



Tıp Fakültesi

TC.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BUZDAĞIN GÖRÜNMEYEN YÜZÜ: COVID-19 ENFEKSİYONDA
SUBAKUT TİROİDİT GÖRÜLME SIKLIĞI VE SEYRİ**

FRANN-DONY JOSEPH

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. HÜLYA ILIKSU GÖZÜ

İSTANBUL 2023



Tıp Fakóltesi

TC.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BUZDAĞIN GÖRÜNMEYEN YÜZÜ: COVID-19 ENFEKSİYONDA
SUBAKUT TİROİDİT GÖRÜLME SIKLIĞI VE SEYRİ**

FRANN-DONY JOSEPH

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. HÜLYA İLİKSU GÖZÜ

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Tıp ve uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübeleri ile bizleri aydınlatan Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli, Prof. Dr. Hülya Ilıksu Gözü, Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz, Prof. Dr. Feyza Dilber, Prof. Dr. Zübeyde Serhan Tuğlular, Prof. Dr. Zekaver Odabaşı, Prof. Dr. Sait Karakurt, Prof. Dr. Mehmet Koç, Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan, Doç. Dr. Tayfur Toptaş, Doç. Dr. Aslı Tufan Çinçin, Uzm. Dr. Abidin Gündoğdu ve tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Tez süreci boyunca bana yol göstererek desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Hülya Ilıksu Gözü başta olmak üzere tezimde emeği geçen Prof. Dr. Goncagül Haklar, Prof. Dr. Tunç Öneş, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Burak Aksu, Uzm. Dr. Özlem Demircioğlu, Uzm. Dr. Leyla Semiha Şen, Uzm. Dr. Seçkin Akçay, Uzm. Dr. Saide Dashdamirova teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan tüm sevdiklerime, destek olan yakın arkadaşlarıma, Dr. Okan Bal, Funda Erol ve uzakta olmalarına rağmen destekleri hiç eksik olmayan annem, babam, ablam, abim ve kardeşlerime canı gönülden teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Frann-Dony JOSEPH

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ISTANBUL 2023

ÖZET

Amaç: Aralık 2019 Covid-19 enfeksiyonu başladıktan sonra, 2020 Mart ayında Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edildi. Covid-19 vücutta birçok organı etkilediği gibi tiroid bezini farklı şekillerde etkileyebilmektedir. Çalışmanın amacı, Türkiye’de Covid-19 enfeksiyon öncesi Şubat 2018-Şubat 2020 ile Covid-19 enfeksiyon sonrası Mart 2020-Mart 2022 dönemlerinde, subakut tiroidit (SAT) sıklığı ve seyrini belirlemektir.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi’ne Şubat 2018 ile Mart 2022 tarihleri arasında başvuran yaşı ≥ 18 ve üstü toplam 3459 tiroidit tanılı hasta çalışmaya alındı. Bunların içerisinde de SAT tanısı alan hastalar değerlendirildi. SAT tanısı çalışmaya alınan tüm hastaların verisi retrospektif taranarak konuldu. SAT tanısı konulurken; hastanın başvuru sırasında ya da yakın zamanda semptomatik olması (ateş, boyun ağrısı, halsizlik, çarpıntı, tremor, yutma güçlüğü); laboratuvar olarak hipertiroidisinin, yüksek sedimentasyon ve CRP değerlerinin olması, tiroid ultrasonografi ve tiroid sintigrafi bulguları göz önüne alınarak konuldu. Böylelikle 3459 hastadan toplam 138 hastaya SAT tanısı konuldu. SAT tanısı konulduktan sonra, hastaneye başvuran 18 yaş ve üstü genel hasta popülasyonda ve tiroidit hastalarda da SAT sıklığı hesaplandı. SAT tanı alan hastaların, tanı öncesi ve sonrası 3. ve 6. aylarda; klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri karşılaştırıldı. Ek olarak Covid-19 enfeksiyon öncesi ve sonrası dönemde SAT olan hastaların verileri de karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 3459 hastadan, 138 hastaya SAT tanı konuldu. Hastaların 101 (%73,2)’i kadın ve ortalama yaşı 42,5 olarak saptandı ($P<0,001$). Covid-19 enfeksiyon öncesi 46 hasta, Covid-19 enfeksiyon sonrası 92 hastaya SAT tanısı konuldu. Hastanenin erişkin polikliniklerine başvuran hasta sayısı üzerinden Covid-19 sıklığına bakıldığında; Şubat 2018-Şubat 2020 (Covid-19 öncesi) dönemine göre, Mart 2020-Mart 2022 (Covid-19 sonrası) dönemde, SAT sıklığında 2,4 kat artış saptanmıştır ($P<0,001$). Aynı dönemde hastaneye başvuran tiroidit hastaların sıklığı 4,3 kat arttığı görülmüştür. SAT sıklığının tiroidit hastalara göre hesaplandığında 1,84 kat azaldığı görülmüştür. SAT tanılı hastaların tümünde (%100) boyun ağrısı ve %34,8’inde ateş şikâyeti mevcuttur. SAT tanısı alan hastaların %79,6 non-steroid anti-

inflatuar (NSAİİ), %39,9 steroid ve %37,0 hem steroid hem de NSAİİ kullanmıştır. SAT tanı öncesi ve tanı sonrası karşılaştırıldığında, ilk 3 ayda SAT'a bağı klinik bulgular devam ederken ($P<0,001$), 6. ayında tanı öncesi ve tanı sonrası ile belirgin bir fark saptanmamıştır ($P=0,102$). SAT tanısı alan hastalara yapılan ultrason görüntülemesinde tanı sırasında SAT'a bağı tiroid volümünde artış saptanırken SAT tanı sonrası tiroid volümünün azaldığı gösterilmiştir ($P<0,001$). Covid-19 enfeksiyon öncesi ve sonrası SAT tanısı alan her iki grupta; klinik, laboratuvar ve tanı sonrası takiplerdeki karşılaştırılmış olup, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda SAT sıklığı Covid-19 enfeksiyon sırasında artığı gösterildi fakat seyrinde genel popülasyondan bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Subakut Tiroidit, Covid-19, Tiroid hastalıkları, Tirotoksikoz, Covid-19 pandemisi

ABSTRACT

Aim: After the December 2019 Covid-19 infection started, it was declared a pandemic by the World Health Organization in March 2020. As Covid-19 affects many organs in the body, it can affect the thyroid gland in different ways. The aim of the study is to determine the frequency and course of Subacute Thyroiditis from February 2018 to February 2020 before Covid-19 infection and from March 2020 to March 2022 after Covid-19 infection in Turkey.

Method: A total of 3459 patients with a diagnosis of thyroiditis ≥ 18 years and older who applied to Marmara University Pendik Training and Research Hospital between February 2018 and March 2022 were included in the study. Among these, patients diagnosed with SAT were evaluated. The SAT was diagnosed by retrospectively scanning the data of all patients included in the study. While diagnosing SAT; If the patient was symptomatic at the time of admission or recently (fever, neck pain, weakness, palpitation, tremor, dysphagia), laboratory hyperthyroidism, high sedimentation and CRP values, compliance with thyroid ultrasonography findings and thyroid scintigraphy findings were evaluated. Thus, a total of 138 patients out of 3459 patients were diagnosed with SAT. After the diagnosis of SAT, the frequency of SAT was calculated in the ≥ 18 years and older general patient population admitted to the hospital and in patients with thyroiditis. Pre- and post-diagnosis, 3rd and 6th month, clinical, laboratory and imaging data of patients diagnosed with SAT were compared. In addition, the data of the period before and after Covid-19 infection were compared.

Results: Out of 3459 patients in the study, 138 patients were diagnosed with SAT. 101 (73.2%) of the patients were female and the mean age was 42.5 ($P < 0.001$). 46 patients before Covid-19 infection and 92 patients after Covid-19 infection were diagnosed with SAT. Considering the frequency of Covid-19 over the number of patients who applied to the adult polyclinics of the hospital; Compared to the February 2018-February 2020 (pre-Covid-19) period, it has been shown that there is a 2.4-fold increase in SAT frequency in the March 2020-March 2022 (post-Covid-19) period ($P < 0.001$). In the same period, the frequency of thyroiditis patients admitted to the

hospital increased 4.3 times. When the frequency of SAT was calculated according to thyroiditis patients, it was observed that it decreased 1.84 times. All (100%) patients with SAT had neck pain and 34.8% had fever. 79.6% of the patients diagnosed with SAT used NSAIDs, 39.9% steroids and 37.0% both steroids and NSAIDs. When SAT was compared before and after diagnosis, while clinical findings related to SAT continued in the first 3 months ($P<0.001$), no significant difference was found between pre-diagnosis and post-diagnosis at 6 months ($P=0.102$). Ultrasound imaging performed on patients diagnosed with SAT revealed an increase in thyroid volume due to SAT during diagnosis, while thyroid volume decreased after SAT diagnosis ($P<0.001$). In both groups diagnosed with SAT before and after Covid-19 infection; were compared in terms of clinical symptoms, laboratory results, and clinical status in post-diagnosis follow-ups, and no significant difference was found.

Conclusion: In our study, the frequency of SAT was found to increase during Covid-19 infection, however, no difference was found in its course from the general population.

Keywords: Subacute thyroiditis, Covid-19, Thyroid Diseases, Thyrotoxicosis, Covid-19 Pandemic

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezi.....	3
2.1.1. Tiroid Anatomisi	3
2.1.2. Tiroid Bezin Fizyolojisi	4
2.1.2.1 Tiroid Hormon Sentezi	4
2.1.2.1.1 Tiroid Hormon Sentezi ve İyot İlişkisi	5
2.1.2.2 Tiroid hormon sekresyon ve metabolizması	7
2.1.2.3 Tiroid hormon fonksiyonu ve etki mekanizması.....	8
2.1.2.4 Tiroid Bezin Hastalıkları.....	9
2.1.2.4.1 Hipertiroidi	9
2.1.2.4.2 Hipotiroidi	10
2.2 Tiroiditler	13
2.3. Subakut Tiroidit	15
2.3.1 Subakut Tiroidit Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	15
2.3.2. Subakut Tiroidit Etiyopatogenezi	15
2.3.3. Subakut Tiroidit klinik bulgular	19
2.3.4 Subakut Tiroidit Laboratuvar Bulguları	20

2.3.5. Subakut Tiroidit Tanısı	20
2.3.6. Subakut Tiroidit Görüntüleme Yöntemleri	21
2.3.6.1 Ultrasonografi ve Doppler	21
2.3.6.2. Subakut Tiroidit Sintigrafisi	22
2.3.7. Subakut Tiroidit Tedavisi	22
2.3.8. Subakut Tiroidit Prognozu	23
2.3.9 Subakut Tiroidit Ayrıcı Tanısı	24
2.4.Covid-19	26
2.4.1. Covid-19 Tanımı ve Epidemiyolojisi	26
2.4.2. Covid-19 Etiyopatogenezi ve Bulaşı	29
2.4.3. Covid-19 klinik Bulguları.....	35
2.4.4. Covid-19 Laboratuvar Bulguları.....	37
2.4.5. Covid-19 PCR ve Hızlı Antijen Testi	38
2.4.6. Covid-19 Görüntüleme Yöntemleri.....	39
2.4.6.1. Akciğer Grafisi	39
2.4.6.2. Toraks Bilgisayar Tomografi	39
2.4.7. Covid-19 Tanısı	44
2.4.8. Covid-19 Tedavisi	46
2.4.9. Covid-19 Aşısı.....	48
2.4.10. Covid-19 Prognozu	48
2.4.11. Covid-19 ve Endokrin Komplikasyonları.....	50
2.4.11.1 Covid-19 ve Hipofiz Bezi	51
2.4.11.2 Covid-19 ve Pankreas Bezi	51
2.4.11.3 Covid-19 ve Adrenal Bezi	52
2.4.11.4 Covid-19 ve Gonadlar	52
2.4.11.5 Covid-19 ve Tiroid Bezi.....	53

2.5. Covid-19 ve Subakut Tiroidit	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1 Hasta Seçimi.....	59
3.2 Subakut Tiroidit Tanılı Hastaların Belirlenmesi	60
3.3 SAT Tanılı Hastaların Covid-19 Enfeksiyon Geçirme veya Aşı Durumunun Belirlenmesi.....	61
3.4 Subakut Tiroidit Geçiren Hastaların Tanı Sonrası 3-6. Aylarda Klinik Durumlarının Belirlenmesi.....	62
3.5 Covid-19 Enfeksiyon Öncesi ve Sonrası Sıklığı	63
3.6 Covid-19 Öncesi SAT Tanısı Alan Hasta Verilerinin, Covid-19 Sonrası SAT Tanısı Alan Hasta verileri ile Karşılaştırılması	64
3.7 Çalışma İçin Kullanılan Tanı Yöntemi ve Cihazların Tanıtımı.....	64
3.7.1 Laboratuvar Tetkikleri	64
3.7.2 Tiroid Ultrason.....	65
3.7.3 Tiroid Sintigrafisi.....	65
3.2. İstatiksel Analiz	66
4. BULGULAR	67
4.1- Hastaların Demografik Bilgiler ve Genel Özellikleri.....	67
4.2- SAT Hastalarının Tanı Anında Durumlarının Değerlendirilmesi	69
4.2.1 Klinik Değerlendirme	69
4.2.2 SAT Tanı Sırasında Laboratuvar ve Görüntülemelerin Değerlendirilmesi	70
4.2.3- SAT Tanısı Alan Hastaların Tedavisi.....	74
4.3- SAT Tanısı Alan Hastaların Covid-19 Enfeksiyonu Geçirme ve Aşı Durumu	74
4.4- SAT Tanı Sonrası Laboratuvar ve Kontrol Görüntüleme.....	76
4.4.1 SAT Tanı Sonrası Laboratuvar ve Kontrol Görüntüleme	76

4.4.2 SAT Tanı Öncesi ve Anındaki Bulguların, SAT Sonrası Bulgular ile Karşılaştırılması.....	79
4.5 Covid-19 Enfeksiyon Öncesi ve Sonrası SAT Sıklığı Belirlenmesi	83
4.6 Covid-19 Enfeksiyon Öncesi ve Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası SAT Tanısı Alan Grupların Klinik, Laboratuvar ve Görüntülemelerin Karşılaştırılması	85
5-TARTIŞMA.....	88
5.1- Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri.....	95
5.2 Çalışmanın Kısıtlamaları.....	95
5.3 SONUÇ	96
KAYNAKÇA	98

SİMGELER VE KISALTMALAR

SAT: Subakut Tiroidit

TRH: Tirotropin Serbestleyici Hormon

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

T4-sT4: L-Tiroksin (Tetraiydo-L-Tironin), Serbest L-Tiroksin

T3-sT3: Triiodo-L-tironin, Serbest L-Triiodotironin

rT3: Revers T3

TR: Tiroid Hormon Reseptör

RAİ: Radyo-Aktif İyot

TRAB: Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptör Antikoru

Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru

Anti-Tg: Anti-Tiroglobülin Antikoru

Tg: Tiroglobulin

MCT8: Mono-Karboksilaz Transporter 8

CRP: C-Reaktif Protein

D1-D2-D3: Diyodinaz 1-2-3

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

ml: Mililitre

L: Litre

Mg: Miligram

Kg: Kilogram

Mm: Milimetre

Cm: Santimetre

Mcg: Microgram

İU: Uluslararası Ünite

ACR: American College Of Radiology

LH: Luteinizan Hormon

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

HSYS: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar

ICD: İnternational Classification Of Diseases

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

IHR: Uluslararası Sağlık Yönetmeliği

EC: Acil Komitesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

WBC: Lökosit

PNL: Nötrofil

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Öbstrüktif Akciğer Hastalığı

AST: Aspartat Amino-Transferaz

ALT: Alanın Amino-Transferaz

ACE-2: Anjiotensin Konvertaz Enzim 2

TMPRSS-2: Transmembran Serin Proteaz 2

HLA: Human Leukocyte Antigens

GnRH: Gonadotropin Serbestleyici Hormon

kDa: kilo Dalton

Gs-7: Glikoprotein Uyarıcı 7

cAMP: Silik AMP

NİS: Sodyum İyod Simporter

PKA: Protein Kinaz A

NADPH: Nikotinamid Dinükleoid Fosfat

İ2: İyodin

MİT: Monoiyodotirozin

DİT: Diiyodotirozin

DEHAL-1: İyidotirozin Dehalogenaz

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globülin

DNA: Deoksiribo-Nükleit Asit

LBD: Ligand Bağlayıcı Alan

B-HCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin

GAG: Glukoz-Amino Glikan

PTU: Propi-Thyio-Uracil

CBZ: Carbamazol

MMİ: Metimazol

LDL: Düşük Densite lipoprotein kolesterol

ATA: American Thyroid Association

AACE:American Association of Clinical Endocrinology

FDA: Food Drug Administration

KBB: Kulak Burun Boğaz

PET/CT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayar Tomografisi

PHEIC: Halk Sağlığı Acil Durumu

IFN- α , γ : İnterferon alfa, Gamma

IL-: İnterlökin

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

CCL2: Kemokin

FGF: Fibroblast Büyüme Faktör

G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı faktör

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

IP: Uyarılmış Protein

MCP: Monosit Kemoatraktan Protein

MIP: Makrofaj enflamatuvar Protein

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör

ATP: Adenozin Tri-Fosfat

LDH: Laktat Dehidrogenaz

BT: Bilgisayar Tomografi

S: Spike Glikoprotein

E: Zarf Glikoprotein

N: Nukleokapsid Glikoprotein

M: Membran Glikoprotein



TABLÖLAR

Tablo-1: Hipotiroidi Başlıca Nedenleri ³¹	12
Tablo 2. Çalışılan Testlerin Ölçüm Aralıkları ve Referans Aralıkları	64
Tablo-3: Hastaların Demografik Bilgileri ve Genel Özellikleri	67
Tablo-4: Kronik Hastalıkların Dağılımı.....	68
Tablo-5: Hastaların Komorbiditelerine Bağlı İlaç Kullanımı	68
Tablo-6: Hastalarda Tiroid Hastalık Varlığı	69
Tablo-7: SAT Tanısı Alan Hastaların Başvuru Sırasında Klinik Semptom ve Bulguları	70
Tablo-8: SAT Öncesi Tiroid Fonksiyon Testi	71
Tablo-9: SAT Tanı Sırasında Laboratuvar Değerleri.....	72
Tablo-10: SAT Tanısı Sırasında Tiroid Ultrasonografi ve Sintigrafi Bulguları	73
Tablo-11: SAT Tanısı Alan Hastaların Aldıkları Tedavi.....	74
Tablo-12: SAT Tanılı Hastalarda Covid-19 Enfeksiyonu Geçirme ve Aşı Durumu ..	75
Tablo-13: Covid-19 Enfeksiyonu ve Aşısı Sonrası SAT Tanısı	76
Tablo-14: SAT Tedavisi Sonrası Laboratuvar Değerleri	77
Tablo-15: SAT Sonrası Kontrol Ultrason Bulguları	78
Tablo-16: Tanı Sırasında ve Sonrasındaki Takiplerde Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	79
Tablo-17: Tanı Sırası ve Sonrası Takiplerde Nodül Varlığı Karşılaştırması (n=56). 80	
Tablo -18: Tanı Sırası ve Sonrası Takiplerde Nodül Sayısı Karşılaştırması (n=21) . 81	
Tablo-19: SAT Tanı Sırası ve Sonrası Takiplerde Yapılan Ultrasonlarda Tiroid Nodül Maksimum Boyutu ve Tiroid Volümlerin Karşılaştırılması	81
Tablo-20: SAT Tanı Öncesi ve SAT Sonrası 3. Ayda Klinik Durumların Karşılaştırılması	82
Tablo-21: SAT Tanı Öncesi ve SAT Sonrası 6. ayda Klinik Durumların Karşılaştırılması	83
Tablo-22: SAT Tanı Sonrası 3. ve 6. Aylarda Klinik Durumların Karşılaştırılması . 83	
Tablo-23: Covid-19 Enfeksiyonu Öncesi ve Sonrası Genel Popülasyona Göre ve Tiroiditlere Göre SAT Sıklığı	84

Tablo-24: Covid-19 Enfeksiyonu Öncesi ve Sonrası Genel Popülasyonda Cinsiyete Göre SAT Sıklığı	85
Tablo-25: Covid-19 Öncesi ve Sonrası SAT Tanısı Alan Hastaların, Tanı Sırasında Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	86
Tablo-26: Covid-19 Öncesi ve Sonrası Gruplarda, Tanı Sırası ve Sonrasındaki Laboratuvar Farklılık değerlerinin Karşılaştırılması.....	87
Tablo-27: Covid-19 Öncesi ve Sonrası Gruplarda, SAT Tanı Öncesi ve SAT Tanı Sonrası Klinik Durumlarının Karşılaştırılması	87



ŞEKİLLER

Şekil 1: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksi, tiroid hormonların negatif ve pozitif feedback yolu

Şekil 2: Tiroid hormon sentez ve sekresyonu

Şekil 3: Hipertiroidi anı algoritması

Şekil 4: Subakut tiroidit doğal seyri

Şekil 5: Koronavirüs sınıflandırması

Şekil 6: SARS-CoV-2 konakları

Şekil 7: SARS-CoV-2 Konakları ve olası ara konakları

Şekil 8: Cilt bulguların tanımı ve yerleşimi

Şekil 9: a-b Yer yer buzlu cam içeren erken evre Covid-19 akciğer tutulumu

Şekil 10: Progresif ve pik evresi gösteren Covid-19 tutulumu akciğer tomografisi

Şekil 11: Pik evresi Covid-19 ile enfekte olan akciğer tutulumu

Şekil 12: a-b Covid-19 ile enfekte olan kişileri geç dönemde görülen akciğer tutulumu

Şekil 13: Covid-19 ve Endokrin organların yan etkileri

Şekil 14: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tiroid bezin üzerine etkileri

Şekil 15: SAT ile ilgili yıllara göre yayınlanan makale sayısı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Subakut Tiroidit (SAT), diğer isimleriyle "Subakut granüloamatöz tiroidit veya De Quervain tiroiditi" en sık ağrılı tiroid bez hastalığıdır¹. Genelde üst solunum yolu viral enfeksiyonunu takiben, 2-8 hafta sonra oluşan non-süpüratif inflamatuvar tiroid bez hastalığıdır². SAT'ta en sık görülen semptom ve bulgular boyun ağrısı, boyunda hassasiyet, ateş, çarpıntı, tremor, barsak hareketlerinde değişiklik, sinirlilik, terleme, miyalji, eklem ağrısı ve kilo kaybıdır³. Epidemiyolojik çalışmalarda SAT kadınlarda erkeklere oranla 4-5 kat daha sık olup, genelde genç erişkin ve orta yaşlarda (4-5 dekatlar) görülmektedir².

Covid-19 bilinen SARS-COV-2 Aralık 2019 yılında Çin'de Wuhan şehrinde çıkan ve hızlı bir şekilde dünyaya yayılıp ve yeni bir pandemi haline gelen bir virüstür. Covid-19 enfeksiyonu, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel salgın olarak ilan edilmiştir. Türkiye'de ise ilk Covid-19 vakası, 11 Mart 2020 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilmiştir.

SARS-COV-2, Coronavirus insan Anjiotensin Konvertaz Enzim 2 (ACE-2) ve Transmembran Serine Proteaz 2 Reseptör'ü (TMPRSS-2) kullanarak hücre içine girmektedir. Bu proteinler sadece üst ve alt akciğer hava yollarında üretilmeyip, birçok farklı organda; tiroid , ekzokrin pankreas bezi, gastrointestinal sistem, kalp, proksimal renal tübüler, yağ hücreleri, Sertoli ve Leydig hücreler'inde sentezlenmektedir⁴.

SAT üst solunum yolu enfeksiyonunda ya da sonrasında ortaya çıkan destrüktif inflamatuvar tiroid bez hastalığıdır. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, HLA-B35 otoimmünitesinin büyük rol oynadığı düşünülmektedir⁵. Viral enfeksiyon tiroid yüzey antiijenlerini değiştirerek reaktif inflamatuvar sürece neden olmaktadır. Tiroid folikülün destrüksiyona sekonder tiroglobulin (Tg), serbest T4 dolaşıma salınır. Subakut tiroiditte 3 faz izlenir. İlk fazda tirotoksikoz görülüp, bunu geçici hipotiroidi izler. En son ötiroidi şekilde izlenir³. Covid-19 çıkması ile birlikte, onunla ilişkili SAT vakaları da saptanmıştır⁶. Türkiye'de 14.01.2021 tarihinde Sinovac aşısı uygulanmaya başlamıştır⁷, BioNTech mRNA Pfizer aşısı ise 12.04.2021'de Türkiye'de kullanımına girmiştir⁸. Covid-19 aşısı uygulandıktan sonra aşı ile ilişkili SAT vakaları da literatürde bildirilmiştir^{9,10}.

