

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit: Pandemi Hastanesi Deneyimi

Ayşen AKKURT KOCAELİ¹, Sümeyye MEMET²

¹ Bursa Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Subakut tiroidit (SAT), kendi kendini sınırlayan inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışma, koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) aşısıyla ilişkili subakut tiroidit vakalarının özelliklerini tanımlamayı amaçlamıştır. Retrospektif yapılan çalışmaya pandemi dönemi öncesi tanı alan 45 hasta ve COVID-19 aşısından sonraki üç ay içinde SAT tanısı alan 19 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve ultrasonografi bulguları kaydedildi. Ayrıca yaptırıldıkları aşılardan türü, aşı sonrası SAT ortaya çıkana kadar geçen süre, verilen tedavi ve tedaviye yanıt değerlendirildi. COVID-19 aşısı ile ilişkili SAT grubu (Grup-1) (n=19) ile pandemi öncesi saptanan SAT grubunun (n=45) (Grup-2) demografik, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve aldıkları tedaviler benzerdi. Sadece serum C-reaktif protein ve ortalama eritrosit sedimentasyon hızı Grup-2'de Grup-1'e göre daha yüksekti (p <0,05). Takip sırasında Grup-1 ve Grup-2'de ötiroid saptanan vakalar sırasıyla 15/19 (%78,9), 15/45 (%33,3) saptandı (p<0,05). Nüks oranları arasında fark yoktu. İnaktif COVID-19 aşısı sonrası 7 hastada, mRNA COVID-19 aşısı sonrası ise 12 hastada SAT gözlemlendi. Aşılamadan sonra semptomların başlamasına kadar geçen ortalama süre 11 (4-45) gündü. Pandemi döneminde COVID-19 aşılama oranlarının artmasıyla birlikte aşı ilişkili SAT vakalarına daha sık rastlanmıştır. Bu çalışma, COVID-19 aşısı ile ilişkili vakaların pandemi dönemi öncesi görülen SAT vakaları ile benzer tanısal özelliklere ve klinik gidişata sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Subakut tiroidit. COVID-19. SARS-CoV-2 aşısı. Pandemi.

Subacute Thyroiditis Associated with SARS-CoV-2 Vaccines: Pandemic Hospital Experience

ABSTRACT

Subacute thyroiditis (SAT) is a self-limiting inflammatory disease. This study aimed to describe the characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine-associated subacute thyroiditis cases. Forty-five patients diagnosed before the pandemic period and 19 patients diagnosed with SAT within three months after the COVID-19 vaccine were included in this retrospective study. Demographic, clinical characteristics, laboratory parameters, and ultrasonography findings of the patients were recorded. In addition, the type of vaccines they received, the time until SAT appeared after vaccination, the treatment given, and the response to treatment were evaluated. The demographics, clinical characteristics, laboratory parameters, and treatments they received were similar between the SAT group (Group-1) (n=19) associated with the COVID-19 vaccine and the SAT group (n=45) (Group-2) detected before the pandemic. Only serum C-reactive protein and mean erythrocyte sedimentation rate were higher in Group-2 than in Group-1 (p <0.05). During follow-up, euthyroid cases were detected in 15/19 (78.9%) and 15/45 (33.3%) in Group-1 and Group-2, respectively (p<0.05). There was no difference in relapse rates. SAT was observed in 7 patients after the inactive COVID-19 vaccine and 12 patients after the mRNA COVID-19 vaccine. The median time to symptom onset after vaccination was 11 (4-45) days. As COVID-19 vaccination rates increased during the pandemic, vaccine-related SAT cases became more common. This study showed that COVID-19 vaccine-associated cases have diagnostic features and clinical courses similar to classical SAT.

Keywords: Subacute thyroiditis. COVID-19. SARS-CoV-2 vaccine. Pandemic.

