

**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**

MAYIS 2022

Damla Serpil SERİN tarafından hazırlanan “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” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Neslihan BUKAN

Tıbbi Biyokimya **Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi**

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.
.....

Başkan:

Tıbbi Biyokimya **Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi**

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.
.....

Üye:

Tıbbi Biyokimya **Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi**

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.
.....

Tez Savunma Tarihi: / / 2022

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Adviye Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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 pnomoniye sebep olan bu hastalık sadece akciğerlerde değil diğer organlarda da tahribata sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda özellikle böbreklerde bulunan tübül hücrelerde gelişen akut böbrek hasarında belirteç olan Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2 (TIMP2) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-7 (IGFBP7) düzeylerine ışık tutmak amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Hastalardan serum kreatinin, BUN, Na, K, Cl, Ürik Asit, Total Protein, Albumin, Sistatin C, Albumin/Cr, Protein/Cr, D dimer parametrelerinin düzeylerine bakılmış ve spot idrar numuneleri ile TIMP2 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 hasar düzeyleri incelenmiştir. COVID-19 pozitif hastaların yaşı ilerledikçe akut böbrek hasarı gelişimi artmıştır. Ayrıca BUN Na, Ürik Asit, Sistatin C Albumin/Cr, Protein/Cr, TIMP2 ve IGFBP7 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç: COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden akut böbrek hasarının biyobelirteçlerinden TIMP2 ve IGFBP7 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sistatin C arasında pozitif yönlü korelasyon ve son olarak TIMP2 ve IGFBP7 arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda COVID-19 enfeksiyonu böbreklerde akut böbrek hasarı olasılığını arttırdığı ve bunun TIMP2 ve IGFBP7 yüksekliği ile erken dönemde gösterilebileceği düşünülmüştür.

Bilim Kodu : 1090
Anahtar Kelimeler : COVID-19, Akut Böbrek Hasarı, Metalloproteinaz Doku İnhibitörü 2 (TIMP2), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 7 (IGFBP7)
Sayfa Adedi : 93
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

Aug 2022

ABSTRACT

Objective: The COVID-19 coronavirus disease, which has spread globally since December 2019 and caused a pandemic, is caused by the 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 (TIMP2) and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-7 (IGFBP7), which are markers in acute kidney injury, especially in tubule cells found 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 TIMP2 and IGFBP7 ELISA studies were performed with spot urine samples. Has been made. 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. TIMP2 and IGFBP7 levels were found to be statistically significant. **Conclusion:** TIMP2 and IGFBP7, which are biomarkers of acute kidney injury accompanying COVID-19 infection, were found to be statistically significant. In addition, a negative correlation was found between IGFBP7 and BUN, a positive correlation between IGFBP7 and Cystatin C, and finally a positive correlation between TIMP2 and IGFBP7. In line with these data, COVID-19 infection increases the possibility of acute kidney injury in the kidneys.

Science Code : 1090

Key Words : COVID-19, Acute Kidney Injury (AKI), Metalloproteinase Tissue Inhibitor-2 (TIMP2), Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-7 (IGFBP7)

Page Number : 93

Supervisor : Prof. Dr. Neslihan BUKAN

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, 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 Hasarları (ABH) ile ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Böbrek hasarı ile ilişkili olarak Casas ve ark. yapmış olduğu çalışmada İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -7 (IGFBP-7) ve Metalloproteinaz doku inhibitörü-2 (TIMP-2) biyobelirteçlerinin COVID-19 hastalığına bağlı olarak artışı gözlemlenmiştir (Casas-Aparicio & 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 ABH 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 de artışı 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 renal hasar oluşturunca 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.

Elde edilen sonuçlar IGFBP7 ve TIMP2 verileri ile COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden böbrek hasarlarının, paralel olabileceği hakkında bilgi vermiştir. 86 kişi arasında yapılmış olan bu çalışma da IGFBP7 ve TIMP2’nin birbiri ile ilişki içerisinde olduğu ve IGFBP7 ile TIMP2 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, TIMP2 ve IGFBP7 değerlerinin fazla olduğu gözlemlenmiştir. Proteinürisi olan hastalar karşılaştırıldığında COVID-19 testi pozitif olan hastalarda negatiflere göre Sistatin C, D dimer, TIMP2 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. & 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 edebilmektedir (Madigan Michael T. & 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 & 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 & 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 & Us, 2020)

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 & 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. & 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. & Martinko John M., 2012, s. 516).

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

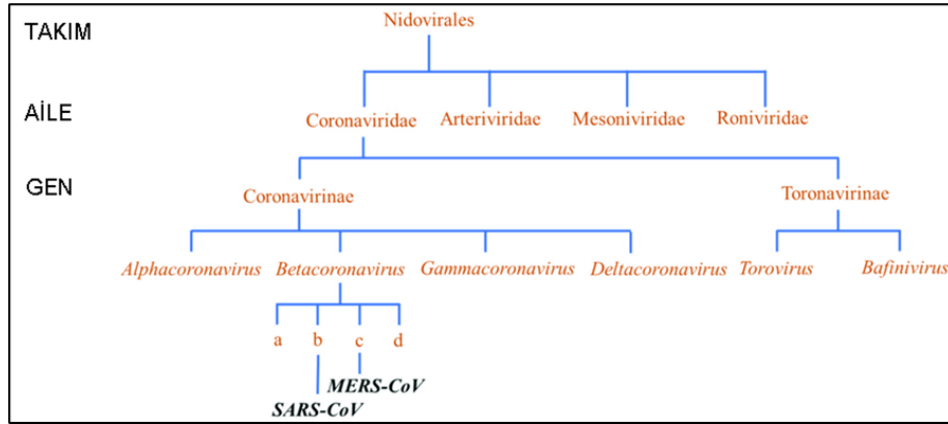
Aralık 2019’ a gelindiğinde Çin’in “Hubei” eyaletine bağlı olan “Wuhan” şehrinde, nedeni bilinmeyen viral pnömoni vakası ortaya çıkmıştır. Alt solunum yolu alınan örneklerin analizleri bize “2019 yeni koronavirüs” olarak adlandırılan yeni bir koronavirüsü

göstermiştir (2019-nCoV) (Huang vd., 2020). Klinik bulgular, kan testleri ve göğüs radyografileri, bu hastalığın tanısını desteklemektedir (Jin vd., 2020).

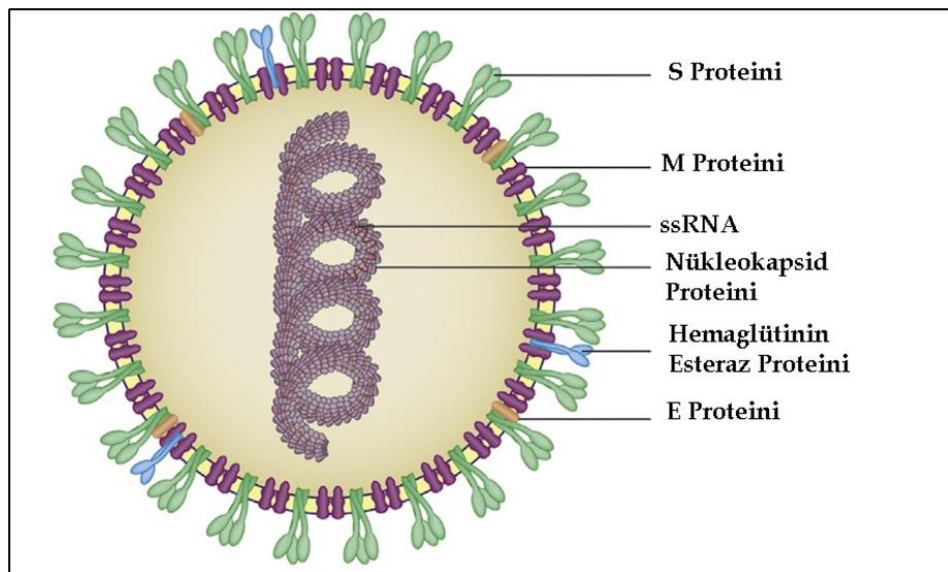
Taksonomik ve Filogenetik Özellikleri:

Koronavirüsler; Nidovirales takımı içerisinde bulunmaktadır, Nidovirales Coronaviridae familyasından gelmektedir (Wevers & 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 vd., 2013).



Şekil 2.1. Koronavirüs Sınıflandırması (Szliszka vd., 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 & van der Hoek, 2009).

2.2.1. 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 & REFİKER 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 koronavirüs 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 & 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 vd., 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 vd., 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 vd., 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.(ŞİRİN & 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 (ŞİRİN & 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 & AVCI, 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 edilişi, saklama koşulları, hastalığın hangi evrede olduğu gibi değişkenler, çalışmanın hassasiyetini etkilemektedir (Dinç vd., 2021).

rRT-PCR testlerinin avantajları; amplifikasyon (çoğalma) ve analizin gerçek zamanlı olarak yapılması, kontaminasyonların neden olduğu yanlış değerlendirmeleri en aza indirmek amacıyla işlemi kapalı sistemde gerçekleştirmesidir.

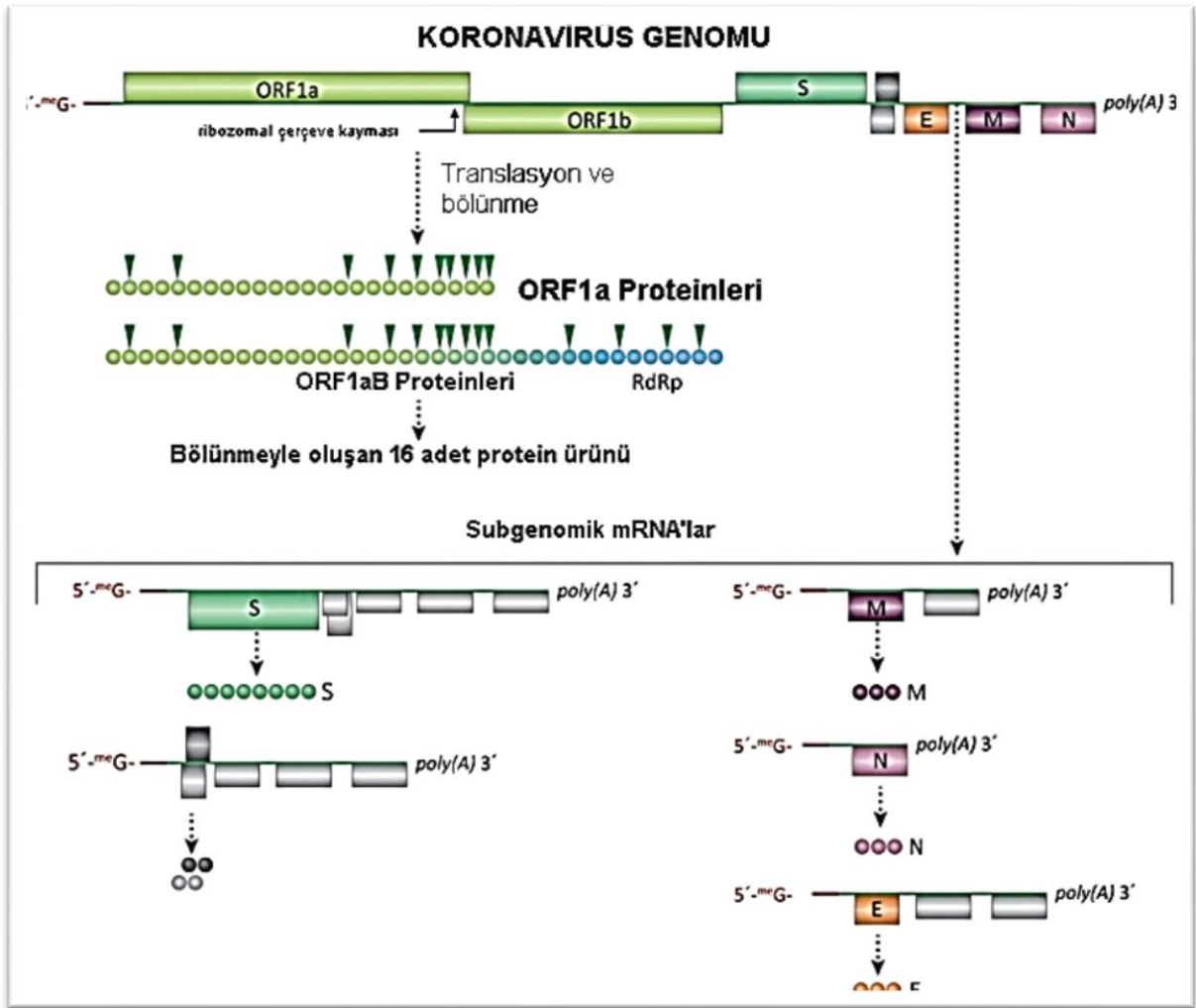
1. Şüpheli olan vakaları doğrulamak,
2. Semptomları olan, yatan hastalara tanı koymak,
3. Karantinaya alınmış hastaların karantılarının bitmesini sağlamak,
4. Şüpheli veya kesin tanı konulmuş hastayla temas halinde olan asemptomatik bireyleri tanımlamak,
5. Solunum yolunda semptomları olan kişilerin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

