



COVID-19 Hastalarında Makulopapüler Erüpsiyon: Tek Merkezli Karşılaştırmalı Çalışma

Maculopapular Eruption in COVID-19 Patients: a Single-Center Comparative Study

Özge KAYA¹, Sevil ALKAN², Selda Işık MERMUTLU¹, Havva Yasemin ÇİNPOLAT³, Sevilay Oğuz KILIÇ¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) nedeniyle oluşan makulopapüler erüpsiyon (MPE) giderek daha fazla bildirilmektedir. Bu çalışma, MPE ile başvuran COVID-19 hastalarını değerlendirmeyi ve MPE gelişimi görülmeyen COVID-19 hastalarıyla karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2020 ile Aralık 2020 arasında üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda takip edilen MPE'li ve MPE'siz COVID-19 hastaları demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Polimeraz zincir reaksiyonu testi ile doğrulanan toplam 114 COVID-19 hastası (kadın: erkek oranı=0,4: 1, ortalama yaş: 51,44±16,62 yıl) değerlendirildi. COVID-19 sırasında MPE görülen hastalar (n=44) ve COVID-19 sırasında MPE görülmeyen hastalar (n=70) iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Klinik bulgular açısından ateş, miyalji, anosmi ve agezi, rinore ve/veya burun tıkanıklığı insidansı ve laboratuvar bulguları arasında; kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz, laktat dehidrogenaz, D vitamini, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen MPE'li COVID-19 hastalarında anlamlı derecede daha yüksekti. Hemogram parametrelerinden de hemoglobin, kırmızı kan hücresi, monosit, eozinofil ve bazofil sayımlarının medyanı, MPE'li grupta anlamlı derecede daha yüksekti. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, ALP COVID-19 hastalarında MPE ile bağımsız olarak ilişkiliydi (olasılık oranı: 1,099, %95 güven aralığı: 1,056-1,144, p<0,00).

Sonuç: COVID-19 hastalarında MPE, artmış enflamasyon ve organ hasarının göstergesi olabilir. Bu hastaların erken tanısı ve izolasyonu, yakın takibi organ hasarı ve ciddi hastalık riskini azaltmada çok önemlidir. Ayrıca, ALP COVID-19 hastalarında MPE ile ilişkili önemli bir laboratuvar parametresidir.

Anahtar Kelimeler: Agezi, anosmi, alkalen fosfataz, COVID-19, makulopapüler döküntü

ABSTRACT

Aim: Maculopapular eruption (MPE) due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) is increasingly reported. This study aimed to evaluate COVID-19 patients presenting with MPE and compare them with COVID-19 patients without MPE.

Materials and Methods: COVID-19 patients with and without MPE followed up in a single tertiary center between March 2020 and December 2020 were assessed and compared in terms of demographic characteristics, clinical and laboratory findings.

Results: A total of 114 COVID-19 patients (female: male ratio=0.4: 1, mean age: 51.44±16.62 years) confirmed by total polymerase chain reaction testing were evaluated. Patients with MPE during COVID-19 (n=44) and patients without MPE during COVID-19 (n= 70) were divided into two groups and compared. Among clinical findings, the incidence of fever, myalgia, anosmia and ageusia, rhinorrhea, and/or nasal congestion was significantly higher in COVID-19 patients with MPE. In terms of laboratory findings, creatinine, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase, vitamin D, erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin, ferritin, fibrinogen median levels were significantly higher in COVID-19 patients with MPE. In complete blood count, median hemoglobin, red blood cell, monocyte, eosinophil, and basophil counts were also significantly

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özge KAYA, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
E-posta: ozgetrkz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8062-1664

Geliş Tarihi/Received: 07.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Kaya Ö, Alkan S, Mermutlu SI, Çinpolat Y, Kılıç SO. Maculopapular eruption in COVID-19 patients: a single-center comparative study. Nam Kem Med J. 2025;13(1):47-53



higher in the MPE group. In the multivariate logistic regression model, ALP was independently associated with MPE in COVID-19 patients (odds ratio: 1.099, 95% confidence interval: 1.056-1.144, $p<0.00$).

Conclusion: The MPE in COVID-19 patients may be indicative of increased inflammation and organ damage. Early diagnosis and isolation of these patients and close follow-up are crucial in reducing the risk of organ damage and severe disease. In addition, ALP is an important laboratory parameter related to MPE in COVID-19 patients.

