

SARS-COV- 2 PCR Döngü Eşik (Ct) Değeri ile Klinik Seyir ve Mortalite İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Association Between Ct Value of SARS-COV-2 PCR with Disease Progression and Mortality

Kübra Demir-Önder¹ , Ayşegül Seremet-Keskin¹ , Aylin Erman-Daloğlu² , Umay Balcı¹ , Ülkü Üser¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye;

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Şiddetli akut solunum yolu sendromu virusunun (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirus hastalığı (COVID-19), asemptomatik infeksiyondan ölüme sonuçlanabilecek şiddetli hastalığa kadar değişen klinik tablolara neden olabilmektedir. Klinik seyrin kötüleşmesine pek çok faktör etki etmektedir. Bu çalışmada, viral yükün göstergesi olabilecek ve SARS-CoV-2 spesifik gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testinde elde edilen döngü eşiği ("cycle threshold, Ct") değerinin klinik gidiş ve mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: RT-PCR testi, 01 Ağustos - 30 Kasım 2020 tarihleri arasında, hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Test sonucu pozitif olan COVID-19 ilişkili semptom ve bulgularla hastaneye yatırılan erişkin 117 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait laboratuvar parametreleri, toraks tomografisi bulguları, yatış süresi, yoğun bakım (YB) ihtiyacı, mekanik ventilatör (MV) ihtiyacı ve mortalite durumları ile tanı anındaki PCR test sonuçlarındaki Ct değerleri kaydedildi. Ardından Ct değeri ile kötü klinik gidiş ve mortalite arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastaların Ct değeri ortalaması 22.37 ± 4.72 (11.07-34.06) olarak saptandı. YB ihtiyacı olan ve olmayan hastalar arasında Ct değeri ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastalar Ct değerlerine göre <20 olanlar (n=37), 20-24 arasında olanlar (n=38) ve >24 olanlar (n=42) şeklinde üç gruba ayrılarak değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, komorbidite, pnömoninin şiddeti, D-dimer, nötrofil/lenfosit (N/L) oranı, C-reaktif protein (CRP), lenfosit sayısı gibi laboratuvar parametrelerinin düzeyi, yatış süresi, YB ihtiyacı, MV ihtiyacı ve mortalite açısından bu üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ct değeri sınırı <23.3 ve ≥ 23.3 olarak iki gruba ayrıldığında da YB ihtiyacı, MV ihtiyacı ve 28 gün olan mortalite oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuçlar: Literatürde, COVID-19 hastalığında tespit edilen Ct değeri ile kötü prognoz ve mortalite ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda düşük Ct değeri ve hastalık progresyonu arasında ilişki saptandığı bildirilmiş olmasına karşın çalışmamızda Ct değeri ile kötü klinik gidişat, hastalık progresyonunu işaret eden laboratuvar parametreleri, yatış süresi, pnömoni şiddeti, YB ihtiyacı, MV ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Anahtar sözcükler: Ct değeri, döngü eşiği, COVID-19, klinik seyrir, mortalite

ABSTRACT

Objective: Multiple factors have been studied in association with disease severity in COVID-19. The cycle threshold (Ct) value of polymerase chain reaction (PCR) can reflect viral load in the specimens. In this study, we aimed to evaluate the effect of the Ct value on clinical course and mortality in COVID-19 patients.

Methods: Adult patients who tested positive for SARS-CoV-2 with PCR test and who were hospitalized with COVID-19-related symptoms between August 1, 2020, and November 30, 2020, were included in the study. In addition, Ct value, demographic and clinical data (length of hospital stay, need for admission to intensive care unit (ICU), need for mechanical ventilation (MV), and mortality) were reviewed retrospectively.

Results: 117 patients were included in the study. The mean Ct value was 22.37 ± 4.72 (11.07-34.06). There was no significant difference in the mean Ct values between the patients who needed ICU admission and those who did not. When the patients were evaluated by dividing them into three groups according to their Ct values, as < 20, between 20-24 and >24; there was no significant difference between these three groups in terms of severity of pneumonia, laboratory parameters (D-dimer, Neutrophil/Lymphocyte ratio, C-reactive protein, lymphocyte count), length of hospital stay, need for ICU admission, need for MV and mortality. When the patients were divided into two groups with Ct values as <23.3 and ≥ 23.3 , no significant difference was found between the groups regarding ICU need, MV need, and 28-day mortality rates.

Conclusion: Most of the studies in the literature about Ct value and its effect on clinical course indicate that lower Ct values are potentially associated with worse outcomes in COVID-19. However, there are also studies reporting that the Ct value does not reflect the severity of the disease. We did not find a correlation between Ct value and laboratory markers, length of hospital stay, the severity of pneumonia, need for ICU admission or MV, and mortality in COVID-19 patients in this presented study.