Bu çalışmada Türkiye’de resmi olarak görülen ilk Covid-19 vakasından 2 yıl önce ve 2 yıl sonraki dönemde, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi’ne başvuran, hastane sisteminde E.06 ICD kodu (Tiroiditler) ve alt kodları (E06.0: Akut Tiroidit, E06.1: Subakut tiroidit, E06.2 Kronik Tiroidit, Geçici Tirotoksikozlu, E06.3: Otoimmün Tiroidit, E06.04: Tiroidit, İlaçların neden olduğu, E06.5: Kronik Tiroiditler, Diğer, E06.9: Tiroidit, Tanımlanmamış) ile giriş yapılan bütün hastalar taranarak, bunlar içinde SAT tanısı alanlar retrospektif olarak değerlendirildi. Covid-19 öncesi ve sonrası SAT tanısı alanlar karşılaştırılıp, Covid-19 süresince SAT sıklığının hesaplanması amaçlandı. Ayrıca SAT tanısı alanların, retrospektif olarak Covid-19 aşısı ve enfeksiyon durumu taranıp, SAT’ın etiyolojik değerlendirilmesi yapıldı. Bu çalışmada, Şubat 2018- Mart 2022 tarihleri arasında E.06 ICD kod ve alt kodları ile retrospektif olarak taranan tiroidit hastaları, hastane sistemden anamnez/laboratuvar ve görüntülemeleri tekrardan değerlendirilerek, 138 kişiye SAT tanısı konulmuştur.

SAT tanısı için hastaların dosyaları tekrardan değerlendirildi. Hastanın kliniğinde; boğaz /boyun ağrısı, boyunda hassasiyet ve şişlik, disfaji, ateş, üşüme, titreme, barsak hareketlerinde değişiklik, sıcak basması, kilo kaybı, terleme, sinirlilik, tremor gibi klinik bulguların varlığı değerlendirildi. Laboratuvarında ise; tiroid uyarıcı hormon (TSH) baskılanması, serbest T4 (sT4) $\pm$ serbest T3 (sT3) yükselmesi, Tg, C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon artışı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobindeki değişiklikler kaydedilerek tanı konuldu. Hastaların görüntüleme tetkiklerinde boyun ya da tiroid ultrasonu, tiroid sintigrafisi sonuçları da tanıda katkı bulunmuştur. SAT ayırıcı tanısı açısı içinde; hastaların varsa tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), TSH reseptör antikor (TRAB), Anti-tiroglobülin (anti-Tg) sonuçları da kaydedilmiştir.

Ayrıca SAT tanısı alan hastalar prospektif olarak hastane sistemimizde kayıtlı telefon numaraları aranarak, güncel tiroid ultrasonografileri yapılacak. SAT döneminde yapılan tiroid ultrasonografi ve SAT sonrası yapılan tiroid ultrasonografileri değerlendirilerek, değişiklikler kaydedilecektir. Bütün veriler tamamlandıktan sonra SAT sırasında ve SAT sonrasında hastaların klinik, laboratuvar ve görüntülemelerdeki değişiklikler kaydedilerek, karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi, embriyonik dönemde 3. haftadan itibaren endodermden köken alan bir organdır. Tiroid bezi krikoid kartilajın hemen altında, beşinci servikal ve birinci torakal vertebra seviyesinde bulunan, yumuşak-hafif sert kıvamında endokrin bir organdır¹¹.

Tiroid bezi iyot eksikliği olmadığı bölgelerde ortalama 4.5x1.8x1.5 cm olup, 10-20 gram arasındadır¹². Normal tiroid volümü erişkin kadınlarda 10-15 ml, erkeklerde ise 12-18 ml olarak belirlenmiştir¹³.

Tiroid bezi sağ ve sol olmak üzere 2 lobdan oluşur. Her iki lob ortada istmusla bağlanmaktadır. Piramidal lob ise istmusun üst kısmında bulunan tiroglosal kanal kalıntısı olup, yaklaşık %20 oranında görülür. Popülasyonun yarısı istmusun üst kısmında bulunan piramidal lob hiyoid kemiğe kadar uzanabilir.

Tiroid bezi zengin bir kapiller ağa sahiptir. Başlıca süperior tiroid arter ve inferior tiroid arterden beslenir. Süperior tiroid arter tiroid bezin üst ve ön kısmını, inferior tiroid arter bezin alt ve arka kısmını besler. Tiroid ima arter ise, bezin istmus ve ön bölümlerini besleyip, yaklaşık %3-10'unda bulunur. Guatr ve hipertiroidi durumunda ima arter daha fazla büyüyebilir¹¹.

Tiroid bezi süperior, orta ve inferior venlerden drene olur. Süperior ve orta tiroid venleri internal juguler vene, inferior tiroid ven ise brakiosefalik vene dökülür. Boyun lenfatik drenajı bölgesel olarak ayrılır. Tiroid lenfatik drenajı en çok 6.ci bölgeye drene olur. Tiroid bezin drenajı alt derin servikal, pre-trakeal, pre-laringeal ve paratrakeal lenf nodlar tarafından sağlanır. İstmus ve inferior lateral lobun drenajı paratrakeal ve alt derin servikal lenf nodu tarafından sağlanırken, tiroid üst bölümü pretrakeal ve servikal lenf nodları tarafından sağlanır¹¹.

Tiroid bezin inervasyonu otonom sinir sistemi tarafından sağlanmaktadır. Parasempatik lifler vagus sinirden köken alır Sempatik lifler ise sempatik tronkus

süperior, orta ve inferiordan dallanır. Bu sinirlerin tiroid bezi hormonal sekresyonları üzerine etkisi olmayıp, daha çok bezin vaskülaritesi üzerine etkilidir¹¹. Tiroid hormon sekresyonu hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı kontrolündedir^{14,15}.

2.1.2. Tiroid Bezin Fizyolojisi

Tiroid hormonları vücutta önemli rol oynarlar. Genel olarak vücutta büyüme, farklılaşma, metabolizma ve birçok fonksiyonun üzerine etkin rolleri vardır¹⁴.

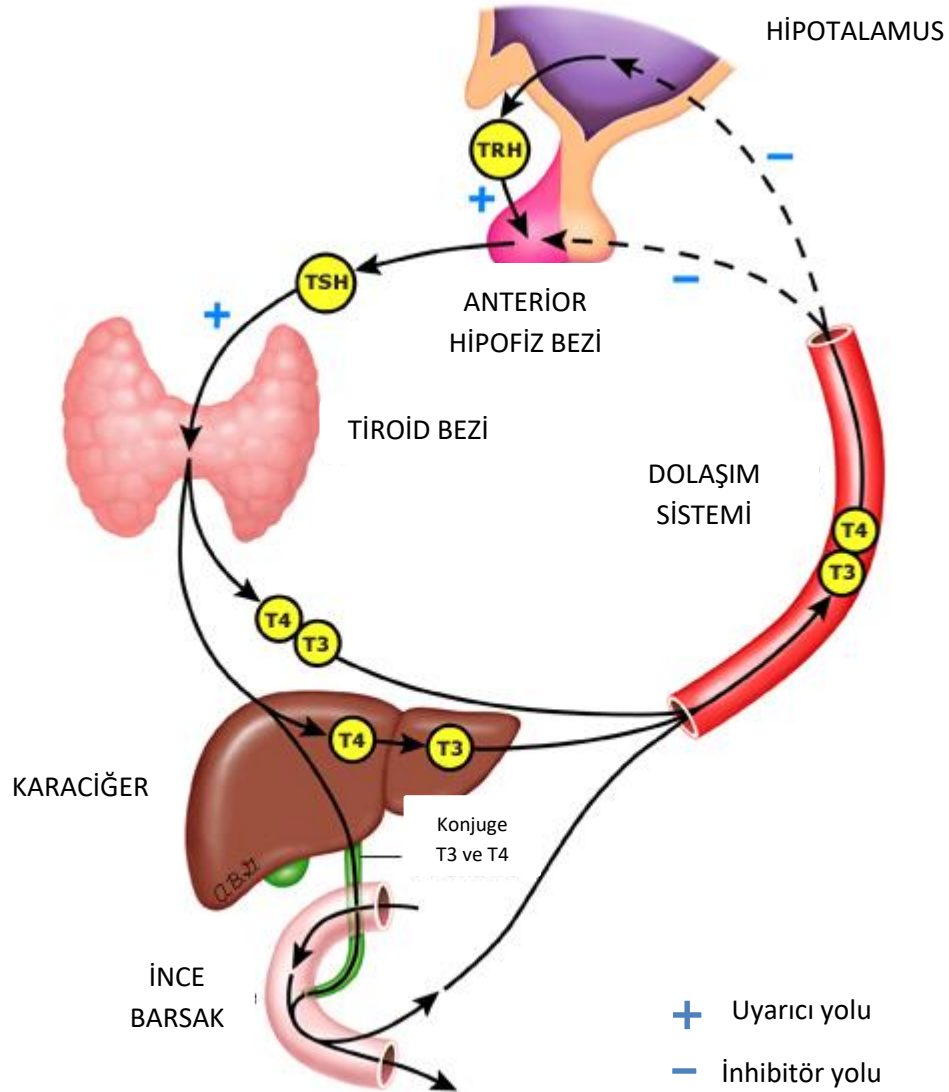
2.1.2.1 Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid bezi mikroskobik olarak foliküllerden oluşur. Foliküllerin etrafı tek sıralı tiroid folikül epitel ile döşenmiştir. Foliküllerin lümeninde kolloid denilen viskoz bir sıvı mevcuttur. Folikül hücreleri tiroid hormonların sentezinden sorumludur. Tiroid hormonları kolloidde sentezlendikten sonra tiroid folikül epitel hücrelerine geçer¹⁶.

Tiroid hormon sentez ve sekresyonu hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı negatif feedback sistem ile düzenlenir. Hipotalamusta periventriküler nükleustan salgılanan bir tripeptit olan Tirotropin Serbestleyici Hormon (TRH) portal kapiller pleksus ile anterior hipofize gelir. TRH hipofizde tirotrop reseptöre bağlanır ve TSH salgılanmasına neden olur. TSH 28 kilo Daltonluk (kDa) bir glikoprotein olup, alfa ve beta alt birimlerinden oluşur. Alfa alt birimi luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) alfa alt birimleri ile aynı özelliği taşır. TRH ve TSH dolaşımında mevcut tiroid hormonları tarafından negatif feedback ile düzenlenilir (Şekil 1). Dopamin ve Somatostatin de TSH üzerine negatif feedback etkilidir¹⁵. TRH aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-prolaktin aksı üzerine hipofizde laktotrof hücrelerini uyarak prolaktin salgımasına neden olur¹⁴.

TSH tiroid hormon sentez ve sekresyonun ana düzenleyicisidir. Tiroid bezin gelişimi ve büyümesi için de kritik rol oynar. TSH üretildikten sonra kana salınır. Tiroid folikül epitel hücrelerin bazo-lateral membranında bulunan TSH reseptörüne bağlanır. TSH-R bir Gs-proteinidir. TSH reseptörü (TSHR) Gs 7 transmembran protein ailesinden olup, TSH ile bağlanır. TSH'nin reseptöre bağlanması adenilaz siklaz aktivasyonuna ve hücre için cAMP artışına neden olur. Artan cAMP protein kinaz A'yı (PKA) uyarır. PKA fosforilasyonu ise tiroid hormon sentezinde rol oynar¹⁴.

TSH'nın TSHR bağlanması ile, tiroid hormon sentezi ve tiroid folikül epitel hücre proliferasyonu gerçekleşir. Aynı zamanda sodyum/iyod semporter (NIS), tiroid peroksidaz (TPO), Tg gibi pek çok protein sentezi de bu sinyal ileti yolunun uyarılması ile gerçekleşir¹⁵.



Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz-Tiroid aksı, tiroid hormonların negatif ve pozitif feedback yolu¹⁷

2.1.2.1.1 Tiroid Hormon Sentezi ve İyot İlişkisi

Tiroid hormonların sentezi için iyot gereklidir. İyot erişkin popülasyonda ortalama günlük ihtiyacı 150 mikrogramdır (mcg). Yemeklerle ortalama günlük alım erkeklerde 240-300 mcg, kadınlarda ise 190-210 mcg'dır. İyot günlük ihtiyacı yaş kategorisine

göre değişir. Doğumdan 6 aya kadar 110 mcg, 7 -12 ay 130 mcg, 1-3 yaş 90 mcg, 4-8 yaş 90 mcg, 9-13 yaş 120 mcg, 14-18 yaş 150 mcg, gebelikte 220 mcg, emzirmede ise 290 mcg günlük iyot ihtiya ı duyulmaktadır¹⁸.

Türkiye’de iyot eksikliği ile mücadele kapsamında 1994 yılında tuzların iyotlandırma programı başlamıştır. Teblięe göre sofrata tuzuna 25-40 mg/kg potasyum iyodat buldurmaları zorunlu hale getirilmiřtir¹⁹. Amerika’da ise FDA tarafından 46-76 mg I/kg iyodine tuz kullanımı  nerilmektedir²⁰. Günlük iyot alımı hesaplanması için 24 saat idrar iyot atılımı ile hesaplanır¹⁸.

Günlük iyot alımı (mcg): idrar iyodu (mcg/L) x 0.0235x kişinin kilosu

Tiroid hormon sentezi:

1-Tioglobulin sentezi: Tiroid folikül epitel hücrelerinden üretilir Tg endoplazmik retikulumda üretilir sonra golgi aparatı ile veziküle içine alınarak ekzositoz ile koloide taşınır.

2- yot alımı: PKA fosforilasyonu ile tiroid folikül epitel hücresi bazo-lateralde sodyum/iyot semporter (NIS) proteini aktive olur. İyodide aktive ediyor. Na⁺-K⁺ ATPase pompası ile tiroid folikül epitel hücreesine alınır. İyodid tiroid folikül epitel hücrelerinden koloide pendrin transporter proteini ile atılır.

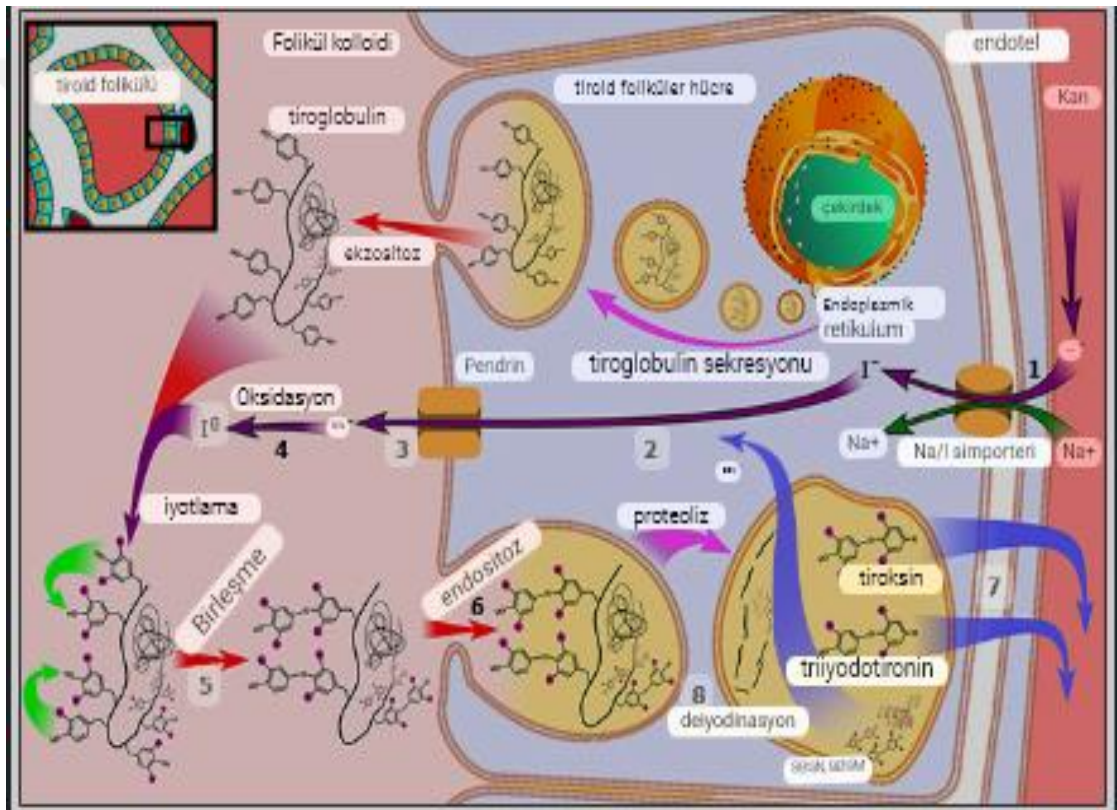
3-Tioglobulinin iyotlanması: PKA fosforilasyonu aynı zamanda Tiroid Peroksidaz (TPO) enzimini de aktive eder. TPO enzimi; oksidasyon, organifikasyon ve birleştirme reaksiyonlarında etkilidir.

- Oksidasyon: iyodidin (I⁻) İyodine (I²) oksitlenmesi; TPO ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gerektirir. Nikotinamid Adenin Dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, TPO için hidrojen peroksidi üretir.
- Organifikasyon: TPO; I²’nin Tg proteinin tirozin amino asidine bağlanması sağlar. Böylelikle Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur.
- Birleřtirme reaksiyonu: TPO iyonize tirozin rezidülerini birleřtirerek Triiyodotironin (T₃) ve Tetraiyodotironin (T₄)

oluşturur. MİT ve DİT birleşip T3 oluşurken, iki DİT birleşerek T4 oluşur.

4-Depolama: Tiroid hormonları foliküller lümende depolanmak üzere tiroglobuline bağlanır. Daha sonra Tiroglobulin ile beraber tiroid folikül hücresine geçer.

5-Sekresyon: T3-T4-Tg içeren endozom, lizozom ile birleşir. Endolizozomdaki proteolitik enzimler Tg'yi, T3, T4'ten ayırır. T3 ve T4 monokarboksilat transporter 8 (MCT8) proteini ile kana salınır¹⁴ (Şekil 2).



Şekil 2: Tiroid hormon sentez ve sekresyonu²¹

2.1.2.2 Tiroid hormon sekresyon ve metabolizması

T4 tiroid hormonların sekresyonun büyük bölümünü oluşturur. T4'ün hemen hemen tümü tiroid bezinden salınırken, T3'ün %20'si tiroid bezinden salınır. Total serum T4 total serum T3'ten 40 kat daha fazladır. T4'un sadece %0,03'ü serumda serbest bulunurken, geri kalanı Tiroksin Bağlayıcı Globülin (TBG), Transtiretin ve albümine bağlanır. T3'ün ise sadece serumda %0,3'ü serbest olarak bulunur geri kalanı ise TBG

ve Albümine bağlanır. Hücreye giren ve biyolojik etki gösteren serbest tiroid hormon formlarıdır¹⁵.

Tiroid bezinden yaklaşık 80-100mcg/gün T4 ve 23-50 mcg/gün T3 üretilir. Total T3 üretiminin %20'si ise tiroid sekresyonundan, %80'i ise T4'ün 5'-deiyodinasyonu ile sağlanır. Ek olarak revers T3 tiroid bezinden 17-52 mcg/gün olarak sentezlenir. Revers T3 aynı zamanda T4'ün 5'-deiyodinasyonundan da oluşur. T4 'ün yarı ömrü 7 gün, T3 yarı ömrü yaklaşık 1 gün ve rT3'ün yarı ömrü ise yaklaşık 6 saattir. Günlük üretilen T4'ün yaklaşık %80'i 5'-deiyodinasyon ile T3 ve rT3 oluşturur, kalan %20' si ise karaciğerde metabolizma olur²².

Tiroid hormonların metabolizması iyodotironin deiyodinaz enzimi tarafından düzenlenir. Tip 1(D1) ve tip 2 (D2) deiyodinaz enzimi; T4'ü T3'e çevirirken tip 3 deiyodinaz (D3) enzimi hem T4'u hem de T3'ü rT3'e dönüştürerek, deaktive eder²³.

D1 çoğunlukla periferik dokularda ve kanda bulunur. En çok böbrek ve karaciğerde bulunur. Periferik dokuda ve dolaşımda T4'u T3'e çevirir. D2 ise daha çok beyinde, kahverengi yağ dokuda ve hipofizde bulunur. Öncelikle hücre içi T4'ün T3'e dönüşmesinden sorumludur. D1 ve D3 plasenta, beyin ve ciltte revers T3 (rT3) oluşumundan sorumludur. T3'ün bir kısmı karaciğerde sülfirik asit ve gluküronik asit ile konjuge olarak safra yolu ile atılır. Safra yolu ile atılan tiroid hormonları enterohepatik sirkülasyon ile ince bağırsağa gelir. Burada bir kısmı dekonjuge edilerek tekrar reabsorbe edilir¹⁵.

2.1.2.3 Tiroid hormon fonksiyonu ve etki mekanizması

T3 tiroid hormon aktif formudur. T3 hücre içi nükleer reseptöre bağlanarak fonksiyon gösterir. Tiroid hormon reseptörü nükleer reseptör ailesinden olup, tiroid hormon reseptör alfa (TR- α) ve beta (TR- β) olmak üzere iki farklı formdadır²⁴. Tiroid reseptörü santral DNA bağlama alanı ve karboksi-terminal ligand bağlama alanı (LBD) içerir¹⁵.

Tiroid hormonları; büyüme, farklılaşma, nörolojik gelişimi, enerji homeostazi ve birçok farklı metabolizma aktivitesinde kritik rol oynar²⁵. Tiroid hormonu genel olarak vücudun bazal metabolizmasını artırır; metabolizmayı artırarak oksijen ve enerji tüketimi de artırır. Kalpte katekolamin aktivitesini artırarak, beta hücre reseptör çoğalmasını artırır. Böylelikle kalp kasılması, ejeksiyon volümü, kalp hızı artar,

sistemik vasküler direnci azaltır. Yağ hücrelerin üzerinde hem lipojenez hem de lipoliz etkisi olmaktadır¹⁴. Beyaz yağ hücrelerinde asetil koa karboksilaz, malik enzim, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, yağ asit sentaz gibi enzimleri artırarak lipogenezi artırır¹⁵.

Karbonhidrat metabolizmasını da artırır. Akciğerde perfüzyonu artırdığı için respiratuar merkezi uyarak oksijen alımını artırır. Protein anabolizmasını artırır ama yüksek dozda protein katabolizmasını da artırır. Kasların hızlı ve güçlü kasılması için tıp 2 kas lifi gelişimini artırır¹⁴.

Çocuklarda tiroid hormonu büyüme hormonu ile sinerjik çalışır ve kemik büyümesini tetikler. Çocuklarda tiroid hormonlar nöro gelişiminde çok önemli rol oynar. Beyin maturasyonu, myelin kılıf oluşumu ve aksonal büyümede rol oynar. Yetişkinlerde ise psşik durumu etkiler. Hipertiroidide irritabilite, hipereksitabilite, anksiyete neden olurken, hipotiroidide ise uykusuzluk, hafıza kaybı, yavaş konuşma ve depresyona neden olabilir. Tiroid hormonu Na⁺K⁺ ATPaz üretimini artırarak, bazal metabolizmayı artırır. Tiroid hormonu fertilite, ovulasyon ve menstrüasyonu da etkiler. Tiroid hormonları kan şekeri üzerine değişiklik yapmamakla birlikte; glukozun oksidasyonu, glukoneojenezi ve glikojen sentezini artırabilir¹⁴.

2.1.2.4 Tiroid Bezin Hastalıkları

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirmesi için TSH ve sT4 yeterlidir. TSH ve sT4 bakılması, primer, sekonder ve tersiyer patolojilerin ayırt edilmesinde yardımcı olur. Primer hipotiroidide esas patoloji tiroid bezinde olduğu için; TSH artar, sT4 azalır. Primer hipertiroidi de ise sT4 artar ve TSH normalden daha düşük olur. Tiroid oto antikorlar TRAB, Graves hastalığı tanısında yardımcı olurken, anti-TPO, Hashimoto tiroidit tanısında yardımcı olur¹⁴.

Gebe kadınlarda artan östrojen ve beta insan koriyonik gonadotropine (β -HCG) bağlı TBG artar ve buna bağlı T4 artar. Tiroid hormon testlerinde total T4 artar, sT4 ve TSH normal bulunur¹⁴.

2.1.2.4.1 Hipertiroidi

Hipertiroidi serumda artmış T4 $\pm$ T3 artışı ve TSH azalması ile ilişkilidir. Hipertiroidi genelde bening bir hadise olup, bazen osteoporoz, kalp yetmezliği ve atriyal

fibrilasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Hipertiroidi olan hastalarda en sık anksiyete, yorgunluk, depresyon, duygu durum bozukluğu, sinirlilik, reflekslerde artış, uyku bozukluğu, halsizlik, çarpıntı, sıcak intoleransı, göğüs ağrısı, terleme, titreme, iştah artışı, kilo kaybı, ishal, menstrüasyonda değişiklik, erektil disfonksiyonu, müsküler atrofi, miyopati gibi semptom ve bulgular görülebilir ^{26,27}.