Keywords: Ageusia, anosmia, alkaline phosphatase, COVID-19, maculopapular eruption

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu oldukça bulaşıcı bir solunum yolu enfeksiyonudur. En yaygın semptomlar ateş, miyalji, halsizlik, boğaz ağrısı, rinore ve/veya burun tıkanıklığı, öksürük ve nefes darlığıdır. Ancak, bu tipik semptomların yanı sıra, COVID-19'un seyri sırasında nörolojik, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem tutulumuyla ilgili birçok semptom görülebilir¹.

Güncel literatür, COVID-19 hastalarının %2-21'inde dermatolojik belirtiler olabileceğini göstermiştir. Literatürde lezyonların genellikle COVID-19'un diğer semptomlarıyla birlikte başladığı veya sonrasında ortaya çıktığı bildirilmiştir, ancak döküntülerin semptomların başlangıcından 2-3 gün önce ortaya çıktığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^{2,3}. On bir bin beş yüz kırk dört kişi üzerinde yapılan bir çalışmada yazarlar, SARS-CoV-2 hastalarının %17'sinde ilk semptom olarak deri bulguları olduğunu ve %21'inde deri bulgularının hastalığın tek klinik kanıtı olduğunu bildirmiştir³. Bu bağlamda, erken tanı ve hastalığın yayılmasının önlenmesi için dermatolojik bulguların iyi bilinmesi esastır.

Bugüne kadar COVID-19'a bağlı olarak gelişebilecek birçok dermatolojik tutulum tanımlanmıştır. En yaygın olanları chilblain benzeri erüpsiyon, makulopapüler erüpsiyon (MPE), ürtikeryal lezyonlar, vasküler lezyonlar (akro iskemi, livedo retikularis) ve papüloveziküler lezyonlardır. MPE, COVID-19'a bağlı en yaygın dermatolojik tutulumlardan biridir. MPE birçok viral enfeksiyona bağlı gelişebilir. MPE'nin iki temel tetikleyicisi vardır: ilaçlar ve viral nükleotidlere karşı immün yanıt. Anamnezde şüpheli ilaç kullanımının olmaması, viral nükleotidlere bağlı MPE'nin en kritik belirleyicisidir. Bununla birlikte, MPE'nin neden her hastada ortaya çıkmadığı açık değildir^{2,3}.

Bu çalışmada, SARS-CoV-2 viral nükleotidleri tarafından tetiklenen MPE varlığına göre COVID-19 hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ile etik onay alınmıştır (tarih: 30.11.2022, karar no: 2022/15-05).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif karşılaştırmalı çalışmada, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda takip edilen MPE'li COVID-19 hastaları değerlendirilmiştir. Onsekiz yaşın altındaki hastalar, yakın zamanda herhangi bir ilaç kullanımını takiben MPE gelişen hastalar ve MPE dışında dermatolojik tutulumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda mutasyon analizi yapamadığımızdan, olası farklı mutasyonlara sahip hastaları değerlendirmemek için Aralık 2020'den sonra COVID-19 tanısı alan hastaları da dışladık. Aynı dönemde (Mart 2020 ile Aralık 2020 arasında) tanı alan, MPE gelişimi olmayan COVID-19 hastaları da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. COVID-19 tanısı tüm hastalarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile doğrulanmıştır.

Hastaların tıbbi dosyaları demografik özellikler (yaş, cinsiyet), tıbbi öykü (eşlik eden hastalıklar, sigara içme durumu), klinik özellikler (ateş, miyalji, dispne, boğaz ağrısı, rinore ve/veya burun tıkanıklığı, diyare, bulantı/kusma, anosmi ve agüzi, yaşlılık ve kardiyolojik semptomların varlığı), bilgisayarlı tomografide pulmoner tutulumun varlığı ve derecesi ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildi.

