



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**COVID-19 ENFEKSİYONUNA EŞLİK EDEN AKUT
BÖBREK HASARINDA METALLOPROTEİNAZ DOKU
İNHİBİTÖRÜ-2 (TIMP-2) VE İNSÜLİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-7
(IGFBP7) DÜZEYLERİNİN İNCELEMESİ**

DAMLA SERPİL SERİN

TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

AĞUSTOS 2022



**COVID-19 ENFEKSİYONUNA EŞLİK EDEN AKUT BÖBREK
HASARINDA METALLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRÜ-2 (TIMP-2)
VE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-7
(IGFBP7) DÜZEYLERİNİN İNCELEMESİ**

Damla Serpil SERİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

AĞUSTOS 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Damla Serpil SERİN

11/08/2022

COVID-19 ENFEKSİYONUNA EŞLİK EDEN AKUT BÖBREK HASARINDA
METALLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRÜ-2 (TIMP-2) VE İNSÜLİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-7 (IGFBP7) DÜZEYLERİNİN
İNCELEMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Damla Serpil SERİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2022

ÖZET

Amaç: Aralık 2019 Tarihinden beri dünya çapında küresel olarak yayılım gösterip pandemiye yol açmış olan COVID-19 koronavirüs hastalığı şiddetli akut solunum sendromu SARS-CoV-2 koronavirüsünden kaynaklanmaktadır. Ciddi pnömونيye sebep olan bu hastalık sadece akciğerlerde değil diğer organlarda da tahribata sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda özellikle böbreklerde bulunan tübül hücrelerinde gelişen akut böbrek hasarında belirteç olan Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2 (TIMP-2) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-7 (IGFBP7) düzeylerine ışık tutmak amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Hastalardan serum kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN), Na, K, Cl, Ürik Asit, Total Protein, Albumin, Sistatin C, spot idrar albumin/kreatinin, spot idrar protein/Cr, D dimer parametrelerinin düzeylerine bakılmış ve spot idrar numunleri ile TIMP-2 ve IGFBP7 ELISA çalışması yapılmıştır. Sonuçlar istenilen parametreler ile karşılaştırılıp SPSS programı ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bulgular: ELISA çalışması ve diğer parametreler göz önüne alınarak, COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden akut böbrek hasarı evreleri incelenmiştir. COVID-19 pozitif hastaların yaşı ilerledikçe akut böbrek hasarı gelişimi artmıştır. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu açısından BUN, Na, Ürik Asit, Sistatin C, spot idrar albumin/kreatinin, spot idrar protein/kreatinin, TIMP-2 ve IGFBP7 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç: COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden akut böbrek hasarının biyobelirteçlerinden TIMP-2 ve IGFBP7 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sistatin C ve IGFBP7 parametreleri arasında ve son olarak TIMP-2 ve IGFBP7 arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda COVID-19 enfeksiyonunun akut böbrek hasarı olasılığını arttırdığı ve bu olasılık TIMP-2 ve IGFBP7 yüksekliği ile erken dönemde gösterilebilir.

Bilim Kodu : 1090

Anahtar Kelimeler : COVID-19, Akut Böbrek Hasarı, Metalloproteinaz Doku İnhibitörü 2 (TIMP-2), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 7 (IGFBP7)

Sayfa Adedi : 80

Danışman : Prof. Dr. Neslihan BUKAN

EXAMINATION OF METALLOPROTEINASE TISSUE INHIBITOR-2 (TIMP-2) AND
INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-7 (IGFBP7) LEVELS IN
ACUTE KIDNEY INJURY ACCOMPANYING COVID-19 INFECTION

(M. Sc. Thesis)

Damla Serpil SERİN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

August 2022

ABSTRACT

Objective: COVID-19 coronavirus disease, which has spread globally and caused a pandemic since December 2019, is caused by severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2 coronavirus. This disease, which causes serious pneumonia, causes destruction not only in the lungs but also in other organs. In our study, it was aimed to shed light on the levels of Metalloproteinase Tissue Inhibitor-2 (TIMP-2) and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-7 (IGFBP7), which are markers in acute kidney injury, especially in tubule cells in the kidneys. Materials and Methods: The levels of serum creatinine, BUN, Na, K, Cl, Uric Acid, Total Protein, Albumin, Cystatin C, Albumin/Cr, Protein/Cr, D dimer parameters were checked from the patients, and TIMP-2 and IGFBP7, ELISA studies were performed with spot urine samples. The results were compared with the desired parameters and statistically evaluated with the SPSS program. Results: Considering the ELISA study and other parameters, the levels of acute kidney injury accompanying COVID-19 infection were examined. As the age of COVID-19 positive patients progressed, the development of acute kidney injury increased. In addition, BUN, Na, Uric Acid, Cystatin C, Albumin/Cr, Protein/Cr, TIMP-2 and IGFBP7 levels were found to be statistically significant. Conclusion: TIMP-2 and IGFBP7, which are biomarkers of acute kidney injury accompanying COVID-19 infection, were found to be statistically significant. A positive correlation was found between cystatin C and finally a positive correlation between TIMP-2 and IGFBP7. In line with these data, it was thought that COVID-19 infection increased the possibility of acute kidney injury in the kidneys and this could be demonstrated in the early period by elevated TIMP-2 and IGFBP7 levels.

Science Code : 1090

Key Words : COVID-19, Acute Kidney Injury (AKI), Metalloproteinase Tissue
Inhibitor-2 (TIMP-2), Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-7
(IGFBP7)

Page Number : 80

Supervisor : Prof. Dr. Neslihan BUKAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince çalışmamda bana yön gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, beni her daim yüreklendiren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım, tez danışmanım ve değerli hocam, sayın Prof. Dr. Neslihan BUKAN'a şükran ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım boyunca istatistiksel analiz ve verilerin oluşturması için yanımda bulunan bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen hem hocam hem arkadaşım, Arş. Gör. Dr. Tayfun KUÇLU'ya şükran ve minnetlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi, tecrübe ve desteğinden faydalandığım değerli hocam Arş. Gör. Dr. Emre YAŞAR ve değerli arkadaşım Arş. Gör. Dr. Zakir OSMANOV'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Hacer SERİN'e, sevgili babam Mustafa Kemal SERİN'e ve biricik kardeşim Sedat Can SERİN'e sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım. Üniversite hayatım boyunca tanıştığım en güzel insanlardan ve hiçbir zaman dostluklarını esirgemeyen her daim yanımda olan arkadaşım Biolog Deniz SAATOĞLU ve annesi Demet Deniz SAATOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Her daim yanımda olan ve her zaman kardeşi gibi hissettiren sevgili kuzenim Dilek NAMAZCI'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için kullanılan Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID-19	3
2.2. COVID-19 Tarihçesi ve Tanımı	4
2.2.1. Taksonomik ve filogenetik özellikleri:	5
2.2.2. COVID-19 Epidemiyolojisi, etiyolojisi ve tanısı.....	6
2.2.3. COVID-19'un yapısı ve moleküler düzeyi	9
2.2.4. COVID-19 biyobelirteçleri	11
2.3. Böbrek.....	13
2.3.1. Böbrek anatomisi ve fizyolojisi	13
2.3.2. Böbrek fonksiyonları ve fonksiyon testleri.....	14
2.4. Böbrek Hasarı	20
2.4.1. Akut böbrek hasarı	20
2.5. COVID-19 Enfeksiyonunun Böbrek Hasarı ile İlişkisi	23
2.6. Metalloproteinazlar (MMP) ve TIMP-2	26
2.7. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) VE IGFBP7	27
2.8. TIMP-2 ve IGFBP7 Biyobelirteçlerinin Böbrek Hasarı ile İlişkisi	27

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bireyler	31
3.1.1. Deneyde kullanılan kimyasallar ve kitler	32
3.1.2. Deneyde kullanılan alet ve ekipmanlar	33
3.2. Yöntem	34
3.2.1. İdrar numunelerin analize hazırlanması.....	34
3.2.2. ELISA testinin uygulanması	36
3.3. İstatistiksel Analizler	41
3.3.1. Araştırmanın kapsamı	41
3.3.2. Araştırma tipi	41
3.3.3. Araştırmanın örneklem büyüklüğü ve güç analizi	41
3.3.4. Araştırmanın bağımlı ve bağımsız değişkenleri	42
3.3.5. Araştırmanın veri kaynağı.....	43
3.3.6. Araştırmayı uygulayanlar ve uygulama şekli	43
3.3.7. Araştırmanın uygulama süresi	43
3.3.8. Araştırma verisinin düzenlenmesi ve istatistiksel analiz	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Araştırmaya Katılan Bireylerin Bulguları.....	45
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER	77
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	78
ÖZGEÇMİŞ.....	80

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Akut böbrek hasarının sınıflandırılması: KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kriterleri	21
Çizelge 3.1. Deneyde kullanılan kimyasallar ve kitler.....	32
Çizelge 3.2. TIMP-2 ve IGFBP7 analizinde kullanılan alet, ekipman ve laboratuvar malzeme bilgileri.....	33
Çizelge 4.1. Araştırmaya katılan bireylerin bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı	45
Çizelge 4.2. Araştırmaya katılan bireylerin yaş ve laboratuvar ölçümlerinin tanımlayıcı değerleri	49
Çizelge 4.3. Araştırmaya katılan bireylerin bazı demografik özelliklerinin albuminüri durumu bakımından karşılaştırılması.....	50
Çizelge 4.4. Araştırmaya katılan bireylerin bazı demografik özelliklerinin proteinüri durumu bakımından karşılaştırılması.....	51
Çizelge 4.5. Araştırmaya katılan bireylerin albuminüri ve COVID-19 pozitiflik durumlarının laboratuvar ölçümleri bakımından karşılaştırılması.....	52
Çizelge 4.6. Araştırmaya katılan bireylerin proteinüri ve COVID-19 pozitiflik durumlarının laboratuvar ölçümleri bakımından karşılaştırılması.....	54
Çizelge 4.7. Araştırmaya katılan bireylerin TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin birbirleriyle ve laboratuvar ölçümleriyle ilişkisinin incelenmesi	56
Çizelge 4.8. Araştırmaya katılan bireylerin COVID-19 pozitif ve COVID-19 negatif değerlerin laboratuvar ölçümleriyle ilişkisinin incelenmesi	60

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Koronavirüs sınıflandırması.....	5
Şekil 2.2. Koronavirüs'ün yapısal şekli	5
Şekil 2.3. Koronavirüs'ün genom organizasyonu ve gen ekspresyon stratejisi	9
Şekil 2.4. Koronavirüsün gerçek boyutu ve şematize hali	10
Şekil 2.5. Koronavirüsün gerçek görüntüsü ve renklendirilmiş hali.....	11
Şekil 2.6. Böbreğin boylamsal kesiti.....	14
Şekil 2.7. Akut böbrek hasarı ve belirteçleri-1.....	22
Şekil 2.8. Akut böbrek hasarı ve belirteçleri-2.....	23
Şekil 2.9. SARS-CoV-2'nin böbrek hasarına etkisi.....	25
Şekil 2.10. TIMP-2 ve IGFBP7'nin hücre döngüsü ve böbrek hasarı	28
Şekil 3.1. TIMP-2 ELISA standartlarının hazırlanması	37
Şekil 3.2. IGFBP7 ELISA standartlarının hazırlanması	38
Şekil 4.1. Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyetlerinin dağılımı	46
Şekil 4.2. Araştırmaya katılan bireylerin COVID-19 tanı durumlarının dağılımı	47
Şekil 4.3. Araştırmaya katılan bireylerin yaş gruplarının dağılımı	47
Şekil 4.4. Araştırmaya katılan bireylerin albuminüri ve COVID-19 pozitifliği ilişkisinin dağılımı.....	48
Şekil 4.5. Araştırmaya katılan bireylerin proteinüri ve COVID-19 pozitifliği ilişkisinin dağılımı.....	48
Şekil 4.6. TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin albuminüri ve COVID-19 pozitiflik grupları arasındaki değişimleri.....	53
Şekil 4.7. TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin proteinüri ve COVID-19 pozitiflik grupları arasındaki değişimleri.....	55
Şekil 4.8. Araştırmaya katılan bireylerin TIMP-2 ve IGFBP7 değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	57
Şekil 4.9. Araştırmaya katılan bireylerin BUN ve IGFBP7 değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	58

Şekil	Sayfa
Şekil 4.10. Araştırmaya katılan bireylerin Sistatin C ve IGFBP7 değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	59
Şekil 4.11. BUN-COVID-19 ilişki düzeyleri	61
Şekil 4.12. Na-COVID-19 ilişki düzeyleri.....	61
Şekil 4.13. Ürik Asit-COVID-19 ilişki düzeyleri	62
Şekil 4.14. Sistatin C-COVID-19 ilişki düzeyleri.....	62
Şekil 4.15. Albumin/Kreatinin(Cr)-COVID-19 ve Proteinüri/Kreatinin(Cr)-COVID-19 ilişki düzeyleri.....	63
Şekil 4.16. TIMP-2-COVID-19 ve IGFBP7-COVID-19 ilişki düzeyleri	63

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Mikro120 HETTİCH Santrifüj	34
Resim 3.2. 88400V -86 THERMO Buzdolabı	35
Resim 3.3. Numunelerin örnek görüntüsü	35
Resim 3.4. VELP Scientifica Vorteks	36
Resim 3.5. FN055 NÜVE Etüv	39
Resim 3.6. ELX50 BİOTEK- ELISA Yıkayıcı Görüntüsü	39
Resim 3.7. ELX800 BİOTEK -ELISA Okuyucu Görüntüsü	40
Resim 3.8. ELX800 BİOTEK - ELISA okuyucu - okuma yaparken görüntüsü	40
Resim 3.9. IGFBP7 ve TIMP-2 ELISA DURDURMA” işleminden sonraki görüntüsü	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
°C	Santigrat
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
cc	Cubic Centimeter (1mL)
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı

Kısaltmalar	Açıklamalar
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACE-2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
AKIN	Akut Böbrek Hasarı Ağı
ALT	Alanin Aminotransferaz
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
BALF	Bronkoalveoler Lavaj Sıvısı
BUN	Kan Üre Azotu
CDK	Sikline Bağımlı Kinaz
COVID	Koronavirüs Hastalığı
CRP	C-Reaktif Protein
Cyc1D-CDK	Siklin 1D-Sikline Bağımlı Kineaz
Cyc1E-CDK2	Siklin 1E-Sikline Bağımlı Kineaz
Cys-C	Sistatin C

Kısaltmalar**Açıklamalar**

DAMPS	Hasarla İlişkili Moleküler Modeller
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTPA	Dietilen triamin penta-asetik asit
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
ELISA	Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HE	Hemaglutininesteraz
HRP	Yabancur Peroksidaz
IGF	İnsülin Büyüme Faktörü
IGFBP7	İnsülin Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-7
IL	İnterlökin
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Böbrek Hastalığı:Küreselİyileştirme Vakfı
KIM-1	Böbrek Hasar Molekülü-1
L-FABP	Karaciğer Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
MCP	Monosit Kemoatraktan Proteini
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu
MMP	Metalloproteinaz
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NGAL	Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin/lipokalin
OD	Optik Yoğunluk
ORF	Açık Okuma Çerçeve
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RdRp	RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
RIFLE	Risk, Yaralanma, Arıza, Kayıp, Son dönem böbrek hastalığı
RNA	Ribonükleik Asit
rRT-PCR	Gerçek Zamanlı-Kantitatif PCR
SARS	Ağır Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV-2	Ağır Akut Solunum Sendromu-2
sCr	Serum Kreatinin
SPSS	Sosyal Bilimler İstatistik Paketi

Kısaltmalar**Açıklamalar****TIMP-2**

Doku Metalloproteinaz Proteini-2

TNF

Tümör Nekroz Faktörü

TNF- α

Tümör Nekroz Faktörü-alfa

WHO

Dünya Sağlık Örgütü

 α 1M

alfa-1 mikroglobulin



1. GİRİŞ

COVID-19 hastalığına neden olan SARS CoV-2, korona virüs ailesinden olup solunum yetmezliği oluşturan zarflı bir RNA virüsüdür. Virüs, hastaların sekresyonlarında bulunabilmektedir. Virüsün varlığı ayrıca tam kan, serum, idrar ve fekal örneklerde de gösterilmiştir. Bunun yanı sıra virüsün etki etmiş olduğu bir diğer bölge de böbreklerdir. Araştırmalarda böbrek endotel hücrelerinde virüs partiküllerinin olduğu rapor edilmiştir (Diao ve diğerleri, 2021). COVID-19'da böbrek tutulumuna “kardiyovasküler komorbidite” ile bağlantılı olmak üzere sepsis ve nefrotoksinlerin sebep olduğu düşünülmektedir. Akut böbrek hasarı önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonunun Akut Böbrek Hasarı (ABH) ile ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Böbrek hasarı ile ilişkili olarak Casas ve ark. yapmış olduğu çalışmada İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7 (IGFBP7) ve Metalloproteinaz doku inhibitörü-2 (TIMP-2) biyobelirteçlerinin COVID-19 hastalığına bağlı olarak artışı gözlemlenmiştir (Casas-Aparicio ve Escamilla-Illescas, 2021). Ayrıca Diao ve ark. yapmış olduğu bir diğer çalışmada da COVID-19 enfeksiyonu sebebi ile ölen bireylerde otopsi yapılarak böbrek histopatolojisine bakılmıştır. Hastaların %27'sinde akut tübüler nekrozis geliştiği gözlemlenmiştir (Diao ve diğerleri, 2021)İdrarda akut böbrek hasarı gelişim riskini belirlemede kullanılan iki önemli protein bulunmaktadır; Bunlar tübüler hücrelerden idrara salınımı artan, Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2 (TIMP-2) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-7 (IGFBP7) dir. Kalitatif olarak COVID-19 vakalarının %40'tan fazlasında, proteinüri ve/veya albuminüri meydana geldiği bildirilmiştir, ancak proteinüri ve albuminürinin kantitatif değerlendirmesi bildirilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden böbrek hasarı belirteçleri ölçülmüş ve analiz edilip özgün bir veri haline getirilmesi sağlanmıştır.

- Grup 1: “COVID-19 testi pozitif (0.gün), spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri olan hastalar,
- Grup 2: “COVID-19 testi pozitif (0.gün), spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri bulunmayan hastalar,
- Grup 3: “COVID-19 testi negatif, spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri olan hastalar,
- Grup 4: “COVID-19 testi negatif spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri bulunmayan hastalar; gruplandırılarak çalışmamıza dahil edilmiştir.

Bu grupların spot idrarları uygun koşullarda ayrılmış ve deney gününe kadar -80°C de dondurulmuştur. Deney günü tüm numuneler çözündürülerek ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışmada COVID-19 enfeksiyonun, akut böbrek hasar oluşturuıcı etkisinin tanımlanabilmesi amacıyla, TIMP-2 ve IGFBP7 düzeyleri çalışılmıştır. Sonuçların paralel çıkabilmesi ve değerlendirmenin daha doğru yapılabilmesi amacıyla aynı numunelerle ve aynı zaman dilimi içerisinde çalışma yapılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Versiyon 25.0) programında yapılmıştır. Hastalar böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen olarak gruplandırılarak, böbreklerde renal hasarı etkileyebilecek risk faktörleri, karşılaştırılıp değerlendirilmiştir. Bu enfeksiyon sebebiyle oluşmuş veya ileri dönemde oluşabilecek akut böbrek hasarının gelişimi, erken dönemde saptanıp kalıcı bir hasar yaratmadan önce, tedavisinin uygulanmasının ve geliştirilmesinin bilime büyük bir yarar sağlayacağı öngörülmektedir. Literatürden elde edilen sonuçlar IGFBP7 ve TIMP-2 verileri ile COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden böbrek hasarlarının, paralel olabileceği hakkında bilgi vermiştir. 86 kişi arasında yapılmış olan bu çalışmada IGFBP7 ve TIMP-2'nin birbiri ile ilişki içerisinde olduğu ve IGFBP7 ile TIMP-2 parametreleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($r=0,459$, $p<0,001$). COVID-19 pozitifliği olan hastalarda proteinüri ve albüminüri düzeylerindeki artışın doğru orantılı olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, BUN ve IGFBP7 parametreleri arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu ($r=-0,244$, $p=0,024$), Sistatin C ve IGFBP7 parametreleri arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu bulunmuştur ($r=0,266$, $p=0,013$). Bu sonuçlar doğrultusunda COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden akut böbrek hasarında Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2 (TIMP-2) ve İnsülin-Benzeri Büyüme-Faktörü Bağlayıcı Protein-7 (IGFBP7) düzeylerinin birbirleriyle ilişkili olduğu desteklenmiştir. Ayrıca, albuminürisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında COVID-19 testi pozitif olan hastalarda negatiflere göre, Sistatin C ve IGFBP7 değerlerinin fazla olduğu gözlemlenmiştir. Albuminürisi olan hastalar karşılaştırıldığında COVID-19 testi pozitif olan hastalarda negatiflere göre, Sistatin C, D dimer, TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin fazla olduğu gözlemlenmiştir. Proteinürisi olan hastalar karşılaştırıldığında ise COVID-19 testi pozitif olan hastalarda negatiflere göre Sistatin C, D dimer, TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin fazla olduğu gözlemlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

Tanım olarak Latince virüs, “zehir” manası taşımaktadır. Bu canlılar nanometre boyutunda olmaları nedeniyle ışık mikroskobu altında görünemezler. Yerleştikleri hücrede konakçı olarak çoğalır ve çoğaldıkça bitki, hayvan, insan bünyelerinde enfeksiyona sebep olabilirler. Tarihçesine bakıldığında; 1892 yılında bitkilerde Tütün Mozaik Hastalığına sebep olan mikroorganizmaların araştırması yapılırken bu mikroorganizmanın bakteriden farklı olarak “filtreden geçebilir” olduğu saptanmış ve viroloji çalışmalarına öncü olmuştur (Ünal, 2020). Virüsler, hücre içinde ve hücre dışında bulunabilmektedir, hücre dışında bulunduğu form “virion” (virüs partikülü) olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre şekillenebilirler, yapılarında bulunan nükleik asitler “kapsid” adı verilen, yapısı protein olan kılıf ile kaplanmaktadır (Madigan Michael T. ve Martinko John M., 2012, s.231-232).

Virüslerin canlıyı enfekte edebilme kapasiteleri, prokaryotlardan insanlara kadar çok geniş kapsamlıdır ve viral sınıflandırılmaları yapılırken replikasyon çeşitlerine göre değişkenlik gösterirler. Virüsleri basitçe prokaryotik ve ökaryotik olarak sınıflandırırsak, koronavirüsler ve koronavirüs aileleri, ökaryotik virüslere dahil edilmektedir. Pozitif zincirli RNA’ya sahip bu hayvan virüsleri hem insanları hem de diğer hayvanları enfekte edilmektedir (Madigan Michael T. ve Martinko John M., 2012, s.515).

2019 Aralık ayında ortaya çıkmış olan COVID-19 SARS-CoV-2 korona virüs ailesinden gelmektedir. Hastalarda semptomların başlangıcında en çok solunum yolunun etkilendiği görülmüştür. Ancak virüsün başka bölgeleride etkileyebileceği öngörülmekte ve bunlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Koronavirüsün sebep olduğu şiddetli akciğer tutulumu olan hastalara ek olarak “ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı” gibi yüksek risk grubundaki kişilerde, böbreklerde tutulumu sık rastlanılmaktadır. Böbrek tutulumu “Akut böbrek hasarı” olarak karşımıza çıkmaktadır ve bu vakalarda kalıcı böbrek hasarının oluşması söz konusu olabilmektedir (Şit ve Kayabaşı, 2020)

2.2. COVID-19 Tarihçesi ve Tanımı

Koronavirüsler tanım olarak; “Tek sarmallı yapı gösteren, polaritesi pozitif yüklü ribonükleik asitlerdir.” Bu durum “mRNA”ya karşılık gelmektedir (Wevers ve van der Hoek, 2009).

Tarihte ilk defa 1912 yılında, Almanya’da veteriner hekimler tarafından, ateş ve karın şişliği tespit edilmiş bir kedide, bu belirtilmiş semptomların koronavirüs ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (David Cyranoski, 2020).

Koronavirüs ailesi, yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir; bu grubun ilk örneği “JHM” olarak adlandırılan “Mürin koronavirüsü”, 1947 yılında rapor edilerek kayıt altına alınmıştır. 1960’ların ortalarına gelindiğinde ise insan koronavirüsleri tespit edilmiştir. Ayrıca diğer koronavirüslerin replikasyon işleyiş mekanizmaları ve patogenezi 1970’lerden bu yana da incelenmektedir (Evren ve Us, 2020, s.9)

2002 yılı öncesi koronavirüs semptomları soğuk algınlığı olarak sayılmaktadır, ancak ciddi Akut Solunum Sendromu (SARS) ile karşılaşıldığından beri belirtilerin ve semptomların daha sarsıcı olduğu kanaatine varılmıştır. 2002 ve 2003 yılında karşılaşılan SARS ve takibinde 2012 yılında Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)’nin etkileriyle koronavirüslerin, hayvandan insana geçmesi ve insandan insana geçmesi olasılığı ortaya koyulmuştur (Evren ve Us, 2020).

Ayrıca Kasım 2002’de Çin’in “Guandong” eyaletinde enfeksiyona sebep olan zoonotik bir hastalık olarak tanımlanmış olup ve 32 ülkeye yayıldığı bilinmektedir (Madigan Michael T. ve Martinko John M., 2012, s. 830).

Artık biliyoruz ki, enfeksiyona sebep olan SARS CoV-2 ve MERS-CoV koronavirüs ailesindendir ve koronavirüsler zarflı bir RNA virüsü olarak tanımlanmaktadır (Bernard N Fields vd., 2013). İnsan da alt solunum sisteminde tutulum yaparak pnömoniye sebep olurlar (Madigan Michael T. ve Martinko John M., 2012, s. 516).