Geliş Tarihi: 28.Eylül.2023

Kabul Tarihi: 26.Ekim.2023

Dr. Ayşen AKKURT KOCAELİ
Bursa Şehir Hastanesi, Bursa Şehir Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Bursa.
Tel.: 0533 261 71 20
E-posta: aysenakkurt@yahoo.com.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ayşen AKKURT KOCAELİ: 0000-0001-7604-0605
Sümeyye MEMET: 0000-0002-1535-0869

Subakut tiroidit (SAT) genellikle viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu takiben ortaya çıkan, boyun ağrısı, tiroid lojunda rahatsızlık ve hassasiyet, ateş, diffüz guatr ile kendini gösteren inflamatuvar bir hastalık olup, sıklıkla mevsimsel geçiş dönemlerinde ve kadınlarda görülmektedir¹. SAT ile takipli vakalarda hücrel immünite ile sitotoksik T-hücreleri aktive olmakta ve tiroid follikül hücrelerine hasar vermektedir. Viral enfeksiyonlar ve/veya postviral inflamatuvar yanıt sonucunda ortaya çıkar. SAT'li hastaların yaklaşık %72 sinde ve özellikle ailesel olgularda HLA-B35 pozitifliği hastalığın genetik yönünü güçlendirmektedir². Hastalarda çoğunlukla

tiroidit bulgularının ortaya çıkışından 2-8 hafta önce geçirilmiş bir viral üst solunum yolu hikayesi vardır. SAT'a neden olan viral ajanlar arasında; influenza, kızamık, H1N1, coxsackie, Epstein-Barr, adenovirüs ve kabakulak virüsü yer almaktadır³. Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)]'nin etiyolojik etkeni olduğu koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisi, mevcut ve olası sonuçları açısından tüm dünyayı etkisi altına almıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda etkilenebilecek hedef organlardan biri tiroid bezidir⁴. Bu durum tiroid dokusunda ekspres edilen transmembran serin proteaz-2 reseptör (TMPRSS2) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin(ACE-2) aynı zamanda SARS-CoV-2'nin hücre içine girmek için kullanması ile açıklanabilir⁵. Ayrıca SAT grip virüsü, insan papilloma virüsü ve hepatit B virüsüne karşı yapılan aşılama sonrasında da gelişebilir⁶. COVID-19 pandemisinden sonra popülasyonları aşlamak ve korumak amacıyla çeşitli aşilar hızla geliştirildi. İlk olarak inaktif SARS-COV-2 aşısı sonrası gelişen 3 SAT vakası da ülkemizden yapılan bir çalışmada bildirilmiştir⁷. Literatürde pandemi döneminde SARS-CoV-2 aşısıyla ilişkili çok sayıda SAT vakaları da bildirilmiştir⁸⁻¹⁴. SARS-CoV-2 aşısıyla ilişkili SAT patogenezi tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen en olası mekanizmanın genetik olarak duyarlı kişilerde adjuvan kaynaklı otoimmün/inflamatuvar sendromu (ASIA sendromu) ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür¹⁵.

Bu çalışmada pandemi dönemi öncesi SAT tanısı alan hastalar ile SARS-CoV-2 aşısından sonra gelişen SAT tanılı hastalar arasındaki klinik, demografik, laboratuvar ve radyolojik parametreler arasındaki farkların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta özellikleri

Retrospektif yapılan çalışmaya Temmuz 2019 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Bursa Şehir Hastanesi Hastanesi (Bursa, Türkiye) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde tanı ve tedavisi yapılan 64 SAT hastası dahil edildi. SAT tanısı; hastaların klinik özelliklerine (boyun ağrısı ve sistemik semptomlar), laboratuvar testlerine (serbest tiroksin [sT4] düzeylerinde artma, buna bağlı olarak tiroid stimulan hormon [TSH] düzeylerinde azalma ve inflamatuvar belirteçlerde; C-reaktif protein [CRP] ve eritrosit sedimentasyon hızı [ESH] düzeylerinde artma) ve görüntüleme özelliklerine (boyun ultrasonunda iki taraflı/ tek taraflı bez büyümesi, azalmış vaskülariteye sahip heterojen-hipoekoik alanlar ve prob ile muayene sırasında ortaya çıkan

hassasiyet) göre ATA kılavuzu referans alınarak yapıldı¹⁶.

Çalışmaya COVID-19 pandemisi öncesi (Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının görüldüğü, Mart 2020'den önce) SAT tanısı alan hastalar (n=45) ile SARS-CoV-2 aşısından sonraki üç ay içinde SAT tanısı alan hastalar (n=19) (Türkiye'de ilk aşılamamın başladığı, Ocak 2021'den sonra) dahil edildi.