Diferansiyel kan sayımı Mindray BC 6200 otomatik tam kan sayımı analizöründe (Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, Çin) gerçekleştirildi. Protrombin zamanı, fibrinojen ve D-Dimer düzeyleri ACL TOP 500 koagülasyon otoanalizöründe (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA) ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) Vision C ESR analizöründe (YHLO Biotech, Shenzhen, Çin) modifiye Westergren yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Serum prokalsitonin ve ferritin düzeyleri cobas e601 immünoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) elektrokemilüminesan immünoassay yöntemiyle ölçüldü. C-reaktif protein IMMAGE 800 nefelometrede (Beckman Coulter, Miami, FL) ölçüldü. Serum glukozu, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH), alkalın fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, kreatinin (Cr), kan üre azotu, ürik asit, albümin, magnezyum ve kalsiyum kolorimetrik ve enzimatik yöntemler kullanılarak cobas c702 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliğini doğrulamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı ve veriler ortalama \pm SS veya anormal dağılım varlığında medyan (min-maks) olarak ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar kategorik değişkenler için ki-kare veya Fisher's exact testi, normal dağılımlı sürekli değişkenler için bağımsız örneklem testi ve dağılım çarpık olduğunda The Mann-Whitney U test testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. p-değerinin 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin MPE ile ilişkisini ölçmek için tek değişkenli bir analiz kullanıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler ($p < 0,250$), MPE'nin bağımsız ilişkili faktörlerini belirlemek için ileri adımsal yöntemle çok değişkenli bir lojistik regresyon modelinde kullanıldı. Tüm istatistiksel işlemler SPSS yazılımı sürüm 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Ortalama yaşı $51,44 \pm 16,62$ yıl ve kadın/erkek oranı: 0,4:1 olan toplam 114 COVID-19 hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 114 COVID-19 hastasının 44'ünde MPE görülürken, 70'inde görülmedi. Hastaların hiçbirinde herhangi

bir dermatolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

MPE'li tüm hastalarda gövde ve ekstremitelerde tutulumu vardı (Şekil 1). Lezyonlar 12 hastada (%27,2) yüz ve boyunda da mevcuttu (Şekil 2). Bazı hastalar hafif pruritus bildirmişti. On hasta şiddetli kaşıntı nedeniyle oral antihistaminik tedavisi alırken, üç hasta kısa süreli sistemik kortikosteroidlerle tedavi edildi. Makülopapüler döküntü ortalama $2,8 \pm 0,5$ gün içinde tamamen düzeldi.

İki grup klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında, ateş, miyalji, dispne, anosmi, agüzi, rinore ve/veya burun tıkanıklığı MPE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Şekil 3). Boğaz ağrısı, ishal ve bulantı/kusma MPE grubunda daha sık görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Tablo 2'de gösterildiği gibi, laboratuvar bulguları arasında Cr, ALP, GGT, LDH, D vitamini, ESR, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, hemoglobin, kırmızı kan hücresi, monosit, eozinofil ve bazofil sayılarının medyan değerleri MPE'li COVID-19 hastalarında anlamlı derecede yüksekti.

Pulmoner tutulum, sigara kullanımı ve komorbidite dahil olmak üzere diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 1. Makülopapüler erüpsiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarının demografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması

	MPE'li hastalar n=44	MPE'siz hastalar n=70	p-değeri
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	12 (27,3)	20 (28,6)	0,881
Erkek	32 (72,7)	50 (71,4)	
Yaş (yıl), ort \pm SS	59.7 \pm 18.2	46,2 \pm 13,2	<0,001
Sigara içme durumu, n (%)	4 (9,1)	13 (18,6)	0,266
Komorbidite, n (%)			
Hipertansiyon	3 (6,8)	2 (2,9)	0,372
Diabetes mellitus	3 (6,8)	2 (2,9)	0,372
Ateş, n (%)	13 (29,5)	8 (11,4)	0,029
Miyalji, n (%)	13 (29,5)	8 (11,4)	0,029
Dispne, n (%)	14 (31,8)	4 (5,7)	<0,001
Boğaz ağrısı, n (%)	9 (20,5)	8 (11,4)	0,295
Rinore ve/veya burun tıkanıklığı, (n %)	8 (18,2)	4 (5,7)	0,038
Diyare, n (%)	6 (13,6)	3 (4,3)	0,086
Bulantı/kusma, n (%)	5 (11,4)	3 (4,3)	0,257
Anosmi, n (%)	37 (84,1)	35 (50)	<0,001
Agüzi, n (%)	36 (81,8)	10 (14,3)	<0,001
BT'de pulmoner tutulum, n (%)			
$\geq 50\%$	42 (95,5)	70 (100)	0,147
	5 (11,9)	3 (4,3)	0,149

