



KORONAVİRÜS-19 TANISI ALMIŞ HASTALARDA VEGF-A VE SVEGF-1 DÜZEYLERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgi BALTACI

Cumhuriyet Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet BAKIR

SİVAS 2023



SUNUM PLANI

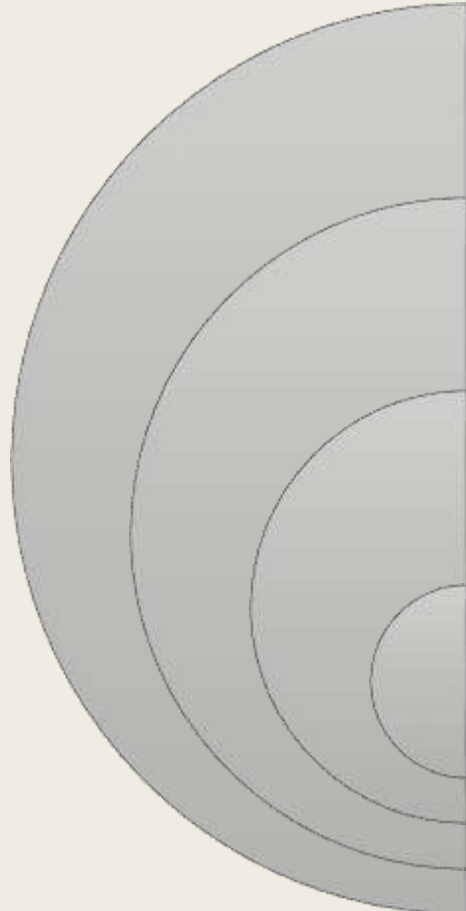
- 1) Giriş ve Amaç
- 2) Genel Bilgiler
- 3) Gereç ve Yöntem
- 4) Bulgular
- 5) Tartışma
- 6) Sonuç

GİRİŞ ve AMAÇ

- Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), Aralık 2019 başlarında Çin'in Wuhan şehrinde artan pnömoni olgularının bildirilmesi
- SARS CoV (Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü)'e benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış
- DSÖ 30 Ocak 2020'de salgını Uluslararası Acil Durum olarak ilan etmiştir.
- Ülkemizde ise ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde saptanmıştır.

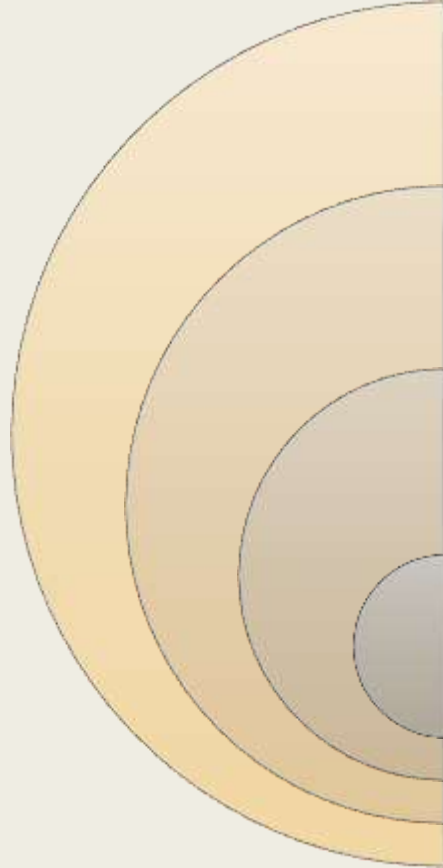
- Morbidite ve mortalitesi genellikle viral pnömoniye bağlı akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS)'ndan kaynaklanan COVID-19, asemptomatik, hafif bir üst solunum yolu infeksiyonu, ciddi pnömoni, çoklu organ yetmezliği, tromboembolik komplikasyonlar

- Hastalık durumuna göre klinik sınıflandırma; hafif, orta, şiddetli ve kritik hastalık olarak yapılmaktadır.



Hafif hastalıkta semptomlar ılımlıdır ve görüntülemelerde bulgu saptanmaz.
Orta seyirli hastalarda ateş, öksürük, nefes darlığı gibi solunum yolu semptomları ve görüntülemelerde pnömoni gözlenebilir.
Şiddetli olgular, öksürük ve nefes darlığı, solunum sayısı 24-30/dk, oda havasında SpO ₂ < %94, oksijen desteği gerektiren hastalardır.
Kritik hastalar ise solunum sayısı >30/dk, oda havasında SpO ₂ < %90 ve mekanik ventilasyon ya da ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı olan, sepsis kliniğinde, organ yetmezliği gelişmiş hastalardır

PATOGENEZ



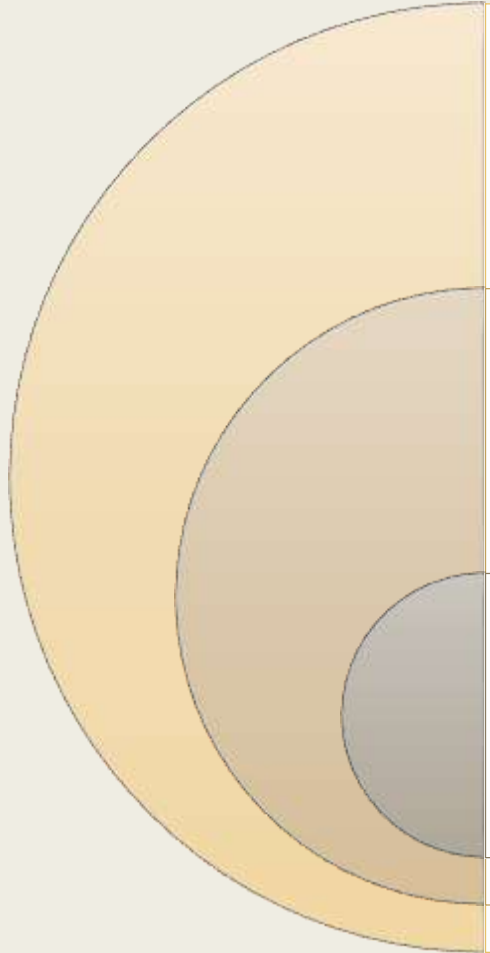
COVID-19 patogenezi net olmamakla birlikte en önemli mortalite nedeni sitokin fırtınası ile pulmoner inflamasyon ve yaygın akciğer hasarı olduğu bildirilmektedir.