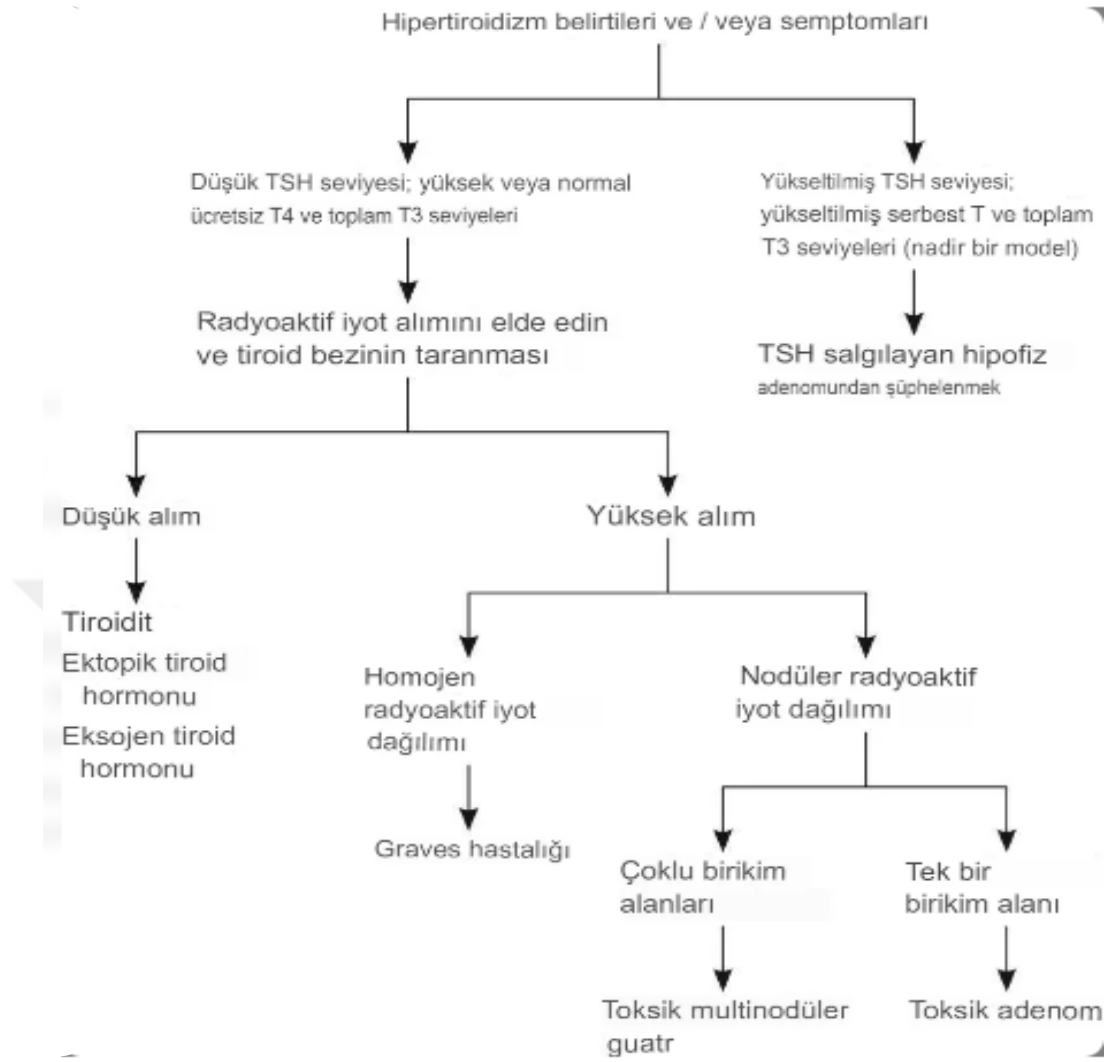
Hipertiroidi şüphelendiği bütün hastalarda ilk istenecek testler sT4, sT3 ve TSH'dir. Primer hipertiroidi de sT4 ± sT3 artarken TSH azalır, yani primer patoloji tiroid bezindedir. Eğer sT4 ± sT3 artıp TSH normal veya yüksek iste sekonder hipertiroidi düşündürür. Böyle bir durumda TSHoma gibi hipofiz bezin patolojileri ya da tiroid hormon direnç sendromu gibi düşünülür²⁸. TSH düşük ve sT4 normal ve sT3 normal ise subklinik hipertiroidi düşünülür.

Hipertiroidinin ayırıcı tanısı için tiroid sintigrafisi çekilerek radioaktif iyot alımı düzeyi belirlenmelidir (Şekil 3)²⁹. Hipertiroidi eksojen olabildiği gibi endojen de olabilir. Eksojen genelde verilen ilaçlara ve fazla bir miktar iyot alımına bağlı, endojen hipertiroidi ise en sık nedeni Graves hastalığı, multinodüler guatr, toksik adenom gibi nedenleri saydırabilir. İyot yeterli bölgelerde hipertiroidinin en sık sebebi Graves hastalığı, iyot eksik bölgelerde ise Toksik Multinodüler Guatr'dır. Daha az nedenleri olan ise sessiz tiroidit ve SAT genelde tiroid bezin inflamasyonundan bağlı fazla tiroid hormon salgılanmasına bağlı ortaya çıkar³⁰.

2.1.2.4.2 Hipotiroidi

Primer hipotiroidi tiroid bezinden, tiroid hormonların azalmasına bağlı TSH artışı ile seyreden bir durumdur. Sekonder hipotiroidi ise hipofiz beze bağlı TSH azalması ve buna bağlı tiroid hormonların azalması ile giden durumdur. Tersiyer hipotiroidide ise hipotalamustan kaynaklan patolojilere bağlı TRH, TSH, T4 ve T3 azalması ile giden bir durumdur¹⁴. Hipotiroidiye neden olan hastalıklar tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo-1).

Primer hipotiroidi, tiroid bezin patolojilere bağlı tiroid hormon sentezi azalmasıdır. En sık primer hipotiroidi nedenleri iyot eksik bölgelerde; iyot eksikliği iken, iyot yeterli olan bölgelerde ise otoimmün tiroidit ya da Hashimoto tiroidittir. Sessiz tiroidit, SAT, postpartum tiroidit de primer hipotiroidi nedenleri arasındadır³¹.



Şekil 3: Hipertiroidi tanı algoritması²⁹

Tablo-1: Hipotiroidi Başlıca Nedenleri³¹

PRİMER HİPOTİROİDİ
Kronik otoimmün tiroidit
İyatrojenik
Tiroidektomi
Radyoiyot tedavisi veya dıştan ışınlanma
İyot eksikliği veya fazlalığı
İlaçlar: tiyonamidler, lityum, amiodaron, İnterferon alfa, interlökin-2, tirozin kinaz inhibitörleri, immün modölatör immünoterapisi
İnfiltratif hastalıklar, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidoz
Geçici hipotiroidi
Ağrısız (sessiz, lenfositik) tiroidit
Subakut granülomatöz tiroidit
Postpartum tiroidit
Subtotal tiroidektomi
Graves hipertiroidi RAİ tedavi sonrası
Ötiroid hastalarda tiroid hormon süprasyon tedavi sonrası
Konjenital tiroid agenezi, disgenezi ya da tiroid hormon sentezinde bozukluklar
SANTRAL HİPOTİROİDİ
TSH eksikliği
TRH eksikliği
JENERALİZE TİROİD HORMON DİRENCİ (BAZI HASTALARDA)

Görüldüğü gibi Tiroiditler hem hipertiroidi hem de hipotiroidi yapan neden "Tiroid Bezin Hastalıkları " arasında yer almaktadır.

2.2 Tiroiditler

Tiroidit, tiroid bezin inflamasyonudur. Etiyolojisi, klinik bulgular ve süresine göre farklı şekillerde sınıflandırılır.

Tiroiditlerin etiyolojiye göre³²;

Otoimmün

Hashimoto tiroidit

Postpartum tiroidit

Sessiz tiroidit

Enfeksiyon

Subakut Tiroidit

Akut süpüratif tiroidit

İlaçlar

Amiodarone, Lityum, Interferon, Interleukin-2 ve immün modülatörler

Fibrozis

Riedel tiroiditi

Tiroiditler klinik bulgusuna göre ise³²;

1. Ağrılı ve Hassas tiroidit

-SAT

-Enfeksiyona bağlı tiroidit

-Radyasyon ile ilişkili tiroidit

-Palpasyon veya muayeneye bağlı tiroidit

2. Ağrısız ve hassasiyet olmayan Tiroidit

-Ağrısız, sessiz tiroidit

-Postpartum tiroidit

-İlacı bağı tiroidit

-Fibrozise bağı tiroidit

-Hashimoto tiroidit

Olmak üzere iki grupta incelenir.

Tiroiditler süreye göre; akut, subakut veya kronik tiroidit olabilir³².

1. Akut Tiroiditler:

Akut süpuratif tiroidit

Radyasyon tiroiditi

Subakut Tiroidit: genelde üst solunum yolu viral enfeksiyon sonrası gelişen durumdur

2. Kronik Tiroiditler:

Otoimmün tiroiditler,

İlaç ile ilişkili tiroiditler,

Postpartum tiroidit,

Riedel tiroiditler bu grupta alınabilir³².

2.3. Subakut Tiroidit

2.3.1 Subakut Tiroidit Tanımı ve Epidemiyolojisi

SAT tiroid bezin en sık ağrılı tiroid hastalığıdır. İlk kez 1895 yılında Mygind ve arkadaşları tarafından "*Thyroiditis Acuta Simplex*" ifadesi ile tanımlanmıştır. İlk başlarda akut süpüratif tiroidit ile çok karıştırılan ve kadınlarda görülen bu hastalık idiyopatik olarak yorumlanmıştır³³. SAT asıl patolojisi 1904 yılında cerrah olan Fritz de Quervain tarafından tanımlanmıştır³⁴.

SAT bilinen diğer isimleri ile "subakut granülomatöz tiroidit, de Quervains tiroidit, subakut non-süpüratif tiroidit, büyük hücreli tiroidit" genelde üst solunum yolu viral bir enfeksiyon sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar bir hadisedir¹. En iyi bilinen epidemiyolojik çalışması Olmstead County Minnesota Amerika'da, 1960-1997 yılları arasında yapılmış olan ve 2003 yılında yayınlanmış çalışmadır. Bu çalışmaya göre SAT genel insidansı yıllık 100.000 kişide 4.9 olup, bu oran kadınlarda 100.000 kişide 19.1 erkeklerde ise 4,4 olarak saptanmıştır. Hastalık gençlerde daha sık olup, 30-40'lı yaşlarda 24/100.000, 40-50'li yaşlarda ise 35/100.000 olarak saptanmıştır^{2,35,36}.

2.3.2. Subakut Tiroidit Etiyopatogenezi

SAT tiroid bezinde üst solunum yolu viral enfeksiyon 2-8 hafta sonrasında oluşan inflamatuvar reaksiyondur². SAT'ın etiopatogenezi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır, ancak etiopatogenezi ile ilişkili net bir veri yoktur. 1967 yılında, SAT tanılı hasta grubunda yapılmış bir çalışmada, 71 hastanın 58'inde viral antikor varlığı tespit edilmiştir. Ancak bunların 49 'unda da birden fazla viral antikor saptanmıştır. Bu virüsler İnfluenza, Coxsackie, Echovirüs, Adenovirüs ve Kabakulak olup, ancak net olarak tek bir antijen suçlanamamıştır³⁷. 2014 yılında Yunanistan'dan yapılan bir çalışmada, İnfluenza H1N1 ile ilişkili bir SAT vaka yayınlamıştır³⁸. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile birlikte, literatürde SAT ile ilişkili birçok vaka bildirilmiştir⁶.

Literatürde SARS-CoV-2'e bağlı gelişen ilk SAT vakası, İtalya'dan 18 yaşında kadın hasta 15 gün Covid-19 enfeksiyonu geçirdikten sonra boyun ağrısı, çarpıntı, ateş, boyun şişliği ile hastaneye başvurmuş. Başvuru sırasında CRP, sedimentasyon artışı, TSH baskılanması, sT4 ve sT3 artışı mevcuttu. Ultrasonda yaygın hipoekojenik dansite saptanmıştır. SAT tanısı alan hastaya kortizol tedavisi verilmiştir. Tedaviden

2 gün sonra klinik yanıt alınmaya başlamış olup laboratuvar sonuçlarının tamamen normalleşmesi için yaklaşık 40 günü bulmuştur³⁹.

İlk vaka Covid-19 enfeksiyonundan 15 gün sonra görülmüş olup, bazı vakalarda ise daha erken görülebileceği gibi Covid-19 enfeksiyonu ile görülebilir^{40,41}. Bu çalışmada Covid-19 ile enfekte SAT gelişen hastaların semptomları tipik SAT vakalarından farklı olup 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup NSAİİ kullanan hastalarda semptomları olmadan biyokimyasal tirotoksikoz görülenler, İkinci grup yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda semptomları iletemedikleri için şüphesi olanlar sadece laboratuvar ve görüntüleme ile tanı alırlar. Üçüncü grup ise ağrısı olmadan ikinci grup gibi laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile SAT tanısı alanlar olarak ayrılmıştır⁴¹.

SAT sadece Covid-19 enfeksiyona bağlı değil aynı anda Covid-19 enfeksiyona karşı gelişen aşı uygulamalarından sonra da gelişebilir. Covid-19 enfeksiyona karşı aşı uygulaması başladıktan sonra literatürde vaka, vaka seri ve derleme şekilde yayınlar mevcuttur⁴².

Bir sistemik derlemede 99 hasta çalışmaya alınmış, bu hastaların aşı uygulamasından ortalama 0,5 ile 60 gün arası tiroid komplikasyonları gelişmiş, fakat birçok hastada semptomlar 0-15 gün arası geliştiği görülmüştür. Çalışmaya alınan 99 hastadan 59'unda SAT gelişmiş ve baş ağrısı, boyun ağrısı, boyun şişliği, terleme, kilo kaybı, çarpıntı, ateş en sık görülen semptomlardır⁴³.

Covid-19 aşısına bağlı gelişen SAT 2022 yılında yayınlanan başka bir sistemik derlemede; 30 çalışma ve 51 hasta alınmış olup, hastaların %74,5'i kadın ve ortalama yaş 39,4'tür. Hastalara aşı uygulamasından ortalama 10 gün sonra SAT gelişmiştir. Hastaların %88,5'inde tirotoksikoz kliniği vardı, ek olarak tanı için %82,3 ultrason, %45,1 sintigrafi ve %9,8'inde ise ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Tedavi için ise hastaların %20,4 hiçbir tedavi almamış, %66,7'si NSAİİ, %56,4'ü kortikosteroid tedavisi almıştır⁴⁴. Sonuç olarak hem Covid-19 enfeksiyona bağlı hem de Covid-19 enfeksiyona karşı geliştirilen aşılar karşı SAT gelişebilmektedir.

Covid-19 aşılara karşı SAT geliştiği gibi literatürde daha önce birçok aşıya karşı SAT vakaları mevcuttur. 2018 yılında 35 yaşında bir kadın hasta canlı influenza aşısından 8 hafta sonra SAT tanısı almıştır⁴⁵. Çin 2021'de HPV 9 suşlu aşısından 8

saat sonra subfebril ateş, boyun ağrısı, yutma güçlüğü ve halsizlik ile SAT tanısı alan bir vaka bildirilmiş⁴⁶. Hepatit B aşısı, İnfluenza aşısı, Covid-19 aşısı ve HPV aşısına karşı SAT gelişen vaka ya da vaka seri tarzında yayınlar mevcuttur⁴³.

SAT'ın 1995 yılında yapılan bir çalışmada genetik ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda da SAT'ın HLA-B35 ve HLA-B67 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha önce de yapılan pek çok çalışmada SAT'ın HLA-B35 ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir⁴⁷. Başka çalışmalar gösterildi ki SAT genetik olarak sadece HLA B35 ile ilişkili değil ama HLA: B35, B18:01, DRB101 ve C04:01 ilişkili olabilir⁴⁸.

Üç kardeş (ikiz kız kardeş ve erkek kardeşleri) üzerine yapılan bir çalışmada, SAT'ın klinik seyri HLA bağımlı olduğu saptanmıştır. SAT gelişiminde HLA'ya bağlı cinsiyette farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada HLA-DRB1*15:01 ile B*07:02 olması ya da tek görülmesi, birlikte HLA-A*01:01 ve -B*41:01 eksikliği olması SAT'ın tekrarlanmasına ve steroid bağımlılığına karşı koruyucu olabileceği savunmuştur⁴⁸.

SAT tanılı hastaların HLA ile ilişkili özgür ultrason bulguları mevcuttur. Örneğin HLA B18:01 pozitif olan hastalarda ultrason bulguları %40 heterojen, %100 hipoeoik, %80 fokal SAT tutulumu ve %40 azalmış vaskülarite görülür. HLA B35, C04, C04:01, DRB1*01 ise pozitif olan hastalar hipoeoik, bilateral, yaygın heterojen, yamasal, yaygın azalmış vaskülarite ve psödonodül görünümündedir⁴⁹. HLA pozitif hastalarda SAT tekrarlaması daha sık görülür, özellikle HLA B35 ve HLA B18:01 pozitif hastalarda riski daha yüksektir. Bu hastaların tedavisi steroide bağımlı olup SAT nüksü engellemek için steroid tedavisi daha uzun verilmesi, dozun daha yavaş azaltıp kesilmesi gerekmektedir⁴¹.

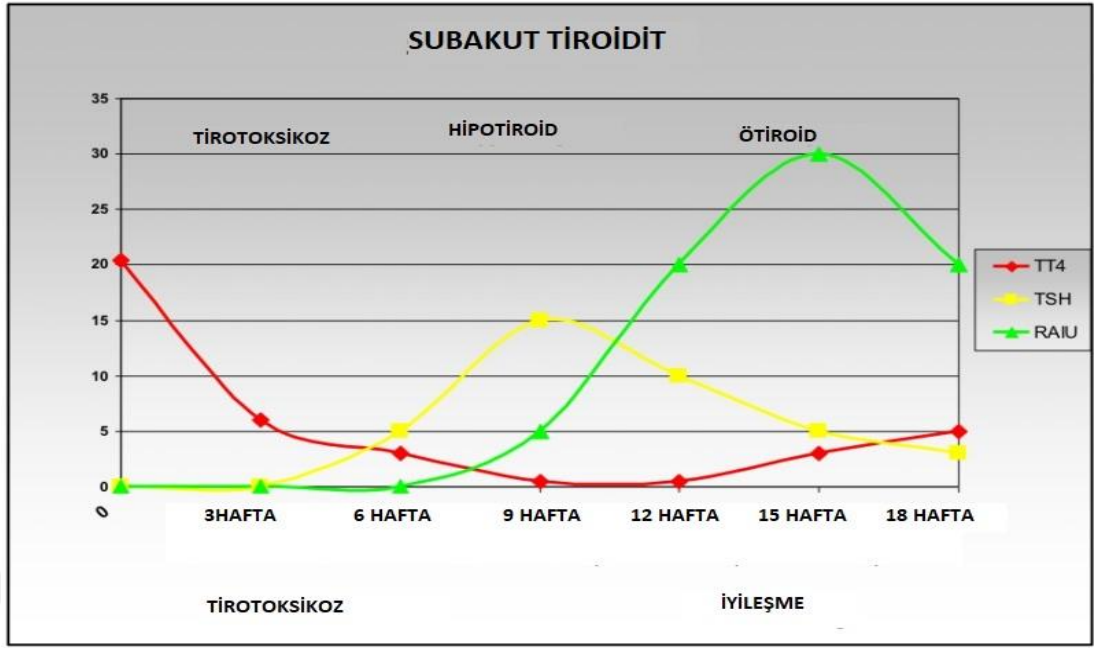
SAT otoimmünite ile ilgili veriler çok zayıf olup patolojisinde rol oynamadığı birkaç çalışmada belirtilmiştir. Ancak geçici olarak hastalığının akut döneminde tiroid antikorları saptanabilir ve bunun nedeni virüsler tarafından otoimmüniteyi tetiklendiği düşünülmekte, SAT patolojisinde rolü olmamaktadır⁵⁰⁻⁵².

SAT'ın etiyolojisinde anti-TNF'ler rol oynadığı düşünülmüştür. Literatürde TNF ile ilişkili SAT vakaları bildirilmiştir⁴¹. Ankilozan spondilit için infliksimab ve romatoid

artrit için adalimumab kullanan 2 hasta, tedavisi sırasında SAT geliştiği tanımlanmıştır⁵³. Psöriatik artrit için adalimumab başlayan başka bir hastaya, 5 gün sonra SAT semptomları gelişmiş⁵⁴, crohn tanılı bir hastada infliksimab ve adalimumab sonrası SAT tanısı almış⁵⁵ ve son olarak 24 yaşında bir erkek hasta başka bir anti-TNF olan etanercept tedavisi altında SAT tanısı almıştır⁵⁶. Anti-TNF'ler (infliksimab, adalimumab ve etanercept gibi) ilişkili SAT'ı, sitokinlerin dengesinin bozulması ile oluştuğu düşünülmektedir. Ek olarak hepatit C için interferon alfa tedavisi alan bir hastada SAT geliştiği gözlemlenmiştir⁴¹.

Tiroid bezin inflamasyonunun sonucu Tg proteolize uğrar. Tiroid bezin destrüksiyonu sonucu, tiroid hormonların kana salınması sonucu, ilk başta klinik ve biyokimyasal tirotoksikoz/hipertiroidi tablosu ortaya çıkar. Tiroid folikül epitel hücrelerin hasarlanması sonucu, tiroid hormonları kana salınır, böylelikle kanda T4 ve T3 artar ve negatif feedback etkisi ile TSH azalır. Aynı anda kanda birçok enflamatuvar marker; CRP ve sedimentasyon gibi artar. Tiroid bezi destrüksiyonuna bağlı biriken tiroid hormonları salgılandığı için önce hipertiroidi, daha sonra ötiroidi ve hipotiroidi faz görülür. Bu süreçte her faz 2-8 hafta bazen daha uzun da sürebilir².

SAT'ın histopatolojik incelemesinde erken dönemde yaygın parankimal hücre harabiyeti, folikül hücre destrüksiyonu ve interstisyumda yoğun nötrofil infiltrasyonu görülür. Bir sonraki fazda nötrofiller kaybolup yerini büyük mononükleer lenfositlere bırakır. SAT'ın histopatolojisinde lenfosit, histiyosit ve multinükleer dev hücrelerin (giant hücrelerinin) kolloid etrafında oluşturduğu granümatöz patern görülür. İnflamasyona bağlı ilerleyen fazda ise farklı aşamada yer yer fibrozis görülebilir. SAT'ın histopatoloji incelemesinde aynı anda birden fazla faz görülebilir^{2,57}.



Şekil 4: Subakut tiroidit'in doğal seyri⁵⁸

2.3.3. Subakut Tiroidit klinik bulgular

SAT üst solunum yolu viral enfeksiyonundan sonra oluşan enflamatuvar bir reaksiyondur. Enflamasyona bağlı tiroid bezin destrüksiyonu olur. Buna bağlı boğaz ağrısı, ateş, üşüme, titreme, halsizlik, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, çene ve kulağa yansıyan boyun ağrısı olur. Tiroid bezin destrüksiyona bağlı kana salınan fazla tiroid hormonlarına bağlı tirotoksikoz ortaya çıkar. Böylece tirotoksikoza ya da hipertiroideye bağlı çarpıntı, terleme, titreme, kilo kaybı, ateş, ishal, göğüs ağrısı bazen nadir de olsa atriyal fibrilasyon, ventriküller taşiaritmiye neden olabilir. Ek olarak eklem ağrısı, kas ağrısı, duygu durum bozukluğu, ajitasyon, sinirlilik, gibi semptomlara da rastlanabilir. Hipotiroidi fazda ise, hipotiroidi semptom ve klinik bulgular görülür. Subakut tiroidit klinik evreleri Şekil 4'te gösterilmiştir^{2,30,58,59}.

Covid-19 pandemisi başlaması ile birlikte SAT klinik bulgularda değişiklik gösterilebilir⁴¹. Covid-19 enfeksiyon sonrası SAT tanısı alan hastaların asemptomatik sıklığı artmış. Bunun nedeni 3 şekilde açıklanmış;

Birinci grup Covid-19 için NSAİİ kullananlarda SAT şikayetleri baskılanabilir ya da gizleyebilir. Bu hastalarda biyokimyasal tirotoksikoz görülür ve semptom olarak bu hastalarda sadece düşük dereceli ateş rastlanabilir. İkinci grup yoğun bakım ünitesinde

yatan hastalar semptomları iletemeyecekleri için, sadece biyokimyasal ve yapılan görüntüleme yöntemleri ile SAT tanısı konabilir. Son grup ise gerçek ağrısız SAT tanısı alan hastalar, bu grup ise ağrısız tiroidit ile karışabilir⁴¹. Ek olarak bazı hastalar çarpıntı, aritmi, atriyal fibrilasyon ile başvurabilir. Özellikle Covid-19 tanılı hastanede yatan hastalar çarpıntı, aritmi ve atriyal fibrilasyon gibi şikayetleri olması SAT düşünülmelidir⁶⁰.

2.3.4 Subakut Tiroidit Laboratuvar Bulguları

SAT'ta tiroid bezin destrüksiyonuna bağlı kan dolaşımına salınan tiroid hormonların nedeniyle sT4 artmış $\pm$ sT3 artmış ve negatif feedback etkileri nedeniyle TSH baskılanmış olarak görünür. Bununla birlikte Tg artmıştır. SAT'ta enflamasyona bağlı olarak hafif lökositoz, anemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, sedimentasyon ve CRP artışı görülebilir. Genelde alta yatan başka bir tiroid otoimmün hastalık yoksa anti-TPO, anti-Tg ve TRAB genelde saptanamayacak kadar düşük olur. SAT'ta karaciğer enzimlerinde de hafif artış saptanabilir ama nedeni tam olarak anlaşılamamıştır^{2,30,58}.