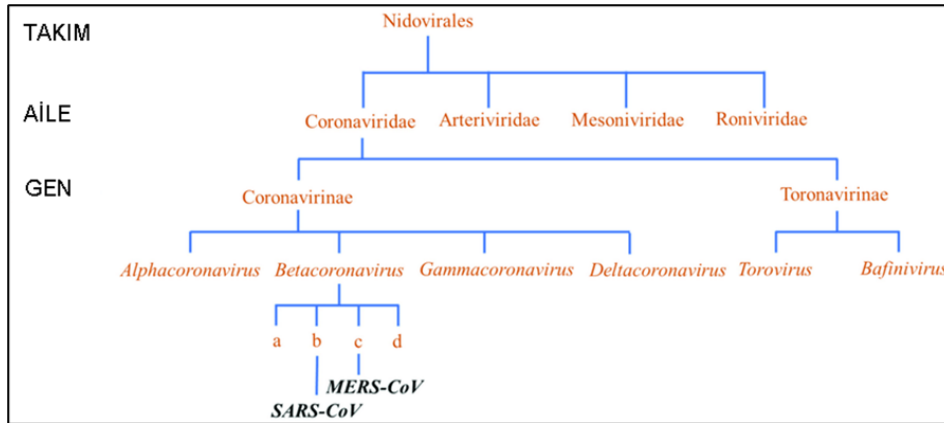
Bugüne kadar yapılan çalışmalarda SARS-CoV’un 65 yaş ve üzeri kişilerde ciddi mortaliteye sebep olduğu gösterilmiştir (Aysan, Balcı, Özçelik ve Gündüz, 2020)

Aralık 2019’ a gelindiğinde Çin’in “Hubei” eyaletine bağlı olan “Wuhan” şehrinde, nedeni bilinmeyen viral pnömoni vakası ortaya çıkmıştır. Alt solunum yolu alınan örneklerin analizleri bize “2019 yeni koronavirüs” olarak adlandırılan yeni bir koronavirüsü göstermiştir (2019-nCoV) (Huang ve diğerleri, 2020) Klinik bulgular, kan testleri ve göğüs radyografileri, bu hastalığın tanısını desteklemektedir (Jin ve diğerleri, 2020)

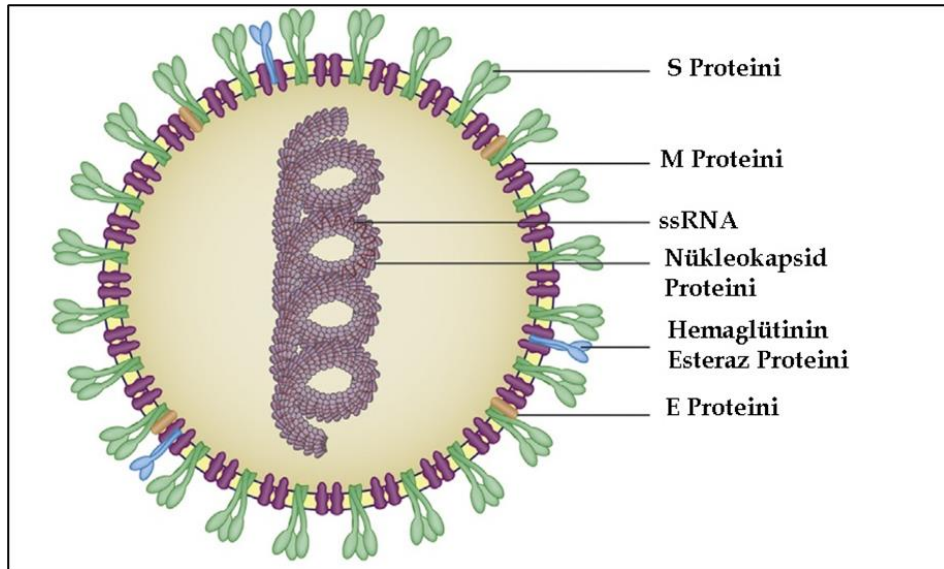
2.2.1. Taksonomik ve filogenetik özellikleri:

Koronavirüsler; Nidovirales takımı içerisinde bulunmaktadır, Nidovirales Coronaviridae f.amilyasından gelmektedir(Wevers ve van der Hoek, 2009)

Alfa-CoV, beta-CoV, gama-CoV, delta-CoV olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. İnsanlarda enfeksiyona yol açan koronavirüsler ise “HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1”dir. SARS-CoV ve MERS-CoV beta koronavirüsler (beta-CoV) içinde yer almaktadırlar (Ulaşlı ve diğerleri, 2013)



Şekil 2.1. Koronavirüs sınıflandırması (Szliszka ve diğerleri, 2009)



Şekil 2.2. Koronavirüs'ün yapısal şekli (Payne, 2017).

Virionlar, genellikle küre şeklindedirler, ss RNA (pozitif iplikli RNA), (E) envelope proteini, (M) membran proteini, (S) spike proteinlerinden nükleokapsid proteinlerinin çoklu kopyaları tarafından oluşturulmaktadır (Wevers ve van der Hoek, 2009)

2.2.2. COVID-19 Epidemiyolojisi, etiyolojisi ve tanısı

COVID-19 virüsünün etiyolojisi tam olarak tespit edilememiştir fakat virüsün kaynağının yarasalar olduğu ve hayvanlar tarafından insanlara bulaştığı düşünülmektedir. Bu virüslerin, üzerindeki çubuk şeklindeki uzantılar “taç’a benzetilmesi nedeniyle latince de ki manası olan “corona” ismini almıştır (Paç ve Refiker Ege, 2020)

Aralık 2019’da yetkililer Çin’in “Wuhan” kentinde sebebi bilinmeyen bir pnömoni salgını olduğunu bildirmiştir. 7 Ocak 2020’de “Çin Hastalık ve Kontrol Merkezi”, hastaların alt solunum yolu örneklerinde yeni bir koronavirüsün olduğunu gözlemlemiştir ve 11 Ocak tarihinde koronavirüs moleküler düzeyde de saptanmıştır. Bu yeni bulunan koronavirüs tarihe şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak geçmiştir. Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO), SARS-CoV-2’nin sebep olduğu bu enfeksiyonu “COVID-19” olarak isimlendirmiştir (Evren ve Us, 2020, s.2).

Enfeksiyonun yayılmasının ana kaynağı, COVID-19’a yakalanmış bireylerin başkalarıyla yakın temas kurması, semptom göstermemiş fakat COVID-19’a yakalanmış bireylerin başkalarıyla yakın temas kurması, COVID-19’u atlatmış fakat hala bulaşıcılığını kaybetmemiş bireylerin başkaları ile yakın temas kurmasıdır.

İlk epidemiyolojik araştırma, şüpheli olan vakaların, deniz ürünleri satan bir pazarla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Özellikle bu pazar, 1 Ocak 2020’de kapatılmak zorunda kalmış ve bu pazarda sadece deniz ürünleri değil, birçok canlı vahşi hayvanlarında satışa sunulduğu kayıtlara geçmiştir (Jin ve diğerleri, 2020)

Çin’de, hastalığın ortaya çıkmasından bir ay sonra COVID-19 vakası olan 1099 hastadan yaklaşık %48’inin erkek olduğu bildirilmiştir. İncelenen hastaların semptomlarında ateş, ilk başvuru yapanların %43,8’inde görülmüştür, ancak hastaneye yatışlar başladıktan sonra bu rakam %88,7’ye kadar yükselmiştir. Hastaların yaklaşık %15,7’sinde hastaneye başvurudan sonra ciddi semptomlar gelişmiştir. Salgının hızla yayılması, halk sağlığı birimlerini ve hükümet organlarını harekete geçirerek, seyahat kısıtlamaları, geniş çaplı sokağa çıkma yasakları, enfekte olmuş olan kişilerin izolasyonu ve hem hasta hem şüpheli vakaların karantinaya alınması gibi önlemlerin uygulanmasına sebep olmuştur (Szliszka ve diğerleri, 2009).

Kasım 2021’e kadar COVID-19 ile ilişkili olan ölümlerin ve serolojik açıdan pozitif olarak değerlendirilen kişilerin, birden fazla veri kaynağı kullanılarak yapılan çalışmasın da, 3

milyardan fazla kişinin (yaklaşık dünya nüfusunun yüzde 44'ünün), en az bir kez SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Toplam vakaların yaklaşık 1/3'ünün Güney Asya'da (Hindistan dahil) görüldüğü düşünülmektedir (Mcintosh, Hirsch ve Bloom, 2022)

Bulaşın etkeni ile sağlık çalışanlarında da hastalık görülmüştür. Hastalık, insandan insana bulaşma özelliği nedeniyle hızla yayılmıştır. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası "11 Mart 2020" tarihinde saptanmıştır. Devam eden süreçle beraber ülkemizde de vaka sayısında artış görülmüştür (TC. Sağlık Bakanlığı, 2020) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 11 Mart 2020'de tüm dünyada pandemi ilan etmiştir. (Park, 2020)

COVID-19 pozitif bireylerin öksürmesi, hapşırması veya konuşması esnasında damlacık yoluyla geçen virüs, mukoza zarlarıyla direkt temasla başka bir kişiye bulaşabilmektedir veya enfekte yüzeylere dokunulması sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Damlacıklar yaklaşık 2 m'den uzağa gitmediği düşünülmektedir. Virüs, 5.günden sonra kanda, tükürükte ve idrarda görülmeye başlayıp, orta şiddetli diye adlandırılan hastalarda 4.-5. haftalara kadar görülmeye devam etmektedir. Nazofarengeal sürüntüde, dışkıda bir aydan fazla kalabildiği belirlenmiştir.(Şirin ve Özkan, 2020)

Epidemiyolojik olarak özellikleri incelendiğinde, inkübasyon süresinin ortalama 5-6 (2-14) gün olduğu belirlenmiştir, bazı diğer vakalarda 14 güne kadar sarkabileceği gözlenmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, "İnkübasyon süresi ortalama 5,84 gün, ortanca inkübasyon süresi 4,8 gün." olarak belirlenmiştir (Şirin ve Özkan, 2020)

Bir kişiye virüsün bulaşıp bulaşmadığını belirlemek amacıyla kullanılabilecek 3 çeşit test bulunmaktadır;

- Viral nükleik asit olan RNA'nın belirlenmesi
- Viral antijenin belirlenmesi,
- Virüse karşı olan antikorların belirlenmesi

gibi testlerin kullanılmasıyla öğrenebilmekteyiz (Gül Doğuş ve Avcı, 2021)

Hastalığın tanısını koymak amacıyla uygulanacak testlere bakacak olursak; antikor testlerinin hassasiyetinin düşük kabul edilmektedir onun yerini "Gerçek Zamanlı Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu" (rRT-PCR) almaktadır. Günümüzde koronavirüs enfeksiyonunun tanısı için solunum yolu örneklerinden moleküler testler uygulanmaktadır. rRT-PCR, en sık kullanılan yöntemdir. Bu testler genelde doğrulama amaçlı kullanılmaktadır, fakat koronavirüs tanısında klinik örneğin türü, alınma şekli,

transfer ediliŖi, saklama koŖulları, hastalığın hangi evrede olduğu gibi deđiŖkenler, alıŖmanın hassasiyetini etkilemektedir (Din ve diğerleri, 2021)

rRT-PCR testlerinin avantajları; amplifikasyon (oğalma) ve analizin gerçek zamanlı olarak yapılması, kontaminasyonların neden olduğu yanlış değerlendirmeleri en aza indirmek amacıyla iŖlemi kapalı sistemde gerekleŖtirmesidir.

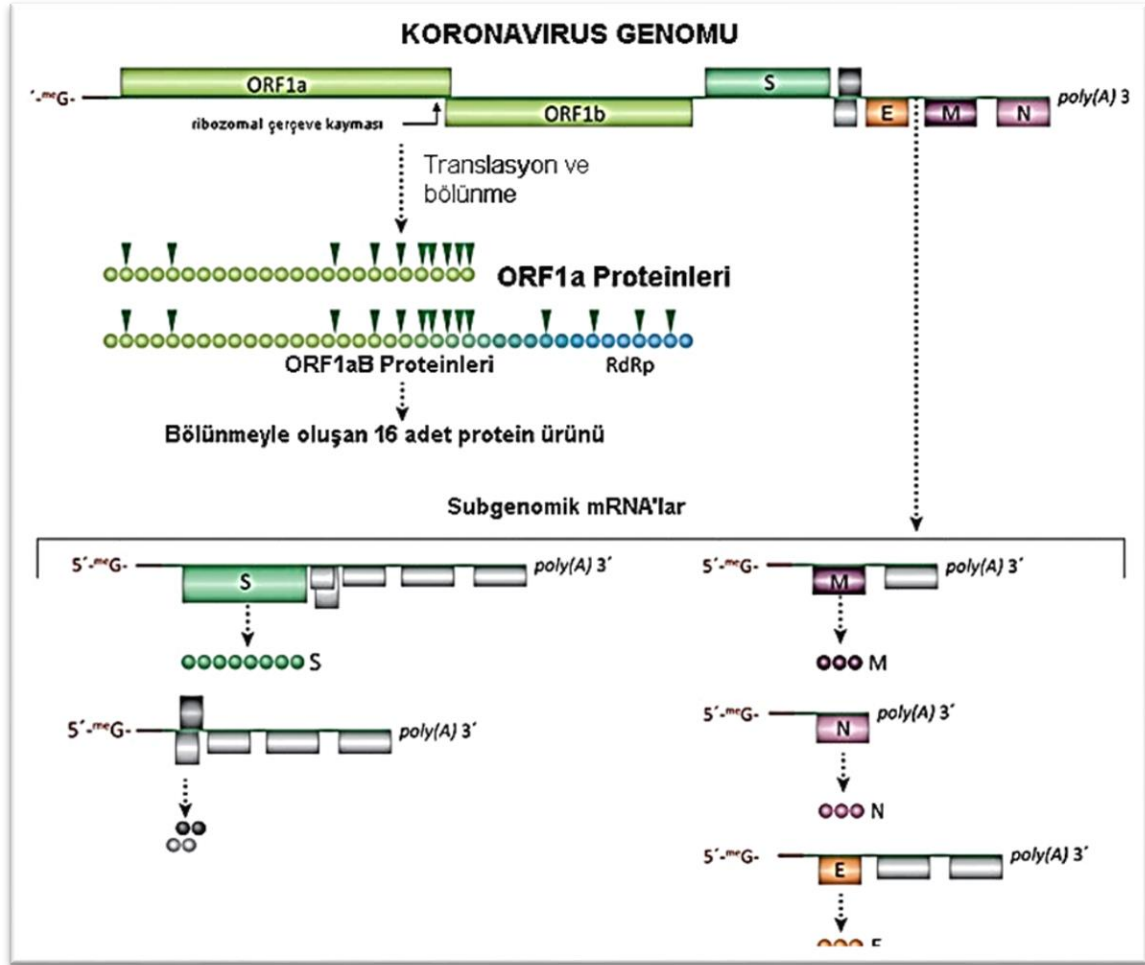
1. Ŗüpheli olan vakaları doğrulamak,
2. Semptomları olan, yatan hastalara tanı koymak,
3. Karantinaya alınmıŖ hastaların karantılarının bitmesini sağlamak,
4. Ŗüpheli veya kesin tanı konulmuŖ hastayla temas halinde olan asemptomatik bireyleri tanımlamak,
5. Solunum yolunda semptomları olan kiŖilerin tanısını koymak, rRT-PCR test yapılması önerilen durumlar arasındadır (Durmaz, 2020).

rRT-PCR için alınan numuneler; balgam, burun ve boğaz srntsdr, bu örneklerin toplanması hızlı, basit ve güvenlidir. Fakat durumu gerçekten ciddi olan hastaların teŖhisinde ve izlenmesinde kullanılacak olan numunelerin arasında “Bronkoalveoler Lavaj Sıvısı (BALF)” da yer almaktadır. BALF’in toplanmasının dez avantajları, hasta acı çekebilir ve uzman bir operatöre yardım duyabilir (Tahamtan ve Ardebili, 2020).

rRT-PCR sonuçlarını değerlendirirken çok farklı sonuçlar elde edebiliriz, bunun sebebi toplanan numunenin kalitesi, numunenin toplanma zamanı (enfeksiyonun çok erken evresi veya enfeksiyonun çok geç evresi), toplanan viral yükün yeterli olmaması, numunenin yanlış kullanımı veya alıŖma yerine kadar transferin nasıl olduğu gibi sorunlar bize farklı sonuçlar verebilmektedir. st solunum yollarında bulunan dŖk viral yük durumundan dolayı rneği daha derinlerden almak gerekebilmektedir (Ciotti ve diğerleri, 2020).

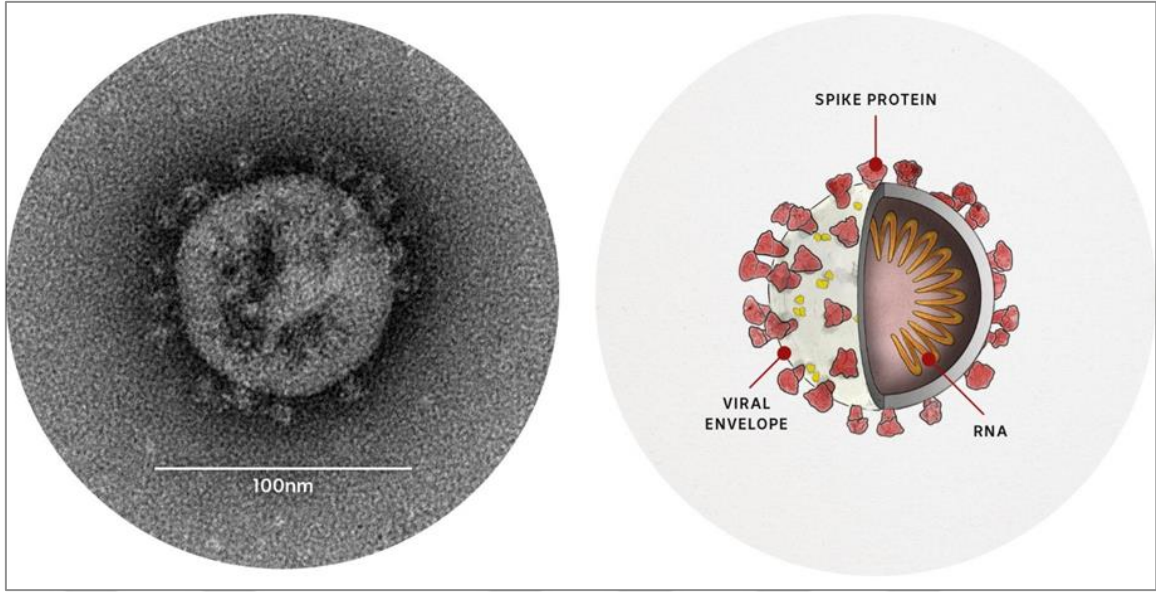
2.2.3. COVID-19'un yapısı ve moleküler düzeyi

25–32 kb uzunluğunda, pozitif iplikli RNA genomu, 7–10 açık okuma çerçevesi (ORF'ler) içermektedir. Genomun hemen hemen 2/3'ü, transkripsiyon ve genom replikasyonu için gerekli olan yapısal olmayan proteinleri (NSPs) kodlamaktadır. Bunlar arasında büyük 930 amino asit RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) olan nsp12 bulunur.



Şekil 2.3. Koronavirüs'ün genom organizasyonu ve gen ekspresyon stratejisi (Payne, 2017)

Genlerin en büyüğü spike (S) proteinini kodlamaktadır. Koronavirüs genomundaki yapısal proteinlerin sırası S, E, M, N'dir ve bu proteinler iyi korunmuştur. Bu proteinlerin rolleri birbirlerinden çok farklıdır. Mutasyon çalışmaları ve hücre kültürü çalışmalarında, koronavirüs replikasyonu için yardımcı proteinlerin gerekli olmadığı göstermektedir ve bu durum patogenezi etkilemektedir (Payne, 2017).



Şekil 2.4. Koronavirüsün gerçek boyutu ve şematize hali (Hutcheon ve Palmer, 2020)

Hücrenin sitoplazmasında replike olan bu viral partiküller genellikle 110-160 nm çapındadır. Ortalama RNA uzunluğu 25-32 kb ile sınırlandırılmıştır (Payne, 2017).

Yapısal olarak baktığımızda koronavirüste bulunan proteinlerin görevleri birbirinden farklıdır;

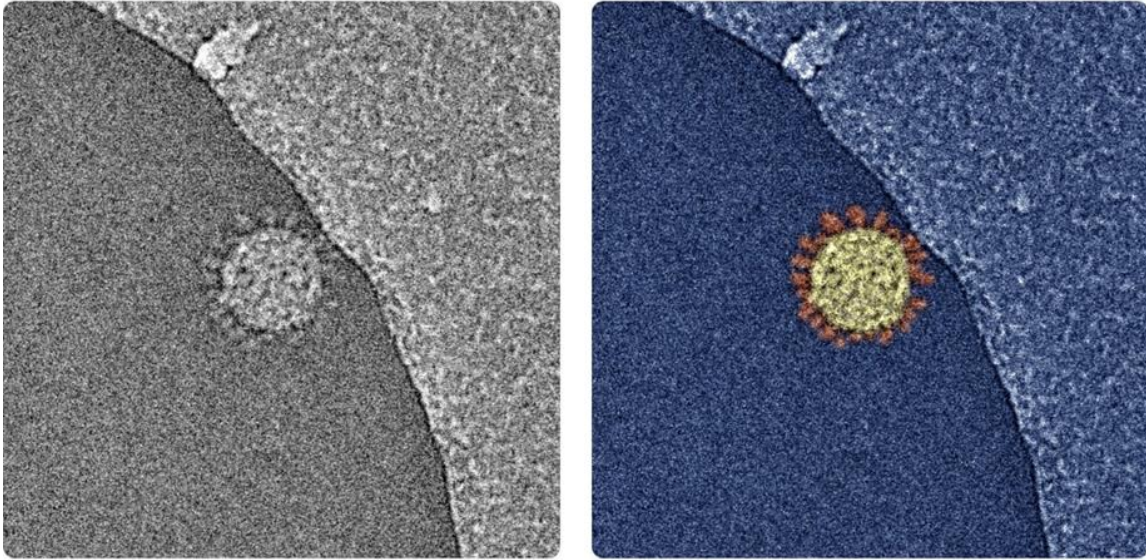
(S Proteini) Spike proteinleri; C-terminal transmembran bölgeleri sayesinde virion zarına, N-terminali sayesinde konak olacak hücrenin plazma zarındaki “spesifik yüzey reseptörlerine” bağlanabilmektedirler. (Ulaşlı vd., 2013). S proteinleri ağırlıklı olarak glikolize edilmiştir, bu özelliği sayesinde enfeksiyon oluşması sağlamaktadır ve kendi yapısını korumaktadır. (Wevers ve van der Hoek, 2009)

(M Proteini) Membran glikoproteinleri; Golgi aygıtında glikolize edilmektedir. En önemli özelliği, modifikasyonu virionun hücre içerisine girişi ve proteinin antijenik özellik kazanmasıdır. Bir diğer önemli özelliği ise M proteini virionların hücre içerisinde tekrarlarını oluşturulmasıdır.

(N proteini) Nükleokapsid proteini; Virionların tamamında bulunmaktadır. “Heliks ve esnek yapıda viral genomik RNA’ya bağlanabilen bir fosfoproteindir.” Genomik RNA’ya bağlanarak kompleks oluşturur ve daha sonra bu kompleks aracılığıyla M proteini virionların oluşmasını tetiklemektedir.

E Proteini (Zarf Proteini); Virüsün konakçıyla birleşmesi ve viral patogenezinde rol oynamaktadır. E proteinleri, yaklaşık 76-109 amino asit uzunluğundadır, N terminali ucu virüslerin zarına tutunmayı sağlamaktadır.

Bazı koronavirüslerin genomunda beşinci bir yapısal protein olan hemagglutininesteraz adı verilen protein bulunmaktadır. (HE) 65 kDa boyutunda bir transmembran yapıda olan bir proteindir HE proteini, virüsün “sialik asit reseptörüne” bağlanarak, hücreyi enfekte ederek virüsün daha fazla yayılmasında etkili olmaktadır (Ulaşlı ve diğerleri, 2013)



Şekil 2.5. Koronavirüsün gerçek görüntüsü ve renklendirilmiş hali (Hutcheon ve Palmer, 2020)

2.2.4. COVID-19 biyobelirteçleri

Koronavirüs enfeksiyonunun başlıca semptomları; ateş, kuru öksürük, kas ağrısı, yorgunluk ve diyaredir. Lenfosit düşüklüğü (lenfopeni) ve nefes darlığı (dispne) bir çok hastada görülebilmektedir. Akut solunum sıkıntısı sendromu, akut kardiyak hasarı ve ikincil enfeksiyonlar komplikasyonlar arasında yer almaktadır (Koçoğlu, 2021)

Enfeksiyonunda hematolojik ve biyokimyasal testlerle ilgili kapsamlı araştırmalar bulunmaktadır. Klinik biyokimya testleri arasında “Tam kan sayımı, lökosit, lenfosit ve trombosit sayımı” öne çıkmaktadır. İnterlökinler, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, ferritin, inflamatuvar sürecini daha doğru değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Karaciğer, böbrek ve kalp ile ilgili komplikasyonları değerlendirmesi gerekli görülmektedir. Kardiyak durumunu değerlendirmek amacıyla

kreatin kinaz, kardiyak troponinler, miyoglobin; aspartat aminotransferaz, albümin, kullanılmaktadır (Gürsoy Doruk, Örmən ve Tuncel, 2021).

Klinik durumun ciddiyetine bağlı olarak COVID-19 tanısı konan hastaları kabul edilirken laboratuvar bulgularında inflamasyonla ilişkili parametrelerin olması çok önemlidir. Örnek olarak, hastalığın tanısı, takibi ve tedaviye olan cevabını daha kapsamlı değerlendirmek için klinik biyokimya laboratuvarlarında akut faz proteinleri istenmektedir.

İnflamatuvar Belirteçler

Sistemik bir enflamasyon oluştuğunda “IL-6, IL-1 ve TNF- α ” gibi proenflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır ve bu salınımdan sonra kan değerlerinde seviyeleri yükselmektedir. Değerleri yükselmiş olan, prokalsitonin CRP (C-Reaktif Protein), ferritin, D-Dimer gibi bazı enflamatuvar belirteçler hastalığın ciddiyetini ve ölümle olan ilişkisi hakkında bize bilgi vermektedir. (Arslan ve Sepici-Dinçel, 2021) Ayrıca, akciğer dokusu hasarının bir belirteci olarak kullanılan laktat dehidrojenaz enziminin (LDH) artması da bir biyokimyasal biyobelirteçtir (Letelier ve diğerleri, 2021).

Hepatik Belirteçler

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve total bilirubinin yükselmesi, karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri gösteren ağır hasta hastalarda yaygın olmaktadır.(Letelier ve diğerleri, 2021).

Kardiyak Belirteçleri

Enfeksiyonun kardiyak belirteçleri akut böbrek hasarının en sık karşılaşılan sebeplerindendir. Neredeyse tüm hastaların %40-55’ini oluştururlar (Altun ve diğerleri, 2017) Oksijen gereksiniminin artmasına bağlı olarak miyokard hasarının ortaya çıkmasındaki temel neden “miyokard iskemisi” ve sitokin fırtınasına bağlı olan “plak rüptürü” olduğu düşünölmektedir. Akut miyokard hasarının en belirgün bulgusu kardiyak troponindir ve hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır. Kardiyak troponin yüksek olduğu hastalarda yoğun bakıma olan ihtiyacın ve ölümle sonuçlanan klinik vakaların daha fazla olduğu gösterilmektedir (Gürsoy Doruk ve diğerleri, 2021).