rRT-PCR için alınan numuneler; balgam, burun ve boğaz sürüntüsüdür, bu örneklerin toplanması hızlı, basit ve güvenlidir. Fakat durumu gerçekten ciddi olan hastaların teşhisinde 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 & 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 çalışma yerine kadar transferin nasıl olduğu gibi sorunlar bize farklı sonuçlar verebilmektedir. Üst solunum yollarında bulunan düşük viral yük durumundan dolayı örneği daha derinlerden almak gerekebilmektedir (Ciotti vd., 2020).

2.2.2. COVID-19'un Yapısı ve Moleküler Düzeyi

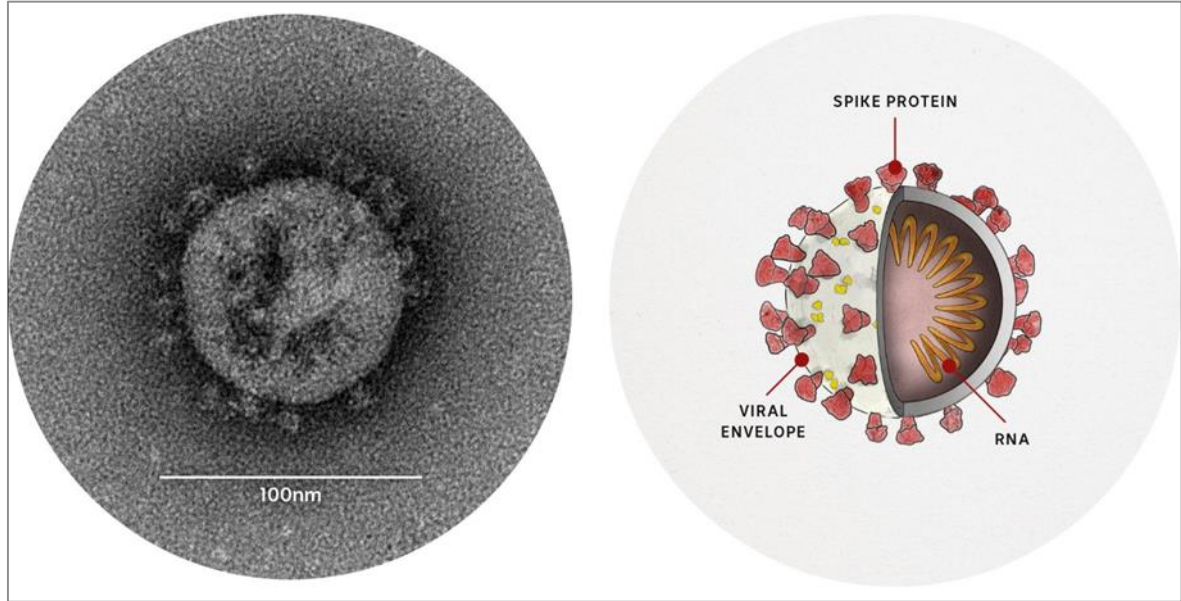
25–32 kb uzunluğunda, pozitif iplikli RNA genomu, 7–10 açık okuma çerçevesi (ORF'ler) içermektedir. Genomun hemen hemen 2/3'ü, transkripsiyon ve genom replikasyonu için gerekli olan yapısal olmayan proteinleri (NSPs) kodlamaktadır. Bunlar arasında büyük 930 amino asit RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) 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 & 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 & van der Hoek, 2009)

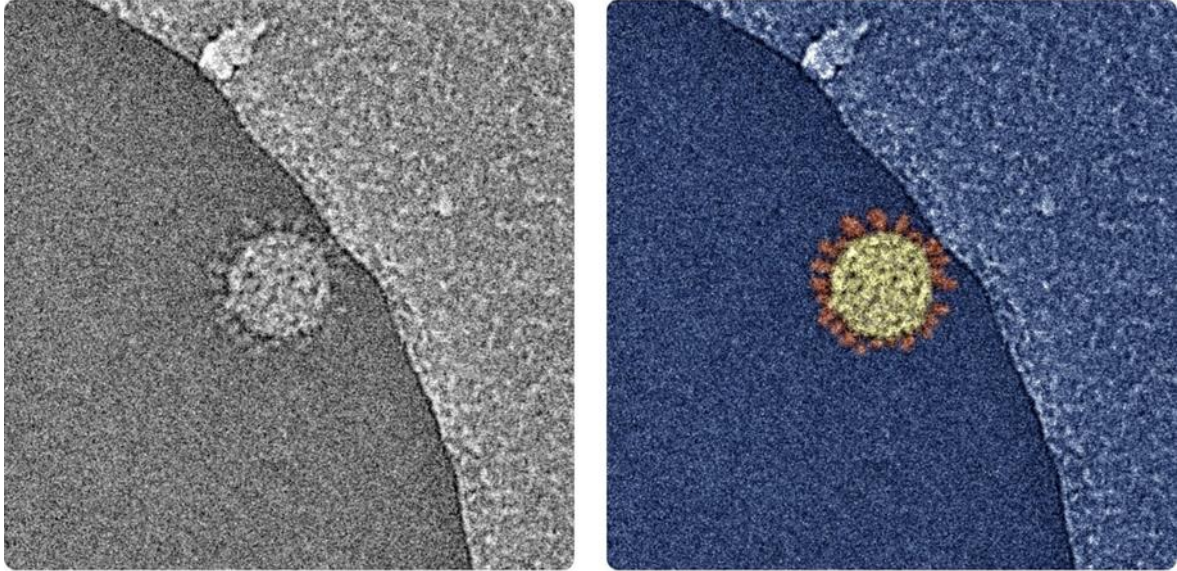
(M Proteini) Membran glikoproteinleri; Golgi aygıtında glikolize edilmektedir. En önemli özelliği, modifikasyonu virionun hücre içerisine girişi ve proteinin antijenik özellik kazanmasıdır. Bir diğer önemli özelliği ise M proteini virionların hücre içerisinde tekrarlarını oluşturulmasıdır.

(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 vd., 2013).



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

2.2.3. 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, miyogloblin; aspartat aminotransferaz, albümin, kullanılmaktadır (Gürsoy Doruk vd., 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 & Sepici-Dinçel, 2021). Ayrıca, akciğer dokusu hasarının bir belirteci olarak kullanılan laktat dehidrojenaz enziminin (LDH) artması da bir biyokimyasal biyobelirteçtir.(Letelier vd., 2021).

Hepatik Belirteçler

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

Kardiyak Belirteçleri

Enfeksiyonun kardiyak belirteçleri akut böbrek hasarının en sık karşılaşılan sebeplerindendir. Neredeyse tüm hastaların %40-55’ini oluştururlar (Altun vd., 2017). Oksijen gereksiniminin artmasına bağlı olarak miyokard hasarının ortaya çıkmasındaki temel neden “miyokard iskemisi” ve sitokin fırtınasına bağlı olan “plak rüptürü” olduğu düşünülmektedir. 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 vd., 2021).

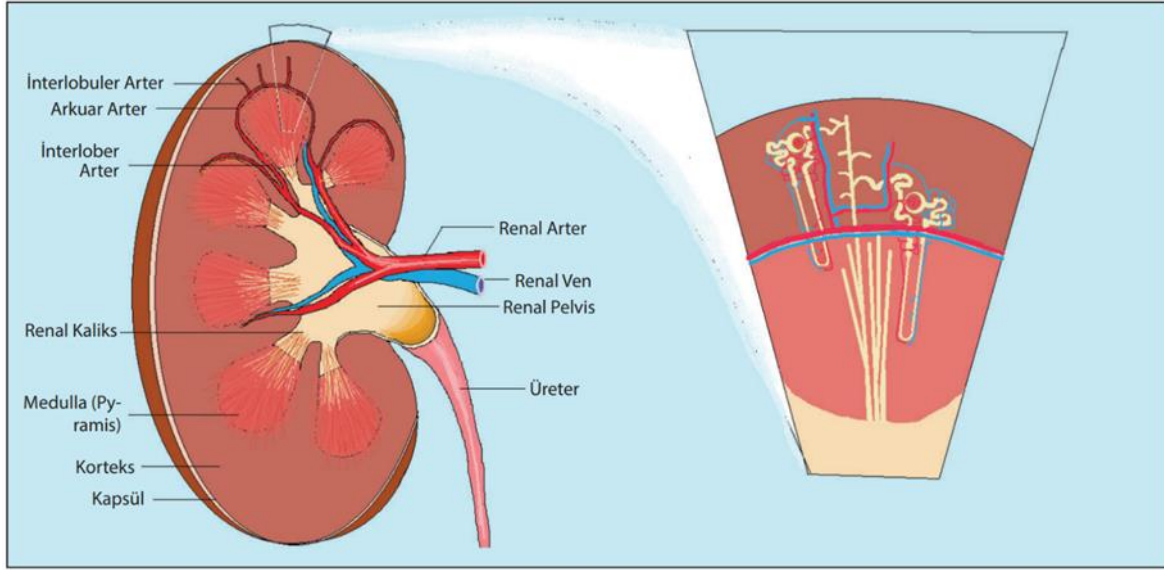
Böbrek Belirteçleri

Çalışmalarda böbrek tübülleri immünohistokimyasal tekniklere dayanarak incelendiğinde “Nükleokapsid proteininin” varlığı ortaya konmaktadır (Diao vd., 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 vd., 2021).

2.3. BÖBREK

2.3.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi

“Böbrek” vücutta bulunan su ve elektrolit dengesini sağlayan, kanı süzen, metabolik atıkları 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 vd., 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 vd., 2017).Böbreğin boylamsal kesiti Şekil 2.7 de gösterildiği gibi alınırsa: Renal korteks ve renal medulla dikkatimizi çekmektedir.



Şekil 2.6. Böbreğin boylamsal kesiti (Altun vd., 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 vd., 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 & Yıldız, 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 vd., 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 & 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 & Yildiz, 2021).