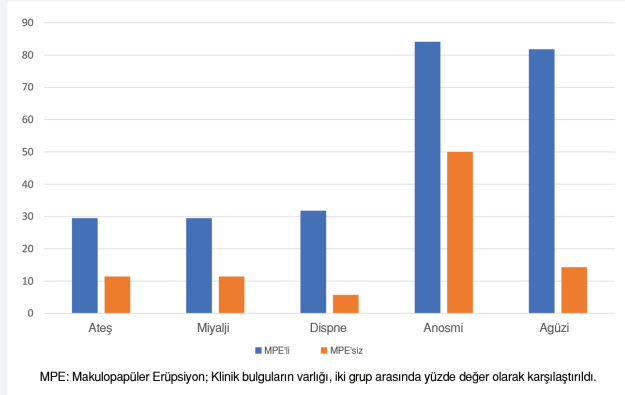
BT: Bilgisayarlı tomografi, MPE: Makülopapular erüpsiyon, SS: Standart sapma, COVID-2019: Koronavirüs hastalığı 2019



Şekil 1. Gövdede makülopapüler lezyonlar



Şekil 2. Boyunda makülopapüler lezyonlar



Şekil 3. Makülopapüler erüpsiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösteren klinik bulgular

COVID-2019: Koronavirüs hastalığı 2019, MPE: Makülopapüler erüpsiyon

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunan klinik bulguların grafiksel sonuçları. Herhangi bir kaynaktan alınmamış olup, istatistiksel sonuçlarla oluşturduğumuz grafiklerdir.

MPE: Makülopapüler Erüpsiyon; Klinik bulguların varlığı, iki grup arasında yüzde değer olarak karşılaştırıldı.

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, ALP COVID-19 hastalarında MPE ile bağımsız olarak ilişkiliydi (olasılık oranı: 1,099, %95 güven aralığı: 1,144-1,056, $p < 0,001$).

TARTIŞMA

COVID-19 hastalarındaki dermatolojik tutulumlar patofizyolojik açıdan iki grupta incelenebilir: (1) viral nükleotidlere karşı immün yanıt olarak gelişen sitokin fırtınası ve enflamasyon, (2) vaskülit, vaskülopati ve tromboz sonucu gelişen vasküler hasar. MPE ilk grupta yer alır ve patogenezinde enflamasyon ve sitokin fırtınası sorumlu tutulmaktadır²⁻⁴.

Sitokin fırtınasının COVID-19 sırasında organ hasarının en önemli tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir.³ Aktive T lenfositler, monositler-makrofajlar ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interferon (IFN) gibi enflamatuar sitokinlerin neden olduğu enflamatuar reaksiyonlar nedeniyle gelişir. Sitokin fırtınası aynı zamanda MPE'nin patogenezinde de rol oynar.²⁻⁴ Bu bağlamda, MPE'li hastalarda enflamasyon ve organ hasarının derecesinin daha şiddetli olması beklenebilir. Buna göre, bu çalışmada ateş, miyalji benzeri enflamasyon semptomları ve ESR,

Tablo 2. Makülopapüler erüpsiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarının laboratuvar bulgularına göre karşılaştırılması