Tüm katılımcılar için dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

- (I) <18 yaş;
- (II) Gebelik;
- (III) Hematolojik hastalık, kanser, immün yetmezlik ya da romatolojik hastalık ile takipli hastalar;
- (IV) Son üç ayda içerisinde -immunsüpresif, antikoagulan ve antitrombotik ilaçlar vb. gibidolaşım sistemini etkileyebilecek ilaçlar alan kişiler;
- (V) COVID-19 veya başka bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan veya SAT tanısından önceki iki ay içinde COVID-19 için revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan hastalar.

Çalışma, Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izniyle (Tarih: 09.03.2022, Karar No: 2022-3/5) gerçekleştirilmiştir. Tüm işlemler etik kurallara ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri, yaptıkları aşuların türü, aşı sonrası SAT ortaya çıkana kadar geçen süre, semptomlar, verilen tedavi ve tedaviye yanıt değerlendirildi. Tanı anında hastaların laboratuvar parametreleri (TSH, serbest triiodotironin (sT3), sT4, ESH, CRP, hemogram, tiroid otoantikolar) ile tiroid ultrasonografi bulguları tarandı. Tiroid fonksiyon testleri, otoanalizör kemilüminesan mikropartikül immünolojik yöntem (Cobas c801, Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA); CRP, immunturbidimetrik yöntem (Cobas c801, Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA) ve ESH, Westergren yöntemi ile (Vision Pro ESR analyzer, Germany) yapıldı.

Laboratuvar parametreleri için referans aralıkları TSH: 0,38–4,33 mIU/L, sT4: 0,60–1,25 ng/dL, sT3: 2,28–4 ng/L, ESH: 0–20 mm/sa, CRP: 0–8 mg/dl, anti tiroid peroksidaz antikor (Anti TPO): 0-57 U/mL, anti tiroglobulin antikor (anti TG): 0-40 U/mL, beyaz kan hücresi (WBC): 4490-12680 10³/µL, olarak alındı. Ultrasonografik (USG) değerlendirme deneyimli radyologlar tarafından Simens S-2000 ve S-3000 cihazıyla yapıldı. Tiroid bezinde görülen ekojenite, kan akım paterni ve nodülarite kayıt altına alındı.

Tüm hastalara antiinflamatuvar ilaç (klinik durumuna göre ketoprofen 150 mg veya metilprednizolon 16-32 mg) başlandı. Doz titrasyonu ve tedavi süresi hastanın klinik semptomlarına göre ayarlandı.

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit

Tedaviye başladıktan sonra remisyona kadar semptomlar, inflamatuvar belirtiler (CRP ve ESH) ve tiroid fonksiyon testleri her 2 haftada bir değerlendirildi. Remisyon sonrası hastalar nüks ve hipotiroidizm gelişmesi açısından ise her 2 ayda bir değerlendirildi.

Vakalarda nüks; ateş, tiroid bezinde ağrı gibi semptomların varlığı ve/veya inflamatuvar belirteçlerin artmasıyla tespit edildi. Hipotiroidizm ise sT4 düzeyinin normal referans değer aralığından düşük olması, TSH düzeyinin ise normal referans değer aralığından yüksek olması olarak tanımlandı. Katılımcıların genel demografik ve klinik özellikleri ve laboratuvar verileri hastanemizin bilgisayar veri tabanından elde edildi.

İstatiksel analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler IBM SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) veri tabanına kaydedildi. Ölçümsel sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için Student-t testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Kırk iki (%65,6) tanesi kadın, 22 (%34,3) tanesi erkek toplamda 64 hasta analize dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 41.3 ± 9.8 yıl olarak saptandı. En sık görülen semptom boyun ağrısıyken ($n = 56$, %87,5), bunu sırasıyla hassasiyet ($n=42$, %65,6), terleme ($n=29$, %45,3), çarpıntı ($n = 25$, %39) ve ateş ($n = 15$, %23,4) izledi. Tanı anında, hastaların 41'inde (%64) aşikâr hipertiroidi mevcuttu. Tüm hastalarda tiroid USG tiroiditle uyumlu olarak heterojendi. 37 hastada (%57,8) tiroid bezinin iki taraflı tutulumu mevcuttu. Hastaların olası nedene maruz kalma ile hastalığın başlangıç semptomları arasındaki geçirdiği süre ortanca 16 (4-54) gündü. Otuz hastaya (%46,8) steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), geri kalan hastalara ise prednizolon tedavisi verildi. Çalışma gruplarının temel özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Aşı ilişkili SAT grubu (Grup-1) ($n=19$) ile pandemi öncesi saptanan SAT grubunun ($n=45$) (Grup-2) demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı (Tablo I). Ortalama yaş, cinsiyet arasında fark bulunmazken ($p > 0,05$), Grup-2'de hastalık tanısına kadar geçen ortanca süre Grup-1'e göre daha uzundu. İstatistiksel anlamlı olmamakla beraber Grup-1 hastalarda semptomların daha az