2.3.2.1. 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 filtrelendir ve minimum düzeyde geri emilirken, %20-30'u proksimal tübül tarafından da salgılanmaktadır (Altun vd., 2017). Kreatinin seviyesini belirlemek amacıyla en sık kullanılan yöntem, “kreatinin alkalik pikrat ile reaksiyona girdiğinde renk değişiminin saptanmasına” dayanan “Jaffe reaksiyonu”dur (Treacy vd., 2019).

Jaffe reaksiyonu kreatinin ile etkilişime giren maddeler tarafından pozitiflik ve negatiflik göstermektedir. (Örneğin; Pozitif kreatinin etkileşimine neden olanlar; Askorbik asit, pirüvat, protein, glikoz vd., negatif kreatinin etkileşimine neden olanlar; bilirubin, hemoglobin vd.) (Peake & 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 kreatininden daha erken saptayabilmektedir (Altun vd., 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 vd., 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. Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Klavuzu'na göre (KDIGO) 5 e ayrılmaktadır. Bunlar;

- Evre 1 hastalık ($> 90 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) GFR normal, böbrek hasarı mevcut (kalıcı böbrek hasarını gösteren belirteçler ve/veya böbrek görüntülemelerinde tespit edilmiş değişiklikler)
- Evre 2 hastalık $60\text{-}89 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ arasında bir GFR ve albuminüri
- Evre 3 hastalık $30\text{-}59 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ arasında bir GFR
- Evre 4 hastalık $15\text{-}29 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ arasında bir GFR

- Evre 5 hastalık $<15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ GFR ile böbrek replasman tedavilerine başlanabilir (Firat Atay & TAŞKAPAN, 2018).

2.3.2.2.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 vd., 2018). Bu sebeple böbrek fonksiyonundaki değişikliklere karşı daha duyarlı olduğu ifade edilmektedir ve tipik olarak böbrek yetmezliğinin ilk gününde anormal sonuçlar göstermektedirler (Treacy vd., 2019). Ölçümleri ELISA yöntemiyle yapılabilmektedir.

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin/lipokalin-2 (NGAL)

Nötrofillerde gözlemlenen idrarlarda kolayca saptanabilen, 25 kDa ağırlığında bir proteindir. NGAL, nötrofillerin yanısıra ayrıca “Henle kulpunun çıkan kalın kolu ve toplayıcı kanallardaki epitel hücrelerden” de salgınmaktadır. 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 vd., 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 vd, 2019).

İdrar interlökin-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 & Parikh, 2021)

İdrar Albumini ve İdrar Proteini

Albüminürinin böbrek hastalıkları dışında oluşmasının sebebi, postür bozukluğu, kalp yetmezliği, idrar yolu enfeksiyonu olabilmektedir. Bu nedenle, idrar "Albümin:Kreatinin" oranı kullanılarak değerlere spot idrarda bakılması önerilmektedir. Özellikle "Total protein" seviyesi gerekli görülmedikçe, idrar albümin seviyeleri klinik olarak daha üstün bir belirteç olarak kabul edilmektedir. 5 kDa'dan küçük proteinler tamamen filtre edilir, bundan daha büyük fakat albüminden daha küçük (<66 kDa) proteinler kısmen filtre edilir ve albüminden 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 vd., 2019).

Aşağıda verilmiş olan formül kullanılarak Spot idrarda elde edilen değerden~ 24 saatlik idrar protein atılımı hesaplanabilmektedir.

7-24 saat idrar protein atılımı=İdrar protein/ kreatininx0,63 (mg/m² /gün) (Torun Bayram & Yildiz, 2021).

Mikroalbuminüri (Albüminüri)

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

Makromoleküllere karşı glomerüler geçirgenliğin arttığını göstermektedir. Klinik pratikte proteinüriden ziyade albuminüriye odaklanılmaktadır. Bunun sebeplerinden birisi albuminin üriner proteinlerin en önemli bileşeni olmasıdır. Ayrıca çalışmalarda, albuminüri, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli ilişkilerin saptanmasını sağlamaktadır. Böbrek hastalığının başlangıcında veya

sistemik hastalıkların böbrek tutulumunun bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. (Altun vd., 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 vd, 2017). Proteinüri ve/veya albuminürinin nefrotik sınırdaki olması bir nefropati göstergesidir. Nefropati tanısı için mikroalbuminüri ölçümü ile paralel olarak GFH'nin hesaplanması gerekmektedir (Yapıcı, 2021).

Metalloproteinaz 2 (TIMP2) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 7'nin (IGFBP7) Doku İnhibitörü

TIMP2 ve IGFBP7 hücre döngüsünde, bulunan G1 fazında yer alır ve hücrelere verilen hasarın erken döneminde oluşmaktadır. Bu sebeple böbrek hasarında yeni sayılan bir “üriner biyobelirteç”tir. TIMP2'nin sepsis tarafından indüklenen akut böbrek hasarlı hastalarda daha iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur (Treacy vd., 2019). TIMP2 ve IGFBP7 ile ilgili ayrıntılı bilgiler BÖLÜM 2.8'de verilmiştir.

2.4. BÖBREK HASARI

2.4.1. 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 vd., 2005).

2.4.2. 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 & 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 Ağı)” sayesinde geliştirilmiştir ve son olarak 2012 yılında “RIFLE” ve “AKIN” kriterleri, “KDIGO sınıflandırması” sayesinde tek bir tanımda birleştirilmiştir (Kaya & Erge, 2021).

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

Tablo 2.1. Akut Böbrek Hasarının Sınıflandırılması: KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Kriterleri (Roy & 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

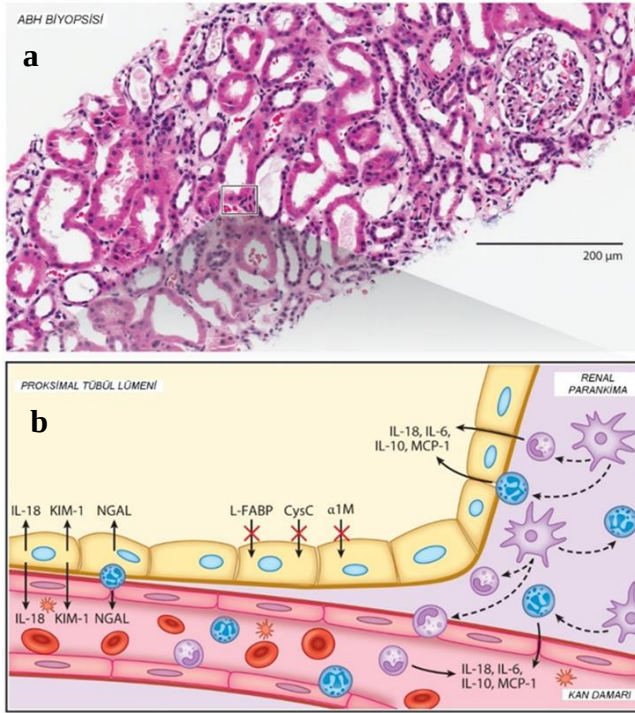
Prerenal Akut Böbrek Hasarı; En sık karşılaşılan sebeplerdendir. Böbrek parankimine zarar vermeden böbrek kan dolaşımının basıncındaki azalmaya bağlı olarak glomerüler filtrason hızındaki düşüş ile belirlenmektedir. Genellikle orta ve uzun vadede böbrek hasarına yol açmaktadır.

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 & Erge, 2021).

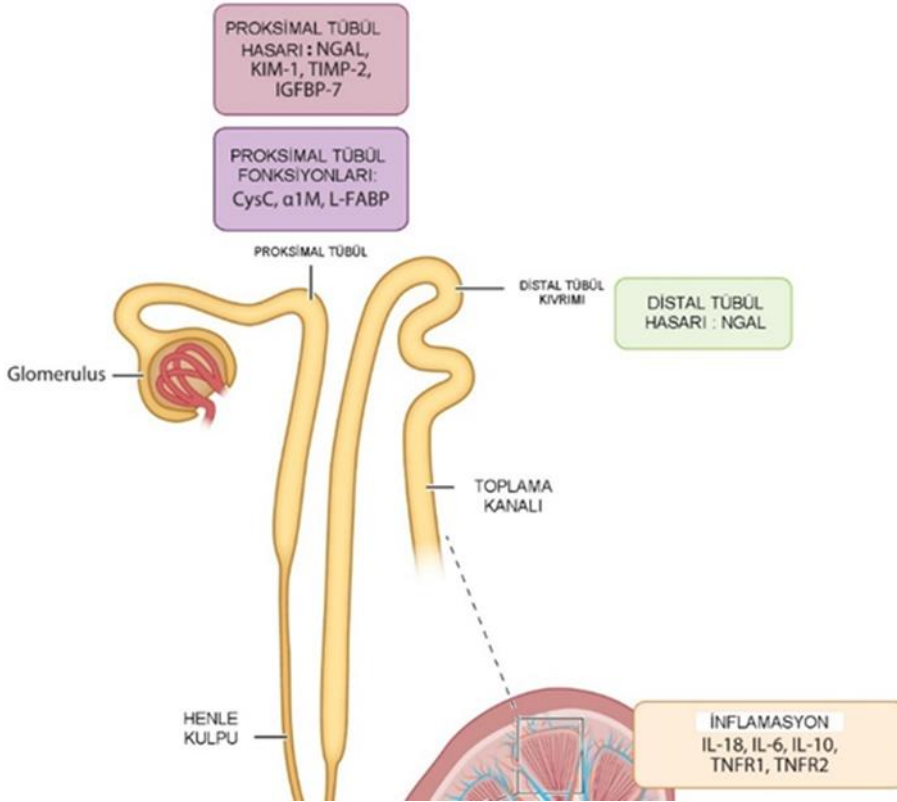
Akut böbrek hasarında, kan kreatinin düzeyi değişken olduğu için formülasyonların kullanımı uygun olmayabilir. Özellikle başlangıç döneminde kreatinin ve GFH düzeylerinin yanıltıcı olabileceği düşünülerek, bu dönem için Sistatin C ölçümü daha güvenilir kabul edilmektedir.(Altun vd., 2017).

Şekil 2.7.a'da ABH'ye bağlı histopatolojik değişiklikler gösterilmektedir. 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 & 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 & Parikh, 2021)

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

2.5. COVID-19 ENFEKSİYONUNUN BÖBREK HASARI İLE İLİŞKİSİ

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 (YILDIRIM, 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 vd., 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 vd., 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 vd., 2021). Akciğerlerde ACE-2 reseptörleri, tip 2 alveoler epitelial hücrelerde çok fazla şekilde eksprese edilir. ACE-2 reseptörünün ekspresyonunda yaş, cinsiyet, ırk ile ilişkili olarak bir farklılık gösterilememiştir (Li vd., 2020).

