



Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığında Döngü Eşik Değerinin Prognozu Öngörmede Etkisi

The Effect of Cycle Threshold Value on Predicting Prognosis in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Disease

Seyit Ali BÜYÜKTUNA¹([iD](#)), Fatih ÇUBUK²([iD](#)), Mürşit HASBEK²([iD](#)), Sümeyye KARA¹([iD](#)),
Ayşenur ÇÖMEZ BAYSAL¹([iD](#)), Cihad BAYSAL¹([iD](#)), Ertuğrul KESKİN¹([iD](#)), Serkan BOLAT³([iD](#)),
Nazif ELALDI¹([iD](#)), Mehmet BAKIR¹([iD](#))

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

³ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Makale atfı: Büyüktuna SA, Çubuk F, Hasbek M, Kara S, Çömez Baysal A, Baysal C ve ark. Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığında döngü eşik değerinin prognozu öngörmede etkisi. FLORA 2023;28(4):629-636.

*Bu çalışmanın ilk verileri "9. Uluslararası Katılımlı BUHASDER Kongresi'nde" özet sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZ

Giriş: Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) hastalığı ateş, baş ağrısı, kas ağrıları ve kanama gibi belirtilerle karakterizedir. Şiddetli vakalarda ölüme yol açabilir. Hastalık seyrini tahmin etmek için klinik ve biyokimyasal parametreler, şiddet skorlama sistemleri ve bazı yeni biyobelirteçler kullanılmaktadır. Döngü eşik (Ct: Cycle Threshold) değeri, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testinde hedef genin belirli bir floresans düzeyine ulaşması için gereken döngü sayısını belirtmek için kullanılan bir ölçüdür. Bu çalışmada, PZR testlerinde tespit edilen Ct değerleri ile prognoz ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışma Mayıs 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya KKKA PZR test sonucu pozitif yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastaların başvuru anındaki serum örneklerinde KKKA virüsüne spesifik RNA varlığı RT-PZR yöntemi ile kalitatif olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, Ct değeri ile klinik gidiş ve mortalite arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 62 (%36.9)'si kadın ve 106 (%63.1)'si erkek toplam 168 hasta dahil edilmiştir. Dokuz hastada (%5.4) mortal seyir görülmüştür. "Receiver operating characteristic (ROC)" analizi ile KKKA hastalığında prognoz öngörüsü için kullanılabilecek Ct eşik değeri 19 olarak hesaplanmıştır. Ct değeri ≤ 19 olan 39 hastanın sekizinde (%20.5) ve >19 olan 129 hastanın ise sadece birinde (%0.8) hastalık seyri ölüme sonuçlanmıştır ($p < 0.001$).

Sonuç: Ct değerleri, örnekteki hedef gen varlığı ve miktarı hakkında değerli bilgiler sağlar. Viral yük tayininin kantitatif olarak mümkün olmadığı durumlarda, Ct eşik değeri belirlenmesinin hastalık prognozu öngörüsü için yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi; Ct değeri; Viral yük; Prognoz

ABSTRACT

The Effect of Cycle Threshold Value on Predicting Prognosis in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Disease

Seyit Ali BÜYÜKTUNA¹, Fatih ÇUBUK², Mürşit HASBEK², Sümeyye KARA¹, Ayşenur ÇÖMEZ BAYSAL¹, Cihad BAYSAL¹, Ertuğrul KESKİN¹, Serkan BOLAT³, Nazif ELALDI¹, Mehmet BAKIR¹

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Türkiye

²Department of Medical Microbiology, Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Türkiye

³Department of Medical Biochemistry, Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Türkiye

Introduction: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) disease is characterized by symptoms such as fever, headache, muscle aches, and bleeding. In severe cases, it can lead to death. Clinical and biochemical parameters, severity scoring systems, and some new biomarkers are used to predict the course of the disease. The cycle threshold (Ct) value is a measure used to indicate the number of cycles required for the target gene to reach a certain level of fluorescence in the polymerase chain reaction (PCR) test. This study aimed to evaluate the relationship between Ct values detected in PCR tests and disease prognosis.