olduğu saptandı. Toplamda ortanca SAT süresi 28 (10–98) gün olup Grup-1'de Grup-2'ye göre daha uzun sürdüğü gözlemlendi ($p < 0,05$). Laboratuvar parametrelerinden, ortanca TSH, sT4, sT3, WBC seviyeleri ile Anti-TPO ve Anti-TG pozitifliği her iki grupta benzer bulundu ($p > 0,05$). Serum CRP ve ortalama ESH seviyeleri ise Grup-2'de Grup-1'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p < 0,05$). Gruplar arasında yapılan ultrasonografik değerlendirmeler arasında da fark saptanmadı. Prednizolon kullanımı Grup-2'de Grup 1'e göre daha fazlaydı (sırasıyla %62,3, %31,6). Çalışmaya alınan tüm katılımcıların ileri takipleri yapıldı. Hastaların ortalama takip süresi ortalama $66,4 \pm 19,2$ gündü. Takip sırasında Grup-1 ve Grup-2'de ötiroid saptanan vakalar sırasıyla 15/19 (%78,9), 15/45 (%33,3) saptandı ($p < 0,05$). Nüks oranları arasında fark yoktu.

Çalışmaya alınan 64 hastanın 19'u (%29,7) COVID-19 aşısı ile ilişkiliydi. mRNA COVID-19 aşısı (Pfizer-BioNTech®) sonrası ise 12 hastada (Grup-1a), inaktif COVID-19 (CoronaVac®) aşısı sonrası 7 hastada (Grup-1b) SAT gözlemlendi. Aşılardan sonra semptomların başlangıç süresi ortalama 11 (4-45) gündü. İki grup arasında yaş, cinsiyet, tanıya kadar geçen süre, tanı anındaki laboratuvar ve ultrasonografik parametreler ve tedaviler açısından fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo-II). Aşı ile semptomların başlangıcı arasında geçen süre, Grup-1a ve Grup-1b'de sırasıyla ortanca 8 (4-26), 14 (9-45) gün saptandı ($p=0.44$). Üç hastada (%15,7) aşılardan 1.dozundan sonra, 16 (%84,3) hastada ise aşılardan 2.dozundan sonra SAT ortaya çıktı. Takiplerde mRNA aşısı sonrası nüks gözlenmezken, inaktif aşı sonrası sadece bir hastada nüks görüldü (Tablo II).

Tartışma ve Sonuç

Dünya genelinde 2019 yılının sonunda SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 salgını baş gösterdi. Salgının kontrol altına alınması amacıyla birçok aşı hızla geliştirildi. Aşı kullanımının yaygınlaşmasıyla dünya çapında aşıyla ilişkili birçok olumsuz olay rapor edilmiştir. Bunlardan biri de tiroid bezinin destrüktif ve inflamatuvar hastalığı olan SAT'tir¹⁷. Son iki yılda COVID-19 aşısı ile ilişkili çok sayıda SAT vakası bildirilmiştir⁸⁻¹⁴.

Çalışmamızda SARS-CoV-2 aşısı ilişkili ve pandemi öncesi görülen SAT vaka gruplarında tanı anındaki demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri arasında fark olmadığı gözlemlendi. Subakut tiroidit vakaları genellikle 30-50 yaş arası kadın cinsiyeti etkilemektedir². Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da tüm gruplardaki vakalara 4. dekad sonrası ve kadınlarda daha sık rastlanmıştır^{6,15}.

