücrelerdeki enzim sentezinin artmasını, yani enzim indüksiyonunu yansıtabilir. Her ne kadar hücre içi (sitoplazmik) enzimlerin miktarında değişiklikler görülebilse de, bu farklılıklar genellikle serum enzim aktivitelerinde belirgin yükselmelere yol açmaz. Buna karşın, serumda saptanan belirgin enzim artışları çoğunlukla hücre zarına bağlı enzimlerle ilişkilidir; çünkü bu enzimler zar üzerinden kana ya da lenf sistemine daha kolay geçebilir veya doğrudan hücre tarafından salgılanabilir. Bu tür enzim indüksiyonu:

1. Hormonal dengesizlikler,
2. Patofizyolojik süreçler (örneğin kolestaz)
3. Bazı ilaçların uyarıcı etkileri sonucunda ortaya çıkabilir.

Alanin Amino Transferaz (ALT)

Alanin aminotransferaz (ALT, EC 2.6.1.2), önceden glutamik pirüvat transaminaz (SGPT) olarak bilinirdi ve L-alanin ile 2-oksoglutarat arasındaki geri dönüşümlü reaksiyonu katalize ederek pirüvat ve L-glutamat oluşumunu sağlar. Bu enzim, amino asit katabolizması ve organlar arası azot taşınmasında önemli bir rol oynar. ALT'nin aktif formu olan holoenzim, kofaktör olarak piridoksal 5'-fosfat (PLP) ile birleşerek oluşur ve serumda genellikle yeterli miktarda PLP bulunur; böylece enzim çoğunlukla aktif durumdadır (Oikonomidis & Milne, 2023).

ALT çoğunlukla hepatositlerin sitoplazmasında bulunur, ancak düşük miktarlarda mitokondride de mevcuttur. Köpek ve kedilerde karaciğer dokusundaki ALT aktivitesi diğer dokulara kıyasla oldukça yüksektir; bu nedenle bu türlerde serum ALT düzeyleri hepatoselüler hasarın özgül bir göstergesi olarak kullanılır (Clampitt ve Hart, 1978; Zinkl ve ark., 1971). At, sığır ve domuzda ise karaciğer ve kas dokusundaki ALT aktiviteleri birbirine daha

yakındır; dolayısıyla bu türlerde ALT'nin karaciğer hasarına özgüllüğü düşüktür.

ALT'nin serum yarılanma ömrü türlere göre değişir: köpeklerde yaklaşık 3–60 saat arasında rapor edilmekle birlikte çoğunlukla 40–60 saat, kedilerde ise 3–4 saattir (Nilkumhang & Thornton, 1979). Bu süre, ALT'nin karaciğer hasarından sonra saatler hatta günler boyunca tespit edilebilmesini sağlar. ALT aktivitesinin serumda artışı genellikle hepatoselüler nekroz veya akut inflamasyon ile ilişkilidir. Akut şiddetli hasarda, ALT aktivitesi 24–48 saat içinde belirgin şekilde yükselir ve 5 gün içinde zirveye ulaşır. Hasar iyileşirse, serum ALT düzeyi 2–3 hafta içinde yavaş yavaş normale döner; aynı dönemde rejeneratif süreçler nedeniyle ALP aktivitesi artabilir (Guelfi ve ark., 1982; Everett ve ark., 1977).

Bununla birlikte ALT artışı yalnızca hepatoselüler hasarı yansıtmakla kalmaz; kas hasarı, endokrinopatiler (diyabetes mellitus, hipertiroidizm, hiperadrenokortisizm), metabolik hastalıklar, doku hipoksisi ve bazı ilaçlar (kortikosteroid, fenobarbital) da serum ALT seviyelerini yükseltebilir (Oikonomidis & Milne, 2023).

Bu nedenle ALT artışı spesifik bir neden belirtmez, ancak karaciğer veya kas hasarının varlığını gösterebilir. Klinik uygulamada, ALT/ALP oranı özellikle kolestaz ve hepatoselüler nekrozun ayırımında yararlıdır; ALT'nin ALP 'ye kıyasla çok daha yüksek olduğu durumlar genellikle nekrozu gösterir. Ayrıca serum ALT artışının derecesi, geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hücre hasarını öngörmekte sınırlıdır ve tek başına prognostik bilgi sağlamaz (Oikonomidis & Milne, 2023). Özetlememiz gerekirse de ALT, köpek ve kedilerde hepatoselüler hasarın güvenilir bir biyokimyasal belirtecidir; ancak artışın nedeni, hasarın şiddeti veya geri dönüşlülüğü hakkında tek başına kesin bilgi vermez. Serum ALT düzeyi, klinik bulgular ve diğer laboratuvar testleri ile birlikte yorumlanmalıdır.

Aspartat Aminotransferaz (AST)

AST (eski adıyla GOT/SGOT), L-aspartat ile 2-oksoglutarat arasındaki transaminasyon reaksiyonunu katalizleyerek oksaloasetat ve glutamat oluşumunu sağlar. Bu reaksiyon, tıpkı Alanin Aminotransferaz (ALT) için olduğu gibi piridoksal 5'-fosfat (PLP) kofaktörünü gerektirir. AST, hem sitoplazmada (cAST) hem de mitokondride (mAST) yer alır ve özellikle karaciğer, iskelet kası ve kalp kasında yüksek aktivitededir. Ayrıca eritrositlerde de önemli miktarda bulunur; bu nedenle hemoliz durumunda serum AST değeri yanıltıcı şekilde yükselebilir. AST'nin yarı-ömrü türlere göre değişkenlik gösterir: köpeklerde yaklaşık olarak 12-22 saat; kedilerde yaklaşık 1,5 saat gibi bildirilmiştir.

Klinik olarak AST seviyesi yükseldiğinde hücre (karaciğer veya kas) hasarının varlığına işaret eder. Ancak AST, yalnızca karaciğer dokusuna özgü değildir; dolayısıyla hangi organa ait hasar olduğu AST tek başına belirleyemez. Bu nedenle, AST artışı yorumlanırken ALT (karaciğer odaklı), CK (kas odaklı) gibi dokuya daha özgü enzimlerle birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin: AST ve ALT birlikte yükselmişse karaciğer hasarı düşünülür; AST ve CK yükselmiş ama ALT normalse kas hasarı akla gelir. Ayrıca AST artışı yalnızca doğrudan hücre nekrozu nedeniyle değil, farklı sistemik hastalıklar, kas/kalp hastalıkları, hemoliz ya da ilaç kullanımına bağlı sekonder etkiler sonucu da olabilir. AST'de azalma ise genellikle klinik olarak anlamlı bir bulgu sayılmaz, ancak kronik karaciğer hastalığı veya B6 vitamini eksikliği gibi durumlarla ilişkilendirilebilir. Özetle: AST, hücre hasarını gösteren duyarlı bir belirteçtir ancak özgüllüğü sınırlıdır; rutin biyokimyasal testlerde yerini korur fakat tek başına hangi organın etkilendiğini söylemek için yeterli değildir

Sorbitol Dehidrogenaz (SDH)

Sorbitol dehidrogenaz (SDH), hücre sitoplazmasında yer alan ve sorbitolün fruktoza NAD^+ bağımlı dönüşümünü katalizleyen bir oksidoredüktaz enzimidir. Karaciğer dokusunda en yüksek aktiviteye sahip olup, böbreklerde daha düşük, diğer dokularda ise

yalnızca iz miktarlarda bulunur. Bu nedenle SDH aktivitesi, tüm evcil hayvan türlerinde karaciğere özgül bir biyokimyasal belirteç olarak kabul edilmektedir (eClinPath, 2024).

Serumdaki SDH aktivitesindeki artış, hepatoselüler hasarın erken göstergesi olarak değerlendirilir. Ancak enzimin yarı ömrü kısa olup köpeklerde yaklaşık 4–5 saat, kedilerde 3–4 saat arasında değişmektedir. Bu kısa yarı ömür, enzimin laboratuvar koşullarında da kararsız olmasına neden olur; bu yüzden serum örneklerinin alınmasından sonra gecikmeden analiz edilmesi gerekir (Oikonomidis, 2023). Köpek ve kedilerde SDH, alanin aminotransferaz (ALT) ile benzer tanısal öneme sahiptir, ancak kısa yarı ömrü nedeniyle akut hepatik hasarın erken evrelerinde daha hassas bir belirteç olarak değerlendirilebilir. Özellikle ALT ve kreatin kinaz (CK) aktivitelerinin birlikte yükseldiği kas travmalarında, SDH'nin ek olarak ölçülmesi, karaciğer kaynaklı hasarın ayırt edilmesinde yararlıdır (eClinPath, 2024).

Büyük hayvanlarda (özellikle sığır ve at) SDH, aspartat aminotransferaz (AST) ve glutamat dehidrogenaz (GDH) gibi diğer karaciğer enzimlerine göre çok daha yüksek özgüllüğe sahiptir. Akut hepatoselüler nekroz sonrası kısa sürede yükselip hızla düşen aktivite paterni, enzimin hızlı metabolize edilmesiyle ilişkilidir. Buna karşın, kronik veya hafif seyirli karaciğer hastalıklarında SDH aktivitesi genellikle normal sınırlarda kalabilir (Oikonomidis, 2023, eClinPath, 2024). Sonuç olarak, SDH karaciğere özgü bir enzimdir ve özellikle akut hepatoselüler hasarların erken tanısında önemli bir göstergedir. Ancak kısa yarı ömrü ve serumda düşük stabilitesi nedeniyle, testin klinik yorumlanmasında diğer karaciğer enzimleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekir (eClinPath, 2024, Oikonomidis, 2023).

Glutamat Dehidrogenaz (GDH)

Glutamat dehidrogenaz (GDH) (EC 1.4.1.3), mitokondride bulunan ve L-glutamattan hidrojenin uzaklaştırılmasını katalize ederek, daha sonra kendiliğinden hidrolize uğrayarak 2-oksoglutarata dönüşen ilgili ketimin asidini oluşturan bir enzimdir (Kaneko, 1989). GDH, organlar arasında karaciğer de en yüksek

aktiviteye sahip enzimdir, bunu böbrek ve ince bağırsaklar takip eder. GDH aktivitesi böbreklerde proksimal ve distal tübüllerde aktivite gösterirken, ince bağırsaklarda mukozal epitel hücrelerde bulunur. Karaciğerde ise karaciğer mitokondri hücrelerinde ve bölge olarak zona centralis lobuli bölgesinde yoğunlaşmıştır (Zona 3). Bu nedenle serum GDH aktivitesindeki artış, tür farkı göstermeksizin karaciğere özgün bir biyobelirteç olarak kabul edilir. ALT, AST gibi karaciğer enzimidir ancak ALT 'den farklı olarak kas hasarı, kortikosteroid kullanımı veya piridoksal fosfat eksikliğinden etkilenmez. Karaciğer hücrelerinin mitokondrilerinin hasar görmesiyle kana salınır ve bu durum genellikle irreversible hücre ölümüyle ilişkilidir. Son zamanlarda GLDH, ilaca bağlı karaciğer hasarı görülen insan klinik vakalarında karaciğer hasarının özgül bir biyobelirteci olarak bildirilmiştir (Aulbach & Amuzie, 2017).

Gama Glutamil Dehidrogenaz (GGT)

Gamma glutamiltransferaz (GGT), gama glutamil döngüsünde görev alan bir enzimdir ve gama glutamil peptitlerinden (örneğin üç peptit olan glutatyon) gama glutamil gruplarını diğer peptitlere, amino asitlere veya suya aktarır (Kaneko, 1989). Köpeklerde ve kedilerde GGT'nin en yüksek konsantrasyonları böbreklerde ve pankreasta bulunur; karaciğerde, safra kesesinde, bağırsakta, dalakta, kalp ve iskelet kaslarında, akciğerlerde ve eritrositlerde daha düşük konsantrasyonlarda bulunur (Oikonomidis, 2023).

GGT, hücrelerin dış yüzeyinde, hidrofobik bir transmembran peptit aracılığıyla zarın dışına bağlanmış zarla ilişkili bir enzimdir. Bu hücresel konumu, serumda tanısal test olarak kullanıldığında organ özgüllüğünü etkiler. Böbrekte GGT, proksimal tübül hücrelerinin lüminal yüzeyinde yer alır ve tübüler hasar sırasında idrara dökülür. Pankreasta ise asinus ve pankreatik kanalları döşeyen hücrelerin lüminal yüzeyindedir. Serum GGT artışı genellikle pankreas veya böbrek hasarlarıyla ilişkili değildir (Kaneko,1989).

GGT, serum aktivitesi kolestatik karaciğer hastalıklarında artan kanaliküler bir enzimdir. Dolaşımdaki GGT aktivitesindeki artışlar, safra akışının bozulmasından veya safra kanalı

epitelyumundaki nekrozdan kaynaklanabilir. Safra sistemi patolojisine dair bir kanıt olmaksızın GGT düzeylerindeki artış, insanlarda ve köpeklerde bazı antikonvülsan ilaçların kullanımıyla, ayrıca köpek ve sıçanlarda dolaşımdaki glukokortikoid düzeylerinin artışıyla ilişkilidir. Hem köpeklerde hem de sıçanlarda, GGT kolestazın belirlenmesinde ALP 'ye kıyasla daha az duyarlı ancak daha özgül bir göstergedir. GGT ve ALP aktivitelerinin eş zamanlı artışı, karaciğer kaynaklı bir enzim artışını daha olası kılar; ancak kemik hastalıklarının varlığını tamamen dışlamaz (Boone et al., 2005).

Alkalin Fosfataz (ALP)

Alkali fosfatazlar alkali pH'ta bir dizi monofosfat veya pirofosfatı hidrolize eder. Alkali fosfatazlar hücre zarına hidrofobik bir fosfatidilinositol-glikan çapası aracılığıyla bağlanır. Köpekte, en yüksek ALP konsantrasyonu azalan sırayla bağırsak mukozasında, böbrek korteksinde, plasentada, karaciğerde ve kemikte bulunur. Kedide, en yüksek konsantrasyon bağırsakta veya böbrekte (çalışmaya bağlı olarak) bulunur; karaciğer ve kemikte ise daha düşük konsantrasyonlar bulunur (Oikonomidis, 2023).

Ancak serum ALP düzeyi genellikle doku konsantrasyonunu yansıtmaz. Çoğu evcil türde, bağırsak ALP (IALP) serumda bulunmaz; buna karşın karaciğer dokusu, düşük doku aktivitesine rağmen serum ALP'nin yarısından fazlasını oluşturur (Kaneko,1989). ALP ve TBILI, sıçan, köpek ve insan dışı primatlar gibi preklinik türlerde karaciğer ve safra sistemi hasarının değerlendirilmesinde temel biyokimyasal belirteçlerdir. Bu parametreler, insanlarda hepatik hasarın tanımlanmasında da kullanılmaktadır.

Preklinik çalışmalarda serum ALP aktivitesindeki artış genellikle iki temel nedene bağlıdır: karaciğer-safra sistemi bozuklukları veya kemik dokusundaki büyüme ve hastalıklar. ALP düzeyleri çoğu zaman bilirubin artışından önce yükselir. Glukokortikoid kullanımı veya mikrozomal enzim indüksiyonu da ALP artışına yol açabilir. Sıçanlarda dolaşımdaki başlıca ALP izoenzimi bağırsak kaynaklı olduğundan, yem alımından sonra

geçici artış, açlıkta ise azalma gözlenebilir. İnsanlarda ALP aktivitesi kolestaz durumunda artar, ancak genellikle üst referans sınırının üç katını aşmaz. Kemik, bağırsak ve plasentada da ALP izoformları bulunduğundan, artışın kaynağını belirlemek için genellikle ek test yapılmasına gerek kalmaz; zira hepatik kaynaklı artışlar genellikle GGT gibi diğer kolestaz göstergeleriyle birlikte görülür.