Materials and Methods: This study was conducted between May 2021 and September 2021. Adult patients with positive CCHF PCR test results were included in the study. The presence of CCHF virus-specific RNA in the serum samples of the patients at the time of admission was determined qualitatively by the RT-PCR method. The study aimed to assess the relationship between Ct values and clinical outcomes, including mortality.

Results: A total of 168 patients, 62 (36.9%) female, and 106 (63.1%) male, were included in the study. A mortal course was observed in nine patients (5.4%). The Ct threshold value for predicting prognosis in CCHF disease was calculated as 19 using ROC analysis. Among the 39 patients with a Ct value of ≤ 19 , the disease resulted in death in eight (20.5%) cases, while in the group of 129 patients with a Ct value > 19 , only one (0.8%) patient experienced mortality ($p < 0.001$).

Conclusion: Ct values provide valuable information about the presence and amount of target genes in the sample. In cases where quantitative determination of viral load is not possible, the Ct threshold value is considered a guide for predicting disease prognosis.

Key Words: Crimean-Congo hemorrhagic fever; Ct value; Viral load; Prognosis

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) hastalığının etkeni *Nairoviridae* ailesinin *Ortonairovirus* cinsine ait bir virüstür. Bu virüs, insanlara genellikle *Hyalomma* cinsi kenelerin temasıyla veya daha nadiren infekte hayvan ya da insan kanı, dokusu ve sekresyonları ile bulaşabilmektedir^[1]. KKKA hastalığı Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu gibi birçok bölgede endemiktir^[2]. Tokat ili bölgesinde bir grup hastanın ateş ve peteşiyal döküntü şikayeti göstermesi üzerine tanımlandığı 2002 yılından beri ülkemizde bu hastalığın varlığı bilinmektedir^[3].

Hastalığın inkübasyon süresi, kene tutunması sonrası 2-7 gündür. Bazı vakalarda daha uzun inkübasyon süreleri görülebilmektedir^[4]. Hastalık başlangıcında, genellikle ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı-kusma ve ishal gibi spesifik olmayan şikayetler görülmektedir. Daha ağır olgularda cilt-cilt altı, ağız ve burun içi kanamalardan iç organların etkilendiği çok daha ağır kana-

malara ve ölüme kadar ilerleyebilen bir hastalık spektrumu ile karşılaşmaktadır^[4,5].

KKKA hastalığında %20'lere ulaşan mortalite oranları bildirilmektedir^[6]. Hastalık seyri hakkında öngörü sağlanması için klinik ve biyokimyasal parametreler, şiddet skorlama sistemleri ve bazı yeni biyobelirteçler gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır^[6]. Tek başına yüksek viral yük, KKKA hastalığında prognoz ile ilişkilendirilmekte ve yüksek viral yük ile ölüm oranı arasında önemli bir korelasyon olduğu bildirilmektedir^[6]. Yapılan çalışmalarda, özellikle 10^8 kopya/mL ve üzerindeki bir viral yük, mortalitenin önemli bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır^[7,8].

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) tekniğinde tespit edilen döngü eşik [cycle threshold (Ct)] değeri, hedef genin bir eşik seviyesini aşması için gereken amplifikasyon döngülerinin sayısını temsil etmektedir. Ct değerleri, örnekteki viral genom kopya sayısının öngörülmesi için dolaylı bir fırsat sunmaktadır^[9].

PZR testi sonucunda ortaya çıkan Ct değerleri, örnekteki viral yük ile ters orantılıdır. Bir diğer ifadeyle, düşük Ct değerleri yüksek viral yük ve yüksek Ct değerleri düşük viral yük göstergesi olarak kabul edilmektedir^[9,10]. Özellikle, mevcut PZR test kiti ile viral yük tayini yapmanın mümkün olmadığı koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinde Ct değeri ile viral yük ilişkisi ilgi çekici hale gelmiştir. Yapılan çalışmalarda, Ct değerlerinin hastalık şiddeti, prognoz ve mortalite öngörüsü için yol gösterici olabileceği ifade edilmiştir^[10,11].

