





## Pandemi döneminde subakut granümatöz tiroidit

### Subacute granulomatous thyroiditis during the SARS-CoV-2 pandemic

Olcay Buse Kenanoğlu<sup>1</sup> 

Şükrü Dirik<sup>1</sup> 

Gökçen Ünal Kocabaş<sup>2</sup> 

Figen Yargucu Zihni<sup>3</sup> 

Hüsnü Pullukçu<sup>1</sup> 

Meltem Taşbakan<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Tiroidit, tiroit bezinin enflamasyonu ile karakterize, tiroit fonksiyon bozukluğuna yol açabilen, çoğunlukla benign seyreden bir klinik tablodur. Enfeksiyonlar akut tiroidit ve subakut granümatöz tiroidit (SAT) etiolojisinde yer alır. Ancak enfeksiyon etkenlerini saptamak her zaman mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma veya Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde tiroidit tanısı ile takip edilen hastalar arasında SAT tanısı alan hastaların geriye dönük incelenmesi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya SARS-CoV-2 aşısının etiolojideki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmanın evrenini Mart 2020 ve Temmuz 2023 tarihleri arasında ICD tanı kodu tiroidit olarak girilen hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalar arasında SAT tanısı alan hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, SARS-CoV-2' ye karşı aşılama öyküleri, tiroidit ile ilişkili klinik yakınmaları, yakınmalar öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), gastroenterit veya SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirme öyküsü, SAT tanısı aldığı tarih, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, hastalara uygulanan tedaviler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya belirlenen tarihler arasında SAT tanısı alan 9 hasta dahil edilmiştir. Olguların yaş ortalaması  $47,6 \pm 7,3$  (min. 39, maks. 58) ve hastaların altısı kadındır. En sık klinik yakınma boyun ve boğaz ağrısı, boğazda şişlik hissi ve ateş yüksekliği olarak saptanmıştır. Hastalardan ikisinde SAT tanısı almadan üç ay içerisinde SARS-CoV-2 aşısı öyküsü mevcuttur. ÜSYE öyküsü olan hastalardan birinde hem SARS-CoV-2 enfeksiyonu hem de aşı öyküsü vardır.

**Sonuç:** Çalışmamızda sadece iki hastada SAT etiolojisinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya aşısı sorumlu olabileceği düşünülmüştür ancak diğer hastalarda ilişki bulunamamıştır. Hasta sayımız az olmakla birlikte elimizdeki veriler SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve aşısı ile SAT ilişkisini ortaya koymak için yeterli değildir.

**Anahtar Sözcükler:** Tiroidit, viral enfeksiyon, SARS-CoV-2

**Not:** Poster bildirisi şeklinde 11. Türkiye EKMUD bilimsel kongresinde (3-7 Mayıs 2023, Girne, Kıbrıs) sunulmuştur.

## ABSTRACT

**Aim:** Thyroiditis is a mostly benign clinical entity that is characterized by inflammation of the thyroid gland and can lead to thyroid dysfunction. Infections are involved in the etiology of acute thyroiditis and subacute granulomatous thyroiditis. However, it is not always possible to identify the infectious agents.

Sorumlu yazar: Olcay Buse Kenanoğlu  
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: buseknnoglu@gmail.com  
Başvuru tarihi: 24.10.2023 Kabul tarihi: 20.02.2024

*In our study, we aimed to retrospectively examine patients diagnosed with subacute thyroiditis among those who were followed up with a diagnosis of thyroiditis in the Endocrinology and Metabolism or Infectious Diseases Outpatient Clinics of Ege University Medical Faculty Hospital. We also aimed to investigate the role of SARS-CoV-2 infection or SARS-CoV-2 vaccine in the etiology of SAT.*

**Materials and Methods:** *The study population includes patients whose ICD diagnosis code was recorded as thyroiditis between March 2020 and July 2023.*

*Age, gender, comorbidities, history of vaccination against SARS-CoV-2, clinical complaints related to thyroiditis, history of upper respiratory tract infection, gastroenteritis or previous SARS-CoV-2 infection prior to the onset of symptoms, date of diagnosis of subacute thyroiditis, laboratory and imaging findings, and treatments administered to the patients were retrospectively assessed.*