Aşı ilişkili hastaların çoğunda NSAİİ tedavisiyle düzelen hafif bir klinik seyir gözlemlendi. Pandemi öncesi görülen SAT grubundaki hastalarda, aşı ile ilişkili

Tablo I. Covid-19 aşısı ilişkili olan ve olmayan subakut tiroidit ile takipli vakaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Subakut tiroidit (Aşısı ilişkili) Grup-1	Subakut tiroidit (Pandemi öncesi) Grup-2	Subakut tiroidit (Toplam)	p*
N (%)	19(29.7)	45(70.3)	64(100)	-
Yaş (yıl)	42.4 ± 10.5	40.5 ± 7.8	41.3 ± 9.8	0.22
Kadın cinsiyet, n (%)	13 (68.4)	29(64.4)	42(65.6)	0.45
Belirtiler				
Boyun ağrısı, n (%)	11 (57,8)	45 (100)	56 (87,5)	0.04
Hassasiyet, n (%)	7 (36,8)	35 (77,7)	42 (65,6)	0.34
Ateş, n (%)	4 (21,1)	11 (24,4)	15 (23,4)	0.56
Terleme, n (%)	8 (42,1)	22 (48,8)	29 (45,3)	0.53
Çarpıntı, n (%)	7 (36,8)	18 (40)	25 (39)	0.12
Kilo kaybı, n (%)	3 (15,7)	10 (22,2)	13 (20,3)	0.25
**Tanı zamanı, gün	11 (4-45)	20 (6-54)	16 (4-54)	0.36
Hastalık süresi	42 (18-98)	21 (10-65)	28 (10-98)	<0.05
Tanı anında aşikar hipertiroidizm, n(%)	11 (57.8)	30 (66.6)	41 (64)	0.72
Laboratuvar parametreleri				
TSH (mIU/L)	0.33 (0.0-6.11)	0.01 (0.0-3.8)	0.15 (0.0-6.11)	0.56
sT4 (ng/dL)	1.22 (0.63-7.82)	1.78 (0.98-5.7)	1.43 (0.63-7.82)	0.35
sT3 (ng/L)	4.85 (0.91-17.21)	4.18 (1.22-12.63)	4.61 (0.91-17.21)	0.76
ESH, mm/h	25 (8-94)	45.7 (11-108)	38.5 (8-108)	<0.05
CRP, mg/L	23 (3.8-98)	47.5 (1.3-124)	39.1 (1.3-124)	<0.05
WBC, 10 ⁹ /mm ³	8.55 (4.9-15.2)	9.84 (5.10-17.45)	9.12 (4.92-17.45)	0.43
Anti-TPO pozitifliği, n (%)	4 (21.0)	3 (6.6)	7 (10.9)	0.09
Anti-TG pozitifliği, n (%)	7 (36.8)	6 (13.3)	13 (20)	0.12
Ultrasonografi bulguları				
İki taraflı tutulum, n (%)	9 (47,3)	28 (62,2)	37 (57,8)	0.48
Hipoekoik alan, n (%)	18 (94,7)	42 (93,3)	60 (93,7)	0.71
Azalmış vaskülarite, n (%)***	11(57,9)	29 (64,4)	40 (62,5)	0.92
Tedavi, n (%)				
NSAİİ, n (%)	13 (68,4)	17 (37,7)	30 (46,8)	0.83
Prednizolon, n (%)	6 (31,6)	28 (62,3)	34 (53,2)	0.71
Takip				
Takip süresi, gün	61.8 ± 17.0	68.9 ± 20.4	66.4 ± 19.2	0.21
Takipte ötiroidizm, n (%)	15/19 (78,9)	15/45 (33,3)	30/64 (46,8)	<0.05
Nüks, n (%)	1/19 (5,2)	7/45 (15,5)	8/64 (12,5)	0.35

TSH: Tiroid stimulan hormon, ST4: Serbest tetraiyodotironin, ST3: serbest triiyodotironin, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-Reaktif Protein, WBC: Beyaz küre hücreleri, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru, Anti-TPO: Anti-tiroperoksidaz antikoru, NSAİİ: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç. Normal dağılımı olan sürekli değişkenler ortalama ±standart sapma, normal dağılımı olmayan sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyidir.

*p: Grup-1 ve Grup-2 arasındaki p değerleri

**Olası nedene maruz kalma ve hastalık semptomları ortaya çıkmasına kadar geçen süre

***Doppler ultrasonografi bulguları

gruba göre istatistiksel anlamlı olmamakla beraber iki kat daha fazla prednizolon kullanıldığı saptandı. İki aylık takiplerde ötiroidik olan vakaların çoğunluğu (%78,9) aşısı sonrası gelişen SAT'li vakalar oluşturuyordu. Aşısı ile ilişkili vakalarda boyun ağrısı daha az yaygın olsa da çalışma gruplarında en sık görülen semptomdu (56/64, %87,5). Hastalığa ait semptomların subjektif olarak değerlendirilmesi nedeniyle, gruplar arasındaki küçük farkın klinik açıdan önemli olmadığını düşünülmektedir.