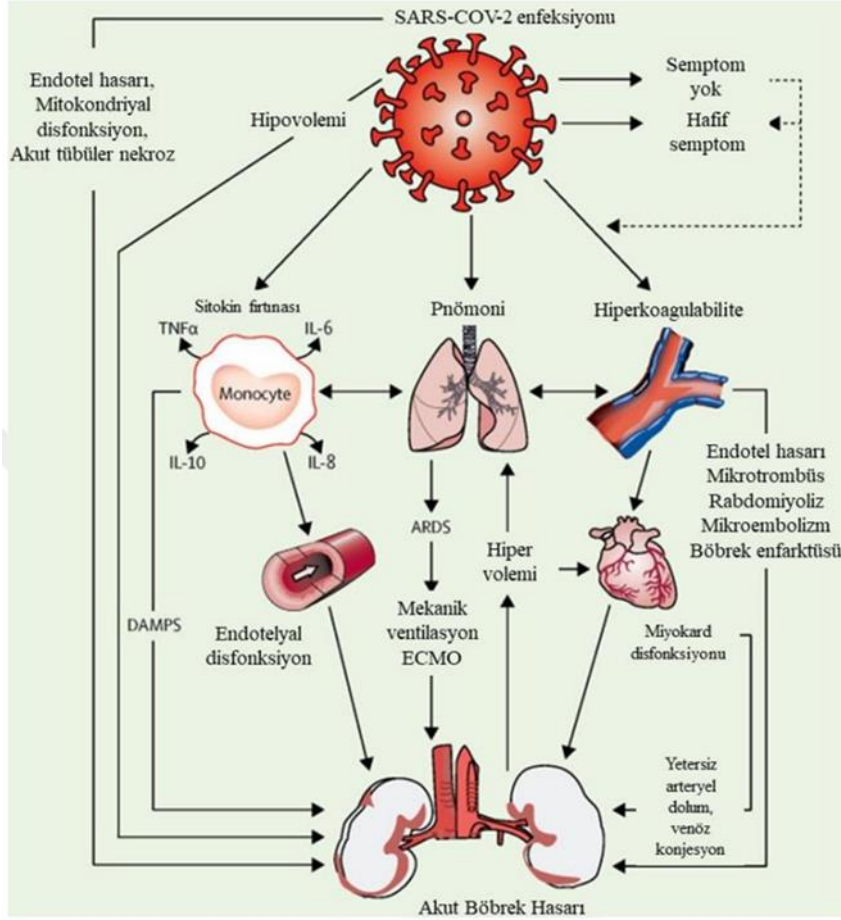
Son zamanlarda yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında yüksek düzeyde proteinüri saptanmıştır (Diao vd., 2021).

Bu hastalarda proksimal tübüler epitelisi sitoplazmik keseciklerinde “diffüz proksimal tübül hasarı” gözlenmektedir. Elektron mikroskopuyla yapılan incelemelerde; renal proksimal tübül epitelisi 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 vd., 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 vd., 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 vd., 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 vd., 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 vd., 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 vd., 2020).

Ayrıca, ABH rabdomiyoliz, makrofaj aktivasyon sendromu ve hiperkoagülabilite ve endotel disfonksiyonu bağlamında mikroemboli ve mikrotrombüs artışına da sebep olabilmektedir.(Varga vd., 2020).(Yan vd., 2020).

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

2.6. METALLOPROTEİNAZLAR (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 vd., 2002)(C. Yan & Boyd, 2007)

Hücre dışı matriks proteinleri üzerinde MMP ler yara iyileşmesinde, yeni doku oluşumunda ve şekillenmesinde, anjiyogenezde 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 (C. Yan & Boyd, 2007) Romatoid artrit hastalığı olan kişilerde, inflamatuvar değişikliklerin sonucu kemik ve kıkırdağın birleştiği bölge de tahribat meydana gelmektedir. Hastaların doku analizlerinde yüksek miktarda MMP tespit edilmiştir(SERİN, 2009). Meme kanseri ile olan ilişkisine bakıldığında ise tanı sırasında ve kemoterapiden sonra tüm meme kanseri hastalarında MMP seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir(Ozdemir vd, 2022).

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

Toplu olarak MMP ailesinin 24 adet üyesi hücre dışı matriskin tüm bileşenlerini bozabilmektedir. (Stetler-Stevenson & 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.(Tanindi, 2010).

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

Dördü de üç disülfid döngüsü oluşturan 6 adet sistein bölgesi içermektedir. TIMP2 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 Glomerülo nefritler 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 (YALICI, 2021). **TUBUL HASARI**

2.7. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF) VE IGFBP7

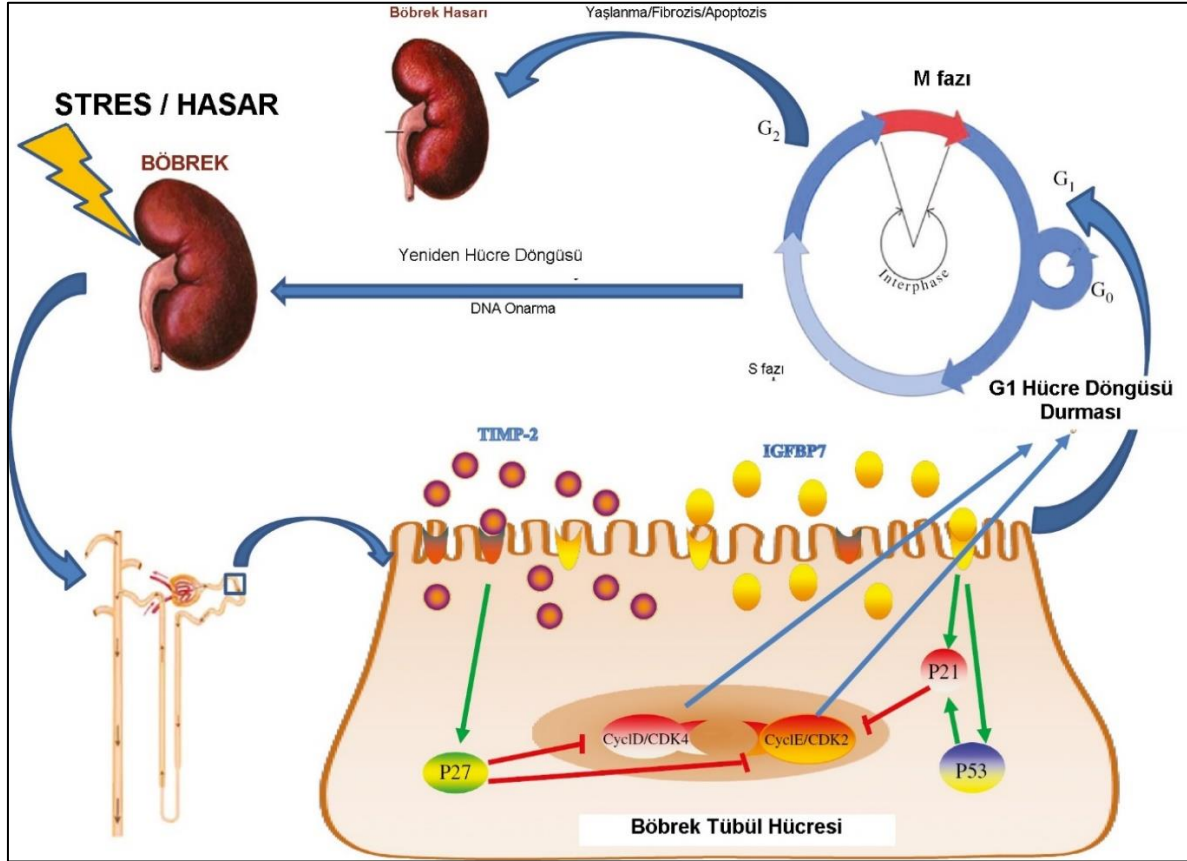
Yapısal olarak birçok dokuda sentezlenebilen IGF'lerin normal ve zararlı hücrelerin büyümesi ve farklılaşması üzerine etkileri bulunmaktadır. İnsan serumunda, endokrin, otokrin ve parakrin aktivitelere sahip olup, yaklaşık 7kDa ağırlığında, küçük peptid şeklinde hormonlardır. Pankreatik hücrelerden salınarak 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 (ERİM, 2018)

2.8. TIMP-2 ve IGFBP7 BİYOBELİRTEÇLERİNİN BÖBREK HASARI İLE İLİŞKİSİ

Akut böbrek hasarı, özellikle kritik hastalarda, yıkıcı sonuçlara neden olabilmektedir. Son 10 senede, çok sayıda biyobelirtecın erken tanıda kullanılabileceğı 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 vd, 2019)



Şekil 2.10. TIMP2 ve IGFBP7'nin hücre döngüsü ve Böbrek hasarı (Fan vd, 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 ritm 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 et al., 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 vd., 2016)(Kashani vd., 2013)

IGFBP7 & 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 (CİHAN, 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 vd, 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 TIMP2 parametreleri 100 kat arttığı gözlemlenmiştir (Johnson & Zager, 2018).

Biz de çalışmamızda TIMP2 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 TIMP2 ve IGFBP7 parametrelerinde ciddi düzeyde artışa sebep olmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereç

COVID-19 grubu, nazofaringeal sürüntü analizine dayalı olarak kesin COVID-19 tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalardan oluşuyordu. Kontrol grubu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya ELISA ile serum antikor değerlendirmesine göre COVID-19 enfeksiyonu olmayan ve önceki muayenelerde böbrek hasarı kanıtı ve bilinen herhangi bir böbrek hastalığı öyküsü olmayan 18 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerden oluşuyordu. Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, ilaçları, sigara kullanımı, semptomları ve semptomların

başlangıcından itibaren geçen süre kaydedildi. 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 tubüler 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

Human Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)	(BTLAB, Cat NoE3857Hu)
Human Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 2 (TIMP2)	(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 3.1.'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1. TIMP2 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).



Şekil 3.1. Mikro120 HETTİCH Santrifüj

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



Şekil 3.2. 88400V -86 THERMO Buzdolabı



Şekil 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).



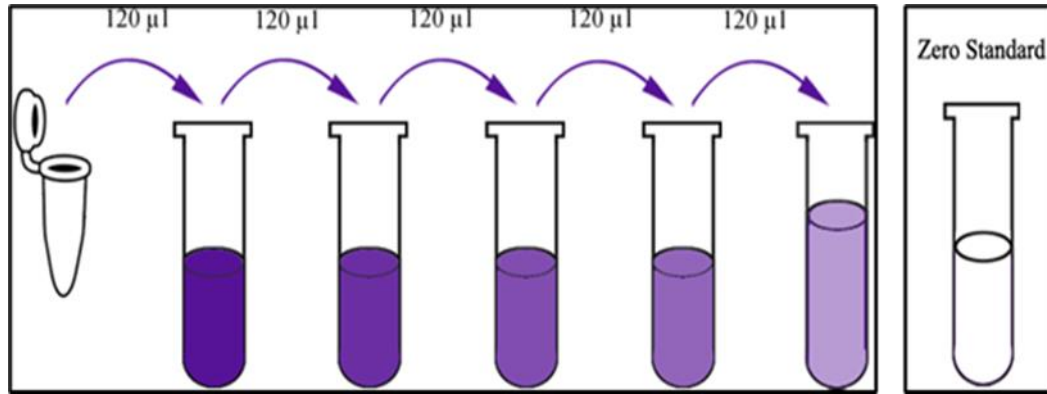
Şekil 3.4. VELP Scientifica Vorteks

3.2.2. ELISA Testinin Uygulanması

3.2.2.1. Human Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 2 (TIMP2) ELISA Kit

Protokolü ve Testin uygulanması

ELİSA tekniğinde Human Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 2 (TIMP2) kiti (BTLAB, Cat NoE1218Hu) protokolü uygulanmıştır. Analiz Hazırlığı için, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Standart (240 ng/mL)'ın 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.