2.3.5. Subakut Tiroidit Tanısı

SAT tanısı genelde klinik ile konulur. Üst solunum yolu enfeksiyonu takiben 2-8 haftada gelişen boyunda ağrı, hassasiyet ve şişlik boyunda şişlik, ile SAT tanısından şüphelenilir. Boyun ağrısı tipik olup, kulaklara ve çeneye vurabilir, beraberinde ses kısıklığı ve yutma güçlüğü gibi semptomlar görülebilir. Hastalar genelde halsizlik, terleme, titreme, tremor, çarpıntı, sıcak intoleransı, kilo kaybı, ishal, ajitasyon, sinirlilik ve huzursuzluk gibi şikayetleri olabilir. Bu hastalarda bakılan laboratuvar değerlerinde TSH baskılanması, sT4 $\pm$ sT3 artması, T3/T4 oran 20'den düşük saptanır. Ek olarak sedimentasyon ve CRP artışı SAT tanısı destekler. SAT'ta tiroid antikorları anti-TPO, anti-Tg, TRAB saptanamayacak seviyelerde düşük saptanır. SAT şüphesi olan hastalarda yapılan ultrasonda yaygın heterojenite, hipoekoik psödo nodüller saptanır. Tiroid doppler ultrasonunda ise kan akımı azalmış bulunur. Sintigrafide tiroid bezinde ileri derecede azalmış iyot alımı saptanır. SAT tanısında birçok tiroid hastalığı ayırıcı tanıya girer. Özellikle tiroid maligniteleri, lenfoma ve kanamadan ayırmak için ince iğne aspirasyon biyopsisine gerek duyulabilir. SAT ince iğne

aspirasyon biyopsisinde tipik olarak kolloidi saran mültinükleer büyük hücreler ve lenfosit infiltrasyonu ile granümatöz bir zemin karakteristikdir^{2,30,58}.

SAT bazen tiroid malignite ile karışabilir, ondan dolayı SAT tanısı konmak için;

Majör kriter

- 1- Sedimentasyon ve / veya CRP yüksekliği
- 2- Ultrasonda hipoekoik, sınırı belirsiz yamasal alanlar ve vaskülarite azalması
- 3- İnce iğne aspirasyon biyopsi ile kanıtlanmış SAT veya malignite dışlanması

Minör kriter

- 1- Tiroid bezin boyutunun artması
- 2- Tiroid bezinde ağrı ve hassasiyet olması
- 3- TSH azalmasıyla birlikte sT4 artması
- 4- Tiroid sintigrafide radyoaktif iyot alımı azalması

Bu kriterlerden 3 majör kriter ve en az bir minör kriter olması SAT tanısı konur⁶¹.

2.3.6. Subakut Tiroidit Görüntüleme Yöntemleri

2.3.6.1 Ultrasonografi ve Doppler

Ultrason, tiroid bezin patolojileri için en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ultrason tek başına tiroid hastalığı tanısı için yetmez ancak klinik ile birlikte pek çok tiroid patolojilerin tanısında yardımcı olabilir⁶².

Ultrason birçok tiroid hastalığın ayırıcı tanısında kullanıldığı gibi SAT tanısında da yardımcı görüntüleme aracıdır⁶³. SAT'ta ultrasonografide tiroid bezinde difüz heterojenite, hipoekoik psödonodüler yapı ve hiperplazi saptanır. SAT'ta erken dönemde yapılan doppler ultrasonografide vaskülaritede belirgin azalma saptanır. Graves ve malign tiroid nodüllerinde ise artmış vaskülarite saptanır. SAT benign ve kendini sınırlayan bir patoloji olduğu için uzun dönem takiplerde tiroid bezin boyutunun normal ya da azalmış olduğu, farklı derecelerde fibrozis saptanırken, vaskülarite normal saptanır^{58,62-67}.

2.3.6.2. Subakut Tiroidit Sintigrafisi

SAT tanısı klinik ve laboratuvar ile konulur. Ancak ayırıcı tanıda tiroid sintigrafisi gerekir. Sintigrafi aslında subklinik hipertiroidi ya da hipertiroidi hastaların ayırıcı tanısında kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Bundan dolayı SAT'ı hipertiroidi ile giden hastalıklardan; Graves, multinodüler guatr ve toksik adenomdan ayırır. Hipertiroidi ile giden hastalıkların ayırıcı tanısı tedavi için çok önemlidir. Graves'de anti-tiroid ilaçlar (ATD) kullanılırken, toksik adenom da radyoaktif iyot ya da cerrahi kullanılmaktadır ya da cerrahidir⁶⁸.

Tiroid bezinin radyonükleotid iyot (RAİ) alımı ilk kez 1939 yılında gösterilmiştir^{69,70}. 1993 yılında Kamensky ve arkadaşları iyodun tiroid transportundan sorumlu olan sodyum-iyot simporter (NIS) proteinini; keşfetmişlerdir^{71,72}. Radioaktif iyot o tarihten beri hipertiroidi ve tiroid malignitelerde kullanılan tedavi yöntemi olmuştur. Tiroid sintigrafisi Tc-99m perteknetat, I-131 ve I-123' ile yapılır. Görüntüler I-123 sonrası 4-24 saat arasında, I-131 ile 24 saat sonra, Tc-99 m ile 15-30 dakikalık süre içerisinde yapılır. Tc-99m iv olarak verilirken, I131 oral olarak verilir. I-131 sonrası normal tiroid alımı 'i %20-50 olup, bu oran hipertiroidilerde daha yüksek, hipotiroidiler de ise daha düşük bulunur. Tiroid sintigrafisi, tiroid bezin işaretli radyoaktif iyodu ya da teknesiyumu (Tc) ne kadar aldığını ve ne kadar yayıldığını ölçer. Böylelikle tiroid sintigrafisi ile; tiroid bezi, tiroid nodülleri, multinodüler guatr, retrosternal guatr ve ektopik tiroid bezi gösterilebilir. Ek olarak multinodüler guatrde dominant nodül olmadığı zaman biyopsi yapılacak yeri göstermede de yardımcı olur⁷³. SAT'ta tiroid sintigrafisinde süprese bir tiroid bezi ya çok düşük iyot alımı izlenir⁵⁸.

2.3.7. Subakut Tiroidit Tedavisi

SAT benign ve kendini sınırlayan bir patoloji olduğu için tedavisiz takip edilir. Tedavide hedef ağrı kontrolü ve semptomların kontrolü olmalıdır. Tedavi kararını hastanın şikayetleri belirler. Bazı hastalar hafif semptomatik olup tedavi gerektirmez. Bazı hastalar ise uzun süre tedaviye rağmen semptomatikler ve tedavi kesildikten sonra rekürens görülebilir. SAT için şimdiye kadar standardize optimal bir tedavi

şeması olmamakla birlikte semptomlara yönelik tedavi edilir. Ağrıya yönelik tedavide ilk seçenek non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'dir. Asetil salisilik asit (aspirin) 600 miligram günde 4 kez, naproksen 500-1000 miligram günde 2 kez, ibuprofen 400-800 miligrama kadar günde 3 kez ya da etodolak 200-1200 miligram günde verilebilir. Genelde NSAİİ başladıktan 2-3 gün içinde yanıt alınır. Eğer ilaç başladıktan 2-3 gün içinde ağrı şikayetleri devam eder ya da daha şiddetlenirse kortikosteroid tedavisi başlanması gerekir. Kortikosteroid grubu ilaçlardan en çok tercih edilen metil-prednizolondur. Günde ortalama 40 miligram ile başlanır. Başladıktan 1-2 gün sonra ağrıdan yanıt alınmaya başlanır. Ağrı kontrolü başladıktan sonra tedrici olarak doz azaltarak kesilmesi gerekir. Belli bir doza azaldıktan sonra ağrı atarsa ağrı kontrolü ile yapılan en düşük doza tekrar geri dönmelidir. Kortikosteroid tedavisi 2-8 hafta sürebilir. NSAİİ ve kortikosteroid tedaviye rağmen boyun ağrısı devam eden hastalarda ileri araştırma yapılması gerekmektedir^{2,58,74}.

SAT 'ta hipertiroidi tiroid bezin destrüksiyonuna bağlı tiroid hormon salımına bağlı olduğu için, anti-tiroid ilaç tedavisinin yeri yoktur. Amerika Tiroid Grubu (ATA) tirotoksik semptomları kontrol etmek için beta blokör grubu ilaçları önermektedir. Beta blokör grubu ilaçlardan en sık kullanılanlar propanolol ve atenololdur. Propanolol 40-120 miligram/gün ya da Atenol 25-50 miligram/gün olarak önerilmektedir^{30,58}.

SAT'ta hipotiroidi yaklaşık 3-4 ay sürebilir. Bu hastalarda bu dönem içinde hipotiroidi semptomları görülebilir. Subklinik hipotiroidide genelde tedavi önerilmemektedir. Bu hastalar klinik olarak takip edilir. TSH >10 mIU/litre ise ve hasta hipotiroidiye bağlı semptomları varsa tedavi edilmesi gerekir. Hipotiroidide kullanılan ve önerilen ana tedavi yöntemi tiroid hormon replasmanıdır. Levotiroksin 3-6 aya kadar, hipotiroidi geçene kadar devam edilebilir. Hastanın takiplerinde ötiroid olduktan sonra Levotiroksin tedavisi kesilebilir^{2,30,58}.

2.3.8. Subakut Tiroidit Prognozu

SAT benign bir durum olup, kendini birkaç ay içinde sınırlar. Bazı hastalarda, özellikle antikoru pozitif olanlarda, %2-10 arasında kalıcı hipotiroidi gelişebilir. SAT'ın 3 dönemi mevcuttur. Destruksiyon anında depolanan tiroid hormonların salgılanması nedeniyle tirotoksik kriz, atrial fibrilasyon, ventriküller aritmi, kilo kaybı gibi

durumlar görülürken, hipotiroidi fazında ise cilt kuruluğu, duygu durum bozukluğu, depresif ruh hali, saç dökülmesi gibi durumlar görülebilir. Semptomatik hastalarda levotiroksin başlanmalı ve tiroid fonksiyon testleri normale gelene kadar 4-6 hafta arası takip edilmelidir^{2,58}.

2.3.9 Subakut Tiroidit Ayrıcı Tanısı

SAT birçok tiroid hastalığı ile karışabilir. Erken dönemde en sık akut süpüratif tiroidit ve hemorajik tiroidit ile karışırken; Graves ve tiroid maligniteleri ile de karışabilir. Bundan dolayı SAT'ın bu hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Akut Süpüratif ya da İnfeksiyöz Tiroidit: Boyunda ağrı, şişlik, hassasiyet ve ateş ile başvuran her hastada SAT ya da infeksiyöz tiroidit düşünülmelidir. İnfeksiyöz tiroiditi SAT'tan ayıran en önemli özellik, infeksiyöz tiroiditte tiroid ultrasonda abse görülmesi ve kültüründe mikobakteri gösterilmesidir. Akut infeksiyöz tiroidite neden olan en sık etken gram pozitif bakteriler; streptokok ve stafilokok, mantarlar ve mikobakterilerdir. SAT'ta tirotoksikoz görürken, akut süpüratif tiroiditte nadir görülür. Akut süpüratif tiroiditte ultrasonda lokalize apse görülürken, SAT'ta apse görülmez. SAT sintigrafisinde düşük iyod alımı izlenirken, akut süpüratif tiroiditte normal alım izlenebilir. SAT'ta belirgin sedimentasyon artışı varken, akut süpüratif tiroiditte daha az artış ve daha belirgin lökositoz saptanır. SAT'ta destek tedavisi; NSAİİ veya kortikosteroid ile yapılırken, akut süpüratif tiroiditte apse drenajı öncelik kazanır^{2,32,58}.

Graves Hastalığı: iyot yeterli bölgelerde hipertiroidinin en sık nedenleri arasındadır³⁰. Graves'i SAT'tan ayıran en önemli görüntüleme yöntemi tiroid sintigrafisidir. SAT sintigrafisinde düşük radyoaktif iyot alımı saptanırken, Graves hastalığında artmış diffüz radyoaktif iyot alımı izlenir. Doppler ultrasonda Graves hastalığında artmış kan akımı izlenirken, SAT'ta kan akımı izlenmez. Laboratuvar testlerde Graves hastalığında TRAB pozitifken, SAT'ta genelde negatif olur. SAT'ta destek tedavisi; NSAİİ veya kortikosteroid ile yapılırken, Graves hastalığı tedavisinde "ATD'ler, RAI ve total tiroidektomi" uygulanır^{30,58,75}.

Otoimmün Tiroiditler: Ağrılı Hashimoto tiroiditi, post-partum tiroidit, ağrısız tiroidit gibi otoimmün tiroid hastalıkları, SAT ile karışabilir. Ağrılı Hashimoto tiroidit tanı

anında genelde SAT gibi prezante olabilir. SAT kortikosteroide dramatik yanıt verirken, ağrılı Hashimoto tiroiditi nadir görülen bir durumdur ve kortikosteroide yanıtıdır. Çoğunlukla NSAİİ ve levotiroksine kısmi yanıt verir ve birçok vaka total tiroidektomiye ihtiyaç duyar^{76,77}.

Postpartum ve ağrısız tiroidit ise diğer otoimmün tiroiditlerden olup, her ikisi de erken dönemde hipertiroideye neden olabilir. Geç dönemde ise hipotiroidi ve buna bağlı semptomlar görülür. Her iki durumda da, SAT'ta olduğu gibi boyun ağrısı yoktur^{2,32,58}.

Tiroid Kanseri: SAT ile sık karıştırılan önemli tiroid hastalıklarından bir diğeri de tiroid kanseridir. SAT'ta tiroidi ultrasonografide tiroid bezi heterojen görünümüne ve hipoekoik lezyonlar saptanır. Bazen de fokal tiroid görülebilir. Tiroid malignitelerinde ise genelde kenarı düzensiz hipoekoik nodül saptanır. 2011 yılında Ping Xie ve arkadaşları tarafından yapılan "Real-time ultrasound elastography in the diagnosis and differential diagnosis of Subacute Thyroiditis" çalışmasında 20 subakut tiroidit hastada 29 nodül, 23 tiroid kanser hastasında 27 nodül değerlendirilmiştir. SAT'ta nodüllerin elastografi skorları III ve IV olarak saptanırken, tiroid kanser hastalarında aynı şekilde skorlar III ve IV olarak saptanmış. Bundan dolayı SAT'ta saptanan nodüller ile tiroid kanser ayırıcı tanısında ultrason fibroskanleri yeterli olarak bulunmamaktadır. SAT hastalarda hipoekoik yüksek şüpheli nodüler lezyon saptandığında kronik dönemde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır^{2,58,62,78}.

Temporal Arterit: Orta-büyük çaplı damaları etkileyen sistemik inflamatuvar bir vaskülit olup büyük hücreli arterit, kranial arterit olarak da isimlendirilir⁷⁹. Diğer klinik bulguların belirgin olmadığı SAT'ta temporal arterit ile beraber nedeni bilinmeyen ateş ayırıcı tanısına girebilir. SAT'ta boyun ağrısının çeneye ve yüze kadar yansması da aynı zamanda temporal arterit gibi yüze etkileyen diğer patolojiler ile karışabilmektedir. Nedeni bilinmeyen ateş ayırıcı tanısında; enfeksiyon, romatolojik ve inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, lenfomalar, ilaçlar, adrenal yetmezlik, feokromasitoma, tiroid hastalıklar, SAT ve hipertiroidi yer almaktadır. Bu yüzden nedeni bilinmeyen ateş ayırıcı tanısında SAT ile birlikte diğer hastalıklar da düşünülmeli ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır⁸⁰.

2.4.Covid-19

2.4.1. Covid-19 Tanımı ve Epidemiyolojisi

Koronavirüs son dönemlerde insan sağlığına ciddi tehdit oluşturan bir grup patojenler arasında yer almaktadır. 1960 yılından sonra insanı enfekte eden 7 grup koronavirüs tespit edilmiştir. Bunlardan dördü önceden tespit edilmiş koronavirüsler olup; Koronavirüs 229E, Koronavirüs OC43, Koronavirüs NL63 ve Koronavirüs HKU1'dir. Koronavirüs 229E ve OC43 virülansı düşük patojenler arasında yer almaktadır. Bu dört grup, üst solunum yolu enfeksiyonunun %15-29'undan sorumlu olduğu bilinmektedir. Diğer 3 grup ise ciddi akut respiratuar sendrom koronavirüs (SARS-CoV), orta doğu respiratuar sendrom koronavirüs (MERS-CoV) ve Covid-19 ya da ciddi akut respiratuar sendrom koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olup, son dönemlerde ciddi salgınlara yol açan suşlardır. Bu 3 suşun diğer suşlara göre virülansı daha yüksek olup mortalite ve morbiditesi yüksektir^{81,82}.

Son 20 yılın döneminde farklı zamanlarda koronavirüs salgınları tespit edilmiştir. 2002-2003 yılında ilk kez Çin'de tespit edilen ciddi akut respiratuar sendrom koronavirüs (SARS-CoV) yaklaşık 26 ülkeye yayılmış, 8098 kişiye enfekte etmiş olup 774 kişinin ölümü neden olmuştur⁸³.

İlk kez 13 Haziran 2012 tarihinde Saudi Arabistan'da 60 yaşında bir erkek hastada daha önce saptamadıkları yeni bir koronavirüs suşu tespit etmişlerdir⁸⁴. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yaptığı güncellemeye göre Haziran 2012-Ekim 2022 arasında devam eden yeni salgının, orta doğu akut respiratuar sendrom koronavirüs (MERS-COV)'e bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu dönemde toplam 2600 vaka saptanmış ve bu vakaların %36'sında ölüm ile sonuçlanmıştır⁸⁵.

SARS-CoV-2 vakası ise ilk kez aralık ayında Çin'in Wuhan şehri Hubei ilçesinde rastlanmıştır. Çin'de hızlı yayılarak ülke çapında epidemi, dünyada ise pandemi haline gelmiştir. DSÖ, Şubat 2020 ayında yaptığı resmi açıklamada yeni SARS-CoV-2'yi COVID-19 olarak adlandırdı⁸⁶.

SARS-CoV-2 *Coronaviridae* ailesinin bir üyesidir. *Coronaviridae*, *Nidovirales* takımından bir virüs ailesidir. SARS-CoV-2 RNA grubu bir virüstür. RNA virüslerin 4 büyük ailesi vardır: *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Mesoniviridae* ve *Roniviridae*.

Coronaviridae'nin 2 alt grubu vardır: *Coronavirinae* ve *Torovirinae*. *Coronavirinae*'nin 4 cinsi vardır: "Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gammakoronavirüs ve Deltakoronavirüs". SARS-CoV-2 ve MERS-CoV Betakoronavirüs cinsine aittir. SARS-CoV-2 Betakoronavirüs cinsine *Sarbecovirüs* alt cinsine aittir⁸⁷. SARS-CoV-2 ailesi ve dağılımı Şekil 5 gösterilmiştir.



Şekil 5: Koronavirüs sınıflandırması⁸⁷

Şimdiye kadar yukarıda bahsedildiği gibi insana enfekte edebilen 7 koronavirüs suşu saptanmıştır. Ama son 20 yıl içinde ciddi enfeksiyon ve ölüme neden olan 3 suş "MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2" saptanmıştır. Diğer 4 suş ise basit üst solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlara neden olur⁸⁷.

Son olarak Aralık 2019 Çin Wuhan şehrinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 hala aktif olarak dünyanın birçok yerinde etkisini göstermeye devam etmektedir. DSÖ'nün Uluslararası Sağlık yönetmenliğinin (IHR) Acil Komitesi (EC) 22-23 Ocak 2020 tarihinde toplanarak, Çin'de artan vaka sayısı ile ilgili dünyayı tehdit eden bir durum olduğunu, ama Uluslararası Öneme sahip bir Halk Sağlığı Acil Durumu (PHEIC) ilan etmek için daha erken olarak değerlendirilmiş olup virüsün yayılımının devam etmemesi için, enfekte olan kişilerin hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğini Çin dahil bütün ülkelere tavsiyede bulunmuştur. Bu dönemde Çin'de SARS-CoV-2 ile enfekte 557 kişi sayısı mevcuttu⁸⁸.

Vakaların artması ile birlikte, 30 Ocak 2020 tarihinde, İsviçre'de ikinci kez DSÖ koordinasyonu altında toplantı yapılmış. Bu toplantıda da Covid 19'un 18 farklı ülkeye yayıldığı bildirilmiş ve DSÖ tarafından Halk Sağlığı Acil Durumu (PHEIC) ilan etmiş. Aynı şekilde Çin'den başlayarak bütün ülkelere yayılan Koronavirüs'ün ciddi bir tehdit olduğu hatırlatılmış ve bulaşın yayılmasını engellemek için önlem alınması (el hijyeni, mesafe, vb.) gerektiği vurgulanmıştır⁸⁹.

DSÖ SARS-CoV-2'nin hızla yayılması ile birlikte 11 Şubat 2020 tarihinde yaptığı açıklamada, SARS-CoV-2'yi Covid-19 olarak adlandırdı⁸⁶. 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından yapılan yeni açıklamada, Covid-19'un 114 ülkede tespit edildiği vurgulandı. Çin'de son iki haftada vakaların 13 kat arttığı, saptandığı ülkelerde 118 000'den fazla kişinin enfekte olduğu, yaklaşık 4291 kişinin ise vefat ettiği ve açıklandı. İlk kez 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından Covid-19 bir pandemi olarak ilan edilmiştir⁹⁰.

SARS-CoV-2 pandemisi, şimdiye kadar görülen en ölümcül pandemilerden birisidir. Dünyada Covid-19'dan önceki son pandemi H1N1 İnfluenza virüsüne ait olup, 2009-2010 yılları arasında Amerika'da başlayan ve tüm dünyaya yayılan bu salgın, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 89,3 milyon kişi enfekte etmiş yaklaşık

40.2719 kişiyi hastanede yatırmış ve dünya çapında yaklaşık 575.400 kişinin ölümüne neden olmuştur⁹¹.

DSÖ resmi verilerine göre Şubat 2023 tarihine kadar dünya çapında Covid-19 yaklaşık 757.264.511 kişiye bulaşmış ve 6.850.594 kişinin ölümüne neden olduğu açıklamıştır. Türkiye’de ise aynı tarihte resmi rakamlara göre yaklaşık 17.004.677 kişiye bulaşmış ve sadece 101.419 kişinin ölümüne neden olmuştur. Bu sayılar gün geçtikçe değişiklik gösterebilmektedir⁹².

Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) Eylül 2021-Şubat 2022 arasında yapılan bir çalışmada %33,5’-%57,7 Covid 19 seroprevalansı saptanmıştır. Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında seroprevelans en fazla 0-11 yaş arası çocuklarda saptanırken, en az ise >65 yaş üstü popülasyonda görülmüştür. Bu yaş grubundaki hastaların daha fazla dikkatli olmaları ve hijyen kurallarına daha fazla uymaları nedeniyle hastalık prevalansı daha az görülmüştür⁹³.

Dünyadan bildirilen epidemiyolojik verilerin incelendiği bir çalışmada. Hastalığın başlangıcından 14 Kasım 2021 tarihine kadar tüm veriler incelenmiştir. Buna göre; ilk kez 2020 yılında Nisan ortası gibi 3 milyon/gün üzerinde vaka sayısı, 6 hafta sonra Haziran’ın ortası gibi 6 milyon/güne ulaşmıştır. O tarihten itibaren Covid-19 günlük vaka sayısı Şubat 2021’e kadar 5 milyon/gün üzerinde seyretmiştir. Şubat ayında düşmenin ardından, Delta varyantın etkisi nedeniyle Nisan 2021 günlük vaka sayısı 17 milyonu görülmüş ve tekrar Haziran 2021’de 6 milyona düşmüştür. Tekrar Temmuz 2021’de günlük vaka sayısı 8 milyonu görülmüş. Bu pikten sonra Ekim 2021’de uzun zamandan sonra en düşük sayısı "3 milyon" görülmüştür⁹⁴. 15 Kasım 2021 DSÖ resmi verilerine göre, Covid-19 başladığından beri 3.834.232 kişinin enfekte olduğu açıklamıştır⁹².