Total bilirubin (TBILI) düzeyindeki yükselme ise çoğunlukla safra akışının engellenmesi, eritrosit yıkımının artması veya bilirubin metabolizmasındaki bozulma ile ilişkilidir. Konjuge (direkt) ve konjuge olmayan (indirekt) bilirubin fraksiyonlarının toplamı TBILI'yi oluşturur. Bilirubinüri varlığı, kolestaza bağlı konjuge bilirubin artışını destekleyen bir bulgudur. Sonuç olarak, ALP karaciğer kaynaklı kolestatik hasarın duyarlı bir göstergesidir, ancak özgüllüğü sınırlıdır. Bu nedenle, ALP değişimleri yorumlanırken eşlik eden GGT veya TBILI düzeyleriyle birlikte değerlendirilmesi daha doğru sonuç verir.

Lipaz

Lipaz, 1 ve 3 pozisyonlarındaki trigliseritleri hidrolize ederek monogliserit oluşumuna yol açan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (Aulbach & Amuzie, 2017). Pankreas, mide, karaciğer, kas ve yağ dokusu dahil olmak üzere farklı dokularda çeşitli lipazlar bulunur (Oikonomidis, 2023). Klinik veteriner biyokimyada pankreatik lipaz, özellikle köpek ve kedilerde pankreatit vakalarının tanısında değerli bir biyokimyasal göstergedir. Bu enzim, aktivitesini artırmak için safra tuzları, kolipaz ve kalsiyumun bulunduğu ortamlarda lipid ve su fazı arasına bağlanarak görev yapar.

Köpeklerde pankreatik lipazın kanda kalma süresi oldukça kısadır; enzim genellikle 1–3 saat içinde vücuttan atılır ve bu süreçte temel olarak böbrekler görev alır. Kandaki pankreas dışı lipaz varlığı, klasik testlerin ayırt edici değerini düşürerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, pankreasa özgü antikorların kullanıldığı cPLI testi, tanıda daha doğru sonuçlar vermektedir.

Lipaz düzeyleri yalnızca pankreatit durumlarında değil, aynı zamanda böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, bağırsak iltihapları ve kortikosteroid uygulamaları sırasında da yükselebilir. Kedilerde ise serum lipaz ölçümü sınırlı bilgi sağlar; buna karşılık, fPLI testi pankreatik kökenli hasarın belirlenmesinde daha duyarlı bir yöntem olarak kabul edilir.

Amilaz

Alfa-amilaz (EC 3.2.1.1), nişasta ve glikojendeki α-D-(1–4) glikozid bağlarını parçalayan, yaklaşık 45 kDa molekül ağırlığında bir enzimdir. Tanısal amaçla kullanılan en eski enzimlerden biridir. Köpek ve kedilerde pankreasta yüksek konsantrasyonda bulunur (Oikonomidis, 2023). İnsanlar ve sıçanlarda belirgin tükürük amilaz aktivitesi bulunmasına rağmen, çoğu türde bu aktivite oldukça düşüktür. Ayrıca ince bağırsak ve karaciğer de amilaz sentezler; bu dokular normal serum amilaz düzeyine katkı sağlayabilir (Murtaugh ve Jacobs, 1985; Nothan ve Callow, 1971).

Veteriner klinik biyokimyada özellikle pankreatik amilaz, köpeklerde akut pankreatit tanısında kullanılan klasik biyobelirteçlerden biridir. En yüksek aktivitesi pankreasta bulunur; ancak karaciğer ve ince bağırsak da az miktarda amilaz sentezleyebilir (Murtaugh & Jacobs, 1985). Amilaz enziminin kandaki kalış süresi oldukça kısadır; genellikle 1 ila 5 saat içinde vücuttan uzaklaştırılır ve bu süreçte böbrekler temel rol oynar. Serum amilaz değerinin normalin iki katına çıkması, böbrek fonksiyon bozukluğu yoksa genellikle pankreatit olasılığını destekleyen bir bulgudur. Ancak bu artış, yalnızca pankreatik kökenli değildir; böbrek yetmezliği, diyabet veya bazı tümöral hastalıklar da amilaz düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Kedilerde ise bu enzimin tanısal değeri sınırlıdır; çünkü bazı vakalarda pankreatit gelişse bile amilaz aktivitesinde düşüş gözlenebilir

Kreatin Kinaz (CK)

CK, kreatin fosfat ve ATP arasında bir fosfat grubunun değişimini katalize eder. Miyokard ve iskelet kaslarında CK, enerji ihtiyacı düşük olduğunda kreatin fosfat olarak enerji depolanmasını sağlar ve kas kasılması için enerji gerektiğinde yüksek enerjili fosfatın kreatin fosfattan ADP 'ye transferini katalize ederek ATP'ye dönüştürülmesini sağlar (Kaneko,1989). CK enziminin aktivitesinin büyük bölümü sitoplazmada yer alırken, hücre içindeki toplam enzim aktivitesinin yalnızca küçük bir kısmını oluşturan mitokondriyal bir izoformu da bulunmaktadır. Kreatin kinaz (CK), kas dokularında enerji döngüsünün sürekliliğini sağlayan ve özellikle iskelet ve kalp kası hasarlarının değerlendirilmesinde en duyarlı biyokimyasal göstergelerden biri olarak kabul edilen bir enzimdir. Hücre zarının bütünlüğü bozulduğunda hızla kana geçmesi, onu akut kas hasarlarının erken belirlenmesinde değerli kılar. CK düzeylerindeki artış; travma, egzersiz, cerrahi müdahale, beslenme bozuklukları veya metabolik kas hastalıkları gibi durumlarda tanısal ipuçları sunar. Diğer enzimlerin aksine karaciğer hasarından etkilenmemesi, CK'yı kas dokuya özgül bir belirteç hâline getirir. Bu nedenle veteriner klinik biyokimyada CK ölçümü, kas sağlığının değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli bir yer tutar.

SONUÇ

Kedi ve köpeklerde enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi, klinik biyokimyanın tanısal gücünü belirleyen temel taşlardan biridir. ALT, AST, ALP, GGT, CK ve diğer enzimlerin serum düzeylerindeki değişimler; karaciğer, kas, pankreas ve diğer organ sistemlerindeki hücresel hasarların erken dönemde fark edilmesini sağlar. Bu belirteçlerin doğru yorumlanması, yalnızca hastalığın varlığını değil, aynı zamanda hasarın şiddetini, süresini ve prognozunu da ortaya koyar. Veteriner klinik uygulamalarda enzim analizlerinin yaygınlaşması, erken tanı ve uygun tedavi planlamasında büyük kolaylık sağlamıştır. Ancak sonuçların değerlendirilmesinde tür, yaş, cinsiyet, aktivite düzeyi ve örnek alma koşulları gibi değişkenlerin göz önünde bulundurulması gerekir.

Gelecekte, özgül enzim izoformlarının ve yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasıyla, hücre hasarının kaynağını daha kesin ortaya koyan tanı yaklaşımlarının gelişeceği öngörülmektedir. Dolayısıyla, enzim analizleri hem akademik araştırmalarda hem de klinik pratikte, veteriner biyokimyanın vazgeçilmez bir parçası olmaya devam edecektir.

K AYNAKLAR

Aulbach, A. D., & Amuzie, C. J. (2017). Biomarkers in nonclinical drug development. In A. D. Aulbach & C. J. Amuzie (Eds.), Biomarkers in toxicology (pp. 1113–1135).

Boone, L., Meyer, D., Cusick, P., Ennulat, D., Provencher Bolliger, A., Everds, N., Meador, V., Elliott, G., Honor, D., Bounous, D., & Jordan, H. (2005). Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies. Veterinary Clinical Pathology, 34(3), 182–188.

Brent, L., & Werners, A. (2023). Clinical enzymology of the dog and cat. Australian Veterinary Journal, 101(10), 465–478.

Clampitt, R. B. (1978). Young Scientists Award Lecture 1977: An investigation into the value of some clinical biochemical tests in the detection of minimal changes in liver morphology and function in the rat. In B. J. Leonard (Ed.), Toxicological aspects of food safety (Archives of Toxicology, Vol. 1, pp. 1–13). Springer.

Didkowska, A., Klich, D., Anusz, K., Wojciechowska, M., Kloch, M., Perlińska-Teresiak, M., Bielecki, W., & Olech, W. (2024). Determination of hematological and biochemical blood parameters for European bison

eClinPath. (2024). *Sorbitol dehydrogenase (SDH).* Cornell University College of Veterinary Medicine.

Everett, R., Duncan, J., & Prasse, K. (1977). Alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase, and alanine aminotransferase activities with obstructive and toxic hepatic disease in cats. American Journal of Veterinary Research, 38(7), 963–966.

Guelfi, J. F., Braun, J. P., & Benard, P. (1982). Value of so-called cholestasis markers in the dog: An experimental study. Research in Veterinary Science, 33(3), 309–312.

Murtaugh, R. J., & Jacobs, R. M. (1985). Pancreatic function tests in the dog and cat. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 15(6), 1187–1204.

Murtaugh, R. J., Jacobs, R. M., Sherding, R. G., & O'Dorisio, T. M. (1985). Serum pancreatic polypeptide and amylase concentrations in dogs with experimentally induced acute pancreatitis. American Journal of Veterinary Research, 46(3), 654–658.

Nazifi, S., Oryan, A., & Namazi, F. (2011). Hematological and serum biochemical analyses in experimental caprine besnoitiosis. Veterinary Parasitology, 179(1–3), 107–112.

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). Lehninger Principles of Biochemistry (7th ed.). W. H. Freeman and Company.

Nilkumhang, P., & Thornton, J. R. (1979). Plasma and tissue enzyme activities in the cat. Journal of Small Animal Practice, 20(3), 169–174.

Nothan, H., & Callow, R. K. (1971). The distribution and properties of amylase in animal tissues. Journal of Comparative Pathology, 81(3), 445–455

Oikonomidis, I. L., & Milne, E. (2023). Clinical enzymology of the dog and cat. Australian Veterinary Journal, 101(10), 465–478

Whitbread, T. J., Post, K. W., & Hendrix, C. M**.** (2015, June; revised September 2024). Clinical biochemistry. In Merck Veterinary Manual

Zinkl, J. G., Bush, R. M., Cornelius, C. E., & Freedland, R. A. (1971). Comparative studies on plasma and tissue sorbitol, glutamic, lactic and hydroxybutyric dehydrogenase and transaminase activities in the dog. Research in Veterinary Science, 12(3), 211-214.

HAYVAN HASTALIKLARINDA BİYOBELİRTEÇ OLARAK AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Serdar ÖZTÜRK[3]
Hamdi UYSAL[4]

Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, iç dengenin değişmez tutulmasını sağlamak amacıyla başta karaciğer olmak üzere farklı dokularda da sentezlenebilen ve serum konsantrasyonlarında değişkenlik gösteren plazma proteinleridir. Bu proteinler, akut faz yanıtın temel biyokimyasal parametreleri olup inflamasyon süreçlerinde spesifik göstergeler olarak kabul edilirler. Akut faz proteinleri sentezi IL-1, IL-6, TNF-α gibi sitokinler tarafından modüle edilmektedir. İnflamatuar etkiyi takiben kısa süre içerisinde akut faz proteinlerin serum konsantrasyonlarındaki artış ve azalışı, bu parametrelerin klinik değerlendirmede biyobelirteç olarak kullanılmalarına olanak tanımaktadır (Ansar & Ghosh, 2016).

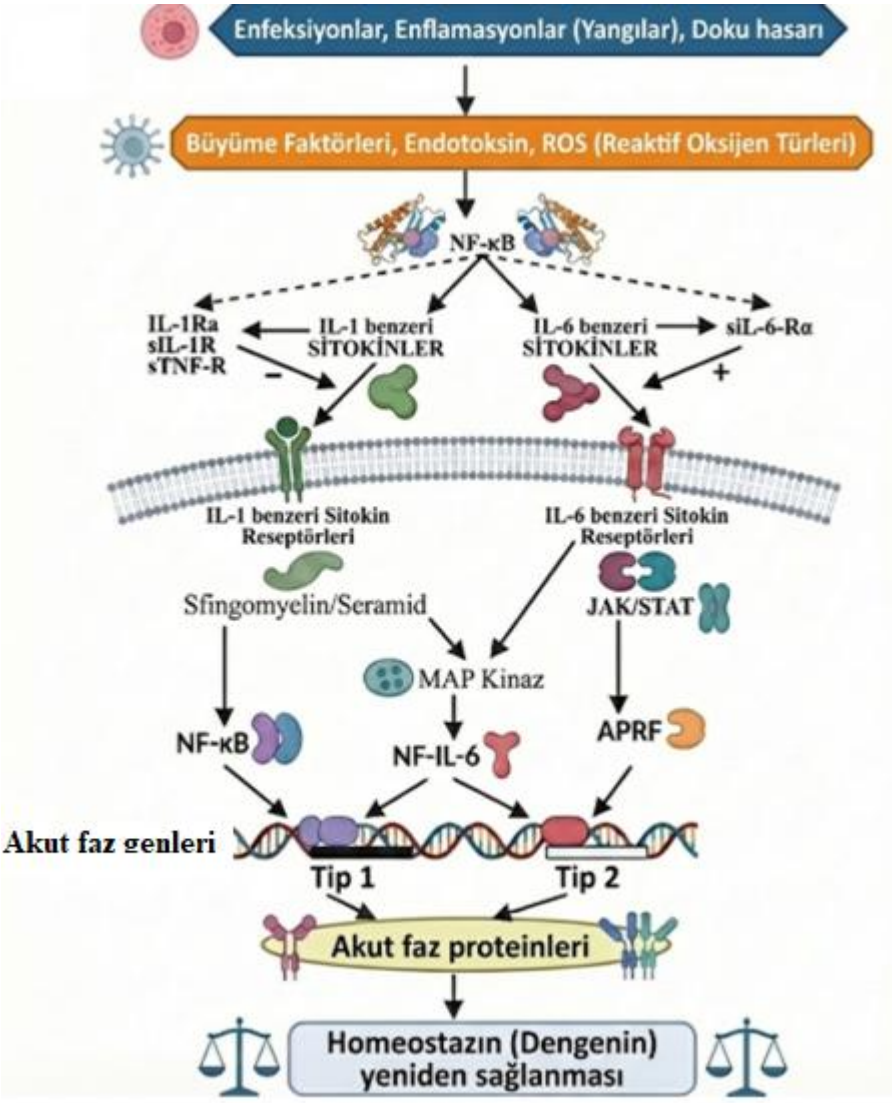
[3] Öğr. Gör. Dr., Bayburt Üniversitesi Demirözü MYO, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Bayburt/Türkiye. Orcid: 0000-0002-4927-9298
[4] Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye. Orcid: 0000-0002-2289-1815

Stres, travma, infeksiyon ve yangısal durumların sonucu olarak verilen tepki Akut Faz Yanıt (AFY) olarak isimlendirilmektedir. Bu yanıtın şekillenmesinde görevli olan proteinler ise Akut Faz Proteinleri (AFP) olarak karşımıza çıkmaktadır (Gökce & Bozukluhan, 2009; Sevgisunar & Şahinduran, 2014). AFY sırasında bu proteinlerin konsantrasyonlardaki artış ve azalış kaçınılmaz olmakta ve bu durum; aslında hastalık belirteci olarak da düşünülmektedir (Sevgisunar & Şahinduran, 2014). AFY sürecinde meydana gelen değişimler Tablo 1.'de (Tuna, 2015), AFY oluşumu ve homeostazisin sağlanması ise Şekil 1.' de (Ansar & Ghosh, 2016) gösterilmektedir.