Bostan ve arkadaşları COVID-19 aşısı sonrası gelişen 16 SAT ile takipli hastanın sadece 7'sinde (%43,8) kortikosteroid kullanıldığını vurgulamışlardır¹³. Bahçecioğlu ve arkadaşları, pandemi döneminde yaptıkları prospektif bir çalışmada aşısı ile ilişkili 6 SAT'li hastayı değerlendirmişler. Yalnızca bir hastada kortikosteroidin gerekli olduğunu göstermişler ve vakalar hafif bir klinik tablo sergilemişler¹⁸. Şendur ve arkadaşları literatürde yayınlanan aşısı ile ilişkili 98 SAT vakasını analiz etmişler. Çoğu vakanın hafif/orta

şiddette hastalığı geçirdiğini ve kolaylıkla tedavi edilebildiğini vurgulamışlar¹⁵.

Bu çalışmada COVID-19 aşısı ile ilişkili SAT vakalarında olası nedenle maruz kalma ile hastalığın başlangıç semptomları arasındaki sürenin pandemi öncesi vakalardan daha kısa sürdüğü, hastalık süresinin ise aşısı ile ilişkili grupta daha uzun sürdüğü bulundu. Aşısı sonrası gelişen SAT vakalarına yaklaşık on gün sonra rastlanmıştır. Literatüre bakıldığında, bir vakada aşısından 12 saat gibi kısa bir süre sonra SAT gözlenirken¹⁹, en uzun gecikme süresi 84 gündü²⁰. Topaloğlu ve arkadaşlarının COVID-19 aşısı ile ilişkili 23 hastayı değerlendirdikleri çalışmada da aşısı ilişkili vakalarda hastalık süresi ortanca 45 (15-150) gün, klasik saptanan SAT vakalarında ise bu süre ortanca 28(10-120) gündü (p=0,023)¹². Ülkemizde son yapılan, 53 endokrinoloji merkezinin dahil edildiği 811 hastayı kapsayan retrospektif, kohort çalışmasında (THYROVAC Study) ise etyolojiden bağımsız gruplar arasında (COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili SAT,

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit

Tablo II. Aşı tiplerine göre subakut tiroidit ile takipli vakaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	mRNA aşısı ilişkili subakut tiroidit - Grup-1a	İnaktif aşı ilişkili subakut tiroidit- Grup-1b	Aşı ilişkili subakut tiroidit (Toplam)- Grup-1	p*
N (%)	12(63.1)	7(36,9)	19(100)	-
Yaş (yıl)	40.4 ± 8.5	46.4 ± 7.7	42.4 ± 10.5	0.34
Kadın cinsiyet, n (%)	8 (66.6)	5 (71,4)	13 (68.4)	0.67
Aşı ile semptomların başlangıcı arasındaki süre, gün	8 (4-26)	14 (9-45)	11 (4-45)	0.44
Tanı anında aşıkâr hipertiroidizm, n (%)	7 (63.6)	4 (36,4)	11 (57.8)	0.08
Laboratuvar parametreleri				
TSH (mIU/L)	0.05 (0.0–0.24)	0.71 (0.0–6.11)	0.33 (0.0–6.11)	0.34
sT4 (ng/dL)	1.62 (1.09–2.43)	1.47 (0.63–7.82)	1.22 (0.63–7.82)	0.76
sT3 (ng/L)	4.16 (2.94–5.10)	3.68 (0.91–17.21)	4.85 (0.91–17.21)	0.12
ESH, mm/h	16 (8–76)	42 (34–94)	25 (8–94)	0.39
CRP, mg/L	30.9 (18.6–98)	21.5 (3.8–75)	23 (3.8–98)	0.61
WBC, 10 ³ /mm ³	9.41 (5.77–15.23)	8.27 (4.92–9.13)	8.55 (4.9–15.2)	0.23
Anti-TPO pozitifliği, n (%)	3 (25)	1 (14,2)	4 (21.0)	0.17
Anti-TG pozitifliği, n (%)	5 (41,6)	2 (28,5)	7 (36,8)	0.87
Ultrasonografi bulguları				
İki taraflı tutulum, n (%)	6 (50)	3 (42,8)	9 (47,3)	0.55
Hipoekoik alan, n (%)	11 (91,6)	7 (100)	18 (94,7)	0.98
Azalmış vaskülarite, n (%)**	7 (58,3)	4 (57,1)	11 (57,9)	0.45
Tedavi, n (%)				
NSAii, n (%)	8 (66,6)	5 (71,4)	13 (68,4)	0.64
Prednizolon, n (%)	4 (33,3)	2 (28,6)	6 (31,6)	0.35
Takip				
Takip süresi, gün	52.8 ± 12.0	69.3± 11.8	61.8 ± 17.0	0.41
Takipte ötiroidizm, n (%)	10/12 (83,3)	5/7 (71,4)	15/19 (78,9)	0.87
Nüks, n (%)	0/12(0)	1/7(14,2)	1/19 (5,2)	-