KKKA tanısı için tercih edilen ve altın standart olarak kabul edilen yöntem, spesifik RT-PZR testi ile viral nükleik asit tayinidir. Sonuçlar kalitatif veya kantitatif olarak verilmektedir. Bu çalışmada kalitatif bir moleküler tanı testi [RealStar CCHFV RT-PZR kiti (Altona, Almanya)] kullanılmış olup PZR testleri sonucunda tespit edilen Ct değerlerinin KKKA hastalığında prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma Mayıs 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yürütülmüştür. Çalışmaya hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan KKKA PZR test sonucu pozitif olan ve KKKA hastalığı tanısı ile takip edilen toplam 168 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar 18 yaşından büyük olup enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji servisine yatışı yapılarak takip edilmiştir.

KKKA hastalığı tanısı için hastaneye başvuru anında hastalardan alınan serum örnekleri üretici firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirilen izolasyon işlemi sonrası moleküler tanı testi olan RealStar CCHFV RT-PZR kiti (Altona, Almanya) kullanılarak, Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazında incelenmiştir. Bu test kiti ile serum örneklerinde KKKA hastalığı etkeni virüse spesifik RNA varlığı RT-PZR yöntemi kullanılarak kalitatif olarak saptanmıştır. Viral yük Ct olarak ifade edilmiştir.

Araştırmanın istatistiksel analizi IBM-SPSS 22.0 (IBM Co., ABD) programı ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler frekans (yüzdeler) olarak verilmiştir. Hastalık seyri ölüm ve iyileşme ile sonuçlanan gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılma-

sında, kategorik veriler için Pearson Ki-kare testi, numerik veriler için ise normallik varsayımına göre bağımsız grup T testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca, PZR testleri sonucunda elde edilen Ct değerleri kaydedilerek "receiver operating characteristic (ROC)" analizi ile yüksek duyarlılık ve özgüllükte hastalık prognozu öngörüsü sağlayacak Ct eşik değeri hesaplanmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya KKKA hastalığı tanısı alan 62 (%36.9)'si kadın ve 106 (%63.1)'si erkek olmak üzere toplam 168 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortanca yaş değeri sırasıyla kadınlarda 57 (çeyrekler arası aralık= 41-68) ve erkeklerde 49 (çeyrekler arası aralık= 31-63) olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.074$).

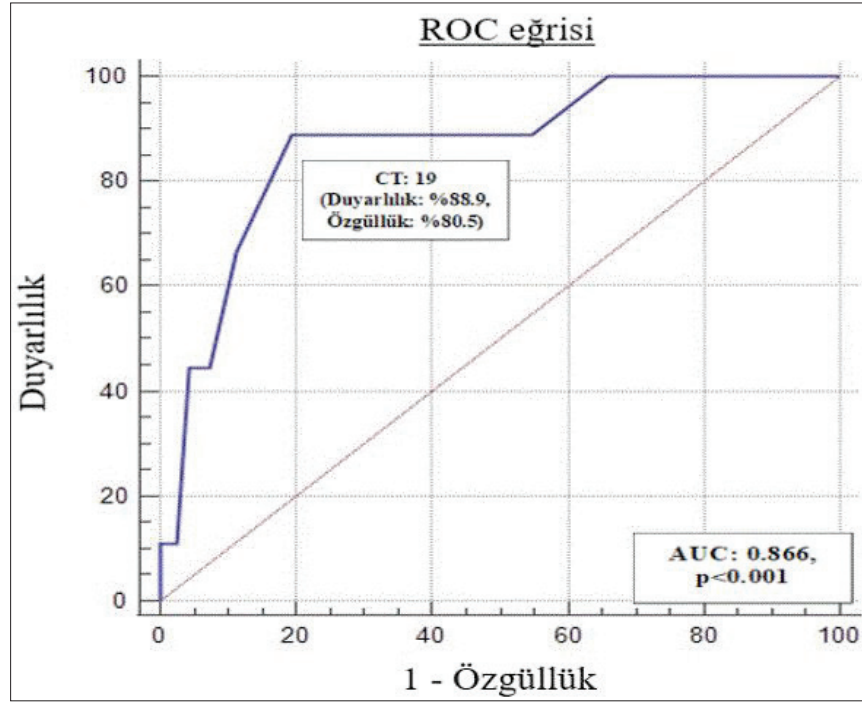
Çalışmamızda takip edilen hastalardan dokuzunda (%5.4) mortal seyir görülmüştür. Bu hastaların dördü (%44.4) kadın ve beşi (%55.6) erkek cinsiyette olup ölümlerle seyreden olgularda cinsiyet açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ($p = 0.439$).

