



# COVID-19 Hastalarında MMP-9, TIMP-1 Serum Düzeylerinin ve MMP-9/TIMP-1 Oranının Değerlendirilmesi

Nazlın Aktuğ Demir<sup>1</sup>, Sema Yılmaz Kırık<sup>1</sup>, Şua Sümer<sup>1</sup>, Onur Ural<sup>1</sup>, Hatice Esranur Kıratlı<sup>1</sup>, Hüsamettin Vatansev<sup>2</sup>, Esra Paydaş Hayatsal<sup>2</sup>, Uğur Arslan<sup>3</sup>, Hakan Cebeci<sup>4</sup>, Lütfi Saltuk Demir<sup>5</sup>

- 1- Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
- 2- Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD
- 3- Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD
- 4- Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD
- 5- Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

# GİRİŞ

- Matriks metalloproteinazlar (MMP), extrasellüler matrix (ESM) bileşenlerini yıkıma uğratan  $Zn^{++}$  ve  $Ca^{++}$  bağımlı endopeptidaz ailesidir.
- Türlerine göre çok çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenir. (endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, damar düz kas hücreleri, T lenfositler, trombositler, kondrositler, nötrofiller gibi)
- MMP'ler aşırı proteaz etkisine bağlı doku hasarı oluşturabilir.
- Aktiviteleri için çinko iyonuna, inhibisyonları için doku inhibitör metalloproteinaza (TIMP) ihtiyaç duyarlar.
- MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge hücre matriks bütünlüğünün düzenlenmesinde temel role sahiptir.

- Denge bozulduğu zaman parankim yıkımına bağlı respiratuar distres sendromu (RDS) başta olmak üzere birçok patoloji ortaya çıkabilir.
- MMP-9, erken alveolar rejenerasyonda ve subepitelyal bazal membranın hasarlanmasında etkilidir.
- TIMP-1, MMP-9'a özgü doku inhibitörüdür.
- Akciğerdeki MMP/TIMP oranı ESM'nin sentezini ve bozulmasını düzenler.
- Bu alışmada; COVID-19 tanısı olan hastalarda MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve bu moleküllerin oranının akciğer tutulumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

# MATERYAL METOD

- Çalışmamız, Eylül-Kasım 2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde COVID-19 tanısı ile takip ve tedavi edilen **192 hasta ve 45 sağlıklı kontrol** grubu üzerinde yapıldı.
- Selçuk Üniversitesi BAP Alt Yapı Projesi desteği ile etik kurul ve Sağlık Bakanlığı onayı alındı.
- On sekiz yaş ve üzerinde olan, gebe olmayan ve COVID-19 tutulumu dışında başka bir akciğer hastalığı olmayan hastalar dahil edildi.
- **Grup 1:** Toraks BT tutulumu olmayan hastalar
- **Grup 2:** Toraks BT tutulumu olan hastalar
  - **2.A. Hafif düzeyde tutulum:** Toraks BT tutulumu (%33 ve altında)
  - **2.B. Orta düzeyde tutulum:** Toraks BT tutulumu (%34-66 arasında)
  - **2.C. Ağır düzeyde tutulum:** Toraks BT tutulumu (%67 ve üzerinde)

- Laboratuvar tetkiklerine, SARS-CoV-2 RT-PCR sonuçlarına ve toraks BT'lerine hastanemiz veri tabanından ulaşıldı.  
(hemogram, CRP, D-dimer, ferritin, LDH, INR, fibrinojen, ALT, AST, troponin, CK, PCT)
- Serum örnekleri -80 °C'de saklandı.
- Serum MMP-9 (Elabscience marka Catalog No. PKSH033431, USA) ve TIMP-1 (Elabscience marka Catalog No: E-EL-H0184, USA) düzeyleri Sandwich ELISA yöntemi ile çalışıldı.
- Verilerin;
  - normallik analizi Kolmogoro Wilk testi ile
  - ikili grup analizleri Mann Whitney U testi,
  - 3 ve üzeri grup analizleri ise Kruskal Wallis testi post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile hesaplandı. (p<0,05)

# BULGULAR

- 192 hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubu (237 kişi)
- Hastaların yaş ortalaması 44 (18-92)
- Kontrol grubunun yaş ortalaması 38 (29-57)
- Hastaların % 47,4'ü (91) kadın, % 52,6'sı (101) erkek,
- Kontrol grubunun % 46,7'si (21) kadın, % 53,3'ü (24) ise erkek

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun MMP-9 ve TIMP-1 değerleri

	<b>Hasta (n=192)</b>	<b>Kontrol (n=45)</b>	<b>p değeri</b>
<b>MMP-9</b>	550,7(20,7-6511,9)	242,8(60,3-1602,4)	<b>0,001</b>
<b>TIMP-1</b>	98,1(7,3-480,4)	56,6(30,8-103,1)	<b>0,001</b>

- Çalışmamızda hastaların MMP-9 ve TIMP-1 değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

- Hastaların yaşları ilerledikçe akciğerdeki tutulum düzeyinin daha fazla olduğu tespit edildi.