TSH: Tiroid stimulan hormon, ST4: Serbest tetraiyodotironin, ST3: serbest triiyodotironin, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-Reaktif Protein, WBC: Beyaz küre hücreleri, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru, Anti-TPO: Anti-tiroperoksidaz antikoru, NSAİİ: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç

Normal dağılımı olan sürekli değişkenler ortalama ±standart sapma, normal dağılımı olmayan sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyidir.

*p: Grup-1a ve Grup-1b arasındaki p değerleri

**Doppler ultrasonografi bulguları

COVID-19 aşısı ile ilişkili SAT ve klasik SAT grupları hastalık süresi birbirine yakın bulunmuştur. Aradaki farkın pandeminin erken döneminde gözlemlenen vaka sayısının az olmasından ve hastaları değerlendiren merkezlerin SAT ile ilgili farkındalıklarının az olmasından kaynaklanması ile açıklanabilir. Ayrıca "THYROVAC" çalışmasında, COVID-19 enfeksiyonu ve SARS-CoV-2 aşısına bağlı SAT vakalarının takip parametreleri ve sonuçları açısından bir fark bulunamamıştır²¹. Olası nedenlerin farklı olmasına rağmen SAT oluşma mekanizması ve immün yanıtların benzer olduğu düşünülmektedir. Çalışma aynı zamanda bu hastaların klasik SAT vakalarında uygulanan benzer tedavi ve takip protokolleri uygulanmasını önermiştir²¹.

SARS-CoV-2 aşısının neden olduğu SAT ve tiroid bozukluklarının altında yatan patofizyolojik ve genetik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada inaktif COVID-19 aşısı ve mRNA aşısı ile ilişkili subakut tiroidit vakaları arasında demografik, laboratuvar-ultrasonografik özellikler, tedavi şekli ve takipte gözlenen hipotiroidi veya nüks açısından fark yoktu. Moleküler taklit,

otoimmün/inflamatuvar sendrom (ASIA sendromu) ve genetik yatkınlık, aşıya bağlı inflamatuvar tiroid bozukluklarının patofizyolojik mekanizmalarına ilişkin açıklamalardır; ancak kesin mekanizmaların daha detaylı araştırılması gerekmektedir. Özellikle inaktif aşılarında kullanılan adjuvanlar immünolojik tepkimeleri artırarak ASIA sendromuna neden olabilir ve bu sendromun bir parçası olarak SAT ortaya çıkabilir^{15,21}. Son zamanlarda mRNA aşılarında olan lipid nanopartiküllerinin aynı zamanda immünoestimülasyon ile adjuvan olarak da görev yaptığı gösterilmiştir²². Bu yüzden mRNA COVID-19 aşısı içinde adjuvan olmamasına rağmen ASIA sendromu gelişebilir. Ayrıca SARS-CoV-2 virüsünün direk hücre içine girişiyle aşı ile ilişkili SAT'in etyopatogenezinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Virüsün hücre içine girmek için kullandığı ACE-2'nin aynı zamanda tiroid folliküler hücrelerinde eksprese edildiği böylece inflamatuvar süreci başlattığı düşünülmektedir⁵.