ROC analizi yapılarak, KKKA hastalığında prognoz öngörüsü için kullanılabilir Ct eşik değeri 19 olarak hesaplanmıştır (duyarlılık= %88.9, özgüllük= %80.5, eğri altında kalan alan (AUC) değeri= 0.866, $p < 0.001$) (Şekil 1).

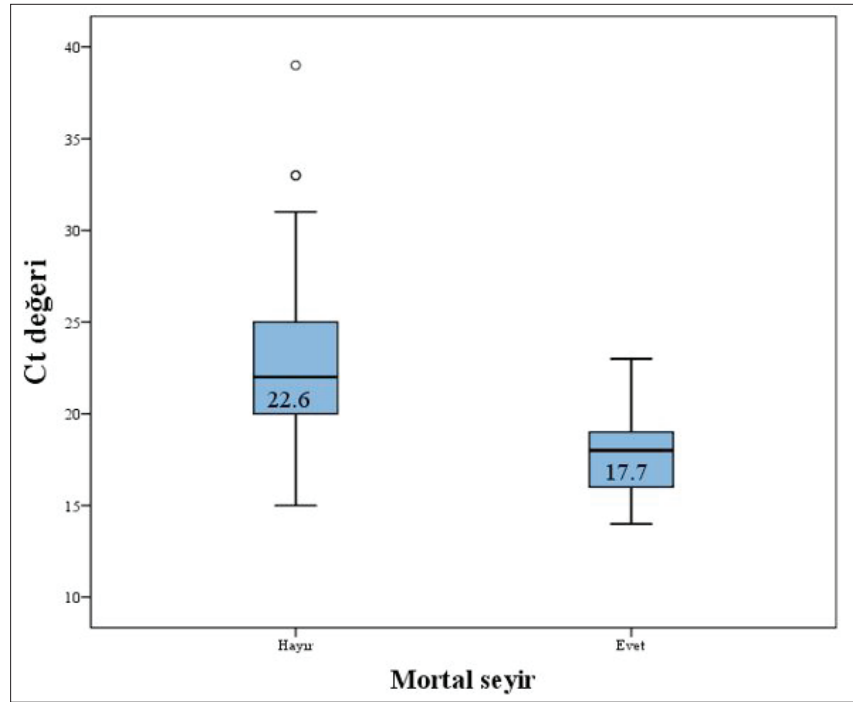
Çalışmamızda PZR testleri sonucunda tespit edilen Ct değeri ≤ 19 olan 39 hastanın sekizinde (%20.5) ve > 19 olan 129 hastanın ise sadece birinde (%0.8) hastalık seyri ölümle sonuçlanmıştır ($p < 0.001$). Çalışmamızda Ct değerinin ≤ 19 olma olasılığı mortal seyirli hasta örneklerinde iyileşenlere kıyasla 33 kat daha yüksek bulunmuştur (OR= 33.0 %95, GA= 4.0-274.0, $p = 0.001$).

Hastalık seyrinin ölümle sonuçlandığı hastalara ait örneklerin KKKA PZR testi ile tespit edilen ortalama Ct değeri 17.7 ± 2.6 (birinci ve üçüncü çeyreklikler= 16-19, aralık= 14-23) olarak hesaplanmıştır. Hastalığın iyileşme ile sonlandığı hastalara ait örneklerin KKKA PZR testi ile tespit edilen ortalama Ct değeri 22.6 ± 4.0 (birinci ve üçüncü çeyreklikler= 20-25, aralık= 15-39) olarak hesaplanmıştır ($p < 0.001$) (Şekil 2).