**Results:** *The study included nine patients diagnosed with SAT within the specified dates. The mean age was  $47.6 \pm 7.3$  years (min. 39, max. 58), and six patients were female. The most common clinical complaints were neck and throat pain, a feeling of swelling in the throat, and a high fever. Two of the patients had received a SARS-CoV-2 vaccination within three months prior to being diagnosed with subacute thyroiditis. One of the patients with a history of upper respiratory tract infection had both a history of SARS-CoV-2 infection and vaccination.*

**Conclusion:** *In our study, SARS-CoV-2 infection or vaccine was involved in the etiology of SAT in only two patients, but no association was found in other patients. Although the number of patients is small, our data are not sufficient to demonstrate the association of SAT with SARS-CoV-2 infection and vaccination.*

**Keywords:** *Thyroiditis, viral infection, SARS-CoV-2.*

**Note:** *Presented as a poster presentation at the 11th Scientific Congress of Turkish EKMUD (May 3-7, 2023, Kyrenia, Cyprus).*

## GİRİŞ

Tiroidit, tiroit bezinin inflamasyonu ile karakterize, tiroit fonksiyon bozukluğuna yol açabilen, çoğunlukla benign seyreden bir klinik tablodur. Klinik özelliklerine göre akut tiroidit, subakut granümatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi), kronik tiroidit (Hashimoto), riedel tiroiditi (Ig G4 aracılığı), sessiz tiroidit (ağrısız, postpartum) ve diğer tiroiditler olarak sınıflandırılmaktadır (1). Özellikle akut tiroidit ve subakut granümatöz tiroidit (SAT) etiyolojisinde enfeksiyöz nedenler rol oynamaktadır (2). Ayrıca nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisinde de tiroiditler akılda tutulmalıdır (3).

Subakut granümatöz tiroidit kadınlarda daha sık görülen, 30-50 yaş arasında sıklığı artan, yaz aylarında daha sık görülen ve çoğunlukla viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan bir klinik tablodur. Etiyolojisinde ise genellikle viral ajanlar (Adenovirüsler, Cocksackie Virüs, İnfluenza Virüs, Ebstein-Barr Virüs ve kabakulak virüsü vs) yer almaktadır (1). Pandemi ile birlikte etiyolojide sorumlu olan viral etkenlere SARS-CoV-2'de eklenmiştir (4). Bununla birlikte SARS-CoV-2 aşılarının da SAT ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (5).

Hastalık seyri sırasında ateş yüksekliği, özellikle kulağa veya göğüs bölgesine doğru yayılan, yutkunmakla veya baş hareketleri ile artabilen

boyun bölgesinde ağrı, kızarıklık ve hassasiyet görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve beyaz küre sayısı artmış olarak bulunur; tiroit fonksiyon testleri ise genellikle normaldir (1,6).

Çalışmamızda pandemi süresince tiroidit tanısı alan olgular arasında subakut granümatöz tiroidit olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve aşısının etiyolojideki rolünün irdelenmesi amaçlanmıştır.

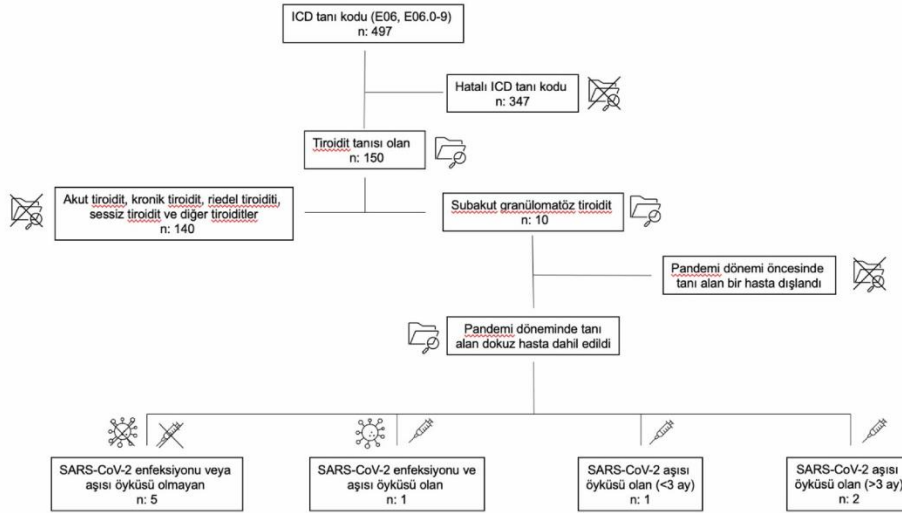
## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma veya Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne Mart 2020 ve Temmuz 2023 yılları arası başvuran ve elektronik hasta dosyasına tiroidit ve tiroidit ilişkili ICD tanı kodu (E06, E06.0-9) girilen 497 hastanın dosyaları geriye dönük incelenmiştir. Bu hastaların 10'unda subakut granümatöz tiroidit tespit edilmiştir. Hastaların biri SAT nedeni ile takiplerine devam etmekte olup pandemi döneminden önce tanı aldığı için çalışma dışında bırakılmıştır. (Şekil-1)