COVID-19 hastalık seyrinde izlenen ARDS patogenezinde VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromunda anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir.

Hipoksi ve şiddetli inflamasyon, önemli ölçüde VEGF seviyelerini artırır. Vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF), vasküler biyolojinin güçlü modülatörleridir.

VEGF ailesi VEGF-A, -B, -C, -D, -E ve plasenta büyüme faktöründen (PlGF) oluşur. En iyi bilinen ve araştırılan üye VEGF-A'dır.

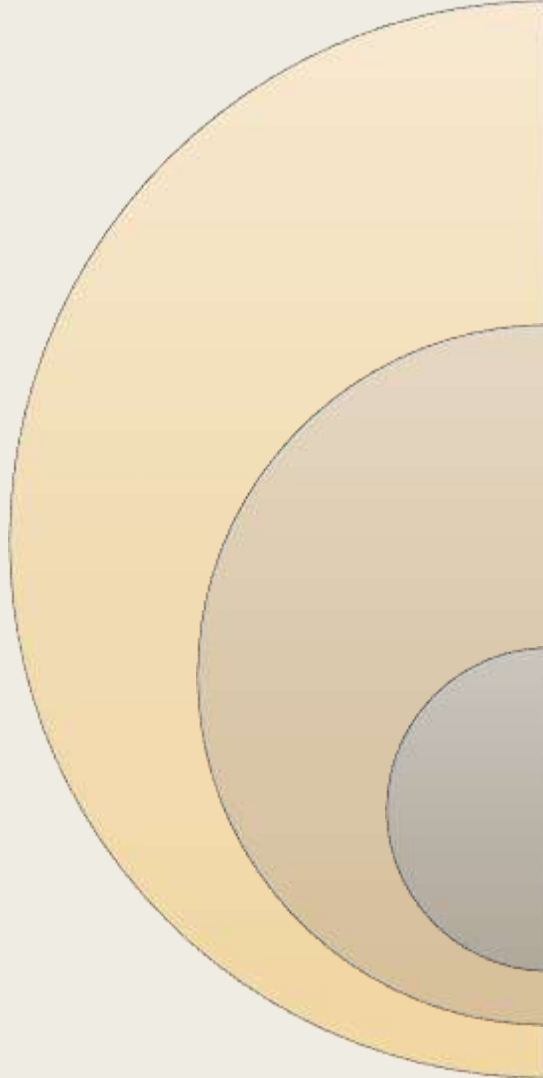
PATOGENEZ



VEGF, akut akciğer hasarında (ALI) ve akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) önemli bir faktör olarak kabul edilir.

ARDS, hipoksi ve şiddetli inflamasyon durumunda akciğer dokusunda VEGF ve sVEGFR1 (çözünür vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1) düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, hipoksi ve şiddetli inflamasyon, VEGF düzeylerini artırdığını, VEGF konsantrasyonlarının hem YBÜ hem de YBÜ dışında takip edilen COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

PATOGENEZ



- Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), akut akciğer hasarı sırasında vasküler geçirgenliği azaltmak için VEGF-A'yı antagonize eder.
- SARS CoV-2, ACE2'yi down regüle eder
- SARS-CoV-2, ACE2'nin VEGF-A antagonize edici etkisini azaltarak vasküler geçirgenliği artırır ve endotelial hasarı ağırlaştır.
- Hipoksi, ACE2 ekspresyonu artırır ve VEGF-A'yı indükler.

VEGF'ün ve sFlt-1 (sVEGFR1)'nin COVID-19 patogenezi katkısında bulunabileceği ve dolaşımdaki seviyelerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda COVID-19 tanısı almış hastalarda VEGF-A ve reseptörü sVEGF-1'in serum düzeylerinin prognostik önemini araştırılması amaçlanmıştır.