Hastalık seyri ölümle sonuçlanan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve tıbbi özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. RealStar CCHFV RT-PZR ROC eğrisi analizi.



Şekil 2. Mortal seyir ile Ct değeri arasındaki ilişki.

Tablo 1. Hastalık seyri ölümlü sonuçlanan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve tıbbi özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Gün *	Ct Ý	Plt	WBC	AST	SGS	Komorbidite
1	72	Erkek	2	16.3	18	16.65	691	11	KAH
2	71	Kadın	1	18.2	16	1.89	1919	7	DM, HT
3	62	Erkek	6	18.7	16	3.27	1265	8	HT
4	61	Erkek	2	23.6	38	2.20	49	6	KAH, KOAH, KBH
5	31	Kadın	2	16.1	43	8.09	260	7	-
6	79	Erkek	5	16.8	9	15.02	827	10	KBH
7	76	Kadın	3	18.5	11	11.52	361	11	KAH, KOAH, HT
8	72	Erkek	4	18.9	8	14.17	700	10	Majör depresyon
9	66	Kadın	5	16.4	16	8.44	962	11	-

*: Başvuru anındaki şikayet gün süresi, Ý: Başvuru günü alınan kan örneğinden PZR ile tespit edilen Ct değeri. Plt: Kandaki trombosit sayısı ($10^9/L$) ($\times 1000$), WBC: Kandaki lökosit sayısı ($10^9/L$) ($\times 1000$), AST: Aspartat aminotransferaz (U/L), KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı SGS: Daha önce Bakır ve arkadaşları^[12] tarafından tanımlanan şiddet derecelendirme skoruna göre hastanın puanı; 0-4 puan düşük, 5-8 puan orta ve ≥ 9 puan ise yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir.

Hastalık seyri ölümlü sonuçlanan hastaların hepsinin köylerde yaşadığı, yedisinin hayvancılık ve çiftçilik ile uğraştığı, beşinde bilinen kene teması öyküsü olduğu ve ikisi hariç tümünde altta yatan hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Bu hastaların yedisinde hastane yatışı veya klinik takiplerinde uyku hali, ajitasyon, bilinç değişikliği ve Glasgow koma skalasında ani değişiklik ile karakterize santral sinir sistemi bulguları gelişmiştir. Takiplerde iki hastada gastrointestinal kanama ve dört hastada hemoptizi şikayeti gözlenmiştir.

Mortal seyreden hastaların tamamı yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Hastalar destek tedavisi olarak günlük çalışılan kan parametrelerine göre taze donmuş plazma ve trombosit aferezi almıştır. İki hastanın eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olmuştur. Hastalar sitokin fırtınası açısından takip edilerek, IL-6 düzeyi yüksek olan yedi hastaya steroid tedavisi verilmiştir. Üç hastaya ribavirin tedavisi başlanmıştır.

Mortal seyirli hastalar ve sağ kalanlar arasında cinsiyet ve başvuru günü açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak ölen hastalarda Ct değeri ve trombosit sayıları daha düşükken yaş, INR (international normalized ratio), aktif parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), D-dimer, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) ve hastalık şiddet derecelendirme skorları ise sağ kalan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

TARTIŞMA

KKKA hastalığında, yüksek viral yük tek başına prognoz ile ilişkili önemli bir faktör olarak değerlendirilmekte olup, yüksek viral yük ile ölüm oranı arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir^[6-8]. Diğer yandan, çalışmamızda kullanılan Altona RealStar CCHFV RT-PZR kiti gibi bazı moleküler test yöntemleri ile viral yük tespiti kantitatif olarak yapılmamaktadır.