Tablo 1. *Akut Faz Yanıt Değişimleri*

DEĞİŞİM	**FİZYOLOJİ BELİRTEÇ / SİSTEM**
ARTIŞ (↑)	✓ **Hormonlar:** ACTH, Kortizol, Katekolaminler, Glukagon, İnsülin, ✓ **Büyüme Hormonu Metabolizma:** Protein katabolizması, Glukoneogenez, Hepatik APP üretimi ✓ **Diğer**: Bakır (Cu), Trombosit fonksiyonları, Ağrı
AZALIŞ (↓)	✓ **Hormonlar:** Tiroksin, Gonadal steroidler ✓ **Mineraller:** Çinko (Zn), Demir (Fe) ✓ **Bağışıklık:** Lenfosit reaktivitesi, Nötrofil öldürme kapasitesi, Makrofaj fagositozu
KLİNİK/ DİĞER	✓ **Belirtiler:** Ateş, İştahsızlık, Uyuşukluk ✓ **Merkezi Sinir Sistemi:** Depresyon Kan: Lökopeni (sola kayma ile) veya Lökositoz Değişken: Retikuloendoteliyal sistem (↑↓)

Tuna, 2015



Şekil 1. *Homeostazisin sağlanması (Ansar & Ghosh, 2016).*

AFY esnasında konsantrasyonları artan proteinler pozitif AFP olarak karşımıza çıkarken konsantrasyonlarda azalma olanlar ise negatif AFP olarak karşımıza çıkmakta ve Tablo 2.' de

gösterilmektedir (Bozukluhan et al., 2016; Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

Tablo 2. *Pozitif ve Negatif Akut Faz Proteinleri*

POZİTİF AKUT FAZ PROTEİNLERİ (İnflamasyon Sırasında Artar)	**NEGATİF AKUT FAZ PROTEİNLERİ (İnflamasyon Sırasında Azalır)**
Serum Amiloid A (SAA)	Albumin
Haptoglobin (Hp)	Transferrin
C-Reactive Protein (CRP)	Prealbumin (Transthyretin - TTR)
Seruloplazmin	Retinol Binding Protein (RBP)
Fibrinojen	
α1-Asid Glikoprotein (AGP)	
α1-Antitripsin	
α2-Macroglobulin	

Sevgisunar & Şahinduran, 2014

Pozitif Akut Faz Proteinleri

Pozitif akut faz proteinlerini inflamatuvar uyarana verdikleri yanıta göre majör, orta dereceli (moderate) ve minör olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Majör akut faz proteinleri, sağlıklı hayvanların serumunda çok düşük düzeylerde bulunmakta olup, inflamatuvar stimülasyonu takiben genellikle 24–48 saat içerisinde konsantrasyonlarında belirgin bir artış (yaklaşık 10–100 kat) göstermektedir. İyileşme sürecinde ise bu proteinlerin düzeylerinde düşüş izlenmektedir. Orta dereceli akut faz proteinleri, uyarandan sonraki 2–3 gün içerisinde maksimum seviyeye ulaşmakta ve bazal düzeylerine kıyasla yaklaşık 2–10 katlık bir artış sergilemekte; buna karşın serum konsantrasyonlarının normale dönüşü majör akut faz proteinlerine göre daha yavaş gerçekleşmektedir. Minör akut faz proteinleri ise inflamatuar yanıt sırasında normal düzeylerinin üzerinde küçük bir artış göstermektedir. Bu gruplandırmanın amacı, türe spesifik akut faz proteinlerinin tanımlanmasını sağlayarak akut faz yanıtının etiyolojisinde rol oynayan faktörlerin daha etkin bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktır (Baldin et al., 2025;

Cray et al., 2009; Sevgisunar & Şahinduran, 2014). Tablo 3.'de bazı akut faz proteinlerinin hayvan türlerine göre önemi gösterilmektedir (Cray et al., 2009).

Tablo 3. *Türlere göre majör ve moderate AFP*

TÜRLER	MAJOR (>10-KAT YÜKSELİŞ)	MODERATE (1-10-KAT YÜKSELİŞ)
İNSAN	C-reactive protein, Serum Amiloid A	α1-Asid Glikoprotein, Fibrinojen, Haptoglobin
AT	Serum Amiloid A	Fibrinojen, Haptoglobin
SIĞIR	Haptoglobin, Serum Amiloid A	α1-Asid Glikoprotein, C-reactive protein, Fibrinojen
KOYUN	Haptoglobin, Serum Amiloid A	α1-Asid Glikoprotein, C-reactive protein
KEÇİ	Haptoglobin, Serum Amiloid A	Fibrinojen
KÖPEK	C-reactive protein, Serum Amiloid A	α1-Asid Glikoprotein, Seruloplazmin, Haptoglobin
KEDİ	α1-Asid Glikoprotein, Serum Amiloid A	Haptoglobin
DOMUZ	Haptoglobin Serum Amiloid A, major APP	α1-Asid Glikoprotein
TAVŞAN	Haptoglobin, Serum Amiloid A	α1-Asid Glikoprotein, C-reactive protein, Fibrinojen
RAT	α1-Asid Glikoprotein, α2-makroglobulin	C-reactive protein, Fibrinojen, Haptoglobin
FARE	Haptoglobin, Serum Amiloid A	C-reactive protein, Fibrinojen
TAVUK	-	α1-Asid Glikoprotein, Seruloplazmin, Serum Amiloid A, Transferrin

Cray et al., 2009

Haptoglobin (Hp)

Haptoglobin (Hp), iki α ve iki β alt biriminden oluşan glikoprotein yapısında bir moleküldür. α alt birimlerinin moleküler kütlesi yaklaşık 16–23 kDa, β alt birimlerinin moleküler kütlesi ise 35–40 kDa aralığında yer almaktadır. Bu alt birimler, β–α–α–β dizilimi şeklinde bir araya gelerek tetramerik bir kompleks meydana getirmektedir (David Eckersall, 2008).

Haptoglobin, dolaşımdaki serbest hemoglobini yüksek afiniteyle bağlayarak hemoglobin kaynaklı reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sınırlar ve böylece oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlar. Serbest hemoglobinin bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılması, demirin kaybını önleyerek demir homeostazının korunmasına olanak tanımaktadır. Aynı zamanda demirin biyoyararlanımını kısıtlaması yoluyla mikroorganizmaların çoğalması için gerekli olan demire erişimi sınırlar ve bu mekanizma aracılığıyla dolaylı bir antimikrobiyal etki ortaya koyar. Bu süreçlerin tümü, inflamasyon sırasında dokuların oksidatif hasara karşı korunmasına katkıda bulunarak haptoglobinin akut faz yanıtındaki koruyucu rolünü desteklemektedir (Joshi et al., 2022; Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

Bunlara ek olarak haptoglobin, lökosit migrasyonu ve antikor üretimini desteklerken; siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin aktivitesini inhibe eder ve bunların sonucunda da prostaglandin sentezini ve T lenfosit proliferasyonunu baskılar. Bu düzenleyici etkiler sonucunda inflamatuvar yanıt kontrollü bir biçimde sınırlandırılır, aşırı immün aktivasyona bağlı doku hasarı önlenirken konak savunmasının etkinliği korunur (Khalil & Al-Humadi, 2020). Tablo 4.'de bazı hayvan türlerine göre haptoglobulin konsantrasyonlarındaki artış gösterilmektedir (Cray et al., 2009; Petersen et al., 2004).

Tablo 4. *Haptoglobin Konsantrasyonunda Artışa Neden Olan Durumlar*

HAYVAN TÜRÜ	HASTALIK/UYGULAMA	ETİYOLOJİK KATEGORİ	MODEL
Sığır	Mastitis	Enfeksiyöz (bakteriyel)	Doğal
Sığır	Yağlı karaciğer (hepatic lipidosis)	Metabolik	Saha
Sığır	Metritis	Enfeksiyöz	Doğal
At	Deneysel aseptik artrit	İnflamatuvar	Deneysel
At	Kastrasyon	Cerrahi stres	İyatrojenik
Domuz	Lokal aseptik inflamasyon	İnflamatuvar	Deneysel
Domuz	PRRS virüs enfeksiyonu	Enfeksiyöz (viral)	Doğal
Domuz	Cerrahi girişim	İyatrojenik stres	Deneysel

Cray et al., 2009; Petersen et al., 2004

Serum Amiloid A (SAA)

Serum Amiloid A (SAA); infeksiyon, inflamasyon, travma ve stres durumlarında karaciğer tarafından sentezlenir. 104 amino asite sahip majör bir akut faz proteinidir. Normal koşullarda kanda çok düşük düzeylerde bulunur; ancak akut yangısal süreçlerde saatler içinde 1000 kat artış gösterebilir. Sentezi başlıca IL-6, IL-1 ve TNF-α gibi sitokinler tarafından uyarılır (Christenson et al., 2013; Gökce & Bozukluhan, 2009; Murata et al., 2004; Sack, 2020; Salini et al., 2011).

SAA, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ile kompleks oluşturarak apolipoprotein A-1'in (ApoA-1) yerini alır. Akut faz yanıtı süresince SAA, HDL partiküllerinin apolipoprotein içeriğinin yaklaşık %87'sini oluşturabilecek düzeylere ulaşabilir. Bu yapısal yeniden düzenlenmenin bir sonucu olarak, SAA'nın HDL fonksiyonlarını modifiye ettiği ve kolesterol taşınımında da etkili olduğu düşünülmektedir (Sorić Hosman et al., 2021).

Atlarda ve sığırlarda SAA'nın, karaciğer kaynaklı izoformlarına ek olarak, süt amiloid A (Milk Amyloid A; MAA) gibi karaciğer dışı dokularda sentezlenen farklı izoformlarının da bulunduğu rapor edilmiştir. Özellikle sığırlarda süte özgü izoform olan süt-SAA (Milk-SAA/MAA)'nın varlığı, mastitis gelişimi sırasında SAA'nın lokal olarak meme dokusunda sentezlendiğine işaret etmektedir (Armağan Aydin, 2021).

SAA'nın biyolojik fonksiyonları henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; kolesterolün hepatositlere taşınmasında rol oynadığı, nötrofil granülositlerde oksidatif yıkımlanmayı inhibe ettiği, endotoksinlerin detoksifikasyonuna katkı sağladığı, monositlerde kalsiyum mobilizasyonunu uyardığı, lenfosit ve endotel hücre proliferasyonunu baskıladığı, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve ekstrasellüler matriks proteinlerine T lenfosit adezyonunu engellediği bildirilmiştir (Gökce & Bozukluhan, 2009).

Tablo 5. *Serum Amiloid A (SAA) Konsantrasyonunda Artışa Neden Olan Durumlar*

HAYVAN TÜRÜ	HASTALIK/UYGULAMA	ETİYOLOJİK KATEGORİ	MODEL
Domuz	Cerrahi girişim	Cerrahi stres	Deneysel
Sığır	Subklinik mastitis	Enfeksiyöz (bakteriyel)	Saha
Sığır	BRSV enfeksiyonu	Enfeksiyöz (viral)	Deneysel
At	Septisemi (taylar)	Enfeksiyöz	Doğal
At	Cerrahi travma	Travma	İyatrojenik
At	EHV-1 enfeksiyonu	Enfeksiyöz (viral)	Deneysel

Cray et al., 2009; Petersen et al., 2004

C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), polipeptit yapıda alt birimlerin non-kovalent bağlarla bir araya gelmesi sonucu oluşan ve yaklaşık 115 kDa moleküler ağırlığa sahip bir pozitif akut faz proteinidir (Pepys & Hirschfield, 2003; Petersen et al., 2004). Bu protein, Streptococcus pneumoniae'ya ait C-polisakkaritini presipite edebilme özelliği nedeniyle bu şekilde adlandırılmış olup, ilk kez pnömokokal pnömoninin akut evresinde tanımlanmıştır (Yücel, 2004). Crp, travmalar, enfeksiyonlar, maligniteler gibi inflamatuar yanıtların oluşabileceği durumların değerlendirilmesinde kullanılan bir biyobelirteçtir. Klinik açıdan bakteriyal ve viral enfeksiyon ayrımında ve kronik ile akut inflamasyon süreçlerinin izlenmesinde tanısal bir önem arz eder (Aydın, 2011; Sproston & Ashworth, 2018). İnflamatuar yanıtta konsantrasyonu 100-1000 kat artış göstermektedir (Gökce & Bozukluhan, 2009).

Seruloplazmin (Cp)

Seruloplazmin, tek bir polipeptit zincirinden oluşan, 132 kDa molekül ağırlığında ve karaciğer dışında monositler, beyin, uterus, meme bezleri, testis, plasenta ve akciğerler tarafından da ekstrahepatik sentezlenebilen glikoproteindir (Sintusek et al., 2019). Aynı zamanda toksik demirin oksidasyonu yoluyla detoksifikasyonunu sağlayan ve bakır içeren bir ferroksidazdır (Murata et al., 2004). Bu mekanizma, seruloplazminin lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin oluşmasını engellediğini ve hücresel koruyucu etkilerini ortaya koymaktadır (Sevgisunar & Şahinduran, 2014; Taşçene, 2017).

Fibrinojen (Fb)

Fibrinojen (Fb), disülfit bağları aracılığıyla kovalent olarak birbirine bağlanmış, yapısal ve fonksiyonel açıdan farklı üç çift polipeptit zincirinden oluşan kompleks bir glikoproteindir (Armağan Aydin, 2021). Bu glikoprotein 340 kDa molekül ağırlığına sahiptir (Khalil & Al-Humadi, 2020; Simurda et al., 2020). Bu yapı 2 Aα, 2 Bβ ve 2 γ polipeptit zincirlerini içermektedir. Bu yapı 2 Aα, 2 Bβ ve 2 γ polipeptit zincirlerini içermektedir. Aα zincirleri, fibrinojenin polimerleşme sürecinde görev almakta ve trombositler ile pıhtılaşmada görev alan diğer yapı ve hücrelerle kompleksler oluşturmaktadır. Ayrıca, fibrinin sağlamlığının oluşmasına ve korunmasına destek olmaktadır. Bβ zincirleri, fibrinojenin fibrine dönüşmesinde rol almakta ve fibrinlerin ağ yapısına ulaşmasına destek sağlamaktadır. Böylece pıhtının oluşumu ve stabilitesi sağlanmış olmaktadır. Gama (γ) zincirleri, fibrinojenin yapısal düzeninin stabil hale gelmesini sağlamaktadır (Hamar, 2024; Mosesson, 2005).

Fibrinojenin hemostaz sürecinde üstlendiği görevinin yanında doku tamirinde bir matriks oluşturarak inflamasyon ile ilgili hücrelerin migrasyonuna zemin hazırlar. Bununla beraber inflamasyon bölgesine ulaşmış fagositlerin hücre yüzeyinde bulunan CD11/CD18 integrinleri ile etkileşime girerek hücre içi sinyal yolaklarını harekete geçirir (Murata et al., 2004).

α1-Asit Glikoprotein (AGP)

Orozomukoid veya seromukoid olarak bilinen α1-Asit Glikoprotein yaklaşık olarak 43 kDa molekül ağırlığında, 183 amino asitten oluşmuş ve molekül yapısında %45 oranında karbonhidrat ile glikozillenmiş olduğu raporlanmakta ve bunun da %12'lik kısmının sialik asitten oluşan bir protein olduğu bildirilmektedir (Sevgisunar & Şahinduran, 2014; Taşçene, 2017). AGP'nin sentezi ağırlıklı

olarak tükürük bezleri ve dalakta gerçekleştiği bildirilmektedir. Ayrıca incelenen dokuların tamamında, özellikle akciğer, lenf nodları, uterus, ovaryum, böbrek ve dilde minör düzeyde ekspresyon tespit edilmiştir. (Lecchi et al., 2009). AGP, doğal bir anti-inflamatuvar molekül olarak işlev görmekte; nötrofil aktivasyonunu inhibe etmekte ve makrofajlar tarafından IL-1Ra salınımını artırarak inflamatuar yanıtın düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (Rinaldi et al., 2008). AGP'nin, lipopolisakkaritlerle (LPS) doğrudan etkileşime girerek biyolojik toksisitelerini azaltması sayesinde LPS'nin organizmadan uzaklaştırdığı düşünülmektedir. Ayrıca, mitojen aracılı lenfosit çoğalmasını baskıladığı ve doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonlarını sınırlandırdığı bildirilmiştir (Murata et al., 2004).