**Tablo 2.** Akciğer tutulumuna göre hastaların demografik özellikleri

	<b>Hafif düzeyde tutulum (n:110)</b>	<b>Orta düzeyde tutulum (n:16)</b>	<b>Ağır düzeyde tutulum (n:17)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	44,0(18-92)	58,0(35-74)	61(40-80)	<b>0,001</b>
<b>Kadın</b>	55(%50)	7(%%43,8)	4(%23,5)	0,111
<b>Erkek</b>	55(%50)	9(%56,3)	13(%76,5)	

**Tablo 3.** Akciğer tutulumuna göre hastaların MMP-9, TIMP-1 değerleri

	<b>Hafif düzeyde tutulum (n:110)</b>	<b>Orta düzeyde tutulum (n:16)</b>	<b>Ağır düzeyde tutulum (n:17)</b>	<b>p değeri</b>
<b>MMP-9</b>	430,8(20,7-5685,6)	513,3(37,6-1907,8)	661,9(85,9-6511,9)	0,215
<b>TIMP-1</b>	97,9(7,9-387,9)	102,7(66,7-377,5)	109,3(7,3-480,4)	0,374

- MMP-9, TIMP-1 molekülleri toraks BT tutulumu olanlarda, toraks BT tutulumu olmayanlardan yüksek tespit edildi.
- Akciğer tutulum düzeyine göre karşılaştırma yapıldığında tutulum düzeyi arttıkça bu moleküllerin değerlerinin yükseldiği gözlemlendi. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi



- **Tablo 4.** Akciğer tutulumuna göre hastaların MMP-9/TIMP-1 oranı

	<b>Hafif düzeyde tutulum (n:110)</b>	<b>Orta düzeyde tutulum (n:16)</b>	<b>Ağır düzeyde tutulum (n:17)</b>	<b>p değeri</b>
<b>MMP-9/TIMP-1</b>	6,0(0,1-77,1)	5(0,4-22,1)	4,6(0,6-235,4)	0,401

- MMP-9/TIMP-1 oranı toraks BT tutulumu olmayan grupta, tutulum olan gruba göre daha yüksek tespit edildi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,363$ ).
- Akciğer tutulum düzeyine göre karşılaştırma yapıldığında MMP-9/TIMP-1 oranının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı gözlemlendi.

**Tablo 5.** Toraks BT tutulum seviyesine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>Hafif Tutulum</b> <b>(n=111)</b>	<b>Orta Tutulum</b> <b>(n=16)</b>	<b>Ağır Tutulum</b> <b>(n=17)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Lökosit sayısı</b>	6,1(2,4-22,0)	5,7(3,6-505)	6,2(2,7-21,7)	0,855
<b>Lenfosit sayısı</b>	1,4(0,2-5,8)	0,9(0,5-3,7)	0,7(0,2-2,6)	<b>0,001</b>
<b><u>Trombosit</u></b> <b>sayısı</b>	213(87-581)	186 (109-395)	143(74-549)	0,078
<b>LDH</b>	221,5(123,0-2433,0)	342(229-486)	412(221-645)	<b>0,001</b>
<b><u>Troponin</u></b>	2,4(2,3-977,0)	5,1(2,3-9722,0)	8,7(2,3-48,0)	<b>0,001</b>
<b>PCT</b>	0,05(0,05-10,0)	0,11(0,05-0,30)	0,73(0,05-2,8)	<b>0,001</b>
<b><u>Ferritin</u></b>	67 (3,4-1274,0)	312,1(7,0-1544,0)	425(21,0-1500,0)	<b>0,001</b>
<b><u>D-dimer</u></b>	298,5(98,0-4330,0)	734,0(184,0-5600,0)	964,0(238,0-24100,0)	<b>0,001</b>
<b>CRP</b>	6,9(1,0-425,0)	44,5(4,2-112,0)	60,0(4,4-329,0)	<b>0,001</b>

**Tablo 6.** MMP-9, TIMP-1'in laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

		<b>WBC</b>	<b>Lenfo sit</b>	<b>LDH</b>	<b>Trop onin</b>	<b>PCT</b>	<b>Ferritin</b>	<b>D-dimer</b>	<b>CRP</b>
<b>MMP-9</b>	<b>r</b>	0,441	-0,088	0,189	0,144	0,178	0,141	0,140	0,278
	<b>p</b>	<b>0,001</b>	0,225	<b>0,010</b>	<b>0,046</b>	<b>0,013</b>	0,051	0,053	<b>0,001</b>
<b>TIMP-1</b>	<b>r</b>	-0,050	-0,054	0,087	0,086	0,055	0,223	0,084	0,175
	<b>p</b>	0,490	0,458	0,237	0,235	0,448	<b>0,002</b>	0,249	<b>0,015</b>

- MMP-9'un lökosit sayısı ile orta düzeyde; LDH, troponin, PCT ve CRP ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği izlendi.
- TIMP-1'in ise ferritin ve CRP ile pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon gösterdiği tespit edildi.

# TARTIŞMA

- Çalışmamız COVID-19 hastalığı ile MMP-9/TIMP-1 moleküllerinin ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.
- Bu çalışmada hastaların;
  - MMP-9 değeri kontrol grubundan yüksek saptandı.
  - TIMP-1 değeri ise hem hastalarda kontrol grubundan yüksek saptandı hem de akciğer tutulumu arttıkça seviyesinin yükseldiği gözlemlendi.
  - MMP-9/TIMP-1 oranı akciğer tutulumu olanlarda daha düşük saptandı.
- Bu durum;
  - COVID-19 pnömonisinde artmış fibroz ve akciğer inflamasyonunun varlığı
  - TIMP-1'in MMP-9'un spesifik doku inhibitörü olması ve
  - Hastalığın akciğerde oluşturduğu tahribatın artması ile ilişkilendirildi.
- Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte MMP-9 aktivitesini veya nötrofil aktivasyonunu hedefleyen tedavi yöntemleri COVID-19 akciğer tutulumunu öngörmede önemli olabilir.