Özellikle COVID-19 pandemisinde solunum yolu örneklerinde mevcut PZR test kitleri ile viral yük tayini mümkün olmadığı için Ct değerleri kullanılmış ve bu değerler ile viral yük arasındaki ilişki ilgi çekici hale gelmiştir. Kantitatif olmayan moleküler tekniklerde, Ct değeri örnekteki viral yük miktarı öngörüsüne olarak sağlayabilmektedir^[9]. Bu değer, örnekteki viral yük ile ters orantılıdır^[9,10]. Düşük Ct değerleri şiddetli hastalık, kötü prognoz ve artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir^[10,11].

Bakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta yaşı, kanama varlığı, hepatomegali varlığı, organ hasarı varlığı ve biyokimyasal test sonuçları kullanılarak, KKKA hastalığında ölüm olasılığını tahmin etmek için bir şiddet derecelendirme skoru geliştirilmiştir^[12]. Bu skorlama sisteminde hastalar 0 ile 14 arasında puanlanmaktadır. Araştırmacılar tarafından ölüm için 0-4 puan düşük, 5-8 puan orta ve ≥ 9 puan ise yüksek risk olarak tanımlanmıştır^[12].

Tablo 2. Sağ kalan veya mortal seyirli KKKA gruplarının karşılaştırılması

Değişkenler	KKKA Hastalık Seyri		p
	Sağ kalan (n= 159)	Mortal (n= 9)	
Cinsiyet, kadın (n, %)	58 (%36.5)	4 (%44.4)	0.439
Yaş	50 (35-65)	67 (61-72)	0.012
Başvuru günü	3 (2-5)	4 (2-5)	0.994
Ct değeri	22.6 ± 4.0 (20-25)	17.7 ± 2.6 (16-19)	<0.001
Plt (×10 ⁹ /L)	108 (72-143)	16 (10-39)	<0.001
INR	1.10 (1.0-1.24)	1.80 (1.35-2.24)	<0.001
APTT (s)	27 (24-30)	60 (44-76)	<0.001
D-dimer (mg/L FEU)	2.09 (0.95-5.74)	35.2 (13.7-76.0)	<0.001
ALT (U/L)	35 (21-81)	314 (80-571)	0.001
AST (U/L)	61 (31-133)	700 (313-1114)	<0.001
Hastalık şiddeti ^[12]	1 (0-3)	11 (9-12)	<0.001

Kadın cinsiyet sayı ve yüzde, diğer veriler ise ortanca ve çeyreklikler olarak verilmiştir. Hastalık şiddeti; Bakır ve arkadaşları^[12] tarafından tanımlanan şiddet derecelendirme skoruna göre hesaplanmış olup 0-4 puan düşük, 5-8 puan orta ve ≥9 puan yüksek mortalite riski ile ilişkilidir.

Neogi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bu şiddet derecelendirme skorundan yararlanılmıştır^[13]. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Altona RealStar CCHFV RT-PZR kiti kullanılan bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen 18 hastanın 17'sinde (94.4) KKKA PZR test sonucunun pozitif bulunduğu ve PZR negatif bir (%5.6) hastada ise ELISA IgM testinin pozitif saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca, çalışılan PZR testleri sonucunda örneklere ait Ct değerleri 19.86-31.85 aralığında bulunmuştur^[13]. Neogi ve arkadaşlarının bu çalışmasında, mortalite oranı %5.6 (1/18) olarak bildirilmiştir^[13]. Araştırmacılar, çalışmada sadece Ct değeri 22 olarak bulunan 79 yaşındaki bir (%5.6) erkek hastanın tedavinin üçüncü gününde kaybedildiğini ve o vaka dışında tüm hastaların iyileşerek taburcu edildiğini belirtmiştir.

Bizim çalışmamıza toplam 168 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların dokuzunda (%5.4) mortal seyir görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen mortalite oranı, Neogi ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen oran ile benzer görünmektedir^[13].