Dahil edilen dokuz hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, SARS-CoV-2 aşılama öyküleri, tiroidit ile ilişkili klinik yakınmaları, SAT tanısı aldığı tarih, yakınmalar öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu, SARS-CoV-2

enfeksiyonu veya gastroenterit öyküsü, ESH, C-reaktif protein (CRP), hemogram, tiroit fonksiyon testleri (TFT), tiroit oto antikorları (anti-TPO, anti-TG ve TRAb), tiroit ultrasonografisi (USG), tiroit sintigrafisi bulguları ve hastalara uygulanan

tedaviler kayıt altına alınmıştır. Tüm veriler Microsoft Excel'e aktarılmıştır. Çalışma için EÜTF araştırma etik kurulundan onay alınmıştır. (Onay Kararı 22-12.1T/20, Onay Tarihi: 20.12.2022)



Şekil-1. Çalışma tasarımı.

## BULGULAR

Subakut granülomatöz tiroidit tanısı alan dokuz hasta (altı hasta kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $47,6 \pm 7,3$  (min. 39, maks. 58) yıldır. Olguların beşinde SAT ile ilişkili şikayetler yaz aylarında görülmüştür. En sık klinik yakınma boyun ve boğaz ağrısı (n:8), boğazda şişlik hissi (n:4) ve ateş yüksekliği (n:2) olarak saptanmıştır.

Sekiz hastada ESH, CRP tetkik edilmiş olup ortalama ESH  $79 \pm 23,1$  mm (min.37 max.101) ve ortalama CRP 93,5 mg/L (min.12, max.236; normal değeri: 0.5 mg/L) olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama lökosit sayısı  $9.232 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  (min.4.170, max.12.690) olarak saptanmıştır. (Tablo-1) Sekiz hastaya tiroit USG yapılmış olup hepsinde tiroidit uyumlu bulgular saptanmıştır.

Hastaların dördünde tiroidit teşhisi öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu, bir hastada akut gastroenterit öyküsü mevcuttu. ÜSYE öyküsü

olan hastaların birinde SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitif saptanmıştır.

Beş hasta ülkemizde SARS-CoV-2 aşısının henüz uygulanmadığı dönemde SAT tanısı almıştır. Dört hastada SARS-CoV-2 aşı öyküsü mevcuttur. SARS-CoV-2 aşısı (BNT162b2, Biontech, Pfizer) ve SAT teşhisi koyulması arasında geçen süre hastalarda 1, 2, 10 ve 11 aydı. Nedeni bilinmeyen ateş nedeni ile hastaneye yatırılarak takip edilen hastamızın (olgu no: 9) SAT teşhisi öncesinde hem SARS-CoV-2 enfeksiyonu hem de SARS-CoV-2 aşısı öyküsü vardı.

Sekiz hastada tiroit peroksidaz antikor (anti-TPO), beş hastada anti-tiroglobulin antikor (anti-TG) ve iki hastada TSH reseptör antikor (TRAb) bakılmış olup normal aralıkta saptanmıştır. Hastaların eşlik eden kronik hastalıkları, laboratuvar-görüntüleme sonuçları ve uygulanan tedaviler ise tabloda sunulmuştur (Tablo-2).

Tablo-1. Olguların tiroid fonksiyonları ve akut faz reaktanları.