Keywords: Ct value, cycle threshold, COVID-19, clinical course, mortality

Cite this article as: Demir-Önder K, Seremet-Keskin A, Erman-Daloğlu A, Balcı U, Üser Ü. [Evaluation of association between Ct value of SARS-COV-2 PCR with disease progression and mortality]. Klimik Derg. 2022;35(3). Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Kübra Demir-Önder, E-posta / E-mail: kubra.demironder@gmail.com, **Geliş / Received:** 22 Ocak / January 2022, **Kabul / Accepted:** 28 Nisan / April 2022, **Yayın Tarihi / Published Date:** 22 Ağustos / August 2022, **DOI:** 10.36519/kd.2022.4190

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, Ocak 2020’de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus (2019- nCoV) tanımlanmış ve Şubat 2020’de, hastalığın adı koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) olarak kabul edilmiştir. Virus, şiddetli akut solunum yolu sendromu virüsü (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (1, 2). 2020 yılından itibaren hızla yayılan virus halen tüm dünyayı etkilemeye devam etmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik görünümü asemptomatik enfeksiyondan ölüme sonuçlanabilecek şiddetli hastalığa kadar değişebilmektedir (1).

İlk çalışmalar, olumsuz klinik sonuçları tahmin etmek için konakçı risk faktörlerine odaklanmıştır. Komorbiditeleri olan yaşlı hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (3). Ancak hastalığın seyri ve sonucunu etkileyen başka pek çok faktör olduğundan, komorbiditesi bulunmayan hastalarda da ciddi klinik tablolar görülebilmektedir (4). Daha önceki yıllarda tanımlanmış olan insan koronavirus türlerine bağlı solunum yolu hastalıklarında, yüksek virus yükünün daha kötü bir klinik seyir ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

COVID-19 tanısı için ilk tercih edilen ve altın standart olarak kabul edilen yöntem, SARS-CoV-2 spesifik gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile viral nükleik asit tayinidir. RT-PCR testinde pozitif sonucun tespitini, numunedeki nükleik asidin çoğalmasını floresan sinyalin toplanması ile gösteren sigmoidal bir amplifikasyon eğrisi sağlar. “Cycle threshold” (Ct); floresan sinyalin geçmesi için gereken döngü sayısı eşiği olarak tanımlanır. Ct değeri, yüksek ya da düşük viral yükü ayırt etmemizi sağlayan semikantitatif bir değerdir ve örnek içindeki hedef nükleik asit miktarı ile ters orantılıdır (6). Ct değeri ne kadar düşükse örnekteki viral genetik materyalin miktarı o kadar yüksektir. Klinik pratikte SARS-CoV-2 RT-PCR sonuçları rapor edilirken, Ct’nin eşik değerinin altında veya üstünde oluşuna göre sonuçlar pozitif veya negatif olarak rapor edilebilir. Birlikte Ct değerinin kendisi normalde verilmemektedir. Oysa Ct değeri viral yükü göstermektedir. Viral yükün hastalık şiddeti ve prognozu açısından önemli bir belirteç olabileceği diğer solunum yolu virusları ile ilgili çalışmalarda daha önce bildirilmiştir (7). Bugüne kadar SARS CoV-2 viral yükü ile hastalık progresyonu ve mortalite arasındaki ilişkileri araştırmış olan çalışmaların çoğu; viral yük ile pnömoni derecesi, hipoksemi, ölüm riski, hematolojik, inflamatuvar ve biyokimyasal belirteçler arasında pozitif bir korelasyonu işaret etmektedir. Prognostik tahminler yapmayı sağlayan göstergeler; hastaların klinik seyrini tahmin etmek için kolaylaştırıcı olacaktır (4).

Bu çalışmada, COVID-19 hastalığında RT-PCR Ct değeri ile kötü klinik seyir ve mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

SARS-CoV-2 RT-PCR tanı testi, 01 Ağustos - 30 Kasım 2020 tarihleri arasında hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Test sonucu pozitif olan ve COVID-19 ilişkili semptom ve bulgularla hastaneye yatırılan, varsa aynı gün yoksa 7 gün içinde laboratuvar parametrelerine bakılan ve toraks tomografisi çekilen erişkin 117 hasta çalışmaya alındı. Hastalar yatan hasta servis kayıtlarından geriye doğru taranarak listelendi. PCR testi sonrası 7 gün içinde yapılan ilk laboratuvar tetkikleri “başvuru” tetkiki olarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait tüm veriler hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı; demografik veriler, başvurudaki laboratuvar tetkiki sonuçları, aldığı antiviral, steroid ve destek tedavileri, yatış süresi, yoğun bakım (YB) ihtiyacı, mekanik ventilatör (MV) ihtiyacı ve mortalite oranları ile birlikte hastaların tanı anındaki PCR testlerindeki Ct değerleri kaydedildi.

Nükleik asit ekstrakte edici ve koruyucu bir sıvı içeren vNAT transfer tüpüne (Bioeksen AR-GE Teknolojileri, Türkiye) alınan nazofaringeal örneklerin RT-PCR testleri, BioSpeedy® SARS-CoV-2 RT-PCR kiti (Bioeksen AR-GE Teknolojileri, Türkiye) ile rutin çalışmalar dahilinde gerçekleştirildi. Bu yöntemde üretici firmanın önerileri doğrultusunda, 2.5 µL’lik ekstrakt ile total 10 µL’lik reaksiyon hacmi kullanıldı; SARS-CoV-2’ye spesifik açık okuma bölgesi (“Open Reading Frame, ORF”) 1Ab ve N (nucleocapsid) genleri ile internal kontrol olarak insan RNase P (ribonükleaz P) geni hedeflendi. Amplifikasyon aşaması, Rotor-Gene (Qiagen, Almanya) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Test analizi üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı. Viral yük Cycle Ct olarak ifade edildi ve SARS-CoV-2 gen hedefleri için Ct değerleri ≤33 olan sonuçlar pozitif olarak kabul edildi.