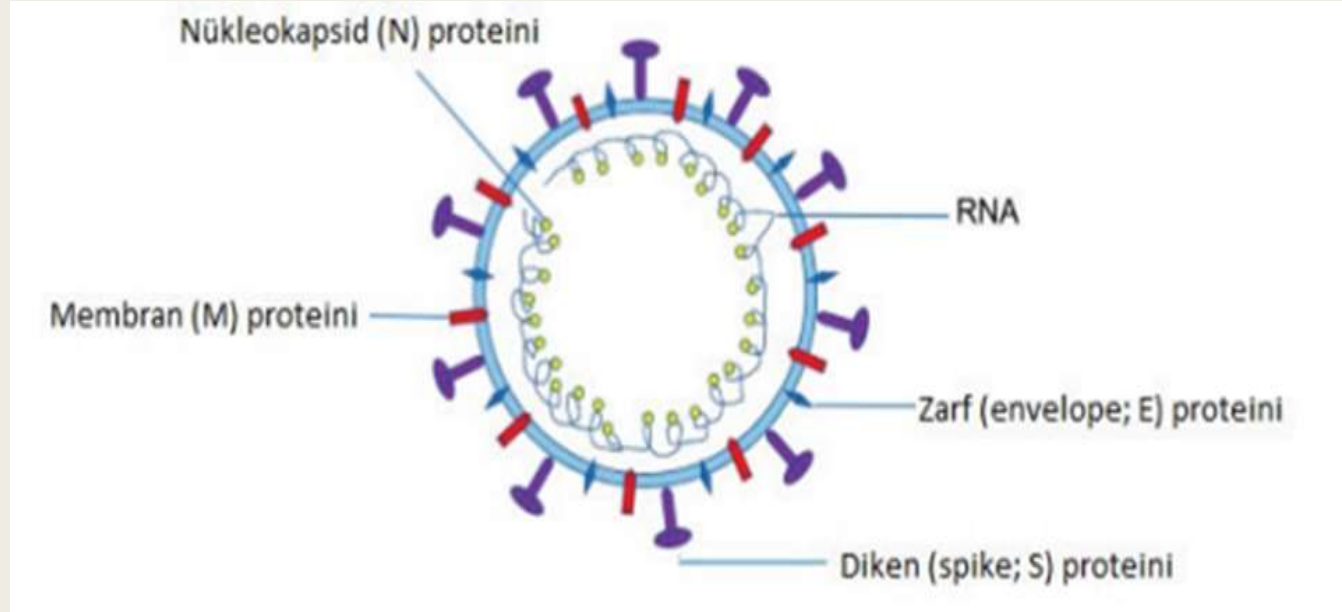
GENEL BİLGİLER

KORONAVİRÜSLER

- Koronavirüsler, Nidovirales sınıfından, pozitif polariteli, tek zincirli, zarflı RNA virüsleridir. Sferik şekillidir, boyutu 80-120 nm çapları arasında değişmektedir.
- Coronaviridae ailesi genotipik ve serolojik olarak Alfakoronavirus (α -CoV), Betakoronavirüs (β -CoV), Gammakoronavirüs (γ -CoV) ve Deltakoronavirüs (δ -CoV) olmak üzere dört cinse ayrılır.

GENEL BİLGİLER

- Koronavirüs dört ana yapısal proteinden oluşur: nükleokapsid protein (N), transmembran protein (M), zarf proteini (E), spike protein (S).



GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

- 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde ortaya çıkan ve etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiş ve hastalarda ateş, nefes darlığı, akciğer görüntülemelerinde bilateral infiltrasyonlar izlenmiştir.
- Ölüm vakaları ise genellikle ileri yaş, kronik hastalıkları (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalıkları, diyabet ve immüsupresif durumlar) olan kişilerde görülmüştür.
- Yapılan genom dizileme ve filogenetik analizi ile virüsün SARS (severe acute respiratory syndrome) virüsü ile aynı genus olan beta koronavirüs grubuna dahil olduğu görülmüştür.
- Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından virüsün neden olduğu tabloya COVID-19 (Coronavirus Disease-19) adı verilmiştir. COVID-19, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ



Ülkemizde ise 10 Ocak 2020 tarihinde, T. C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilim Kurulu oluşturulmuştur, ilk vaka 11 Mart 2020'de bildirilmiştir.

Nükleotid sekanslama ile SARS-CoV-2'nin; MERS CoV ile %51, SARS CoV ile %79 oranında benzerliği saptanmıştır.

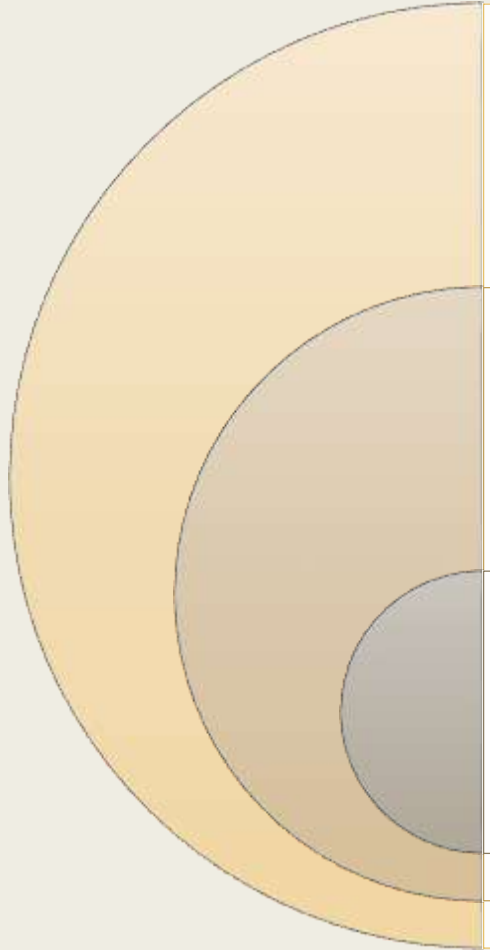
Genom sekanslama verilerine göre; yarasaların SARS-CoV-2'nin rezervuarı olduğu ön görülmüş ancak ara konak henüz saptanamamıştır.

Hastalık insandan insana, doğrudan temas ve enfekte konağın yaydığı aerosollerin solunması ile bulaşmaktadır.

COVID-19 virüsü, maruziyet sonrası 2-14 günlük bir inkübasyon periyodu olup, semptomlar genellikle maruziyetten 4-5 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Ortanca inkübasyon süresi 4.8 gündür.

GENEL BİLGİLER

PATOFİZYOLOJİ



Virüsün konakçı hücredeki yaşam döngüsü beş adımdan oluşmaktadır: Bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salınım.

SARS CoV-2, ACE-2 reseptörüne bağlanan yapısal S proteini yoluyla nazal ve bronşiyal epitel hücreleri ve pnömositler gibi hücreleri hedef alır.

Endotel hücrelerinde de ACE2 reseptörü mevcuttur. ACE2'nin virüs girişi sırasında hücre içerisine alınması ve parçalanması renin-anjiyotensin sistemini (RAS) etkileyerek, anjiyotensin-2 artışı meydana gelir ve endotel hücrelerinin enfekte olması ile endotelitiz gelişir, apoptozis ve RAS dengesindeki bozulma; iskemi, ödem, hiperkoagülabilitate gibi birçok duruma neden olur.

GENEL BİLGİLER

PATOFİZYOLOJİ



Patogeneizde, plazmada yüksek düzeyde inflamatuvar sitokinler (interlökinler (IL-1, IL-6, IL8, IL-12)), tümör nekroz faktörü (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) ve kemokinlerin bulunduğu sitokin fırtınası yer alır.

Sitokin üretimine toll like reseptör (TLR) etkileşimi ve hasarlı hücrelerden salınan moleküller aracılık eder.

SARS-CoV-2, T lenfositleri enfekte edip öldürdüğünde, hastalarda derin lenfopeni gelişebilir ve viral inflamatuvar yanıt ile lenfosit apoptozu ortaya çıkar ve lenfopeni derinleşebilir.