Test	Normal değer	Ortalama ( $\pm$ )
TSH	0,27 – 4,2 mU/L	0,097 ( $\pm$ 0,22) mU/L
FT4	0,89 – 1,76 ng/dL	2,9 ( $\pm$ 1,87) ng/dL
CRP	0-5 mg/L	93,5 ( $\pm$ 72) mg/L
ESH	<20 mm	79 $\pm$ 23,1 mm

**Tablo-2.** Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, tetkik sonuçları ve tedavileri.

Olgu No.	Cinsiyet - Yaş	Komorbidite	Semptom	ESH (mm)	CRP (mg/L)	Lökosit - Nötrofil (10 <sup>3</sup> /µL)	TSH (mU/L) - FT4 (ng/dL)	Tiroidit uyumlu görüntüleme	Tedavi
1	Erkek - 58	Yok	Boğaz ağrısı, ateş	93	106	12.690 - 8.700	0,008 - 7,13	Yok	Metilprednisolon
2	Kadın - 56	Meme kanseri	Boğaz ve boyunda ağrı, şişlik	37	12	4.170 - 2.550	0,014 - 1,8	USG	NSAİİ
3	Kadın - 49	Yok	Boğaz ağrısı, kızarıklık ve şişlik	85	68	8.850 - 6.560	0,01 - 2,19	USG	NSAİİ, metilprednisolon
4	Kadın - 41	Yok	Boğaz ağrısı, şişlik ve yutma güçlüğü	76	83	9.070 - 5.820	0,019 - 2,31	USG	NSAİİ, metilprednisolon
5	Kadın - 41	Yok	Boğaz ağrısı, halsizlik	51	36	12.130 - 8.110	0,014 - 3,33	USG	NSAİİ, metilprednisolon
6	Kadın - 42	Tip I Diyabetes Mellitus	Boğaz ağrısı, çarpıntı	92	155	9.800 - 7.400	0,01 - 4,45	USG	NSAİİ, metilprednisolon, propranolol
7	Kadın - 48	Alerjik Rinit	Senkop	97	52	9.330 - 5.690	0,01 - 2,29	USG	Metilprednisolon
8	Erkek - 39	Yok	Boğaz ağrısı			5.480 - 3.660	0,68 - 1,06	USG	NSAİİ
9	Erkek - 55	Hipertansiyon, Ankilozan spondilit	Boğaz ağrısı, şişlik, ateş	101	236	11.570 - 9.410	0,11 - 1,57	USG	NSAİİ

## TARTIŞMA

Subakut granülomatöz tiroidit, tiroit bezinde ağrının en sık nedenidir (1). Hastaların başvuru nedenleri genellikle boyun ağrısı, şişlik ve ateş yüksekliğidir. Akut dönemde tiroit foliküllerinin harabiyetine bağlı yaklaşık %50 hastada tirotoksikoz ve buna bağlı çarpıntı, senkop, kilo kaybı, titreme, halsizlik gibi semptomlar görülebilir (6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların tamamında tiroit bölgesinde ağrı ve %45,9 hastada ise ateş yüksekliği saptanmıştır (7). Çalışmamızda sekiz hastada boyun bölgesinde ağrı, dört hastada ise şişlik mevcut idi. Ağrı şikayeti olmayan bir hasta ise tirotoksikoz ilişkili olabilecek senkop şikayeti ile başvurmuştu. Sadece iki hastada ateş yüksekliği saptanmıştır. Daha önce ülkemizden bir çalışmada ateş yüksekliği %46,2 hastada saptanmıştır (8). Çalışmamızda ateş yüksekliğinin az saptanmasının nedeni hasta sayısının az olması, çalışmanın retrospektif olarak yapılması ve poliklinik hastalarında başvuru sırasında ateş yüksekliği saptanmaması veya epikrize kaydedilmemesi ile ilişkili olabilir.

Sedimentasyon ve CRP inflamasyon durumunda da artan biyobelirteçler olup hastalarımızda da yüksek saptanmıştır. Hastaların başvuru şikayetleri olan ateş yüksekliği ve boğaz ağrısı dikkate alındığında artmış CRP ve sedimentasyon değerleri hastalara gereksiz antibiyotik reçetelenmesine ve gereksiz tetkiklere

yol açabilmektedir. Yine sedimentasyon yüksekliği romatolojik ve hematolojik hastalıkları da akla getirmektedir. Çalışmamızda da ateş yüksekliği ile başvuran iki hastaya ek serolojik tetkikler ve bilgisayarlı tomografi çekimi yapılmıştır. Her iki hasta da teşhis süreci uzamış ve hastalar antibiyotik tedavisi almıştır. Bu hastalarda SAT tanısının ilk aşamada akla gelmemesinin nedeni tirotoksikoz ilişkili şikayetlerinin olmaması olabilir. Ek olarak subakut tiroidit için kesin tanı kriterlerinin olmaması da hastalığın geç teşhisine yol açıyor olabilir (9).