	MPE'li hastalar n=44	MPE'siz hastalar n=70	p-değeri
Tam kan sayımı parametreleri			
BKH, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	8,55 (3,10-17,50)	6,45 (3,10-17,50)	0,066
RBC, (10 ⁶ /uL), ort. ± SS	4,07±0,58	3,83±0,68	0,049
HGB, (g/dL), ort. ± SS	13,87±1,85	12,74±1,06	<0,001
PLT, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	221,5 (134-461)	200 (134-200)	0,073
LYM, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	1,32 (0,50-4,10)	1,50 (0,60-4,20)	0,091
MON, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	1,20 (0,23-11,20)	1,03 (0,44-1,88)	0,031
EOS, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	00 (0,25-2,10)	0,61 (0,36-1,03)	<0,001
BAS, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	0,28 (0,00-0,90)	0,00 (0,00-0,66)	<0,001
İnflamasyon parametreleri			
ESR, (mm/hr), medyan (aralık)	34,50 (11,00-99,00)	22,50 (9,00-66,00)	0,001
CRP, (mg/L), medyan (aralık)	1,84 (0,41-1,84)	3,05 (0,10-9,46)	0,243
Prokalsitonin, (ng/mL) medyan (aralık)	0,74 (0,05-40,00)	0,47 (0,10-1,55)	<0,001
Ferritin, (ng/mL), medyan (aralık)	405,0 (82,0-980,0)	102,50 (68,0-266,0)	<0,001
Koagülasyon parametreleri			
PT, (s), ort. ± SS	0,92±0,33	0,95±0,29	0,677
Fibrinojen, (mg/L), ort. ± SS	456,32±196,10	337,99±126,97	0,001
D-dimer, (g/L), medyan (aralık)	224,5 (28,00-2066,0)	226,0 (100,0-980,0)	0,269
Diğer biyokimyasal parametreler			
ALT, (U/L), medyan (aralık)	20,90 (5,40-123,20)	22,00 (6,30-78,00)	0,843
AST, (U/L), medyan (aralık)	25,00 (10,20-216,90)	23,60 (10,00-78,00)	0,163
GGT, (U/L), medyan (aralık)	33,00 (7,00-147,00)	23,00 (9,00-75,00)	0,025
LDH, (U/L), medyan (aralık)	137,0 (55,00-980,0)	111,85 (55,00-296,3)	<0,001
ALP, (U/L), medyan (aralık)	77,10 (29,00-200,00)	40,75 (22,80-77,00)	<0,001
Cr, (mg/dL), medyan (aralık)	0,62 (0,10-1,78)	0,33 (0,10-0,99)	<0,001
Ürik asit, (mg/dL), ort. ± SS	4,04±1,68	3,68±0,64	0,242
Albumin, (g/dL) ort. ± SS	3,66±0,52	3,80±0,32	0,147
Ca, (mg/dL), ort. ± SS	8,76±0,58	8,71±0,35	0,652
Mg, (mg/dL), ort. ± SS	2,00±0,58	1,90±0,16	0,325
Vitamin D, (ng/mL), medyan (aralık)	33,00 (13,00-81,00)	27,00 (12,00-66,00)	0,003
ALP: Alkalen fosfatase, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, Cr: Kreatinin, CRP: C-reaktif protein, EOS: Eozinofil, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, GGT: Gama-glutamil transferaz, HGB: Hemoglobin, LDH: Laktat dehidrogenaz, LYM: Lenfosit, Mg: Magnezyum, MON: Monosit, MPE: Makülopapüler erüpsiyon, PLT: Trombosit, PT: Protrombin zamanı, RBC: Kırmızı kan hücreleri, SS: Standart sapma, BKH: Beyaz kan hücreleri, COVID-2019: Koronavirüs hastalığı 2019			

prokalsitonin ve ferritin gibi enflamatuvar belirteçler MPE gelişen COVID-19 hastalarında anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca, organ hasarını gösteren Cr, ALP, GGT ve LDH, MPE grubunda anlamlı derecede yüksekti.

SARS-CoV-2'nin konak hücreye girmesi ve hasara neden olması için hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanması gerekir. COVID-19 hastalarında MPE gelişimindeki bir diğer faktör de SARS-CoV-2'nin keratinositlerin yüzeyindeki ACE2 reseptörleri aracılığıyla verdiği doğrudan hasardır.⁵ Kolanjiyositler de yüzeylerinde çok sayıda ACE2 reseptörü içerir.^{6,7} Son çalışmalar ACE2'nin IFN uyarıcı bir gen olduğunu ve enflamasyon sırasında IFN ve

Toll-Like reseptör-4 aktivasyonu yoluyla ACE2 reseptörlerinin sayısının arttığını göstermiştir^{8,9}. Dolayısıyla, MPE seyriindeki enflamasyon ACE2 reseptörlerinin sayısını artırabilir. Sonuç olarak, MPE'li COVID-19 hastalarında daha fazla kolanjiyosit hasarı meydana gelebilir. Bu çalışmada ayrıca MPE grubunda kolanjiyosit hasarına işaret eden daha yüksek ALP ve GGT seviyeleri tespit edilmiştir.