α1-Antitripsin

α1-antitripsin, molekül ağırlığı 53 kDa olan ve serpin ailesine ait proteaz inhibitörü bir proteindir. İnflamasyon sırasında özellikle nötrofillerden salınan proteolitik enzimlerin regülasyonunda kritik rol üstlenir. Bu protein, başta nötrofil elastazı olmak üzere pankreatik tripsin ve kimotripsin, katepsin G, kallikrein, kollajenaz, plazmin ve trombin gibi çok sayıda serin proteazın aktivitesini inhibe edebilme özelliğine sahiptir. Proteaz–antiproteaz dengesinin fizyolojik sınırlar içerisinde tutulması, inflamasyonun kontrolsüz şekilde uzamasını engelleyerek hasarlı dokularda kontrollü ve etkin bir onarım sürecinin gerçekleşmesini sağlar (Taşçene, 2017; Xiang et al., 2025).

α2-Makroglobulin

α2-Makroglobulin, molekül ağırlığı 720 kDa olup tetramerik bir kompleks şeklinde bulunan ve proteaz inhibitörü olan bir proteindir (Lagrange et al., 2022). α2-makroglobulin, geniş etki spektrumuna sahip bir endopeptidaz düzenleyicisi olup, enzim

özgüllüğünden bağımsız olarak plazmadaki çok sayıda proteinazın etkisini sınırlandırabilir. Bunun yanı sıra sitokinler, insülin, büyüme hormonu ve TGF-β gibi biyolojik olarak aktif moleküllerin taşınmasında rol oynar. Klinik olarak nefrotik sendrom ve östrojen artışı ile seyreden durumlarda düzeyleri yükselirken pankreatit ve prostat karsinomu gibi tablolarla birlikte azalma gösterebilir. Yapısal olarak bir metalloprotein olan α2-makroglobulin, plazmanın başlıca çinko bağlayıcı proteinlerinden biri olup, çinko özellikle IL-1β ile etkileşiminde önem taşır. İki bağımsız proteinaz bağlanma bölgesi sayesinde, inflamasyon ve doku hasarı sırasında salınan proteinazları doğrudan inaktive etmeden, fiziksel olarak "tuzaklama" yöntemi ile büyük moleküllü substratların aktif bölgeye erişimini engeller ve böylece aşırı proteolitik aktiviteyi sınırlandırarak doku bütünlüğünü korur (Hashim, 2024).

Negatif Akut Faz Proteinleri

Negatif akut faz proteinleri, inflamatuar yanıt sırasında sentezlenmesinde azalma görülen ve bundan dolayı da konsantrasyonlarda azalan proteinlerdir (Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

Albumin

Albumin 69 kDa molekül ağırlığında, 585 amino asitten oluşan ve karaciğerde sentezlenen bir plazma proteinidir. Dolaşımda yaklaşık olarak %35-50 arasında bulunur. Karaciğerde çok fazla depolanmaz ve hızlı bir şekilde dolaşıma verilir. Endojen ve eksojen ligandların taşıyıcısı olmakla beraber en önemli görevi onkotik basıncın düzenlenmesidir (Gökce & Bozukluhan, 2009; Hutapea et al., 2023; Moman & Varacallo, 2018). Karaciğerde sentezlenmesine atıfta bulunulduğunda aslında karaciğer fonksiyon testleri arasında yer aldığı düşünülmektedir. Ayrıca diğer üstlendiği görevlere bakıldığında; Cys-34 rezidüsünde tiyol grubu içerdiğinden

antioksidan etkiye sahip olduğu, Cys-34 rezidüsünde nitrik oksit (NO) bağlayabilme kapasitesinden dolayı antitrombotik etki gösterdiği ve sepsis vakalarında immunmodulasyon da görev aldığı yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Spinella et al., 2016).

Transferrin (Tf)

Transferin, molekül ağırlığı 80 kDa olan ve yaklaşık 700 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenmesinin yanında az da olsa retiküler endotelyal sistem (RES) hücrelerinden de sentezlenir (Gökce & Bozukluhan, 2009; Taşçene, 2017).

Demir ile kompleks yapı oluşturan transferrin, hücrelerdeki transferrin reseptörlerine pH 7'de bağlanır. Daha sonra endositoz ile hücre içine alınır ve hücre içinin asidik pH vasıtasıyla demir kullanılmak ve depo edilmek üzere transferrinden ayrılır (Cerón et al., 2005; Taşçene, 2017). Demiri bırak transferrin yeniden demir yakalamak için reseptör ile hücre yüzeyine ekzositozla getirilir ve buradan da dolaşıma bırakılır. Bu mekanizma ile hem demire ihtiyaç duyulan dokular için demir temini yapılır hem de demirin vücuttaki toksik etkilerinden korunmasını sağlanır. Bunun sonucu olarak da homeostazisin sağlanması gerçekleşir (Schrödl et al., 2016).

Prealbumin (Transtiretin-TTR)

Transtiretin veya prealbumin, dört polipeptid zincirine sahip yaklaşık 55 kDa moleküler ağırlığında, 127 amino asitten oluşan, tiroid hormonunu ve retinolü taşıyan bir plazma proteinidir (Liz et al., 2020; Moini et al., 2020). Öncelikli olarak karaciğerde sentezlense de pankreas adacıklarda, koroid plexsuslarda ve retina epitelinde de sentezlenebilir (Stockigt, 2010; Ueda, 2022). Yarılanma ömrünün 2 gün gibi kısa bir süre olması protein-enerji

durumundaki değişikliklere albuminden daha sensitif davranır (Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

Retinol Bağlayıcı Protein (RBP)

Retinol Bağlayıcı Protein (RBP), molekül ağırlığı 21 kDa olan ve 182 183 amino asitten oluşan bir proteindir (Combs, 2012; Naylor & Newcomer, 1999). A vitamininin taşınması görevini üstlenen RBP, hücre yüzeyinde bulunan STRA6 reseptörleri aracılığı ile hücre içine alınır. Retinolün geçişinden sonra yeniden retinol bağlanması için hücre dışına çıkarılarak dolaşıma katılır veya böbreklerden geri emilir. Bu (Ratajczyk et al., 2022). TTR ile kompleks oluşturarak retinolü hedeflenen hücrelere iletmek için bazı reseptörlerle etkileşime girdiği düşünülmektedir (Newcomer & Ong, 2013).

Türlere Göre Bazı Parametrelerin Değişimi

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda türlere göre ve inflamasyona göre parametrelerin değişimleri gözlenmiştir. Bu gözlem neticesinde Enfeksiyon-İnflamasyonunun tür spesifitesi göre Tablo 6.'da gösterilmekte ve Aseptik- Cerrahi-Metabolik açıdan tür spesifitesi Tablo 7.'de gösterilmektedir (Cray et al., 2009; Petersen et al., 2004).

Tablo 6. *Enfeksiyon ve İnflamasyon Durumlarında Parametrelerdeki değişiklikler*

Tür	Enfeksiyon / Klinik Durum	Anlamlı Değişiklik Gösteren Akut Faz Proteinleri
Kedi	Feline enfeksiyöz peritonitis (FIP)	↑ SAA
	FIP veya FIV enfeksiyonu	↑ α1-asit glikoprotein, ↑ haptoglobin
Tavuk	Staphylococcus aureus enfeksiyonu	↑ Transferrin
	Enfeksiyöz bursal hastalık (deneysel)	↑ α1-asit glikoprotein
Sığır	Bovine coronavirus, navirus, bovine adenovirus	↑ Haptoglobin, ↑ SAA, ↑ Fibrinojen
Köpek	Pyometra (şiddetle korele)	↑ CRP, ↑ SAA
	Babesiosis	↑ CRP, ↑ Serüloplazmin
	Ehrlichia canis (deneysel)	↑ CRP
	Leishmania spp. (doğal enf.)	↑ CRP (semptomatiklerde daha yüksek)
	Parvovirosis	↑ CRP ↑ SAA ↑ AGP
At	Kolik	↑ SAA
	Bakteriyel enfeksiyon	↑ SAA
Fare	Trypanosoma (deneysel)	↑ SAP, ↑ Haptoglobin
	Deneysel sıtma	↑ SAP
	Bakteriyel pnömoni	↑ SAA, ↑ SAP
İnsan-dışı primat	Bordetella bronchiseptica	↑ CRP
Koyun	Bakteriyel enfeksiyon	↑ CRP, ↑ Hp, ↑ Serüloplazmin, ↑ Fibrinojen
	Maya (yeast) enfeksiyonu	↑ Hp, ↑ Fibrinojen, ↓ Albumin
	Deneysel bakteriyel lenfadenitis	↑ Hp, ↑ SAA, ↑ α1-asit glikoprotein
Domuz	Actinobacillus pleuropneumoniae	↑ CRP, ↑ SAA
	Domuz coronavirusu / zayıflama sendromu	↑ Majör AFP, ↑ Hp
	Doğal viral ve Mycoplasma enf.	↑ CRP, ↑ SAA, ↑ Hp

Cray et al., 2009; Petersen et al., 2004

Tablo 7. *İnflamasyon (Aseptik / Cerrahi / Metabolik) durumlarında AFP değişiklikleri*

Tür	İnflamatuvar Durum	Anlamlı Değişiklik Gösteren Akut Faz Proteinleri
Kedi	Akut pankreatitis	↑ SAA
	Cerrahi / LPS / terebentin enjeksiyonu	↑ SAA, ↑ α1-asit glikoprotein, ↑ Hp
Tavuk	Terebentin veya croton yağı enjeksiyonu	↑ Transferrin
	E. coli LPS enjeksiyonu	↑ α1-asit glikoprotein
Köpek	Terebentin yağı enjeksiyonu	↑ CRP, ↑ α1-asit glikoprotein
	Hiperadrenokortisizm	↑ Hp, ↑ Fibrinojen
	Akut pankreatitis	↑ CRP
	Deneysel gastrik mukozal hasar	↑ CRP, ↑ Hp, ↑ Fibrinojen, ↑ SAA
	Cerrahi sonrası	↑ CRP
	Kronik valvüler hastalık	↑ CRP
	İdiyopatik poliartrit	↑ CRP
	Pankreatitis	↑ CRP
At	Eklem hastalığı (şiddetle korele)	↑ SAA
	Cerrahi sonrası	↑ SAA
	Deneysel aseptik artrit	↑ SAA

Cray et al., 2009; Petersen et al., 2004

Sonuç

Akut faz yanıtlar organizmanın inflamasyon, enfeksiyon, stres ve doku hasarı gibi homeostazisi bozan etkilere karşı savunma mekanizması olarak karşımıza çıkar. Bu yanıtların temelini genel olarak karaciğerden sentezlenen akut faz proteinleri oluşturur. Sitokin aracılı sinyal yolakları üzerinden indüklenen bu proteinlerin konsantrasyonlarındaki artışlar ve azalışlar inflamasyon varlığının tespitinde önemli görevler üstlenir. Pozitif ve negatif akut faz proteinleri olarak karşımıza çıkan bu proteinlerden pozitif olanlar konsantrasyonlarında yükselme eğilimindelerken negatifler ise azalma eğilimindedirler.

Bu bölümde ele alınan proteinler hem inflamasyon süreçlerinde biyokimyasal parametreler olarak hem de immun modülatör, antioksidan, patojen nötralizan gibi önemli ve aktif görevler üstlenmektedir.

Veteriner hekimlik açısından değerlendirildiğinde akut faz proteinlerinin türler arası ekspresyon farklılıklarının görülmesi, bu biyokimyasal parametrelerin preenfekyion, enfeksiyon ve post enfeksiyon süreçleri hakkında yorumlamalar yapıp hastalığın ve tedavinin seyrinin değiştirilmesinde kullanılabilir.

Günümüzde farklı hastalıklar da ortaya çıkan yangısal süreçlerin klinik olarak tanı ve izlenmesine olanak sağlayan yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi teşvik edilmektedir. Bu nedenle akut faz proteinlerin (AFP) tanıda ve tedavinin izlenmesinde kullanılmaları bu proteinlerin önemini daha da artırmaktadır. İnsan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan AFP'lerin veteriner hekimlikte kullanımı oldukça yeni ve sınırlıdır. Son yıllarda hayvanlarda biyobelirteç olarak AFP'lerinin kullanımında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Hastalığın ilerlemesini değerlendirmek için ilgi çekici olan bu bilgiler hayvan ya da sürü sağlığının değerlendirilmesine yardımcı olabilmektedir. Bu çalışmada tanısal ve prognostik değerlerinin daha etkin anlaşılması için AFP'ler üzerinde güncel bilgiler sunularak veteriner hekimlikteki kullanım alanlarına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

Ansar, W., & Ghosh, S. (2016). Acute-Phase Proteins and Responses and Their Application in Clinical Chemistry. In W. Ansar & S. Ghosh (Eds.), *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease* (pp. 45-65). Springer India. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2680-2_3

Armağan Aydin, T. (2021). İneklerde Subklinik Mastitis Tanısında Akut Faz Proteinlerinden Amiloid A ve C-Reaktif Protein'in Belirlenmesi

Aydın, B. (2011). Tümör küçültücü etkiye sahip myrosinaz enziminin çaşır (Prangos ferulecea L.) ve yaban kerevizi (Smyrnium olusatrum L.) bitkilerinden saflaştırılması ve karakterize edilmesi Atatürk Üniversitesi.

Baldin, M., Gelain, M. E., Marolato, G., Bedin, S., Berlanda, M., Zanetti, M., Torrigiani, F., Giordano, A., Moretti, P., Scavone, D., & Bonsembiante, F. (2025). Beyond Individual Acute Phase Protein Assessments: Introducing the Acute Phase Index (API) as a Prognostic Indicator in Dogs with Malignant Neoplasia. *Veterinary Sciences*, *12*(6), 533. https://www.mdpi.com/2306-7381/12/6/533

Bozukluhan, K., Merhan, O., Büyük, F., Çelebİ, Ö., & Gökçe, G. (2016). Brusellozisli sığırlarda bazı akut faz proteinlerin düzeyinin saptanması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *63*(1), 13-16.

Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary clinical pathology*, *34*(2), 85-99.

Christenson, K., Björkman, L., Ahlin, S., Olsson, M., Sjöholm, K., Karlsson, A., & Bylund, J. (2013). Endogenous acute phase serum amyloid A lacks pro-inflammatory activity, contrasting the two recombinant variants that activate human neutrophils through different receptors. *Frontiers in Immunology*, *4*, 92.

Combs, G. F. (2012). Chapter 5 - Vitamin A. In G. F. Combs (Ed.), *The Vitamins (Fourth Edition)* (pp. 93-138). Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381980-2.00005-0

Cray, C., Zaias, J., & Altman, N. H. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comp Med*, *59*(6), 517-526.

David Eckersall, P. (2008). Chapter 5 - Proteins, Proteomics, and the Dysproteinemias. In J. J. Kaneko, J. W. Harvey, & M. L. Bruss (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals (Sixth Edition)* (pp. 117-155). Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370491-7.00005-2

Gökce, H. İ., & Bozukluhan, K. (2009). Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*(1), 1-14.