SARS-CoV-2 aşısı ile SAT tanısı arasında 10 ve 11 ay olan hastalarda aşı ile SAT arasında bağlantı kurulamamıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve aşı öyküsü olan hastada ise SAT tanısının her iki durumla da ilişkili olabileceği düşünülmüş fakat ayırım yapılamamıştır. Literatürde SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve aşıları sonrasında subakut tiroidit bildirilen yayınlar mevcuttur (4, 5). Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında tiroidit gelişmesinin doğrudan viral hasar kaynaklı olabileceği, SARS-CoV-2'nin hücreye girişi için gerekli olan ACE-2 reseptörünün tiroit hücrelerinde de bulunduğu ve bunun viral hasarın mekanizmasını açıklayabileceği öne sürülmüştür (10). Aşılamada sonrasında bu kliniğe yol açan mekanizmalardan biri ASIA (Autoimmune/inflammatory syndrome induced by

adjuvants) sendromudur. Bir diğer mekanizma ise moleküler benzerlik olup SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikörlerin farklı doku antijenleri ile çapraz reaksiyona girmesinden kaynaklanabilir (5).

Geçmiş çalışmalarda antikör yokluğu subakut tiroidit için destekleyici olarak kabul edilmekle birlikte yakın zamanlı çalışmalarda antikörlerin artabileceği gösterilmiştir (11). Hastalarımızdan sekizinde tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO), beşinde antitiroglobulin antikoru (anti-TG) ve ikisinde TSH reseptör antikoru (TRAb) bakılmış olup normal aralıkta saptanmıştır.

Çalışmamızda veri taraması ICD tanı kodları üzerinden yapılmıştır. Çalışmamızın yapıldığı tarihler arasında 497 hastaya tiroidit ve tiroidit ilişkili tanı kodları girildiği ancak bu hastaların sadece 150'sinde (%30) tiroidit (akut tiroidit, subakut granülomatöz tiroidit, kronik tiroidit, Riedel tiroiditi, sessiz tiroidit ve diğer tiroiditler) olduğu saptanmıştır. ICD kodlarının doğru

girilmemesi sebebi ile subakut tiroidit tanısı alan birçok hastaya ulaşamamış olabiliriz. Ayrıca çalışmanın retrospektif olarak tasarlanması, pandemi döneminde ayaktan hizmetlerin ve poliklinik başvurularının azalmış olması, subakut tiroidit ile ilgili tanı kriterlerinin olmaması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır.

## SONUÇ

Pandemi döneminde hem COVID-19 hem aşılara bağlı SAT olguları bildirilmiştir. Çalışmamızda sadece bir hastada SAT tanısı öncesinde COVID-19 aşısı ve bir hastada hem COVID-19 enfeksiyonu hem de aşı öyküsü mevcuttur. Diğer yedi hastada ise ilişki kurulamamıştır. Hasta sayımız az olmakla birlikte elimizdeki verilen COVID-19 enfeksiyonu ve aşısı ile SAT ilişkisini ortaya koymak için yeterli değildir.

**Çıkar çatışması:** Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. Ankara:Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi Ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri) ; 2020.
2. Quintero BM, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: evaluation and treatment. *American Family Physician*. 2021;104(6):609–17.
3. Mukhtar R. Sub-acute thyroiditis presenting as pyrexia of unknown origin: a rare case with literature review. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2022;72(3):560–63.
4. 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 Comprehensive Clinical Medicine* . 2021;3(7):1515–27.
5. 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):1189-200.
6. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003; 348(26):2646-55.
7. Üç ZA, Akkuş C, Duran C. Subakut tiroiditli olguların retrospektif analizi. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 2020;3(2):54-8.
8. Erdem N, Erdogan M, Ozbek M, Karadeniz M, Cetinkalp S, Ozgen AG, et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(7):546-50.
9. Zornitzki T, Mildiner S, Schiller T, Kirzhner A, Ostrovsky V, Knobler H. Subacute thyroiditis-still a diagnostic challenge: data from an observational study. *Int J Environ Res Public Health* . 2022;19(15):9388.
10. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):1085–1090.
11. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1027–39.