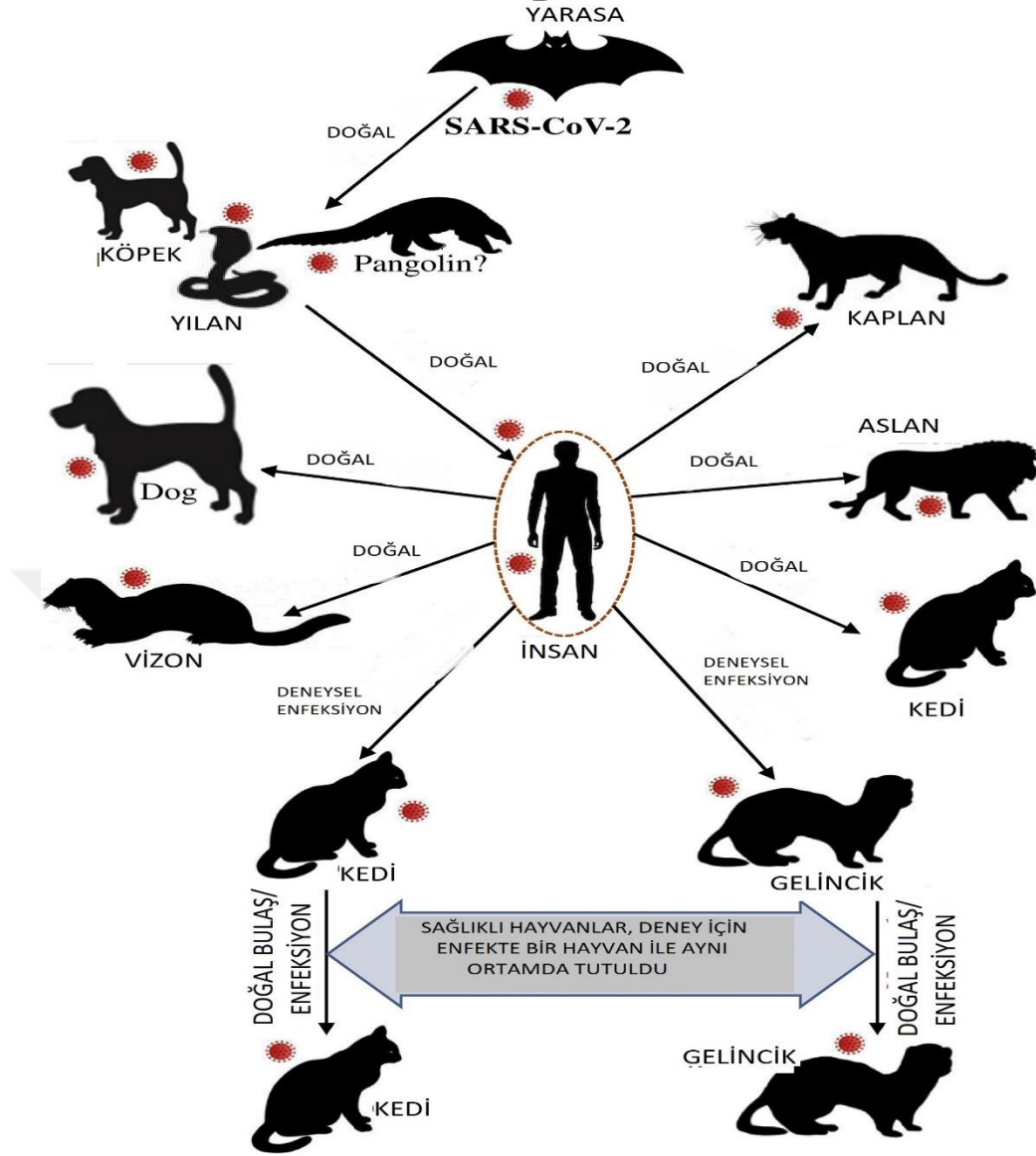
2.4.2. Covid-19 Etiyopatogenezi ve Bulaşı

SARS-CoV-2 şimdiye kadar insanı enfekte eden yedi koronavirüsten biridir. Bundan önceki 2003 yılında salgın oluşturan SARS-CoV’un misk kedisi gibi egzotik hayvanlardan bulaştığı ifade edilmektedir. 2012 yılındaki MERS-CoV salgının ise develerden bulaştığı bilinmektedir. Her iki suşun asıl kaynağı yarasa olabileceği bildirildi^{95,96}. Çin’de Wuhan şehri büyük hayvan pazarları kurulan bir şehridir. Pazarda

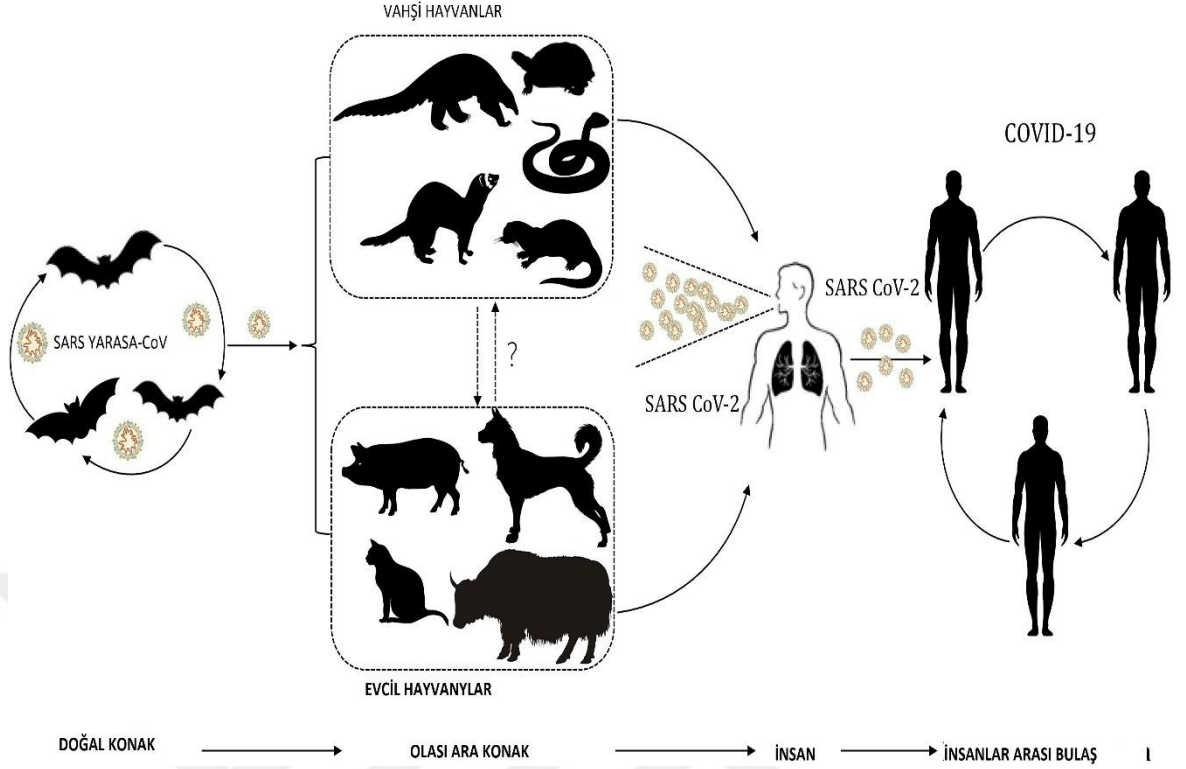
deniz ürünleri, yılan, yarası, dağ sıçanı gibi değişik ve farklı türde vahşi hayvanlar satılmaktadır. Huanan deniz ürünleri pazarından Koronavirüsün bulaştığı ifade edilmektedir⁹⁵.

Yapılan birçok çalışmada insan koronavirüsü SARS-CoV-2 ile yarası koronavirüs %96,2 benzerlik göstermiştir⁹⁷. Başka bir çalışmada da SARS-CoV-2 ile yarası koronavirüs %96, pengolin ile %85.5-92.4 oranında benzerlik göstermiştir⁹⁵. SARS-CoV-2'nin şimdiye kadar en yüksek şüpheli bulunduğu hayvan yarasıdır. Pengolinin bir ara konak olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ama şimdiye kadar kesin bir konak ya da ara konak bulunamamıştır⁹⁸. SARS-CoV-2'nin konakları Şekil 6-7 gösterilmiştir.





Şekil 6: SARS-CoV-2 konakları⁹⁹



Şekil 7: SARS-CoV-2 konakları ve olası ara konakları¹⁰⁰

Covid-19'un dünyaya hızlı yayılması ve pandemi haline gelmesinden en çok sorumlu etken; insandan insana bulaşın olmasıdır. İnsandan insana bulaş yolları ise şu şekildedir:

Kontak veya Damlacık Yolla Bulaş: İnsandan insana direkt yakın kontak ile ya da indirekt olarak bulaşabilir. Enfekte olan kişi tükürük; konuşma, şarkı söyleme, öksürük, hapsirik gibi olaylar ile ortaya çıkan solunum yolu damlacıkları ile, ortama 1 metre uzaklıkta hastalığı bulaştırabilir. İndirekt kontakta ise; enfekte olan kişinin kullandığı eşyalardan, dolaylı olarak başka birinin kullanması halinde indirekt bir bulaş yolu olabilir^{101,102}.

Havadan Bulaş: Normalde solunum yolu damlacıkları > 5-10 mikron üzerindedir. <5 mikronun altında olduğu zaman damlacıklar aerosol olarak uzun süre havada kalabilir. Yapılan çalışmalarda aerosollerin 3-16 saat boyunca havada asılı kalabileceği belirtilmiştir. Özellikle az havalandırılan kalabalık ortamlarda aerosol ve damlacık ile bulaş görülebilir. Mesela kapalı spor salonları, restoranlar, grup koro çalışmalarında olduğu gibi kalabalık ortamlarda uzun süre maruz kalınması nedeniyle bulaş olabilir.

Bunun dışında da ortamda bulunan eşyalardan, ortak kullanılan malzemelerden de hijyen kurallarına dikkat etmeyen kişilere bulaşabilir^{101,102}.

Fomit Yolu ile Bulaş: Fomit aslında ortamda bulunan canlı mikroorganizmalar, bakteriler, parazitler taşıyabilen cansız objelerdir. Nazokomiyal enfeksiyonların çoğu fomit yolu ile bulaşır. Covid-19 virüs ortamda bulunan bu objelerde, saatler günler boyunca canlı kalabilir. Enfekte olan objelere dokunulduktan sonra; ellerin ağza, göze ya da burna değdirilmesi bulaşa neden olur. Hastanede özellikle stetoskoplar, tansiyon ölçme aletleri, hasta malzemeleri fomit görevi görür. Fomit bulaşı covid-19 enfeksiyonunda bir bulaş yolu olarak belirlendi. Ancak bu durumun kanıtlanması oldukça zordur. Fomit teması olan kişiler aynı zamanda enfekte kişi ile yakın teması olan kişilerdir^{101,102}.

SARS-CoV virüsünün, fomitlerin üzerinde ne kadar süre canlı kaldığı belli değildir. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV virüsünün kuruduktan sonra 2 haftaya kadar yaşayabildiğini gösterilmiştir. Ancak virüsün canlılığı yüksek sıcaklıkta ve yüksek nemde düşebilir⁸⁷.

SARS-CoV-2 başka biyolojik örneklerde de saptanmıştır. Bazı çalışmalarda idrar ve dışkıda saptanmış ama şimdiye kadar idrar ve dışkı ile bulaşı bildirilmemiştir. Bazı çalışmalarda plazma ve serumda da saptanmış, virüsün kan hücrelerinde çoğalabileceği bildirilmiştir. Ancak kan ve kan ürünleri ile bulaşı yok denecek kadar azdır¹⁰². İntrauterin bulaşı ile ilgili çalışmalar yetersiz olup şimdiye kadar bulaşı bildirilmemiştir^{101,102}. Annenin sütünde covid-19 virüsü izole edilmiş, ama şimdiye kadar laktasyon ile bulaşı bildirilmemiştir¹⁰³. Cinsel yolla bulaş şu ana kadar yapılan çalışmalarda bildirilmemiştir¹⁰².

Enfekte olan kişilerden diğer kişilere; kedi, köpek gibi evcil hayvanlara bulaşabilir, ama aynı şekilde bu evcil hayvanlardan insana bulaşı bilinmemektedir^{101,102}.

Enfekte olan kişilerde SARS-CoV-2 RNA'sı; semptomlar başlamadan yaklaşık 3 gün önce viral yükü en yüksek olduğu için revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanabilir. Viral yükü zaman geçtikçe azalır. Covid-19 Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) pozitifliğin süresi kişiden kişiye değişkenlik gösterir. PCR pozitifliği genelde asemptomatik kişiler için 1-2 hafta, orta semptom gelişen hastalarda

3 hafta, daha ağır Covid-19 geçirenlerde ise özellikle immün süpresif olanlarda daha uzun süre kalabilir¹⁰¹.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu inkübasyon periyodu ortalama 3-7 gün olup, 14 güne kadar devam edebilir. Uzun bir inkübasyon dönemi olduğu için asemptomatik hastaların inkübasyon dönemlerinde diğer insanlara hastalığı bulaştırması kolaylaştırır⁹⁵.

SARS-CoV-2 genomu yaklaşık 30 kb uzunluğunda olup 4 ana protein ve birçok sekonder proteinlere sahiptir. Bu ana proteinlerden biri olan Spike (S) glikoprotein, virüsün insan hücrelerine girişini sağlar. İki alt ünitesi vardır. S1 konağın tanınmasını sağlarken, S2 ise tanıma olduktan sonra virüsün konak hücrelerine bağlanmasını sağlar. İkinci ana protein olan zarf (E) glikoproteini, virüsün çoğalması ve maturasyonunda görev alır. Üçüncü ana protein nükleokapsid (N) glikoprotein ise, virüsün endoplazmik retikulum ve golgi aparatı bölgesinde yerleşir. Virüsün nükleik asidine bağlıdır. N glikoproteini virüsün RNA'sına bağlı olduğu için virüsün genomik aktivelerinde görev alır. Son olarak membran (M) glikoproteini ise, virüsün zarf şeklini belirler ve diğer bütün glikoproteinlere bağlanabilir. N glikoproteine bağlandığı zaman virüsü nükleokapside stabilize eder⁹⁷.

SARS-CoV-2 insan vücuduna Anjiotensin Konverting Enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanarak girer. ACE-2 akciğerde tip 2 pnömositlerden sentezlenir ve vücutta nazal epitel hücresi, özofagus epitel hücresi, gastrointestinal sistem (duodenum, ince bağırsak, kolon), safra kanal, karaciğer, renal proksimal tübül, üriner sistem, mesane (ürotelyal epitel hücresi), testis, kalp ve pek çok bölgede sentezlediği için Covid-19 ile enfekte olan kişilerde sistemik semptomlar görülür. SARS-CoV ve MERS-CoV alt solunum yolunda ACE-2 enzime bağlanarak genelde atipik pnömoni yapar. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 genetik olarak %70 oranda benzerlik gösterir. Bundan dolayı SARS-CoV-2, SARS-CoV gibi vücuda girmek için aynı ACE-2 reseptörü kullanır. Ayrıca SARS-CoV-2 spike (S) glikoproteininde olan genetik değişiklikler nedeniyle insan ACE-2 reseptörüne olan afinitesi, 20 kat daha güçlüdür^{95,97}.

SARS-CoV-2 spike (S) proteini insan vücudunda ACE-2 reseptör ile füzyonu tamamlandıktan sonra, ACE-2 yüzeyinde bulunan TMPRSS-2 proteinini aktive eder. Spike protein aktive olduktan sonra virüs hücre içine girer. ACE-2 ve TMPRSS-2

virüsün hücre içine girmesi için rol oynayan iki ana proteindir. Virüs hücre içine girdikten sonra genomik materyalini endoplazmik retikulumu bırakır, böylelikle replikasyon ve transkripsiyonu başlar⁹⁷.

Virüs vücuda girdikten sonra insanın savunma mekanizması devreye girer. SARS-CoV-2 hızlı replikasyonu ile immün sistemi tetikler ve sitokin fırtınasına neden olur. Sitokin fırtına sendromu ile akciğer başta olmak üzere multipl organ hasarına neden olur. Pro-enflamatuvar sitokinler; IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β , CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 fazla salgılanması nedeniyle vücutta hiper-enflamasyon olarak bir tablo ortaya çıkar ve buna bağlı akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve multipl organ yetmezliği oluşur^{95,97}.

Ciddi Covid-19 enfeksiyonu sitokin fırtına sendromuna neden olur. Ciddi Covid-19 enfekte olan 99 hastanın 17'sinde (%17) ARDS görülmüş ve bu kişilerden 11(%11)'i hızlı bir şekilde kötüleşerek çoklu organ yetmezliğinden vefat etmişler. Bu hastaların total T hücreleri, CD4 ve CD8 hücrelerinde belirgin azalma gösterilmiştir. Azalmış immün sistem yanıtı, hastaların sekonder enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmesine ve mortalitenin artmasına neden olur⁹⁵.

2.4.3. Covid-19 klinik Bulguları

Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde başlayan ve tüm dünyaya yayılan Covid-19 salgını, 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından global bir pandemi olarak ilan edilmiştir⁹⁰. SARS-CoV-2 vücuda girdikten sonra ACE-2 reseptörleri kullanarak sistemik hastalığa neden olur. ACE-2 vücutta birçok organda üretildiği için başta üst ve alt solunum yolları olmak üzere; kalp, karaciğer, gastrointestinal sistem, üriner sistem ve endokrin sistemi etkileyerek yaygın ve öldürücü bir hastalık haline gelebilir⁹⁷.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişiler büyük bir kısmı asemptomatiktir. Ancak klinik spektrumu çok değişken olup, multipl organ yetmezliğine neden olup ölüme yol açabilir. Covid-19 inkübasyon süresi 3-7 gün arası olup, bazen 14 güne kadar sürebilir^{87,95}. Hastaların %90'ında ateş görülebilir¹⁰⁴. Covid-19 sistemik bir enfeksiyon olduğu için ateş ile beraber; kuru öksürük, boğaz ağrısı, üşüme, titreme, nefes darlığı, yaygın kas ve eklem ağrısı, koku ve tat kaybı, ishal, balgam, yorgunluk, burun

tıkanıklığı, burun akıntısı ve baş ağrısı görülebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hipoksik solunum yetmezliği, pnömoni ve ARDS gibi daha ciddi semptomlar ve bulgular da gelişebilir. Covid-19 enfeksiyonunda immün sistem baskılandığı için sepsis, kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi ciddi organ yetmezlikleri görülebilir. Aynı anda belli bir grup hasta semptom olmadan ya da az semptomlarla hastalığı atlatabilir^{87,95}.

Nitekim Şubat 2020 tarihinde Japonya’da bir gemi turuna katılan 3711 kişiden 3063 kişiye Covid-19 testi yapılmış, onlardan 634 kişide Covid-19 testi pozitif olarak sonuçlanırken, bunların %17,9 (%15,5-20.2)’u asemptomatik bulunmuştur¹⁰⁵.

Gene İzlanda’da yapılan başka bir çalışmada Covid-19 pozitif çıkanların %93’ü semptomatik, %7’si ise asemptomatik saptanmıştır. Genel popülasyonda ise yapılan taramalarda %43 asemptomatik vaka saptanmıştır¹⁰⁶. Ancak asemptomatik hastaların bulaşa neden olduğu, hatta bazı asemptomatik kişilerde yapılan akciğer bilgisayar tomografilerinde, akciğerde Covid-19 tutulumu saptandığı gösterilmiştir¹⁰⁷.

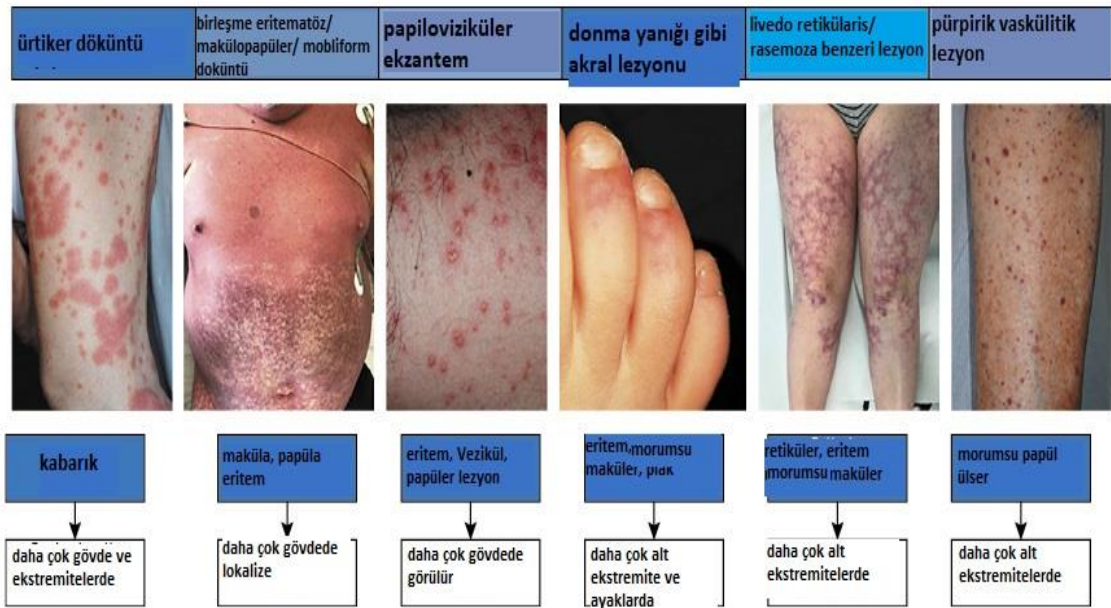
Aralık 2021 yılında yayınlanan 95 çalışmanın alındığı başka bir meta analizde Covid-19 pozitif çıkan hastalar arasında, %40,5 (%33,5-47.5) hasta asemptomatik bulunmuştur¹⁰⁸.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde görülen en sık komplikasyon solunum yetmezliğidir. Covid-19 immün sistemi baskıladığı için bu hastalar fırsatçı enfeksiyonlara duyarlı hale gelerek, sepsis görülebilir. Aynı zamanda Covid-19 tanısı alan hastalarda özellikle birden fazla komorbidite ya da kronik hastalık varsa, akut böbrek yetmezliği, miyokard infarktüsü, karaciğer yetmezliği ve ARDS gibi komplikasyonlar görülebilir^{87,109}.

Covid-19’da tipik semptomların dışında, atipik semptomlar ile prezante olabilir. Covid-19 tipik olarak; yüksek ateş, kuru öksürük, yaygın kas eklem ve baş ağrısı, ishal, koku ve tat azalması, bulantı, kusma, üşüme titreme, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, yorgunluk, nefes darlığı gibi semptomlar ve bulgular ile kendini gösterir. Covid-19 yaşlılarda “düşme, deliryum, genel hareketlerde azalma, aşırı yorgunluk ve kan şekeri kontrolünde bozukluk” gibi atipik semptomlar ile seyredebilir. Bazen "kızarıklık, gözde yabancı cisim hissi, göz kuruluğu, göz sulanması, kaşıntı ve göz ağrısı" gibi

atipik göz bulguları da görülebilir. Bazı dermatolojik bulgulara Covid-19 seyrinde rastlanabilir¹¹⁰.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde cilt bulgular ve Covid-19 şiddeti ile ilgili 2020 yayınlayan bir derleme mevcuttur. Bu derlemede Covid-19 ilişkili olabilen altı adet cilt bulgusu: ürtikeryal döküntü, livedo retikularis ve veya rasemoza benzeri patern, pürpüra ya da vaskülitik pürpürük patern, papülo-veziküler döküntü, ekzantem, birleşik makülopapüler/eritematöz/mobiliform döküntü, skuamlı (donma yanığı benzeri) döküntü benzeri akral lezyonları gibi tanımlanmıştır (Şekil 8)¹¹¹.



Şekil 8: Cilt bulgularının tanımı ve yerleşimleri¹¹¹

2.4.4. Covid-19 Laboratuvar Bulguları

Covid-19 şüphesi ile başvuran her hastada detaylı bir anamnez ve fizik muayeneden sonra laboratuvar tetkikleri istenir. Covid-19 ile enfekte olan kişilerde; total beyaz kan hücrelerinde artış, mutlak lenfosit sayısında azalma, mutlak nötrofil sayısı, ferritin düzeyi ve CRP’de artış saptanır. Hastalığın ilk evrelerinde prokalsitonin normal bulunur. Koagülasyon faktörlerinde değişiklik, D-dimer, fibrinojen, transaminazlar (AST, ALT), LDH, Sedimentasyon, interlökin 6 (IL-6) da artış saptanır. Bazı hastalarda akut böbrek yetmezliğine bağlı kreatinin ve üre artışı gibi bulgular görülebilir^{109,112}.

Bazal lenfosit sayısı bir prognozitik belirteci olup, Covid-19'a bağılı ölenlerde anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Aynı şekilde IL-6, LDH, serum ferritin, d-dimer ve yüksek duyarlı kardiyak troponin düzeyleri ölenlerde yaşayanlara göre daha yüksek düzeyde bulunur¹¹³.

Başka bir çalışmada da Covid-19 ile enfekte olan hastalarda yatışları sırasında lenfopeni görülmüş olup ölenlerde lenfopenisi daha derin ve uzun sürdüğü gözlenmiştir. Prokalsitonin düzeyleri hastalığın başlangıcında normal iken, sekonder enfeksiyon ile birlikte yükselir. Ayrıca plazma IL1- β , IL1-RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF, GCSF, GMCSF, IFN- γ , IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNF- α ve VEGF düzeyleri yoğun bakımda yatan hastalarda daha yüksek saptanmıştır^{114,115}.

2.4.5. Covid-19 PCR ve Hızlı Antijen Testi

SARS-CoV-2 Çin'de Wuhan şehrinden hızlıca bütün dünyaya yayılıp pandemi haline gelen bir hastalıktır. Hızlı yayılan bir hastalık olduğu için toplumda enfekte olan kişileri hızlı tanıyıp tedavi edilmesi büyük bir önem taşır. SARS-CoV-2 nükleik asit saptanma testi bütün dünyada en yaygın kullanılan testtir. Revers transkriptaz kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) nükleik asit dizilime için kullanılan bir moleküler biyolojik tanı teknolojisidir. Covid-19 şüpheli kişilerde üst solunum yolu sekresyonu, balgamda, kanda ve dışkıda SARS-CoV-2 nükleik asidi ayırt edilebilir⁹⁵. RT-PCR Covid-19 tanısı için altın standart olarak görülmüştür^{116,117}.

Covid-19 nükleik asit ayırtmak için kullanılan RT-PCR altın standart tekniktir. Onun dışında Hızlı Antijen Testi, Hücre Kültürü ve ELISA ise diğer tanı yöntemlerdendir¹¹⁸.