Hamar, P. (2024). Local Production of Acute Phase Proteins: A Defense Reaction of Cancer Cells to Injury with Focus on Fibrinogen. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(6), 3435. https://www.mdpi.com/1422-0067/25/6/3435

Hashim, I. A. (2024). Chapter 10 - Plasma and body fluids proteins. In I. A. Hashim (Ed.), *Tutorials in Clinical Chemistry* (pp. 271-295). Elsevier. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822949-1.00012-7

Hutapea, T. P. H., Madurani, K. A., Syahputra, M. Y., Hudha, M. N., Asriana, A. N., Suprapto, & Kurniawan, F. (2023). Albumin: Source, preparation, determination, applications, and prospects. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, *8*(2), 100549. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsamd.2023.100549

Joshi, K. J., Shah, B. T., & Rathod, V. R. (2022). Clinical Significance of Haptoglobin, an Acute Phase Protein. In *Research Aspects in Biological Science Vol. 5* (Vol. 5, pp. 44-51). Book Publisher International (a part of SCIENCEDOMAIN International). https://hal.science/hal-05188969

Khalil, R. H., & Al-Humadi, N. (2020). Types of acute phase reactants and their importance in vaccination. *Biomedical reports*, *12*(4), 143-152.

Lagrange, J., Lecompte, T., Knopp, T., Lacolley, P., & Regnault, V. (2022). Alpha-2-macroglobulin in hemostasis and thrombosis: An underestimated old double-edged sword. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *20*(4), 806-815. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jth.15647

Lecchi, C., Avallone, G., Giurovich, M., Roccabianca, P., & Ceciliani, F. (2009). Extra hepatic expression of the acute phase protein alpha 1-acid glycoprotein in normal bovine tissues. *The Veterinary Journal*, *180*(2), 256-258. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.027

Liz, M. A., Coelho, T., Bellotti, V., Fernandez-Arias, M. I., Mallaina, P., & Obici, L. (2020). A Narrative Review of the Role of Transthyretin in Health and Disease. *Neurol Ther*, *9*(2), 395-402. https://doi.org/10.1007/s40120-020-00217-0

Moini, J., Pereira, K., & Samsam, M. (2020). Chapter 3 - Iodine and thyroid hormones. In J. Moini, K. Pereira, & M. Samsam (Eds.), *Epidemiology of Thyroid Disorders* (pp. 45-62). Elsevier. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818500-1.00003-7

Moman, R., & Varacallo, M. (2018). Physiology, Albumin.

Mosesson, M. W. (2005). Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *3*(8), 1894-1904. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x

Murata, H., Shimada, N., & Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, *168*(1), 28-40. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00119-9

Naylor, H. M., & Newcomer, M. E. (1999). The structure of human retinol-binding protein (RBP) with its carrier protein

transthyretin reveals an interaction with the carboxy terminus of RBP. *Biochemistry*, *38*(9), 2647-2653. https://doi.org/10.1021/bi982291i

Newcomer, M. E., & Ong, D. E. (2013). Retinol binding protein and its interaction with transthyretin. In *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Landes Bioscience.

Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, *111*(12), 1805-1812. https://doi.org/10.1172/jci18921

Petersen, H. H., Nielsen, J. P., & Heegaard, P. M. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res*, *35*(2), 163-187. https://doi.org/10.1051/vetres:2004002

Ratajczyk, K., Konieczny, A., Czekaj, A., Piotrów, P., Fiutowski, M., Krakowska, K., Kowal, P., Witkiewicz, W., & Marek-Bukowiec, K. (2022). The Clinical Significance of Urinary Retinol-Binding Protein 4: A Review. *Int J Environ Res Public Health*, *19*(16). https://doi.org/10.3390/ijerph19169878

Rinaldi, M., Ceciliani, F., Lecchi, C., Moroni, P., & Bannerman, D. D. (2008). Differential effects of α1-acid glycoprotein on bovine neutrophil respiratory burst activity and IL-8 production. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *126*(3), 199-210. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.07.001

Sack, G. H., Jr. (2020). Serum Amyloid A (SAA) Proteins. *Subcell Biochem*, *94*, 421-436. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_17

Salini, V., Saggini, A., Maccauro, G., Caraffa, A., Shaik-Dasthagirisaheb, Y. B., & Conti, P. (2011). Inflammatory markers: Serum amyloid A, fibrinogen and C-reactive protein - A revisited study [Review]. *European Journal of Inflammation*, *9*(2), 95-102. https://doi.org/10.1177/1721727X1100900202

Schrödl, W., Büchler, R., Wendler, S., Reinhold, P., Muckova, P., Reindl, J., & Rhode, H. (2016). Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, *10*(11), 1077-1092.

Sevgisunar, N. S., & Şahinduran, Ş. (2014). Hayvanlarda akut faz proteinleri, kullanım amaçları ve klinik önemi. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, *2*(1), 50-72.

Simurda, T., Brunclikova, M., Asselta, R., Caccia, S., Zolkova, J., Kolkova, Z., Loderer, D., Skornova, I., Hudecek, J., Lasabova, Z., Stasko, J., & Kubisz, P. (2020). Genetic Variants in the FGB and FGG Genes Mapping in the Beta and Gamma Nodules of the Fibrinogen Molecule in Congenital Quantitative Fibrinogen Disorders Associated with a Thrombotic Phenotype. *Int J Mol Sci*, *21*(13). https://doi.org/10.3390/ijms21134616

Sintusek, P., Kyrana, E., & Dhawan, A. (2019). Chapter 11 - Diagnosis of Hepatic Wilson Disease. In K. H. Weiss & M. Schilsky (Eds.), *Wilson Disease* (pp. 125-138). Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811077-5.00011-6

Sorić Hosman, I., Kos, I., & Lamot, L. (2021). Serum amyloid A in inflammatory rheumatic diseases: a compendious review of a renowned biomarker. *Frontiers in Immunology*, *11*, 631299.

Spinella, R., Sawhney, R., & Jalan, R. (2016). Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatol Int*, *10*(1), 124-132. https://doi.org/10.1007/s12072-015-9665-6

Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*, *9*, 754. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754

Stockigt, J. (2010). Chapter 93 - Thyroid Hormone Binding and Variants of Transport Proteins. In J. L. Jameson & L. J. De Groot (Eds.), *Endocrinology (Sixth Edition)* (pp. 1733-1744). W.B.

Saunders. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5583-9.00093-9

Taşçene, N. (2017). Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi [Importance of Acute Phase Proteıns in Anımals]. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, *57*(1), 52-60. https://dergipark.org.tr/tr/pub/lahaed/issue//465416

Tuna, G. E. (2015). Sağlıklı ve farklı hastalıklı kedilerde serum akut faz protein konsantrasyonlarının araştırılması

Ueda, M. (2022). Transthyretin: Its function and amyloid formation. *Neurochemistry International*, *155*, 105313. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105313

Xiang, S., Yang, L., He, Y., Ding, F., Qiao, S., Su, Z., Chen, Z., Lu, A., & Li, F. (2025). Alpha-1 Antitrypsin as a Regulatory Protease Inhibitor Modulating Inflammation and Shaping the Tumor Microenvironment in Cancer. *Cells*, *14*(2). https://doi.org/10.3390/cells14020088

Yücel, A. E. (2004). C-Reaktif Protein (CRP) ve diğer akut faz proteinlerinin klinik kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi*, *11*(1), 42-52.

MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE KANSER

Gülsüm NALBANT[5]
Hamdi UYSAL[6]

Giriş

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), hücre dışı matriksin (ECM) yeniden düzenlenmesini sağlayan çinko bağımlı endopeptidazlardan oluşan büyük bir enzim ailesidir (Hidalgo & Eckhardt, 2001:1). ECM; proteinler, glikoproteinler, proteoglikanlar ve polisakkaritlerden oluşan karmaşık bir yapı olup hücrelere hem mekanik destek sağlar hem de hücresel fonksiyonları belirleyen biyokimyasal sinyallerin iletiminde rol oynar. MMP'ler, ECM bileşenlerini parçalayarak doku yenilenmesi, yara iyileşmesi, hücre göçü ve farklılaşma gibi süreçlerde kritik görev üstlenir (Desai & ark., 2025:2).

MMP'lerin keşfi 1962'de Gross ve Lapiere'in Xenopus larvalarındaki kuyruk rezorpsiyonunu incelerken kolajenaz (günümüzde MMP-1) adlı enzimi tanımlamalarıyla başladı. 1970'lerde MMP-2 ve MMP-3 gibi yeni

[5] Doktora Öğrencisi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı. Ankara/Türkiye. Orcid: 0000-0002-1862-2882
[6] Prof.Dr. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye. Orcid: 0000-0002-2289-1815

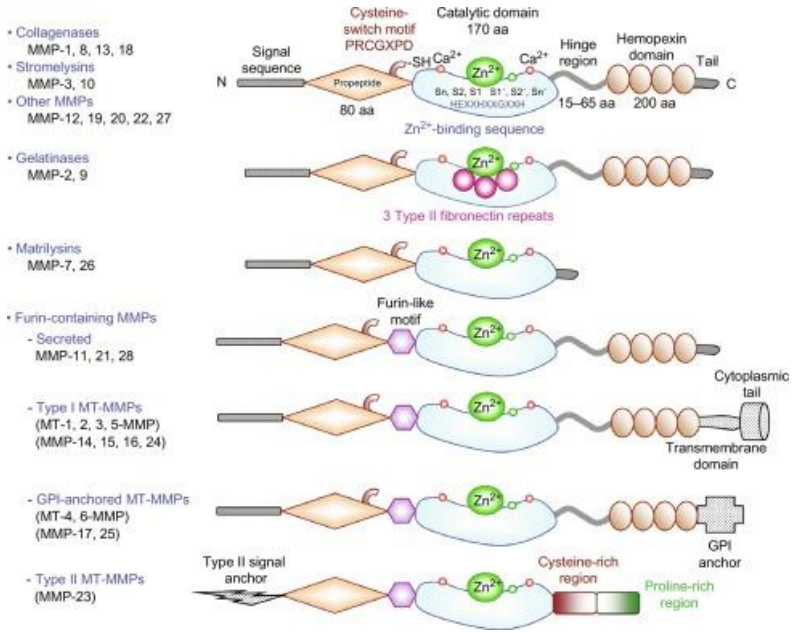
enzimler izole edildi ve substrat özellikleri ayrıntılı olarak tanımlandı. Farklı isimlendirmelerin yarattığı karışıklık üzerine 1980'lerin sonunda Ed Harris Jr. ve ekibi tarafından bu enzimler için "Matrix Metalloproteinase (MMP)" adı önerildi ve uluslararası sınıflandırma yapıldı (Mustafa, Koran & AlOmair, 2022:1). 1991'e gelindiğinde MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9 ve -10 tanımlanmış; ayrıca MMP aktivitesini düzenleyen TIMP-1 ve TIMP-2 inhibitörleri belirlenmişti. Günümüzde MMP ailesi 25 üyeye ulaşmıştır; bunların çoğu memelilerde bulunmakla birlikte tamamı insanda yer almaz (Iyer & ark., 2012:3). MMP'ler, fizyolojik süreçlerde olduğu kadar patolojik doku yıkımı, inflamasyon ve kanser progresyonundaki rolleri nedeniyle moleküler biyoloji ve tıp alanında önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Iyer & ark., 2012:5).

Yapısal Özellikler

MMP'ler çinko metaloenzimlerdir ve en az 26 farklı gen tarafından kodlanırlar. MMP ailesinin üyeleri arasında yapısal benzerlikler bulunsa da ince ancak önemli farklılıklar tanımlanmıştır. MMP'lerin yapısı genellikle üç ortak bölgeden oluşur: pro-peptid, katalitik domain ve hemopeksin-benzeri C-terminal domain. Hemopeksin domaini, esnek bir "hinge" bölgesiyle katalitik domaine bağlanır. Pro-peptid bölgesi, katalitik merkezdeki çinko iyonuna bağlanan bir sistein kalıntısı içerir; bu etkileşim enzimin inaktif kalmasını sağlar (Gkouveris & ark., 2017:3). MMP'lerin aktive olabilmesi için bu etkileşimin bozulması gerekir. Salgılanan MMP'lerde bu aktivasyon, pro-peptid bölgesinin proteolitik olarak uzaklaştırılmasıyla gerçekleşir. Ancak, bazı hücre içi MMP'ler, sistein anahtarının post-translasyonel modifikasyonları (örneğin S-glutatiyonilasyon) yoluyla proteolitik kesilme olmaksızın da aktive olabilir. Bu bulgu, ilaç geliştirme çalışmalarını etkileyen önemli bir mekanizmadır (Almeida & ark., 2022:6).

Başlıca MMP alt tipleri ve yapıları

***Şekil 1**. Başlıca MMP alt tipleri ve yapıları. Tipik bir matriks metalloproteinaz (MMP); bir propeptid bölgesi, katalitik metalloproteinaz domeni, bir bağlayıcı*



peptid (hinge bölgesi) ve bir hemopeksin domeninden oluşur. Propeptid bölgesi, sistein-switch motifi olan PRCGXPD dizisini içerir; bu motifte yer alan sistein sülfhidril (–SH) grubu, aktif bölgedeki Zn^{2+} iyonunu şelatlayarak MMP'yi latent pro-MMP zimojen formunda tutar. Katalitik domen, HEXXHXXGXXH çinko bağlanma motifini, biri katalitik diğeri yapısal olmak üzere iki Zn^{2+} iyonunu, substrat özgüllüğünü belirleyen S1, S2, Sn ve S1', S2', Sn' ceplerini ve yapısal stabilizasyon için iki veya üç Ca^{2+} iyonunu içerir. (Cui, Hu & Khalil, 2017:21)

MMP'ler tipik olarak beş temel yapıdan oluşur: Sinyal Peptidi: Enzimin hücre dışına salgılanmasını sağlar. Pro-peptid Bölgesi: Enzimin inaktif kalmasını sağlayan sistein–çinko etkileşimini içerir. Katalitik Domain: Aktif merkez olup, çinko iyonuna üç histidin kalıntısıyla bağlanır. Ayrıca yapısal stabilite için üç kalsiyum iyonu içerir. Hinge (bağlayıcı) Bölge: Katalitik domain ile C-terminal bölgeyi birbirine bağlar. Hemopeksin-benzeri C-

terminal Domain: Substrat özgüllüğü ve inhibitör etkileşimlerinde rol alır (Cui, Hu & Khalil, 2017:21)

MMP'lerin Sınıflandırılması

SINIF	MMP ÜYELERİ	GENEL ÖZELLİKLERİ
Kollajenazlar	MMP-1, MMP-8, MMP-13	Tip I, II ve III fibriller kollajeni yıkan ana MMP grubudur; agresif tümörlerde sıklıkla artmıştır.
Jelatinazlar	MMP-2, MMP-9	Jelatin, tip IV kollajen ve elastin gibi ECM bileşenlerini yıkar; invazyon ve metastazda kritik rol oynar.
Matrilisinler	MMP-7, MMP-26	Küçük yapılı MMP'lerdir; ECM bileşenleri ve hücre yüzeyi proteinlerini parçalayabilir.
Stromelisinler	MMP-3, MMP-10, MMP-11	Çok sayıda ECM proteinini parçalayabilir; tümör progresyonu ve inflamasyonda rol oynar.
MT-MMP'ler (Membran-tipi MMP'ler)	MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25	Hücre membranına bağlıdır; pro-MMP aktivasyonunda ve invaziv büyümede etkilidir.
Diğerleri	MMP-12, -19, -20, -27, -28	Özgün yapısal veya fonksiyonel özellik taşıyanlar

***Tablo 1**. MMP'lerin Sınıflandırılması. Kollajenazlar fibriler kollajenlerin yıkımından sorumlu olup özellikle agresif tümörlerde artış gösterirken, jelatinazlar bazal membran bileşenlerini parçalayarak tümör invazyonu ve metastazında kritik rol oynar. Matrilisinler ve stromelisinler daha geniş substrat özgüllüğüne sahip olup ECM yeniden şekillenmesi ve inflamatuvar süreçlere katkı sağlar. Membran-tipi MMP'ler (MT-MMP'ler) hücre yüzeyine bağlı olarak lokal proteolizi düzenler ve diğer MMP'lerin aktivasyonunu kontrol ederken, "diğerleri" grubundaki MMP'ler ise dokuya özgü veya özel biyolojik işlevlerle ilişkilidir (Cui, Hu & Khalil, 2017:21).*