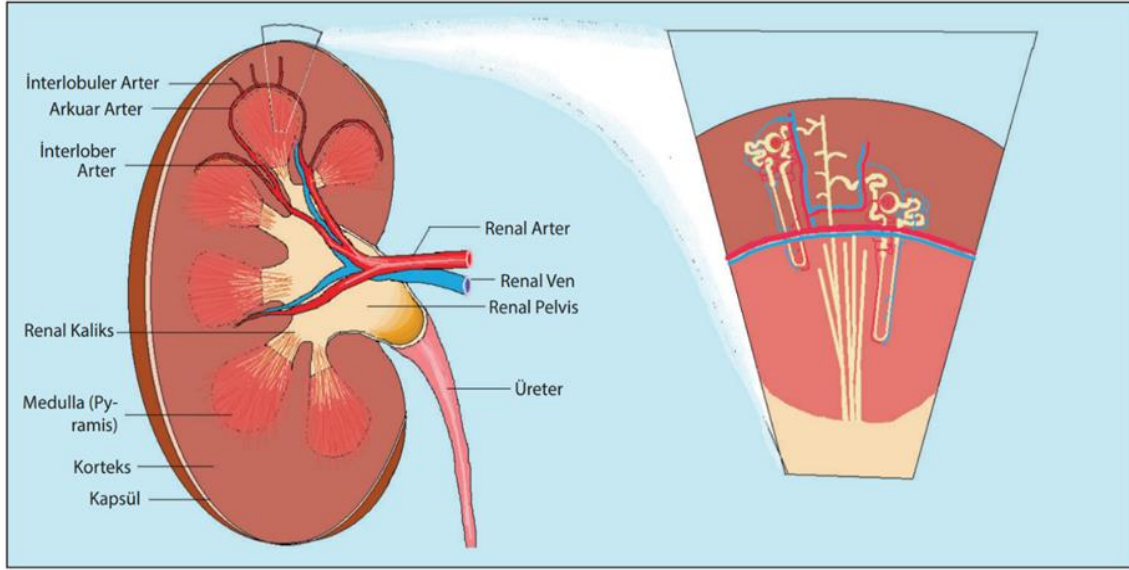
Böbrek Belirteçleri

Çalışmalarda böbrek tübülleri immünohistokimyasal tekniklere dayanarak incelendiğinde “Nükleokapsid proteininin” varlığı ortaya konmaktadır (Diao ve diğerleri, 2021) Vakaların büyük bölümünde, “serum kreatinin” ve “sistatin C” seviyeleri değişiklik gösterilmektedir. Bunun yanı sıra “glomerüler filtrasyon hızı (GFH)”, “BUN seviyesi”, “üre kreatinin seviyesi”, “proteinüri olup olmaması” bize COVID-19’a bağlı böbrek fonksiyonları hakkında bilgi vermektedir. Temel olarak koronavirüsün konakçı hücrelere giriş yolu, “anjiyotensin II dönüştürücü enzim (ACE2)” ile ilişkilendirilmiştir. ACE2 virüs tarafından sentezlenen belirli proteinler için reseptör görevi görmektedir. Bu durum hastalığın farklı doku ve organlara nasıl etki etkilediğini açıklamaktadır. “Epitelyal hücreler”, “pulmoner alveolar”, ince “bağırsak epiteli”, “vasküler endotelyal” ve “düz kas hücreleri” gibi birbirinden farklı hücre tiplerinde sentez edilmektedir.(Letelier ve diğerleri, 2021)

2.3. Böbrek

2.3.1. Böbrek anatomisi ve fizyolojisi

“Böbrek” vücutta bulunan su ve elektrolit dengesini sağlayan, kanı süzen, metabolik artıkları uzaklaştıran ve birçok omurgalıda hormon üreten boşaltım sisteminin parçası bir organdır (Lote, 2013) Böbrek sistemi, vücut sıvılarını dengede tutar ve diğer organlarla sistemik bir şekilde çalışarak vücudun tüm bölgelerini etkiler. Böbrekler homeostaziste önemli bir role sahiptir Böbrek hasarları ve ürolojik bozukluklar, yaşa bakmaksızın herkesi etkileyebilir (Wallace, 1998) Renal-ürolojik sistem “iki böbrek, iki üreter, bir idrar kesesi ve üretra” içermektedir. Diğer yakın organların ve sırt kaslarının arasında yer alması nedeniyle travmalardan iyi korunmaktadırlar (Vander, Pooler, Sifil ve Süleymanlar, 2005). Böbrek dokusu, en dışta katmanda böbrek kapsülü ile sarılıdır, yapısı dayanıklı bir zar biçimindedir. Ayrıca böbreklerin etrafı yine travmalardan korunması amacıyla “retroperitoneal yağ dokusu” ile sarılmaktadır. Bu yağ dokusunun dış kısmında “gerato fasyası” bulunmaktadır (Altun ve diğerleri, 2017)Böbreğin boylamsal kesiti Şekil 2.6 de gösterildiği gibi alınırsa: Renal korteks ve renal medulla dikkatimizi çekmektedir.



Şekil 2.6. Böbreğin boylamsal kesiti (Altun ve diğerleri, 2017)

Renal korteks; böbreğin en dış kısmında yerleşmiş bir alandır. Burada “glomerül” olarak adlandırılan kapiller yumaklar mevcuttur. “Glomerüler kapillerler”, “Bowman kapsülü” isimli yere gömülüdür. Bowman kapsülü ve glomerüler kapillerin birleşimi “Malpighi cisimciği” olarak bilinmektedir. Renal medulla ise 12-18 adet piramide benzer yapılardan oluşmaktadır. Pyramis olarak adlandırılan bu yapılar 8-20 adet minör “renal kalikse” açılmaktadır. Pyramislerin minör kalikslere açıldığı bölge “papilla” bölgesidir (Altun ve diğerleri, 2017).

2.3.2. Böbrek fonksiyonları ve fonksiyon testleri

Böbrekler başlıca “sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinde, sistemik kan basıncının düzenlenmesinde, kemik mineral metabolizmasında ve eritropoezde rol oynamaktadır. Böbrek hastalıklarını anlayabilmek oldukça karmaşık ve zordur. Böbreğin fonksiyonlarının değerlendirilmesi laboratuvar tetkiklerinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu tetkikler, böbreğin glomerüler ve tübüler fonksiyonlarını değerlendiren testler olmak üzere 2’ye ayrılmaktadır (Torun Bayram ve Yildiz, 2021).

1. Glomerüler Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH); GFH’nin, en sık ölçüm yöntemidir ve klirens kavramına dayanmaktadır. Böbrekler tarafından birim zamanda, plazmadan, temizlenen madde miktarına klirens denilmektedir. Glomerüllerden günde 180 litre plazma filtre

edilebilir (125 mL/dk). GFH yaş, cinsiyet ve vücut kitlesi ile değişebilir, ayrıca gebelik, ilaçlar, beslenme biçimi gibi faktörler filtre sistemini etkilemesi nedeniyle hızı da etkilemektedir(Altun ve diğerleri, 2017)

Glomerüler filtrasyon hızını belirlemek amacıyla aşağıdaki ajanlar kullanılmaktadır.

I. Endojen Ajanlar

- Kreatinin
- Sistatin C

II. Ekzojen Ajanlar

- İnülin
- İyotalamat (Nonradyoaktif)
- İyoheksol
- Radyonüklid ajanlar
- ⁹⁹Tc-DTPA (Dietilen triamin penta-asetik asit)
- ⁵¹Cr-EDTA (Etilen diamin tetraasetik asit)
- ¹²⁵I-Iotalamat (Torun Bayram ve Yildiz, 2021)

2. Tübüler Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesinde, “idrar dansitesi, ozmolalitesi ve pH değeri” tübüler fonksiyonlar hakkında bilgi vermektedir ve laboratuvar da rutin olarak kullanılmaktadır.

Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi yapılırken “glikoz, fosfat, bikarbonat ve aminoasitlerin geri emilimi, konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesi” kullanılır (Torun Bayram ve Yildiz, 2021)

Serum-Plazma biyobelirteçleri

Numune olarak Serum-Plazma kullanılan, böbrek fonksiyonunu sayısal bir değer olarak ifade etmek amacıyla bakılan veya tahmini GFH miktarıyla formüle edilebilen biyokimyasal testlerdir.

Kreatinin

Diyetle alınan “hayvansal proteinler ve iskelet kasındaki fosfokreatinin” metabolizması sayesinde kreatinin oluşmaktadır, bu nedenle vücutta bulunan kreatinin üretimi, kas kitlesi ile doğru orantılıdır. Stabil durumda dolaşıma sabit miktarda geçer ve glomerüllerden serbestçe filtrelenir ve minimum düzeyde geri emilirken, %20-30'u proksimal tübül tarafından da salgılanmaktadır (Altun ve diğerleri, 2017) Kreatinin seviyesini belirlemek amacıyla en sık kullanılan yöntem, “kreatinin alkalik pikrat ile reaksiyona girdiğinde renk değişiminin saptanmasına” dayanan “Jaffe reaksiyonu” dur (Treacy, Brown ve Dimeski, 2019).

Jaffe reaksiyonu kreatinin ile etkileşime giren maddeler tarafından pozitiflik ve negatiflik göstermektedir. (Örneğin; Pozitif kreatinin etkileşimine neden olanlar; Askorbik asit, pirüvat, protein, glikoz vd., negatif kreatinin etkileşimine neden olanlar; bilirübin, hemoglobin vd.) (Peake ve Whiting, 2006)

Sistatin C

Sistatin C, böbrek fonksiyonlarının bir belirtecidir. Çekirdekli hücreler tarafından üretilmiş yaklaşık 13 kDa boyutunda küçük bir proteindir. Sistatin C, akut böbrek hasarlı hastalarda, hasarı kreatinininden daha erken saptayabilmektedir (Altun ve diğerleri, 2017)

Çalışmalar ve rutinde henüz kreatinin yerine sistatin C kullanılsa da, sistatin C, kas kütlelerini etkileyen durumlarda ve GFH 60-90 mL arasında olan hastalar da klinik olarak kullanılabilir (Frazee ve diğerleri, 2017)

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)

Böbreklerin her ikisinden de bir dakika da filtre edilip geçebilen madde miktarıdır, böbrek fonksiyon testleri arasında en çok kullanılan biyokimyasal testtir. Kronik böbrek hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Klavuzu'na göre (KDIGO) 5 evreye ayrılmaktadır. Bunlar; 3 aydan daha uzun süredir mevcut olan;

- Evre 1 hastalık (> 90 mL/dk/1.73 m²) GFH normal, böbrek hasarı mevcut (kalıcı böbrek hasarını gösteren belirteçler ve/veya böbrek görüntülemelerinde tespit edilmiş değişiklikler)

- Evre 2 hastalık 60-89 mL/dk/1.73 m² arasında bir GFH ve böbrek hasarı mevcut (kalıcı böbrek hasarını gösteren belirteçler ve/veya böbrek görüntülemelerinde tespit edilmiş değişiklikler)
- Evre 3 hastalık 30-50 mL/dk/1.73 m² arasında bir GFH

Evre 3 hastalık 30-50 mL/dk/1.73 m² arasında bir GFH

- Evre 4 hastalık 15-29 mL/dk/1.73 m² 2 arasında bir GFH
- Evre 5 hastalık <15 mL/dk/1.73 m² GFH ile böbrek replasman tedavilerine başlanabilir (Firat Atay ve Taşkıran, 2018).

İdrar biyobelirteçleri

İdrar biyobelirteçleri, böbrek hasarının ilk belirtilerini, tübüler hücrelerde göstermektedir daha sonra lümendeki idrarda da ortaya çıkmasıyla birlikte diğer biyobelirteçlere göre fazladan avantajlar sunmaktadır (Klein ve diğerleri, 2018). Bu sebeple böbrek fonksiyonundaki değişikliklere karşı daha duyarlı olduğu ifade edilmektedir ve tipik olarak böbrek yetmezliğinin ilk gününde anormal sonuçlar göstermektedirler (Treacy ve diğerleri, 2019). Ölçümleri ELISA yöntemiyle yapılabilmektedir.

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin/lipokalin (NGAL)

Nötrofillerde gözlemlenen idrarlarda kolayca saptanabilen, 25 kDa ağırlığında bir proteindir. NGAL, nötrofillerin yanı sıra ayrıca “Henle kulpunun çıkan kalın kolu ve toplayıcı kanallardaki epitel hücrelerden” de salgılanmaktadır. NGAL düzeyi böbrek hasarı düzeldiğinde azaldığı gözlemlenmiştir. NGAL, akut böbrek hasarında serum kreatinin değerlerindeki artıştan 24-48 saat önce saptanabilir. NGAL’in erken tanısı çok değerlidir ve düşük seviyedeki böbrek hasarını tanımlama potansiyeline sahiptir. NGAL geninin iskemiden sonra böbrekte belirgin bir şekilde arttığı olduğu raporlanmıştır (Küçük, 2021).

NGAL hem plazma hem de idrarda belirlenebilmektedir. İdrarda belirteç olarak bulunmasının avantajı, akut böbrek hasarının başlangıçta renal tübüllere olan zararı göstermesidir (Klein ve diğerleri, 2018).

Böbrek hasarı molekül-1 (KIM-1)

Normalde böbreklerde sentezlenmeyen ve idrarda saptanamayan “tip 1 transmembran glikoproteini”dir. İskemik hasarda KIM-1 gen ifadesinin, iskemi kaynaklı hasarda “kortikomedüller bölümde S3 segmentinde” en belirgin şekilde ortaya çıktığı bilinmektedir. Akut böbrek hasarında, KIM-1 gen ve protein ürünlerinin deneysel böbrek hasarından 3 saat sonra yukarı düzenlendiği ortaya çıkmıştır ve üriner KIM-1 seviyesindeki artış 24 saatte maksimum seviyeye ulaştığı gözlemlenmiştir (Küçük, 2021). Bunun sebebi, KIM-1’in böbrek fonksiyonu ve filtrasyon ile ilişkisinden ziyade böbrek hasarının doğrudan bir belirteci olmasıdır (Treacy ve diğerleri, 2019).

İdrar interlekin-18 (IL-18)

Sitokin ve IL-1 süper ailesinin bir üyesi olduğu bilinmektedir ve miktarı 18 kDa’dur. Son zamanlarda böbrek hasarlarının erken biyobelirteçleri arasında gösterilmektedir. Bu inflamatuvar sitokinin öncüsü “pro-IL-18”, “kaspaz” tarafından renal tübül hücreleri içinde ve makrofajlar içinde parçalanır ve IL-18, tübüler lümene ve sistemik dolaşıma salınmaktadır. Klinik öncesi çalışmalar, IL-18’in akut tübüler hastalığın bir aracısı olduğunu göstermektedir. Makrofaj aktivasyonunda da önemli bir rol aldığı gösterilmektedir (Zhang ve Parikh, 2021).

İdrar albumini ve idrar proteini

Albuminürinin böbrek hastalıkları dışında oluşmasının sebebi, postür bozukluğu, kalp yetmezliği, idrar yolu enfeksiyonu olabilmektedir. Bu nedenle, idrar “Albumin:Kreatinin” oranı kullanılarak değerlere spot idrarda bakılması önerilmektedir. Özellikle “Total protein” seviyesi gerekli görülmedikçe, idrar albumin seviyeleri klinik olarak daha üstün bir belirteç olarak kabul edilmektedir. 5 kDa’dan küçük proteinler tamamen filtre edilir, bundan daha büyük fakat albuminden daha küçük (<66 kDa) proteinler kısmen filtre edilir ve albuminden daha büyük proteinler filtre edilemez korunurlar. İdrarda protein bulunması, yalnızca böbrek hastalığına bağlı değildir. Taşma proteinürisi, plazmadaki küçük protein seviyeleri filtrelendiğinde ve tübüllerin yeniden emilim kapasitesini aştığında da oluşabilmektedir (Treacy ve diğerleri, 2019).

Orta düzeyde artmış albuminüri

Mikroalbümüri özellikle 5 yıldan daha uzun süreli diyabet hastalarında nefropatiyi değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Normal albümin-kreatinin oranı 30 mg/g'dan daha düşüktür (Torun Bayram ve Yildiz, 2021).

Makromoleküllere karşı glomerüler geçirgenliğin arttığını göstermektedir. Klinik pratikte proteinüriden ziyade albuminüriye odaklanılmaktadır. Bunun sebeplerinden birisi albuminin üriner proteinlerin en önemli komponenti olmasıdır. Ayrıca çalışmalarda, albuminüri, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli ilişkilerin saptanmasını sağlamaktadır. Böbrek hastalığının başlangıcında veya sistemik hastalıkların böbrek tutulumunun bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir (Altun ve diğerleri, 2017).

Proteinüri

Normal koşullarda idrarda protein bulunmaz. Fakat hassas yöntemler kullanıldığında idrarda, günde 150 mg'ı geçmeyecek derecede proteinüri bulunabilir. İdrar proteinlerinin “%40'ını albumin, %40'nı mukoproteinler, %15'ini immünoglobulinler ve fragmanları, %5'ini de diğer plazma proteinleri” oluşturmaktadır. Eğer çeşitli patolojik durumlar söz konusuysa, proteinüri miktarı 150 mg/gün'ü geçebilmektedir.

- Yetişkinlerde 24 saatlik idrarda $3.5 \text{ g/gün}/1.73 \text{ m}^2$ 'nin üzerinde ve/veya spot idrarda protein/kreatinin oranı 3'ün üzerinde
- Çocuklarda 24 saatlik idrarda $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ üzerindeki

proteinüri nefrotik sınırdaki proteinüri olarak tanımlanmaktadır (Altun ve diğerleri, 2017)

Proteinüri ve/veya albuminürinin nefrotik sınırdaki olması bir nefropati göstergesidir.

Nefropati tanısı için albuminüri ölçümü ile paralel olarak GFH'nin hesaplanması gerekmektedir (Yapıcı, 2021).

Metalloproteinaz Doku İnhibitörü 2 (TIMP-2) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

Bağlayıcı Protein 7'nin (IGFBP7)

TIMP-2 ve IGFBP7 hücre döngüsünde, bulunan G1 fazında yer alır ve hücrelere verilen hasarın erken döneminde oluşmaktadır. Bu sebeple böbrek hasarında yeni sayılan “üriner biyobelirteçlerdir”. TIMP-2'nin sepsis tarafından indüklenen akut böbrek hasarlı hastalarda daha iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur (Treacy ve diğerleri, 2019). TIMP-2 ve IGFBP7 ile ilgili ayrıntılı bilgiler BÖLÜM 2.8'de verilmiştir.

2.4. Böbrek Hasarı

Böbrek hastalıkları çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir, klinikte GFH'nin düşmesi, hematüri, proteinüri vb. böbrek hasarlarının belirteçleri arasındadır. Ancak farklı hastalıklarda da beraber bu bulgular gözlemlenebilir (Ünver, 2021). Temel olarak “akut böbrek hasarı” ve “kronik böbrek hasarı” olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla “hem kanda hem de idrarda” farklı biyokimyasal belirteçler çalışılmaktadır. Belirteçler, akut böbrek hasarının saptanması böbrek hastalığının teşhis edebilmesi ve takibi için gereklidir (Uchino ve diğerleri, 2005).

2.4.1. Akut böbrek hasarı

Böbrekte gelişen ani fonksiyon kaybıyla birlikte üre ve diğer azotlu atık ürünlerin vücuttan atılamaması sonucu ortaya çıkan hücre dışı sıvı hacmi ve elektrolit içeriğinin bozulmaları akut böbrek hasarına yol açmaktadır (Çivilibal ve Yavaş Aksu, 2015).

Daha önce Akut Böbrek Hasarının doğru teşhisi ve güvenilir şekilde değerlendirilmesi için üç sınıflandırma kullanılmaktaydı. 2004 yılında “RIFLE (Risk, Yaralanma, Arıza, Kayıp, Son dönem böbrek hastalığı)” kriterleri yayınlanmıştır RIFLE kriterleri, 2007 yılında “AKIN (Akut Böbrek Hasarı Ağrı)” sayesinde geliştirilmiştir ve son olarak 2012 yılında “RIFLE” ve “AKIN” kriterleri, “KDIGO sınıflandırması” sayesinde tek bir tanımda birleştirilmiştir (Kaya ve Erge, 2021).

Akut Böbrek Hasarını belirlemede genellikle “Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO))” tanımı kullanılmaktadır (Uzun ve Çavdar, 2021).

Çizelge 2.1. Akut böbrek hasarının sınıflandırılması: KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kriterleri (Roy ve Devarajan, 2020)

KDIGO	Serum Kreatinin Düzeyi	İdrar Çıkış Miktarı
KDIGO1	Serum Kreatinin düzeyinde 1.5- 1,9 kat artışı veya Serum Kreatinin düzeyinin $\geq 0,3$ mg/dl artışı	6 -12 saat süreyle idrar çıkışı $<0,5$ ml/kg/saat
KDIGO2	Serum Kreatinin düzeyinde 2.0- 2,9 kat artışı	12 saat veya daha uzun süreyle idrar çıkışı <0.5 ml/kg/saat
KDIGO3	Serum Kreatinin düzeyinde 3 kat artışı veya Serum Kreatinin düzeyinin ≥ 4 mg/dl olması veya Renal replasman tedavisi başlanması veya 18 yaşından küçük hastalarda GFH'de <35 ml/min/1.73m ² azalma	24 saat veya daha uzun süreyle idrar çıkışı <0.3 ml/kg/saat veya 12 saat veya daha uzun süreyle anüri

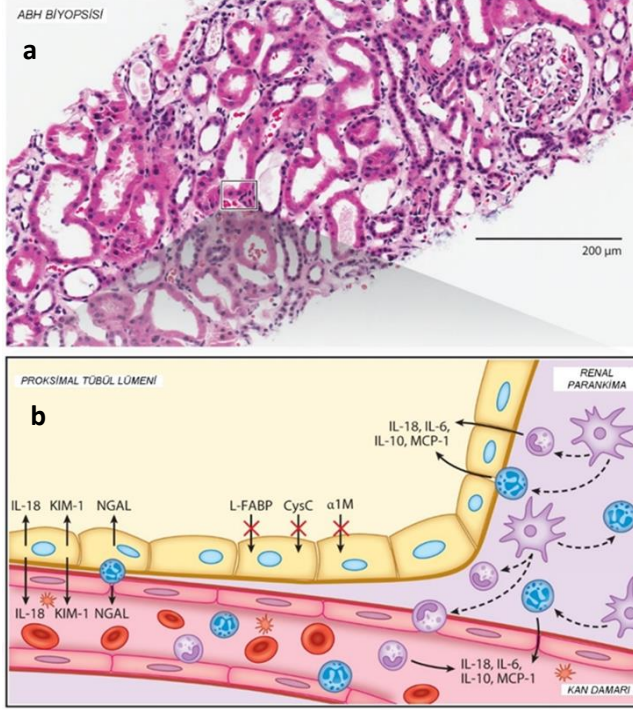
Prerenal akut böbrek hasarı; En sık karşılaşılan sebeplerdendir. Böbrek parankimine zarar vermeden böbrek kan dolaşımının basıncındaki azalmaya bağlı olarak glomerüler filtrason hızındaki düşüş ile belirlenmektedir. Genellikle orta ve uzun vadede böbrek hasarına yol açmaktadır.

Renal akut böbrek hasarı; Böbreğin “tübüler”, “glomerüler”, “interstisyum” ve “intrarenal” kan damarlarından oluşan başlıca dört temel yapısının zarar görmesinden kaynaklanmaktadır.

Postrenal akut böbrek hasarı; İntratübüler basıncı arttırıp GFH'yi azaltan akut idrar yolu tıkanıklığı ile karakterize edilmektedir. Tek taraflı bir tıkanıklık ABH ya neden olmayabilir, özellikle böbrek tümörü gibi bir nedenle tıkanmışsa telafisini diğer böbrek yapabilmektedir (Kaya ve Erge, 2021).

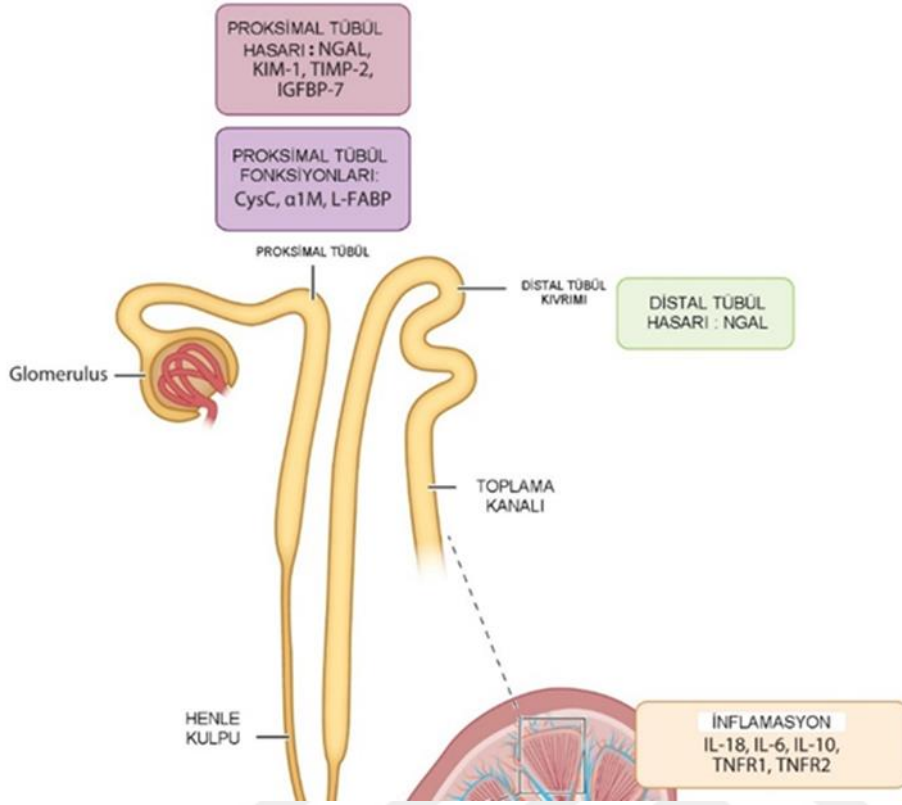
Akut böbrek hasarında, kan kreatinin düzeyi değişken olduğu için formülasyonların kullanımı uygun olmayabilir. Özellikle başlangıç döneminde kreatinin ve GFH düzeylerinin yanıltıcı olabileceği düşünülerek, bu dönem için Sistatin C ölçümü daha güvenilir kabul edilmektedir.(Altun ve diğerleri, 2017).

Şekil 2.7.a’da ABH’ye bağlı histopatolojik değişiklikler görülmektedir. Şekil 2.7.b’de Renal parankimdeki tübüler hasara bağlı değişen biyokimyasal yolaklar şematize edilmiştir.



Şekil 2.7. Akut böbrek hasarı ve belirteçleri-1 (Zhang ve Parikh, 2021)

Gösterilen tübüler hasarın belirteçleri, böbrek hasarından sonra proksimal tübüler hücreleri tarafından sentez edilen “KIM-1” ve “NGAL”i içermektedir. Gösterilen tübüler fonksiyonun biyobelirteçleri ise, tübüler disfonksiyon nedeniyle idrarda birikmiş olan proteinler; “L-FABP”, “CysC” ve “α1M” dir. Gösterilen inflamasyonun biyolojik belirteçleri, yaralanmaya karşı inflamatuvar yanıtın için üretilen; IL-6, IL-10, IL-18 ve MCP-1’i içerir.



Şekil 2.8. Akut böbrek hasarı ve belirteçleri-2 (Zhang ve Parikh, 2021)

Kısaltmalar: ABH, (akut böbrek hasarı); α1M, (alfa-1 mikroglobulin); CysC, (sistatin C); IL, (interlökin); KIM-1, (böbrek hasarı molekül-1); L-FABP, (karaciğere özgü yağ asidi bağlayıcı protein); MCP-1(Monosit Kemoatraktan Protein-1); NGAL, (nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin); IGFBP7, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7; TIMP-2, metalloproteinaz-2'nin doku inhibitörü (Zhang ve Parikh, 2021).