SARS-CoV-2 dört ana ya da strüktürel proteini mevcuttur. S proteini ACE-2 reseptöre bağlanmasını sağlayan proteindir. N proteini ise Endoplazmik Retikulum 'da yerleşir. Virüsün nükleik asidine bağlıdır. E glikoprotein ve M membran glikoprotein virüsün şekli ve matüritesinden sorumlu glikoproteinlerdir. Hızlı antijen testi ise N glikoproteine karşı geliştirilmiş bir testtir. Antijen testin amacı virüse karşı gelişen antikor immün yanıtı saptamaktır¹¹⁸.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilere RT-PCR testi yaptırmak, konu ile ilgili eğitim ya da profesyonelizm gerektirir. Hızlı antijen testi üst solunum yoldan alınan örnek ile bir sağlık çalışanı olmadan kişinin kendi kendine yapabileceği bir testtir, özellikle

Covid-19'un hızlı yayılmasıyla birlikte enfekte olan kişileri daha hızlı taramak için yaygın olarak kullanabilen bir yöntemdir¹¹⁹. Hızlı antijen testi daha hızlı ve bir sağlık profesyoneli ihtiyacı olmadan yapılabileceği için erken tanı için yüksek önem taşır¹¹⁸.

2.4.6. Covid-19 Görüntüleme Yöntemleri

2.4.6.1. Akciğer Grafisi

SARS-CoV-2 tanısı koyabilmek için yardımcı yöntemlerden biri akciğer görüntüleme yöntemidir. Akciğer grafisi bilgisayar tomografi çekilmeden önce çok sık kullanabilen bir görüntüleme yöntemidir. Erken dönemde Covid-19 ile enfekte olan kişilerde Akciğer grafileri normal olabilir¹²⁰.

Çin'de 64 PCR ile SARS-CoV-2 pozitif kişi üzerinde yapılan çalışmada, hastaların 20'sinde akciğer grafileri normal, 44'ünde ise tutulum gösterilmiştir. Akciğer grafisinde nodül, buzlu cam, konsolidasyon ve plevral efüzyon gibi bulgular görülmüştür. En çok bulunan bulgu akciğerlerde bilateral alt loblarda belirgin olmak üzere periferik konsolidasyon ve buzlu cam tutulumudur. Covid-19 ile enfekte olan kişilerin akciğer grafisinde tutulumu daha çok periferik ve perihiler bölgeye yerleşim gösterir. Takipler sırasında 28 hastaya çekilen akciğer bilgisayar tomografide (BT), akciğer grafide tutulum olan tüm hastaların bilgisayarlı tomografilerinde (BT) de tutulum gösterildi. Bundan dolayı, Covid 19 enfeksiyonunda akciğer grafisi bilgisayar tomografi alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir¹²⁰.

SARS-CoV-2 şüphesi ve PCR pozitif olan hastalarda akciğer grafisi, akciğer tutulumu açısından yardımcı olabilmektedir. Bilgisayar tomografi ise daha detaylı bilgi vermekte olup, birçok ülkede Covid-19 tanısı için rutin kullanılan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Akciğer grafisinde tanısı belli olmayan ya da nodül kitle ayrımı yapılamayan durumlarda ileri araştırması için bilgisayar tomografisi çekilmelidir¹²⁰.

2.4.6.2. Toraks Bilgisayar Tomografi

Bilgisayar tomografi akciğer hastalıklarında yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Covid-19 ile enfekte olan kişilerde akciğer bilgisayar tomografi (BT) tanı koymakta yüksek katkı sağlayabilir. Semptomu olmayan PCR pozitif hastalarda bazen bilgisayar tomografide tutulum bulunabilir, ya da tipik Covid-19 semptomu olup ama

tekrarlayan PCR negatif olan hastalarda ayırıcı tanı açısından BT önemli bir rol oynamaktadır¹²¹.

Yapılan çalışmalar, Covid-19 tanısında akciğer bilgisayarlı tomografinin duyarlılığının %97'e kadar olduğunu göstermiştir. PCR sonrası akciğer tutulumu açısından bilgisayar tomografi çekilebilir¹²². SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin %10.6'sında normal bir akciğer BT bulunabilir. Normal akciğer BT'ler genelde asemptomatik hastalarda ya da Covid-19 ile enfekte olan kişilerde erken dönemde 3-5. günlerde çekilen BT'lerdir. Hastalığın erken döneminde çekilen BT'ler normal gelse bile ilerleyen dönemde semptomların artması ya da kötüleşmesi halinde tomografik tutulumu geç dönemde de saptanabilir^{121,123}.

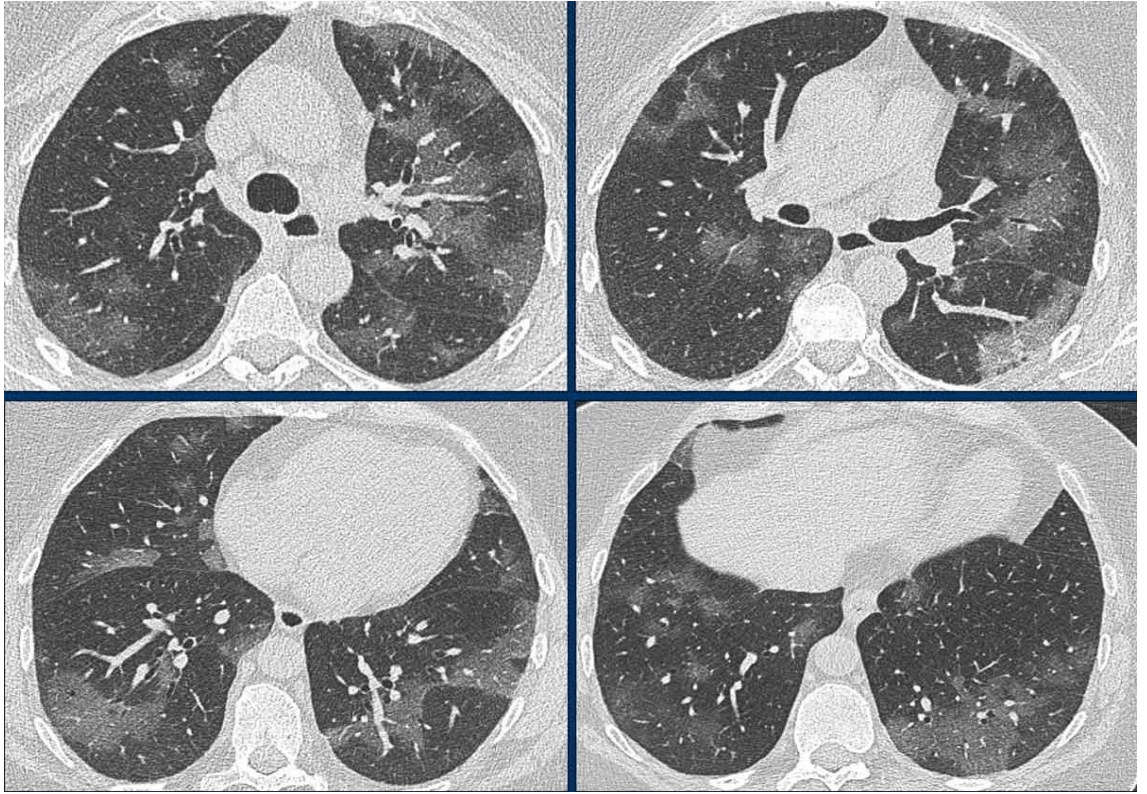
SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda tipik akciğer tutulumu daha çok periferden başlayan bilateral multilober buzlu cam görüntüsüdür. Genel olarak akciğer tutulumu periferden başladığı gibi, yaygın olarak da posterior ve alt lobları tutar, daha az ise orta lobe tutabilir. Ek olarak konsolidasyon, plevral efüzyon, subplevral tutulum, plevral kalınlaşma, bronşektazi, damar kalınlaşması, hava bronkogram, perikardiyal efüzyon, kavite, fibrozis, fibrotik bant, halo görüntüsü, spontan pnömotoraks ve lenfadenopati gibi bulgular çok sık rastlanmamakla birlikte, hastalığın ileri evresinde ya da şiddetli hastalıklarda bulunabilmektedir¹²⁴.

SARS-CoV-2 akciğer tutulumu 4 evreye ayrılır:

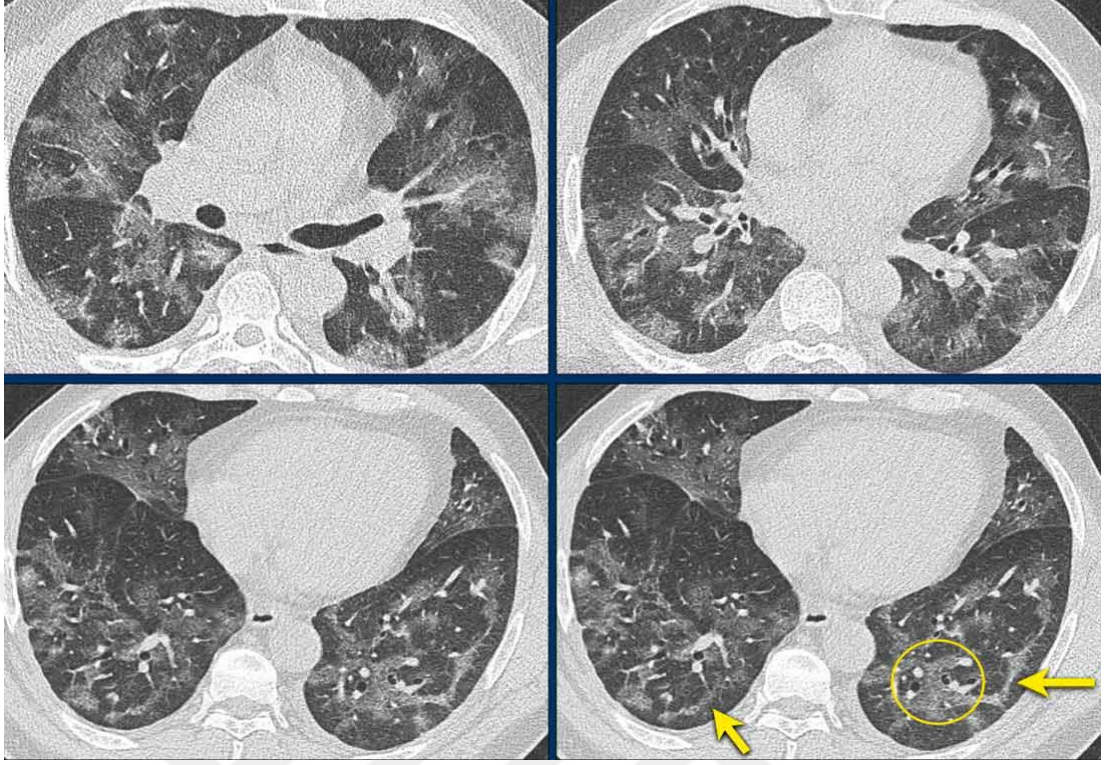
1. Erken evre (0-5 gün) Genelde bu evrede akciğer bilgisayar tomografisi normal bulunur ya da sadece ağırlıklı olarak buzlu cam opasiteler bulunur (Şekil 9 a-b).
2. İleri evre (5-8 gün) buzlu cam opasiteler ve kaldırım taş manzarası bulunur (Şekil 10).
3. Yüksek evre (9-13 gün) bu evrede ise progresif konsolidasyon bulguları görülür (Şekil 10-11).
4. Geç evre (≥ 14 gün) genelde bu evrede kronik değişiklikler görülür. Konsolidasyon ve buzlu cam dansiteleri azalmış, fibrozis ortaya çıkmıştır¹²³ (Şekil 12 a-b).



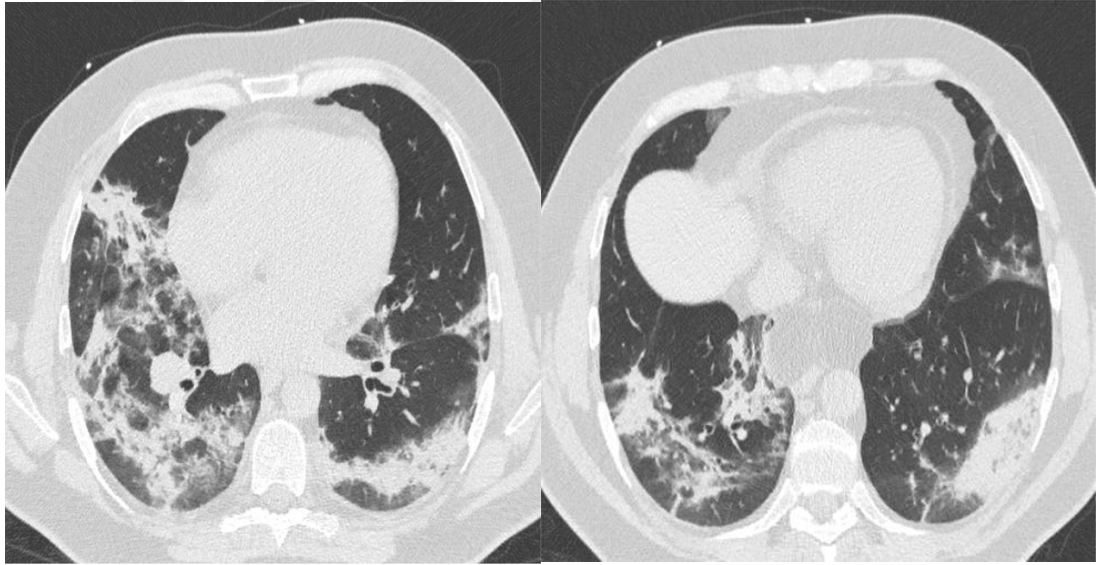
Şekil 9 a¹²³



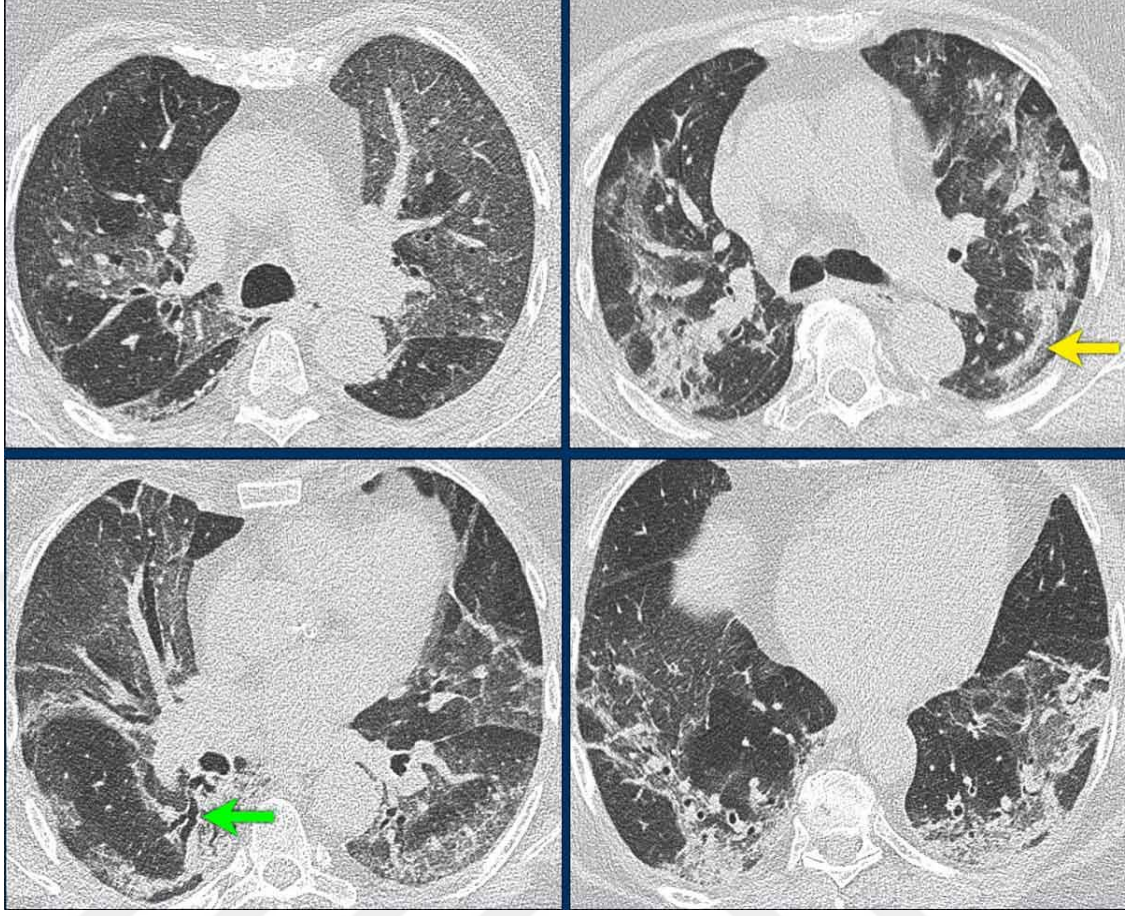
Şekil 9 b¹²⁴ : a-b Yer yer buzlu cam içeren erken evre Covid-19 akciğer tutulumu.



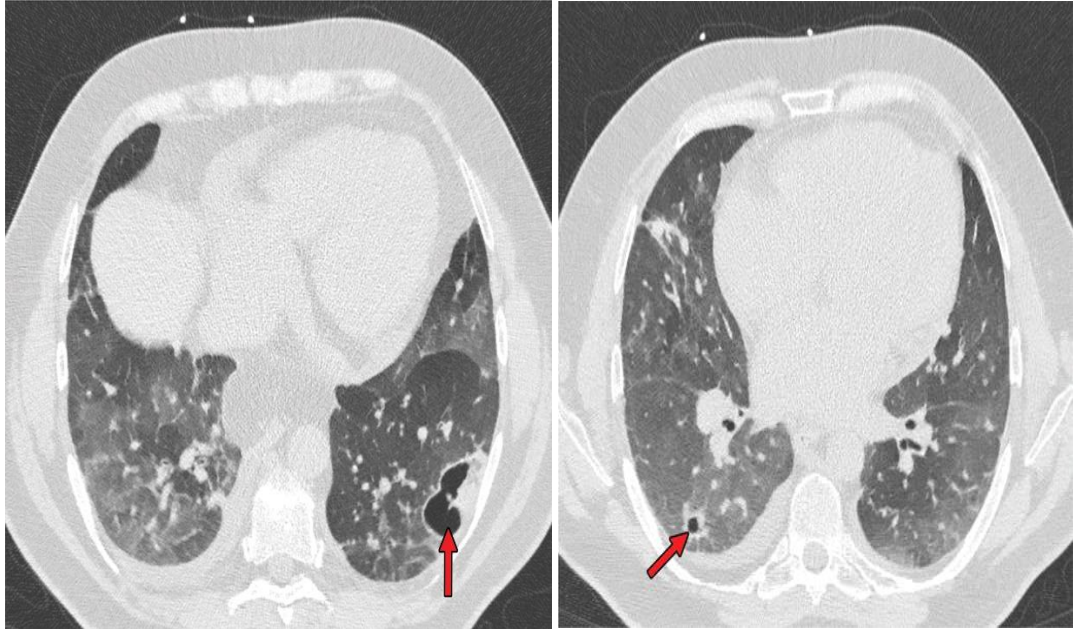
Şekil 10: progresif ve pik evresi gösteren Covid-19 tutulumu akciğer tomografisi¹²⁴



Şekil 11: Pik evresi Covid-19 ile enfekte olan akciğer tutulumu¹²³



Şekil 12 a¹²⁴



Şekil 12 b¹²³: a-b Covid-19 ile enfekte olan kişileri geç dönemde görülen akciğer tutulumu

Akciğer tomografisi, Covid-19 ile enfekte olan hastalarda triyaj yapılmasını sağlar. Hastalığın şiddeti, prognozu hakkında ön fikir verir ve hastalığın ayırıcı tanısı için fayda sağlar¹²⁴. SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde orta şiddetli ya da şiddetli enfeksiyon düşünülüyorsa akciğer tomografisi çekilmelidir. Şiddetli Covid-19 enfeksiyonu olan ancak PCR testi negatif hastalar ya da PCR testi yapılamayan hastalarda BT çekilmesi önerilir¹²³. Akciğer BT Covid-19 tanısında ve seyrinde çok büyük rol oynar. Tipik bulguların olması gibi atipik akciğer bulguların olması da önemlidir¹²⁵.

SARS-CoV-2 yüksek şüpheli bir kişide BT'nin negatif saptanması Covid-19 hastalığını dışlamaz. Bilgisayar tomografinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunda sensitivitesi %94,6 (%95 CI: %91,9-96,4), spesifisitesi de %46,0 (%95 CI: %31,9-60,7) olarak saptanmıştır^{123,126}.

2.4.7. Covid-19 Tanısı

SARS-CoV-2 tanısı;

1. Öncelikle klinik bulguların olması; yüksek ateş, kuru öksürük, halsizlik, koku ve tat kaybı gibi semptomların olması⁸⁷,
2. Covid-19 ile yakın temasta bulunması
3. RT-PCR pozitif olması SARS-CoV-2 tanısı koymak için altın standarttır¹¹⁷

Amerika Enfeksiyon hastalıkların derneğine göre Covid-19 test yapılması öncelikli kriterleri;

Birinci Öncelik:

-Yoğun bakım seviyesinde hizmet alan, açıklanamayan viral pnömoni ya da solunum yetmezliği olan kritik hastalar, Covid-19 teması bakılmaksızın test edilmesi gerekmektedir.

-Sağlık çalışanları dahil yüksek ateş ya da alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan herkes, 14 gün için Covid-19 tanısı alan biri ile temaslı ise

-Sağlık çalışanları dahil yüksek ateş ya da alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan herkes, 14 gün için yüksek insidanslı Covid-19 bölgesinde bulunmuş ise

-İmmün süprese hastalar (HIV hastalar dahil), yaşlılar ya da kronik hastalığı olan kişilerde yüksek ateş ve alt solunum yolu enfeksiyon bulguları var ise

-Covid-19 pandemisinde kritik rol oynayan liderler, halk sağlığı çalışanları ve sağlık çalışanlarında yüksek ateş ve alt solunum yolu enfeksiyon bulguları var ise test yapılması gerekmektedir.

2) İkincil öncelik

-Yoğun bakım ünitesinde yatışı olmayan, ama uzun dönem bakım ihtiyacı, açıklanamayan yüksek ateş ve alt solunum yolu enfeksiyon bulguları varsa test yapılması gerekmektedir.

3) Üçüncü öncelik

-İnfluenza testi için kriterlerine (örneğin ateş, öksürük, solunum yolu bulguları ile eşlik eden komorbidite, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği, >50 yaş üstü immün süprese hastalar gibi) karşılayan ayakta hastalar, gebe kadınlar ve semptomu olan benzer risk taşıyan çocuklar da bu kategoriye girer ve test yapılması gerekmektedir.

4) Dördüncü Öncelik

-Halk sağlığı sürveyans komitesi veya enfeksiyon ekibi tarafından yönlendirildiğinde test yapılması gerekmektedir¹²⁷.

Enfeksiyon kontrol komitesine göre semptomu olan herkese hemen test yapılması gerekmektedir. Semptom yoksa, yakın temas öyküsü varsa, Covid-19 testi yaptırmadan önce en az beş gün beklenmesi gerekmektedir. Daha erken test yapılırsa, doğruluğu azalabildiği için yanlış negatif sonuç olabilmektedir¹²⁸.

SARS-CoV-2 PCR ya da hızlı antijen testi ile nükleik asidi saptanan herkes Covid-19 ile enfekte kabul edilir¹²⁸. Tanı konulduktan sonra hastanın klinik durumuna göre ve hastalık kontrol komitelerine göre tedavi ya da izolasyonun planlaması gerekmektedir.

2.4.8. Covid-19 Tedavisi

SARS-CoV-2'nin kesin kanıtlanan bir tedavisi yoktur. Türkiye'de Sağlık Bakan'lığı en son Nisan 2022 tarihinde güncellenen tedavi rehberine göre, Covid-19 tanısı alan semptomu olmayan ya da hafif semptomu olan kişilerin tedavisi ayaktan ve semptomatik tedavi edilir. Ancak ciddi semptomu olan yüksek riskli hastalar, mesela immün süprese hastalar, birden fazla komorbiditesi olanlar, solid organ tümörleri, kemik iliği transplantasyon olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sistemik steroid kullananlar, morbid obez, >65 yaş üstü gibi hastalarda daha yüksek riski sahip olup hastaneye yatırılarak takip edilmesi gerekmektedir. Ancak evde takip kararı verilirse de semptomların artması durumunda hastanede yatırılarak izlenmesi gerekmektedir¹²⁹.

Hasta başvurusunda;

1. Solunum sayısı >24 üstünde,
2. Oksijen satürasyonu <%93 altında,
3. Bakılan laboratuvar değerlerde; CRP>10 mg/L, lenfosit sayısı <800/mikrolitre, Ferritin >500 nanogram/mililitre (ng/ml) ve d-dimer >1000 ng/ml üstünde olması,
4. Ağır pnömoni olanlar,
5. Bilgisayar tomografide bilateral yaygın tutulum, sepsis, septik şok, akut böbrek yetmezliği gibi durumlarda hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir¹²⁹.

Sağlık Bakan'lığı tarafından aktif olarak kullanılması önerilen ilaç grupları arasında; Molnupravir 800 mg günde 2 kez beş gün boyunca >65 yaş üstü ve >18 yaş üstü bütün yüksek riskli hastalarda; Remdesivir Avrupa ve Amerika'da ağır hastalarda kullanması devam edildiği gibi ve Favipiravir'in hekimin uygun görmesi halinde kullanabileceği önerisinde bulunulmuştur¹²⁹.