Sitokin salınım sendromu; ARDS, solunum yetmezliği ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Sitokin fırtınası oluşumundaki en kritik molekül IL-6'dır.

Dolaşımdaki VEGF, sVEGFR-1'e bağlanınca inaktive olur ve fonksiyonunu gerçekleştirmez. Hipoksik koşullarda VEGFR-1 geni uyarılır, ligandların VEGFR-1'e bağlanması durumunda, endotel hücre proliferasyonu, migrasyon, hematopoetik kök hücre mobilizasyonu ve monosit kemotaksisi gerçekleşir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

- Çalışmamız tek merkezli, prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.
- Kasım 2020-2021 tarihleri arasında Sivas Numune Hastanesi'nde solunum örneklerinde COVID-19 PCR pozitif olan, 18 yaş ve üzeri, pandemi poliklinikleri, COVID-19 yatan hasta servisi ve COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar çalışmaya alınmıştır.
- Çalışma protokolü Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.10.2020 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: 2020-10/02).
- Çalışma için Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformun 'nda 29.09.2020 tarihinde (Form adı: SEVGİ BALTACI-2020-09-29T09_46_07) izin alınmıştır (EK-1).
- Bu proje Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) koordinasyon birimince desteklenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Protokolü

- Sivas Numune Hastanesi'nde, COVID-19 PCR pozitifliği ile tanı almış hastalardan, COVID-19 tanılı hastaların takip edildiği yataklı servisler, pandemi poliklinikleri ve COVID-19 tanılı hastaların takip edildiği yoğun bakım hastaları, hastalık progresyonuna göre hafif/orta ve ağır hasta şeklinde gruplandırılmış ve hafif 32,orta ve ağır gruptan 30'ar hasta çalışmaya alınmıştır.
- Hastaların demografik verileri, başvuru şikayetleri, komorbid hastalıkları, yatış zamanları, WBC, nötrofil, lenfosit, trombosit, kreatinin, D-Dimer, ferritin, CRP, fibrinojen, PT, APTT, LDH, AST, ALT ve akciğer radyolojik görüntülemeleri de dahil olmak üzere laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Akciğer tutulumu <%50 olan hafif/orta pnömoni ve \geq %50 tutulum ise ağır pnömonik tutulum olarak değerlendirilmiştir.
- Hafif hasta grubunda akciğer görüntülemesi direkt grafi ile orta ve ağır hasta grubunda ise tomografi ile yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dahil Edilme Kriterleri

- COVID-19 PCR pozitif olgular
- 18 yaşından büyük olan hastalar
- Kan sonuçları ve radyolojik görüntülere eksizsiz ulaşılan hastalar
- VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyini yükseltebilecek kronik hastalığı (örneğin: malignite, menstrüasyon dönemi, gebelik, psöriazis gibi) olmayan hastalar

Dışlama Kriterleri

- Eksik verisi bulunan hastalar
- COVID-19 ön tanısı ile takip edilen ancak PCR negatif hastalar
 - VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyini yükseltebilecek kronik hastalığı olan hastalar

GEREÇ ve YÖNTEM

İstatistiksel Analiz

- Çalışma boyunca elde edilen ve çalışma formuna kaydedilen tüm verilerin analizi IBM SPSS 23.0 (IBM®Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı.
- Elde edilen veriler hafif, orta ve ağır hasta grubu olarak gruplandırıldı.
- Araştırmada p anlamlılık değeri 0,05 olarak alınmıştır.
- Sonuçlar %95 güven aralığında sunulmuştur. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

- Kasım 2020-2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile hastaneye ayaktan başvuran ve hastanede yatan toplam 92 hasta (hafif 32, orta 30, ağır 30 hasta), 29 kontrol olmak üzere 121 katılımcı çalışmaya alındı. Çalışmaya COVID-19 PCR pozitifliği ile kesin tanı alan hastalar dahil edildi.

BULGULAR

Değişkenler		Frekans	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	69	57
	Erkek	52	43
Yaş Grubu	18-64 yaş arası	78	64,5
	65-73 yaş arası	20	16,5
	74-84 yaş arası	18	14,9
	85 yaş ve üzeri	5	4,1
Kororbid hastalık	Yok	64	52,9
	Var	57	47,1
Akciğer Tutulum	Yok	49	40,5
	Hafif tutulum	23	19
	Orta tutulum	21	17,4
	Ağır tutulum	28	23,1
Hasta Grupları	Kontrol grubu	29	24
	Hafif hasta grubu	32	26,4
	Orta hasta grubu	30	24,8
	Ağır hasta grubu	30	24,8

Tablo 1:Hastaların cinsiyet, komorbidite ve akciğer tutulumlarının dağılımı

Değişkenler	Ortalama	Medyan	SS	Min.	Max.
Yaş	53,4	56,0	19,1	18,0	89,0
VEGFA (pg/ml)	223,9	121,0	196,2	20,0	610,0
sVEGF1 (ng/ml)	14,0	12,0	8,9	1,5	31,0
WBC (10 ⁹ /L)	8,8	7,4	5,4	1,9	31,4
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1,4	1,0	1,2	0,1	9,2
Lökosit (10 ⁹ /L)	6,9	5,0	5,3	0,8	30,0
Trombosit (10 ⁹ /L)	223,9	221,5	85,0	31,9	581,0
Hemoglobin (g/dL)	13,4	13,7	2,0	8,5	17,6
Sedim (mm/h)	41,5	40,0	25,6	2,0	92,0
CRP (mg/L)	49,8	24,1	54,0	0,2	227,0
Fibrinojen (mg/dL)	496,9	484,5	165,5	200,0	977,0
Ferritin (ug/L)	336,3	285,5	258,2	7,0	1059,0
D-dimer (ng/mL)	1383,5	467,0	2456,7	1,0	16178,0
PT (sec)	14,8	14,4	2,1	12,0	28,1
APTT (sec)	30,2	30,2	5,1	1,1	46,7
INR	1,2	1,0	1,8	0,9	18,0
ALT (U/L)	36,1	25,5	34,4	2,0	260,0
AST (U/L)	43,4	28,0	69,1	10,0	659,0