Tedavi başladığı andaki pnömoninin ağırlık derecesi, düşük doz kontrastsız toraks tomografisi bulgularına göre yapıldı. Daha çok alt loblarda olmak üzere tek taraflı veya bilateral, periferik veya fissüre komşu, küçük, kısmen yuvarlak buzlu cam opasiteleri “hafif”; bilateral, multifokal, akciğerin üst loblarına kadar, daha geniş çaplı ancak parankimin %50’sinin altında tutulum olan tomografiler “orta”; bilateral akciğer parankiminin %50’nin üzerinde yaygın tutulum, buzlu cam opasitelerine eşlik eden konsolidasyon veya hava bronkogramı veya “crazy-paving” içeren tomografiler “ağır” pnömoni olarak sınıflandırıldı (8).

Oksijen ihtiyacının miktarına ve süresine bağlı olarak hastalara verilen steroid türü, dozu ve süresi değişkenlik gösterdiği ve farklı dozda başlayıp farklı şemalarla azaltılabildiği için standardizasyon amacıyla hastaların 10 gün süre ile aldığı total steroid dozu kaydedildi.

RT-PCR testi ile tanı sonrası 28 gün içinde mortalite gelişimi için “28 gün kaba mortalite” tanımı kullanıldı.

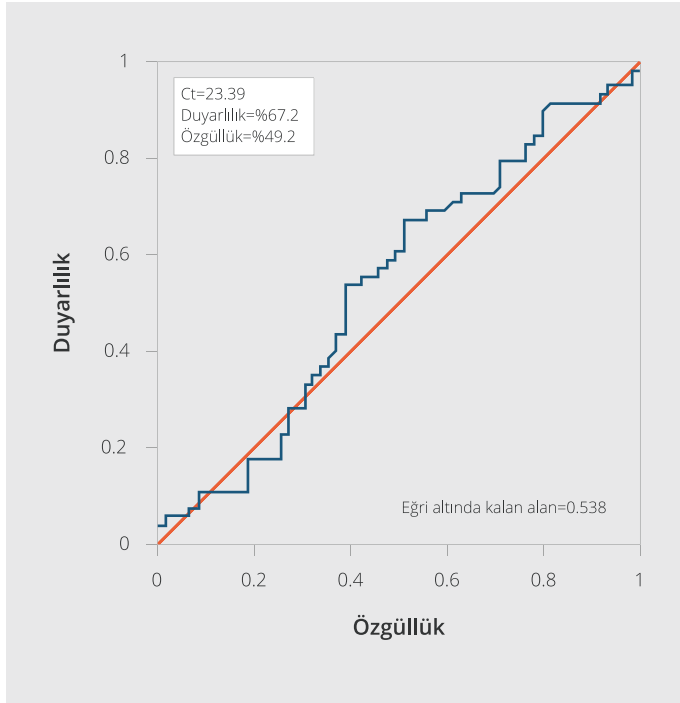
Hastalar, Ct değeri <20, 20-24 arası ve >24 olanlar şeklinde üç gruba ayrıldı. Bu üç grup arasında fark olup olmadığı; yaş, cinsiyet, komorbid hastalık varlığı, pnömoninin şiddeti, kötü prognostik laboratuvar parametrelerinin düzeyi (D-dimer, nötrofil/lenfosit (N/L) oranı, C-reaktif protein (CRP), lenfosit sayısı), servis yatış süresi, YB ihtiyacı, YB yatış süresi, MV ihtiyacı ve mortalite açısından değerlendirildi.

Ayrıca “Receiver Operating Characteristic” (ROC) analizi neticesinde belirlenen Ct değeri <23.3 ve ≥ 23.3 olanlar şeklinde hastalar iki gruba ayrıldı; bu iki grup arasında MV ihtiyacı, YB ihtiyacı ve mortalite oranları açısından fark olup olmadığı araştırıldı.