Enfeksiyon kontrol ve koruma komitesi, Covid-19 antiviral tedavisinin hastanede yatışı ve mortaliteyi azalttığının belirtmiştir. Bu komite tarafından; yüksek riskli (birden fazla komorbiditesi olanlar, >50 yaş üstü, immün süprese hastalar, HIV pozitif,

steroid kullanan hastalar, Covid-19 aşısı olmayanlar ya da olamayanlar) hastalar ya da kötüleşme potansiyeli olanlarda tedavi başlanması önerilmektedir¹³⁰.

Tedavide önerilen diğer ilaçlardan, Ritonavir+Nirmatrelvir (Paxlovid)'in; ≥ 12 yaş ve ≥ 40 kilo olanlar için onay alınmıştır. Bu tedavinin hastanede yatışları ve mortaliteyi aşı olmayanlarda %89 azaldığı gösterilmiştir^{130,131}.

Remdesivir Covid-19 semptomlar başladıktan ilk yedi günde intravenöz kullanılır. Hastanede yatışları ve ölümleri %87 azaldığı gösterilmiştir. Covid-19 Paxlovid tedavisine ikinci alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi için; ≥ 28 gün ve ≥ 3 kilogram üstünde tüm yüksek riskli hastalar için onay alınmıştır. Remdesivir ve Paxlovid tedavisine ulaşamayanlar için ise alternatif olarak Molnupiravir >18 yaş üstü yüksek riskli hastalarda uygulanabilir. Semptomatik tedavi için ateş düşürücü, öksürük ilacı ve ağrı kesici gibi ilaçlar kullanılabilir^{130,131}.

Covid-19 için onay alan hastanede yatan hastalara kullanılan diğer tedaviler, deksametazon günde 6 mg oral veya intravenöz 10 gün boyunca ya da hastaneden taburcu olana kadar kullanılabilir. Baricitinib bir Jack kinaz inhibitörü olup, FDA tarafından hastanede yatan >18 yaş üstü hastalar için onay verilmiştir. Ruxolitinib başka bir Jack kinaz inhibitörü olup, FDA tarafından Covid-19 enfeksiyonu için hastanede yatan hastalara 5-20 mg günde iki kez 14 gün boyunca önerilmiştir¹³¹.

Tocilizumab interlokin-6 inhibitörü olup, FDA tarafından hem çocuklar için hem de yetişkinler için onay almıştır. Yetişkinler için dozu 8mg/kg (maksimum doz 800 mg), >30 kilo üstünde çocuklar için erişkin dozu ile aynı, <30 kilo altında olanlar için 12mg/kg 1saat intravenöz infüzyon uygulanır. Eğer ilk dozdan sonra hastalar fayda görmezse ya da hastanın klinik durumu kötüleşirse aynı gün için en az 8 saat sonra ikinci bir doz uygulanabilmektedir¹³¹.

Anakinra; interlokin-1 inhibitörü, Covid-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda acil kullanım için FDA tarafından onay almıştır. Günlük doz, 100 mg cilt altı, 10 gün boyunca günde bir kez kullanılabilir. Bütün bu tedaviler FDA tarafından onay almıştır. Daha pek çok ilacın klinik çalışmaları devam etmektedir¹³¹.

2.4.9. Covid-19 Aşısı

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı korunmak için, virüse karşı geliştiren aşılar uygulanmaktadır¹³². Türkiye’de ilk kez 14 Ocak 2021 tarihinde Çin’de gelişen Sinovac aşısı uygulanmaya başlanmıştır. Türkiye’de yapılan programa göre; ilk dozdan 28 gün sonra ikinci doz uygulanması planlanmıştır⁷. Türkiye’de ikinci olarak kullanılmaya başlayan ve halen kullanılmakta olan Pfizer BioNTech aşısı, yeni bir teknoloji ile gelişen mRNA aşısı, 12 Nisan 2021 tarihinde kullanılmaya başlamıştır⁸. Türkiye’de geliştiren ilk inaktif Covid-19 aşısı olan, Turkovac, Aralık 2021 tarihinde kullanım onayı almış ve kullanılmaya başlanmıştır¹³³.

DSÖ mevcut onay verdiği ve aktif olarak kullanmakta olan aşılar; AstraZeneca (Oxford Aşısı), Johnson and Johnson, Moderna, Pfizer/BioNTech, Sinopharm, Sinovac, COVAXIN, Covovax, Nuvaxovid ve Can-Sino’dur. DSÖ’ne göre aşılama Covid-19 enfeksiyona karşı korunmak için en iyi yol olarak belirtilmiştir. Covid-19 aşısı, 18 yaş ve üstü herkes için güvenlidir. Özellikle ciddi hastalık riski olan, immün süprese hastalar, 60 yaş ve üstü komorbiditesi olan hastalar aşılanmaya özen gösterilmelidir¹³⁴.

Amerika’da mevcut ve onay alan aşılar; Moderna mRNA, Pfizer/BioNTech mRNA, Novavax ve Johnson & Johnson’s Janssen (J&J/Janssen) aşılarıdır. Moderna, Pfizer BioNTech ve Novavax aşıları ise; 6 ay-17 yaş arası onay alan aşılardır. On sekiz yaş ve üstü herkes ise mevcut olan bütün aşıları kullanabilmektedir¹³⁵.

Covid-19 aşılarda koruyucu etkisi ve güvenliği ile ilgili 28 Şubat 2023 tarihinde Lancet’te yayınlanan bir meta analize göre; aşılar kombine olarak ölümleri %85,8 (68,7-94,6), ciddi enfeksiyonları %90,8 (%85,5-95,1), hastanede yatışları %95,4 (%88-98,7), semptomatik enfeksiyonları %76,5 (%69,8-81,7) ve asemptomatik enfeksiyonları %44,5 (%27,8-57,4) oranında engellemiştir. Aşılarda hastanede yatışları, ciddi enfeksiyon ve ölümleri belirgin bir şekilde azaltırken, hafif semptomatik ya da semptomu olmayan hastalarda daha az fayda sağlamıştır¹³⁶.

2.4.10. Covid-19 Prognozu

Covid-19, daha önceki iki koronavirüs salgınından daha düşük mortalite sahiptir. Mortalite oranları SARS-CoV’da %9,5, MERS-CoV’da %34,4 iken, SARS-CoV-2’de

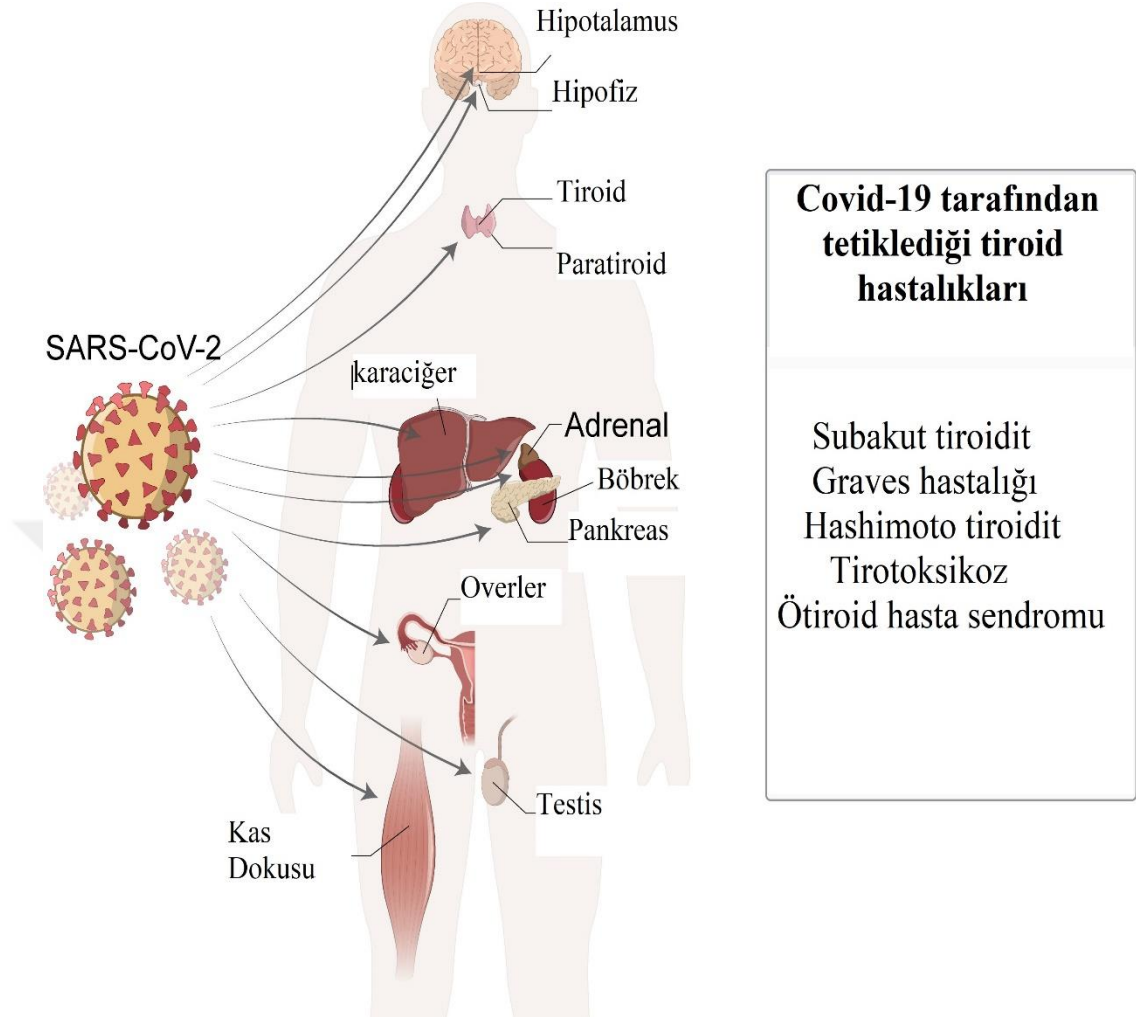
%2,13 olarak saptanmıştır. SARS-CoV-2’de diğerlerinden farklı olarak asemptomatik vaka görülebilirken, diğerlerinde asemptomatik vaka genelde rastlanmamıştır¹³⁷.

Yaşlı hastalar, kardiyovasküler hastalığı ve benzeri kronik hastalığı olanlarda Covid-19 hastalığı kötü prognoza sahiptir. Covid-19 öncelikle akciğerlerde hasar oluşturduğundan, çekilen görüntülemelerde akciğerde kaldırım taşı manzarası, plevral efüzyon, konsolidasyon, lineer atelektazi, lenfadenomegali, bronşiyal duvar kalınlaşması, perikardiyal efüzyon gibi bulguların olup olmaması prognozu belirlemede en etkin faktörlerdendir. Sigara akciğer epiteline zarar verdiği için, Covid-19 ile enfekte olan bu hastalar genelde kötü prognoza sahiptir. Laboratuvar olarak T lenfosit CD4+ ve CD8+ oranı ne kadar yüksekse prognoz o kadar iyidir. Total beyaz küre hücresi, lenfosit, CRP, d-dimer ve sedimentasyon prognoz belirlemede önemli parametrelerdendir. CRP, d-dimer, lökosit, sedimentasyon ne kadar yüksek, lenfosit ne kadar düşük ve trombosit lenfosit oranı ne kadar yüksek ise prognoz o kadar kötüdür. Sitokinlerin aşırı salgılanması (IL-2, IL-6, IL-7 ve TNF- α), sitokin fırtınası ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastalık sırasında gelişen akut böbrek yetmezliği kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastanın yaşam tarzı da prognoz üzerinde etkilidir. Aşıların şiddetli hastalığı, hastanede yatış süresini ve ölümleri azaldığı gösterilmiştir. Aşılar prognoz üzerinde etkilidir¹³⁸.

Covid-19 ile beraber en sık görülen komorbiditeler; ileri yaş, ≥ 65 yaş olmak, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklardır. Komorbiditeleri olan hastaların mortalitesi yüksektir. Bu hastalarda, lenfosit düzeyi düşük, ferritin düzeyi yüksek, CRP, d-dimer, lökosit ve IL-6 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Komorbiditesi olan hastalarda Covid-19 enfeksiyonuna bağlı komplikasyonların gelişmesi daha fazladır¹³⁹.

Afrika ülkelerinde Covid-19 hastalığına bağlı mortalite; Avrupa, Asya ve Amerika ülkelerine göre daha yüksek bildirilmiştir. Sağlık hizmetlerinden kaynaklanan eksiklikler, komorbiditeler, HIV enfeksiyonu, diyabet, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve ciddi organ yetmezlikleri mortaliteyi yükselten nedenlerdendir¹⁴⁰.

2.4.11. Covid-19 ve Endokrin Komplikasyonları



Şekil 13: Covid-19 ve Endokrin organların yan etkileri⁴²

SARS-CoV-2, ACE-2 ve TMPRSS-2 proteinlerini kullanarak hücre içine girip, ciddi enfeksiyon oluşturur¹⁴¹. Bu proteinler primer olarak akciğerde olduğu için, SARS-CoV-2 primer olarak ciddi akciğer enfeksiyonu ve akut respiratuar distres sendromuna neden olur. SARS-CoV-2; ACE-2 ve TMPRSS-2'nin sentezlediği bütün organlarda hasar oluşturabilir. Başta solunum, gastrointestinal, kalp, böbrek, karaciğer, koagülasyon ve santral sinir sistemini etkiler¹⁴². ACE-2 ve TMPRSS-2 aynı zamanda birçok endokrin organda da sentezlenir. Bundan dolayı SARS-CoV-2 endokrin sistemi direkt ya da dolaylı olarak etkileyebilmektedir¹⁴³.

2.4.11.1 Covid-19 ve Hipofiz Bezi

ACE-2 normal hipofiz bezinde seyrek olarak bulunabilir. Bu yüzden nadir olarak hipofiz bezini de etkileyebilir¹⁴⁴. SARS-CoV-2 ile enfekte olan 5 kişinin postmortem analizinde, hipofiz bezinde tirotrop, somatotrop ve kortikotrop hücrelerinde azalma olduğu gösterilmiştir^{141,145}. Hipofiz bezi zengin bir kanlanma sistemine sahiptir, Covid-19 ile ilişkin trombotik olaylar artırdığı için hipofiz bezin apopleksi riski de artmaktadır¹⁴¹. Bir vaka seride Covid-19 enfeksiyonuna bağlı 10 vakada hipofizer apopleksi olduğu tanımlanmıştır¹⁴⁶. Türkiye’den yapılan başka bir çalışmada da, Covid-19 enfeksiyonuna bağlı panhipopituitarizmli bir olgu vaka bildirilmiştir¹⁴⁷. Covid-19 enfeksiyonunun hipofiz tutulumuna bağlı; diabetes insipidus ve uygunsuz ADH sendromları da bildirilmiştir¹⁴⁸.

2.4.11.2 Covid-19 ve Pankreas Bezi

ACE-2 ve TMPRSS-2 pankreas hücrelerinde de saptanır. Postmortem serilerde SARS-CoV-2 RNA’si pankreasın beta hücrelerinde saptanmıştır^{141,149}. Covid-19 enfeksiyonu sırasında, daha önce şeker hastalığı olmayan hastalarda yeni tanıli diyabet ve ketoasidozlu hastalar bildirilmiştir^{141,150,151}. Diyabet, Covid-19 enfeksiyonun mortalitesini de artırır^{141,152}.

Yapılan otopsilerde pankreas adacık hücrelerinde ACE-2’nin rastlandığı bildirilmiştir. Covid-19 ile enfekte kişilerde ekzokrin pankreas hasarına bağlı akut pankreatit bildirilmiştir^{142,148}. Covid-19’un pankreas bezi üzerine yaptığı beta hücre hasarına bağlı; hipo-insülinemi, hiperglisemi, bazen de tip 1 diyabet ve diyabetik ketoasidoza rastlanmıştır. Ketoasidoz sadece tip 1 diyabet hastalarda görülmezken, aynı zamanda tip 2 diyabetli hastalarda da saptanmıştır. Yapılan bir meta analizde; ketoasidoz ile başvuran hastaların %77’sinin tip 2 diyabete bağlı olduğu gösterilmiştir^{141,153}. Covid-19’a bağlı gelişen yeni tanı hiperglisemilerin bazı çalışmalarda 6 ay sonra kan şekerlerinin normale döndüğü, bazı çalışmalarda ise 2/3’nün hiperglisemik kaldığı bildirilmiştir¹⁴¹.

2.4.11.3 Covid-19 ve Adrenal Bezi

ACE-2 zona retikularis ve zona fasikülatada sentezlenirken, TMPRSS-2 adrenal bezinin her 3 zonunda sentezlenir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde yapılan otopsi çalışmalarında adrenal hemoraji, iskemik nekroz ve adrenal lokal inflamasyonu saptanmıştır^{141,154}. Covid-19 adrenal bezde hasar yaparak, en çok adrenal yetmezliğe neden olur. Ayrıca Covid-19 sırasında kullanılan kortizol, hipotalamus-hipofizer-adrenal aksi baskıladığı için sekonder adrenal yetmezliğine de neden olabilmektedir^{141,148}.

2.4.11.4 Covid-19 ve Gonadlar

ACE-2 testiste germ, Leydig ve Sertoli hücrelerinde gösterilmiştir. Testise kan bariyeri nedeniyle genelde virüsler geçmesi zordur. Pek çok çalışmada SARS-CoV-2 virüsü testiste gösterilememiştir¹⁴¹.

Covid-19'dan ölen 11 kişi üzerine yapılan otopsi çalışmasında, Sertoli hücrelerde farklı derecede şişlik, vakuolizasyon, sitoplazmik ayrılmalar ve tübüler ayrışmaların olduğu gösterilmiştir. Ayrıca interstisyumda T lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu olduğu saptanmıştır. Elektron mikroskopunda ise sadece tek hastada virüs infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir¹⁵⁵. Başka bir otopsi çalışmada; Lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ve farklı derecelerde spermatogenez anormallliği %50 olguda saptanmıştır¹⁵⁵.

SARS-COV-2 bazı hastalarda testiste ağrıya neden olarak, orşit ve epididimitise neden olabilir. Bu hastaların semenlerinde Covid-19 virüsü saptanırken, sperm sayısının ve hareketliliğinin azaldığı gösterilmiştir¹⁵⁶. Başka çalışmada da sperm hareketliliğinde ve morfolojisinde azalma saptanmıştır¹⁵⁷. Covid-19 hipotalamus hipofiz ve gonadal aksi etkilediği için bu hastalarda sekonder hipogonadizm de saptanabilir. Yapılan çalışmalarda Covid-19 ile enfekte olan hastalarda kendi yaş gruplarına göre total testosteronun azaldığı, LH'nın arttığı ve testosteron / LH oranının azaldığı saptanmış olup, bu da primer hipogonadisme bağlı testis ve Leydig hücre hasarına bağlanmıştır^{141,157}. İspanya'da 143 erkek üzerine yapılan bir çalışmada, Covid-19 enfeksiyonundan ortalama 77 gün sonra, %28,7 oranda düşük testosteron ve %18,1 oranda düşük inhibin B düzeyi saptanmıştır^{141,158}.

Türkiye’den yapılan bir çalışmada ise; Covid-19 tanısı alan 81 hastanın 58 (%71,6)’inde hipogonadizm saptanmış olup, bunların yarısında da hipogonadizmin altıncı aylarında devam ettiği gösterilmiştir¹⁵⁹.

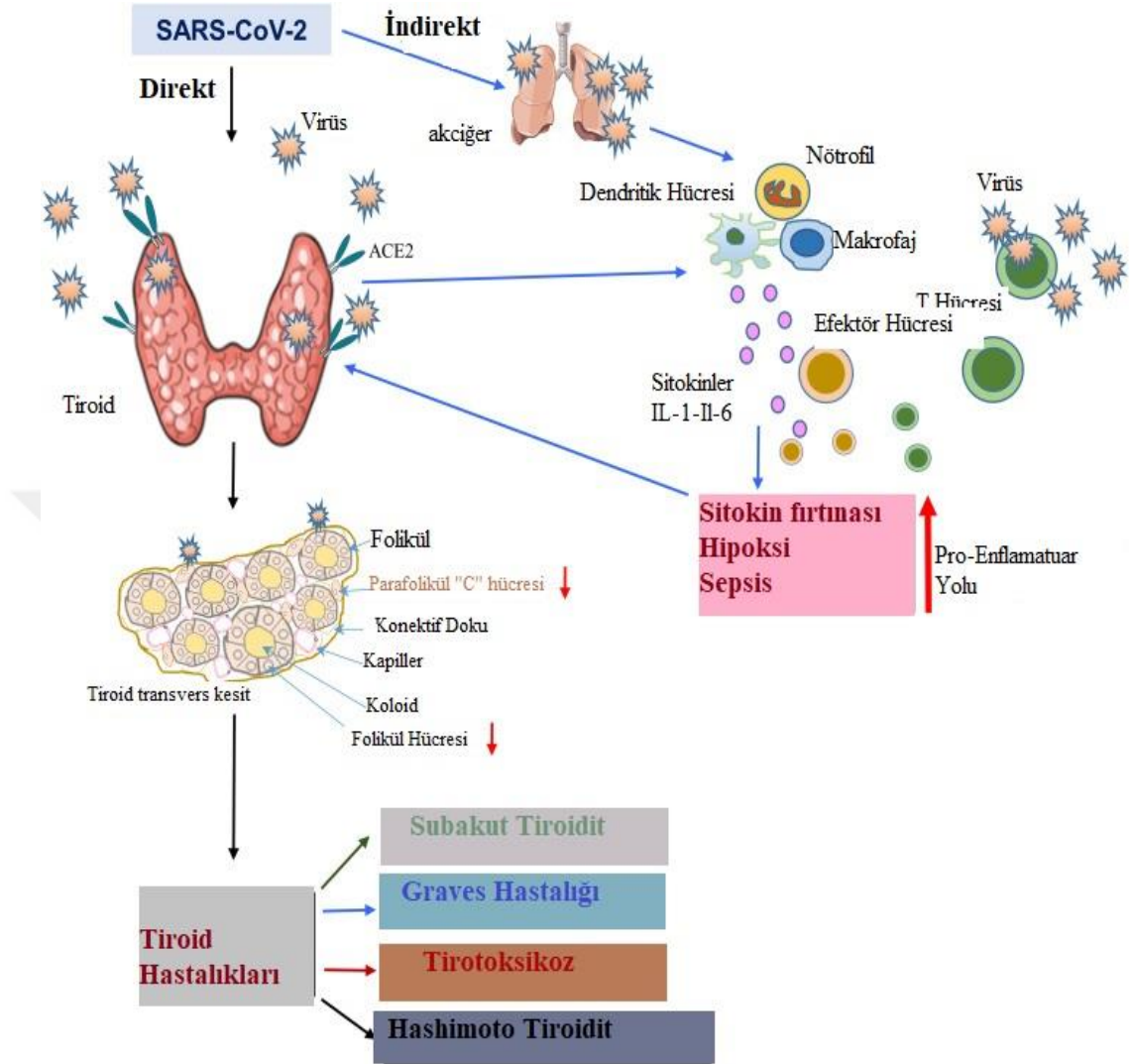
Kadınlarda ise, Covid-19 enfeksiyonundan sonra menstrüel siklus değişiklikleri, menoraji, dismenore gibi bulgulara, Covid-19 pandemiden önceye göre artış görülmüştür¹⁶⁰. Yumurtalıklarda hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda ACE-2 mRNA düzeyi erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür¹⁶¹. Bir çalışmada Covid-19 ile enfekte kadınlarda serum anti-müllerian hormon düzeyi kontrol gruba göre daha düşük saptanmıştır. SARS-Cov-2 geçiren kadınlarda, foliküler fazda prolaktin, LH ve total testosteron daha yüksek saptanmıştır¹⁴¹.

Covid-19 kadınlarda hipotalamus hipofizer ovarian aksi nasıl etkilediği net olmamakla beraber, kadınlarda stres ve kilo almaya bağlı, menstrüel dönemlerinde değişiklik olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak hem erkekte hem de kadınlarda üreme sisteminin Covid-19 enfeksiyonuna karşı hassas olduğu bilinmektedir¹⁴¹.

2.4.11.5 Covid-19 ve Tiroid Bezi

Tiroid hormonlarının vücutta pek çok fonksiyonu bulunduğu gibi, immün sistem üzerine düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Hipertiroidide pro-enflamasyon markerleri azalırken, hipotiroidide artar; hipertiroidide lenfosit proliferasyonu artarken, hipotiroidide azalır ve hipertiroidide antioksidan etki görülürken, hipotiroidide ise tam tersi görülmektedir¹⁶². Böylece hem hipertiroidi hem de hipotiroidinin immün sistem üzerine etkisi mevcuttur. Otoimmün tiroid hastalığı (Graves ve Hashimoto) patogenezinde %80 genetik predispozan faktörü oluştururken, %20’si ise çevresel faktörlerden etkilenir¹⁶³.

Viral enfeksiyonlar tiroid otoimmün hadiseler için önemli çevresel tetikleyicilerdendir¹⁶³. Covid-19’un da tiroid hastalıkların patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların Covid-19 bulaş riskinin daha yüksek olduğu ya da Covid-19 ile enfekte olan kişilerin enfeksiyonu daha ciddi geçireceğine dair kanıt bulunmamaktadır. Fakat kontrol altında olmayan tiroid hastalığı Covid-19 enfeksiyonunun prognozunu kötü etkileyebilmektedir^{42,163}.