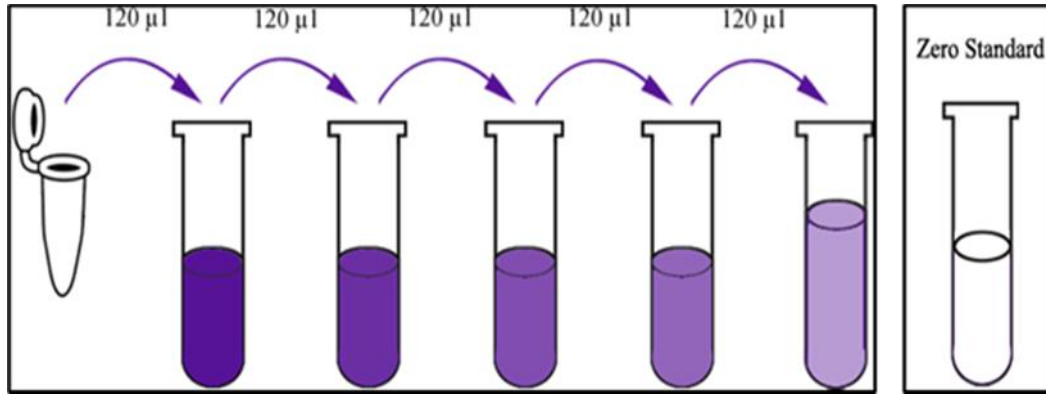
Şekil 3.5. TIMP-2 ELISA Standartlarının Hazırlanması

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-TIMP2 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 mikroparka 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.

3.2.2.2. Human Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7) ELISA testinin uygulanması

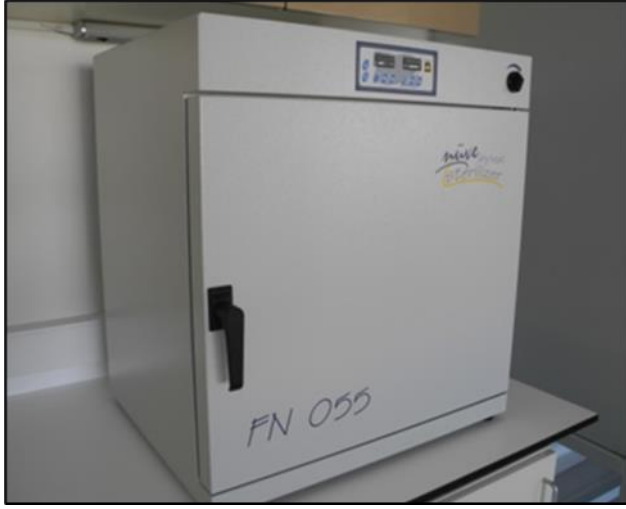
ELİSA tekniğinde Human Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7) kiti (BTLAB, Cat NoE3857Hu) protokolü uygulanmıştır. Analiz Hazırlığı için, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Standart (24 ng/mL)'ın 120 µl'si, 120µl standart seyreltici ile seyreltilerek 12ng/mL bir 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 3.6. 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 antikor eklenildi. 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 mikropłaka 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.



Şekil 3.7. FN055 NÜVE Etüv



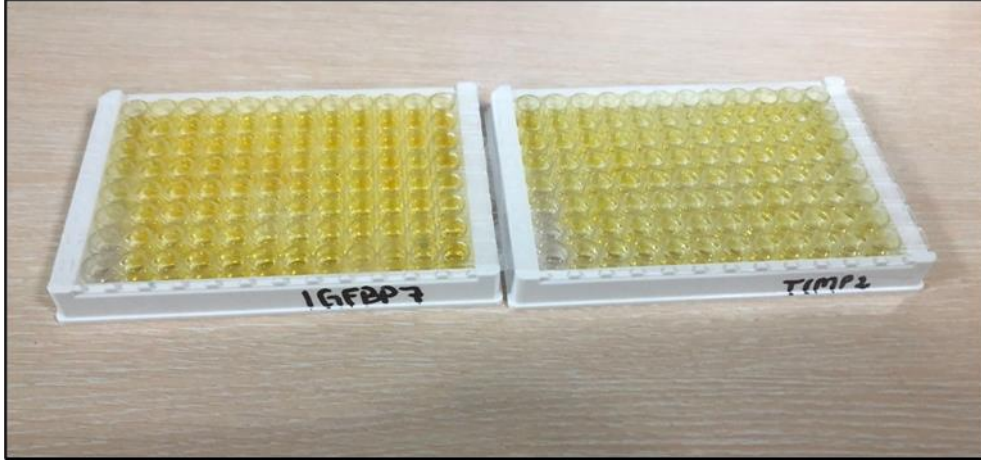
Şekil 3.8. ELX50 BİOTEK- ELISA Yıkayıcı Görüntüsü



Şekil 3.1. ELX800 BİOTEK -ELISA Okuyucu Görüntüsü



Şekil 3.12. ELX800 BİOTEK -ELISA Okuyucu- Okuma Yaparken Görüntüsü



Şekil 3.13. IGFBP7 ve TIMP2 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, olgu-kontrol tipini kapsamaktadır.

3.3.3. Araştırmanın Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi

Grup 1: Covid-19 negatif olan ve albuminüri/protenürisi olan 11 kadın ve 11 erkek toplam 22 kontrol grubu katılmıştır.

Grup 2: Covid-19 negatif olan ve albuminüri/protenürisi olmayan 11 kadın ve 11 erkek toplam 22 kontrol grubu katılmıştır.

Grup 3: Covid-19 pozitif olan ve albuminüri/protenürisi olan 6 kadın ve 14 erkek toplam 20 olgu grubu katılmıştır.

Grup 4: Covid-19 pozitif olan ve albuminüri/protenürisi olmayan 11 kadın ve 11 erkek toplam 22 olgu grubu katılmıştır.

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
- TIMP2 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 yürütölmüştür. Gazi Üniversitesi Tıp Fakölteı 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 yürütöleceği gün TIMP2, 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 İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistiksel analizi SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, frekans dağılımı ve yüzde olarak tablo 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 düzeltilmeli 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.

Özellikler	Sayı	(%)*
------------	------	------

4. BULGULAR

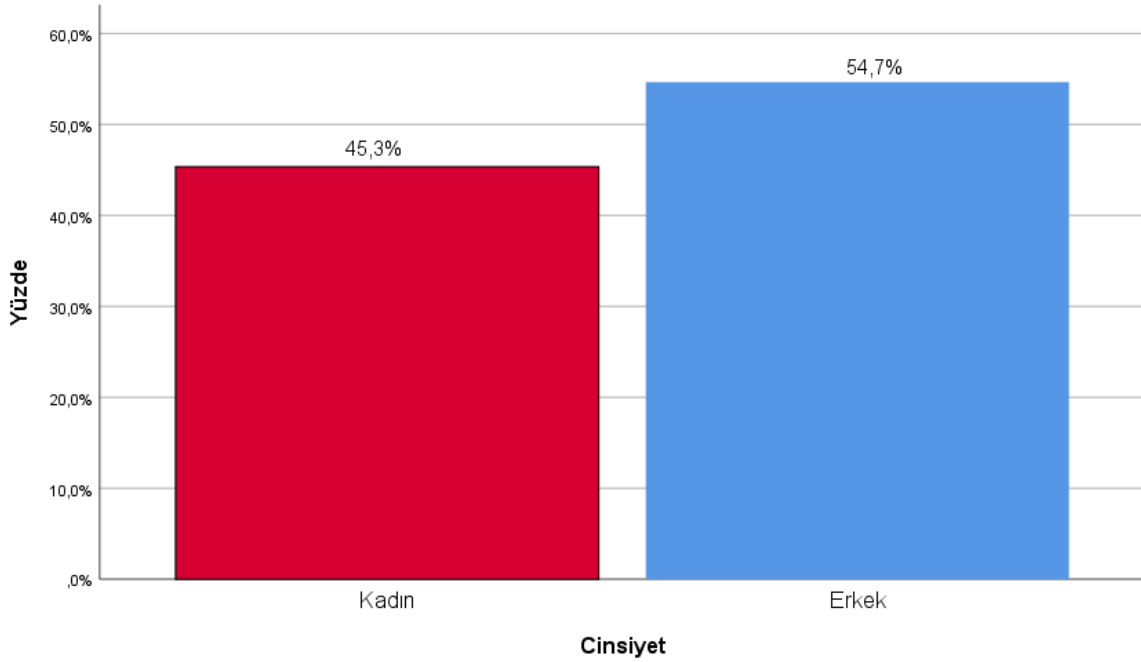
Cinsiyet (n=86)		
Erkek	47	54,7
Kadın	39	45,3
COVID Tanı (n=86)		
Negatif	44	51,2
Pozitif	42	48,8
Yaş Grupları (n=86)		
18-39	35	40,7
40-64	36	41,9
65 yaş ve üzeri	15	17,4
Albuminüri Değeri (<30mg/g, ≥30mg/g) (n=86)		
<30mg/g	52	60,5
≥30mg/g	34	39,5
Proteinüri Değeri(<150mg/g, ≥150mg/g) (n=86)		
<150mg/g	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

Tablo 4.1. Araştırmaya Katılan Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı
Ankara, 2022

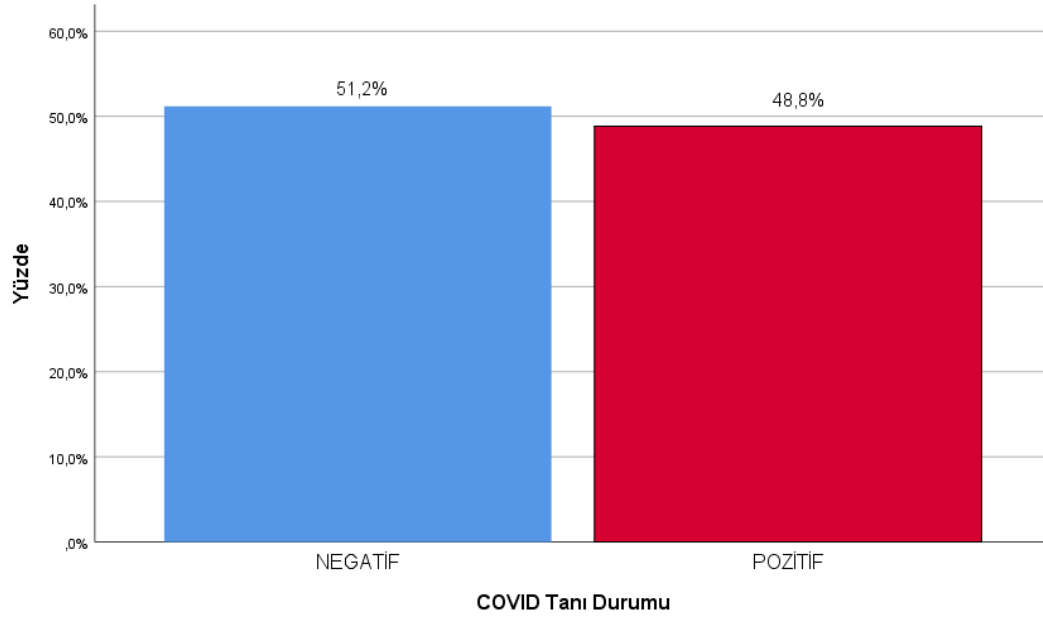
***Sütun Yüzdesi, A:** COVID (+), Albuminürisi olan (≥30mg/g); **B:** COVID (+), Albuminürisi olmayan (<30mg/g); **C:** COVID (-), Albuminürisi olan (≥30mg/g); **D:** COVID (-), Albuminürisi olmayan (<30mg/g); **E:** COVID (+), Proteinürisi olan (≥150mg/g); **F:** COVID (+), Proteinürisi olmayan (<150mg/g);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