Yunanistan'da yapılan başka bir çalışmada, 2018 yılında ormanlık alanda köprü yapımında çalışma öyküsü olan ve ateş, şiddetli baş ağrısı, miyalji, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleri olan 40'lı yaşlarda bir erkek hasta olgusu bildirilmiştir^[14]. Ayrıca, bu olguda trombositopeni, lökopeni ve kene teması öyküsü varlığı tespit edildiği belirtil-

miştir. Vakanın altıncı gününde hasta serumundan Altona RealStar CCHFV RT-PZR kiti çalışılan PZR test sonucu pozitif bulunmuş olup Ct değeri 24.22 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar, daha önce açıklanan bir teknikte gerçekleştirdikleri ek bir PZR testi ile hasta örneğindeki viral yükün 10⁷ kopya/mL olarak tespit edildiğini belirtmiştir. Bu olguda, hastanın tedavinin 26. gününde iyileştiği ve taburcu edildiği bildirilmiştir^[14].

Bizim çalışmamızda, gerçekleştirilen ROC analizi ile KKKA hastalığında prognoz öngörüsü için kullanılabilir Ct eşik değeri 19 olarak hesaplanmıştır. Eşik değerinin üstünde bir Ct değerine sahip olmasına rağmen hastalık seyri ölümlü sonuçlanan sadece bir hasta olmuştur (Ct değeri: 23.6) (Tablo 1). Ölümle sonuçlanan bu hastanın 61 yaşında olduğu, kırsal bölgede yaşama, hayvancılık işi ile uğraş, yaklaşık 10 gün önce üzerinden kene çıkarma gibi epidemiyolojik hikayesi olduğu, kliniğe ateş, üşüme, titreme, yaygın kas eklem ağrısı şikayetleri ile başvurduğu, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı ve geçirilmiş tüberküloz hikayesi olduğu, yatışının ikinci günde hemodiyaliz uygulaması sırasında gelişen kardiyak arrest nedeniyle hayatını kaybettiği tıbbi kayıtlarından anlaşılmıştır. Ct değerinin yüksek olmasına rağmen hastanın ölümünde eşlik eden komorbiditelerin rol oynadığı düşünülmüştür.

Neogi ve arkadaşlarının çalışmasında, tüm hasta örnekleri için bizim çalışmamızda belirlediğimiz eşik değerinin üstünde Ct değerleri tespit edilmiş olup bu hastaların sadece birinde (%5.6) mortalite görüldüğü bildirilmiştir^[13]. Benzer şekilde, Yunanistan'dan bildirilen olguda iyileserek taburcu edilen hasta örneğinde de çalışmamızda belirlenen eşik değerinin üstünde bir Ct değeri (24.22) tespit edilmiştir^[14].

Kubar ve arkadaşları KKKA hastalığında hiperimmünglobulin uygulaması sonrası hastaların viral yüklerinin takip edildiği bir çalışma yapmıştır^[15]. Araştırmacılar çalışmalarında PZR testi ile 10^8 kopya/mL ve üzerinde viral yüke sahip hastaları yüksek riskli ve 10^8 kopya/mL'den daha az viral yüke sahip hastaları ise düşük riskli olarak sınıflandırmıştır. Araştırmacılar, yüksek riskli grupta olan 15 hasta örneğinin Ct değerlerinin 16.0-23.0 aralığında ve düşük riskli grupta olan 11 hasta örneğinin Ct değerlerinin ise 23.5-29.5 aralığında olduğunu bildirmiştir^[15]. Kubar ve arkadaşları, yüksek risk grubunda yer alan hastalardan ikisinin (%13.3) tedaviye rağmen hayatını kaybettiğini ifade etmiştir^[15].

Kubar ve arkadaşlarının çalışmasında, hayatını kaybeden iki hastanın hastaneye başvuru sırasında sırasıyla 21.9 Ct değerine, 5.2×10^8 kopya/mL viral yüke, 20.2 Ct değerine ve 2.3×10^9 kopya/mL viral yüke sahip olduğu bildirilmiştir^[16]. Araştırmacılar çalışmalarında bu iki hastanın viral yüklerinin tedavi sırasında artmaya devam ettiğini ve ilk hastanın 72. saatteki Ct değerinin 19.1 ve diğer hastanın ise 48. saatteki Ct değerinin 17.8 tespit edildiğini bildirmiştir^[15].