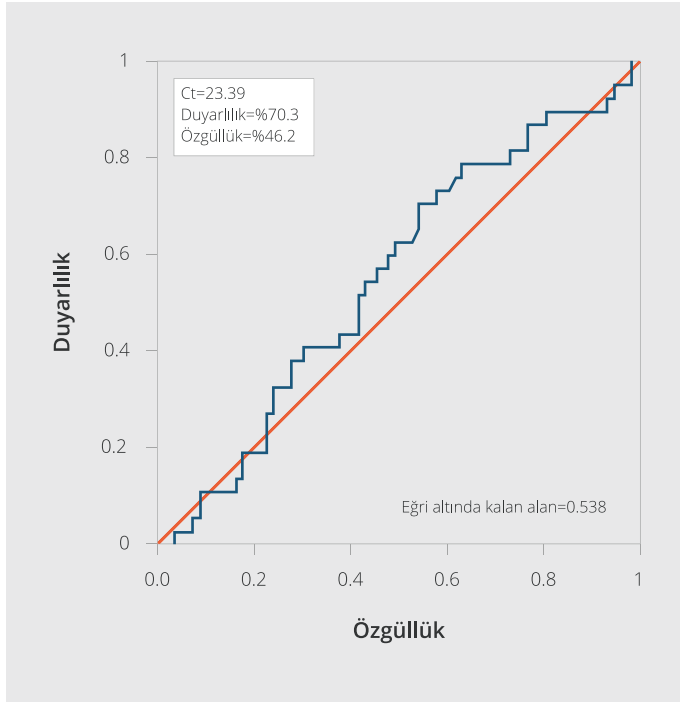
Çalışma için S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 01 Nisan 2021 tarih ve 4/24 karar numarasıyla onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences”) versiyon 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu normalite testleri ile kontrol edildi. Gruplardaki örneklem büyüklüğü 50 ve üstü ise normalite testi olarak Kolmogorov-Smirnov testi baz alındı. Gruplar arasında, sürekli değişkenlerin ortalamalarının istatistiksel analizinde “independent samples” t-testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin istatistiksel analizinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Hastalar Ct değeri; <20, 20-24 ve >24 olanlar şeklinde üç gruba ayrıldı; yaş, cinsiyet, komorbid hastalık varlığı, pnömoninin şiddeti, kötü prognostik laboratuvar parametrelerinin (D-dimer, N/L oranı, CRP, lenfosit sayısı) düzeyi, servis yatış süresi, YB ihtiyacı, YB yatış süresi, MV ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı fark olup



Şekil 1. Ct Değeri ve Yoğun Bakım İhtiyacı İlişkisi



Şekil 2. Ct Değeri ve 28 gün Mortalite İlişkisi

olmadığı kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi, sürekli değişkenler için ANOVA ve Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Ayrıca RT-PCR testi ile elde edilen Ct değerleri kaydedilerek ROC analizi ile optimal duyarlılık ve özgüllük değerlerine göre yoğun bakıma yatış ve mortalite ihtimalinin öngörüsünde kullanılabilecek Ct eşik değeri hesaplandı. Ayrıca ROC analizi ile elde edilen Ct değeri <23.3 ve ≥ 23.3 olanlar şeklinde hastalar iki gruba ayrıldı ve YB ihtiyacı, MV ihtiyacı ve 28 gün mortalite oranları açısından bu iki grup arasında fark olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 117 hastanın 65 (%56)'si erkek, 52 (%44)'si kadındı. Yaş ortalaması 58.36 ± 16.18 (19-91) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 59.26 ± 15.37 (27-91), kadın hastaların yaş ortalaması 57.23 ± 17.21 (19-86) olarak hesaplandı. Erkek ve kadın hasta grubunda yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı ($p=0.502$).

Hastaların 67 (%57)'sinde en az bir komorbid hastalık mevcuttu. Söz konusu hastalıkların sıklık sırası hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) olarak tespit edildi. En sık başvuru semptomları sırası ile öksürük, nefes darlığı ve ateşti. Semptom başlangıcından RT-PCR testi ile tanı konulmasına kadar geçen süre ortalama 4.65 ± 2.60 (1-14) gün olarak saptandı.

Hastaların tamamının antiviral tedavi olarak en az beş gün favipiravir kullandığı görüldü. Yatış günü oda havasında oksijen saturasyonu ortalama 92.10 ± 4.06 (78-99) idi.

Örneklerin tamamı henüz varyant suş geliştirmemiş ilk virüsle enfekte hastalara aitti. Tüm hastaların Ct değeri ortalaması 22.37 ± 4.72 (11.07-34.06) olarak hesaplandı.

Çalışmaya hastaneye yatırılmış olan hastaların alınması nedeniyle pnömoni evresi çoğu hastada ($n=86$, %74) orta-ileri evre olup pnömonisi olmadığı halde yatan az sayıda hastanın ($n=7$, %6) oral alım azlığı, ileri yaş ve genel durum düşkünlüğü gibi nedenlerle yatırıldığı tespit edildi.

Hastaların ilk yatış yerleri değerlendirildiğinde; 112 (%96)'sinin ilk yatış yeri servis olup kalan beş hastanın doğrudan yoğun bakıma yatırıldığı görüldü. Servis takibinde YB ihtiyacı gelişen hastalarla birlikte YB'da yatan hasta sayısı toplam 58 (%50) olarak saptandı. Servis yatış süresi ortalama 6.7 ± 4.4 (1-21) gün, YB yatış süresi ise ortalama 8.21 ± 7.68 (1-28) gün olarak hesaplandı. YB yatışı olan hastalardan dokuz hastanın hem yüksek akışlı oksijen ("High Flow Oxygen, HFO") tedavisi hem de sürekli pozitif hava yolu ("Continuous Positive Airway Pressure, CPAP") cihazı ile solutulması ihtiyacı olduğu tespit edildi. Dokuz hastanın sadece CPAP, 30 hastanın ise HFO ihtiyacı olmuştu. YB'a yatan hastalardan 46 (%79)'sının MV ihtiyacı olduğu görüldü.