Ayrıca, bu mekanizmaların her bireyde SAT oluşumunu tetiklememesi yalnızca bazı kişilerde gözlenmesi genetik yatkınlığın olduğunu

göstermektedir^{15,23}. Spesifik HLA alellerini taşıyan kişilerin aşının neden olduğu tiroid komplikasyonlarına karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yalnızca belirli etnik kökenlerden bireylerde yapılan az sayıda çalışma, HLA alellerinin aşının neden olduğu tiroid bozukluklarına katkısını değerlendirmiştir¹⁵. Farklı etnik kökenlerden kişilerde aşı kaynaklı tiroid bozukluklarına yatkınlıktan benzer HLA alellerinin sorumlu olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda aşı ile ilişkili SAT, vakaların çoğunda (%84,3) aşının ikinci dozundan sonra görüldü. Yapılan çalışmalarda tekrarlanan aşı dozlarında SAT'ın tekrarlama nadir görünmektedir^{13,18}.

Sonuç olarak; Pandemi döneminde görülen SARS-CoV-2 aşısıyla ilişkili SAT genellikle hafif/orta şiddette olduğundan ve vakaların çoğu semptomatik veya NSAİİ ile tedavi edilebildiğinden, aşı olma ihtiyacı konusunda herhangi bir endişe yaratmamıştır. Çünkü COVID-19 hastalığının riskleri şüphesiz aşı risklerinden daha ağır basmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu
Onay Tarihi: 09.03.2022
Karar No: 2022-3/5

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.A.K.; Veri toplama ve işleme: A.A.K., S.M.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.A.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.A.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2021; 3(7):1515-1527.
2. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(5):2100-2105.
3. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 202; 22(4): 1027-1039.
4. Meftah E, Rahmati R, Zari Meidani F, Khodadadi S, Chitzan-Zadeh K, Esfahanian F, Afshar S. Subacute thyroiditis following COVID-19: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1126637.
5. Li M, Li L, Zhang Y, Wang X. An investigation of the expression of 2019 novel coronavirus cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9(1): 45.
6. Ippolito S, Gallo D, Rossini A, Patera B, Lanzo N, Fazzino GFM et al. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(6): 1189-1200.
7. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Post-vaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(9): 2600-2605.
8. Sözen M, Topaloğlu Ö, Çetinarslan B, et al. COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(12): 5120-5125.
9. Ünübol M, Erdemir Z, Çolak G, Ünsal MG, Güney E. Subacute thyroiditis associated with COVID-19 infection: two case reports. *Turkish J Endocrinol Metab*. 2021; 25(3): 344-348.
10. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ. Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(10): 1835-1863.
11. Saygılı ES, Karakilic E. Subacute thyroiditis after inactive SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(10): e244711.
12. Topaloğlu Ö, Tekin S, Topaloğlu SN, Bayraktaroglu T. Differences in Clinical Aspects Between Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19 Vaccines and Classical Subacute Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2022; 54(6): 380-388.
13. Bostan H, Kayihan S, Calapkulu M, Hepsen S, Gul U, Ozturk Unsal I et al. Evaluation of the diagnostic features and clinical course of COVID-19 vaccine-associated subacute thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2022; 21(3): 447-455.
14. Bostan H, Unsal IO, Kizilgul M, Gul U, Sencar ME, Ucan B, Cakal E. Two cases of subacute thyroiditis after different types of SARS-CoV-2 vaccination. *Arch Endocrinol Metab*. 2022; 66(1): 97-103.
15. Şendur SN, Oğuz SH, Ünlütürk U. COVID-19 vaccination and thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023; 37(4): 101759.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343-1421.
17. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ. Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(10):1835-1863.
18. Bahçecioglu AB, Karahan ZC, Aydoğan BI, Kalkan IA, Azap A, Erdoğan MF. Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(4): 865-874.
19. Kyriacou A, Ioakim S, Syed AA. COVID-19 vaccination and a severe pain in the neck. *Eur J Intern Med*. 2021; 94: 95-96.
20. Oyibo SO. Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19). *Cureus*. 2021;13(6): e16045.
21. Batman A, Yazıcı D, Dikbaş O, Ağbaht K, Saygılı ES, Demirci İ et al. Subacute THYROiditis Related to SARS-CoV-2 Vaccine and Covid-19 (THYROVAC Study): A Multicenter Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):e1013-e1026.
22. Alameh MG, Tombác I, Bettini E, Lederer K, Sittplangkoon C, Wilmore JR et al. Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity*. 2021;54(12):2877-2892.
23. Sahin Tekin M, Yorulmaz G, Yantir E, Gunduz E, Colak E. A Novel Finding of an HLA Allele's and a Haplotype's Relationship with SARS-CoV-2 Vaccine-Associated Subacute Thyroiditis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(12):1986.