Çalışmamız, son dönemde pandemi nedeniyle popüler hale gelen Ct değerinin KKKA hastalığında kullanımı için bir perspektif oluşturacak özelliktedir. Ayrıca, çalışmamızda KKKA hastalığında prognoz için öngörü sağlayacak bir Ct eşik değeri belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada hastaneye başvuru anında tespit edilen Ct değerleri irdelenmiştir. Ct değerleri ile semptom süresi ilişkisinin incelenmemiş olması, çalışmamız için kısıtlayıcı bir durum olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

Önemli bir mortalite nedeni olan KKKA hastalığında, özellikle 10^8 kopya/mL ve üzerindeki bir viral yüke sahip hastaların yakından takip

edilmesi gerekmektedir. Moleküler olarak viral yük tayininin kantitatif olarak mümkün olmadığı durumlarda, çalışmamızda yaptığımız gibi Ct eşik değeri belirlenmesinin hastalık prognozu öngörüsü için yol gösterici olacağını düşünüyoruz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (Karar no: 2022-07/22, Tarih: 27.07.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: SAB, AÇB, FÇ

Analiz/Yorum: EK, CB

Veri sağlama: MH, SK, AÇB

Yazım: SAB, FÇ, MH, SK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: SAB, NE, MB

Onaylama: NE, MB

KAYNAKLAR

1. Dai S, Deng F, Wang H, Ning Y. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: Current advances and future prospects of antiviral strategies. *Viruses* 2021;13:1195. <https://doi.org/10.3390/v13071195>
2. Al-Abri SS, Abaidani IA, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: Issues, challenges, and future directions. *Int J Infect Dis* 2017;58:82-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.02.018>
3. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res* 2016;126:21-34. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.12.003>
4. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update [published correction appears in *Med Mal Infect* 2020;50:95-6]. *Med Mal Infect* 2019;49:574-85. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.09.005>
5. Temur AI, Kuhn JH, Pecor DB, Apanaskevich DA, Keshtkar-Jahromi M. Epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Africa-underestimated for Decades. *Am J Trop Med Hyg* 2021;104:1978-90. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1413>
6. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2016;132:233-43. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.06.011>

7. Hasanoglu I, Guner R, Carhan A, Kocak Tufan Z, Yagci-Caglayik D, Guven T, et al. Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load. *J Clin Virol* 2016;75:42-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.12.006>
8. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1086-93. <https://doi.org/10.1128/CVI.00530-09>
9. Bustin SA, Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:365-79. <https://doi.org/10.1042/CS20050086>
10. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19 *Infect Dis Ther* 2020;9:573-86. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00324-3>
11. Rabaan AA, Tirupathi R, Sule AA, Aldali J, Mutair AA, Alhumaid S, et al. Viral dynamics and real-time RT-PCR Ct values correlation with disease severity in COVID-19. *diagnostics (Basel)* 2021;11:1091. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061091>
12. Bakır M, Gözel MG, Köksal I, Aşık Z, Günel Ö, Yılmaz H, et al. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:325-30. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2238-0>
13. Neogi U, Elaldi N, Appelberg S, Ambikan A, Kennedy E, Dowall S, et al. Multi-omics insights into host-viral response and pathogenesis in Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses for novel therapeutic target. *Elife* 2022;11:e76071. <https://doi.org/10.7554/eLife.76071>
14. Papa A, Markatou F, Maltezou HC, Papadopoulou E, Terzi E, Ventouri S, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in a Greek worker returning from Bulgaria, June 2018. *Euro Surveill* 2018;23:1800432. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.35.1800432>
15. Kubar A, Hacımeroglu M, Ozkul A, Bağriacık U, Akinci E, Sener K, et al. Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis* 2011;64:439-43. <https://doi.org/10.7883/yoken.64.439>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sivas-Türkiye
E-posta: alibuyuktuna@gmail.com