Tablo 2: Hastalar ilk başvurduğunda elde edilen laboratuvar değerleri

BULGULAR

Hasta Grupları		N	Sıra Ort.	χ^2	P
Yaş	Kontrol grubu	29	31,67	6,7	
	Hafif hasta grubu	32	38,81		
	Orta hasta grubu	30	81,73		
	Ağır hasta grubu	30	92,28		
VEGF-A	Kontrol grubu	29	77,57	19,5	
	Hafif hasta grubu	32	70,05		
	Orta hasta grubu	30	40,12		
	Ağır hasta grubu	30	56,22		
s VEGF-1	Kontrol grubu	29	78,48	2,5	
	Hafif hasta grubu	32	68,64		
	Orta hasta grubu	30	36,58		
	Ağır hasta grubu	30	60,37		

Tablo 3: Hafif, orta ve ağır hasta gruplarında VEGF-A ve sVEGF1 s karşılaştırılması

Yaş Grubu		N	Sıra Ort.	χ^2	P
VEGFA	18-64 yaş arası	78	67,21	7,375	0,061*
	65-73 yaş arası	20	53,23		
	74-84 yaş arası	18	45,39		
	85 yaş ve üzeri	5	51,40		
sVEGF1	18-64 yaş arası	78	66,51	8,030	0,045**
	65-73 yaş arası	20	56,33		
	74-84 yaş arası	18	41,28		
	85 yaş ve üzeri	5	64,80		

Tablo 4: Yaş Grubu ile VEGFA ve sVEGF1 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4'ye göre hastaların yaş grupları ile VEGFA ($p < 0,10$) ve sVEGF1 ($p < 0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, 18-64 yaş arası olan hastaların VEGF-A ve sVEGF-1 değerlerinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir.

BULGULAR

	Kontrol Grubu					Hafif Şiddetli Hasta Grubu					P	Orta Şiddetli Hasta Grubu					P	Ağır Hasta Grubu					P
	Ort.	SS	Med.	Min.	Max.	Ort.	SS	Med.	Min.	Max.		Ort.	SS	Med.	Min.	Max.		Ort.	SS	Med.	Min.	Max.	
VEGF-A	329,2	232,7	278,0	70,0	610,0	282,9	206,8	191,0	48,0	610,0	0,259	124,5	131,6	78,5	21,0	610,0	0,000*	158,7	120,2	109,0	20,0	521,0	0,022*
sVEGF1	19,0	9,9	20,0	3,3	30,3	15,6	8,9	13,4	4,8	31,0	0,186	8,4	6,3	5,9	1,5	31,0	0,000*	12,9	6,9	12,7	2,6	30,1	0,029*
N	29					32						30						30					

Tablo 5: Kontrol grubu ile hafif, orta ve ağır hasta gruplarındaki

s) Hasta grupları ile kontrol grubu VEGF-A ve s VEGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hafif hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken ($p > 0,05$), orta ve ağır hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 5).

BULGULAR

Değişkenler	Ağır Hasta Grubu					Yaş	Cinsiyet										p	
	Kaybedilen Hasta						Ort	Kadın					Erkek					
	Ort.	SS	Med.	Min.	Max.			Ort	Med	SS	Min.	Max.	Ort	Med	SS	Min.		Max.
VEGFA	125,0	52,1	135,0	5	5	2099	1080	1944	200	6100	2425	1755	1989	25	89	0,57		
sVEGF1	11,6	5,6	11											21,0	610,0	0,23		
<p>Hasta kaybı sadece ağır hasta grubunda gözlenmiş ve toplam 6 hasta kaybedilmiştir. Kaybedilen ve yaşayan hastaların VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (sırasıyla p 0,795 ve p 0,736), (Tablo 6).</p>							<p>Hasta grupları VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hafif hasta grubunda VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyleri diğer hasta gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (p <0,05).</p>					<p>Cinsiyet ile VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark tespit edilememiştir (sırayla p=0.231, 0.542) (Tablo 7).</p>						
<p>Tablo 6: Ağır hasta grubu sVEGF-1 düzeylerinin ka</p>							<p>in karşılaştırılması</p>											

Hasta Grupları	Komorbid Hastalık		Frekans	Yüzde	VEGF-A		sVEGF1				
					Sıra ort.	P	Sıra Ort.	P			
Hafif Hasta Grubu	HT	Var	3	%9,4	10,33	0,232	9,33	0,164	Cinsiyet		P
		Hayır	29	%90,6	17,14		17,24		Kadın	Erkek	
	DM	Var	4	%12,5	13,25	0,459	13,63	0,512			38
		Hayır	28	%87,5	19,96		16,91		31	26	
	KOAİ	Var	0	0	-		-		30	19	188
		Hayır	32	100	-		-		yaş ve üzeri	P	
Orta Hasta Grubu	HT	Var	18	%60	15,19	0,816	13,86	0,211			
		Hayır	12	%40	15,96		17,96				
	DM	Var	6	%20	11,17	0,178	12,42	0,337			
		Hayır	24	%80	16,58		16,27				
	KOAİ	Var	5	%16,7	7,60	0,028*	8,80	0,062			
		Hayır	25	%83,3	17,08		16,84				
Ağır Hasta Grubu	HT	Var	19	%63,3	14,50	0,413	14,50	0,413	0	0,000*	
		Hayır	11	%36,7	17,23		17,23		5		
	DM	Var	11	%36,7	18,09	0,220	16,27	0,714	0	0,000*	
		Hayır	19	%63,3	14,00		15,05		0		
	KOAİ	Var	3	%10	9,00	0,178	11,00	0,351	0	0,000*	
		Hayır	27	%90	16,22		16,00		0		
Kaybedilen Hasta	Evet	6	%20	17,5	0,534	15,33	0,959	5			
	Hayır	24	%80	15,00		15,54					

Tablo 12: Hafif, orta ve ağır hastalarda komorbid hastalığa göre VEGF-A ve sVEGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması

BULGULAR

Değişken			WBC	Lenfosit	Lökosit	Trombosit	Hemoglobin	Sedim	CRP	Fibrinojen	Ferritin	D-dimer	PT
Yaş	VEGFA	Korelasyon	-,018	,181	-,079	,127	,204	-,167	-,153	-,144	-,106	-,190	-,094
		P	,865	,084	,453	,228	,051	,112	,146	,171	,314	,069	,370
VEGFA	sVEGF1	N	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92
		Korelasyon	,125	,129	,072	,167	,194	-,133	-,126	-,104	-,039	-,136	,013
sVEGF1		P	,233	,220	,493	,111	,064	,207	,232	,325	,711	,197	,904
		N	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92

Tablo 13: Yaş, VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyleri arasındaki ilişki



Yaş, VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Sonuçlara göre yaş ile VEGF-A ve sVEGF-1 arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilirken, VEGF-1 ile sVEGF-1 arasında pozitif yönlü bir ilişki görülmektedir (Tablo 13).

Tablo 14'e bakıldığında, VEGF-A ve sVEGF-1 değerleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

		APTT	INR	ALT	AST	LDH	D.Bil	T.Bil	Kreatinin	CK	Üre
Yaş	Korelasyon	-,015	-,096	,007	-,093	-,111	-,060	-,021	-,093	-,111	-,201
	P	,746	,255	,636	,360	,828	,393	,585	,234	,764	,932
VEGFA	N	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92
	Korelasyon	,125	,129	,072	,167	,194	-,133	-,126	-,104	-,039	-,136
sVEGF1	P	,233	,220	,493	,111	,064	,207	,232	,325	,711	,197
	N	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92

lerinin korelasyonu

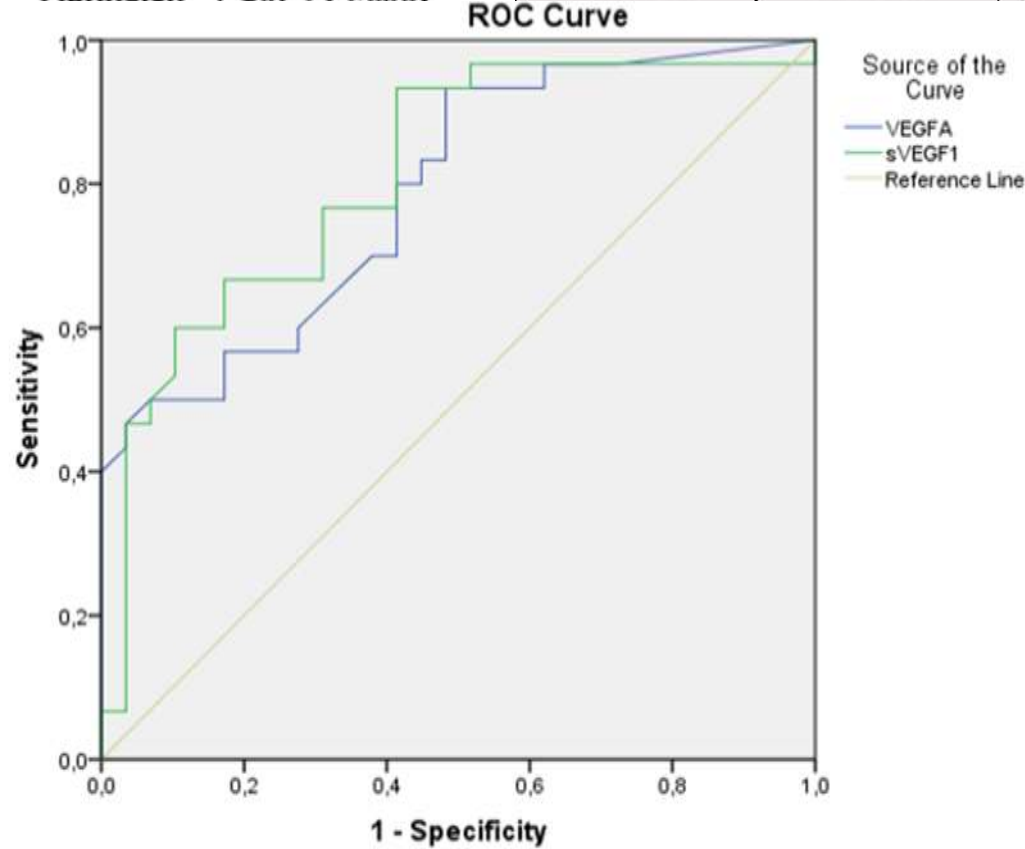
Hasta Grupları ^a	B	Standart hata	Wald	df	Sig(p)	Exp(B)	Exp(B) için %95 Güven Aralığı			
							Alt sınır	Upper Bound		
Orta hasta grubu	Kesme									
	Akciğer Tutulum ^a		B	Standart hata	Wald	df	Sig(p)	Exp(B)	Exp(B) için %95 Güven Aralığı	
Ağır hasta grubu	Hafif tutulum	Kesme noktası	-1,007	1,784	,318	1	,573			
		Ddimer	,000	,001	,001	1	,970	1,000	,998	1,001
		Ferritin	,002	,002	1,036	1	,309	1,002	,998	1,007
		Fibrinojen	,000	,004	,001	1	,978	1,000	,992	1,008
		Lenfosit	,651	,424	2,352	1	,125	1,917	,835	4,402
		CRP	,017	,021	,623	1	,430	1,017	,975	1,061
		VEGFA	,012	,006	3,646	1	,056*	1,012	1,000	1,024
		sVEGE1	-,254	,139	3,358	1	,067*	,775	,591	1,018
	Orta tutulum	Kesme noktası	-,689	2,102	,107	1	,743			
		Ddimer	,001	,001	,988	1	,320	1,001	,999	1,002
		Ferritin	,003	,002	1,664	1	,197	1,003	,998	1,008
		Fibrinojen	,003	,005	,353	1	,553	1,003	,994	1,012
		Lenfosit	-1,153	,718	2,578	1	,108	,316	,077	1,290
		CRP	,026	,022	1,365	1	,243	1,026	,982	1,072
VEGFA		,004	,008	,204	1	,652	1,004	,987	1,020	
sVEGE1		-,155	,172	,813	1	,367	,856	,611	1,200	
Ağır tutulum	Kesme noktası	-6,534	3,634	3,232	1	,072				
	Ddimer	,002	,001	5,745	1	,017**	1,002	1,000	1,004	
	Ferritin	,011	,004	6,989	1	,008**	1,011	1,003	1,019	
	Fibrinojen	-,004	,006	,357	1	,550	,996	,985	1,008	
	Lenfosit	-3,256	1,234	6,960	1	,008**	,039	,003	,433	
	CRP	,055	,026	4,325	1	,038**	1,056	1,003	1,112	
	VEGFA	-,037	,015	5,778	1	,016**	,964	,935	,993	
	sVEGE1	,759	,331	5,270	1	,022**	2,137	1,117	4,086	