Tablo 4.1 de hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri gösterilmiştir. Hastaların %54,7'si (n=47) erkek, %45,3'ü (n=39) kadındır (Şekil 4.1). Hastaların %51,2'si (n=44) COVID negatif, %48,8'i (n=42) COVID pozitifdir (Şekil 4.2). Hastaların %40,7'si (n=35) 18-39

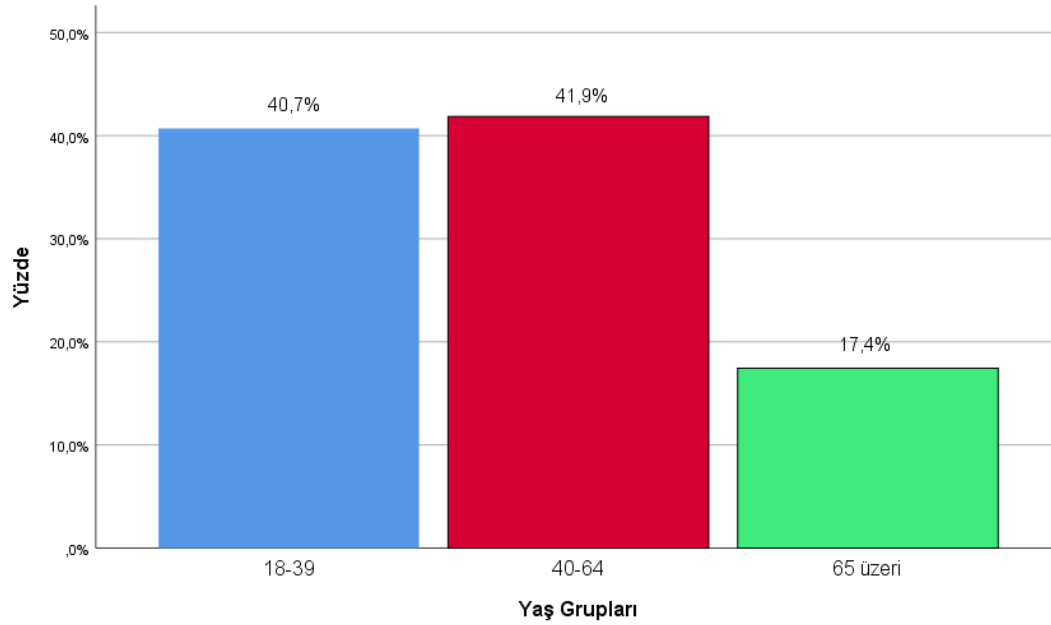
yaş arası, %41,9'u (n=36) 40-64 yaş arası, %17,4'ü (n=15) 65 yaş ve üzeridir (Şekil 4.3). Hastaların albuminüri değerlerine bakıldığında %60,5'i (n=52) albuminüri <30mg/g, %39,5'i (n=34) albuminüri $\geq$ 30mg/g'dır. Hastaların proteinüri değerine bakıldığında %53,5'i (n=46) proteinüri <150mg/g'dır, %46,5'i (n=40) proteinüri $\geq$ 150mg/g'dır. Hastaların 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). Hastaların 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).



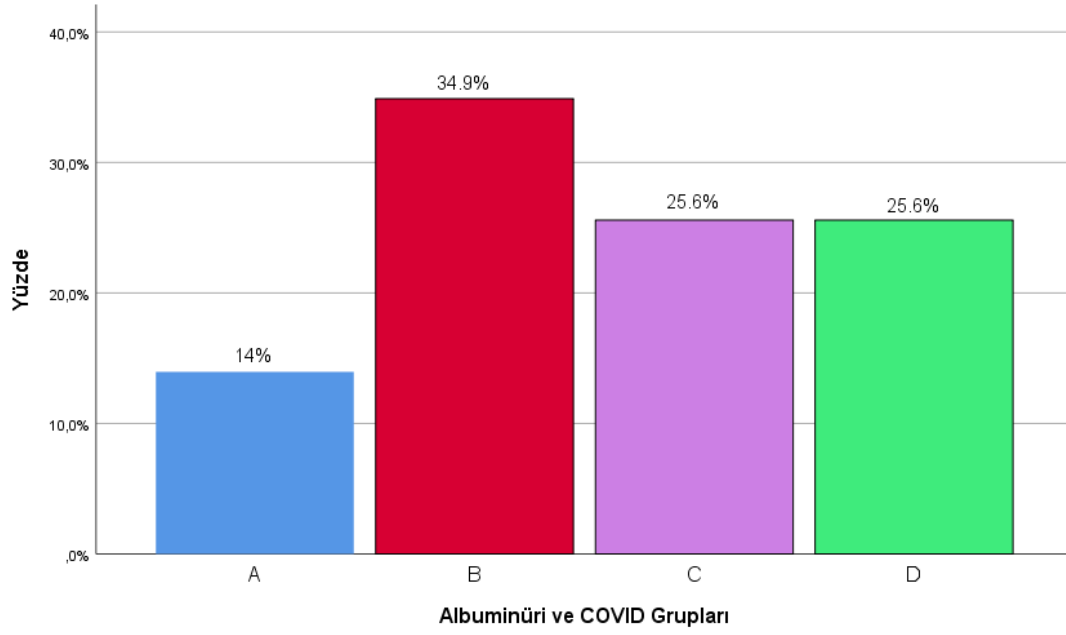
Şekil 4.1. Araştırmaya Katılan Hastaların Cinsiyetlerinin Dağılımı, Ankara, 2022



Şekil 4.2. Araştırmaya Katılan Hastaların COVID-19 Tanı Durumlarının Dağılımı, Ankara, 2022

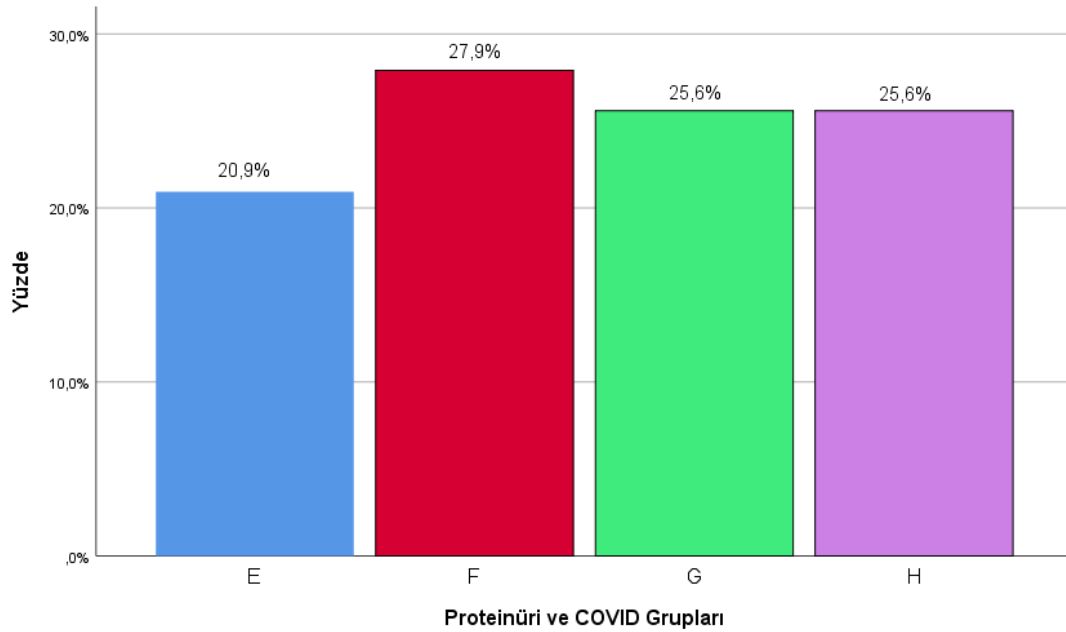


Şekil 4.3. Araştırmaya Katılan Hastaların Yaş Gruplarının Dağılımı, Ankara, 2022



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 Hastaların Albuminüri ve COVID-19 Pozitifliği İlişkisinin 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 Hastaların Proteinüri ve COVID-19 Pozitifliği İlişkisinin Dağılımı, Ankara, 2022

Tablo 4.2. Araştırmaya Katılan Hastaların 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)
TIMP2 (µg/mL)	35,65 (22,3-50,8)
IGFBP7 (µg/mL)	9,33 (7,17-11,5)

IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Arası Aralık)

Tablo 4.2’de hastaların 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), TIMP2’nin ortanca değeri 35,65(22,3-50,8), IGFBP7’nin ortanca değeri 9,33(7,17-11,5) dir.

Tablo 4.3. Araştırmaya Katılan Hastaların 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

Tablo 4.3'te hastaların 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 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 ($p=0,395$).

Tablo 4.4. Araştırmaya Katılan Hastaların 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

Tablo 4.4'te hastaların 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 ($p=0,252$).

Tablo 4.5. Araştırmaya Katılan Hastaların Albuminüri ve COVID-19 Pozitiflik Durumlarının Laboratuvar Ölçümleri Bakımından Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Parametreler	A	B	C	D
Cr <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	136(134,2-140,2) ^b	139(137-140,2)	141(138-143) ^b	139(137,7-141,2)
K <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	101(98,2-102,7) ^{b,c}	104(101-105,2) ^c	105(101,7-107) ^{b,d}	102(101-103) ^d
Ürik Asit <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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)
TIMP2 <i>Median (IQR)</i>	<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 <i>Median (IQR)</i>	<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 (+), 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 ($<30\text{mg/g}$), IQR: Çeyreklikler Arası Aralık

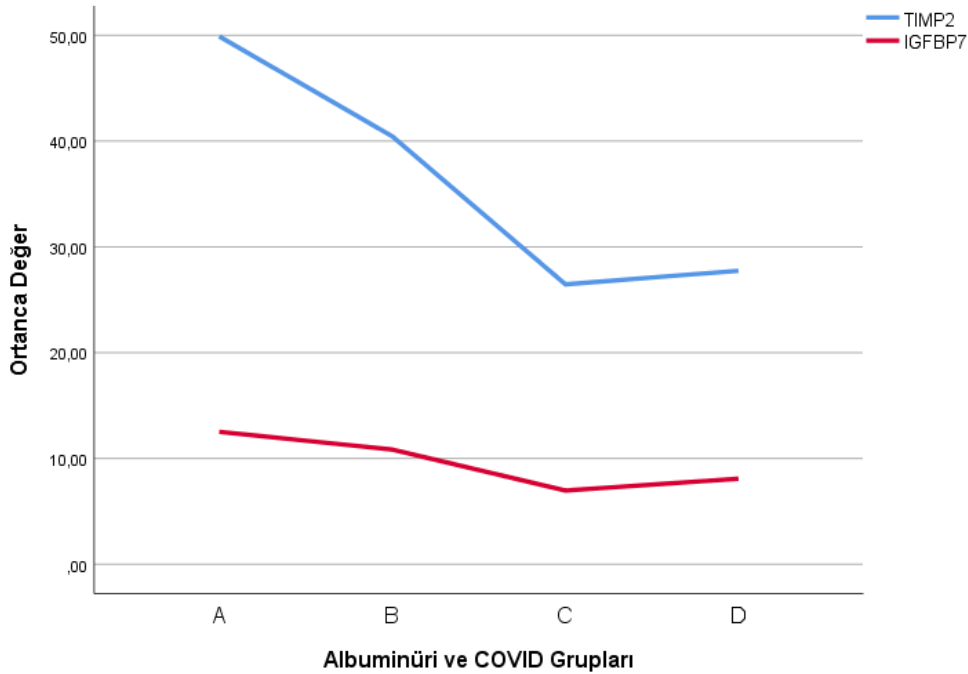
a: Grup B ve Grup D karşılaştırıldığında BUN, SistatinC, IGFBP7 parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (BUN:p=0,029, Sistatin C:p<0,001, IGFBP7:p<0,001)).