Öte yandan, yakın zamanda yapılan bir çalışmada SARS-CoV2- spike proteininin ACE2 reseptörüne ek olarak primer insan hepatositlerinde ve hepatosit benzeri hücrelerde bulunan asialoglikoprotein reseptörü1-e bağlanabildiği gösterilmiştir¹⁰. Başka bir deyişle, ACE2 reseptörünün yanı sıra

asialoglikoprotein reseptörü-1'in de hepatosit hasarı üzerinde ek bir etkisi vardır. Çalışmamızda, ALT ve AST gibi primer hepatosit hasarı belirteçleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, kolanjiyosit hasarını gösteren ALP ve GGT seviyeleri MPE grubunda daha yüksekti. SARS-CoV-2'nin kolanjiyosit hücrelerine tek giriş yolu ACE2 reseptörleri olduğundan, MPE'li hastalarda kolanjiyositler hepatositlerden daha fazla etkilenmiş olabilir. Ayrıca, çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri, COVID-19 hastalarında ALP'nin MPE gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olmasıdır.

ACE2 reseptörü kolanjiyositlerin yanı sıra renal tübüler hücrelerde, dilde, koku epitelinde ve bukkal mukozada da çok sayıda bulunur^{6,7}. MPE grubunda daha yüksek Cr değeri ve daha yüksek rinore ve/veya burun tıkanıklığı, anosmi ve agüzi insidansı da bu anatomik bölgelerdeki artmış ACE2 reseptörü sayısı ile ilişkili olabilir. Anosmi ve agüzi gelişiminden sorumlu bir diğer faktör de TNF- α aracılı enflamasyondur. MPE gelişiminden de sorumlu olan TNF- α ile ilişkili enflamasyon, MPE grubunda anosmi ve agüzi insidansının daha yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir¹¹⁻¹³. Öte yandan, bu belirti ve semptomlar tüm COVID-19 hastalarında bildirilmemiştir. MPE hastalarında daha sık görülmeleri, ACE2 gen ekspresyonu ile ilgili bireysel ve etnik değişkenliklerle ilişkili olabilir¹⁴.

Bu çalışmada, tam kan sayımı parametrelerinden monosit, bazofil ve eozinofil sayıları MPE grubunda daha yüksek bulunmuştur. Monositler ve makrofajlar, mononükleer fagosit sisteminin doğuştan gelen ve adaptif bağışıklıkta rol oynayan birincil hücreleridir. Zhang ve ark.¹⁵, COVID-19 hastalarının ve sağlıklı popülasyonun periferik kanındaki monosit sayısının benzer olduğunu bildirmiştir.¹⁵ Bununla birlikte, periferik kandaki granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör+ monositlerin ve IL-6+ monositlerin sayısının artmasının COVID-19 enfeksiyonundaki enflamatuvar sitokin fırtınasından sorumlu olduğu da öne sürülmüştür^{16,17}. Bu bağlamda, sitokin fırtınasının patogeneze sorumlu tutulduğu MPE grubunda monosit sayısının daha yüksek olması şaşırtıcı değildir.

SARS-CoV-2'nin eozinofiller ve bazofiller üzerinde belirgin bir etkisi olmamasına rağmen, COVID-19 hastalarında genellikle her iki hücre grubunda da azalma beklenir. Hem bazofiller hem de eozinofiller, aktive T hücrelerinin çoğalmasını uyarıcı temel bir sitokin olan IL-4 üretebilir¹⁸. Bu nedenle, eozinofil ve bazofillerdeki artış, T hücresi aktivasyonu ve sitokin fırtınası yoluyla COVID-19 ortamında MPE gelişimine katkıda bulunmuş olabilir. Bazofil ve eozinofil sayısındaki artış, COVID-19 hastalarında MPE gelişiminin bir nedeni ve/veya sonucu olabilir. Eozinofili, ilaca bağlı MPE'de beklenen bir bulgu olmasına rağmen¹⁹, yakın zamanda ilaç kullanım öyküsü olmayan MPE'li COVID-19 hastalarımızda da eozinofili oranı yüksekti.

Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 sık sık mutasyona uğramakta ve yeni ortaya çıkan varyantların bulaşıcılığı, virülansı, bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, ölüm oranı ve anosmi ve agüzi gibi klinik bulguların varlığı farklılık gösterebilmektedir. DSÖ'nün 11 Aralık 2021 tarihli epidemiyolojik güncellemesine göre, pandeminin başlangıcından bu yana beş SARS-CoV-2 varyantı tanımlanmıştır: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Omicron (B.1.1.529). Bu varyantlardan ilki olan Alpha (B.1.1.7) varyantı Aralık 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta rapor edilmiştir²⁰.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmanın temel kısıtlaması, retrospektif kesitsel tasarımı nedeniyle hastaların uzun vadeli sonuçlarını içermemesidir. Ayrıca, tek merkezli tasarımı nedeniyle örneklem sayısı nispeten azdı. Diğer bir kısıtlama ise COVID-19 mutasyon analizinin yapılmamış olmasıdır. Çalışmamızda mutasyon analizi yapamadığımız için, olası farklı mutasyonlara sahip hastaları değerlendirmemek adına Aralık 2020'den sonra COVID-19 tanısı alan hastaları çalışma dışında bıraktık. Bununla birlikte çalışmamızın en güçlü yönü; ilaç kullanım öyküsü olan ve negatif PCR testi olan şüpheli MPE olgularının çalışmadan dışlanmasıdır.

SONUÇ

ALP, COVID-19 hastalarında MPE ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, MPE'li COVID-19 hastalarında artan enflamatuvar yanıt nedeniyle hastalık daha şiddetli ilerleyebilir. Literatürde, enfeksiyonun ilk belirtisi olarak MPE ile başvuran COVID-19 olguları bildirilmiştir. Bu hastaların erken dönemde izole edilmesi ve olası ciddi hastalık seyri açısından yakından takip edilmesi önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ile etik onay alınmıştır (tarih: 30.11.2022, karar no: 2022/15-05).

Hasta Onayı: Bu retrospektif karşılaştırmalı çalışmada, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda takip edilen MPE'li COVID-19 hastaları değerlendirilmiştir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.K, S.A., S.I.M., S.O.K., Konsept: Ö.K, S.A., S.I.M., Dizayn: Ö.K, S.A., S.I.M., S.O.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.K, S.A., S.I.M., H.Y.C., S.O.K., Analiz veya Yorumlama: Ö.K, S.A., S.I.M., H.Y.C., S.O.K., Literatür Arama: Ö.K, S.O.K., Yazan: Ö.K, S.A., S.I.M., H.Y.C., S.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Nyasulu PS, Tamuzi JL. Epidemiology, clinical profiles, and prognostic value of COVID-19-related cutaneous manifestations in African populations: a rapid narrative review. *Int J Dermatol*. 2024;63:10-22.
- Visconti A, Bataille V, Rossi N, Kluk J, Murphy R, Puig S, et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol*. 2021;184:880-7.
- Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11:316-29.
- Zhu R, Shi Y, Tan Y, Xiao R. ACE2 expression on the keratinocytes and SARS-CoV-2 percutaneous transmission: are they related? *J Invest Dermatol*. 2021;141:197-8.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:45.
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:905-19.
- Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;181:1016-35.
- Collins DP, Steer CJ. Binding of the SARS-CoV-2 spike protein to the asialoglycoprotein receptor on human primary hepatocytes and immortalized hepatocyte-like cells by confocal analysis. *Hepat Med*. 2021;13:37-44.
- Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol*. 2020;41:102581.
- Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10:1103-4.
- Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S, et al. Mechanism of anosmia caused by symptoms of COVID-19 and emerging treatments. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12:3795-805.
- Bakhshandeh B, Sorboni SG, Javanmard AR, Mottaghi SS, Mehrabi MR, Sorouri F, et al. Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity. *Infect Genet Evol*. 2021;90:104773.
- Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol*. 2021;109:13-22.
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020;7:998-1002.
- Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: a narrative review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31:030501.
- Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:532-62.
- Khandpur S, Ahuja R. Drug-induced vs. viral maculopapular exanthem-resolving the dilemma. *Dermatopathology (Basel)*. 2022;9:164-71.
- Gong X, Khan A, Wani MY, Ahmad A, Duse A. COVID-19: a state of art on immunological responses, mutations, and treatment modalities in riposte. *J Infect Public Health*. 2023;16:233-49.