Tanı sonrası, 28 gün içinde kaba mortalite oranı %32 ($n=37$) olarak saptandı. Mortalite günü ortalaması 15.65 ± 5.89 (5-27) gün olarak hesaplandı.

Başvuru sırasında yapılan laboratuvar tetkiklerinden özellikle CRP, D-dimer, N/L oranı ve lenfosit sayısı gibi kötü prognostik göstergeler değerlendirildi. D-dimer düzeyi ortalaması 754.2 ± 1288 $\mu\text{g/L}$, CRP düzeyi ortalaması 106.83 ± 82.36 mg/dL , lenfosit sayısı ortalaması $1117.24 \pm 576.69/\text{mm}^3$ ve N/L oranı ortalaması 8.79 ± 9.93 olarak saptandı.

En az beş gün süre ile steroid tedavisi alan hasta sayısı 61 (%52) olup bu hastaların 51 (%84)'inde kullanılan steroid türü metilprednizolon idi. On günlük total metilprednizolon dozu ortalaması 659.80 ± 396.99 mg ; 10 günlük total deksametazon dozu ortalaması 64.6 ± 28.72 mg olarak hesaplandı. Genel demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

YB ihtiyacı olan ve olmayan hastalar demografik veriler ve Ct değerleri açısından karşılaştırıldı. YB ihtiyacı olan hastaların yaş ortalaması (67.53), olmayan hastaların yaş ortalamasına (49.33) göre daha yüksek saptandı; fark istatistiksel olarak $p<0.01$ değeriyle anlamlıydı. YB ihtiyacı olan hastaların 31 (%53.4)'i erkekti. Cinsiyetin yoğun bakıma yatış açısından fark oluşturmadığı görüldü ($p=0.649$). YB ihtiyacı olan hastaların %65.7'sinde komorbid hastalık mevcutken YB ihtiyacı olmayan hastalarda bu oran %34.3'tü; fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Tablo 1. Genel Demografik ve Klinik Özellikler

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	58.36	16.18	19	91
Cinsiyet (Erkek)	%56 (65)			
Sigara Kullanımı	%25.6 (30)			
Komorbid Hastalık Varlığı	%57 (67)			
HT	%34 (40)			
DM	%27 (32)			
KAH	%11 (13)			
Kronik Respiratuvar Hastalık	%9 (11)			
Kronik Böbrek Hastalığı	%7 (8)			
Diğer	%10 (12)			
Başvuru Semptomları				
Öksürük	%67 (78)			
Nefes Darlığı	%57 (67)			
Ateş	%45 (53)			
Myalji	%38 (44)			
Boğaz Ağrısı	%21 (25)			
Baş Ağrısı	%18 (21)			
İshal	%11 (13)			
Tat Koku Kaybı	%8 (9)			
Semptom Başlangıcından Taniya (PCR Pozitifliği) Kadar Geçen Süre (Gün)	4.65	2.6	1	14
Ct Değeri	22.37	4.72	11.07	34.06
Başvuru Tomografisindeki COVID-19 Pnömoni Şiddeti				
Pnömoni Yok	%6 (7)			
Erken Evre	%20 (24)			
Orta-İleri	%74 (86)			
Yatış Günü Oda Havaında Oksijen Satürasyonu (%)	92.1	4.06	78	99
HFO İhtiyacı Olan	%33 (39)			
CBAP İhtiyacı Olan	%15 (18)			
Servis Yatışı	%96 (112)			
Servis Yatış Süresi (Gün) (N=112)	6.7	4.47	1	21
YB İhtiyacı Olan	%49 (57)			
YB Yatış Süresi (Gün)	7.08	9.84	1	46
MV İhtiyacı	%39 (46)			
MV'de Kalış Süresi (Gün) (N=46)	8.22	7.69	1	28
Mortalite				
28 Gün Kaba Mortalite	%32 (37)			
28 Gün Mortalite Varsa Günü (N=37)	15.65	5.89	5	27

(Tablo 1'in devamıdır.)

Başvurudaki Laboratuvar Parametreleri				
D-dimer (µg/L) (n=114)	754.2	1288.05	41	10 248
Lenfosit (sayı/mm ³) (n=116)	1117.24	576.69	200	4500
N/L Oranı (n=116)	8.79	9.93	0.8	73.1
CRP (mg/dL)	106.83	82.36	0.6	379
Steroid Tedavisi				
Steroid (En Az 5 Gün)	%52 (61)			
Steroid Türü (N=61)				
Metilprednizolon	%84 (51)			
Deksametazon	%16 (10)			
10 Günlük Total Metilprednizolon Dozu (Mg) Ortalaması	659.8	396.99	80	1520
10 Günlük Total Deksametazon Dozu (Mg) Ortalaması	64.6	28.72	36	136

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, Ct: Döngü eşiği ("Cycle threshold"), N/L: Nötrofil/Lenfosit, CRP: C-reaktif protein