Tümör Mikroçevresinde Ekstraselüler Matriks Dinamikleri ve MMP'lerin Rolü

Ekstraselüler matriks (ECM), yalnızca hücrelere yapısal destek sağlayan bir yapı değil; hücre adezyonu, göçü, proliferasyonu

ve hayatta kalmasını düzenleyen dinamik bir mikroçevre bileşenidir (Popova & Jücker, 2022: 2). Kanserde ECM, biyokimyasal ve biyomekanik özellikleri açısından yeniden şekillenir ve bu süreç, kanser hücreleri ile kanserle ilişkili fibroblastların (CAF'ler) etkileşimi sonucunda gelişir. Bu nedenle tümör mikroçevresi (TME), sıklıkla "iyileşmeyen yara" kavramı ile tanımlanmaktadır (Niland & Eble, 2020: 2). Tümör gelişimi sırasında, fibroblastların CAF'lere dönüşmesi ECM sentezini ve matriks sertliğini artırarak tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını kolaylaştırır. Tümör ECM'sinin büyük bölümü stromal hücreler tarafından üretilirken, kanser hücrelerinin sentezlediği ECM bileşenleri kötü prognoz ile ilişkilidir. CAF'ler; sitokinler, büyüme faktörleri ve matriks bozucu enzimler salgılayarak tümör progresyonunun tüm evrelerini destekler (Niland & Eble, 2020: 2). MMP'ler, ECM yıkımı yoluyla hücre göçü için alan açmakta ve aynı zamanda bağışıklık yanıtını baskılamaktadır. MMP-2, MMP-9 ve MMP-14 gibi enzimler, T lenfosit ve NK hücre fonksiyonlarını inhibe ederek antitümör immüniteyi zayıflatır. Ayrıca, ECM proteinlerinin MMP'ler tarafından oluşturulan parçalanma ürünleri, "matrikinler" olarak adlandırılan ve hücre sinyal iletimine katılan biyolojik olarak aktif moleküller şeklinde işlev görür. Sonuç olarak, ECM'nin dinamik yeniden yapılanması ve MMP aracılı düzenlenmesi, tümör mikroçevresinin şekillenmesinde ve kanser progresyonunda merkezi bir rol oynamaktadır (Maquart & ark., 2005: 3).

Matriks Metalloproteinazların Anjiyogenezdeki Rolü

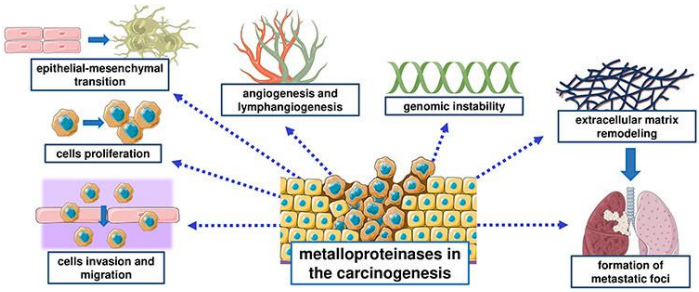
Matriks Metalloproteinazlar (MMP'ler), yeni damar oluşumu olan anjiyogenezi hem doğrudan hem de dolaylı yollarla düzenleyerek kanser gibi patolojik süreçlerde tümör büyümesi ve metastazı üzerinde etkili olan enzimlerdir (Rundhaug, 2005: 1). Anjiyogenez, pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler arasındaki dengenin bozulmasıyla tetiklenir ve MMP'ler bu süreçte kritik rol oynar. Özellikle MMP-9, "anjiyogenik anahtarın açılması için gereklidir (Bergers & ark., 2000: 7). MMP-2 ise endotel hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve göçü için gerekli sinyal yollarını aktive eder. MMP'ler, hücre dışı matrisi parçalayarak damar filizlenmesi için fiziksel bir yol açmanın yanı sıra, VEGF ve bFGF

gibi güçlü anjiyojenik büyüme faktörlerini serbest bırakır veya aktifleştirir. İlginç bir şekilde, bazı MMP'ler (MMP-3, -7, -9, -12) aynı zamanda anti-anjiyojenik moleküller olan anjiyostatin ve endostatinin oluşumuna katılarak anjiyogenezi baskılayabilir. Bu çift yönlü düzenleme, MMP'lerin tümör mikroçevresindeki karmaşık rollerini gösterir (Bergers & ark., 2000: 2). Klinik ve deneysel veriler, MMP-9 ekspresyonunun yüksek mikrodamar yoğunluğu ile ilişkili olduğunu, MMP-2, MMP-9 veya MT1-MMP eksikliğinin fare modellerinde anjiyogenezi bozduğunu ve MMP inhibitörleriyle yapılan tedavilerin anjiyogenezi ve tümör büyümesini baskıladığını göstermektedir. Sonuç olarak, MMP'ler anjiyogenezin çok yönlü düzenleyicileri olarak tümör ilerlemesinde önemli bir rol oynamakta ve potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilmektedir (Roomi & ark., 2009:8).

MMP'lerin Metastazdaki Rolü

MMP'ler, birçok kanser türünde nüks ve metastaz riskini tahmin etmek için değerli biyobelirteçler olarak kullanılabilir Kleiner & Stevenson, 1999: 8). MMP'lerin aktivitesi, esas olarak hücre dışı matrisin sindirimini sağlayan proteolitik özellikleri nedeniyle metastatik odakların oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek MMP-2 veya MMP-3 seviyeleri ürotelyal ve yumurtalık kanserlerinde nüksle bağlantılıdır (Kicman & ark., 2022: 7). MMP-2/MMP-9'un E-kadherine oranının yüksek olması pankreas kanserinde kötü prognozu işaret eder (Kuniyasu & ark.,199: 7). Özellikle omurgaya metastaz yapan akciğer kanseri ve melanomlarda MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri belirgin şekilde yüksektir. Serumdaki MMP düzeyleri de prognostik değer taşır; örneğin yüksek serum MMP-2 seviyeleri akciğer ve prostat kanserinde metastaz varlığı veya hastalık ilerlemesi ile korelasyon gösterir (Taras & ark.,2007: 6).

Karsinogenezde MMP'lerin çok yönlü rolü



Şekil 2. *Karsinogenezde MMP'lerin çok yönlü rolü.MMP'ler tümör hücresi proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu etkiler, anjiyogenezi uyarır ve kanserli lezyon içinde epitelyal-mezenkimal geçişi indükler. Kanserin erken aşamalarında, MMP'ler DNA hasarını ve bunun sonucunda genomik instabiliteyi indükler (Kicman & ark., 2022: 7)*

MMP'lerin Kanserdeki Rolü

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), yalnızca fizyolojik doku yenilenmesi, yara iyileşmesi ve embriyogenez gibi süreçlerde değil, aynı zamanda malign hücrelerin invazyonu, metastazı ve anjiyogenezinde de kritik rol oynayan çinko bağımlı endopeptidazlardır (Kessenbrock, Plaks & Werb, 2010:2). Son yarım asırdır yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda MMPlerin kanser mikroortamında gerçekleşen biyokimyasal süreçlerin başlıca düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle MMP'ler, hem tümör biyolojisinin anlaşılmasında hem de tanısal, prognostik ve terapötik hedeflerin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. MMP'ler sadece ECM bileşenlerini değil, aynı zamanda büyüme faktörü reseptörleri, sitokinler ve proteinazla aktive olan reseptörler (PAR'lar) gibi birçok biyolojik molekülü de hedef alarak invazif tümör fenotipinin gelişimini destekler (Zhang & ark., 2011).

MMP'ler, bazı büyüme faktörlerinin hücre zarına bağlı öncül formlarının salınması da dahil olmak üzere, çoklu mekanizmalar aracılığıyla kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve büyümesini düzenler. Bu nedenle MMP'ler, integrin moleküllerinden kaynaklanan proliferatif sinyalleri modifiye etmeleri yoluyla dolaylı etkilerinin yanı sıra, bu faktörlerin biyoyararlanımını da artırır. Bu moleküller arasında, karsinogenezde en önemli büyüme

düzenleyicilerinden biri olan epidermal büyüme faktörü, öncelikle kanser ve stromal hücrelerin hücre zarına bağlıdır ve daha sonra MMP'lerin etkisiyle serbestleşerek çok yönlü fonksiyonlarını yerine getirir. MMP'ler yalnızca ECM yıkımıyla fiziksel bariyerleri aşmakla kalmaz; aynı zamanda büyüme faktörlerini serbestleştirerek hücresel proliferasyonu artırır, anjiyogenezi uyarır ve immün sistemi baskılar. Tümör mikroçevresi ile etkileşim kurarak stromal hücreleri MMP üretmeye yönlendirir (Mustafa, Koran & AlOmair, 2022).

MMP-7'nin Kanser Gelişimi ve Klinik Önemi

MMP-7'nin (matriks metalloproteinaz-7) anormal ekspresyonu tümör oluşumu ve progresyonunda önemli bir rol oynar. MMP-7 düzeyleri; mide, pankreas, kolorektal, özofagus, safra kesesi, mesane, over, meme, akciğer kanserleri ve malign melanom dahil olmak üzere çok çeşitli insan tümörlerinde belirgin şekilde artmaktadır (Liao & ark., 2021:2). Moleküler düzeyde, MMP-7 bir onkogen olarak hareket ederek hücre proliferasyonu, göçü (migrasyon), invazyonu ve apoptozu düzenleyen karmaşık mekanizmalara katılır. Bu çok yönlü katılım, onun kanser gelişimindeki etkisini güçlendirir (Liao & ark., 2021:2). Klinik açıdan bakıldığında, MMP-7 ekspresyonu tümör evresi, lenf nodu metastazı varlığı ve hasta sağkalımı gibi önemli prognostik parametrelerle anlamlı şekilde ilişkilidir. Bu özellikleri, MMP-7'yi histolojik derecenin tahmin edilmesi, lenfatik yayılımın öngörülmesi ve cerrahi tedavi stratejisinin belirlenmesi gibi alanlarda potansiyel bir moleküler biyobelirteç haline getirmektedir (Yuan & ark., 2020:7).

Prognostik ve terapötik potansiyeli de dikkat çekicidir. Yüksek MMP-7 ekspresyonu genellikle kötü prognozla ilişkilendirilir. Deneysel çalışmalar, MMP-7 aktivitesinin susturulmasının (knockdown) tümör hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve invazyon yeteneklerini baskılayabildiğini göstermektedir. Bu bulgular, MMP-7'nin yalnızca tanısal ve prognostik bir belirteç olarak değil, aynı zamanda gelecek vaat eden bir terapötik hedef olarak da değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Yuan & ark., 2020:10).

Prostat Kanseri

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), prostat kanserinin (PCa) patogenezinde kritik rol oynayan enzimler arasında yer almaktadır. Bu enzimler, bazal membran ve ekstraselüler matriksin (ECM) yıkımını sağlayarak tümör anjiyogenezini desteklemekte; böylece tümör hücrelerinin lokal invazyonunu ve uzak organlara metastatik yayılımını kolaylaştırmaktadır. Özellikle membran tipi 1 matriks metalloproteinaz (MT1-MMP / MMP-14), birçok agresif prostat kanseri hücresinin yüzeyinde eksprese edilen bir transmembran protein olup, pro-MMP-2'nin aktivasyonunu sağlayarak MMP aracılı tümör progresyonunu daha da hızlandırmaktadır (Zhu & ark., 2024).

Prostat kanseri rezeksiyon örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda, MMP-1, MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonu ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmalar, özellikle MMP-9'un, hem tümör hücrelerinde hem de tümörü çevreleyen stromal dokuda belirgin şekilde yüksek düzeylerde eksprese edildiğini ortaya koymuştur. Bu durum, MMP-9'un yalnızca tümör hücrelerine özgü bir faktör olmadığını, aynı zamanda tümör mikroçevresi ile etkileşim içinde prostat kanserinin invaziv özelliklerine katkı sağladığını göstermektedir (Zhong & ark., 2008).

Prostat kanserinde metastazın en sık görüldüğü bölge kemik dokusu olup, ileri evre hastaların büyük bir kısmında kemik metastazı gelişmektedir. Prostat kanseri hücreleri, kemik matriksinin yıkımını artıran ve kemik rezorpsiyonunu destekleyen çeşitli MMP'leri salgılayabilmektedir. Deneysel çalışmalarda, PC-3 prostat kanseri hücre hattının kemik metastazı modellerinde, MMP-9 ekspresyonu aracılığıyla osteoklast aktivitesini artırdığı ve osteoklastların kemik yeniden şekillenme bölgelerinde yoğunlaşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, MMP-9'un prostat kanserinde kemik metastazının gelişimi ve ilerlemesinde merkezi bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Pego, Fernández & Núñez, 2018)

Kemik yıkımından sorumlu temel hücreler olan osteoklastlar, bu süreçte MMP-9 başta olmak üzere çeşitli

MMP'lerin etkisi altında aktif hale gelmekte ve bu nedenle MMP-9 inhibitörleri açısından önemli terapötik hedefler olarak değerlendirilmektedir (Brehmer, Biesterfeld & Jakse, 2003). Tüm bu veriler, MMP'lerin prostat kanserinde invazyon, metastaz ve özellikle kemik tutulumunda kilit moleküller olduğunu ve hedefe yönelik tedavi stratejileri açısından dikkate değer bir potansiyel taşıdığını göstermektedir (Littlepage & ark., 2010).

Cilt Kanseri

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), özellikle MMP-7, MMP-11 ve MMP-14, ekstraselüler matriksin (ECM) yeniden yapılanmasını düzenleyerek cilt kanserleri arasında yer alan skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve spinoselüler karsinom (SKKM) progresyonunda önemli roller üstlenmektedir. Bu enzimlerin düzensiz ve artmış ekspresyonu; tümör hücrelerinin lokal invazyonunu, anjiyogenezi ve bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarını kolaylaştırmaktadır. Nitekim, MMP'lerin yüksek ekspresyon düzeylerinin SKKM'de azalmış genel sağkalım ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hei, Bai & Wang, 2025).

SCC dokuları normal cilt dokuları ile karşılaştırıldığında, MMP-1, MMP-9, MMP-10 ve MMP-13'ün belirgin şekilde yukarı regüle edildiği gösterilmiştir. Bu MMP'ler, ECM yıkımındaki temel işlevleri aracılığıyla tümör ilerlemesini, metastatik yayılımı ve stromal yeniden yapılanmayı desteklemektedir (Impola & ark., 2004).

Öte yandan, damak bölgesindeki küçük tükürük bezlerinden köken alan ayrıntılı olarak incelenmiştir. Çalışmalarda, MMP-7'nin SACC olgularının büyük çoğunluğunda yüksek düzeyde eksprese edildiği, buna karşın normal doku örneklerinde ekspresyon göstermediği belirlenmiştir. MMP-7 ekspresyonunun tümör derecesi, perinöral invazyon ve klinik evre ile anlamlı ilişkiler sergilediği; hasta yaşı, cinsiyeti ve histolojik alt tip ile ise anlamlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir (Liu & ark., 2023). Genel olarak değerlendirildiğinde, MMP'lerin hem cilt kanserlerinde hem de tükürük bezi kaynaklı malignitelerde ECM yeniden yapılanması,

invazyon ve anjiyogenez üzerindeki etkileri aracılığıyla tümör biyolojisinde merkezi roller üstlendiği ve bu nedenle potansiyel prognostik belirteçler ve terapötik hedefler olarak önem taşıdığı görülmektedir.