2.5. COVID-19 Enfeksiyonunun Böbrek Hasarı ile İlişkisi

COVID-19 enfeksiyonunu şiddetli şekilde geçiren vakalarda böbrek hasarı görülebilmektedir. Klinik olarak en sık rastlanılan “Proteinüri ve Hematüri” akut böbrek hasarının habercisidir, sıklıkla elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz en belirgin belirteçleridir (Yıldırım, 2020)

Böbreğin nefronlarında (Bowman kapsüllerinin içinde) bulunan yapılara podosit denilmektedir. Podositler de sentez edilen “ACE-2”, “tübüler epitelyal hücreler” ve “endotelyal hücreler” böbrekleri SARS-CoV-2 virüsünün yerleşimi için elverişli bir bölge haline getirmektedir. (Gabarre ve diğerleri, 2020)

Virüs hücreye girdikten sonra replikasyon için RNA'sı konakçının nükleusuna gider. Virüsün mRNA'sı viral proteinlerin sentezi için kullanılmaktadır. Sonrasında olgunlaşan virüsün salınımı gerçekleşir (Bosch, van der Zee, de Haan ve Rottier, 2003)

Virüsün hücreye girerken kullandığı ve patogeneizde önemli olan ACE-2 ekspresyonu en fazla kalpte, damarlarda, bağırsakta, akciğerde (özellikle tip 2 pnömositlerde ve makrofajlarda), böbrekte, testiste ve beyinde yaygın olarak eksprese edilmektedir (Diao ve diğerleri, 2021). Akciğerlerde ACE-2 reseptörleri, tip 2 alveoler epitelial hücrelerde çok fazla eksprese edilir. ACE-2 reseptörünün ekspresyonunda yaş, cinsiyet ve ırk ile ilişkili olarak bir farklılık gösterilememiştir (Li, Li, Zhang ve Wang, 2020).

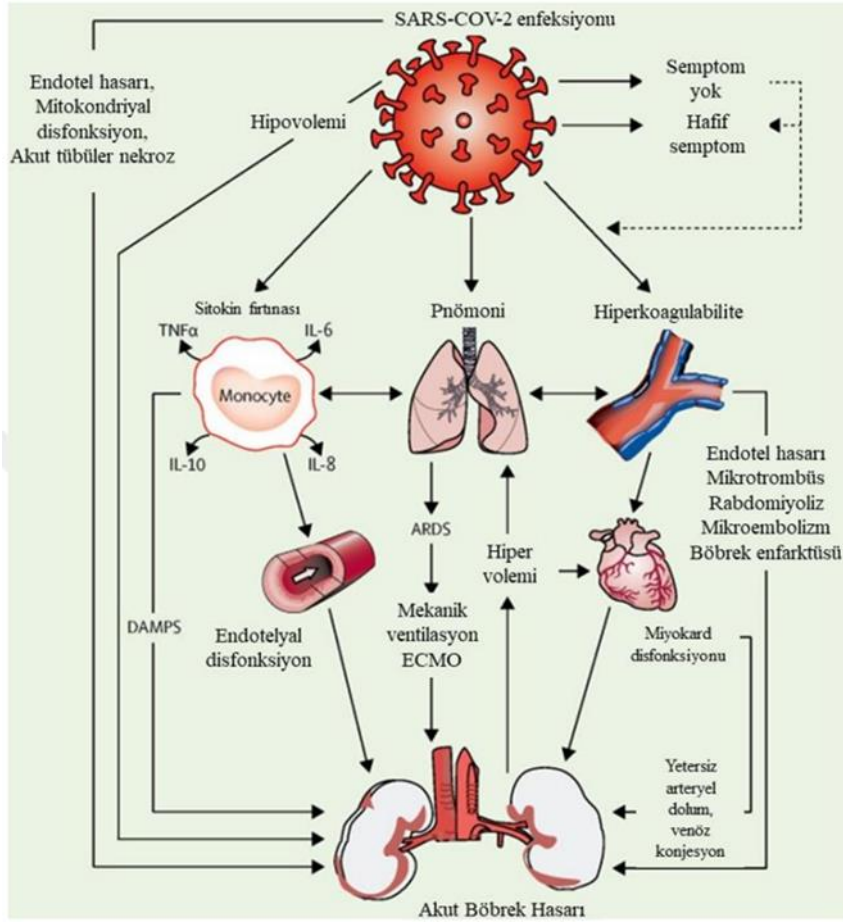
Son zamanlarda yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında yüksek düzeyde proteinüri saptanmıştır (Diao ve diğerleri, 2021).

Bu hastalarda proksimal tübüler epitel sitoplazmik keseciklerinde “diffüz proksimal tübül hasarı” gözlenmektedir. Elektron mikroskopuyla yapılan incelemelerde; renal proksimal tübül epitel ve podositlerde virüs partiküllerinin bulunmuş olmasıyla bu bulgu desteklenmiştir. Elektron mikroskopu dışında indirekt floresan mikroskopla yapılan bir tübüler çalışmada ise epitelde SARS CoV-2 nükleoprotein sentezinin gösterilmesi virüsün direkt olarak böbrek hasarı oluşturduğunu ortaya koymuştur (Gabarre ve diğerleri, 2020)

COVID-19 enfeksiyonu hastaların çoğunda hafif semptomlarla seyretmektedir, ancak hastaların ~%5'inde akut solunum sıkıntısı yaşanmaktadır. Buna bağlı olarak “septik şok ve çoklu organ yetmezliği” semptomları gelişebilmektedir. (Ronco, Reis ve Husain-Syed, 2020).

COVID-19 enfeksiyonunda böbrek tutulumu pekçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Kardiyovasküler komorbidite, hipovolemi, sepsis ve nefrotoksinler gibi kolaylaştırıcı faktörler bu hastalarda ABH'ye kadar gidebilen böbrek patolojilerine yol açmaktadır (Ronco ve diğerleri, 2020).

Kardiyorenal sendrom, özellikle COVID-19 pnömonisine sekonder gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu, böbrek konjesyonuna ve takiben ABH'ye yol açabilirken, sol ventrikül disfonksiyonu kardiyak output azalmasına, arteriyel dolumda azalmaya ve böbrek hipoperfüzyonuna yol açarak böbrek hasarı oluşturabilmektedir. (Ronco ve diğerleri, 2020).



(Kısaltmalar; ARDS=akut solunum sıkıntısı sendromu, DAMPS=hasarla ilişkili moleküler modeller, ECMO=Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon, IL=interlökin. TNF=tümör nekroz faktörü.)

Şekil 2.9. SARS-CoV-2'nin böbrek hasarına etkisi (Ronco ve diğerleri, 2020)

Şekil 2.9.'da COVID-19 enfeksiyonunun patogenezi gösterilmiştir, birbirine bağımlı olan çok sayıda mekanizması bulunmaktadır. Bu birbiriyle bağımlı olan yolların ilişkileri akut böbrek hasarının oluşum riskini arttırmaktadır. Pnömoni, sitokin fırtınası, koagülasyon artışı olası çoklu organ hasarı ile desteklenerek gösterilmiştir. (Ronco ve diğerleri, 2020).

Ayrıca, ABH rabdomiyoliz, makrofaj aktivasyon sendromu ve hiperkoagülabilite ve endotel disfonksiyonu bağlamında mikroemboli ve mikrotrombüs artışına da sebep olabilmektedir.(Varga, Steiger, Flammer ve Zinkernagel, 2020; Z. Yan ve diğerleri, 2020).

2021 de yapılmış olan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sebebi ile ölenlerde otopsisı yapılanların böbrek histopatolojisine bakılmış ve hastaların %27'sinde akut tübüler nekrozis geliştiği gözlemlenmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bulunan vakaların akut böbrek hasarı gelişiminne daha yatkın olduğu belirtilmiştir (Diao ve diğerleri, 2021).

2.6. Metalloproteinazlar (MMP) ve TIMP-2

Metalloproteinazlar (MMP) hücrelerin dış kısmında bulunan, matriksin protein bileşenlerini bozarak veya aktivasyonunu tetikleyerek fizyolojik olaylara katkıda bulunan MMP olarak bilinen proteaz enzimleridir. Adından da anlaşılacağı üzere içeriğinde metal (çinko, kobalt) bulundurmaktadır. Hücrelerin farklılaşmasını, göçünün çoğalmasını ve hayatta kalmasını, hücrenin hem diğer hücrelerle olan iletişimi hem de hücrenin hücre dışı matriksle olan iletişimi düzenleyen enzimlerdir (Baker, Edwards ve Murphy, 2002; C. Yan ve Boyd, 2007)

Hücre dışı matriks proteinleri üzerinde MMP ler yara iyileşmesinde, yeni doku oluşumunda ve şekillenmesinde, anjiyogeneze ve embriyonal gelişimde yer almaktadır. Fakat aşırı MMP aktivitesinin romatoid artrit, osteoartrit, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda da etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Yan ve Boyd, 2007) Romatoid artrit hastalığı olan kişilerde, inflamatuvar değişikliklerin sonucu kemik ve kıkırdığın birleştiği bölge de tahribat meydana gelmektedir. Hastaların doku analizlerinde yüksek miktarda MMP tespit edilmiştir (Serin, 2009). Meme kanseri ile olan ilişkisine bakıldığında ise tanı sırasında ve kemoterapiden sonra tüm meme kanseri hastalarında MMP seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Özdemir ve diğerleri, 2022).

MMP'ler önce salgılanır veya zara tutunur daha sonra işlenerek aktivasyonu gerçekleşir. (Yan ve Boyd, 2007)

Toplu olarak MMP ailesinin 24 adet üyesi hücre dışı matriksin tüm bileşenlerini bozabilmektedir. (Stetler-Stevenson ve Seo, 2005)

MMP'lerin aktivitelerini düzenleyen inhibitörleri bulunmaktadır. Bunlar, iki tiptir; α 2-makroglobulin ve endojen inhibitör olan metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) bulunmaktadır. TIMP'ler yapılarında bulunan disülfid bağlarıyla bağlı oldukları aminoasitlerle MMP'lerin aktif bölgesini (anahtar kilit uyumu göstererek) inhibe etmektedir.

TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4 olmak üzere dört çeşittir. (Tanındı, 2010).

Yapısal ve biyokimyasal olarak birbirlerinden farklılık göstermektedirler. Moleküler ağırlıkları 21-29 kDa arasındadır ve glikolizlenmiş proteinler olarak görev almaktadırlar (Şahin, 2018)

Dördü de üç disülfid döngüsü oluşturan 6 adet sistein bölgesi içermektedir. TIMP-2 MMP ler üzerine hem inhibitör hem aktivatör olarak etki göstermektedir. TIMP-1 ve TIMP-2'nin glomerüllerden mRNA' yı eksprese ederek glomerüloskleroz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. TIMP-2 ayrıca MMP-2'nin de inhibitörüdür Glomerülonefritler dışındaki böbrek hastalıklarında da MMP'lerin rolü gösterilmiştir. Diyabetik nefropati oluşturulmuş bir fare deneyinde, kontrol grubuna göre azalmış MMP-2 aktivitesi, artmış TIMP-2 aktivitesi saptanmıştır (Yalıcı, 2021).

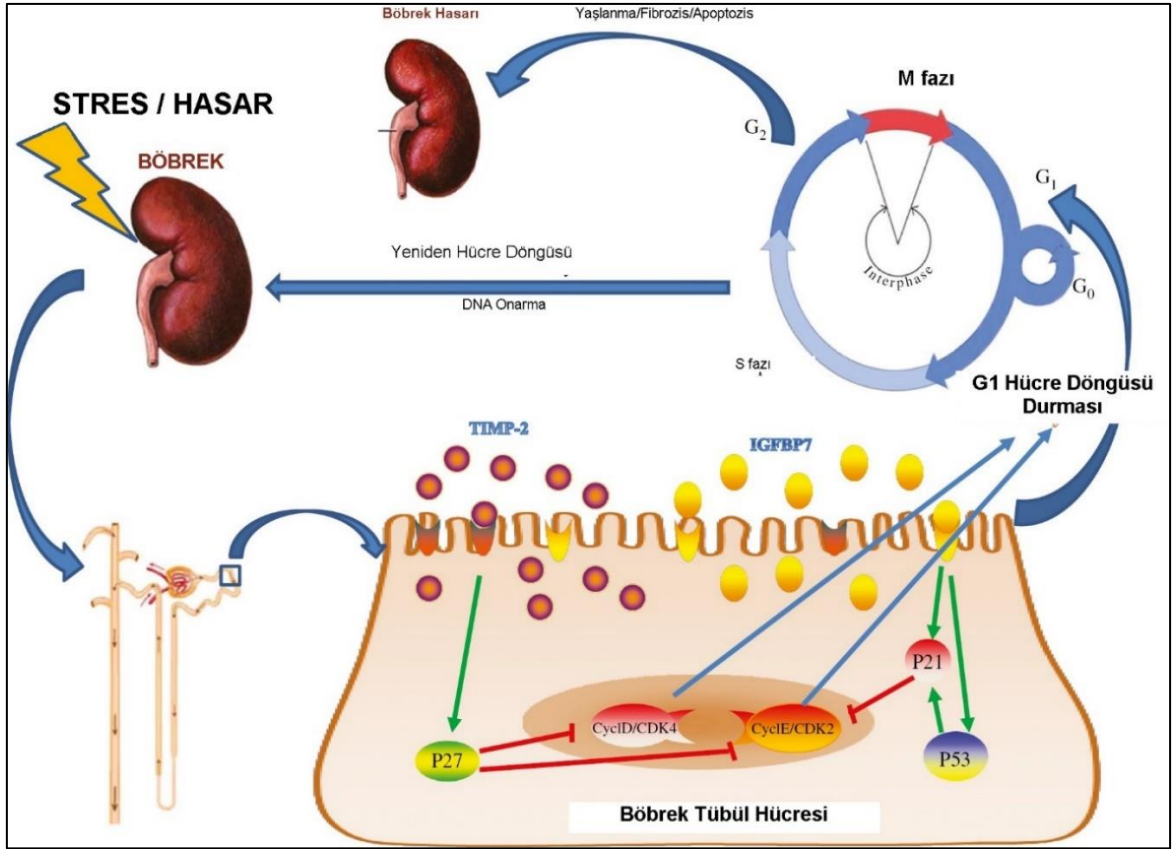
2.7. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) VE IGFBP7

Yapısal olarak birçok dokuda sentezlenebilen IGF'lerin normal ve zararlı hücrelerin büyümesi ve farklılaşması üzerine etkileri bulunmaktadır. İnsan serumunda, endokrin, otokrin ve parakrin aktivitelere sahip olup, yaklaşık 7kDa ağırlığında, küçük peptid şeklinde hormonlardır. Pankreatik hücrelerden salınarak organizmada glukoz homeostazın sağlanmasında görevlidirler. IGF'ler protein yapısında olması nedeniyle hücre membranından geçebilmek amacıyla reseptörleri kullanırlar.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP), 24 ila 40 kDa arasında moleküler ağırlığa sahiptirler, N- ve C- terminalleri yüksek oranda benzerlik göstermektedirler. Yapılarında bolca sistein bulunan polipeptidlere sahiptirler.IGF'lere yüksek bağlanma gücü ile bağlanmaktadır (Erim, 2018)

2.8. TIMP-2 ve IGFBP7 Biyobelirteçlerinin Böbrek Hasarı ile İlişkisi

Akut böbrek hasarı, özellikle kritik hastalarda, yıkıcı sonuçlara neden olabilmektedir. Son 10 senede, çok sayıda biyobelirtecin erken tanıda kullanılabileceği gözlenmiştir. Bu biyobelirteçler arasında TIMP-2 ve IGFBP7'nin ABH'nin erken dönemde saptanmasında üstünlük gösterdiği bilinmektedir. KDIGO kriterleri dahil olmak üzere mevcut saptama kriterlerinin tümü, serum kreatinin (sCr) ve/veya idrar çıkışı seviyelerindeki değişikliklerle de ölçülmektedir. Moleküler olarak TIMP-2; 24 kDa, IGFBP7; 29 kDa ağırlığındadır. Her ikisi de renal tübüler hücreler tarafından sentez edilmektedir, hücresel stresin veya çeşitli hasarların neden olduğu hasarın erken evrelerinde G1 hücre döngüsünün durmasıyla ortaya çıkmaktadır. (Fan ve diğerleri, 2019)



Şekil 2.10. TIMP-2 ve IGFBP7'nin hücre döngüsü ve böbrek hasarı (Fan ve diğerleri, 2019)

Hücre döngüsünün her aşaması hücre bölünmesi için ayrı bir işleve sahiptir. Bunlar “Hareketsiz durumda (G0), G1, S (DNA sentezi), G2 ve M (mitoz)” dur. Hücreler, bölünmek ve onarılmak için belirli olan bu programı takip ederler. Bu aşamalar, “siklinler, sikline bağımlı kinazlar (CDK) ve sikline bağımlı kinaz inhibitörleri” tarafından kontrol edilmektedir. Belirli bir ritim ve düzeni takip etmeleri gerekmektedir bunun sebebi hücreler hücre döngüsünü yeniden başlatmak yerine G1 veya G2 fazında tutuklu kalırsa, yaşlanmış, hipertrofik ve fibrotik bir hücre fenotipi ortaya çıkar bu da istenmeyen bir durumdur veya tam tersi şekilde, G1 fazında hücre döngüsünden çıkmak hücreyi apoptozise sürüklemektedir.(Fan ve diğerleri, 2019)

Hücre strese girmişse veya yaralanmaya maruz kalmışsa, renal tübüler hücreler TIMP-2 ve IGFBP7 sentez etmektedir. TIMP-2, p27 ifadesini uyarır ve IGFBP7, p53 ve p21 ifadesini doğrudan artırır. Daha sonra bu p proteinleri, sikline bağımlı protein kinaz komplekslerinin (CyclD-CDK4 ve CyclE-CDK2) hücre döngüsü üzerindeki etkisini engeller, bu da geçici olarak G1 hücre döngüsü durdurur, böylece hücrelere DNA hasarını onarma ve işlevi yeniden kazanma fırsatı sağlar. Bu süreç erken hücrel stres sırasında gerçekleşmektedir

ve hücrelerin enerji dengesini korumasına, daha fazla DNA hasarını ve bölünmesini önlemesine yardımcı olabilmektedir (Wang ve diğerleri, 2016; Kashani ve diğerleri, 2013).

IGFBP7 ve TIMP-2 “otokrin” ve “parakrin” yolla hasar bölgesine salınarak alarm gibi iş görmektedir, Mitokondrinin, hücre döngüsünde enerji gereksiniminin azaltılmasında, sepsis oluşturmada önemli savunma mekanizmaları oluşturabildiğini gösteren kanıtlar bulunmuştur (Cihan, 2020). Tübül hücrelerinde bulunan mitokondri, membran potansiyelinin korunması da ve hücre döngüsünün durdurulmasında görevlidir. Hücre için bir tehlike bulunuyorsa yeniden düzenlenme için regülasyon başlatır (Gomez ve diğerleri, 2015). Johnson ve ark yapmış olduğu fare modeli çalışmalarında farelere nefrotoksik ve iskemik uygulamalar yapılarak akut böbrek hasarı gelişimi sağlanmıştır bunun sonucunda strese maruz kalmış olan farelerde IGFBP7 ve TIMP-2 parametrelerinin 100 kat arttığı gözlemlenmiştir (Johnson ve Zager, 2018).

Biz de çalışmamızda TIMP-2 ve IGFBP7 parametrelerinin akut böbrek hasarı sebebiyle böbrek tübül hücrelerinden salınımının arttığını gözlemledik. Hücre döngüsünün düzgün ilerleyememiş olması, hücrenin yaşlanması ve hasara uğraması homeostazik durumun ilerleyişini değiştirmiş ve buna bağlı olarak TIMP-2 ve IGFBP7 parametrelerinde ciddi düzeyde artışa sebep olmuştur.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bireyler

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na bağlı, tek merkezli bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.02.2022 tarihinde 113 karar numarasıyla alınmıştır (EK-1).

COVID-19 grubu, nazofaringeal sürüntü analizine dayalı olarak kesin COVID-19 tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya ELISA ile serum antikor değerlendirmesine göre COVID-19 enfeksiyonu olmayan, bilinen herhangi bir böbrek hastalığı öyküsü olmayan, 18 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, ilaçları, sigara kullanımı, semptomları ve semptomların başlangıcından itibaren geçen süre kaydedilmiştir. Çalışma için kullanılacak spot idrar numuneleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne bağlı olarak belirlenmiştir. Gruplar aşağıda belirtildiği gibidir.

- Grup 1: COVID-19 testi pozitif (0.gün), spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri olan hastalar,
- Grup 2: COVID-19 testi pozitif (0.gün), spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri bulunmayan hastalar,
- Grup 3: COVID-19 testi negatif, spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri olan hastalar,
- Grup 4: COVID-19 testi negatif, spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri bulunmayan hastalardır.

Şiddetli/kritik COVID-19 enfeksiyonu, ABH, sepsis/septik şok, rabdomiyoliz, aktif malignite, diabetes mellitus, obezite, böbrek nakli öyküsü, aktif immünosupresif ilaç kullanımı ve o sırada primer glomerüler/tübüler hastalık öyküsü olan hastalar sunumu veya izlem sırasında çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yatışında (0. gün) rutin yatış tetkikleri Kreatinin, Kan üre azotu (BUN), Na, Cl, Ürik Asit, Total Protein, Albumin, spot idrarda; protein, kreatinin, mikroalbumin ve kreatinin, sistatin C istenmiştir. Rutin tetkiklere ek olarak çalışmaya dahil edilecek

hastalardan 0. Gün 1'er adet ortalama 10 cc idrar örneği girişimsel olmadan alınarak santrifüj edilmiş ve çalışılacak tarihe kadar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na ait buzdolabında -80°C'de muhafaza edilmiştir.

Deney günü numuneler eş zamanlı olarak çözülmüş ve Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2 (TIMP-2) ve İnsülin-Benzeri Büyüme-Faktörü Bağlayıcı Protein 7 (IGFBP7) düzeyleri toplu bir şekilde çalışılmıştır.

Çalışmaya ≥ 18 , yaş, COVID-19 tanısı ile hastanede yatarak takip olan ve kontrol değerlendirmelerine gelebilecek olan bireyler, COVID-19 tanısı almış veya almamış ≥ 150 mg/gün proteinürisi olan COVID-19 tanısı almış veya almamış ≥ 30 mg/gün albuminürisi olan bireyler dahil edilmiştir.

KDIGO kriterlerine göre evre 4-5 Kronik böbrek hasarı mevcut olan, hipoksisi olan, sepsis gelişmiş olan, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan, rabdomiyoliz ve viral miyokardit bulguları olan, malignitesi, diyabetes mellitusu, obezitesi ve primer glomeruler veya tübüler hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma sonrası alınan idrar örnekleri ve kullanıldıktan sonra artmış olan idrar örnekleri uygun imha koşullarına göre imha edilmiş olup başka bir çalışmada kullanılmamıştır.

3.1.1. Deneyde kullanılan kimyasallar ve kitler

Çizelge 3.1. Deneyde kullanılan kimyasallar ve kitler

Human Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)	(BTLAB, Cat NoE3857Hu)
Human Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 2 (TIMP-2)	(BTLAB, Cat NoE1218Hu)

Hazırlanan Çözeltiler

Her iki çalışmada da kullanılacak çözeltiler, ELISA kit prosedüründe belirtildiği şekilde hazırlanmıştır. Çözeltilerin hazırlanmasında analitik saflıkta deiyonize su kullanılmıştır.

Yıkama çözeltisi: ELISA kit prosedüründe yıkama tamponunun 25 kat konsantre olarak verildiği belirtilmiştir. Tampon konsantresi kullanımdan önce 1: 25'de (1 + 24) distile su ile seyreltilmiştir. Bu durumda, 20 ml tampon çözeltisi 20 ml konsantre wash buffer + 480

ml distile su olarak hazırlanmıştır. Yıkama çözeltileri her analizde taze olarak hazırlanmıştır.

3.1.2. Deneyde kullanılan alet ve ekipmanlar

Deneyde kullanılmış olan alet ve ekipmanlar Gazi Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

Kategorize edilmiş spot idrar numunelerinin analizinde kullanılan alet, ekipman ve genel laboratuvar malzemelerine ait bilgiler Çizelge 3.2.'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.2. TIMP-2 ve IGFBP7 analizinde kullanılan alet, ekipman ve laboratuvar malzeme bilgileri

Alet/Ekipman	Model/Marka
ELISA okuyucu	ELX800 BİOTEK
ELISA yıkayıcı	ELX50 BİOTEK
Santrifüj cihazı	Mikro120 HETTİCH
Vorteks	VELP Scientifica
ETÜV (İnkübatör)	FN055 NÜVE
Distile Su Cihazı	150PROF EKOLOJİ
Buzdolabı	88400V -86 THERMO

Genel Laboratuvar Malzemeleri

Steril santrifüj tüpleri

Beher

Erlen

Balon joje

Mikropipetler

Makropipetler

Diğer sarf malzemeler

3.2. Yöntem

3.2.1. İdrar numunelerin analize hazırlanması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları bölümüne COVID-19 pozitif tanısı almış ≥ 18 yaş ve üzeri bireylerden, COVID-19 pozitif tanısı almamış ≥ 18 yaş ve üzeri bireylerden ≥ 150 mg/gün proteinüri / ≥ 30 mg/gün albuminüri olarak kategorize edilip, idrarlardan, 1'er adet yaklaşık 10 cc ayrılarak, etiketlenip, 3500 rpm de 10 dk santrifüj edilmiştir. (Mikro120 HETTİCH).

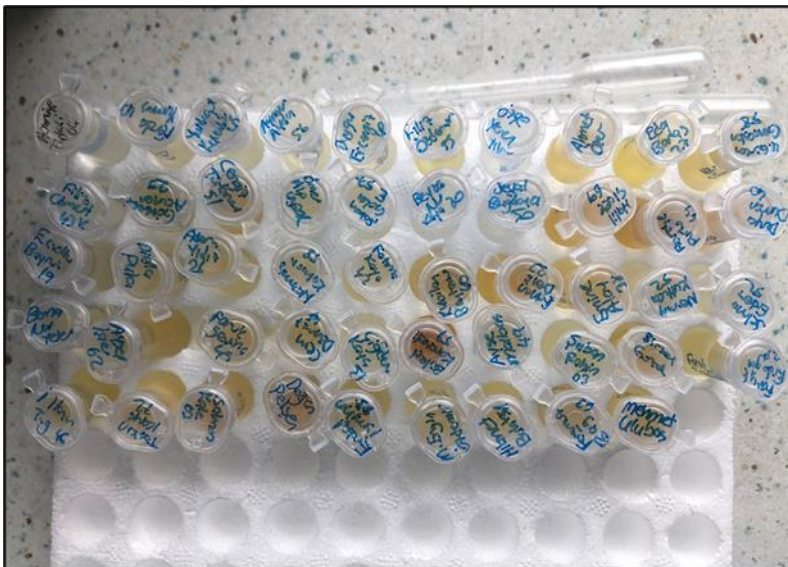


Resim 3.1. Mikro120 HETTİCH Santrifüj

Çalışma tarihe kadar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na ait -80°C buzdolabında saklanmıştır (88400V -86, THERMO).