Tablo 2. YB ve MV İhtiyacı Olan ve Olmayan Hastaların Ortalama Ct Değerleri

	Ortalama Ct Değeri	p
YB İhtiyacı		
Var (n=59)	22.67 (±4.77)	0.482
Yok (n=58)	22.05 (±4.68)	
MV İhtiyacı		
Var (n=12)	20.31 (±4.87)	0.15
Yok (n=46)	22.5 (±4.57)	

Ct: Döngü eşiği ("Cycle threshold"), YB: Yoğun bakım, MV: Mekanik ventilatör

YB ihtiyacı olan ve olmayan hastalar arasında Ct değeri ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.482$). Yoğun bakıma yatan 58 hastadan, MV ihtiyacı olan ve olmayan hastalar arasında, Ct değeri ortalamaları açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0.150$). YBÜ ve MV ihtiyacı olan ve olmayan hastaların ortalama Ct değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalar Ct değerlerine göre; <20 (n=37), 20-24 (n=38) arasında ve >24 (n=42) olarak üç gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalık, pnömoninin şiddeti, kötü prognostik laboratuvar parametrelerinin düzeyi (D-dimer, N/L oranı, CRP, lenfosit sayısı), servis yatış süresi, YB ihtiyacı, YB yatış süresi, MV ihtiyacı ve mortalite açısından bu üç grup arasında fark olup olmadığı değerlendirildi; söz konusu parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ct değeri aralıklarına göre demografik ve klinik özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastalar başvuru pnömoni şiddetine göre; pnömoni bulgusu olmayan ve erken evre pnömonisi olanlar (n=31) ve yaygın-ileri evre pnömonisi olanlar (n=86) olarak iki ayrı grup halinde değerlendirildiğinde ileri evre pnömoni olan hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Bu iki grubun Ct değerleri açısından incelenmesi sonucunda

ileri evre pnömonisi olan hastalarda ortalama Ct değeri 22.17 (±4.65) iken pnömoni bulgusu olmayan ya da erken evre pnömonisi olanlarda ortalama değer 22.90 (±4.93) olarak tespit edildi; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı ($p=0.465$).

ROC analizi ile Ct değerinin yoğun bakıma yatış ihtimalini tahmin etmede "cut-off" değeri, %67.2 duyarlılık ve %49.2 özgüllük ile 23.29 olarak hesaplandı (Şekil 1). ROC analizi ile Ct değerinin 28 gün mortalite ihtimalini tahmin etmede "cut-off" Ct değeri, %70.3 duyarlılık ve %46.2 özgüllük ile 23.29 olarak hesaplandı (Şekil 2). ROC analizine göre, Ct değeri sınırı <23.3 ve ≥ 23.3 olarak iki gruba ayrıldığında da YB ihtiyacı, MV ihtiyacı, 28 gün mortalite oranları açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı (Tablo 4).

İRDELEME

Literatürde, COVID-19 hastalığında viral yük veya viral yükü yansıtan Ct değeri ile kötü prognoz ve mortalite ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Hafif seyirli hastalığa kıyasla agresif seyirli hastalığın daha yüksek viral yük ile ilişkili olduğunu ve yüksek viral yükün olası bir prognoz göstergesi olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (9, 10).

COVID-19'lu 678 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastane içi mortalite ve Ct değeri arasındaki ilişkiyi incelemek üzere hastalar; Ct <25 "yüksek viral yük", Ct 25-30 arasında "orta viral yük" ve Ct >30 "düşük viral yük" olarak üç gruba ayrılmıştır. Söz konusu üç grup arasında hastane içi mortalite oranları sırasıyla %35.0, %17.6 ve %6.2 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak; yüksek viral yük çok değişkenli modellerde bağımsız olarak mortalite ve entübasyon ile ilişkilendirilmiştir (11).

Choudhuri ve arkadaşlarının (12) çalışmasında da başvuru sırasında alınan örneklerdeki düşük Ct değerinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Asai ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada ise Ct değerinin COVID-19 şiddetini yansıtmadığı sonucuna varılmıştır. Sadece 10 olgu içeren bu çalışmada Ct değeri ve hastalık şiddeti ilişkili bulunmasa da mortal sonuçlanan tek olguya ait başvuru örneğinin PCR testinde Ct seviyesinin en düşük olması dikkat çekicidir.

Tablo 3. Ct Değeri Aralıklarına Göre Demografik ve Klinik Özellikler

	<20 (n=37)	20-24 (n=38)	>24 (n=42)	p
Yaş	59.2 ± 18,04	56.39 ± 15,69	59.28 ± 15.06	0.664
Cinsiyet (Kadın)	%35 (13)	%47 (18)	%50 (21)	0.376
Altta Yatan Hastalık	%62 (23)	%50 (19)	%59 (25)	0.53
Başvuru Tomografisinde COVID-19 Pnömoni Şiddeti				
1. Grup: Yok	%11 (4)	%5 (2)	%2 (1)	0.392
2. Grup: Erken Evre	%13 (5)	%26 (10)	%21 (9)	
3. Grup: Yaygın-İleri	%76 (28)	%68 (26)	%76 (32)	
Laboratuvar Tetkikleri				
D-dimer (n=114)	1044.8 ± 1366.5	614.5 ± 1634.5	625.3 ± 694.6	0.01
Lenfosit (n=116)	1089.2 ± 734.8	1100 ± 466.7	1157.1 ± 514.7	0.378
N/L (n=116)	93 ± 7.05	6.8 ± 6.6	10 ± 13.8	0.142
CRP	120.6 ± 95.7	91.9 ± 71.3	108.2 ± 76.1	0.461
YB Yatışı	%51 (19)	%55 (21)	%43 (18)	0.523
YB Yatış Süresi (Gün)	12.63±7.42	14.23±10.7	16.05±10.5	0.659
MV İhtiyacı	%38 (14)	%45 (17)	%36 (15)	0.694
Mortalite (28 Günde)	%38 (14)	%34 (13)	%24 (10)	0.374
28 Gün Mortalite Günü (n=37)	15.42±6.58	16±5.36	15.5±6.13	0.966

Ct: Döngü eşiği ("Cycle threshold"), N/L: Nötrofil/Lenfosit, CRP: C-reaktif protein, YB: Yoğun bakım, MV: Mekanik ventilatör

COVID-19 hastalığında SARS-CoV-2 RT-PCR Ct değeri ile hastalık prognozu ve mortalite arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla tasarlanan çalışmamızda da YB ihtiyacı, MV ihtiyacı, pnömoninin şiddeti ve mortalite ile Ct değerinin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda yoğun bakımda yatış süresi ile Ct değeri arasında da anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı. Benzer şekilde, Asai ve arkadaşlarının (13) ve Argyropoulos ve arkadaşlarının (14) çalışmalarında da viral yük ve başvurudaki Ct değeri ile hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların 67 (%57)'sinde en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbid hastalık HT (%34) ve DM (%27) idi. Ct değeri ve mortalite ilişkisinin incelendiği benzer bir çalışmada da en sık görülen komorbiditeler HT (%64.1) ve DM (%40) olarak bildirilmiştir (12).

Bazı çalışmalar üst solunum yolu örneklerinde viral yükün enfeksiyonun erken evre veya asemptomatik evrede pik yaptığını bildirirken; bazı çalışmalar semptom başlangıcından ortalama iki hafta sonra virus yükünün pik yaptığını bildirmiştir (9, 15-17).

Trunfio ve arkadaşlarının (4) çalışmasında, semptom başlangıcından ilk PCR örneği alınana kadar geçen süre 5 gün olarak verilmiştir. Asai ve arkadaşlarının (13) çalışmasında, semptom başlangıcından itibaren 8 günden fazla süre geçtiği durumlarda Ct değerleri 25-30 aralığında tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, PCR için üst solunum yolu örneği alma zamanı semptom başlangıcından sonra ortalama 4.65±2.60 (1-14) gün ve Ct değeri ortalaması 22.37±4.72 (11.07-34.06) olarak saptandı.

Tablo 4. MV-YB İhtiyacı ve Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması

	Ct <23.3 (n=70)	Ct ≥ 23.3 (n=47)	p
MV İhtiyacı	%43 (30)	%34 (16)	0.339
YB İhtiyacı	%56 (39)	%40 (19)	0.105
28 Gün Mortalite Oranı	%37 (26)	%23 (11)	0.117

Ct: Döngü eşiği ("Cycle threshold"), YB: Yoğun bakım, MV: Mekanik ventilatör

Bazı çalışmalarda, Ct değeri ile hematolojik ve biyokimyasal işaretleyicilerin ("markers") korelasyonu değerlendirildiğinde en az bir işaretleyici ile Ct değerinin korele olduğu gösterilmiştir (6, 17-19). Çalışmamızda ise, CRP, D-dimer, N/L oranı ve lenfosit sayısı gibi kötü prognostik göstergeler ile Ct değeri ilişkisi değerlendirildiğinde; Ct değeri <20 (n=37) olanlar, Ct değeri 20-24 arasında (n=38) olanlar ve Ct değeri >24 (n=42) olanlar arasında söz konusu laboratuvar parametreleri açısından anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda, başvurularındaki pnömoninin şiddetine göre hastalar; "pnömoni bulgusu olmayan veya erken evre pnömonisi olanlar" ile "yaygın-ileri evre pnömonisi olanlar" olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında Ct değerleri açısından anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı. Benzer şekilde Asai ve arkadaşlarının (13) çalışmasında da, pnömonisi olan ve olmayan gruplar arasında Ct değeri ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir. Ancak Zhao ve arkadaşları (20), başlangıç RT PCR Ct

değerinin düşük olmasının, takipte çekilen tomografide pnömoni bulgularında progresyon gelişmesi açısından anlamlı olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda ROC analizi ile Ct değerinin yoğun bakıma yatış ihtimalini tahmin etmede “cut-off” Ct değeri, %67.2 duyarlılık ve %49.2 özgüllük değeri ile 23.29 olarak hesaplandı. Ct değerinin 28 gün mortalite ihtimalini tahmin etmede ise “cut-off” Ct değeri, %70.3 duyarlılık ve %46.2 özgüllük değeri ile 23.29 olarak hesaplandı. Buna göre hastalar Ct değeri sınırı açısından <23.3 ve ≥ 23.3 olarak iki gruba ayrıldığında, YB ihtiyacı, MV ihtiyacı, 28 gün mortalite oranları açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Choudhuri ve arkadaşlarının (12) çalışmasında, Ct değeri “cut-off” noktası 26 (Güven Aralığı (GA): 26-27) alındığında testin duyarlılığı 0.65 (GA: 0.58-0.72) ve özgüllüğü 0.64 (GA: 0.57-0.69), eğri altında kalan alan (“Area Under the ROC Curve, AUC”) 0.68 (GA: 0.63-0.71) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da çalışmamızdaki sonuca benzer şekilde yatan hastalarda mortaliteyi öngörmede bu testin kullanımının sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak; konu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda düşük Ct değeri ve hastalık progresyonu arasında ilişki saptandığı bildirilmiş olmakla birlikte çalışmamızda Ct değeri ile kötü klinik seyir, hastanede yatış süresi, YB ve MV ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmamızın tek merkez verisi olması ve mutasyonlar öncesi ilk virus tipi ile infekte hastalarla yapılması nedeniyle tanı anındaki Ct değeri ile klinik seyir arasında ilişki olup olmadığının net belirlenebilmesi için, birden fazla merkezden daha fazla hasta sayısı içeren ve farklı mutasyon tiplerinin PCR testlerindeki Ct değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olacağı kanısına varıldı.

Hasta Onamı

Araştırma retrospektif olarak ve normal rutin uygulama içindeki tetkik sonuçları kullanılarak yapılmıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01 Nisan 2021 tarih ve 4/24 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – K.D.Ö., Ü.Ü.; Tasarım – K.D.Ö.; Denetleme – K.D.Ö., A.S.K.; Kaynak ve Fon Sağlama – K.D.Ö.; Malzemeler/Hastalar – K.D.Ö., A.S.K., U.B., Ü.Ü.; Veri Toplama ve/veya İşleme – K.D.Ö., A.S.K., A.E.D.; Analiz ve/veya Yorum – K.D.Ö., A.E.D.; Literatür Taraması – U.B., K.D.Ö.; Makale Yazımı – K.D.Ö., A.E.D.; Eleştirel İnceleme – KDÖ, A.E.D., A.S.K., U.B., Ü.Ü.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

- Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance. WHO/2019-nCoV-laboratory-2020.6 [Internet]. Geneva: World Health Organization. (11 Eylül 2021; erişim 22 Ocak 2022). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334254/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu): Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı. (7 Aralık 2020; erişim 22 Ocak 2022). <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>
- Zacharioudakis IM, Zervou FN, Prasad PJ, et al. Association of SARS-CoV-2 genomic load trends with clinical status in COVID-19: A retrospective analysis from an academic hospital center in New York City. PLoS One. 2020;15(11):e0242399. [CrossRef]
- Trunfio M, Venuti F, Alladio F, et al. Diagnostic SARS-CoV-2 cycle threshold value predicts disease severity, survival, and six-month sequelae in COVID-19 symptomatic patients. Viruses. 2021;13(2):281. [CrossRef]
- Chen PE, Yu XX, Liu YP, et al. Virus load and virus shedding of SARS-CoV-2 and their impact on patient outcomes. World J Clin Cases. 2020;8(24):6252-63. [CrossRef]
- Rao SN, Manissero D, Steele VR, et al. A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. Infect Dis Ther. 2020;9(3):573-86. [CrossRef]
- Reina J, Morales C, Busquets M, et al. Usefulness of Ct value in acute respiratory infections caused by respiratory syncytial virus A and B and influenza virus A (H1N1)pdm09, A (H3N2) and B. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2018;36(6):332-5. English, Spanish. [CrossRef]
- Pekçevik Y, Belet Ü. [Patient management in the radiology department, the role of chest imaging during the SARS-CoV-2 pandemic and chest CT findings related to COVID-19 pneumonia]. Tepecik Eğitim Hast Derg. 2020;30(2):195-212. Turkish. [CrossRef]
- Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1443. [CrossRef]
- Yu X, Sun S, Shi Y, Wang H, Zhao R, Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. Crit Care. 2020;24(1):170. [CrossRef]
- Magleby R, Westblade LF, Trzebecki A, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4197-e42. [CrossRef]
- Choudhuri J, Carter J, Nelson R, et al. SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality. PLoS One. 2020;15(12):e0244777. [CrossRef]
- Asai N, Sakanashi D, Ohashi W, et al. Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? J Infect Chemother. 2021;27(1):117-9. [CrossRef]
- Argyropoulos KV, Serrano A, Hu J, et al. Association of initial viral load in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patients with outcome and symptoms. Am J Pathol 2020;190(9):1881-7. [CrossRef]
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 2020;382(12):1177-9. [CrossRef]
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26(5):672-5. [CrossRef]
- Huang JT, Ran RX, Lv ZH, et al. Chronological changes of viral shedding in adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71(16):2158-66. [CrossRef]
- Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19. Viral Immunol. 2021;34(5):330-5. [CrossRef]
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. 2020;63(3):364-74. [CrossRef]
- Zhao W, He L, Tang H, Xie X, Tang L, Liu J. The relationship between chest imaging findings and the viral load of COVID-19. Front Med. 2020;7:558539. [CrossRef]