Tablo 15: I

a. Referans kategorisi: Yok.

Tablo 16: Akciğer tutulumuna göre regresyon Analizi sonuçları

Değişkenler	D-dimer	Test Sonucu Değişkenleri	Test Sonucu Değişkenleri	Area	Std. Error ^a	P	Asimptotik %95 Güven Aralığı		Cutoff	PPV	NPV	Sen
							Alt sınır	Üst Sınır				
D-dimer	Korelasyon katsayısı	1,0	VEGFA	,789	,058	,000	,676	,903	113,50	62,10	70,00	0,70
	Sig. (2-tailed)											
	N											
Ferritin	Korelasyon katsayısı	1,0	sVEGF1	,812	,057	,000	,700	,924	10,75	69,00	76,70	0,77
	Sig. (2-tailed)											
	N											
Fibrinojen	Korelasyon katsayısı	1,0	VEGFA	,789	,058	,000	,676	,903	113,50	62,10	70,00	0,70
	Sig. (2-tailed)											
	N											



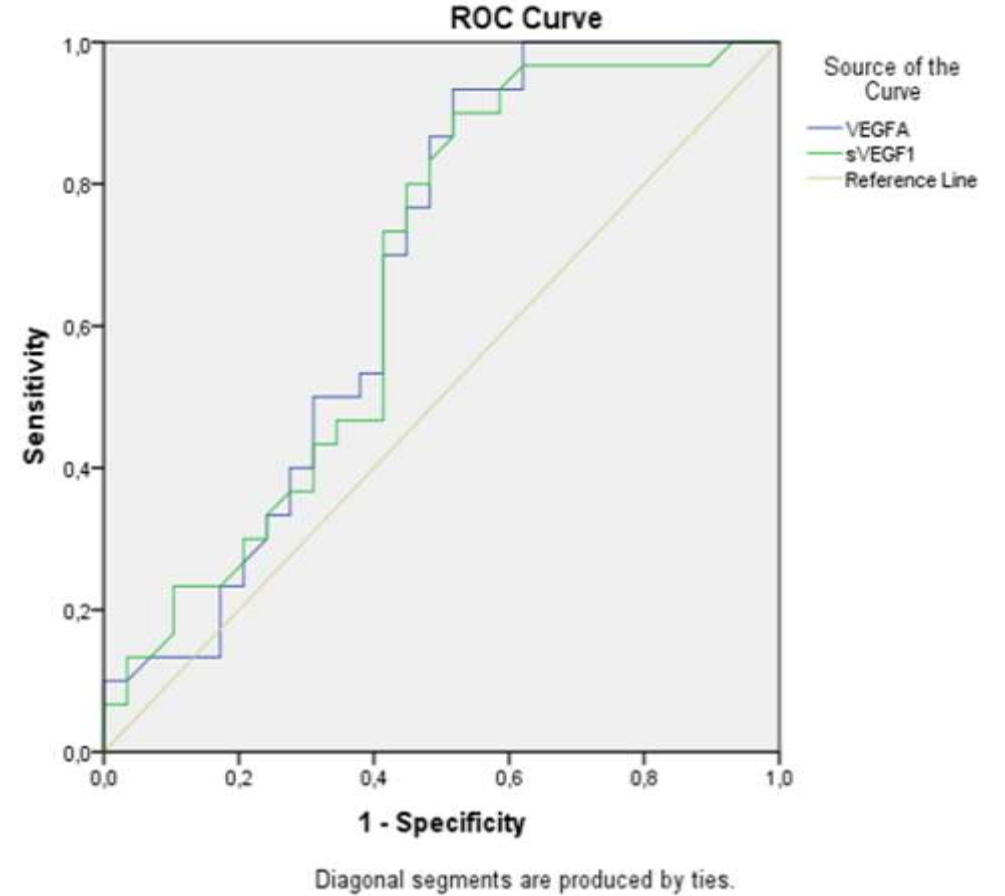
Tablo 18: Kontrol Grubu ve Orta Hasta Grubuna Göre ROC Analizi Sonuçları

,000	,240	,284
92	92	92
1,000	-,161	-,187
	,125	,075
	92	92
	1,000	,842
		,000
		92
		1,000

relasyon analizi sonuçları

Test Sonucu Değişkenleri	Test Sonucu Değişkenleri	Area	Std. Error	p	Asimptotik%95Güven Aralığı		Cutoff	PPV	NPV	Sen	Spec
					Alt sınır	Üst Sınır					
VEGFA	VEGFA	,674	,073	,022	,531	,816	249,00	51,70	86,70	0,87	0,52
<u>sVEGF1</u>	<u>sVEGF1</u>	,666	,073	,029	,523	,808	18,75	55,20	80,00	0,80	0,55

Tablo 19: Kontrol Grubu ve Ağır Hasta Grubuna Göre ROC Analizi Sonuçları



TARTIŞMA

- COVID-19 hastalarında hastalık şiddetini değerlendirilmesi ve yeni tedavi alternatiflerine katkıda bulunmak için çalışmamızda COVID-19 hastaları ve kontrol grubu arasında VEGF-A ve s VEGF-1 seviyelerini değerlendirilmiştir.
- Hasta grupları hafif, orta, ağır hasta olarak gruplandırıldı.
- Yaptığımız çalışmada VEGF-A ve s VEGF-1 seviyesinin hasta gruplarına kıyasla kontrol grubunda daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p < 0.05$), (Tablo 5). Ayrıca hastalığı hafif geçiren grupta orta/ağır gruba kıyasla VEGF-A ve s VEGF-1 değerlerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik (sırayla $p = 0,002^*$; $0,000^*$), (Tablo 5).