Resim 3.2. 88400V -86 THERMO Buzdolabı



Resim 3.3. Numunelerin örnek görüntüsü

Çalışmaya başlamadan önce -80°C 'den çıkarılan idrar örnekleri çözündürülmesi amacıyla oda ısısına getirildi. Tam olarak çözündüğünden emin olunduktan sonra vorteksle kibarca karıştırılmıştır (Velp, Scientifica).



Resim 3.4. VELP Scientifica Vorteks

3.2.2. ELISA testinin uygulanması

Enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA), immünolojik testlerin en etkili immünolojik testidir.

4 adet ELISA türü vardır:

Doğrudan ELISA (antijen kaplı plaka; tarama antikoru)

Dolaylı ELISA (antijen kaplı plaka; tarama antijeni/antikoru)

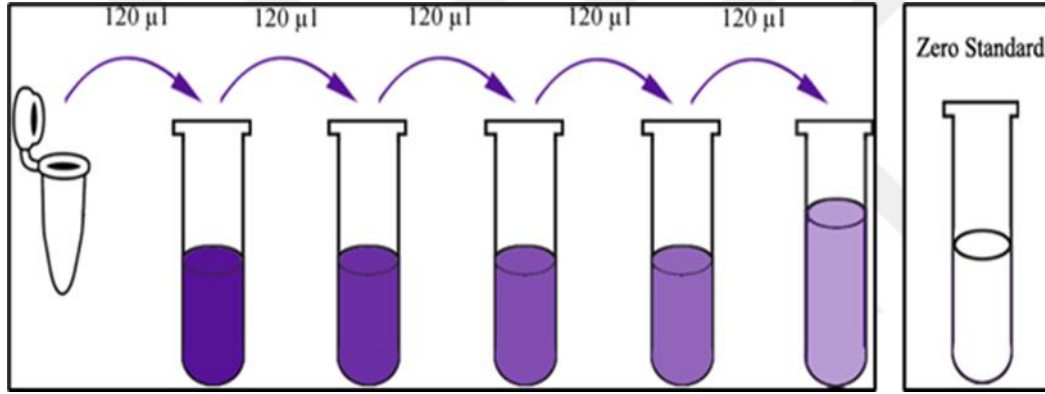
Sandviç ELISA (antikor kaplı plaka; tarama antijeni)

Rekabetçi ELISA (tarama antikoru)

Doğrudan ve dolaylı ELISA'nın aksine, "Sandviç ELISA", plakanın oyuklarına kaplanmış bir yakalama antikoru ile başlamaktadır. Antijenler iki antikor katmanı (yakalama ve saptama antikorları) arasına sıkıştırıldığından dolayı "sandviç" olarak isimlendirilir.(Farhana ve Alhajj, 2022) Biz de bu çalışma da Sandviç ELISA kullanmayı tercih ettik.

Human Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 2 (TIMP-2) ELISA Kit Protokolü ve Testin Uygulanması

ELİSA tekniğinde Human Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 2 (TIMP-2) kiti (BTLAB, Cat NoE1218Hu) protokolü uygulanmıştır. Analiz Hazırlığı için, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Standart (240 ng/mL)'in 120 µl'si, 120µl standart seyreltici ile seyreltilerek 120 ng/mL bir standart stok çözeltisi oluşturuldu. 60 ng/mL, 30 ng/mL, 15 ng/mL ve 7,5 ng/mL standart çözeltileri hazırlamak için, standart stok çözeltisi (12 ng/mL) 1/2 oranında standart seyreltici ile seri olarak seyreltildi. Standart seyreltici, zero (blank) standart (0 ng/mL) olarak kullanıldı.



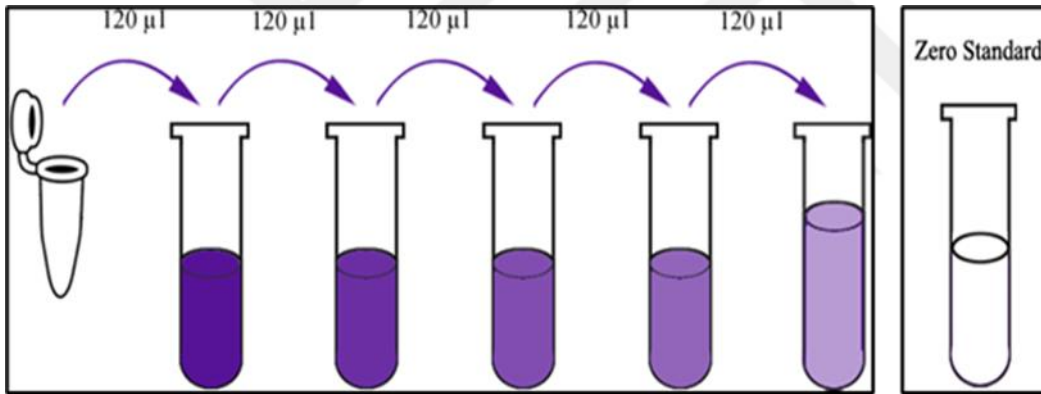
Şekil 3.1. TIMP-2 ELISA standartlarının hazırlanması

25X yıkama tamponu distile su ile 1X'e seyreltildi. Analiz Prosedüründe kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi ve analiz oda sıcaklığında yapıldı. Plakadaki standart kuyucuklarına 50 µl standart eklendi. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuklarına antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve 10 µl anti-TIMP-2 antikor eklenmedi. Daha sonra numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi (Blank kuyucuğuna ilave edilmedi) ve iyice karıştırıldı. Plaka sızdırmaz bir film ile örtüldü. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi (FN055 NÜVE). Plakanın üstündeki film çıkarılarak kuyucuklar 30-60 sn aralıklarla 0.35 ml yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Her yıkama sonrası tüm kuyucuklar aspire edildi (ELX50 BİOTEK). Herbir kuyucuğa 50 µl substrat A çözeltisi ve sonra 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. Plakanın üzeri filmle kapatılarak, karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µl Stop Solüsyonu eklendi ve 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD

değeri) ölçüldü (ELX800, BİOTEK). Hassasiyeti 0,23 ng/mL, standart eğri aralığı 0,5-200ng/mL arasında olan kitin standart-konsantrasyon eğrisi çizilerek numunelerin konsantrasyonu hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

Human Insulin Like Growt Factor Binding Protein 7 (IGFBP7) ELISA testinin uygulanması

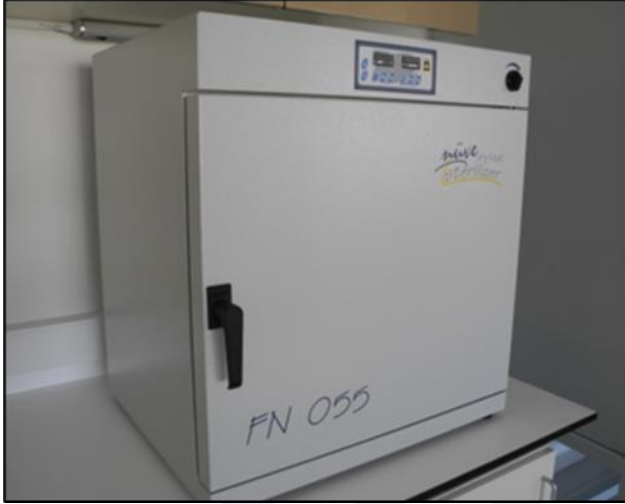
ELİSA tekniğinde Human Insulin Like Growt Factor Binding Protein 7 (IGFBP7) kiti (BTLAB, Cat NoE3857Hu) protokolü uygulanmıştır. Analiz Hazırlığı için, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Standart (24 ng/mL)’ın 120 µl’si, 120µl standart seyreltici ile seyreltilerek 12ng/mL bir standart stok çözeltisi oluşturuldu. 6 ng/mL, 3 ng/mL, 1,5 ng/mL ve 0,75 ng/mL standart çözeltileri hazırlamak için, standart stok çözeltisi (12 ng/mL) 1/2 oranında standart seyreltici ile seri olarak seyreltildi. Standart seyreltici, zero (blank) standart (0 ng/mL) olarak kullanıldı.



Şekil 3.2. IGFBP7 ELISA standartlarının hazırlanması

25X yıkama tamponu distile su ile 1X'e seyreltildi. Analiz Prosedüründe kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi ve analiz oda sıcaklığında yapıldı. Plakadaki standart kuyucuklarına 50 µl standart eklendi. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuklarına antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve 10 µl anti-IGFBP7 antikorunu eklendi. Daha sonra numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi (Blank kuyucuğuna ilave edilmedi) ve iyice karıştırıldı. Plaka sızdırmaz bir film ile örtüldü. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. (FN055 NÜVE) Plakanın üstündeki film çıkarılarak kuyucuklar 30-60 sn aralıklarla 0.35 ml yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Her yıkama sonrası tüm kuyucuklar aspire edildi (ELX50 BİOTEK). Herbir kuyucuğa 50 µl substrat A çözeltisi ve sonra 50 µl substrat B çözeltisi

eklendi. Plakanın üzeri filmle kapatılarak, karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µl Stop Solüsyonu eklendi ve 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) ölçüldü. (ELX800 BİOTEK) Hassasiyeti 0, 23 ng/mL, standart eğri aralığı 0,05-20 ng/mL arasında olan kitin standart-konsantrasyon eğrisi çizilerek numunelerin konsantrasyonu hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.



Resim 3.5. FN055 NÜVE Etüv



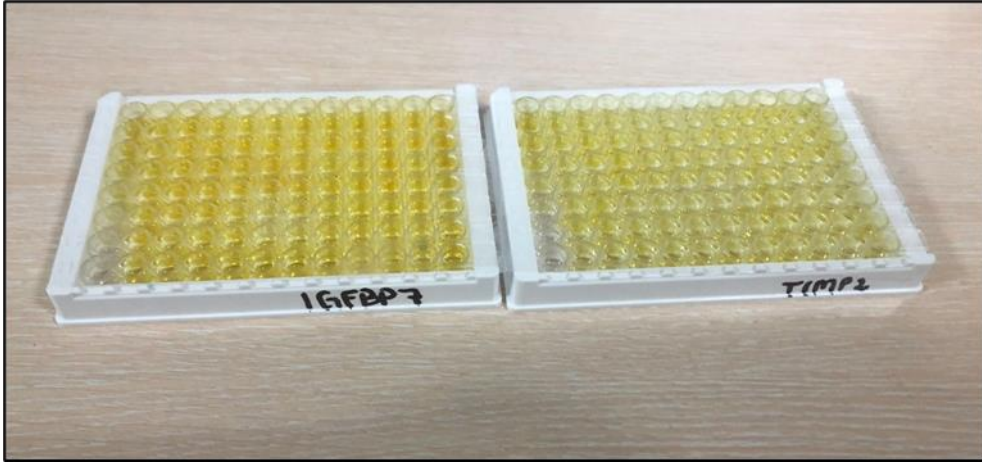
Resim 3.6. ELX50 BİOTEK- ELISA Yıkayıcı Görüntüsü



Resim 3.7. ELX800 BİOTEK -ELISA Okuyucu Görüntüsü



Resim 3.8. ELX800 BİOTEK - ELISA okuyucu - okuma yaparken görüntüsü



Resim 3.9. IGFBP7 ve TIMP-2 ELISA DURDURMA” işleminden sonraki görüntüsü

3.3. İstatistiksel Analizler

3.3.1. Araştırmanın kapsamı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları bölümüne başvuru yapmış veya yatarak takip edilen COVID-19 testi pozitif (0.gün), spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri olan hastalar, COVID-19 testi pozitif (0.gün), spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri bulunmayan hastalar, COVID-19 testi negatif, spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri olan hastalar, COVID-19 testi negatif, spot idrarlarında albüminüri ve/veya proteinüri bulunmayan hastalar dahil edilmiştir.

3.3.2. Araştırma tipi

Bu araştırma, bir olgu-kontrol araştırmasıdır.

3.3.3. Araştırmanın örneklem büyüklüğü ve güç analizi

Grup 1: Covid-19 negatif olan ve albuminüri ve/veya protenürisi olan 11 kadın ve 11 erkek toplam 22 birey kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Grup 2: Covid-19 negatif olan ve albuminüri ve/veya protenürisi olmayan 11 kadın ve 11 erkek toplam 22 birey kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Grup 3: Covid-19 pozitif olan ve albuminüri ve/veya protenürisi olan 6 kadın ve 14 erkek toplam 20 birey olgu grubuna dahil edilmiştir.

Grup 4: Covid-19 pozitif olan ve albuminüri ve /veya proteinüri olmayan 11 kadın ve 11 erkek toplam 22 birey olgu grubuna dahil edilmiştir.

GPower 3.1 programı kullanılarak en az %80 güç olacak şekilde %95 güven aralığı ve etki büyüklüğü 0,8 alınarak toplam 42 kişiye ulaşılması gerekli görülmüştür bu çalışmada 86 kişiye ulaşılmıştır. Yapılan power analiz sonucunda elde edilen bulgulardan hata payı %5 kabul edilerek bu çalışmanın gücü %92,6 bulunmuştur.

3.3.4. Araştırmanın bağımlı ve bağımsız değişkenleri

- Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri
- Albuminüri Durumu
- Proteinüri Durumu
- COVID-19 Pozitifliği ve Albuminüri Durumu
- COVID-19 Pozitifliği ve Proteinüri Durumu
- Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri
- Yaş Grupları
- Cinsiyet
- Kreatinin Değeri
- BUN Değeri
- Sodyum Değeri
- Potasyum Değeri
- Klor Değeri

- Ürik Asit Değeri
- Total Protein Değeri
- Albumin Değeri
- Sistatin C Değeri
- D Dimer Değeri
- TIMP-2 Değeri
- IGFBP7 Değeri

3.3.5. Araştırmanın veri kaynağı

Araştırmada veri kaynağı olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) modülü kullanılmıştır.

3.3.6. Araştırmayı uygulayanlar ve uygulama şekli

Araştırma, danışman eşliğinde araştırmacı tarafından yürütülmüştür. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalı, Enfeksiyon hastalıkları bölümü, Nefroloji bölümü, Tıbbi Biyokimya bölümü dahil olmuştur. Hastalardan spot idrarlar toplanıp çalışma zamanına kadar -80 derece buzdolabında muhafaza edilmiştir. Çalışmanın yürütüleceği gün TIMP-2, IGFBP7 ELISA kitleri ve numuneler oda sıcaklığına getirilerek çalışma başlatılmıştır. Veriler analiz edilerek çalışma tamamlanmıştır.

3.3.7. Araştırmanın uygulama süresi

Araştırmanın Uygulama Süresi 6 aydır.

3.3.8. Araştırma verisinin düzenlenmesi ve istatistiksel analiz

Araştırmanın istatistiksel analizi SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, frekans dağılımı ve yüzde olarak Çizelge şeklinde sunulmuştur. Sürekli değişkenler dağılım yapılarına göre ortanca (Median), çeyreklikler arası aralık (IQR) ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelere ile belirtilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov - Smirnov testi ve histogram dağılım grafikleri ile değerlendirilmiş olup normal dağılım göstermeyen durumlar için parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerden yararlanılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare, Yates düzeltmeli Ki Kare, Fisher Ki Kare testleri uygulanmıştır. İki bağımsız grup arasındaki farkları incelemek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin kendi aralarında ilişkilerinin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Analizlerde anlamlılık düzeyi %95 olarak alınmış ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Analiz yaparken yaş değişkeni 18-39, 40-64 ve 65 yaş ve üzeri gruplar halinde kategorik değişken olarak yeniden düzenlendi. Albuminüri durumuna göre < 30 mg/gün ve ≥ 30 mg/gün olarak hastalar iki grupta, proteinüri durumuna göre < 150 mg/gün ve ≥ 150 mg/gün olarak iki grupta incelendi.

A grubu hastalar; COVID (+), Albuminürisi olan (≥ 30 mg/g);

B grubu hastalar; COVID (+), Albuminürisi olmayan (< 30 mg/g);

C grubu hastalar; COVID (-), Albuminürisi olan (≥ 30 mg/g);

D grubu hastalar; COVID (-), Albuminürisi olmayan (< 30 mg/g); olarak gruplandırıldı.

E grubu hastalar; COVID (+), Proteinürisi olan (≥ 150 mg/g);

F grubu hastalar; COVID (+), Proteinürisi olmayan (< 150 mg/g);

G grubu hastalar; COVID (-), Proteinürisi olan (≥ 150 mg/g);

H grubu hastalar; COVID (-), Proteinürisi olmayan (< 150 mg/g); olarak gruplandırıldı.

4. BULGULAR

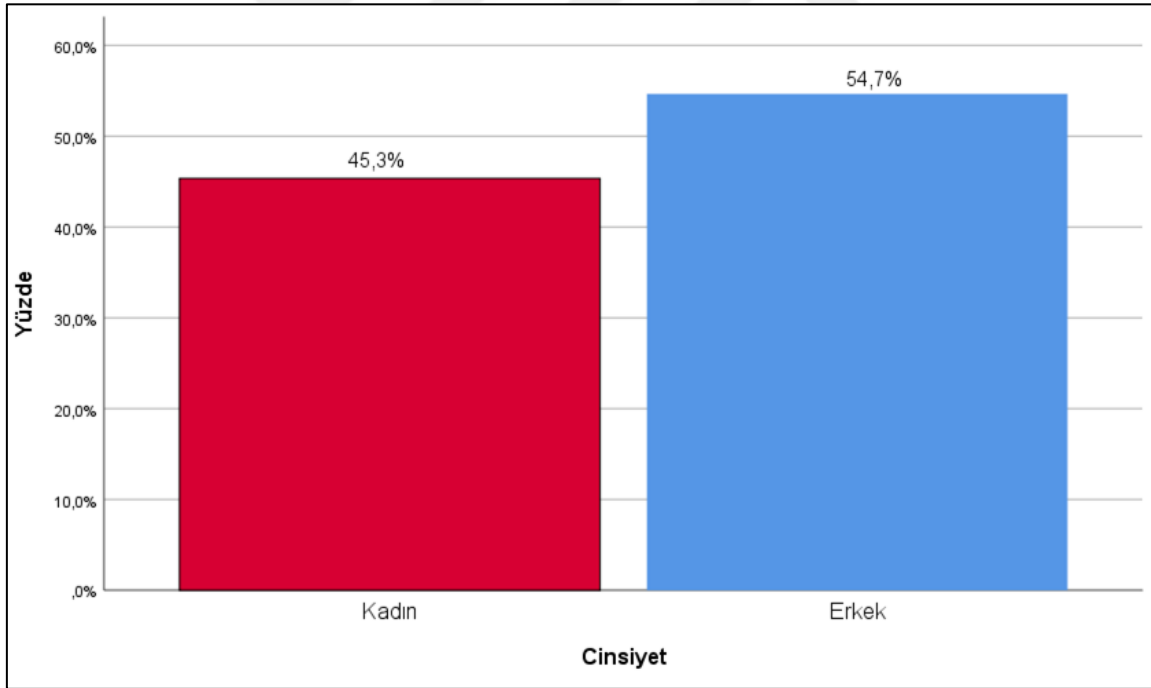
4.1. Araştırmaya Katılan Bireylerin Bulguları

Çizelge 4.1. Araştırmaya katılan bireylerin bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı, Ankara, 2022

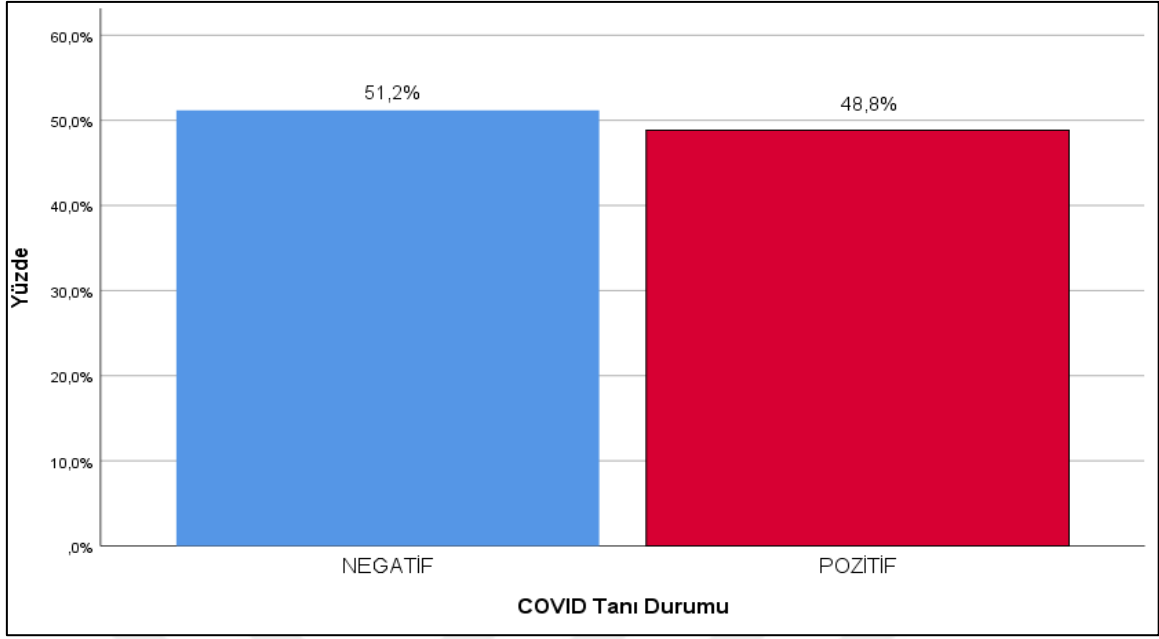
Özellikler	Sayı	(%)*
Cinsiyet (n=86)		
Erkek	47	54,7
Kadın	39	45,3
COVID Tanı (n=86)		
Negatif	44	51,2
Pozitif	42	48,8
Yaş Grupları (n=86)		
18-39	35	40,7
40-64	36	41,9
65 yaş ve üzeri	15	17,4
Albuminüri Değeri (<30mg/g, ≥30mg/g) (n=86)		
<30mg/g	52	60,5
≥30mg/g	34	39,5
Proteinüri Değeri (<150mg/g, ≥150mg/g) (n=86)		
<150mg/g	46	53,5
≥150mg/g	40	46,5
Albuminüri-COVID Gruplar (n=86)		
A	12	14
B	30	34,9
C	22	25,6
D	22	25,6
Proteinüri COVID Grupları (n=86)		
E	18	20,9
F	24	27,9
G	22	25,6
H	22	25,6

***Sütun Yüzdesi, A:** COVID (+), Albuminürisi olan (≥30mg/g); **B:** COVID (+), Albuminürisi olmayan (<30mg/g); **C:** COVID (-), Albuminürisi olan (≥30mg/g); **D:** COVID (-), Albuminürisi olmayan (<30mg/g), **E:** COVID (+), Proteinürisi olan (≥150mg/g); **F:** COVID (+), Proteinürisi olmayan (<150mg/g); **G:** COVID (-), Proteinürisi olan (≥150mg/g); **H:** COVID (-), Proteinürisi olmayan (<150mg/g)

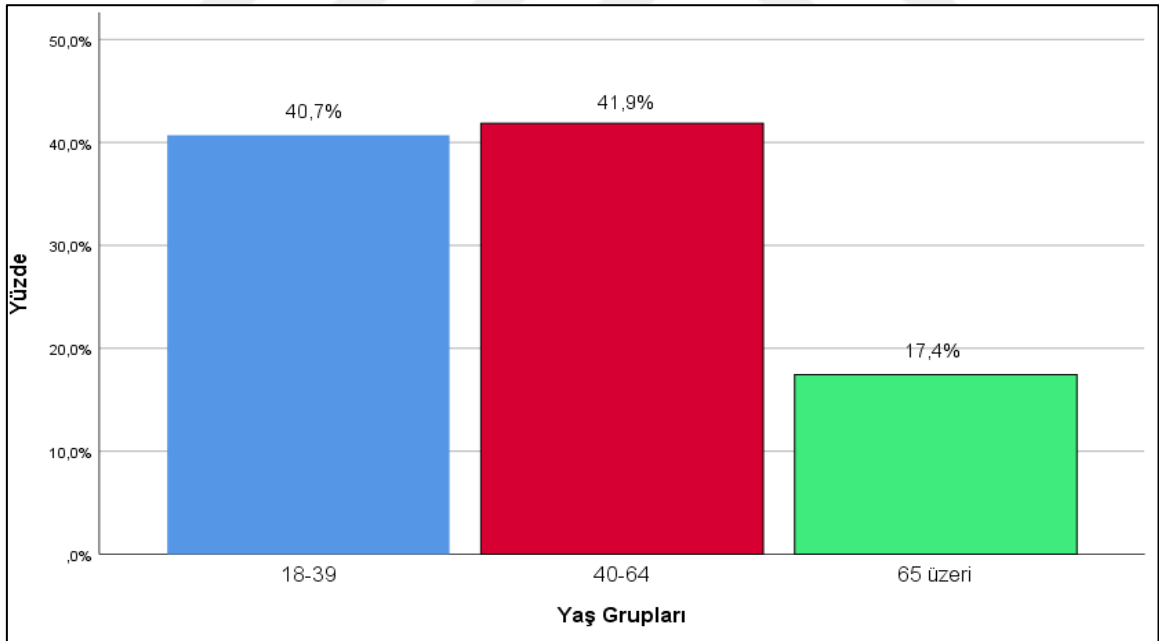
Çizelge 4.1 de bireylerin bazı tanımlayıcı özellikleri gösterilmiştir. Bireylerin %54,7'si (n=47) erkek, %45,3'ü (n=39) kadındır (Şekil 4.1). Bireylerin %51,2'si (n=44) COVID negatif, %48,8'i (n=42) COVID pozitifdir (Şekil 4.2). Bireylerin %40,7'si (n=35) 18-39 yaş arası, %41,9'u (n=36) 40-64 yaş arası, %17,4'ü (n=15) 65 yaş ve üzeridir (Şekil 4.3). Bireylerin idrar albumin/kreatinin değerlerine bakıldığında %60,5'i (n=52) albuminüri <30mg/g, %39,5'i (n=34) albuminüri ≥30mg/g'dır. Bireylerin idrar protein/kreatinin değerine bakıldığında %53,5'i (n=46) proteinüri <150mg/g'dır, %46,5'i (n=40) proteinüri ≥150mg/g'dır. Bireylerin Albuminüri-COVID ilişkisine bakıldığında, oluşturulan grupların %14'ü (n=12) A, %34,9'u (n=30) B, %25,6'i (n=22) C, %25,6'i (n=22) D grubudur (Şekil 4.4). Bireylerin Proteinüri-COVID ilişkisine bakıldığında, oluşturulan grupların %20,9'u (n=18) E, %27,9'u (n=24) F, %25,6'sı (n=22) G, %25,6'sı (n=22) H grubudur (Şekil 4.5).