Over Kanseri

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), over kanserinin gelişimi ve progresyonunda kritik rol oynayan temel moleküler düzenleyiciler arasında yer almaktadır. Özellikle MMP-2, MMP-7, MMP-11 ve MMP-14'ün, over kanseri dokularında diğer MMP'lere kıyasla daha yüksek düzeylerde eksprese edildiği gösterilmiştir. MMP-2 ekspresyonunun, benign veya premalign lezyonlarla karşılaştırıldığında ileri evre over kanseri dokularında belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (Roy & ark., 2022).

Tümör dokusunda MMP-2 pozitifliğinin, over kanserinde olumsuz bir prognostik gösterge olduğu kabul edilmektedir. Artmış MMP-2 mRNA ekspresyonu, genel olarak over kanseri hastalarında ve özellikle seröz histolojik alt tipte, daha kısa genel sağkalım süreleri ile ilişkilidir. Bu bulgular, MMP-2'nin over kanserinin biyolojik davranışı ve klinik seyri üzerinde belirleyici bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Afzal & ark., 1998).

MMP-14 (MT1-MMP) ise over kanserinin patofizyolojisinde çok yönlü etkilere sahiptir. Tümör hücre proliferasyonu, invazyonu, anjiyogenez ve metastatik yayılım süreçlerine aktif olarak katkıda bulunmaktadır (Vos & ark., 2021). MMP-14 ekspresyonunun, daha yaygın metastatik hastalık ile ilişkili olduğu; klinik olarak ise ileri evre tümörlerde daha sık gözlendiği, erken evre hastalıkta ise tutarlı biçimde saptanamaya bildiği bildirilmektedir. Mevcut veriler, MMP-14'ün bağımsız bir prognostik belirteç olmadığını düşündürmekte; bu durum, çalışmalardaki metodolojik farklılıklar ve daha baskın prognostik faktörlerin varlığı ile açıklanmaktadır (Adley & ark., 2023).

Genel olarak değerlendirildiğinde, MMP-2 ve MMP-14, over kanserinin agresif biyolojik özelliklerine katkıda bulunan temel enzimler olarak öne çıkmaktadır. MMP-2 güçlü bir prognostik belirteç niteliği taşırken, MMP-14 hastalığın biyolojik ilerleyişinde

merkezi bir rol üstlenmektedir. Bu iki molekülün, over kanserinde potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilmesi, gelecekte geliştirilecek hedefe yönelik tedavi yaklaşımları açısından önem taşımaktadır.

Skuamöz serviks kanseri doku örneklerinin incelendiği çalışmalarda, membran tipi matriks metalloproteinaz-1 (MT1-MMP / MMP-14) ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı ve bu enzimin aktivasyonunda furin proteazının endojen bir aktivatör olarak rol oynadığı gösterilmiştir. MT1-MMP'nin, tümör hücrelerinin invaziv kapasitesine önemli ölçüde katkı sağladığı; buna karşın, MT1-MMP aktivitesini düzenleyen doku inhibitörü TIMP-2'nin düşük ekspresyon düzeylerinin, invazyonu daha da kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Azevedo & ark., 2020).

MT1-MMP ekspresyonunun yalnızca tümör dokusunda değil, aynı zamanda tümöre bitişik morfolojik olarak normal görünen servikal dokularda da saptanması, invaziv sürecin tümör sınırlarının ötesine uzanabileceğini düşündürmektedir. HPV16 ile ilişkili servikal kanser örneklerinde yapılan analizler, MMP'ler ve bunların endojen düzenleyicilerinin ekspresyon profillerinin, tümörün invaziv ve metastatik potansiyelini belirgin biçimde yansıttığını ortaya koymuştur. Özellikle kollajenaz MMP-1, MT1-MMP ve jelatinazların artmış ekspresyonu, bu tümörlerde invazyon ve metastazın temel belirleyicileri olarak öne çıkmaktadır (Kaewprag & ark.,2013). Genel olarak, MT1-MMP ekseninin serviks kanserinde tümör invazyonu ve progresyonunun merkezinde yer aldığı ve potansiyel terapötik hedefler arasında değerlendirilebileceği anlaşılmaktadır.

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri (AK), dünya genelinde en sık tanı konulan maligniteler arasında yer almakta olup, kanser ilişkili mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Akciğer kanseri dokularında matriks metalloproteinazların (MMP'lerin) artmış aktivitesi ve aşırı ekspresyonu, tümör invazyonu ve metastazını kolaylaştırarak hastalarda olumsuz sağkalım sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir. MMP'lerin yüksek düzeylerde

eksprese edilmesi; kanser hücrelerinin kök hücre benzeri özellikler kazanması, proliferatif kapasitesinin artması, inflamatuvar yanıtların aktive edilmesi ve tümör mikroçevresinin yeniden şekillendirilmesi gibi bir dizi tümör destekleyici süreci tetiklemektedir (Zhang & ark., 2019).

Akciğer adenokarsinomu (LUAD) ve akciğer skuamöz hücreli karsinom (LUSC) dokularında MMP ekspresyonunu inceleyen çalışmalar, MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13 ve MMP-17'nin her iki histolojik alt tipte de anlamlı derecede yukarı regüle edildiğini ortaya koymuştur. Özellikle MMP-1'in artmış ekspresyonunun erkek cinsiyet, sigara öyküsü ve kötü diferansiye tümörlerle ilişkili olduğu; ayrıca yüksek serum MMP-1 düzeylerinin daha kısa genel sağkalım eğilimi ile bağlantılı bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, MMP-1'in akciğer kanserinde tümör başlangıcı, invazyon ve metastaz süreçlerinde kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir (Wei, 2023).

Bununla birlikte, MMP-2'nin de akciğer kanseri dokularında yüksek oranda eksprese edildiği ve özellikle adenokarsinom alt tipinde daha belirgin düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. MMP-2'nin bazal membran yıkımı ve hücresel migrasyonu kolaylaştıran etkileri göz önüne alındığında, bu MMP'nin akciğer kanserinin agresif biyolojik davranışına önemli katkılar sağladığı anlaşılmaktadır (Guo & ark., 2007).

Akciğer kanserinde, özellikle non-small cell lung cancer (NSCLC) alt tiplerinde, çok sayıda matriks metalloproteinazın (MMP) aşırı ekspresyon gösterdiği bildirilmektedir. MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12 ve MMP-14 başta olmak üzere çeşitli MMP'lerin artmış düzeyleri; ileri tümör evresi, lenf nodu metastazı, artmış invaziv kapasite ve kötü prognoz ile anlamlı biçimde ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, MMP'lerin akciğer kanserinde yalnızca tümör progresyonunun bir sonucu olmadığını, aynı zamanda tümör gelişimi ve ilerlemesini aktif olarak yönlendiren moleküler düzenleyiciler olduğunu göstermektedir (Roy & ark., 2017).

Mide Kanseri

Mide kanseri, dünya genelinde en sık görülen maligniteler arasında yer almakta olup, özellikle ileri evre hastalıkta prognoz son derece kötüdür. Bu nedenle, tümör progresyonunu öngörebilecek ve hastalığın biyolojik davranışını yansıtabilecek güvenilir prognostik belirteçlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak gastrektomi örneklerinde yapılan değerlendirmelerde, MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonu ile HER-2/neu aşırı ekspresyonu arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Matriks metalloproteinazlar arasında MMP-2 ve MMP-9, bazal membranın temel bileşenleri olan tip IV kollajen, jelatin ve laminini parçalayıcı özellikleri nedeniyle en iyi tanımlanmış enzimlerdir. Tümör invazyonu ve metastaz sürecinin ilk aşaması olan hücre-hücre ve hücre–ekstraselüler matriks (ECM) etkileşimlerinin bozulmasında bu iki MMP kritik rol oynamaktadır. Dolayısıyla, MMP-2 ve MMP-9'un artmış ekspresyonu, mide kanserinde invazyon ve metastatik potansiyelin artışı ile ilişkilendirilmekte; bu belirteçlerin analizi, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilecek potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir (Jafari & ark., 2021).

Öte yandan, MMP-13'ün mide kanserindeki rolü uzun süre tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, normal doku, prekanseröz lezyonlar, erken evre ve ileri evre mide kanseri olgularını kapsayan geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalar, MMP-13 protein ekspresyonunun kanser dokularında belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Artmış MMP-13 ekspresyonunun, lenf nodu metastazı ve mide kanseri hastalarında artmış mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mide kanseri hücrelerinde SIRT1 ve MMP-13 arasındaki düzenleyici ilişki incelendiğinde, SIRT1'in MMP-13 ekspresyonunun negatif düzenleyicisi olduğu ortaya konmuştur. SIRT1 düzeylerinin azalması, MMP-13 mRNA ve protein ekspresyonunda belirgin artışa yol açarken; SIRT1'in aşırı ekspresyonu MMP-13 düzeylerini baskılamaktadır. Bu bulgular in vivo modellerle de doğrulanmıştır. Ayrıca, STAT3'e yönelik siRNA uygulamaları ve STAT3 sinyal yolunun farmakolojik olarak inhibe edilmesi, SIRT1 azalmasına

bağlı MMP-13 artışını anlamlı ölçüde azaltmıştır. Benzer şekilde, MMP-13 inhibitörlerinin kullanımı, SIRT1 azalmasıyla indüklenen mide kanseri hücre migrasyonu ve invazyonundaki artışı engellemiştir (Zhang & ark.,2019). Klinik çalışmalarda, serum MMP-8 ve özellikle TIMP-1 düzeylerindeki değişimlerin sağkalım ile yakından ilişkili olduğu, yüksek TIMP-1 düzeylerinin kötü prognozu yansıttığı gösterilmiştir. Buna karşılık doku düzeyindeki MMP-8 ekspresyonunun prognostik değerinin sınırlı olması, dolaşımdaki MMP/TIMP dengesinin gastrik kanserde biyolojik ve klinik açıdan daha anlamlı bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (Laitinen & ark.,2018).

Tüm bu veriler, MMP-13'ün mide kanseri metastazına önemli ölçüde katkıda bulunduğunu ve bu sürecin büyük olasılıkla SIRT1–STAT3 sinyal yolu aracılığıyla düzenlendiğini göstermektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, mide kanserinde MMP ekspresyonunu kontrol eden temel sinyal yolakları arasında, Helicobacter pylori ilişkili gastritte de aktif olduğu bilinen MAPK ve NF-κB yolaklarının öne çıktığı görülmektedir. Bu yolakların hedeflenmesi, MMP aracılı tümör progresyonunun baskılanmasına yönelik yeni terapötik yaklaşımlar için umut verici bir zemin oluşturmaktadır (Sokolova & Naumann, 2022).

Hayvanlarda Matriks Metalloproteinazların Rolü

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), ekstraselüler matriksin (ECM) yıkımı ve yeniden yapılanmasını düzenleyen, çinko bağımlı endopeptidazlar olup hayvanlarda hem fizyolojik doku yenilenmesi hem de patolojik süreçlerin gelişiminde merkezi rol oynamaktadır. Özellikle jelatinaz grubu üyeleri olan MMP-2 ve MMP-9, veteriner hekimlikte en sık incelenen ve klinik açıdan en anlamlı MMP'lerdir. Bu enzimler, eklem hastalıkları, kardiyovasküler patolojiler, oküler hastalıklar, üreme biyolojisi ve kanser gibi çok çeşitli durumlarla ilişkilidir (Asawakarn & Asawakarn, 2012).

Atlar

Atlarda MMP'lerin rolü ağırlıklı olarak eklem hastalıkları ile ilişkilidir. Osteoartritte MMP-1, MMP-2, MMP-9 ve MMP-14 düzeylerinin arttığı; bu artışın eklem kıkırdağında kollajen ve proteoglikan yıkımını hızlandırarak progresif doku hasarına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Ollivier & ark., 2024). Sinoviyal sıvıda MMP aktivitesinin ölçülmesi, özellikle erken evre osteoartritin tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. (Brama & ark., 2004). Septik artritte ise pro ve aktif MMP-9 düzeylerinin belirgin biçimde yükselmesi, inflamasyon ile proteolitik yıkım arasındaki yakın ilişkiyi ortaya koymaktadır. Ayrıca laminitiste MMP-14 (MT1-MMP)'ün rolü, bu enzimin bazal membran yıkımı ve doku ayrışmasındaki önemini göstermektedir.

Oküler düzeyde, ülseratif keratitli atlarda gözyaşı filminde MMP-2 ve MMP-9 aktivitesinin artması ve iyileşme sürecinde azalması, MMP'lerin tedaviye yanıtın izlenmesinde biyobelirteç potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir (Trumble & ark., 2001).

Köpek ve Kediler

Köpeklerdeki birçok tümör türünde MMP-2 ve MMP-9 gibi MMP'ler üzerinde birçok çalışma bulunmaktadır. MMP-2 ve MMP-9, köpek osteosarkomunda tespit edilmiş ve tümördeki MMP aktivitesi, etkilenmemiş stromal dokuya göre daha yüksek bulunmuştur; bu da MMP'lerin tümör büyümesi ve metastazında rol oynayabileceğini göstermektedir. MMP'ler, metastaz yoluyla çevredeki doku ve kan damarlarının hücre dışı matrisini ve bazal membranını parçalayabilir (Lana & ark., 2000). MMP-2 ve MMP-9 ayrıca köpeklerdeki mast hücreli tümör ve meme bezi tümöründe protein düzeyinde de tespit edilmiştir (Leibman & ark., 2000; Shia & ark., 2011). MMP-9, köpek meme adenokarsinom dokularında yüksek oranda ifade edilir ve serumda MMP-9 aktivitesi yüksektir. Serumda, zimografi yöntemiyle MMP-9 seviyesinin ölçümü, tümörün iyi huylu ve kötü huylu derecesiyle ilişkilidir. MMP-9, metastazda tümör hücreleri için ilk bariyer olan bazal membranı parçalayan önemli bir enzimdir. Bu nedenle, serum MMP-9 aktivite

düzeyi adenokarsinomun erken teşhisi için bir belirteç olabilir (Yokota & ark., 2001). Ayrıca MMP'ler; artrit, dilate kardiyomiyopati, oküler hastalıklar ve özellikle kanser ile güçlü biçimde ilişkilidir. Romatoid artritte sinoviyal sıvıda MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin artması, bu enzimlerin kollajen, elastin ve proteoglikan yıkımı yoluyla eklem destrüksiyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Mandara & ark., 2009). Bir çalışmada, tümörlerin tümör olmayan dokulara göre önemli ölçüde daha yüksek MMP-2 ve MMP-9 ürettiği, malignitelerin benign tümörlere göre önemli ölçüde daha yüksek toplam MMP seviyelerine sahip olduğu ve sarkomların karsinoma göre daha yüksek MMP-2 içerdiği bulunmuştur (Loukoulos & ark., 2003). Köpeklerdeki oronazal tümörlerde, melanom ve skuamöz hücreli karsinomda da MMP-2 aktivitesinde artış gözlemlenmiş ve MMP-2/MMP-2 oranının köpeklerdeki oronazal kavite tümörlerinin prognozunu değerlendirmede bir değer olabileceği belirtilmiştir (Nakaichi & ark., 2006). Köpeklerdeki kondrosarkomlarda, kollajenazların (MMP-1 ve MMP-13) ekspresyonunda önemli bir artış olduğu ve bu durumun kollajenaz enzimlerinin kondrosarkomun ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürdüğü ifade edilmiştir (Kuroki & ark., 2002). MMP-2 ve MMP-9 ile ilgili yapılan tümöral çalışmalar göstermektedir ki, anaplastik hücrelerin metastaz özellikleri ile ilişkili olarak bu enzimlerin salınımları artmaktadır. Lenf veya kan damarları aracılığı ile metastazın olabilmesi için tümöral hücrelerin MMP-2 ve MMP-9 ile bazal membranı yıkımlaması gerekir. Hem insan hem de köpeklerde gözlenen tümöral olgularda MMP salınımı ve tümörün lokal invazyonu ve metastazı arasında bağlantı mevcuttur (Akkoc & ark., 2017).