TARTIŞMA

- Ravos ve ark. yaptığı COVID-19 ‘da mikrovasküler disfonksiyon çalışmasında VEGF-A hastalık şiddeti ve ARDS gelişimi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Ancak, yükselmiş VEGF-A’nın biyoyararlanımının belirlenmesinin zor olduğu ve sFlt-1 reseptörünün VEGF-A’yı nötröle ettiği belirtilmiştir.
- Kong ve ark. , VEGF-D ve COVID-19 hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Ancak VEGF-D ve SOFA skoru arasında net bir negatif korelasyon olduğu ve bu tutarsızlığın nedeninin, VEGF-D seviyelerinin hastanede kalış süresi boyunca dalgalı seyrettiğinden çalışmanın kesitsel tasarımı ile ilgili olabileceği belirtilmiştir.

TARTIŞMA

- Yapılan çalışmalarda; şiddetli hastalık, pulmoner hipertansiyon, ařırđ TNF- α ekspresyonu, ARDS ve hipoksi gibi durumlarda akciğer dokusunda VEGF'nin azalabileceği görülmektedir.
- Çalışmamız sadece serum örneklerinden yapıldđ
- Düşük VEGF-A ve sVEGF1 serum seviyesinin akciğerdeki düşük seviye ile ilişkili olup olmadığı konusunda yorum yapmak zor
- COVID-19 hastalarında ařırđ TNF- α ekspresyonu, ARDS ve hipoksi gibi nedenlerden dolayı akciğer dokusunda VEGF-A ve sVEGF1'nin düşük seviyelerde salınmış olabilir.

TARTIŞMA

- Akut akciğer hasarının başlangıç evresinde, akciğerdeki VEGF bir azalma ve down regölasyon, endotel geçirgenliğini sınırlamayı amaçlayan koruyucu bir mekanizma
- Çalışmamız COVID 19 hastalarının ilk beş günü içinde elde edilen örneklere yapılmıŐ kesitsel bir çalışma
- Seri olarak alınan örneklere yapılacak çalıŐmaların daha sağlıklı sonuçlar
- Bu nedenle sonuçların dikkatli yorumlanmalı

TARTIŞMA

- İnsanlarda akciğer hasarı ile ilgili gözlemsel çalıŐmaların çoğu, ARDS'nin erken evrelerinde intrapulmoner VEGF seviyelerinde bir azalma olduğunu göstermekte.
- Maitre ve ark.'nın çalışmasında ARDS başlangıcından sonraki 7 gün içinde BAL'da bakılan VEGF düzeylerinin, ARDS'li hastalarda, ARDS olmayanlara göre azaldığı gösterilmiş.

TARTIŞMA

- Markus ve ark. çalışmasında da COVID-19 tanılı ve ARDS olan hastaların BAL'da VEGF-A seviyelerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Lokal pulmoner düzeyde ölçülen, endotel geçirgenliğini yansıttığı düşünülen bazı parametreler sistemik ölçülen VEGF seviyeleri ile örtüşmemektedir.
- Çalışmamızda da VEGF-A düzeyi COVID-19 pulmoner tutulumu ağır olan olgularda hafif ve orta olgulara göre daha düşük düzeyde bulunmuştur (Tablo 7).
- Literatürde serumda VEGF-A ve sVEGF1 düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir

TARTIŞMA

- Birçok alıŐmada ARDS, hipoksi, farklı sitokin salınımlarının akciğer dokusundan VEGF- A ve sVEGF1 salınımını azaltabileceği ifade edilmiştir.
- Çalışmamızda sadece serumdan VEGF-A ve sVEGF1 çalıŐıldıđı için, sonuçların akciğer dokusu ve BAL sonuçlarını yansıtıp yansıtmadığını bilmiyoruz.
- Kesin sonuç elde edebilmek için hem akciğer dokusundan hem de serumdan farklı zaman kesitlerinde elde edilen örneklerden çalışmanın yapılmasının yararlı olacak

TARTIŞMA

- Çalışmamızın bazı kısıtlılıklar;
- Çalışmamız tek merkezli 2. Basamak bir hastane olan Sivas Numune Hastanesi'nde yapılmıştır.
- Hasta sayısının az olması
- Çalışmamız neden-sonuç ilişkisinin değerlendirilebileceği bir çalışma değildir.
- Çalışmamızda VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyleri tüm hastalarda semptomların ilk beş gününde olan kişilerden alınan serumlardan analiz edilmiştir. Bu nedenle bulgularımız enfeksiyon epizotunun başlangıç dönemine ait bulguları içermektedir.

SONUÇ

- Çalışmamızda, tedavisi sınırlı olan ve fatal seyredebilen COVID-19 enfeksiyonunda, daha önce vasküler geçirgenlikte artışa ve ARDS patogeneğinde yer aldığı gösterilen VEGF-A ve sVEGF-1 seviyeleri incelenmiştir.
- Ağır COVID-19 hastalarında, hafif hastalara ve kontrol grubuna kıyasla düşük VEGF-A ve sVEGF-1 düzeyleri görülmüştür.
- COVID-19 patogenetik mekanizmalarında VEGF-A ve sVEGF-1'in etkisinin olduğu yönündeki bulgularımız, tedavi seçeneklerinin oldukça kısıtlı olduğu ve mortalite oranının yüksek olduğu COVID-19 enfeksiyonunun patogeneğinde VEGF'lerin güçlü etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak VEGF-A ve sVEGF-1'in COVID-19 enfeksiyonundaki rolünün aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER