

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde Kan Üre Azotu ve C-Reaktif Proteinin, Albümine Oranının Mortalite Tahminindeki Rolü

The Role of Blood Urea Nitrogen and C-Reactive Protein and Their Ratios to Albumin in Predicting Mortality in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Ömer KARAŞAHİN(ID), Rukiye İNAN SARIKAYA(ID)

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum
Erzurum Regional Research and Training Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum, Türkiye.

Makale Atfı: Kardeşin Ö ve İnan Sarıkaya R. Kırım-kongo kanamalı ateşinde kan üre azotu ve C-reaktif proteinin, albümine oranının mortalite tahminindeki rolü. Mikrobiyol Bul 2023;57(3):419-431.

ÖZ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), ölümcül olabilen ateşli, kanamalı, akut bir hastalıktır. KKKA virüsü enfekte kişilerin neredeyse sekizde birinde ciddi hastalık gelişmektedir. KKKA hastalığında şiddetli kanama, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok ve çoklu organ yetmezliği nedenleriyle ölüm oranı oldukça yüksektir. Ciddi hastalığın erken aşamada belirlenmesi, etkin tedavi ve takip stratejileri geliştirilmesinde anahtar rol oynayabilmektedir. C-reaktif protein (CRP), kan üre azotu (BUN) ve albümin daha önce enfeksiyon hastalıklarında hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, her merkezde çalışılabilen, kolay ulaşılabilir ve ucuz biyobelirteçlerin ve oranlarının KKKA hastalarında mortalite riskinin öngörüsünde oynadığı rolün belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu retrospektif gözlemsel tek merkezli çalışma, KKKA insidansının en yüksek olduğu Türkiye'nin kuzey doğusunda bir bölge hastanesinde 2022 Mayıs-Ekim ayları arasında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya KKKA hastalığı kesin tanısı koyulan, 18 yaş ve üzerindeki 150 hasta dahil edilmiştir. Uzun süreli hemodiyaliz gereksinimi olan, kronik böbrek hastalığı veya eksik verisi bulunan hastalar araştırmanın dışında tutulmuştur. Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, başlangıç yakınmaları, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Biyobelirteçlerin mortalite tahmin gücünü belirlemek için "receiver operating characteristics (ROC)" analizi uygulanmıştır. Mortalite açısından kategorik ve sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar tek değişkenli lojistik regresyon ile değerlendirilmiştir. Bu testte anlamlı bulunan değişkenler ile mortalite açısından bağımsız risk faktörlerini tespit etmek için çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 49 (18-89) saptanmış ve 93 (%62.0)'ü erkek olarak belirlenmiştir. Hastaların 12 (%8.0)'sinde yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve 11 (%7.3)'ü ölmüştür. Hastane başvurusundaki yakınmalarda karın ağrısı varlığı ($p=0.010$), klinik bulgularda hipotansiyon ($p=0.002$), somnolans ($p<0.001$) ve kanama varlığı ($p<0.001$) ölen hastalarda anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Kan üre azotu ve CRP, mortalite açısından tanı gücü en yüksek iki biyobelirteç olarak bulunmuştur. Kan üre azotu için 19.5 mg/dl kesme değeri ile %100 duyarlılık ve %74.1 özgüllük, CRP için 31.5 mg/L kesme değeri ile %100 duyarlılık ve %81.8 özgüllük gözlenmiştir. Tüm biyobelirteçlerin tek başlarına mortalite öngörü güçleri, CRP/albumin oranı (CAR) ve BUN/albumin oranına (BAR) göre daha düşüktür. CRP/albumin oranı

0.98 kesme noktası ile 0.942 (%95 güven aralığı= 0.901-0.984) mortalite tanı gücü, %100 duyarlılık ve %84.9 özgüllük bulunmuştur. BUN/albumin oranıysa 0.50 kesme noktasıyla 0.932 (%95 güven aralığı= 0.879-0.984) mortalite tanı gücü, %100 duyarlılık ve %81.3 özgüllük ile mortaliteyi öngörmüştür. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde başvuru sırasında kanama, somnolans ve hipotansiyon varlığı ile artan troponin, total bilirübin, nötrofil sayısı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı ve yaş, azalan trombosit sayısı, fibrinojen, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, total kolesterol, kötü prognoz için risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Bu parametreler ile gerçekleştirilen çok değişkenli lojistik analizde somnolans, CAR ve BAR; KKKA hastalığında mortaliteyi öngörmede bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, KKKA hastalığında şiddet skor sistemlerine göre daha hızlı, dakikalar içinde kolayca değerlendirilebilecek ve mortalite tahmininde biyobelirteçlere göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sahip BAR ve CAR hastane başvurusu sırasında kullanılabilir olduğuna karar verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi; kan üre azotu; C-reaktif protein; albümin.

ABSTRACT

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an acute febrile hemorrhagic disease that can be fatal. Almost one-eighth of people infected with CCHF develop serious illness. The mortality rate is high due to severe bleeding, diffuse intravascular coagulation, shock, and multiple organ failure. Early detection of serious illness can play a key role in developing effective treatment and follow-up strategies. C-reactive protein (CRP), blood urea nitrogen (BUN), and albumin have previously been evaluated as markers of clinical severity in infectious diseases. This study aimed to evaluate the role of these readily available and inexpensive biomarkers and their ratios as predictors of mortality risk in patients with CCHF. This retrospective observational single-center study was conducted between May and October 2022 in a regional hospital in northeastern Türkiye, where the incidence of CCHF is the highest. Hundred and fifty patients aged 18 years and over with a definitive diagnosis of CCHF were included; patients with chronic kidney disease requiring long-term hemodialysis and those with missing data were excluded from the study. The patients' demographic characteristics, comorbidities, initial complaints, and epidemiological, clinical, and laboratory findings were recorded. Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was used to determine the predictive power of the studied biomarkers. Categorical and continuous variables found to be significant for mortality were evaluated using univariate logistic regression. Variables found to be significant in this test were used to create a multivariate logistic regression model to identify independent risk factors for mortality. The median age of the patients was 49 (18-89) years and 93 (62.0%) were men. Twelve patients (8.0%) required intensive care and 11 (7.3%) died. Complaints of abdominal pain ($p=0.010$), hypotension ($p=0.002$), somnolence ($p<0.001$), and bleeding ($p<0.001$) at the time of hospital admission were significantly more common among non-surviving patients. BUN and CRP were the biomarkers with the highest diagnostic power for mortality. A BUN cut-off value of 19.5 mg/dl had 100% sensitivity and 74.1% specificity, while a CRP cut-off value of 31.5 mg/L had 100% sensitivity and 81.8% specificity. CRP/albumin ratio (CAR) and BUN/albumin ratio (BAR) had higher predictive power than all individual biomarkers. At a cut-off point of 0.98, CAR had diagnostic power of 0.942 (95% confidence interval= 0.901-0.984), 100% sensitivity, and 84.9% specificity for mortality. At a cut-off of 0.50, BAR predicted mortality with diagnostic power of 0.932 (95% confidence interval= 0.879-0.984), 100% sensitivity, and 81.3% specificity. In univariate logistic regression analysis, the presence of bleeding, somnolence, and hypotension at the time of admission; higher troponin, total bilirubin, neutrophil count, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, and age; and lower platelet count, fibrinogen, low-density lipoprotein cholesterol, and total cholesterol were significant risk factors determined for poor prognosis. Multivariate logistic analysis performed with these parameters revealed that somnolence, CAR, and BAR were independent risk factors for predicting mortality in CCHF. In conclusion, BAR and CAR, more easily and quickly obtained than severity scores, had higher sensitivity and specificity in predicting mortality than single biomarkers, and can be used during hospital admission for CCHF.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever; C-reactive protein; blood urea nitrogen; albumin.

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), *Bunyaviridae* kladına ait Nairovirüs türü içinde tanımlanan KKKA virüsünün etken olduğu, ölümcül, zoonotik bir hastalıktır¹. Hastalık Afrika, Asya, Güney-Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da yer alan elliden fazla ülkede tanımlanmıştır. Merkezin bulunduğu Türkiye'nin İç ve Doğu Anadolu bölgesinin kuzeyinde endemiktir ve mortalite oranı %5'tir². Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre, KKKA virüsüyle enfekte kişilerin neredeyse sekizde birinde ciddi hastalık gelişmektedir³. KKKA'lı hastalarda tedavi ve takip olmadan, şiddetli kanama, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle ölüm oranı %80'lere ulaşmaktadır⁴.

KKKA'da mortalite riskini hızlı ve etkili bir şekilde belirlemek; hastanın triyajı, kan ürünleri ihtiyacı ve takip stratejilerinin planlanması için faydalıdır⁵. Bu amaçla, KKKA'da ciddiyet derecelendirme skorları geliştirilmiştir^{6,7}. Ancak skor sistemlerinin birden fazla parametre içermesi, özellikle acil servislerdeki hasta değerlendirmesinin ilk aşamasında kullanımlarını sınırlandırır⁸. Bu nedenle, hastalığın erken evrelerinde prognostik değerlendirmeyi kolaylıkla yapabilecek güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

C-reaktif protein (CRP), hem ucuz hem de pratik olması nedeniyle çoğu merkezden ulaşılabilirdiği iyi bilinen bir enfeksiyon belirteçidir. CRP, KKKA'da mortaliteyle sonuçlanan olgularda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur^{9,10}. KKKA dışı şiddetli enfeksiyonlarda, kan üre azotu [blood urea nitrogen (BUN)], doku hasarı ve dehidratasyona bağlı olarak protein yıkımının ve renal üre reabsorbsiyonunun artması sonucunda yüksek seviyelerde gözlemlenebilir^{8,11}. Albüminin ise yetersiz beslenmeyi yansıtmaktan ziyade akut hastalıkta saatler içinde enflamasyondan kaynaklanan fizyolojik stresin boyutunu yansıttığı belirtilmiştir. Enflamasyonun, albüminin dağılım hacminin artmasına ve yarı ömrünün kısalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Enflamasyon ve hipoalbüminemi arasındaki güçlü ilişki bu iki faktörle temellendirilmiştir¹².

CRP/albümin oranı [CRP/albumin ratio (CAR)] ve BUN/albümin oranının [BUN/albumin ratio (BAR)], enfeksiyon hastalıklarında prognostik bir faktör olarak rolleri önceki çalışmalarda değerlendirilmiştir. Yüksek CAR ve BAR'nin şiddetli enfeksiyonların ve mortalitenin güçlü birer öngörücüsü olduğu gösterilmiştir¹³⁻¹⁷. Bu çalışmada, kolay ulaşılabilir biyobelirteçlerin kombinasyonu olan CAR ve BAR'nin KKKA hastalarında mortalite riskinin öngörücüsü olarak rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, BAR ve CAR düzeyleriyle KKKA virüs enfeksiyonunda olumsuz sonlanım olasılıkları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş tek merkezli bir araştırmadır.

Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma, KKKA insidansının en yüksek olduğu Türkiye'nin kuzeydoğusunda bir bölge hastanesinde 2022 Mayıs-Ekim ayları arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya KKKA kesin tanısı koyulan ve 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. KKKA kesin tanısı, referans laboratuvar tarafından polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile serum örneklerinde KKKA virüsü tespit edilmesi ve/veya KKKA IgM pozitif olması ile koyuldu¹⁸. Hastalar, bilinen uzun süreli hemodiyaliz gereksinimi, kronik böbrek hastalığı olması veya eksik veri bulunması durumunda araştırmanın dışında tutuldu.

Veri Toplama

Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, başlangıç yakınmaları, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastane başvurusu sırasında, kanama varlığı; ağız içi-diş eti, burun, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, solunum sistemi, ekimoz veya peteşi olarak gruplandırıldı. Analiz edilen laboratuvar parametreleri arasında, hemogloblin (g/dl), lökosit, nötrofil, monosit ve trombosit sayısı ($10^9/L$), eritrosit dağılım genişliği (%), ortalama trombosit hacmi (fL), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), aspartat aminotransferaz (AST) (U/L), total bilirubin (mg/dl), kreatinin kinaz (CK) (U/L), BUN (mg/dl), albümin (g/L), D-dimer (ng/mL), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) (sn), protrombin zamanı (PT) (sn), fibrinojen (mg/dl), troponin (ng/mL) CRP (mg/L), trigliserit (TG) (mg/dl), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol [high density lipoprotein cholesterol (HDLc)] (mg/dl), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol [low density lipoprotein cholesterol (LDLc)] (mg/dl) ve total kolesterol (mg/dl) yer aldı. CAR ve BAR elde edildi. Hastaların aldıkları ribavirin tedavisi ve sonuçlar elektronik kayıtlardan geriye dönük olarak elde edildi.

İstatistik Analiz

Veriler istatistik paket programına girildi ve aynı paket program kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Kolmogorov-Smirnov değerlendirmesi, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını değerlendirmek için kullanıldı. Buna göre, sürekli değişkenler ortanca (en büyük-en küçük) olarak sunuldu. Tanımlayıcı verilerden kategorik olanlar frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Mortalite gelişme durumuna göre gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve gözlerden birinde < 5 olması durumunda Fisher's exact testi kullanıldı. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında ise parametrik hipotez test koşullarının karşılanamaması nedeniyle parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri uygulandı. Biyobelirteçlerin mortalite tahmin gücünü ölçmek için "receiver operating characteristics (ROC)" analizi uygulandı; kesme noktası belirlendi ve kesme noktalarının duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif öngörü değeri hesaplandı. Kesme noktası değerinin tespiti için Youden indeksi ($J = \text{Duyarlılık} + \text{Özgüllük} - 1$) kullanıldı. Mortalite açısından kategorik ve süreli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar, tek değişkenli lojistik regresyon ile değerlendirildi. Bu

testte anlamlı bulunan değişkenler ile mortalite açısından bağımsız risk faktörlerini tespit etmek için çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Model: Backward: LR. Entry: 0.05 ve Removal: 0.10). İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada hastaların yaşlarının ortancası 49 (min-maks= 18-89) ve 93 (%62.0)'ünün erkek olduğu belirlenmiştir. Hastaların 12 (%8.0)'ünde yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve 11 (%7.3)'i ölmüştür. Hastaların temel özelliklerinin mortalite durumuna göre dağılımı Tablo I'de değerlendirilmiştir. Altta yatan hastalıklar ve gebelik varlığı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. En sık diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı mevcuttur. Hastane başvurusu sırasında yakınmalarda karın ağrısı varlığı, ölenlerde anlamlı olarak daha sıktır ($p = 0.010$). Başlangıç klinik bulguları olarak hipotansiyon, somnolans ve kanama varlığı ölen hastalarda anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir (Tablo I). Hastane başvurusu sırasında değerlendirilen biyobelirteçlerin mortalite varlığına göre dağılımı Tablo II'de değerlendirilmiştir. Hastane başvurusu sırasında değerlendirilen BUN, CRP, troponin, total bilirubin, nötrofil sayısı, APTT, PT, eritrosit dağılım genişliği ölenlerde istatistiksel anlam açısından daha yüksek; albümin, LDLc, total kolesterol, trombosit sayısı, monosit sayısı ve fibrinojen anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (Tablo II). BAR ve CAR ölenlerde istatistiksel anlamlılık olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Hastane başvurusu sırasında değerlendirilen biyobelirteçlerin mortalite durumuna göre ROC analizi sonucu Tablo III'te değerlendirilmiştir. BUN ve CRP mortalite tanı gücü en yüksek iki biyobelirteç olarak saptanmıştır. BUN için 19.5 mg/dl kesme değeri ile %100 duyarlılık ve %74.1 özgüllük ve CRP 31.5 mg/L kesme değeri ile %100 duyarlılık ve %81.8 özgüllük gözlenmiştir. Biyobelirteçlerin tek başlarına mortalite öngörü güçleri, CAR ve BAR'ye göre daha düşük bulunmuştur. Bu üç biyobelirteç ve oranlarının mortalite durumuna göre ROC eğrisi Şekil 1'de verilmiştir. CAR 0.98 kesme noktası, 0.942 mortalite tanı gücü, %100 duyarlılık ve %84.9 özgüllük ile mortaliteyi öngörmüştür. BAR ise 0.50 kesme noktası 0.932 mortalite tanı gücü, %100 duyarlılık ve %81.3 özgüllük ile mortaliteyi öngörmüştür. KKKA'da CAR ve BAR'nin tanısal değerini daha fazla değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Mortalite için anlamlı bulunan değişkenler dahil edilmiş ve Tablo IV'te değerlendirilmiştir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde başvuru sırasında kanama, somnolans ve hipotansiyon varlığı ile artan yaş, troponin, total bilirubin, nötrofil sayısı, APTT, PT ve azalan trombosit sayısı, fibrinojen, LDLc, total kolesterol kötü prognoz için risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Çok değişkenli lojistik analizde, CAR'nin bir birimlik artışı 6855 kat, BAR'nin bir birimlik artışı 23 411 kat ve somnolans varlığı 38 131 kat istatistiksel anlamlı olarak mortalite riskini artırmıştır. KKKA hastalarında mortaliteyi öngörmeye bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Hastaların Temel Özelliklerinin Mortalite Durumuna Göre Dağılımı

	Mortalite		p
	Yok (139)	Var (n= 11)	
Yaş, Ortanca (Min-Maks)	48 (18-89)	72 (27-77)	0.001
Cinsiyet, n (%)			0.138
Erkek	84 (60.4)	9 (81.8)	
Kadın	55 (39.6)	2 (18.2)	
Şikayet Başlangıcı ile Hastane Başvurusu Arasında Geçen Süre (Gün), Ortanca (Min-Maks)	3 (1-15)	3 (2-4)	0.554
Hastane Yatış Süresi (Gün) Ortanca (Min-Maks)	7 (2-13)	6 (3-13)	0.881
Epidemiyolojik Özellikler, n (%)			
Kene Tutunması	80 (57.6)	7 (63.6)	0.476
Kırsal Bölgede Yaşamak	132 (95.0)	10 (90.9)	0.565
Hayvanlara Yakın Temas	123 (88.5)	9 (81.8)	0.390
Altta Yatan Hastalıklar, n (%)			
Diabetes Mellitus	5 (3.6)	1 (9.1)	0.372
Koroner Arter Hastalığı	5 (3.6)	1 (9.1)	0.372
Hipertansiyon	3 (2.2)	-	0.794
Serebrovasküler Hastalık	2 (1.4)	-	0.858
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1 (0.7)	1 (9.1)	0.142
Malignite	1 (0.7)	-	0.927
Atriyal Fibrilasyon	3 (2.2)	-	0.794
Gebelik	2 (1.4)	-	0.858
Başlangıç Yakınmaları, n (%)			
Ateş Yüksekliği	103 (74.1)	10 (90.9)	0.132
Baş Ağrısı	104 (74.8)	7 (63.6)	0.311
Yaygın Vücut Ağrısı	117 (84.2)	10 (90.9)	0.473
Halsizlik	127 (91.4)	11 (100)	0.386
Bulantı-Kusma	69 (49.6)	7 (63.6)	0.282
İshal	36 (25.9)	4 (36.4)	0.330
Karın Ağrısı	34 (24.5)	7 (63.6)	0.010
Başlangıç Bulguları, n (%)			
Ateş (> 38.3 C)	113 (81.3)	10 (90.9)	0.376
Hipotansiyon (< 90/60 mmHg)	1 (7.9)	5 (45.5)	0.002
Somnolans	4 (2.9)	7 (63.6)	< 0.001
Başlangıçta Kanama, n (%)	23 (16.5)	8 (72.7)	< 0.001
Diş Eti Kanaması	9 (6.5)	5 (45.5)	0.001
Epistaksis	7 (5.0)	5 (45.5)	< 0.001
Peteşi	8 (5.8)	3 (27.3)	0.035

Tablo I. Hastaların Temel Özelliklerinin Mortalite Durumuna Göre Dağılımı (devamı)

	Mortalite		p
	Yok (139)	Var (n= 11)	
Ekimoz	7 (5.0)	4 (36.4)	0.004
Genitoüriner Sistem	9 (6.4)	4 (36.4)	0.045
Gastrointestinal Sistem	5 (3.6)	3 (27.3)	0.014
Ribavirin Kullanımı	67 (48.2)	4 (36.4)	0.331

Tablo II. Hastane Başvurusu Sırasında Değerlendirilen Biyobelirteçlerin Mortalite Varlığına Göre Dağılımı

Başlangıç Biyobelirteçleri, Ortanca (Min-Maks)	Yok (139)	Var (n= 11)	p
Kan Üre Azotu (mg/dl)	16 (7-54)	32 (20-87)	< 0.001
Albümin (g/L)	39 (29-51)	35 (30-41)	0.005
C-Reaktif Protein (mg/l)	13.2 (0.1-104)	52.8 (32-194)	< 0.001
Troponin (ng/L)	7.9 (2-2089)	37.5 (4-1246)	< 0.001
Total Bilirubin (mg/dl)	0.49 (0.13-1.91)	1.20 (0.36-7.20)	< 0.001
Trigliserit (mg/dl)	119 (29-550)	100 (24-394)	0.619
Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (mg/dl)	27 (8-73)	29 (10-34)	0.303
Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (mg/dl)	70 (9-174)	42 (16-111)	0.045
Total Kolesterol (mg/dl)	127 (61-247)	85 (55-155)	0.016
Aspartat Aminotransferaz (U/L)	118 (19-2694)	306 (32-2016)	0.052
Alanin Aminotransferaz (U/L)	72 (9-929)	118 (24-672)	0.073
Kreatin Kinaz (U/L)	294 (15-1411)	288 (65-1300)	0.897
Hemoglobin (g/dl)	14.4 (7.3-18.4)	12.6 (5.3-20.5)	0.071
Lökosit Sayısı (10 ⁹ /L)	2.54 (0.8-16.06)	3.06 (0.26-6.14)	0.421
Monosit Sayısı (10 ⁹ /L)	0.18 (0.01-0.94)	0.10 (0.03-0.31)	0.042
Nötrofil Sayısı (10 ⁹ /L)	1.38 (0.22-12.95)	2.16 (0.01-4.29)	0.048
Lenfosit Sayısı (10 ⁹ /L)	0.66 (0.18-2.69)	0.42 (0.21-1.47)	0.052
Trombosit Sayısı (10 ⁹ /L)	90 (5-260)	38 (6-93)	0.001
Eritrosit Dağılım Genişliği (%)	13.1 (11-19)	14 (11.5-18.5)	0.043
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	10.8 (8-14)	10.6 (9-13)	0.721
Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (sn)	33.3 (2.5-60)	37.7 (23.7-106)	0.014
Protrombin Zamanı (sn)	13.6 (10.7-33.2)	16.6 (15.1-25.9)	< 0.001
Fibrinojen (mg/dl)	290 (95-2861)	247 (53-400)	0.010
BAR	0.40 (0.18-1.50)	0.94 (0.51-2.90)	< 0.001
CAR	0.34 (0.01-2.31)	1.55 (1.00-6.26)	< 0.001

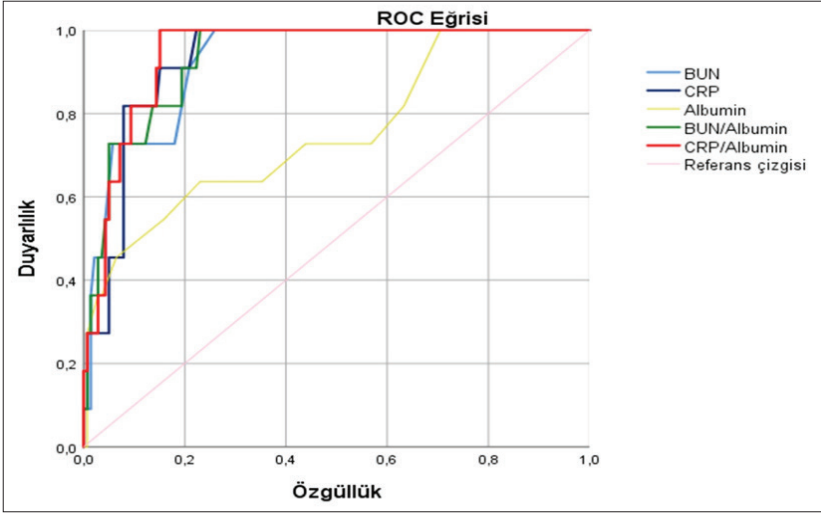
CAR: CRP/albumin oranı, BAR: BUN/albumin oranı.

<i>Tablo III. Biyobelirteçlerin Mortalite Durumuna Göre ROC Analizi Sonucu</i>						
	EAA (GA %95)	Kesme Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
BUN	0.925 (0.868-0.982)	> 19.5 mg/dl	%100	%74.1	%79.4	%100
Albümün	0.752 (0.589-0.915)	< 36.0 g/L	%63.6	%77.0	%73.4	%67.9
CRP	0.928 (0.879-0.976)	> 31.5 mg/L	%100	%77.7	%81.8	%100
Troponin	0.859 (0.746-0.972)	> 19.5 ng/L	%90.9	%79.1	%81.3	%90.7
Total Bilirubin	0.825 (0.651-0.998)	> 0.74 mg/dl	%81.8	%84.2	%83.8	%82.2
LDLc	0.682 (0.477-0.887)	< 42.5 mg/dl	%89.1	%54.5	%66.2	%83.3
Total Kolesterol	0.719 (0.521-0.917)	< 92 mg/dl	%89.8	%63.6	%71.1	%86.1
Monosit Sayısı	0.685 (0.517-0.853)	< 0.05 10 ⁹ /L	%93.5	%36.4	%59.5	%84.8
Nötrofil Sayısı	0.680 (0.504-0.855)	> 1.83 10 ⁹ /L	%72.7	%66.2	%68.2	%70.8
Trombosit Sayısı	0.793 (0.677-0.910)	< 55.5 10 ⁹ /L	%76.3	%72.7	%73.6	%75.4
RDW	0.683 (0.489-0.878)	> %13.65	%72.7	%76.3	%75.4	%73.6
APTT	0.724 (0.563-0.884)	> 34.75 sn	%81.8	%64.7	%69.8	%78.0
PT	0.842 (0.765-0.919)	> 15.05 sn	%100	%69.1	%76.3	%100
Fibrinojen	0.734 (0.576-0.893)	< 259.5 mg/dl	%69.8	%81.8	%79.3	%73.04
BAR	0.932 (0.879-0.984)	> 0.50	%100	%77.0	%81.3	%100
CAR	0.942 (0.901-0.984)	> 0.98	%100	%84.9	%86.9	%100

BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, LDLc: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: Protrombin zamanı, CAR: CRP/albümün oranı, BAR: BUN/albümün oranı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, KKKA'da BAR ve CAR'nin mortalite tahmin gücünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır. BAR ve CAR'nin KKKA hastalarında bağımsız prognostik bir gösterge olduğu ve diğer biyobelirteçlere göre daha yüksek bir tanı gücü sağladığı gösterilmiştir. CRP her ne kadar bakteriyel enfeksiyonlarda bir enflamasyon göstergesi olarak kullanılsa da viral hemorajik ateş enfeksiyonlarında da hastalığın kötü prognozunu öngörüsü için değerli bulunmuştur^{16,19}. Öte yandan Ertürk ve arkadaşları²⁰, KKKA'lı hastalarda CRP ile hastalığın iyileşme süresi arasında korelasyon tespit etmemiştir.



Şekil 1. Mortalite durumuna göre ROC eğrisi.

Tablo IV. KKKA Hastalarında Prognostik Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Başvuru Sırasında	OR	%95 Güven Aralığı	p	OR	%95 Güven Aralığı	p
Yaş	1.069	1.021-1.118	0.004			
Kanama	13.449	3.316-54.555	< 0.001			
Somnolans	59.062	12.159-286.888	< 0.001	38.131	3.967-366.483	0.002
Hipotansiyon	9.697	2.547-36.925	0.001			
Karın Ağrısı	5.404	1.491-19.592	0.010			
Troponin	1.001	1.000-1.003	0.072			
Total Bilirübin	12.125	3.015-48.754	< 0.001			
LDLc	0.974	0.949-0.999	0.044			
Total Kolesterol	0.965	0.942-0.989	0.004			
Monosit Sayısı	0.002	0.000-1.792	0.103			
Nötrofil Sayısı	1.193	0.888-1.602	0.241			
Trombosit Sayısı	0.971	0.953-0.990	0.003			
RDW	1.364	0.987-1.885	0.160			
APTT	1.070	1.006-1.139	0.032			
PT	1.247	1.080-1.439	0.003			
Fibrinojen	0.987	0.977-0.997	0.009			
CAR	17.706	4.307-72.793	< 0.001	6.855	1.010-46.503	0.049
BAR	84.492	11.135-641.104	< 0.001	23.411	1.361-401.526	0.030

RDW: Eritrosit dağılım genişliği, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: Protrombin zamanı, CAR: CRP/ albümin oranı, BAR: BUN/albümin oranı.

Bu sonucu KKKA'lı hastalarda gelişen lökopeni ve akut karaciğer yetmezliği ile ilişkilendirmiş ve CRP'nin prognostik bir gösterge olmadığını bildirmiştir. CRP, interlökin-6 (IL-6) ve IL-1 gibi sitokinlerin kontrolü altında hepatositlerde üretilen, özgül olmayan bir akut faz proteindir. Şiddetli KKKA'lı hastalarda IL-6 ve IL-1 dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin serum düzeylerinin daha fazla yükseldiği bildirilmiştir²¹. Bu nedenle bu sitokinlerin üretimine bağlı olarak CRP düzeylerinin yüksek olması beklenmektedir. Bu sonuç literatürde başvuru sırasında değerlendirilen CRP'nin, KKKA şiddet derecelendirme skoruyla yüksek korelasyonu ile desteklenmiştir²². Başka bir çalışmada, bu çalışmada olduğu gibi şiddetli KKKA hastalığı için CRP, değerlendirilenler arasında duyarlılığı en yüksek biyobelirteç olarak bulunmuştur¹⁰.

BUN, böbrek fonksiyonları için bir göstergedir. Böbreğin işlevini yerine getirmesi, hastanın yaşamsal fonksiyonlarının devamıyla doğrudan ilişkilidir^{23,24}. Viral hemorajik ateş enfeksiyonlarında böbrek yetmezliği virüsün hasarına bağlı olabileceği gibi böbrek kan akımının azalmasına yol açan hipotansiyon, immün kompleksler veya rabdomiyoz ile de ilişkilendirilmiştir²⁴. Akut böbrek yetmezliğiyle başvuran ve ölüm ile sonuçlanan KKKA'lı bir hastanın renal nekropsi örnekleri değerlendirilmiştir. Böbrek yetmezliğinin nedeni sitokin salınımına bağlı intrarenal hemodinamik düzensizlik ve yaygın endotel disfonksiyonu ile açıklanmıştır²³. Çalışmada, bu veriler ışığında renal fonksiyon göstergelerinden BUN değerlendirilmiştir. Ölen kişilerde daha yüksek BUN seviyeleri tespit edilmiştir. BUN= 19.5 mg/dl kesme noktası ile %100 duyarlılık ve %74.1 özgüllük ile mortaliteyi öngörmüştür.

Serum albümini prognostik anlamda güvenilir bir negatif akut faz reaktanıdır. Bununla birlikte kritik hastalarda hipoalbüminemi ile mortalite arasında korelasyon saptanmıştır^{25,26}. Akut enflamasyon varlığında CRP'deki artışlar ile serum albümin seviyelerindeki düşüşler arasında güçlü bir ters korelasyon olduğu bildirilmiştir¹². Bu sonuçtan yola çıkarak CAR, akut hastalığın erken prognostik değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Özellikle yaşlı hastalarda akut hastalığın erken döneminde skrolama sistemlerine göre daha yüksek güçle olumsuz sonucun tahmin edilmesini sağlamıştır²⁷. CRP/albümin oranının viral hemorajik ateş enfeksiyonlarında, hastalık şiddetiyle pozitif korelasyonunun yanında güçlü bir prognostik belirleyicisi olduğu gösterilmiştir^{16,17}. KKKA hastalarında hastane başvurusu sırasında değerlendirilen CAR'nin yüksek mortalite tahmin gücü ilk defa bu çalışma ile bildirilmiştir. CRP/albümin oranı 0.98 kesme noktası ile %100 duyarlı ve %84.9 özgül bulunmuştur. Bunun yanında CAR'nin bir birimlik artışının mortalite riskini yaklaşık yedi kat artırdığı gösterilmiştir.

BAR'nin, hastane ve toplum kökenli pnömonide, *Pneumocystis* pnömonisinde ve *E.coli* bakteriyemisinde mortalite riskinin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir¹³⁻¹⁵. Çalışmada BAR mortalite için tanı gücü yüksek ve bağımsız prognostik bir öngörücü olarak bulunmuştur. Şiddetli KKKA hastalarında görülen dehidratasyon, şok, protein katabolizması ile artan BUN seviyesi ve sistemik enflamasyon sürecinden tetiklenen vasküler kaçıışının artması, sentez seviyesinin azalması sonucu düşen albümin seviyesi ile bu sonuç şaşırtıcı değildir^{14,28-30}.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi, retrospektif tek merkezli bir araştırma olmasıdır. İkincisi, bu sonuçların doğrulanması için başka bir kohort ile analiz yapılmamıştır. Bu da sonuçların sonraki araştırmalar ile doğrulanması gereksinimini ortaya koymaktadır. Bu biyobelirteçlerin her ne kadar hastane başvurusu sırasındaki değerleri ile bir öngörü sağlanması amaçlansa da takip sürecindeki dinamik değerlendirme daha büyük prognostik değer sunabilir. Tedavi protokollerinin standardize edilmiş olmaması bir kısıtlılık olsa da ribavirin tedavisi açısından gruplar arasında bir fark yoktur. Bu nedenle bu durumun çalışmanın sonuçlarını etkilemeyeceği düşünülmüştür. KKKA'da bu biyobelirteç kombinasyonlarının literatürde daha önce değerlendirilmemiş olması çalışmanın en güçlü yanıdır. Sonuç olarak, KKKA'lı hastalarda şiddet skor sistemlerine göre daha hızlı, dakikalar içinde kolayca değerlendirilecek ve mortalite tahmininde biyobelirteçlere göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sahip BAR ve CAR hastane başvurusu sırasında kullanılabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ile tutarlıdır ve Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 24.11.2022 ve Karar No: 2022/18-170).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res* 2013; 100(1): 159-89. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.006>
2. Leblebicioğlu H, Özars 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>
3. World Health Organization. 2018. Introduction to Crimean-Congo haemorrhagic fever. Erişim adresi: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/health-topics/crimean-congo-haemorrhagic-fever/introduction-to-crimean-congo-haemorrhagic-fever.pdf?sfvrsn=14c8c199_2&download=true (Erişim tarihi: 20.10.2022).
4. Kouhpayeh H. An overview of complications and mortality of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect* 2019; 6. <https://doi.org/10.5812/iji.91707>
5. 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>
6. Bakır M, Engin A, Gozel MG, Elaldi N, Kilickap S, Cinar Z. A new perspective to determine the severity of cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Vector Borne Dis* 2012; 49: 105.
7. Karaşahin Ö, Karaşahin EF. Bleeding risk score in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Mikrobiyol Bul* 2021; 55: 327-41. <https://doi.org/10.5578/mb.20219804>
8. Han T, Cheng T, Liao Y, Tang S, Liu B, He Y, et al. Analysis of the value of the blood urea nitrogen to albumin ratio as a predictor of mortality in patients with sepsis. *J Inflamm Res* 2022; 15: 1227. <https://doi.org/10.2147/JIR.S356893>

9. Öztürk B, Tütüncü E, Kuşçu F, Gürbüz Y, Şencan I, Tüzün H. Evaluation of factors predictive of the prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever: New suggestions. *Int J Infect* 2012; 16: e89-e93. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.06.005>
10. Yılmaz G, Köksal I, Topbaş M, Yılmaz H, Aksoy F. The effectiveness of routine laboratory findings in determining disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: Severity prediction criteria. *J Clin Virol* 2010; 47: 361-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.01.010>
11. Feng DY, Zhou YQ, Zou XL, Zhou M, Yang HL, Chen XX, et al. Elevated blood urea nitrogen-to-serum albumin ratio as a factor that negatively affects the mortality of patients with hospital-acquired pneumonia. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019; 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1547405>
12. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance. *J Parenter Enter- al Nutr* 2019; 43: 181-93. <https://doi.org/10.1002/jpen.1451>
13. Akahane J, Ushiki A, Kosaka M, Ikuyama Y, Matsuo A, Hachiya T, et al. Blood urea nitrogen-to-serum albumin ratio and a-DROP are useful in assessing the severity of pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Chemother* 2021; 27: 707-14. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.12.017>
14. Zou XL, Feng DY, Wu WB, Yang HL, Zhang TT. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio independently predicts 30-day mortality and severity in patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *Med Clin* 2021; 157: 219-25. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.060>
15. Milas GP, Issaris V, Papavasileiou V. Blood urea nitrogen to albumin ratio as a predictive factor for pneumonia: A meta-analysis. *Respir Med* 2022; 100886. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100886>
16. Iskandar A, Norwahyuni Y, Aryati A, Aprilia A. Correlation analysis between ratio of C-Reactive protein/ albumin and severity of dengue hemorrhagic fever in children. *IJTID* 2021; 9(3): 136-42. <https://doi.org/10.20473/ijtid.v9i3.29108>
17. Liu Z, Zhang R, Zhou W, Ma R, Han L, Zhao Z, et al. High levels of C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR) are associated with a poor prognosis in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in early stage. *J Med Virol* 2022; 94(11): 5375-84. <https://doi.org/10.1002/jmv.27972>
18. Uyar Y, Carhan A, Albayrak N, Altaş AB. 2008 yılı Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularının laboratuvar tanısında PCR ve ELISA-IgM sonuçlarının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(1): 57-64.
19. Chen CC, Lee IK, Liu JW, Huang SY, Wang L. Utility of C-reactive protein levels for early prediction of dengue severity in adults. *Biomed Res Int* 2015; 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/936062>
20. Ertürk A, Cüre E, Parlak E, Cüre MC, Yüce S, Kızılkaya B. Serum resistin levels may be new prognostic factor of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp* 2014; 7: 3536.
21. Papa A, Tsergouli K, Çağlayık DY, Bino S, Como N, Uyar Y, et al. Cytokines as biomarkers of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2016; 88: 21-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.24312>
22. Bozkurt I, Esen S. Association between severity grading score and acute phase reactants in patients with Crimean Congo hemorrhagic fever. *Pathog Glob Health* 2021; 115: 496-8. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1878450>
23. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S, Shoja MM. Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2304-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl248>
24. Vachvanichsanong P, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. *Arch Virol* 2016; 161: 771-8. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2727-1>
25. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020; 24: 1-4. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02995-3>
26. Erstad BL. Serum albumin levels: Who needs them? *Ann Pharmacother* 2021; 55: 798-804. <https://doi.org/10.1177/1060028020959348>

27. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med* 2009; 9: 30. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-1-30>
28. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64: 145-60. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2004.08.001>
29. Djavani M, Crasta OR, Zhang Y, Zapata JC, Sobral B, Lechner MG, et al. Gene expression in primate liver during viral hemorrhagic fever. *Virol J* 2009; 6: 1-18. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-20>
30. Ergönül Ö, Şeref C, Eren Ş, Çelikbaş A, Baykam N, Dokuzoğuz B, et al. Cytokine response in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *J Med Virol* 2017; 89: 1707-13. <https://doi.org/10.1002/jmv.24864>