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, TIMP2: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 TIMP2 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. TIMP2 ve IGFBP7 Değerlerinin Albuminüri ve COVID-19 Pozitiflik Grupları Arasındaki Değişimleri, Ankara, 2022

Tablo 4.5 ve Şekil 4.6’da görüldüğü üzere TIMP2 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 TIMP2 değerinde belirgin bir azalma görülmüştür ve bu iki grup arasında TIMP2 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 değerinde belirgin bir azalma 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 değerinde bir azalma görülmüştür ve bu iki grup arasında IGFBP7 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.6. Araştırmaya Katılan Hastaların Proteinüri ve COVID-19 Pozitiflik Durumlarının Laboratuvar Ölçümleri Bakımından Karşılaştırılması, Ankara, 2022

Parametreler	E	F	G	H
Cr <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	136,5(133,7-140) ^{e,g}	139(138-141) ^g	141(138-143) ^e	139(137,7-141,2)
K <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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 <i>Median (IQR)</i>	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)
TIMP2 <i>Median (IQR)</i>	<u>48,3(31,3-77,9)^e</u>	40,4(25,2-51,7)	<u>26,4(14,8-44,2)^e</u>	27,7(22,6-44,9)
IGFBP7 <i>Median (IQR)</i>	<u>11,6(9,7-13,6)^e</u>	<u>10,83(9,11-12,9)^f</u>	<u>6,96(6,04-9,70)^e</u>	<u>8,08(7,22-9,30)^f</u>

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

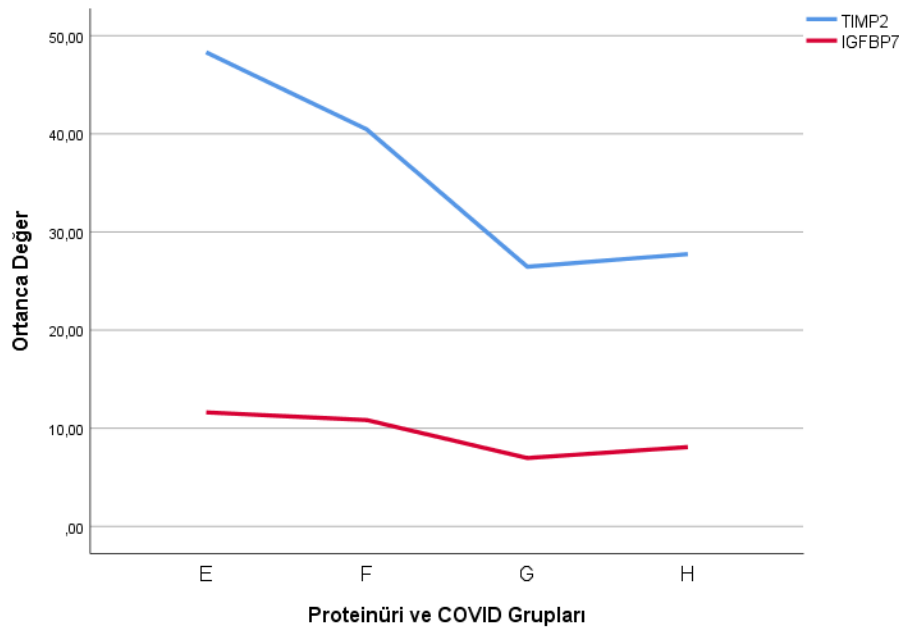
e: Grup E ve Grup G karşılaştırıldığında BUN, Na, Cl, SistatinC, Albumin/Cr, D dimer, TIMP-2, IGFBP7 parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (BUN:p=0,041, Na:p=0,002, Cl:p=0,001, SistatinC:p<0,001, Albumin/Cr:p<0,001, Ddimer:p=0,02, TIMP2:p=0,017, IGFBP7:p=0,007).

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 TIMP2 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 ($<150\text{mg/g}$)

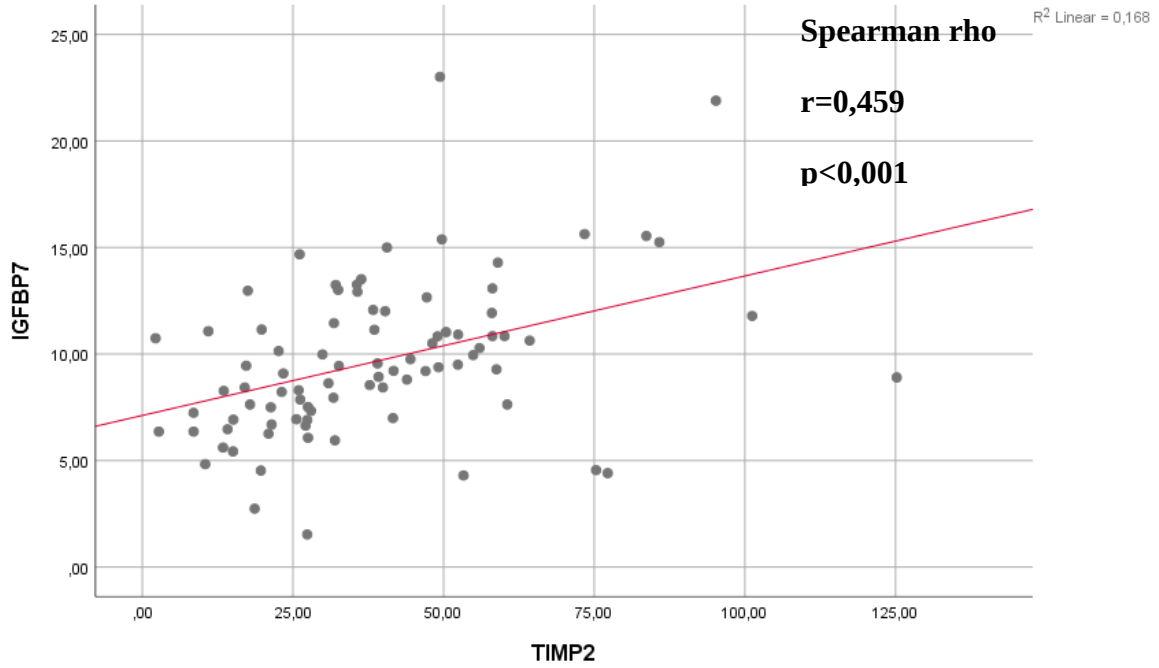
Şekil 4.7. TIMP2 ve IGFBP7 Değerlerinin Proteinüri ve COVID-19 Pozitiflik Grupları Arasındaki Değişimleri, Ankara, 2022

Tablo 4.6 ve Şekil 4.7’de görüldüğü üzere TIMP2 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 TIMP2 değerinde belirgin bir azalma görülmüştür ve bu iki grup arasında TIMP2 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 değerinde belirgin bir azalma 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 değerinde bir azalma görülmüştür ve bu iki grup arasında IGFBP7 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.7. Araştırmaya Katılan Hastaların TIMP2 ve IGFBP7 Değerlerinin Birbirleriyle ve Laboratuvar Ölçümleriyle İlişkisinin İncelenmesi, Ankara, 2022

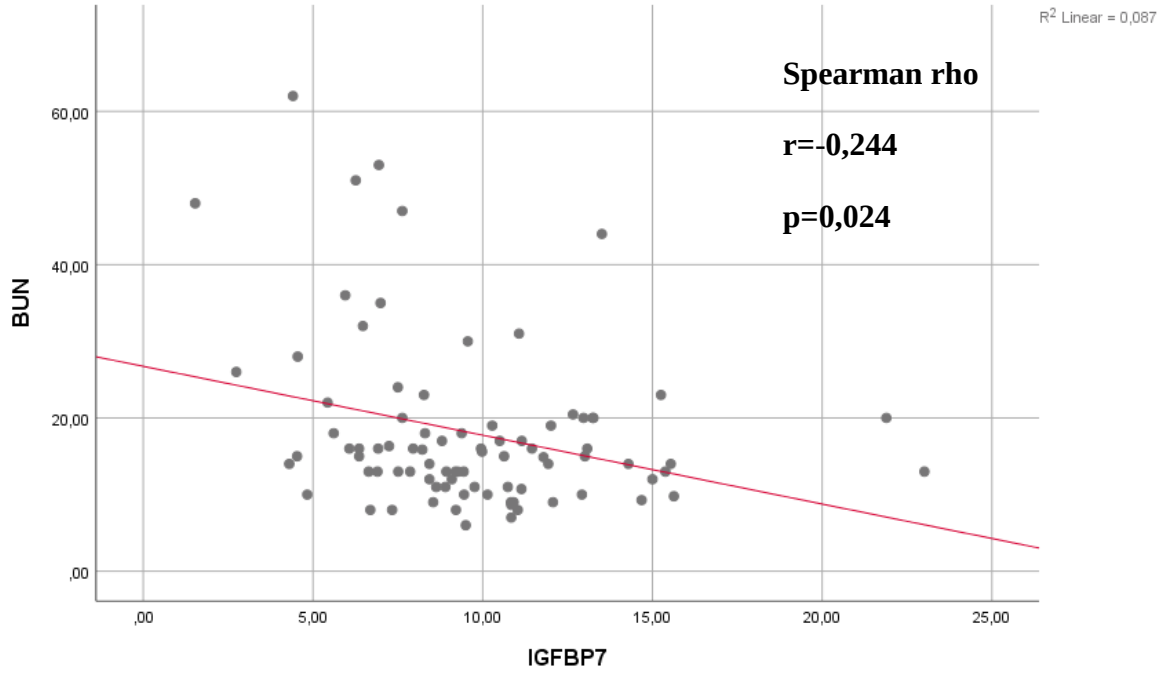
Parametreler	TIMP2		IGFBP7	
	r	p	r	p
Cr	0,088	0,418	-0,136	0,211
BUN	-0,138	0,207	-0,244	0,024
Na	-0,051	0,640	-0,136	0,210
K	0,129	0,238	-0,021	0,846
Cl	0,061	0,576	0,040	0,717
Ürik asit	0,040	0,711	-0,001	0,992
Total Protein	-0,153	0,161	0,062	0,571
Albumin	-0,050	0,646	0,193	0,076
Sistatin C	0,137	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
TIMP2	1,000		0,459	<0,001
IGFBP7	0,459	<0,001	1,000	