Kedilerde MMP'lere ilişkin çalışmalar daha sınırlı olup çoğunlukla sarkomlar ve menenjiyomlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Feline tümörlerde serum MMP düzeyleri genellikle artmakla birlikte, doku düzeyleri ile histolojik derece arasındaki ilişki köpeklere kıyasla daha zayıftır. Bununla birlikte, feline menenjiyomlarda MMP-2 düzeylerinin belirgin biçimde yüksek olması, türler arası biyolojik farklılıklara işaret etmektedir. Zymografi yöntemiyle yapılan incelemelerde, kedilerde sarkom ve karsinomada serum MMP konsantrasyonunun arttığı görülmüştür.

Bununla birlikte, sarkom ve karsinomanın artan histolojik derecelerinde serum ve doku MMP düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (Jankowski, 2002). 2009 yılında yapılan bir çalışmada, kedi menenjiomlarının MMP-2 değerlerinin köpeklerinkinden anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşılık MMP-9 düzeylerinin ise 23. aydan 44. aya kadar olan takip süresi boyunca immünohistokimyasal ve görüntü analizi kantifikasyon yöntemiyle azaldığı bulunmuştur (Mandara & ark., 2009). Köpeklerde MMP aktivitesi, benign tümörlere ve tümör olmayan dokulara göre malign tümörlerde daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Bu nedenle, MMP'ler kanser hastalarının erken teşhisinde yararlı bir belirteç olarak önerilebilir.

Ruminantlar

Ruminantlar, MMP'lerin fizyolojik ECM remodelingi açısından en iyi tanımlanmış hayvan modellerinden birini oluşturmaktadır. Özellikle ruminant meme bezi; gelişim, laktasyon ve involüsyon boyunca zamana yayılmış, sıkı biçimde düzenlenen proteolitik süreçleriyle dikkat çekmektedir. Pubertal mammogenez sırasında MMP-2, MMP-14 ve MMP-19'un, doku inhibitörleri olan TIMP-1 ve TIMP-2 ile birlikte artan ekspresyonu, duktal uzama ve dallanma morfogenezisinin kontrollü biçimde gerçekleşmesini sağlar. Bu dönemde MMP–TIMP dengesinin korunması, proteolitik aktivitenin yıkıcı değil düzenleyici bir rol üstlendiğini göstermektedir (Rabot, & ark.,2007).

Laktasyon sürecinde MMP ekspresyonunun baskılanması, bazal membran bütünlüğünün korunmasını ve süt salgılayan epitel hücrelerinin fonksiyonel stabilitesini destekler. İnvolüsyon döneminde ise MMP-1, MMP-2 ve MMP-14'ün yeniden artan ekspresyonu, epitel, stromal ve vasküler yapıların kontrollü regresyonuna katkıda bulunur. Bu süreçte özellikle MMP-2'nin vasküler endotel hücrelerinde lokalize olması, involüsyonun çok katmanlı bir remodeling süreci olduğunu ortaya koymaktadır (Dilly & ark., 2011). Ruminantlarda MMP-2 aktivitesinin çoğunlukla latent formda tutulması ve aktif forma dönüşümün sıkı biçimde sınırlandırılması, kronik doku hasarının önlenmesinde temel bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Bu özellik, ruminant

meme bezini patolojik ECM yıkımının baskın olduğu rodent modellerinden ayıran önemli bir farktır (Walter & Boos, 2001).

Sonuç

Sonuç olarak, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) kanser biyolojisinde yalnızca ekstraselüler matriks yıkımından sorumlu pasif enzimler değil; tümör mikroçevresinin yeniden şekillenmesi, invazyon, metastaz, anjiyogenez ve immün kaçış süreçlerini çok boyutlu olarak düzenleyen merkezi moleküler aracılar olarak karşımıza çıkmaktadır. Farklı kanser türlerinde MMP ekspresyon profillerinin değişkenlik göstermesi, bu enzimlerin tümör tipine özgü biyolojik davranışların belirlenmesinde kritik rol oynadığını ortaya koymaktadır. Özellikle MMP-2, MMP-7, MMP-9 ve MMP-14 gibi üyelerin artmış ekspresyonunun kötü prognoz, artmış invaziv potansiyel ve metastaz ile ilişkili olması, MMP'leri önemli prognostik biyobelirteçler haline getirmektedir. Bununla birlikte, MMP'lerin proteolitik ve proteolitik olmayan fonksiyonlarının karmaşıklığı, bu enzimleri hedef alan terapötik yaklaşımların dikkatle tasarlanmasını zorunlu kılmaktadır. Gelecekte, MMP'lerin hücre tipi ve bağlam bağımlı etkilerinin daha iyi anlaşılması; seçici inhibitörlerin geliştirilmesi ve MMP temelli biyobelirteçlerin klinik uygulamaya entegrasyonu, kanser tanı ve tedavisinde daha etkili ve kişiselleştirilmiş stratejilerin önünü açacaktır. Sonuç olarak, MMP'ler hayvanlarda fizyolojik doku yenilenmesi ile patolojik süreçler arasındaki dengeyi belirleyen temel moleküllerdir. Özellikle osteoartrit ve kanserde MMP aktivitesindeki artış, bu enzimleri tanısal ve prognostik biyobelirteçler ile potansiyel terapötik hedefler hâline getirmektedir. Ruminant meme bezi ise MMP'lerin yıkıcı değil düzenleyici işlevlerini ortaya koyan özgün ve değerli bir fizyolojik model olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

Adley, B. P., Gleason, K. J., Yang, X. J., & Stack, M. S. (2009). Expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MMP-14) in epithelial ovarian cancer: High level expression in clear cell carcinoma. *Gynecologic Oncology, 112*(2), 319–324.

Afzal, S., Lalani, E. N., Poulsom, R., Stubbs, A., Rowlinson, G., Sato, H., … Stamp, G. W. (1998). MT1-MMP and MMP-2 mRNA expression in human ovarian tumors: Possible implications for the role of desmoplastic fibroblasts. *Human Pathology, 29*(2), 155–165.

Akkoc, A., Nak, D., Demirer, A., & Şimşek, G. (2017). Immunocharacterization of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in canine transmissible venereal tumors. *Biotechnic & Histochemistry, 92*(2), 100–106.

Asawakarn, S., & Asawakarn, T. (2012). Role of matrix metalloproteinases in animals. *Thai Journal of Veterinary Medicine, 42*(2), 137–142.

Azevedo Martins, J. M., Rabelo-Santos, S. H., do Amaral Westin, M. C., & Zeferino, L. C. (2020). Tumoral and stromal expression of MMP-2, MMP-9, MMP-14, TIMP-1, TIMP-2, and VEGF-A in cervical cancer patient survival: A competing risk analysis. *BMC Cancer, 20*(1), 660.

Bassiouni, W., Ali, M. A., & Schulz, R. (2021). Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: Implications in disease. *FEBS Journal, 288*(24), 7162–7182.

Bergers, G., Brekken, R., McMahon, G., Vu, T. H., Itoh, T., Tamaki, K., … Hanahan, D. (2000). Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nature Cell Biology, 2*(10), 737–744.

Brama, P. A. J., Van den Boom, R., DeGroot, J., Kiers, G. H., & Van Weeren, P. R. (2004). Collagenase-1 (MMP-1) activity in equine synovial fluid: Influence of age, joint pathology, exercise and repeated arthrocentesis. *Equine Veterinary Journal, 36*(1), 34–40.

Brehmer, B., Biesterfeld, S., & Jakse, G. (2003). Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in prostate cancer tissue. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 6*(3), 217–222.

Castro, M. M., Cena, J., Cho, W. J., Walsh, M. P., & Schulz, R. (2012). Matrix metalloproteinase-2 proteolysis of calponin-1 contributes to vascular hypocontractility in endotoxemic rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 32*(3), 662–668.

Cui, N., Hu, M., & Khalil, R. A. (2017). Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science, 147*, 1–73.

de Almeida, L. G., Thode, H., Eslambolchi, Y., Chopra, S., Young, D., Gill, S., … Dufour, A. (2022). Matrix metalloproteinases: From molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews, 74*(3), 714–770.

Dilly, M., Hambruch, N., Shenavai, S., Schuler, G., Froehlich, R., Haeger, J. D., … Pfarrer, C. (2011). Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-14 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 during bovine placentation. *Theriogenology, 75*(6), 1104–1114.

Gkouveris, I., Nikitakis, N. G., Aseervatham, J., Rao, N., & Ogbureke, K. U. (2017). Matrix metalloproteinases in head and neck cancer: Current perspectives. *Metalloproteinases in Medicine*, 47–61.

Guo, C. B., Wang, S., Deng, C., Zhang, D. L., Wang, F. L., & Jin, X. Q. (2007). Relationship between matrix metalloproteinase-2 and lung cancer progression. *Molecular Diagnosis & Therapy, 11*(3), 183–192.

Hei, J., Bai, X., & Wang, J. (2025). Matrix metalloproteinases as diagnostic and prognostic biomarkers in skin cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma. *Scientific Reports, 15*(1), 23300.

Impola, U., Uitto, V. J., Hietanen, J., Häkkinen, L., Zhang, L., Larjava, H., … Saarialho-Kere, U. (2004). Differential expression of matrilysin-1 (MMP-7), 92 kD gelatinase (MMP-9), and metalloelastase (MMP-12). *Journal of Pathology, 202*(1), 14–22.

Iyer, R. P., Patterson, N. L., Fields, G. B., & Lindsey, M. L. (2012). The history of matrix metalloproteinases: Milestones, myths, and misperceptions. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 303*(8), H919–H930.

Jafari, E., Safinejad, S., Dabiri, S., & Naghibzadeh-Tahami, A. (2021). Study of the relationship between MMP-2 and MMP-9 and Her2/neu overexpression in gastric cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 22*(3), 811.

Kaewprag, J., Umnajvijit, W., Ngamkham, J., & Ponglikitmongkol, M. (2013). HPV16 oncoproteins promote cervical cancer invasiveness by upregulating specific matrix metalloproteinases. *PLoS ONE, 8*(8), e71611.

Kessenbrock, K., Plaks, V., & Werb, Z. (2010). Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment. *Cell, 141*(1), 52–67.

Kicman, A., Niczyporuk, M., Kulesza, M., Motyka, J., & Ławicki, S. (2022). Utility of matrix metalloproteinases in the diagnosis, monitoring and prognosis of ovarian cancer patients. *Cancer Management and Research*, 3359–3382.

Kleiner, D. E., & Stetler-Stevenson, W. G. (1999). Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 43*(Suppl. 1), S42–S51.

Kuniyasu, H., Ellis, L. M., Evans, D. B., Abbruzzese, J. L., Fenoglio, C. J., Bucana, C. D., … Fidler, I. J. (1999). Relative expression of E-cadherin and type IV collagenase genes predicts disease outcome in pancreatic carcinoma. *Clinical Cancer Research, 5*(1), 25–33.

Laitinen, A., Hagström, J., Mustonen, H., Kokkola, A., Tervahartiala, T., Sorsa, T., … Haglund, C. (2018). Serum MMP-8

and TIMP-1 as prognostic biomarkers in gastric cancer. *Tumor Biology, 40*(9), 1010428318799266.

Laronha, H., & Caldeira, J. (2020). Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells, 9*(5), 1076.

Liu, H., Chen, L., Wang, C., & Zhou, H. (2023). Matrix metalloproteinase-7 is associated with clinical and pathological characteristics of salivary adenoid cystic carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 280*(2), 839–845.

Liu, H., Chen, L., Wang, C., & Zhou, H. (2023). Matrix metalloproteinase-7 is associated with clinical and pathological characteristics of salivary adenoid cystic carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 280*(2), 839–845.

Maquart, F. X., Bellon, G., Pasco, S., & Monboisse, J. C. (2005). Matrikines in the regulation of extracellular matrix degradation. *Biochimie, 87*(3–4), 353–360.

Mandara, M. T., Pavone, S., Mandrioli, L., Bettini, G., Falzone, C., & Baroni, M. (2009). Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression in canine and feline meningioma. *Veterinary Pathology, 46*, 836–845.

Mondal, S., Adhikari, N., Banerjee, S., Amin, S. A., & Jha, T. (2020). Matrix metalloproteinase-9 and its inhibitors in cancer: A minireview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *194.* 112260.

Mustafa, S., Koran, S., & AlOmair, L. (2022). Insights into the role of matrix metalloproteinases in cancer and its therapeutic aspects. *Frontiers in Molecular Biosciences, 9*, 896099.

Niland, S., & Eble, J. A. (2020). Hold on or cut? Integrin- and MMP-mediated cell–matrix interactions. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(1), 238.

Niland, S., Riscanevo, A. X., & Eble, J. A. (2021). Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(1), 146.

Ollivier, F. J., Brooks, D. E., Van Setten, G. B., Schultz, G. S., Gelatt, K. N., Stevens, G. R., … Cutler, T. J. (2004). Profiles of matrix metalloproteinase activity in equine tear fluid. *Veterinary Ophthalmology, 7*(6), 397–405.

Popova, N. V., & Jücker, M. (2022). The functional role of extracellular matrix proteins in cancer. *Cancers, 14*(1), 238.

Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V., Lara-Riegos, J., … Alvarez-Sánchez, M. E. (2019). Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Frontiers in Oncology, 9*, 1370.

Roy, R., Morad, G., Jedinak, A., & Moses, M. A. (2020). Metalloproteinases and their roles in human cancer. *Anatomical Record, 303*(6), 1557–1572.

Rundhaug, J. E. (2005). Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 9*(2), 267–285.

Sekhon, B. S. (2010). Matrix metalloproteinases—An overview. *Research and Reports in Biology*, 1–20.

Sokolova, O., & Naumann, M. (2022). Matrix metalloproteinases in *Helicobacter pylori*–associated gastritis and gastric cancer. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(3), 1883.

Sternlicht, M. D., & Werb, Z. (2001). How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual Review of Cell and Developmental Biology, 17*, 463–516.

Taras, D., Blanc, J. F., Rullier, A., Dugot-Senant, N., Laurendeau, I., Vidaud, M., & Rosenbaum, J. (2007). Pravastatin reduces lung metastasis via decrease of MMP expression. *Journal of Hepatology, 46*(1), 69–76.

Visse, R., & Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Circulation Research, 92*(8), 827–839.

Vos, M. C., van der Wurff, A. A., van Kuppevelt, T. H., & Massuger, L. F. (2021). The role of MMP-14 in ovarian cancer: A systematic review. *Journal of Ovarian Research, 14*(1), 101.

Wei, C. (2023). The multifaceted roles of matrix metalloproteinases in lung cancer. *Frontiers in Oncology, 13*, 1195426.

Zhang, S**.,** Yang, Y., Huang, S., Deng, C., Zhou, S., Yang, J., Zou, X. (2019). SIRT1 inhibits gastric cancer via STAT3/MMP-13 signaling. *Journal of Cellular Physiology, 234*(9), 15395–15406.

Zhong, W. D., Han, Z. D., He, H. C., Bi, X. C., Dai, Q. S., Zhu, G., Chen, Z. N. (2008). CD147, MMP-1, MMP-2 and MMP-9 as prognostic factors in prostate cancer. *Oncology, 75*(3–4), 230–236.

Zhu, S., He, J., Yin, L., Zhou, J., Lian, J., Ren, Y., … Li, X. (2024). Matrix metalloproteinases targeting in prostate cancer. *Urologic Oncology, 42*(9), 275–287.