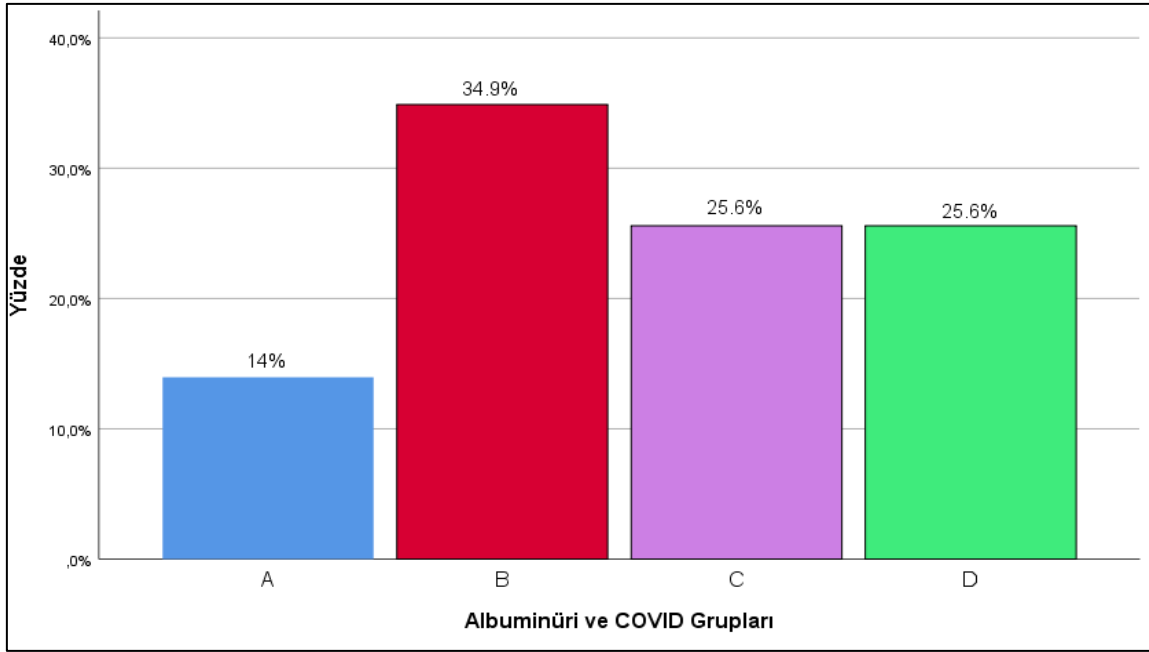
Şekil 4.1. Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyetlerinin dağılımı, Ankara, 2022



Şekil 4.2. Araştırmaya katılan bireylerin COVID-19 tanı durumlarının dağılımı, Ankara, 2022

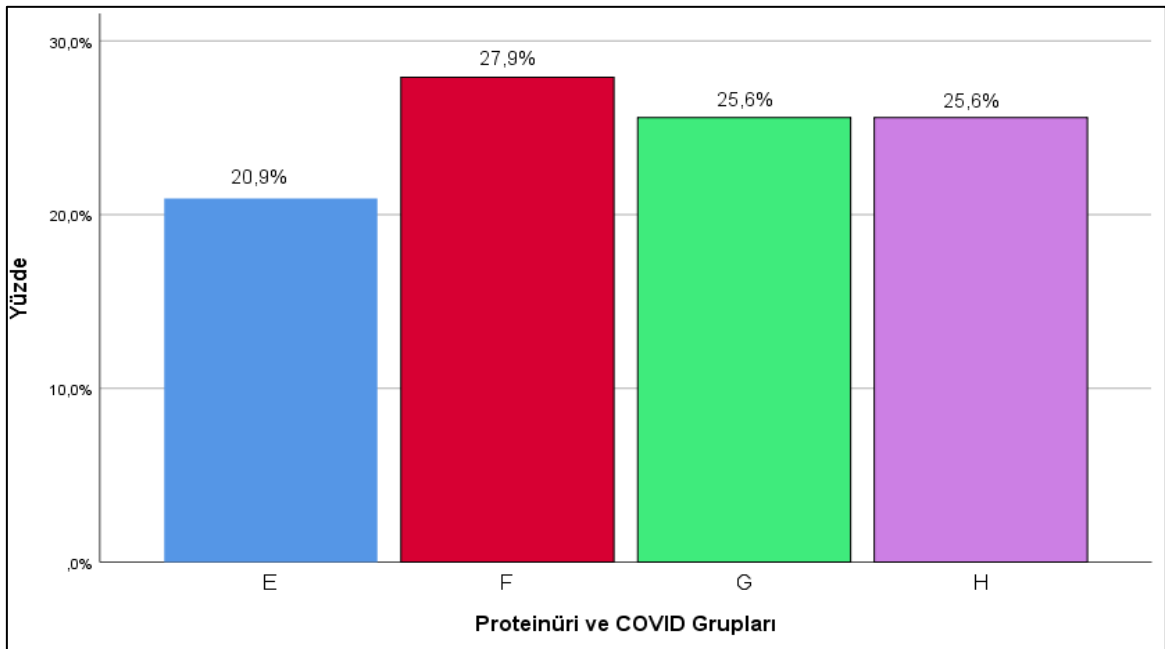


Şekil 4.3. Araştırmaya katılan bireylerin yaş gruplarının dağılımı, Ankara, 2022



A: COVID (+), Albuminürisi olan ($\geq 30\text{mg/g}$); **B:** COVID (+), Albuminürisi olmayan ($< 30\text{mg/g}$); **C:** COVID (-), Albuminürisi olan ($\geq 30\text{mg/g}$); **D:** COVID (-), Albuminürisi olmayan ($< 30\text{mg/g}$)

Şekil 4.4. Araştırmaya katılan bireylerin albuminüri ve COVID-19 pozitifliği ilişkisinin dağılımı, Ankara, 2022



E: COVID (+), Proteinürisi olan ($\geq 150\text{mg/g}$); **F:** COVID (+), Proteinürisi olmayan ($< 150\text{mg/g}$); **G:** COVID (-), Proteinürisi olan ($\geq 150\text{mg/g}$); **H:** COVID (-), Proteinürisi olmayan ($< 150\text{mg/g}$)

Şekil 4.5. Araştırmaya katılan bireylerin proteinüri ve COVID-19 pozitifliği ilişkisinin dağılımı, Ankara, 2022

Çizelge 4.2. Araştırmaya katılan bireylerin yaş ve laboratuvar ölçümlerinin tanımlayıcı değerleri, Ankara, 2022

Parametreler	Median (IQR)
Yaş	44(30-57,5)
Cr (mg/dL)	0,865 (0,65-1)
BUN (mg/dL)	15 (11-20)
Na (mmol/L)	139 (137-141)
K (mmol/L)	4,153 (3,87-4,46)
Cl (mmol/L)	103 (101-105)
Ürik asit (mg/dL)	5,3 (4,2-6,5)
Total Protein (g/dL)	7,1 (6,6-7,5)
Albumin (g/dL)	4,25 (3,7-4,6)
Sistatin C (mg/L)	0,675 (0,59-0,86)
Albumin/Cr (mg/g)	17,5 (7-514)
Protein/Cr (mg/g)	127,5 (66-1029,7)
Ddimer (µg/mL)	0,315 (0,24-0,4)
TIMP-2 (µg/mL)	35,65 (22,3-50,8)
IGFBP7 (µg/mL)	9,33 (7,17-11,5)

IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Arası Aralık)

Çizelge 4.2’de bireylerin yaş ve laboratuvar ölçümlerinin tanımlayıcı değerleri gösterilmiştir. Katılımcılarının yaşının ortanca değeri 44(30-57,5), Kreatinin ortanca değeri 0,865(0,65-1), BUN’un ortanca değeri 15(11-20) Sodyumun ortanca değeri 139(137-141), Potasyumun ortanca değeri 4,153(3,87-4,46), Klorun ortanca değeri 103(101-105), Ürik Asitin ortanca değeri 5,3(4,2-6,5), Total Proteinin ortanca değeri 7,1(6,6-7,5), Albuminin ortanca değeri 4,25(3,7-4,6), Sistatin C’nin ortanca değeri 0,675(0,59-0,86), Albumin/Cr’ in ortanca değeri 17,5(7-514), Protein/Cr’in ortanca değeri 127,5(66-1029,7), Ddimer’in ortanca değeri 0,315(0,24-0,4), TIMP-2’nin ortanca değeri 35,65(22,3-50,8), IGFBP7’nin ortanca değeri 9,33(7,17-11,5) dir.

Çizelge 4.3. Araştırmaya katılan bireylerin bazı demografik özelliklerinin albuminüri durumu bakımından karşılaştırılması, Ankara, 2022

Özellikler	Albuminüri Durumu			
	Albuminüri Yok		Albuminüri Var	
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
Yaş Grupları (n=86)				
18-39 yaş	28	80,0	7	20,0
40-64 yaş	20	55,6	16	44,4
65 yaş ve üzeri	4	26,7	11	73,3
$\chi^2 = 13,118$ $p=0,001^{**}$				
Cinsiyet (n=86)				
Erkek	26	55,3	21	44,7
Kadın	26	66,7	13	33,3
$\chi^2 = 0,722$ $p= 0,395^{***}$				

*Satır Yüzdesi

**Pearson Ki kare testi

***Yates düzeltilmeli Ki kare testi

Çizelge 4.3'te bireylerin bazı demografik özelliklerinin albuminüri durumu bakımından karşılaştırılması sunulmuştur. 18-39 yaş aralığında ki bireylerin %20'sinde (n=7) albuminüri bulunmakta, 40-64 yaş arasında ki bireylerin %44,4'ünde (n=16) albuminüri bulunmakta, 65 yaş ve üzeri bireylerin %73,3'ünde (n=11) albuminüri bulunmaktadır. Yaş grupları arasında albuminüri durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,001$).

Erkeklerin %44,7'sinde (n=21) albuminüri bulunmaktayken kadınların %33,3'ünde (n=13) albuminüri bulunmaktadır. Cinsiyetler arasında albuminüri durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,395$).

Çizelge 4.4. Araştırmaya katılan bireylerin bazı demografik özelliklerinin proteinüri durumu bakımından karşılaştırılması, Ankara, 2022

Özellikler	Proteinüri Durumu			
	Proteinüri Yok		Proteinüri Var	
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
Yaş Grupları (n=86)				
18-39 yaş	24	68,6	11	31,4
40-64 yaş	18	50,0	18	50,0
65 yaş ve üzeri	4	26,7	11	73,3
$\chi^2 = 7,714$ $p=0,021^{**}$				
Cinsiyet (n=86)				
Erkek	22	46,8	25	53,2
Kadın	24	61,5	15	38,5
$\chi^2 = 1,314$ $p= 0,252^{***}$				

*Satır Yüzdesi

**Pearson Ki kare testi

***Yates düzeltilmeli Ki kare testi

Çizelge 4.4'te bireylerin bazı demografik özelliklerinin proteinüri durumu bakımından karşılaştırılması sunulmuştur. 18-39 yaş arasında ki bireylerin %31,4'ünde (n=11) proteinüri bulunmakta, 40-64 yaş arasında ki bireylerin %50'sinde (n=18) proteinüri bulunmakta, 65 yaş ve üzeri bireylerin %73,3'ünde (n=11) proteinüri bulunmaktadır. Yaş grupları arasında proteinüri durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,021$). Erkeklerin %53,2'sinde (n=25) proteinüri bulunmaktayken kadınların %38,5'inde (n=15) proteinüri bulunmaktadır. Cinsiyetler arasında proteinüri durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,252$).

Çizelge 4.5. Araştırmaya katılan bireylerin albuminüri ve COVID-19 pozitiflik durumlarının laboratuvar ölçümleri bakımından karşılaştırılması

Parametreler	A	B	C	D
Cr Median (IQR)	0,93(0,85-1,17) ^c	0,73(0,64-0,88) ^c	1,00(0,805-2,96) ^d	0,835(0,605-0,993) ^d
BUN Median (IQR)	16,44(11,29-20) ^b	12,5(9,94-16) ^a	26,5(13,0-44,7) ^{b,d}	15(13-18) ^{a,d}
Na Median (IQR)	136(134,2-140,2) ^b	139(137-140,2)	141(138-143) ^b	139(137,7-141,2)
K Median (IQR)	4,14(3,91-4,25)	4,10(3,90-4,37)	4,35(3,85-4,81)	4,19(3,85-4,54)
Cl Median (IQR)	101(98,2-102,7) ^{b,c}	104(101-105,2) ^c	105(101,7-107) ^{b,d}	102(101-103) ^d
Ürik Asit Median (IQR)	5,35(4,55-6,72)	4,70(3,8-5,8)	6,65(4,75-7,77) ^d	5,20(4,35-6,32) ^d
Total Protein Median (IQR)	6,65(6,35-6,97) ^c	7,40(7,05-7,62) ^c	6,85(6,27-7,50)	7,20(6,97-8)
Albumin Median (IQR)	3,80(3,60-4,15) ^c	4,50(4,17-4,70) ^c	3,70(3,27-4,42) ^d	4,40(4,07-4,62) ^d
Sistatin C Median (IQR)	1,(0,93-1,16) ^{b,c}	0,745(0,70-0,84) ^{a,c}	0,61(0,56-0,67) ^b	0,59(0,56-0,61) ^a
Protein/Cr Median (IQR)	605(329-1048) ^{b,c}	73,5(61,2-105,5) ^c	2211(1425,7-3840,2) ^{b,d}	83(21,2-107,2) ^d
D dimer Median (IQR)	0,45(0,31-0,92) ^{b,c}	0,255(0,21-0,38) ^c	0,325(0,25-0,39) ^b	0,29(0,22-0,34)
TIMP-2 Median (IQR)	<u>49,9(32,9-83,17)^b</u>	40,4(28,2-53)	<u>26,4(14,82-44,2)^b</u>	27,7(22,68-44,9)
IGFBP7 Median (IQR)	<u>12,5(6,9-15,1)^b</u>	<u>10,8(9,17-12,9)^a</u>	<u>6,96(6,04-9,07)^b</u>	<u>8,08(7,22-9,30)^a</u>

A: COVID (+), Albuminüri olan ($\geq 30\text{mg/g}$); B: COVID (+), Albuminüri olmayan ($< 30\text{mg/g}$); C:

COVID (-), Albuminüri olan ($\geq 30\text{mg/g}$); D: COVID (-), Albuminüri olmayan ($< 30\text{mg/g}$), IQR:

Çeyreklikler Arası Aralık

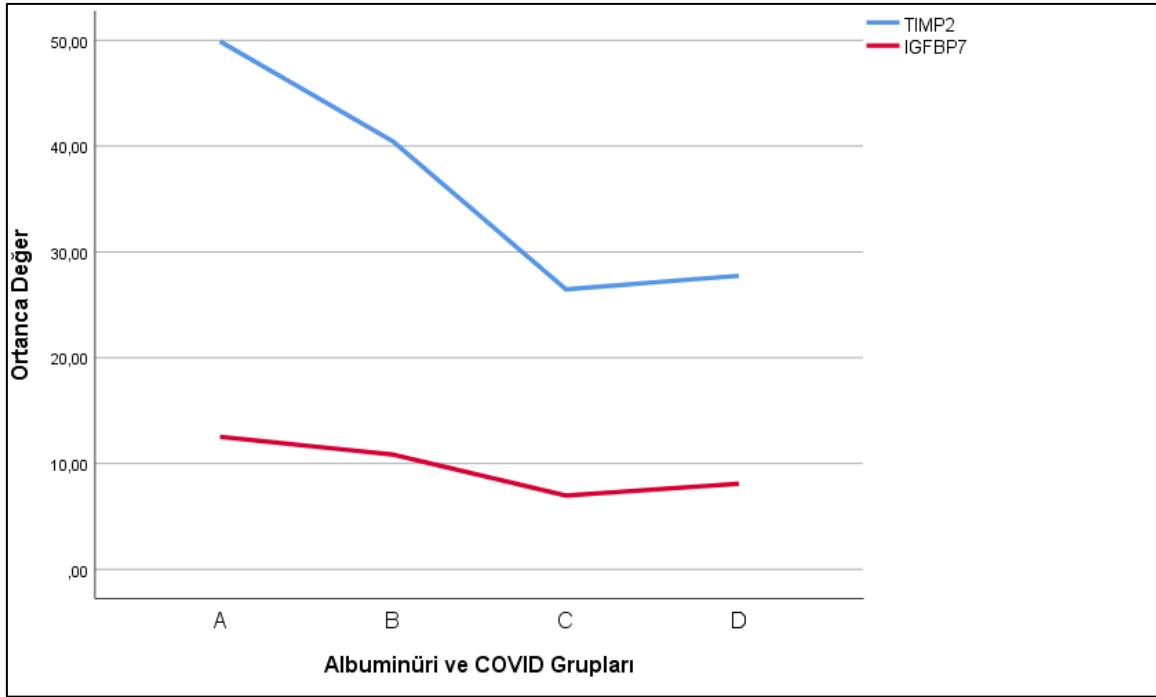
a: Grup B ve Grup D karşılaştırıldığında BUN, SistatinC, IGFBP7 parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (BUN:p=0,029, Sistatin C:p<0,001, IGFBP7:p<0,001)).

b: Grup A ve Grup C karşılaştırıldığında Na, Cl, SistatinC, Protein/Cr, D dimer, TIMP-2, IGFBP7 parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Na:p=0,009, Cl:p=0,002, Sistatin C:p<0,001, Protein/Cr:p<0,001, Ddimer:p=0,045, TIMP-2:p=0,023, IGFBP7:p=0,04).

c: Grup A ve Grup B karşılaştırıldığında Cr, Cl, Total Protein, Albumin, Sistatin C, Protein/Cr, Ddimer parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Cr:p=0,008, Cl:p=0,003, TP:p<0,001, Albumin: p<0,001, Sistatin C:p<0,001 Protein/Cr:p<0,001, Ddimer:p=0,019).

d: Grup C ve Grup D karşılaştırıldığında Cr, BUN, Cl, Ürik Asit, Albumin, Protein/Cr parametreleri parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Cr:p=0,018, BUN:p=0,033, Cl:p=0,013, Ü.A:p=0,028, Albumin:p=0,002, Protein/Cr:p<0,001).

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan TIMP-2 ve IGFBP7 altı çizili şekilde gösterilmiştir.



A: COVID (+), Albuminürisi olan ($\geq 30\text{mg/g}$); B: COVID (+), Albuminürisi olmayan ($< 30\text{mg/g}$); C: COVID (-), Albuminürisi olan ($\geq 30\text{mg/g}$); D: COVID (-), Albuminürisi olmayan ($< 30\text{mg/g}$)

Şekil 4.6. TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin albuminüri ve COVID-19 pozitiflik grupları arasındaki değişimleri, Ankara, 2022

Çizelge 4.5 ve Şekil 4.6’da görüldüğü üzere TIMP-2 değerlerine bakıldığında; A grubunun ortanca değeri 49,9 (32,9-83,17), C Grubunun ortanca değeri 26,4 (14,82-44,2) bulunmuştur. A Grubu ile kıyaslandığında C Grubunun TIMP-2 değerinin belirgin bir şekilde daha az olduğu görülmüştür ve bu iki grup arasında TIMP-2 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,023$). IGFBP7 değerlerine bakıldığında; A grubunun ortanca değeri 12,5 (6,9-15,1), C Grubunun ortanca değeri 6,96 (6,04-9,07), A Grubu ile kıyaslandığında C Grubunun IGFBP7 değerinin belirgin bir şekilde daha az olduğu görülmüştür ve bu iki grup arasında IGFBP7 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,04$). B grubunun ortanca değeri 10,8 (9,17-12,9), D Grubunun ortanca değeri 8,08 (7,22-9,30) B Grubu ile kıyaslandığında D Grubunun IGFBP7 değerinin belirgin bir şekilde daha az olduğu görülmüştür ve bu iki grup arasında IGFBP7 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Çizelge 4.6. Araştırmaya katılan bireylerin proteinüri ve COVID-19 pozitiflik durumlarının laboratuvar ölçümleri bakımından karşılaştırılması

Parametreler	E	F	G	H
Cr Median (IQR)	0,88(0,80-1,07) ^g	0,71(0,64-0,86) ^g	1(0,80-296) ^h	0,83(0,60-0,99) ^h
BUN Median (IQR)	15,8(10,9-20) ^{e,g}	12(9,8-15,7) ^{g,f}	26,5(13-44,7) ^{e,h}	15(13-18) ^{h,f}
Na Median (IQR)	136,5(133,7-140) ^{e,g}	139(138-141) ^g	141(138-143) ^e	139(137,7-141,2)
K Median (IQR)	4,155(3,95-4,40)	4,01(3,88-4,2)	4,35(3,85-4,8)	4,19(3,85-4,54)
Cl Median (IQR)	101(99-103) ^{e,g}	104(102,25-105,7) ^{g,f}	105(101,7-107) ^{e,h}	102(101-103) ^{h,f}
Ürik Asit Median (IQR)	5,2(4,25-6,37)	4,8(3,82-5,8)	6,6(4,75-7,77) ^h	5,2(4,3-6,32) ^h
Total Protein Median (IQR)	6,8(6,57-7) ^g	7,5(7,3-7,7) ^g	6,8(6,2-7,5)	7,2(6,9-8)
Albumin Median (IQR)	3,8(3,6-4,2) ^g	4,6(4,4-4,7) ^g	3,7(3,2-4,4) ^h	4,4(4,07-4,6) ^h
Sistatin C Median (IQR)	0,95(0,77-1,07) ^{e,g}	0,74(0,7-0,82) ^{g,f}	0,61(0,56-0,67) ^e	0,59(0,56-0,61) ^f
Albumin/Cr Median (IQR)	44(18,7-193) ^{e,g}	7,5(4-10) ^g	1394,5(887,2-2075,5) ^{e,h}	8,5(3,7-17,25) ^h
D dimer Median (IQR)	0,54(0,29-1,12) ^{e,g}	0,25(0,21-0,32) ^g	0,322(0,25-0,39) ^e	0,29(0,227-0,347)
TIMP-2 Median (IQR)	48,3(31,3-77,9) ^e	40,4(25,2-51,7)	26,4(14,8-44,2) ^e	27,7(22,6-44,9)
IGFBP7 Median (IQR)	11,6(9,7-13,6) ^e	10,83(9,11-12,9) ^f	6,96(6,04-9,70) ^e	8,08(7,22-9,30) ^f

E: COVID (+), Proteinürisi olan ($\geq 150\text{mg/g}$); **F:** COVID (+), Proteinürisi olmayan ($< 150\text{mg/g}$); **G:** COVID (-), Proteinürisi olan ($\geq 150\text{mg/g}$); **H:** COVID (-), Proteinürisi olmayan ($< 150\text{mg/g}$) IQR: Çeyreklikler Arası Aralık

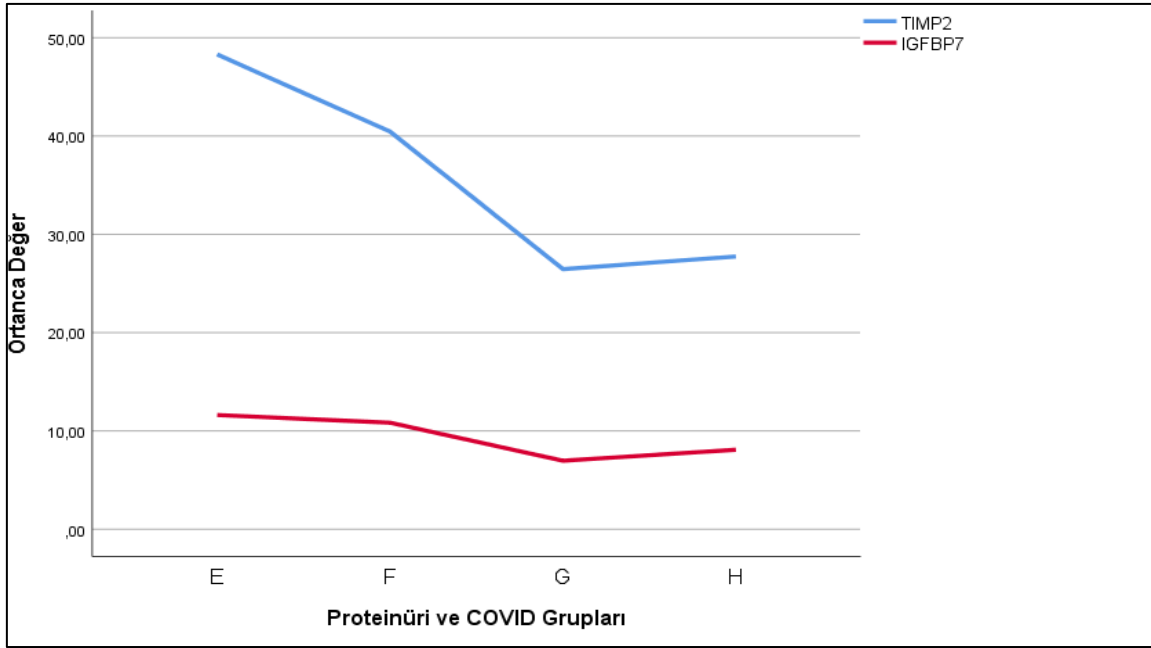
e: Grup E ve Grup G karşılaştırıldığında BUN, Na, Cl, SistatinC, Albumin/Cr, D dimer, TIMP-2, IGFBP7 parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (BUN: $p=0,041$, Na: $p=0,002$, Cl: $p=0,001$, SistatinC: $p<0,001$, Albumin/Cr: $p<0,001$, Ddimer: $p=0,02$, TIMP-2: $p=0,017$, IGFBP7: $p=0,007$).

f: Grup F ve Grup H bireyler karşılaştırıldığında BUN, Cl, SistatinC, IGFBP7 parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (BUN: $p=0,009$, Cl: $p=0,008$, Sistatin C: $p<0,001$, IGFBP7: $p<0,001$).

g: Grup E ve Grup F karşılaştırıldığında Cr, BUN, Na, Cl, Total Protein, Albumin, Sistatin C, Albumin/Cr, D dimer parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Cr: $p=0,009$, BUN: $p=0,038$, Na: $p=0,041$, Cl: $p=0,001$, TP: $p<0,001$, Albumin: $p<0,001$, Sistatin C: $p=0,003$, Albumin/Cr: $p<0,001$, Ddimer: $p=0,001$).

h: Grup G ve Grup H karşılaştırıldığında Cr, BUN, Cl, Ürik Asit, Albumin, Albumin/Cr parametreleri istatistiksel olarak ifade edildiğinde anlamlı bir fark bulunmuştur (Cr: $p=0,018$, BUN: $p=0,033$, Cl: $p=0,013$, Ü.A: $p=0,028$, Albumin: $p=0,002$, Albumin/Cr: $p<0,001$).

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan TIMP-2 ve IGFBP7 altı çizili şekilde gösterilmiştir.