r: Korelasyon Katsayısı



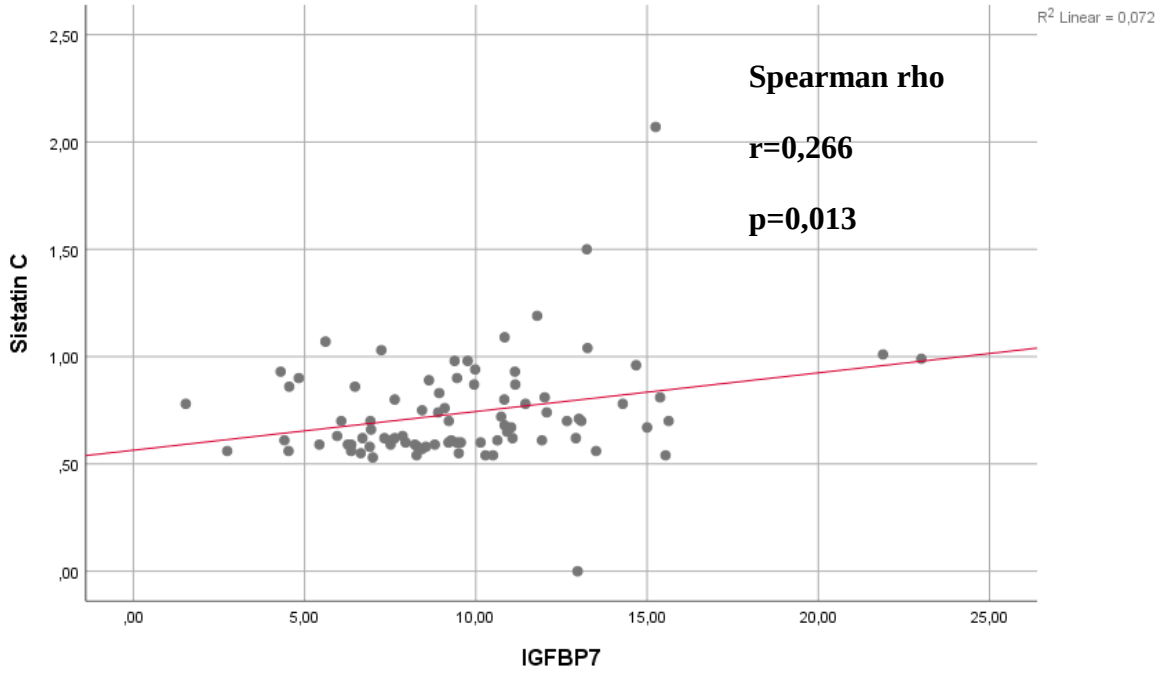
Şekil 4.8. Araştırmaya Katılan Hastaların TIMP2 ve IGFBP7 Değerleri Arasındaki İlişkiyi Gösteren Grafik, Ankara, 2022

Tablo 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterildiği üzere IGFBP7 ve TIMP2 parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü, orta dereceli bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,459$, $p<0,001$).



Şekil 4.9. Araştırmaya Katılan Hastaların BUN ve IGFBP7 Değerleri Arasındaki İlişkiyi Gösteren Grafik, Ankara, 2022

Tablo 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 Hastaların Sistatin C ve IGFBP7 Değerleri Arasındaki İlişkiyi Gösteren Grafik, Ankara, 2022

Tablo 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 ($r=0,266$, $p=0,013$).

Tablo 4.8. Araştırmaya Katılan Hastaların COVID-19 Pozitif ve COVID-19 Negatif Değerlerin Laboratuvar Ölçümleriyle İlişkisinin İncelenmesi, 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(105-16,4)	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)	0,000
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
TIMP2	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)	0,000

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan veriler kalın yazı tipi ile gösterilmiştir.

IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Arası Aralık)

5. TARTIŞMA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalı, Enfeksiyon hastalıkları bölümüne COVID-19 enfeksiyonu kesin tanısıyla yatarak takip edilen protienüri/albuminüri hastalar ve akut böbrek hasarı geliştiği düşünülen hastalar, albüminüri ve/veya proteinürisi gelişmeyen COVID-19 pozitifliği olan hastalar, COVID-19 pozitifliği bulunmayan albuminüri ve/veya proteinürigelişen hastalardan ve COVID-19 negatif, albüminüri ve/veya proteinürisi gelişmeyen hastalar dahil 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 vd., 2020). Bizim çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmış olan hastaların 0.gün spot idrarlarında bulduğumuz proteinüri ve albuminüri verilerinin özellikle akut böbrek hasarı olduğunu düşündüğümüz hastalarda daha sık saptandığını gözlemledik ve bu durum Dan-Qin Sun ve arkadaşlarının verilerini destekler niteliktedir.

Özellikle hastalarda albuminüri ($>30\text{mg/g}$), proteinüri ($>150\text{ mg/g}$) varlığının belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Ranco ve ark. 2020 de yapmış oldukları çalışmada COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda akut böbrek hasarı oluşumunun yaş grupları ile ilişkisi olduğunu belirtmektedir. (Ronco vd., 2020). Biz de çalışmamızda yaş arttıkça akut böbrek hasarı oluşumunun arttığını gözlemledik. Bu çalışma göstermektedir ki akut böbrek hasarı oluşumunda yaş bir risk faktörüdür.

Naicker ve ark. 2020 de yapmış olduğu çalışmada COVID-19 popülasyonunda böbrek hastalığı sıklığının ihmal edilebilir olduğunu ve COVID-19 hastalarında böbrek hasarı belirteçlerinin sınırlı şekilde gösterildiğini belirtilmiştir (Naicker vd., 2020). Bu çalışmayla böbrek biyobelirteçlerinden TIMP2 ve IGFBP7 odaklanılarak böbrek hasarındaki rolüne dikkat çektik ve korelasyonun olduğunu gözlemledik ve COVID-19 enfeksiyonu ile birlikte artan akut böbrek hasarı TIMP2 ve IGFBP7 artışıyla gözlenebilir. Böbrek hasarı biyobelirteçleri arasında ek olarak TIMP2 ve IGFBP7 düzeylerinin de gözlemlenmesinin gerekli olduğunu öne sürmekteyiz.

Xu-wei Hong ve ark. COVID-19 seyri sırasında serum kreatinin ve BUN değerlerinin paralel olarak arttığını ortaya koymuş, ayrıca çalışmanın örneklem büyüklüğü ve

gözlemsel değerlendirmesi sınırlı olduğundan dolayı kanıtların yetersiz olduğunu belirtmektedir. (Hong et al., 2020) Proteinürisi ve albüminürisi gelişmiş hastalarda BUN değerleri COVID-19 pozitif hastalarda negatiflere göre düşük Serum Kreatinin değerinin yüksek olduğunu 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 araştırmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Yıldırım, Ç.'nin çalışmasında Sistatin C seviyesinin COVID hastalarındaki akut böbrek hasarının erken döneminde arttığını belirtilmiştir. Benzer şekilde COVID-19 patogenezinde rol oynayan hiperkoagülopati ile ilişkili D-dimer yüksekliklerinin de akut böbrek hasar ile ilişkisini tanımlamıştır. (YILDIRIM, 2020). Bizde 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 olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca BUN değeri henüz yükselmemesine rağmen TIMP-2 ve IGFBP7 değerlerinin artışının sistatinle paralel olarak erken dönemde arttığını ortaya koyduk.

Husein-Syed ve ark. $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ düzeylerinin, ölüm, diyaliz veya septik şoklu hastalarda şiddetli ilerlemenin olması gibi olumsuz sonuçları getireceğini öngörmektedir (Husain-Syed vd., 2020). Biz COVID-19 enfeksiyonun sebep olduğu ve akut böbrek hasarı ile paralel olarak $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ seviyelerinin arttığını savunmaktayız, bu sonuçlar da Husein-Syed ve ark çalışmasını destekler niteliktedir.

El-Din Mahmoud Lotfy Omar ve ark. ile kardiyotorasik ve klinik patoloji bölümüyle ortak yapmış oldukları operasyon sonrası, akut böbrek hasarı gelişen grupların idrarında TIMP-2 ve Sistatin C miktarlarında artma gözlemlenmiştir. Ayrıca operasyon sonrası 48. ve 72. saatlerde Cr ve BUN, miktarlarında anlamlı olarak yükseldiği gözlemlenmiştir ve glomerular filtrasyon hızında anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. (El-Din Mahmoud Lotfy Omar vd., 2022.). Bu veriler ile paralel olarak bizde kendi çalışmamızda akut böbrek hasarı gruplarımızda TIMP-2 ve Sistatin C miktarlarında artış gözlemledik, Albuminüri ve proteinüri bakımından kreatinin miktarlarında artış, BUN miktarında azalma gözlemledik. Fakat belirtmek isteriz ki çalışmaların içleme ve dışlama kriterleri birbirleriyle 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 akut böbrek hasarı bakımından değerlendirilmiştir.

Omar ve ark. yapmış oldukları çalışmada SARS-CoV-2'nin patogenezi mekanizmasının anlaşılır olabilmesi için ELISA yöntemi ile TIMP2 ve IGFBP7 parametrelerine odaklanmıştır ayrıca bu çalışmayla sitokin profilini incelemek amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda Akut böbrek hasarına sahip olan hastalarda D dimer miktarlarının arttığı ve ayrıca TIMP2 ve IGFBP7'nin glomerular filtrasyon hızıyla pozitif yönde bir korelasyonun olduğu bildirmiştir (El-Din Mahmoud Lotfy Omar vd.,2021). Bizde bu çalışma ile paralel olarak, enfeksiyonla birlikte böbrek hasarı ile birlikte albuminüri gelişen hastalarda D dimer miktarının da artış gözlemledik ve bizim çalışmamızı destekler nitelikte olduğunu gördük.

Casas-Aparicio ve ark. yapmış olduğu prognostik, SARS-CoV-2 ve ciddi pnömönisi olan hastalardan yapmış olduğu çalışmada, akut böbrek hasarı bulunanlar için TIMP2 ve IGFBP7 parametrelerinin mükemmel derecede belirleyici olduğunu bildirmişlerdir.(Casas-Aparicio & Escamilla-Illescas, 2021) Bizde bulgularımızda hem TIMP2 ve IGFBP7 arasında korelasyon olduğunu hem de enfeksiyonu olan akut böbrek hasarlı hastaların TIMP2 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 veTIMP2*IGFBP7 kombinasyonunun miktarında arttığını bildirmektedir. (Casas vd., 2021). Bizim çalışmamızda BUN değerlerinde azalma kreatinin miktarında artma gözlemlenmiştir. 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 vd., 2021). Bizim

Çalışmamızda da gösteriyor ki COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmış bireylerde yaş arttıkça böbrek hasarının da gelişmesi artmıştır.

Hasta grubunda yaş değışkeni kontrol altındayken TIMP-2 ile spot idrar protein/kreatin ($r=0,178$ $p=0,045$) ölçümleri arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki vardı (Tablo 11).(YALICI, 2021)

E. Fatih Cihan'ın ratlarla yapmış olduğu çalışmada sepsise bağlı böbreklerde gelişen histopatolojik hasarın, idrardan ölçümünü yaptıkları hücre siklus arrest biyobelirteçleri arasındaki korelasyonu incelendiklerinde; IGFBP-7 ve TIMP-2 arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulmuştur (CİHAN, 2020). Bizde kendi alışmamızda IGFBP-7 ve TIMP-2 arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğunu gözlemledik ve çalışmayı destekler nitelikte bulduk.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 86 hastanın COVID-19 enfeksiyonuyla bağlı TIMP2 ve IGFBP7 biyobelirteçleri ve laboratuvar ölçümlerindeki değişimleri incelenmiştir.

Araştırma bulgularının incelenmesinden ortaya çıkan sonuçlar şunlardır:

- Araştırmaya katılan hastaların %48,8'i COVID-19 pozitifdir. %39,5'inin albuminürisi, %46,5'inin proteinürisi bulunmaktadır.
- Araştırmaya katılan hastaların 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, TIMP2 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, TIMP2 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 hastaların IGFBP7 değerinin TIMP2 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 IGFBP-7 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 IGFBP-7 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.
- Hastaların COVID-19 pozitif ve COVID-19 negatif olarak iki gruba ayırarak yaptığımız istatistiksel analizde ise pozitif hastalarda BUN değeri negatif hastalara göre düşük çıkmıştır