E: COVID (+), Proteinürisi olan ($\geq 150\text{mg/g}$); **F:** COVID (+), Proteinürisi olmayan ($<150\text{mg/g}$); **G:** COVID (-), Proteinürisi olan ($\geq 150\text{mg/g}$); **H:** COVID (-), Proteinürisi olmayan ($<150\text{mg/g}$)

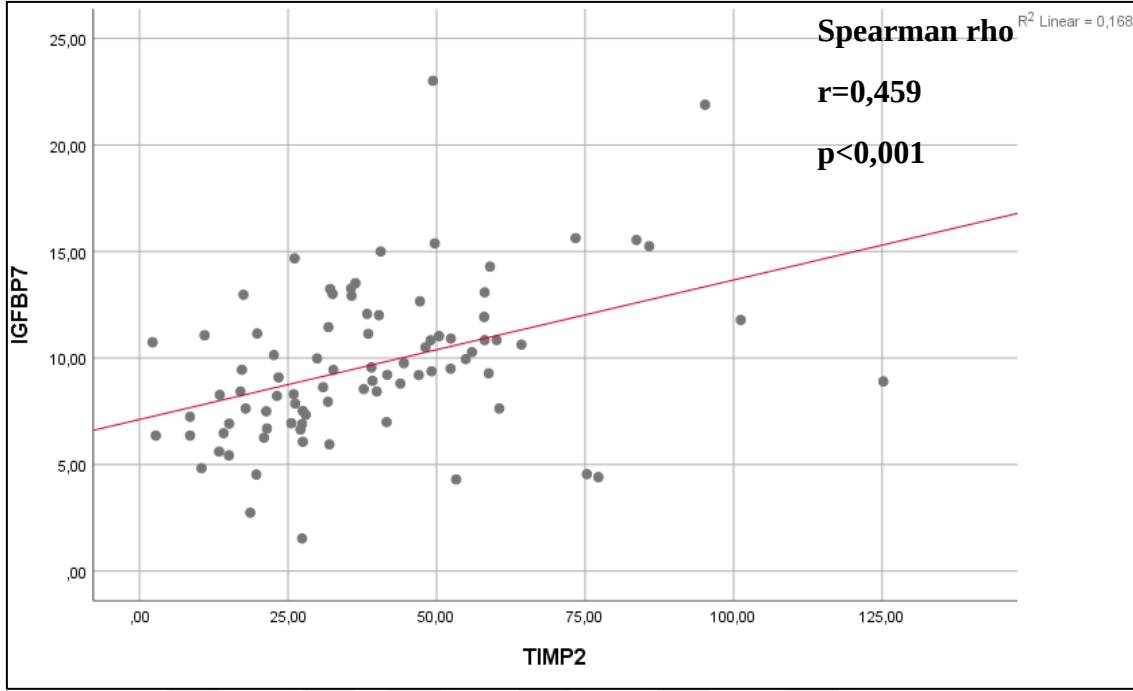
Şekil 4.7. TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin proteinüri ve COVID-19 pozitiflik grupları arasındaki değişimleri, Ankara, 2022

Çizelge 4.6 ve Şekil 4.7’de görüldüğü üzere TIMP-2 değerlerine bakıldığında; E Grubunun ortanca değeri 48,3 (31,3-77,9), G Grubunun ortanca değeri 26,4 (14,8-44,2) bulunmuştur. E Grubu ile kıyaslandığında G Grubunun TIMP-2 değerinin belirgin bir şekilde daha az olduğu görülmüştür ve bu iki grup arasında TIMP-2 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,017$). IGFBP7 değerlerine bakıldığında; E Grubunun ortanca değeri 48,3 (31,3-77,9), G Grubunun ortanca değeri 26,4 (14,8-44,2) bulunmuştur. E Grubu ile kıyaslandığında G Grubunun IGFBP7 değerinin belirgin bir şekilde daha az olduğu görülmüştür ve bu iki grup arasında IGFBP7 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,007$). F grubunun ortanca değeri 10,83 (9,11-12,9) H Grubunun ortanca değeri 8,08 (7,22-9,30) F Grubu ile kıyaslandığında H Grubunun IGFBP7 değerinin belirgin bir şekilde daha az olduğu görülmüştür ve bu iki grup arasında IGFBP7 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Çizelge 4.7. Araştırmaya katılan bireylerin TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin birbirleriyle ve laboratuvar ölçümleriyle ilişkisinin incelenmesi, Ankara, 2022

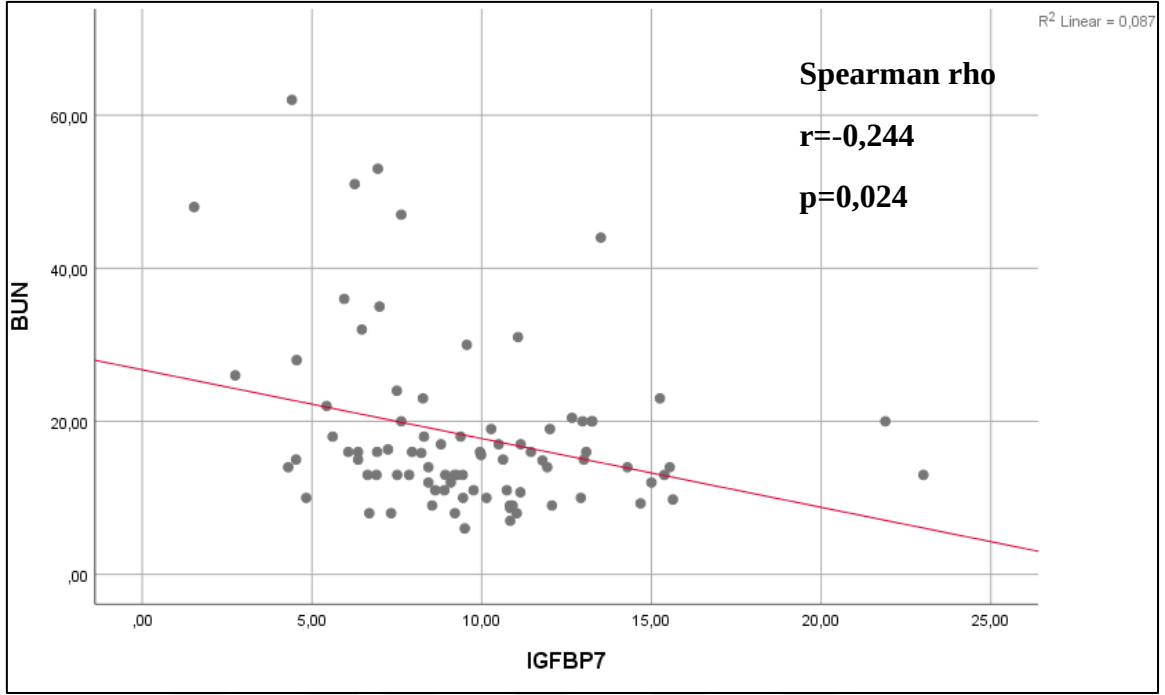
Parametreler	TIMP-2		IGFBP7	
	r	p	r	p
Cr	0,088	0,418	-0,136	0,211
BUN	-0,138	0,207	-0,244	0,024
Na	-0,051	0,640	-0,136	0,210
K	0,129	0,238	-0,021	0,846
Cl	0,061	0,576	0,040	0,717
Ürik asit	0,040	0,711	-0,001	0,992
Total Protein	-0,153	0,161	0,062	0,571
Albumin	-0,050	0,646	0,193	0,076
Sistatin C	0,137	0,207	0,266	0,013
Albumin/Cr	-0,102	0,348	-0,167	0,124
Protein/Cr	-0,086	0,430	-0,139	0,200
D Dimer	0,211	0,051	0,090	0,408
TIMP-2	1,000		0,459	<0,001
IGFBP7	0,459	<0,001	1,000	

r: Korelasyon Katsayısı



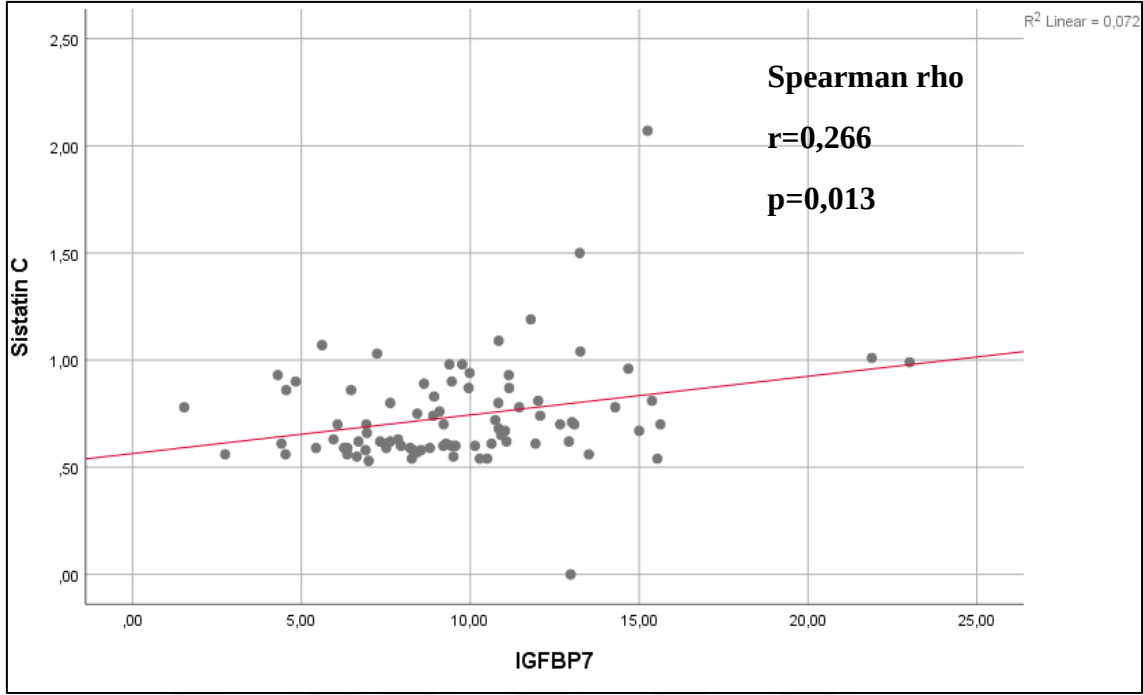
Şekil 4.8. Araştırmaya katılan bireylerin TIMP-2 ve IGFBP7 değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik, Ankara, 2022

Çizelge 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterildiği üzere IGFBP7 ve TIMP-2 parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü, orta dereceli bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,459$, $p<0,001$).



Şekil 4.9. Araştırmaya katılan bireylerin BUN ve IGFBP7 değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik, Ankara, 2022

Çizelge 4.7 ve Şekil 4.9’da gösterildiği üzere BUN ve IGFBP7 parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü, zayıf dereceli bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0,244$, $p=0,024$).



Şekil 4.10. Araştırmaya katılan bireylerin Sistatin C ve IGFBP7 değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik, Ankara, 2022

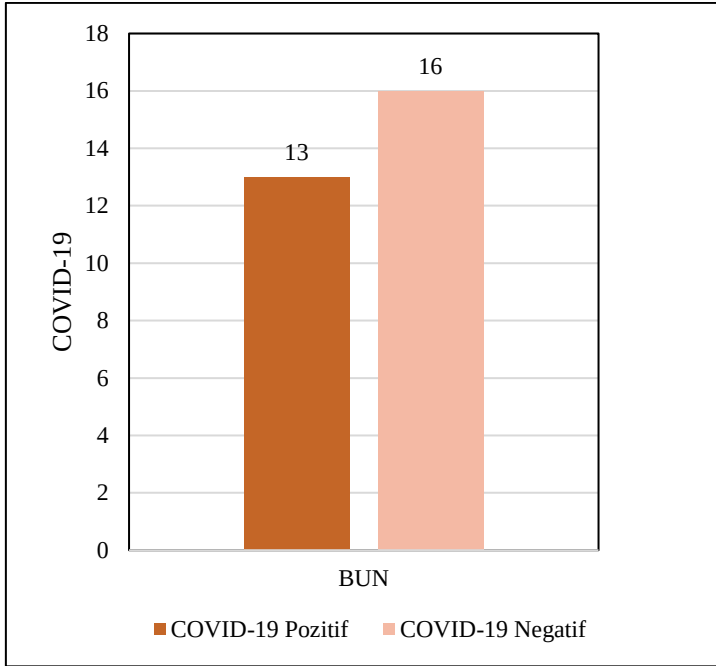
Çizelge 4.7 ve Şekil 4.10’da gösterildiği üzere Sistatin C ve IGFBP7 parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü, zayıf-orta dereceli bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,266$, $p=0,013$).

Çizelge 4.8. Araştırmaya katılan bireylerin COVID-19 pozitif ve COVID-19 negatif değerlerin laboratuvar ölçümleriyle ilişkisinin incelenmesi, Ankara, 2022

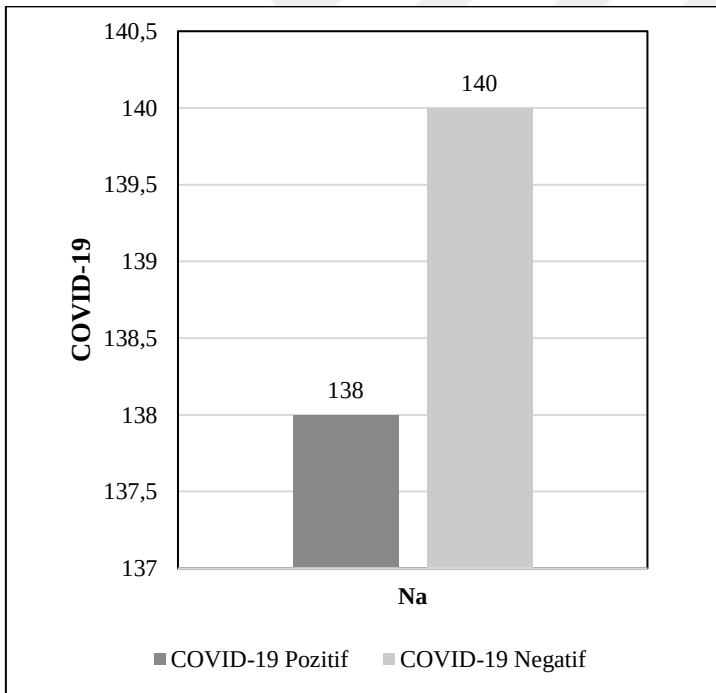
Parametreler	COVID-19 Pozitif	COVID-19 Negatif	
	Median(IQR)	Median(IQR)	p
Cr	0,84(0,65-0,93)	0,91(0,65-1,07)	0,072
BUN	13(10,5-16,4)	16(13-29)	0,006
Na	138(136-140)	140(138-142)	0,008
K	4,12(3,9-4,30)	4,22(3,87-4,6)	0,349
Cl	103(101-105)	103(101-105)	0,462
Ürik asit	5(3,8-5,87)	5,6(4,6-7,3)	0,045
Total Protein	7,2(6,7-7,5)	7,1(6,5-7,5)	0,539
Albumin	4,35(3,9-4,7)	4,2(3,6-4,6)	0,148
Sistatin C	0,80(0,7-0,96)	0,6(0,56-0,62)	<0,001
Albumin/Cr	11(6,75-39,25)	102,5(8,25-1457)	0,005
Protein/Cr	87(66-302)	196(81,5-2262)	0,030
D Dimer	0,315(0,24-0,58)	0,315(0,24-0,377)	0,548
TIMP-2	41,1(30,6-55,7)	24,4(19,9-43,3)	0,011
IGFBP7	11(9,17-13,1)	7,74(6,38-9,44)	<0,001

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan veriler kalın yazı tipi ile gösterilmiştir.

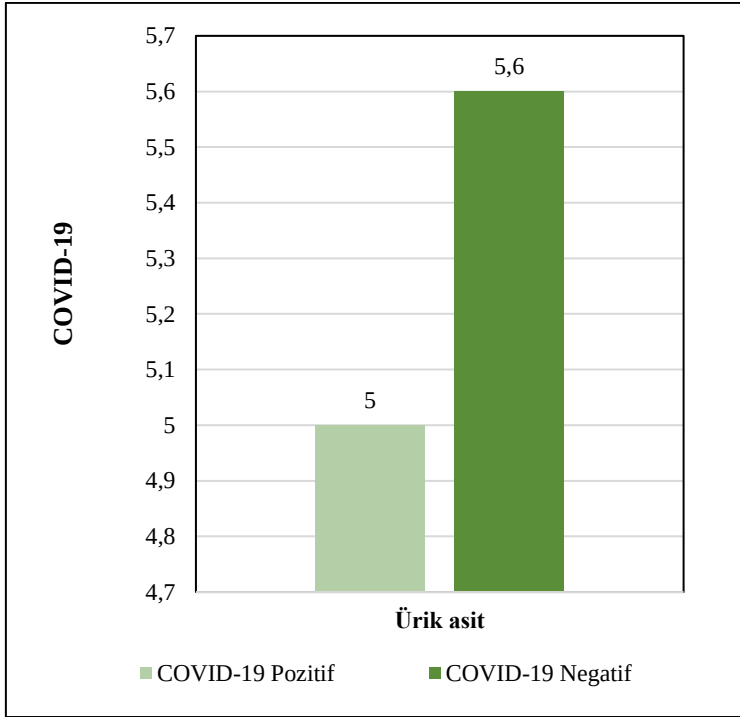
IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Arası Aralık)



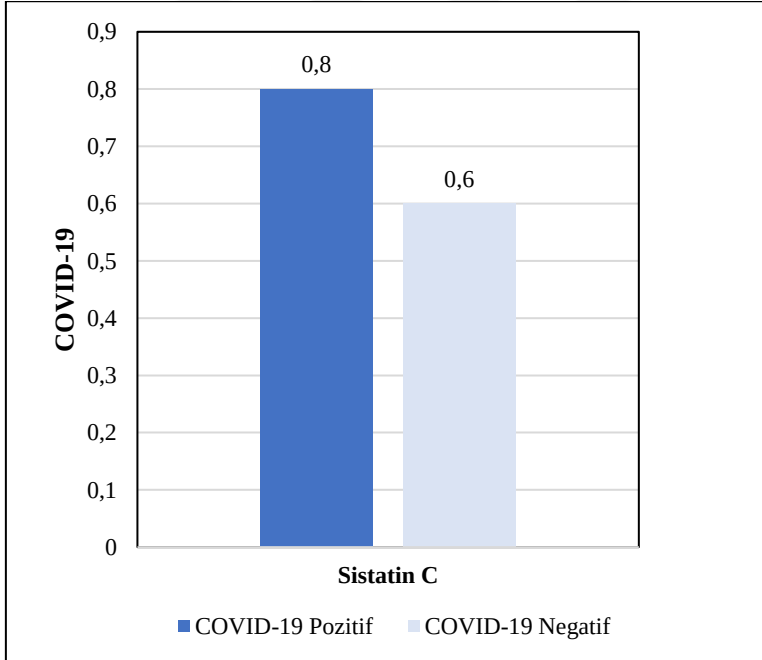
Şekil 4.11. BUN-COVID-19 ilişki düzeyleri



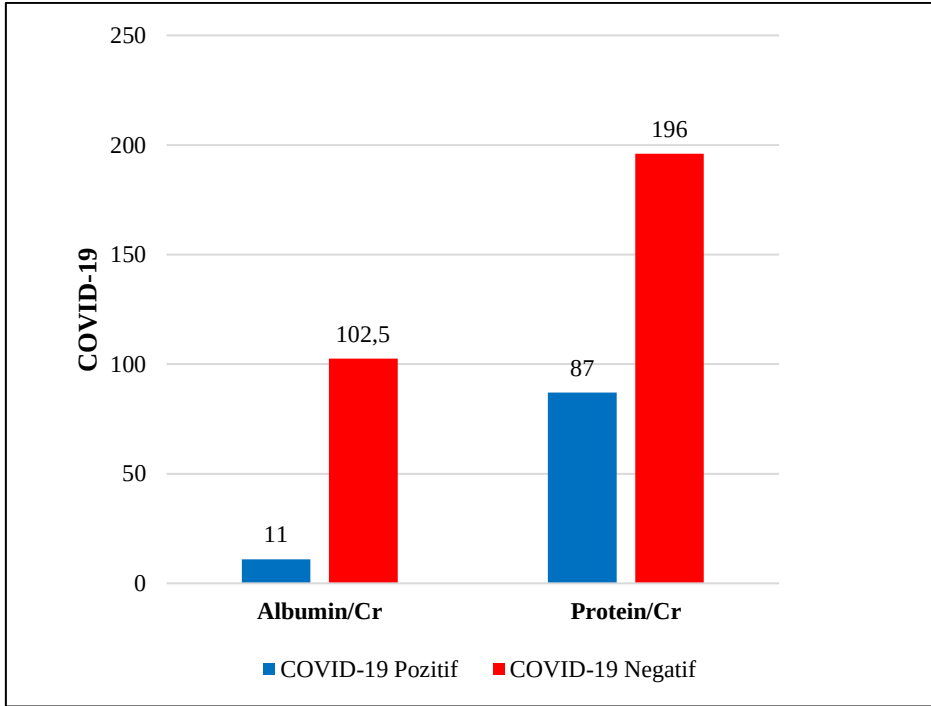
Şekil 4.12. Na-COVID-19 ilişki düzeyleri



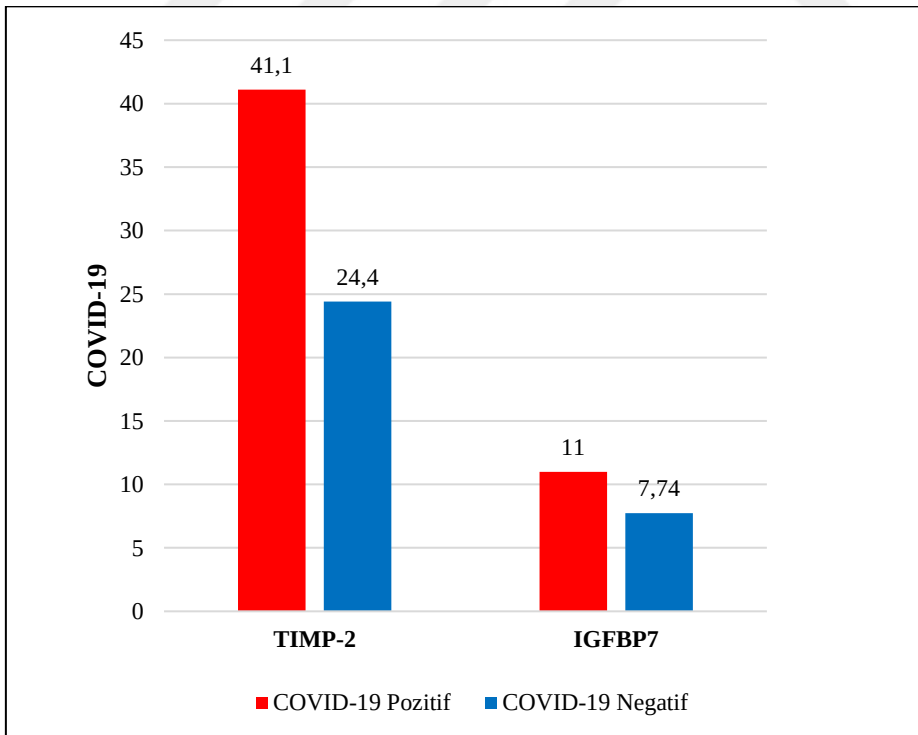
Şekil 4.13. Ürik Asit-COVID-19 ilişki düzeyleri



Şekil 4.14. Sistatin C-COVID-19 ilişki düzeyleri



Şekil 4.15. Albumin/Kreatinin(Cr)-COVID-19 ve Proteinüri/Kreatinin(Cr)-COVID-19 ilişki düzeyleri



Şekil 4.16. TIMP-2-COVID-19 ve IGFBP7-COVID-19 ilişki düzeyleri



5. TARTIŞMA

COVID-19 kesin tanısı olan ve olmayan hastalar albuminüri ve/veya proteinüri durumlarına göre ikiye ayrılarak toplamda dört grup hasta verilerinde çalışma yapılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan KDIGO kriterlerine göre ABH saptanmamasına rağmen hastalardaki albuminüri ve/veya proteinüri varlığı böbrek hasarının özellikle tübüler hasarın göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Dan-Qin Sun ve ark. COVID-19 hastalarında ortaya çıkmış akut böbrek hasarının erken döneminde albuminüri ve proteinürinin önemli bir belirteç olduğunu belirtmektedir (Sun ve diğerleri, 2020). Bizim çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmış olan hastaların 0.gün spot idrarlarında bulduğumuz proteinüri ve albuminüri verilerinin tübüler hasar olduğunu düşündüğümüz hastalarda daha sık saptandığını gözlemledik ve bu durum Dan-Qin Sun ve arkadaşlarının verilerini destekler niteliktedir ve özellikle hastalarda albuminüri (>30mg/g), proteinüri (>150 mg/g) varlığının böbrek hasarı için bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Diao ve ark. yapmış olduğu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sebebiyle ölmüş olan hastaların böbrek histopatolojisine bakılmıştır. Hastaların %27'sinde ABH geliştiği gözlemlenmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bulunanlarda akut böbrek hasarının gelişmeye daha yatkın olduğu belirtilmiştir (Diao ve diğerleri, 2021). Ronco ve ark. 2020 de yapmış oldukları çalışmada COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda akut böbrek hasarı oluşumunun yaş grupları ile ilişkisi olduğunu belirtmektedir (Ronco ve diğerleri, 2020). Bizim çalışmamız da COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmış bireylerde yaş arttıkça böbrek hasarının, özellikle de albuminüri ve proteinüri gelişme riskinin arttığını ortaya koymuştur.

Naicker ve ark. 2020 de yapmış olduğu çalışmada COVID-19 popülasyonunda böbrek hastalığı ile ilgili çalışmaların henüz yetersiz olduğunu, COVID-19 hastalarında böbrek hasarı belirteçlerinin sınırlı şekilde gösterildiğini belirtilmiş ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır (Naicker ve diğerleri, 2020). Bu doğrultuda, bizim çalışmamız da bulgularıyla bu eksikliğe katkıda bulunmaya yönelik olarak planlanmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler ışığında; COVID-19 negatif olan grubun proteinüri ve/veya albuminüri miktarı daha fazla olmasına rağmen; TIMP-2 ve IGFBP7 düzeyleri COVID-19 pozitif albuminürik ve/veya proteinürik grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgulardan yola çıkarak, COVID-19 enfeksiyonun tubuler hasara neden olarak daha yüksek TIMP-2 ve

IGFBP7 düzeylerine yol açtığı idda edilebilir. Bu hasarın olası mekanizması direkt sitopatik etki olabileceği gibi, daha farklı çalışmalarla izah edilebilecek henüz ortaya çıkarılmamış farklı yollar üzerinden de gerçekleşiyor olabilir. Bu bulgular ışığında böbrek hasarı biyobelirteçleri arasına TIMP-2 ve IGFBP7 düzeylerinin de dahil edilmesinin uygun olacağı ve konuyla ilgili yeni çalışmaların planlanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Xu-wei Hong ve ark. COVID-19 seyri sırasında serum kreatinin ve BUN değerlerinin paralel olarak arttığını ortaya koymuş, ancak çalışmanın örneklem büyüklüğünün küçüklüğü ve gözlemsel değerlendirmesi nedeniyle kanıtlarının yetersiz olduğunu belirtmişlerdi. (Hong ve diğerleri, 2020) Proteinürisi ve albüminürisi gelişmiş hastalarda BUN değerlerinin COVID-19 pozitif hastalarda negatifle göre düşük, serum kreatinin değerinin yüksek olduğunu ortaya koyduk. Ayrıca BUN değeri henüz yükselmemesine rağmen TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin artışının sistatin C ile paralel olarak erken dönemde arttığını ortaya koyduk. Biz çalışmamızda hastaların 0.gün spot idrarlarını dahil ettiğimizden dolayı, COVID-19 enfeksiyonunun böbreklere olan etkisinin ne olduğu, devamında serum kreatinin ve BUN değerlerinin nasıl değiştiğine yönelik daha fazla prospektif araştırmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Yıldırım, Ç.'nin tez çalışmasında Sistatin C seviyesinin COVID-19 hastalarındaki akut böbrek hasarının erken döneminde arttığı belirtilmiştir. Benzer şekilde COVID-19 patogenezinde rol oynayan hiperkoagülopati ile ilişkili D-dimer yüksekliklerinin de akut böbrek hasar ile ilişkisi tanımlanmıştır. (Yıldırım, 2020) Biz de çalışmamızda Sistatin C ve D dimer seviyelerinin COVID-19 pozitif olan hastalarda yükseldiğini ortaya koyduk. COVID-19 enfeksiyonunun akut böbrek hasarına neden olarak Sistatin C seviyesinde yükselmeye ve hiperkoagülopatiyeye neden olarak D-dimer yüksekliğine neden olduğu söylenebilir.

Husein-Syed ve ark. $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ düzeylerinin, ölüm, diyaliz veya septik şoklu hastalarda şiddetli ilerlemenin olması gibi olumsuz sonuçları öngörebileceğini göstermiştir. (Husain-Syed ve diğerleri, 2020). Bulgularımız COVID-19 enfeksiyonun sebep olduğu böbrek hasarına ikincil olarak TIMP-2 ve IGFBP7 seviyelerinin arttığını göstermektedir ve bu sonuçlar da Husein-Syed ve ark çalışmasının sonuçlarını destekler niteliktedir.

El-Din Mahmoud Lotfy Omar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyotorasik cerrahisonrası, akut böbrek hasarı gelişen grupların idrarında TIMP-2 ve Sistatin C miktarlarında artma gözlemlenmiştir. Ayrıca operasyon sonrası 48. ve 72. saatlerde

Kreatinin ve BUN, miktarlarının da anlamlı olarak yükseldiği gözlemlenmiştir ve glomerular filtrasyon hızının anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. (El-Din Mahmoud Lotfy Omar ve diğerleri, 2021) Bu veriler ile uyumlu bir şekilde biz de çalışmamızda böbrek hasarı gruplarımızda TIMP-2 ve Sistatin C miktarlarında artış gözlemledik. Albuminüri ve proteinüri gruplarında kreatinin miktarlarında artış, BUN miktarında azalma gözlemledik. Fakat belirtmek isteriz ki çalışmaların içleme ve dışlama kriterleri birbiriyle tam olarak benzerlik göstermemektedir. El-Din ve ark. operasyon sonunda 48. ve 72. saat sonrası, biz ise COVID-19 enfeksiyonuna sahip hastaların 0.gün idrarlarıyla çalışmayı yürüttük. Bu karşılaştırma sadece böbrek hasarı bakımından değerlendirilmiştir.

Omar ve ark. yapmış oldukları çalışmada SARS-CoV-2'nin patogenezi mekanizmasının anlaşılır olabilmesi için ELISA yöntemi ile TIMP-2 ve IGFBP7 parametrelerine odaklanmıştır ayrıca bu çalışmayla sitokin profilini incelemek amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda akut böbrek hasarına sahip olan hastalarda D düzeylerinin arttığı ve ayrıca TIMP-2 ve IGFBP7'nin glomerular filtrasyon hızıyla pozitif yönde bir korelasyonun olduğu bildirmiştir (El-Din Mahmoud Lotfy Omar ve diğerleri, 2021) Biz de bu çalışma ile uyumlu olarak, albuminürisi gelişen hastalarda D dimer miktarında artış gözlemledik.

Casas-Aparicio ve ark., SARS-CoV-2 ciddi pnömonisi olan hastalarda yapmış olduğu çalışmada, akut böbrek hasarını göstermek için TIMP-2 ve IGFBP7 parametrelerinin mükemmel derecede belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. (Casas-Aparicio ve Escamilla-Illescas, 2021) Biz de bulgularımızda hem TIMP-2 ve IGFBP7 arasında korelasyon olduğunu hem de enfeksiyonu olan böbrek hasarlı hastaların TIMP-2 ve IGFBP7 parametrelerinde belirgin artışları olduğunu gözlemledik.

Casas ve ark yaptıkları başka bir kohort çalışmasında COVID-19 enfeksiyonu geçiren hem akut böbrek hasarı olan hemde olmayanların karşılaştırılması yapılırken akut böbrek hasarı olan hastaların %38,5'i lopinavir/ritonavir kullandıklarını bildirmiştir. Vakalar da akut böbrek hasarının, sCr ve BUN değerleri ile paralel olarak arttığını bildirmektedir ayrıca hastalığın birinci gününde alınmış parametrelerden yalnızca IGFBP7 ve TIMP-2*IGFBP7 kombinasyonunun miktarında arttığını bildirmektedir. (Casas ve diğerleri, 2021) Bizim çalışmamızda COVID-19 pozitifliği olan hastalarda BUN değerlerinde COVID-19 negatif olanlara göre düşüklük saptanmıştır. Hastaların lopinavir/ritonavir kullanmış olması sonucu ne yönlü etkilemiş olduğu bilinmediğinden dolayı bu tartışmaya dahil edilebilir bir bulgu olarak gösterilebilir. Ayrıca bizim çalışmamızda BUN ve IGFBP7 arasında ters

yönlü korelasyon bulunmuştur. Bu çalışma ile ortak olan parametre IGFBP7 miktarının artmış olmasıdır.

Diao ve ark. yapmış olduğu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sebebiyle ölmüş olan hastaların böbrek histopatolojisine bakılmıştır. Hastaların %27'sinde ABH geliştiği gözlemlenmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bulunanlarda akut böbrek hasarının gelişmeye daha yatkın olduğu belirtilmiştir (Diao ve diğerleri, 2021).

E. Fatih Cihan'ın ratlarla yapmış olduğu çalışmada sepsise bağlı böbreklerde gelişen histopatolojik hasarı ve idrarda hücre siklus arrest biyobelirteçlerini ölçmüşlerdir. Bu parametreler arasındaki korelasyonu incelendiklerinde; IGFBP7 ve TIMP-2 arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur (Cihan, 2020). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte, IGFBP7 ve TIMP-2 arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında COVID-19 enfeksiyonunun sepsis ve iskemi gibi dolaylı mekanizmalarla ve direkt sitopatik etki ile ABH'ye neden olabileceği düşünülmektedir.

COVID-19 pozitif olan bireylerde, albuminüri ve proteinüri miktarlarının düşüklüğü ve TIMP-2 ve IGFBP düzeylerinin yüksekliği tübüler hasar ile ilişkilendirilebilir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer alan numune sayısının yetersizliği, hastaların 0.gün spot idrarlarına ilaveten daha ileri zamanlarda da numunelerin alınmamış olması gibi faktörler düzeltilerek yeni çalışmalar yapılmasının iddalarımızı destekleyeceği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 86 hastanın COVID-19 enfeksiyonuyla bağlı TIMP-2 ve IGFBP7 biyobelirteçleri ve laboratuvar ölçümlerindeki değişimleri incelenmiştir. Araştırma bulgularının incelenmesinden ortaya çıkan sonuçlar şunlardır:

- Araştırmaya katılan bireylerin %48,8'i COVID-19 pozitifdir. %39,5'inin albuminürisi, %46,5'inin proteinürisi bulunmaktadır.
- Araştırmaya katılan bireylerin yaş grupları arasında albuminüri durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,001$). Yaş arttıkça albuminüri olma yüzdesinin arttığı gözlemlenmiştir. Aynı durum proteinüri durumu için de geçerli olup yaş grupları arasında proteinüri durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,021$). Yaş arttıkça proteinüri olma ihtimalinin arttığı saptanmıştır.
- COVID-19 enfeksiyonu varlığına göre albuminürisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında pozitif olan hastalarda negatiflere göre BUN değerinin az olduğu, Sistatin C ve IGFBP7 değerlerinin fazla olduğu gözlemlenmiştir.
- COVID-19 enfeksiyonu varlığına göre albuminürisi olan hastalar karşılaştırıldığında pozitif olan hastalarda negatiflere göre Na, Cl, Protein/Cr değerlerinin az olduğu, Sistatin C, D dimer, TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin fazla olduğu gözlemlenmiştir.
- COVID-19 pozitif hastalar albuminüri durumu bakımından karşılaştırıldığında, albuminürisi olan grupta Cr, Sistatin C değerlerinin fazla olduğu, Cl, Total Protein, Albumin, Protein/Cr, D dimer değerlerinin az olduğu gözlemlenmiştir.
- COVID-19 enfeksiyonu varlığına göre proteinürisi olan hastalar karşılaştırıldığında pozitif olan hastalarda negatiflere göre Sistatin C, D dimer, TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin fazla olduğu BUN, Na, Cl ve Albumin/Cr değerlerinin az olduğu gözlemlenmiştir.

- COVID-19 enfeksiyonu varlığına göre proteinürisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında pozitif olan hastalarda negatiflere göre Cl, Sistatin C, IGFBP7 değerlerinin fazla olduğu BUN değerinin az olduğu gözlemlenmiştir.
- COVID-19 pozitif hastalar proteinüri durumu bakımından karşılaştırıldığında proteinürisi olan grupta Cr, BUN, Sistatin C, Albumin/Cr, D dimer değerlerinin fazla olduğu, Na, Cl, Total Protein, Albumin değerlerinin az olduğu gözlemlenmiştir.
- Araştırmaya katılan bireylerin IGFBP7 değerinin TIMP-2 değeriyle pozitif yönlü orta derecede ($r=0,459$, $p<0,001$), Sistatin C değeriyle pozitif yönlü orta derecede ($r=0,266$, $p=0,013$), BUN değeriyle de negatif yönlü zayıf-orta derecede ($r=-0,244$, $p=0,024$) korelasyon bulunmuştur.
- COVID -19 pozitifliği ile seyreden albuminüri ve /veya proteinüri ile tespit edilen böbrek hasarı istatistiksel olarak erken dönemde (0.gün) anlamlı BUN ve Sistatin C TIMP-2 ve IGFBP7 parametrelerinde anlamlı bir yüksekliğe yol açmıştır. Hasta numunelerinin COVID-19 testi pozitifliğini takiben hemen alınması özellikle çalışmamızda vurgulanmak istenen erken ABH'de TIMP-2 ve IGFBP7 parametrelerinin hasara çok daha duyarlı göstergeler olduğunu ortaya koyması açısından önemlidir.
- COVID-19 negatifliği ile beraber hastalarda albuminüri ve/veya proeinüri olması durumunda ise BUN değerleri albuminürisi ve/veya proteinürisi olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.
- Bireylerin COVID-19 pozitif ve COVID-19 negatif olarak iki gruba ayırarak yaptığımız istatistiksel analizde ise pozitif hastalarda BUN değeri negatif hastalara göre düşük çıkmıştır.

ve/veya proteinüri düzeyleri COVID-19 negatif hastalara oranla daha düşük bulunmasına rağmen, TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeyleri çok daha yüksek bulunmuştur.

Bu bulgular ışığında bu iki parametrenin COVID-19 enfeksiyonu varlığında albuminüri ve/veya proteinüriden bağımsız bir risk faktörü olarak böbrek hasarını erken dönemde ortaya koyan önemli biyobelirteçler olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Altun, B., Altunören, O., Arınsoy, T., Hür, E., Koçak, G. ve Özürk, S. (2017). Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi. İsmail Koçyiğit ve Turgay Arınsoy (Ed.), *Böbrek Fizyopatolojisi*, Ankara, s. 1-222.
- Aysan, A. F., Balcı, E., Özçelik, T. ve Gündüz, K. (2020). Terminoloji, tanımlar, tarihçe ve Türkiye’de mevcut durum. M. Şeker ve Z. Tosun (Ed.), *COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu*, Türkiye Bilimler Akademisi, s. 23-239.
- Baker, A. H., Edwards, D. R. and Murphy, G. (2002). Metalloproteinase inhibitors: Biological actions and therapeutic opportunities. *Journal of Cell Science*, 115(19), 3719-3727.
- Bernard, N. F., and David, M. K. (2013). Coronaviridae. In Peter M. Howley (Ed.), *Fields Virology*, New York: Lippincott Williams & Wilkins, s. 825.
- Bosch, B. J., van der Zee, R., de Haan, C. A. M. and Rottier, P. J. M. (2003). The coronavirus spike protein is a class 1 virus fusion protein: Structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of Virology*, 77(16), 8801-8811.
- Casas, G., Alvarado-De La Barrera, C., Escamilla-Illescas, D., León-Rodríguez, I., Mariana, P., Río-Estrada, D., and Ávila-Ríos, S. (2021). *Role of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 and insulin like growth factor binding protein 7 for early recognition of acute kidney injury in critically ill covid-19 patients*. Research square. Mexico. doi:10.21203/rs.3.rs-923966/v1
- Cihan, E. F. (2020). *Ratlarda sepsise bağlı akut böbrek hasarının önlenmesinde uzak iskemik önkoşullanma*. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya, 1-72.
- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., and Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 365-388.
- Çivilibal, M. ve Yavaş Aksu, B. (2015). Güncel kılavuzlar eşliğinde akut böbrek hasarı. *Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği*, 116-119. doi:10.4274/haseki.2579 İstanbul
- Cyranoski, D. (2020). Profile of a killer: The complex biology powering the coronavirus pandemic. *Nature*, 581(7806), 22-27.
- Diao, B., Wang, C., Wang, R., Feng, Z., Zhang, J., Yang, H., and Chen, Y. (2021). Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nature Communications*, 12, 1-9.
- Dinç, H. Ö., Özdemir, Y. E., Alkan, S., Dalar, Z. G., Gareayaghi, N., Sirekbasan, S., Kocazeybek, B. (2021). Evaluation of the diagnostic performance of different principles of SARS-CoV-2 commercial antibody tests in COVID-19 patients. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 55(2), 207-222.

- Durmaz, B. (2020). COVID-19 enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. *Journal of Health Science Yuksek Ihtisas Universty*, 1, 12-17.
- El-Din Mahmoud Lotfy Omar, E., Abd El-Mohsen Ghorab, A., Abdel-Aziz Assal, H. S., El-Wahab Mohamed, L., William, E. A. ve Mahmoud Ahmed Temraz, M. (2021). Urinary tissue inhibitor of metalloproteinases-2 as early biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 8(3), 3759-3770.
- Erim, Z. (2018, 29 Kasım). *İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlerin (IGFBP) rekombinant üretimi ve karakterizasyonu*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 1-75.
- Fan, W., Ankawi, G., Zhang, J., Digvijay, K., Giavarina, D., Yin, Y., and Ronco, C. (2019). Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(5), 567-576.
- Farhana, A. and Alhadj, M. (2022). *Enzyme linked immunosorbent assay (C. 2)*. Suudi Arabistan: StatPearls Publishing.
- Firat Atay, F. ve Taşkaplan, H. (2018). *Böbrek nakli hastalarında ilk iki yılda glomerüler filtrasyon hızındaki değişimi etkileyen faktörler*. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). İnönü Üniversitesi, Malatya, 1-56.
- Frazer, E., Rule, A. D., Lieske, J. C., Kashani, K. B., Barreto, J. N., Virk, A., and Leung, N. (2017). Cystatin C-guided vancomycin dosing in critically ill patients: A quality improvement project. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(5), 658-666.
- Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E. and Zafrani, L. (2020). Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*, 46, 1339-1348.
- Gomez, H., Ince, C., Backer, D. de, Pickkers, P., Payen, D., Hotchkiss, J. and Kellum, J. A. (2015). A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury. *National Institutes Health of Public Access*, 41(1), 1-18.
- Gül Doğuş, E. ve Avcı, H. H. (2021). *Akdeniz üniversitesi hastanesi'nde çalışan ve korona virüs hastalığı (COVID-19) düşündüren semptom veya bulguları olan sağlık personelinde rutin olarak yapılan laboratuvar testlerinin sonuçlarının COVID-19 PCR test sonucuna göre değerlendirilmesi*. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, 1-164.
- Gürsoy Doruk, Ö., Örmən, M. ve Tuncel, P. (2021). COVID-19'da biyokimyasal ve hematolojik parametreler. *Journal of DEU Medical Faculty*, 35(Özel Sayı 1), 71-80.
- Hong, X., Chi, Z., Liu, G., Huang, H., Guo, S., Fan, J., and Zhou, Y. (2020). Characteristics of renal function in patients diagnosed with COVID-19: An observational study. *Frontiers in Medicine*, 7, 409-414.

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., and Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395, 497-506.
- Husain-Syed, F., Wilhelm, J., Kassoumeh, S., Birk, H. W., Herold, S., Vadasz, I., and Seeger, W. (2020). Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35, 1271-1274.
- İnternet: Hutcheon, S. and Palmer, A. (2020). *Fighting the invisible enemy*. Web: <https://www.abc.net.au/news/2020-04-28/putting-the-coronavirus-under-the-microscope/12158048?nw=0&r=HtmlFragment> adresinden 5 Haziran 2022'de alınmıştır.
- İnternet: Arslan, B. ve Sepici-Dinçel, A. (2021). Biyokimya laboratuvarında COVID-19: Klinik araştırmadan rutine enflamatuvar belirteçler. *Türkiye Klinikleri*, 1, 13-18. Web: <https://www.researchgate.net/publication/349346472> adresinden 2 Şubat 2022'de alınmıştır.
- İnternet: Casas-Aparicio, G. and Escamilla-Illescas, D. (2021). TIMP-2/IGFBP7 and N-GAL are strongly associated with the development of AKI in patients with severe pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Journal of the American Society of Nephrology*. Web: 3 Temmuz 2022 tarihinde <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1489436> adresinden 1 Haziran 2022'de alınmıştır.
- İnternet: Evren, E. ve Us, E. (2020). Covid-19 etkeni. O. Memikoğlu ve V. Genç (Ed.), Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Web: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2020/05/COVID-19-Kitap.pdf> adresinden 3 Temmuz 2022'de alınmıştır.
- İnternet: McIntosh, K., Hirsch, M. and Bloom, A. (2022). *COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention*. Web: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention/print?sectionName=VIROLOGY&search=covid&topcRef=131224&anc...1/55OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com> adresinden 4 Temmuz 2022'de alınmıştır.
- İnternet: Paç, F. A. and Refiker Ege, M. (2020). Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. *Journal of Health Science Yüksek İhtisas University*, 1(2), 1-46. Web: <http://www.jhsyiu.com> adresinden 15 Mayıs 2022'de alınmıştır.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W. and Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 12(4), 372.
- Johnson, A. C. M. and Zager, R. A. (2018). Mechanisms underlying increased TIMP2 and IGFBP7 urinary excretion in experimental AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(8), 2157-2167.

- Kaya, O. ve Erge, Ü. (2021). *Deneyisel miyoglobininürik akut böbrek hasarında kannabinoid reseptör agonist ve antagonistlerinin etkileri*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). T.C Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 1-67.
- Klein, S. J., Brandtner, A. K., Lehner, G. F., Ulmer, H., Bagshaw, S. M., Wiedermann, C. J. and Joannidis, M. (2018). Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 44, 323-336.
- Koçoğlu, D. N. (2021). *Yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastalarında gelişen akut böbrek hasarı sonrasında uygulanan hemodiyafiltrasyonun hastalık takibinde kullanılan parametreler ve mortalite üzerine etkisi*. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi), İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 1-64
- Küçük, E. (2021). *Retrograd intrarenal cerrahide üreteral giriş kılıfı kullanımının böbrek hasarına etkisi: Prospektif kohort çalışma*. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Samsun, 1-81.
- Letelier, P., Encina, N., Morales, P., Riffó, A., Silva, H., Riquelme, I. and Guzmán, N. (2021). Role of biochemical markers in the monitoring of covid-19 patients. *Journal of Medical Biochemistry*. 40(2), 115.
- Li, M.-Y., Li, L., Zhang, Y. and Wang, X.-S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(45), 1-7.
- Lote, C. J. (2013). *Principles of renal physiology*. New York: Springer.
- Madigan M. T. and Martinko J. M. (2012). *Brock mikroorganizmaların biyolojisi*. (11. bs.). Ankara: Palme Yayınları, 201-220.
- Naicker, S., Yang, C. W., Hwang, S. J., Liu, B. C., Chen, J. H. and Jha, V. (2020). The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*, 97(5), 824-828.
- Özdemir, K., Zengin, I., Guney Eskiler, G., Belma Kocer, H., Deveci Ozkan, A., Demiray, T., and Ozozen, Ş. E. (2022). The predictive role of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 serum levels in the complete response of the tumor to chemotherapy in breast cancer patients. *Original Research Journal of Investigative Surgery*, 35(7), 1544-1550.
- Park, S. E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(4), 119-124.
- Payne, S. (2017). Family coronaviridae. *Viruses*, Elsevier, s. 149-158, doi:10.1016/b978-0-12-803109-4.00017-9.
- Peake, M., and Whiting, M. (2006). Measurement of serum creatinine—current status and future goals. *Clinical Biochemist Reviews*, 27(4), 173.

- Ronco, C., Reis, T., and Husain-Syed, F. (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 738-742.
- Roy, J.-P. and Devarajan, P. (2020). Acute kidney injury: Diagnosis and management. *The Indian Journal of Pediatric*, 87(8), 600-607.
- Serin, S. (2009). *Romatoid artritli ve ankilozan spondilitli hastalarda adalimumab ve infliximab etkinliğinin, klinik parametreler yanında akut faz reaktanları, inflamatuvar sitokinler, kollajen yıkım ürünü MMP-3 aracılığı ile karşılaştırılması.* (Yayımlanmamış uzmanlık tezi), Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Bursa, 1-95.
- Stetler-Stevenson, W. G. ve Seo, D. W. (2005). TIMP-2: An endogenous inhibitor of angiogenesis. *Trends in Molecular Medicine*, 11(3), 97-103.
- Sun, D.-Q., Wang, T. Y., Zheng, K. I., Targher, G., Byrne, C. D., Chen, Y. P. and Zheng, M. H. (2020). Subclinical acute kidney injury in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Nephron*, 144, 347-350.
- Szliszka, E., Czuba, Z. P., Domino, M., Mazur, B., Zydowicz, G. and Krol, W. (2009). Ethanolic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis- inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Multidiscipliner Digital Publishing Institute*, 14(2), 738-754.
- Şahin, A. C. (2018). *Kolorektal kanserde NOSIP, MMP-2, MMP-9 ve TIMP-2 gen ifadelenmesi araştırılması.* (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Eskişehir, 1-79.
- Şirin, H. ve Özkan, S. (2020). COVID-19 epidemiology: In the World and Turkey. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 28(2), 6-13.
- Şit, D. ve Kayabaşı, H. (2020). SARS-CoV-2 ile ilişkili akut böbrek hasarı. *Dicle Medical Journal*, 47(2), 498-507.
- Tahamtan, A. ve Ardebili, A. (2020, 3 Mayıs). Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. UK: Taylor and Francis Ltd, 453-454.
- Tanındı, A. (2010). *MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF ve IL-6 düzeyleri ile koroner arter hastalığının klinik özellikleri, ciddiyeti ve koroner anjiyografik bulguların ilişkisi.* (Yayımlanmamış uzmanlık tezi), Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Ankara, 1-72.
- TC. Sağlık Bakanlığı. (2020). *COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu)*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- Torun Bayram, M. ve Yildiz, G. (2021). *Laboratory methods used in diagnosis of renal diseases.* *Türkiye Klinikleri Pediatri*. İzmir: Ortadoğu, 69-79.
- Treacy, O., Brown, N. N. and Dimeski, G. (2019). Biochemical evaluation of kidney disease. *Translational Andrology and Urology*, 8(2), 214-223.
- Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., and Ronco, C. (2005). Acute renal failure in critically ill patients: A multinational,

- multicenter study. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 294(7), 813-818.
- Ulaşlı, M. (2013). Coronavirüslerin replikasyonları. *Gaziantep Medical Journal*, 19(3), 141-148.
- Uzun, Ö. and Çavdar, C. (2021). COVID-19 and acute kidney injury. *DEU Tıp Dergisi*, 35(Özel Sayı 1), 45-54.
- Ünal, N. (2020). Etiology of new coronavirus disease. *Eurasian Journal Of Health Sciences*, 3, 95-101.
- Ünver, M. (2021). *Böbrek hasarı saptanan hastalarda serum serbest hafif zincir düzeyleri ile ilişkili parametreler*. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 1-95.
- Vander, A. J., Pooler, J., (2005). *Vander'in böbrek fizyolojisi*. (Çev. Sifil, A. ve Süleymanlar, G.), Ankara: Palme Yayıncılık.
- Varga, Z., Steiger, P., Flammer, A. J. and Zinkernagel, A. S. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395, 1417-1418.
- Wallace, M. A. (1998). Anatomy and physiology of the kidney. *AORN journal*, 68(5), 799-800.
- Wang, W., Saad, A., Herrmann, S. M., Massat, A. E., Mckusick, M. A., Misra, S., and Textor, S. C. (2016). Changes in inflammatory biomarkers after renal revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant*, 31, 1437-1443.
- Wevers, B. A. and van der Hoek, L. (2009). Recently Discovered Human Coronaviruses. *Clinics in Laboratory Medicine*, 29(4), 715-724.
- Yalıcı, Ö. (2021). *Kronik böbrek yetmezliği hastalarında evre, matriks metalloproteinaz ve metalloproteinaz doku inhibitörleri arasındaki denge ile podosit ve tübüler hasar belirteçleri arasındaki ilişki*. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce, 1-82.
- Yan, C. and Boyd, D. D. (2007). Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *Journal of Cellular Physiology*, 211, 19-26.
- Yapıcı, N. (2021). *Diyabetik nefropati hastalarında subklinik hipotiroidinin böbrek hastalığı progresyonuna etkisi*. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 1-66.
- Yıldırım, Ç. (2020). *COVID-19 enfeksiyonunun renal fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi*. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 1-72.
- Zhang, W. R. and Parikh, C. R. (2021). Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *HHS Public Access*, 81, 309-333.



EK-1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Besevler/Ankara					
	TELEFON						
	FAKS						
	E-POSTA						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden Akut Böbrek Hasarında Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2 (TIMP-2) ve İnsülin-Benzeri Büyüme-Faktörü Bağlayıcı Protein-7 (IGFBP7) düzeylerinin incelenmesi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Neslihan BUKAN					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı/GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Ülver Derici, Dr. Öğr. Üyesi Yeşim Yıldız, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Selçuk Özger, Uzm. Dr. Emre Yaşar, Arş. Gör. Dr. Zakir Osmanov, Biyolog Damla Serpil Serin					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Yüksek lisans tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28.01.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	28.01.2022	2	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLOJİK MATERİYAL TRANSFER FORMU	☐					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 113 Toplantı tarihi: 07.02.2022						
	COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden Akut Böbrek Hasarında Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2 (TIMP-2) ve İnsülin-Benzeri Büyüme-Faktörü Bağlayıcı Protein-7 (IGFBP7) düzeylerinin incelenmesi başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlere gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla İlişkisi	Katılım	İmza	

EK - 1 . (devam) Etik Kurul Onayı

Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Üniv. Ankara Egt Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr.Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Buk. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Serin, Damla Serpil
Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisan	Gazi Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi /Fen Fakültesi/Biyoloji	2017
Lise	İnönü Lisesi	2011

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2020-2021	Atlas Biyoteknoloji	Lab. Sorumlusu
2019-2020	Türk İlaç Sanayi A.Ş	Üretim Uzm. Yrd.
2018-2019	Y-GEN Biyoteknoloji	Biolog

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Yüzmek, Gitar çalmak, Karakalem yapmak, Kitap okumak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