Şekil 14: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tiroid bezin üzerine etkileri¹⁶⁴

Li ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada, ACE-2 en yüksek miktarda kalp, tiroid, ince bağırsak, böbrek, testis ve yağ dokularda bulunurken, en düşük miktarda ise kan, damarlar, dalak, kemik iliği, beyin ve kas dokusunda bulunmuştur. Akciğer, karaciğer, mesane, adrenal bez ve kalın bağırsakta ise orta düzeyde bulunmuştur. Bunun sonucunda SARS-CoV-2 virüsün akciğeri etkilemesi dışında vücutta birçok organı etkileyebileceği gösterilmiştir¹⁶⁵.

ACE-2 ve TMPRSS-2 yüksek miktarda tiroid bezinde bulunduğu için SARS-CoV-2 hem direkt hem de indirekt yolla tiroid bezini etkileyip, farklı şekillerde disfonksiyonlara yol açabilir¹⁶⁴. SARS-CoV-2 ACE-2 reseptörü kullandığı için tiroid

bezini direkt olarak etkileyebilir, indirekt olarak ise Covid-19 yaptığı hiper-enflamasyon sonucunda oluşan sitokin fırtınası ile birçok organı etkilediği gibi tiroid bezi de etkiler^{164,166}. IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ ve kemokinlerden CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL4 ve CCL10 sitokin fırtınasına neden olurlar. Covid-19 enfeksiyonundan özellikle; IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ 'nın yaptığı sitokin fırtınasına sorumludur (Şekil 14)^{164,167}. Ayrıca bu sitokinler enfekte olan bölgeye, monosit ve T lenfositlerin ulaşmasını sağlar. Th1/Th17 ve IL-17 Covid-19 enfeksiyon seyrinde tipik olarak gözlenen hücre ve sitokin olup, bu hücreler ve sitokin grubu otoimmün tiroid hastalığının patogenezinin de sorumludurlar^{164,167}.

Postmortem analizlerde, Covid-19 ile enfekte kişilerin otopsi incelemelerinde, tiroid bezinin hem foliküler hem de parafoliküler hücrelerinin belirgin hasarlandığı tespit edilmiştir. Covid-19 ile enfekte olan kişilerde post-covid subakut tiroidit, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroidit gibi otoimmün tiroid hastalıkları bildirilmiştir^{141,142,148}.

Otoimmün tiroid hastalığı yukarıda bahsedildiği gibi viral enfeksiyonlardan tetiklenebilir¹⁶⁴. Covid-19 enfeksiyonu Graves hastalığı için önemli bir tetikleyici olarak görülmüştür¹⁶⁸. Covid-19 enfeksiyonu ve Graves hastalığı ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Covid-19 immün sistemin hiper-aktivasyonu ve hiper-enflamasyonu ile Graves hastalığını tetiklediği düşünülmüştür. Aynı zamanda hipertiroidi renin anjiyotensin aldosteron sistemini aktive ettiği için, ACE-2 reseptörünü dolaylı olarak artırır. Böylece Covid-19 enfeksiyonunun daha şiddetli olmasına neden olabilmektedir^{164,167}.

Mateu Salat ve arkadaşları, Covid-19 enfeksiyona bağlı Graves hastalığı ile ilgili 2 olgu yayınlamıştır; Olgulardan biri 60 yaşında kadın diğeri ise da 53 yaşında kadın hasta olup, bir olguda daha önce tedavi edilmiş Graves hastalığı öyküsü saptanmıştır¹⁶⁸. Jimenez Blanco ve arkadaşları bildirdiği iki vakada da daha önce bilinen ve tedavi edilmiş Graves hastalık öyküsü bildirilmiştir¹⁶⁹. 21 yaşında olan başka bir kadın hastada, Covid-19 tanısı sonrası 16. günde hipertiroidi semptomları ile Graves tanısı almıştır¹⁷⁰. Son olarak daha önce bilinen Graves hastalığı olan 45 yaşında bir kadın hasta tirotoksikoz kriz ile başvurmuş ve başvuru sırasında yapılan Covid-19 testi pozitif çıkmıştır¹⁷¹. Sonuç olarak literatürde bildirilen bu vakaların çoğunun alta

yatan bir Graves hastalığı öyküsü mevcuttur. Böylece Covid-19 Graves için önemli bir tetikleyici faktör olarak görülmüştür^{164,167}.

Diğer bir otoimmün tiroid hastalığı olan Hashimoto tiroidi ise aynı şekilde Covid-19 tarafından tetiklendiği düşünülmüştür¹⁶⁴. Covid-19 ile enfekte 45 yaşında erkek hastada, Covid-19 tanısından 7 gün sonra yorgunluk ve halsizlik şikayetlerinin devam etmesi üzerine, bakılan tiroid testlerinde anti-TPO >2000 IU/ml, TSH 6.49 µIU/ml ve sT4'ün düşük olması nedeni ile, primer hipotiroidi tanısı konulmuştur¹⁷². Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda özellikle daha önce otoimmün tiroid hastalığı öyküsü varsa, relaps ve rekürens açısından tiroid fonksiyon testleri monitörize edilmesi gerekmektedir¹⁶⁷.

Tiroksinosis, tiroid bezin destrüksiyonunun sonucu tiroid hormonlarının kana aşırı salgılanması ile oluşan hafiften ciddiye kadar değişebilen bir klinik tablodur¹⁷³. Etolojisinde viral enfeksiyonlar, SAT, post-partum tiroidit, sessiz tiroidit, ilaçlar, immün modülatörler olabilir. Covid-19 enfeksiyonu da tiroksinosis için önemli bir risk faktörüdür¹⁶⁷.

SARS-CoV-2 virüsü direk ve indirekt olarak tiroid bezini etkileyebilir. Tiroid Bezinde ACE-2 ve TMPRSS-2 bulunduğu için ve SARS-CoV-2 virüsü bu iki reseptörü kullandığı için, tiroid bezi direk olarak etkilenebilir. İndirekt olarak ise interlekin ve pro-enflamatuar sitokinlerle oluşturdu sitokin fırtınasının sonucu ile etkiler¹⁶⁴.

Andrea Lania ve arkadaşları ile 287 hasta üzerine yapılan bir çalışmada; yoğun bakım yatışı olmayan Covid-19 hastalar alınmış, tiroid fonksiyon testi ve IL-6 bakılmış. Çalışma sonucunda 58 (%20,2) hasta tiroksinosis, 15 (%5,2) hasta hipotiroidi tanısı almış ve 214 hastada tiroid fonksiyon testleri normal bulunmuş. Tiroksinosis tanısı alan hastalarda IL-6 körele olarak yüksek bulunmuştur. Bundan dolayı, Covid-19'da sitokin fırtınasının tiroid bezinde hasara yol açtığı düşünülmektedir¹⁷⁴.

Ötiroid hasta sendromu, hastanede yatan, genelde ciddi hastalıklarla seyreden bir durumdur. Ötiroid hasta sendromu; laboratuvar olarak düşük sT3 ve yüksek rT3 ile karakterizedir⁴². SARS-CoV-2 virüsü ile tiroid bezini farklı şekilde etkileyebileceği gibi, ötiroid hasta sendromuna da neden olabilir⁴². 50 hasta ile yapılan bir retrospektif

çalışmada, hastaların %56'sında düşük sT3saptanmıştır. Çalışma sonucunda tiroid fonksiyon testinin bozukluğu, ötiroid hasta sendromu ile ilişkili bulunmuştur¹⁷⁵.

Çin'de 2020 yılında 149 Covid-19 ile enfekte hasta üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada; %27,5 hastada ötiroid hasta sendromu tanısı saptanmıştır. Ötiroid hasta sendromu alan grupta Covid-19 enfeksiyonu daha şiddetli seyrettiği görülmüştür¹⁷⁶.

Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada ise; Covid-19 tanısı alan 205 hastanın 108 (%52.6)'inde ötiroid hasta sendromu saptanırken, bu hastalarda hastalık şiddetinin daha ağır seyrettiği gösterilmiştir¹⁷⁷.

2.5. Covid-19 ve Subakut Tiroidit

Subakut tiroidit genelde üst solunum yolu enfeksiyon sonucunda oluşan post enflamatuvar bir reaksiyondur. Subakut tiroidit üst solunum yolu enfeksiyonundan genelde 2 hafta sonra ortaya çıkan ve kendini sınırlayan bir hastalıktır. Birçok virüs ile ilişkilendirilmiş olup bunlar; Cocksackie virüs, kabakulak, adeno virüs ve influenza gibi virüslerdir. Covid-19 enfeksiyonun ortaya çıkması ile, Covid-19 ile ilişkili birçok SAT vaka ve vaka serisi yayınlanmıştır^{178,179}.

Literatürde SARS-CoV-2'e bağlı gelişen ilk SAT vakası, İtalya'dan bildirilmiştir. 18 yaşında kadın hasta, Covid-19 enfeksiyon geçirdikten 2 hafta sonra; çarpıntı, ateş, boyunda ağrı ve şişlik nedeni ile hastaneye başvurmuştur. Laboratuvarında CRP, sedimentasyon artışı, TSH baskılanması, sT4 ve sT3 artışı saptanan hastanın ultrasonografisinde yaygın hipoekojenik dansite saptanmıştır. SAT tanısı alan hastaya kortikosteroid tedavisi başlanmıştır. Tedaviden 2 gün sonra klinik yanıt alınmaya başlamış olup, laboratuvar sonuçlarının tamamen normalleşmesi yaklaşık 40 günü bulmuştur³⁹.

İlk vakada subakut tiroidit, Covid-19 enfeksiyonundan 15 gün sonra görülmüş olup, bazı vakalarda ise daha erken görülebileceği gibi, Covid-19 enfeksiyonu ile beraber de görülebilmektedir^{40,41}. Covid-19 ile enfekte SAT gelişen hastaların semptomları tipik SAT vakalarından farklı olup 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup NSAİİ kullanan hastalarda semptomlar olmadan biyokimyasal tirotoksikoz görülenler, ikinci grup yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda sadece laboratuvar ve görüntüleme ile tanı

alanlar, üçüncü grup ise ağrısı olmadan ikinci grup gibi laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile SAT tanısı alanlar olarak ayrılmıştır⁴¹.

Bir sistematik derlemede Covid-19 enfeksiyonundan sonra hastaneye başvurmuş 160 hastanın 11'inde SAT saptanmış. SAT tanısı alanların çoğu orta yaş kadın olup, Covid-19 enfeksiyonu sonrası ortalama 24 gün sonra gelişmiştir¹⁸⁰. Başka bir sistemik derlemede ise, Covid-19 enfeksiyon sonrası ortalama 25 (5-42 gün) günde, 21 hastada SAT geliştiği bildirilmiştir¹⁸¹.

Başka bir literatür derlemede de, Covid-19 enfeksiyonu sonrasında gelişen 38 SAT olgusu incelenmiş. Bir önceki derleme sonuçlarına benzer şekilde, SAT Covid-19 enfeksiyonundan sonra günler ve haftalar içinde gelişmiş, çoğunlukla orta yaşta kadınlarda görülmüştür. Çalışmada Covid-19 sonrası SAT gelişen hastaların bulguları, klasik SAT bulguları ile benzer bulunmuştur¹⁸². Literatürde Covid-19 enfeksiyon sonrası SAT vakalarında belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Covid-19'un, SAT için tetikleyici bir enfeksiyon olduğu saptanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışma 22 Temmuz 2022 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Etik Kurul Onam numarası: 09.2022.1040) tarafından onaylanmıştır.

Çalışmada Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki hasta verileri, iki döneme, ayrılarak incelendi. Birinci dönem Şubat 2018 ile Şubat 2020 tarihleri arası olarak alındı. Türkiye'de ilk Covid-19 vakası resmi olarak 11 Mart 2020 olarak açıklandığından dolayı; çalışmamızın ikinci dönemi ise Mart 2020-Mart 2022 olarak alındı.

Çalışmaya öncelikle, Şubat 2018-Mart 2022 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve Origo sistemine (hastanenin sistemi) E06 (Tiroidit) İCD kodu ve E06 alt kodları (E06.0: Akut Tiroidit, E06.1: Subakut tiroidit, E06.2 Kronik Tiroidit, Geçici Tirotoksikozlu, E06.3: Otoimmün Tiroidit, E06.04: Tiroidit, İlaçların neden olduğu, E06.5: Kronik Tiroiditler, Diğer, E06.9: Tiroidit, Tanımlanmamış) ile giriş yapan bütün hasta listesi hastanenin bilgi işlem biriminden alınarak başlandı.

Böylelikle E06 ve alt kodlarına ait toplam 5564 hasta verisi elde edildi. Çalışmaya ≥ 18 yaş ve üstü erişkin hastalar dahil edildiği için, 18 yaş altı 1108 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 4456 veri içinde birden fazla girişi olan hastaları çıkarıldıktan sonra toplam 3459 hasta çalışmaya alındı. Ayrıca total tiroidektomili hastalar, gebelik tirotoksikozu, postpartum tiroidit, tiroid maligniteleri, yakın zamanda RAI alan hastalar ve ilaca bağlı tiroidit hastaları da, SAT tanısı konmak için çalışma dışı bırakılmıştır.

Böylelikle 3459 hasta verisi üzerinden çalışmaya devam edilmiştir.

3459 hastanın kendi grupları içindeki dağılımına bakarsak;

- 1177 hasta E06.9 (Tiroidit, Tanımlanmamış)
- 1031 hasta E06 (Tiroidit)
- 948 hasta E06.3 (Otoimmün Tiroidit),
- 129 hasta E06.0 (Akut Tiroidit),

- 113 hasta E06.1 (Subakut Tiroidit),
- 51 hasta E06.5 (Kronik Tiroiditler, Diğer),
- 9 hasta E06.4 (Tiroidit, İlaçların neden olduğu),
- 1 hasta E06.2 Kronik Tiroidit, Geçici Tirotoksikozlu olduğunu görürüz.

3.2 Subakut Tiroidit Tanılı Hastaların Belirlenmesi

Bunların içerisinde de SAT tanısı alan hastalar değerlendirildi. SAT tanısı tüm hasta verilerinin retrospektif olarak taranması ile konuldu. SAT tanısı konulurken aşağıdaki kriterler göz önüne alındı.

1. Hastanın başvuru sırasında ya da yakın zamanda semptomatik olması (ateş, boyun ağrısı, halsizlik, çarpıntı, tremor, yutma güçlüğü)
2. Hastanın laboratuvar olarak hipertiroidisi olması
3. Yüksek sedimentasyon ve CRP değerleri
4. Tiroid USG bulguları
5. Tiroid sintigrafi bulguları

Böylelikle 3459 hastadan toplam 138 hastaya SAT tanısı konuldu.

SAT tanısı konulan hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet) komorbiditeleri, sigara kullanımı, daha önce SAT geçirme öyküsü olup olmadığı, kendisinde ve ailesinde otoimmün tiroid hastalığı (ailede Graves hastalığı, Hashimoto hastalığı gibi) olup olmadığı kaydedildi. Bu işlemlerden sonra da SAT hasta grubu; Covid-19 öncesi dönem (Şubat 2018- Şubat 2020) ve Covid-19 sonrası dönem (Mart 2020- Mart 2022) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Şubat 2018-Şubat 2020 toplam 755 tiroidit hasta verisi bulunurken, bunların 46'sına SAT tanısı konuldu. Mart 2020-Mart 2022 tarihleri arasında ise toplam 2704 tiroidit hasta verisi bulunurken, bunların 92'sinde SAT tanısı konuldu.

Hastaların klinik bulguları;

1. Başvuru sırasında ateşi olup olmaması,
2. Boyun ağrısı olup olmaması, şiddeti ve lokalizasyonu,
3. Çarpıntı, tremor, yutma güçlüğü, halsizlik gibi klinik semptomları not edildi.

Hastaların laboratuvar belirteçleri;

2. Total lökosit ve nötrofil sayısı,
3. Hemoglobin düzeyi,
4. TSH, serbest T3, serbest T4,
5. Tiroid antikorları (anti-TPO, TRAB, anti-TG),
6. Varsa Tg düzeyi,
7. CRP, sedimentasyon hızı,
8. AST, ALT bakılarak not edildi.

Hastaların görüntüleme bulgularında;

SAT tanısı sırasında tiroid ultrasonu olan hastaların, ultrason verileri de retrospektif olarak tekrardan değerlendirildi. Değerlendirme aşağıdaki parametrelere göre yapıldı:

- Tiroid boyutları,
- Nodül olup olmaması,
- Varsa en büyük nodülün çapı,
- Birden çok sayıda nodül varsa en büyük nodül çapı,
- Psödonodül olup olmadığı

Tiroid volümü; $En \times Boy \times Derinlik \times \pi/6$ formülü ile hesaplandı¹⁸³. Tiroid ultrasonda sağ ve sol lobların volümleri ayrı olarak hesaplandı, ardından total tiroid volümü bulundu.

Tiroid sintigrafi verileri; tiroid sintigrafisi olan hastaların RAI tutulumuna göre normal ya da süprese tiroid bezi olarak sınıflandırıldı.

Hastaların SAT sırasında kullandıkları tedavileri (NSAİİ ve steroid), bu ilaçları ne kadar süre kullandıkları da belirtildi.

3.3 SAT Tanılı Hastaların Covid-19 Enfeksiyon Geçirme veya Aşı Durumunun Belirlenmesi

Mart 2020 tarihinden sonra SAT tanısı alan hastalar Covid-19 enfeksiyonu açısından Sağlık Bakanlığı'nın HSYS (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi) sisteminden tarandı. Covid-19 tanısı alan hastaların tanı tarihi ve Covid-19 varyantı varsa not edildi.

Türkiye’de aşılamanın başladığı 14 Ocak 2021 tarihinden sonra SAT tanı alan hastaların kayıtlarından da Covid-19 aşı durumu tarandı.

Buna göre Mart 2020 tarihinden sonra SAT tanısı alan toplam 92 hastanın 22 (%23.9)’sinde HSYS sisteminden Covid-19 enfeksiyon geçirdiği aynı şekilde 35 (%25,4)’inde BioNTech ve 26 (%18.8)’sında Sinovac aşılama durumu olduğu saptandı.

Covid-19 geçirdikten sonra SAT geçiren hastaların, Covid-19 enfeksiyonundan ne kadar süre sonra SAT geçirdikleri de kaydedildi. Benzer şekilde aşılanan hastaların da SAT tarihi ile arasındaki süre ve oldukları aşı tipi (Pfizer BioNTech, Sinovac ve Turkovac) de kaydedildi.

3.4 Subakut Tiroidit Geçiren Hastaların Tanı Sonrası 3-6. Aylarda Klinik Durumlarının Belirlenmesi

Çalışmanın bundan sonraki bölümünde, SAT tanısı almış hastaların, tanı sonrası veya 6 ay içinde kontrollerde yapılmış olan laboratuvar (TSH, sT3, sT4, total lökosit sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin düzeyi, TG düzeyi) sonuçları kaydedildi. Ayrıca SAT tanısı alan 138 hasta, tanı sonrası telefon ile aranarak çağrıldı. Kontrole gelen 63 hastanın tanı sonrası 6. ayda tiroid ultrasonları yapıldı.

Tanı sonrası kontrol ultrasonlarında da:

- Tiroid lob boyutları,
- Nodül olup olmadığı,
- Psödonodül olup olmadığı,
- Eski ultrasona göre karşılaştırarak yeni nodül olup olmadığı,
- Varsa nodüllerin volümleri, nodülün en büyük çapı,
- Birden çok nodül varsa en büyük nodülün çapı tayin edildi

Nodüllerin Amerikan Radyoloji Koleji’ne (ACR) göre Ti-Rads skorlamaları yapıldı¹⁸⁴. Hastaların SAT sonrası tiroid volümü, SAT sırasında olduğu gibi aynı formül ($\text{En} \times \text{Boy} \times \text{Derinlik} \times \pi/6$) ile hesaplandı¹⁸³. SAT sonrası şüpheli nodülleri olan hastalara, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi önerildi.

Böylelikle hastaların SAT tanı öncesi ve sonrası;

1. Klinik durumları
 - Tanı öncesi ve sonrası 3. ay
 - Tanı öncesi ve sonrası 6. ay
 - Tanı sonrası 3. ve 6. ay
2. Laboratuvar değerleri 6.ay
3. Tiroid ultrasonunda (tanı sırasında ve sonrası 6. ay)
 - Tiroid volümleri
 - Tiroid nodülün maksimum çapı
 - Tiroid nodülün devamlılığı

3.5 Covid-19 Enfeksiyon Öncesi ve Sonrası Sıklığı

Çalışmanın bundan sonraki bölümünde; Covid-19 enfeksiyon öncesi ve sonrası SAT sıklığı belirlendi.

Çalışmanın asıl amacı Covid-19 öncesi ve sonrası SAT sıklığındaki değişikliğin saptanmasıdır. Bu amaçla da iki grup alındı. Birinci grup olarak, Covid-19 enfeksiyon öncesi (Şubat 2018-Şubat 2020) SAT geçirenler ve ikinci grup olarak da, Türkiye’de Covid-19 enfeksiyon başlangıcı olarak kabul edilen, Mart 2020’den sonra SAT geçirenler olmak üzere; iki grup olarak alınmıştır.

SAT geçiren gruplar ise aralarında iki şekilde karşılaştırıldı.

Birinci olarak; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi erişkin polikliniklerinde SAT tanısı alanlar; gene aynı tarihlerde başvuran tüm hasta popülasyonu (Şubat 2018-Şubat 2020 toplam 3.193.910 ve Mart 2020-Mart 2022 arası ise toplam 2.683.851 kişi) içinde karşılaştırıldı.

İkincil olarak da; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi erişkin polikliniklerinde SAT tanısı alanlar; gene aynı tarihlerde başvuran bütün tiroidit (Şubat 2018-Şubat 2020 toplam 755 ve Mart 2020-Mart 2022 arası toplam 2704 kişi) vakaları içinde karşılaştırıldı. Aynı dönemde de, tiroidit tanısı alan hastaların genel popülasyonda sıklığı bakıldı.

3.6 Covid-19 Öncesi SAT Tanısı Alan Hasta Verilerinin, Covid-19 Sonrası SAT Tanısı Alan Hasta verileri ile Karşılaştırılması

Çalışmanın bu bölümünde ise; Covid-19 öncesi SAT tanısı alan hastaların verileri ile, Covid-19 sonrası SAT tanısı alan hastaların;

- 1- Klinik verileri
- 2- Laboratuvar değerleri
- 3- Ultrason bulguları
- 4- Sintigrafi bulguları göz önüne alınarak karşılaştırıldı.

3.7 Çalışma İçin Kullanılan Tanı Yöntemi ve Cihazların Tanıtımı

3.7.1 Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların TSH, sT3, sT4, TRAb, anti-TPO, anti-TG, Tg testlerinin ölçümü Cobas E801 immünolojik test analizöründe (Roche Diagnostics, İsviçre) elektrokemilüminesans immünolojik analiz yöntemi (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) ile yapıldı. Testlerin ölçüm aralıkları ve referans aralıkları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışılan Testlerin Ölçüm Aralıkları ve Referans Aralıkları

TEST ADI	ÖLÇÜM ARALIĞI	REFERANS ARALIĞI
TSH	0.005-100 μ IU/mL	0.48-4.81 mIU/L
sT3	0.195-6.51 ng/mL	3.1-6.8 pmol/L
sT4	5.40-320 nmol/L	10.2-19.6 pmol/L
TRAb	0.8-40 IU/L	0.00-1.75 IU/L
Anti TPO	9-600 IU/mL	0-34 IU/L
Anti TG	10-4000 IU/mL	0-115 IU/mL
Tiroglobulin	0.100-1000 μ g/L	3.5-77 μ g/L

Tam kan sayımı EDTA’lı örneklerde otomatik kan sayımı analizöründe gerçekleştirilecektir (XN-3100, Sysmex, ABD). Serum AST ve ALT düzeyleri UV dalga boyunda standart yöntemlerle otomatize olarak çalışıldı (Cobas 8000 Modular

Analytics, Roche Diagnostics, Almanya). Hs-CRP testi turbidimetrik olarak çalışıldı (Cobas C-501, Roche Diagnostics, Almanya).

Covid-19 enfeksiyon tanısı için ise RT-PCR yöntemi kullanılmıştır. Mart 2020-Temmuz 2020 tarihlerin arasında Bio-speedy SARS-Cov-2 RT-qPCR (Bioeksen ArGe Technologies Ltd., İstanbul) ve Ağustos 2020-Mart 2022 tarihlerin arasında ise Coronex Covid-19(ver.2.0) Multipleks RT-qPCR Diagnosis Kit (DS bio And Nano Technology, Ankara, Turkey) kullanılmıştır.

3.7.2 Tiroid Ultrason

Hastaların tiroid ultrasonografi çekimi için hastanemizde kullanılan Toshiba markası Aplio 400 modeli ve 7,5 Mhz lineer probu (Transducer) kullanılmıştır.

3.7.3 Tiroid Sintigrafisi

Çalışmaya alınan 138 hastadan 58'i Tiroid Sintigrafisi ile görüntülenmiştir. Bu çekimler için gerekli olan alt yapı hastanemizde mevcuttur. Marmara Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2018 ile Mart 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu tetkikler için Siemens marka Gama Kamera cihazının Symbia-E modeli kullanılmıştır. Tüm hastalar için Tiroid Sintigrafisi çekilmeden önce son iki ay içinde iyotlu kontrast bir ajan ile görüntüleme yapılmadığı, kadın ise gebe olmadığı, iyot içeren ilaçların en az 10 gün önce kesildiği, ATD ve tiroid hormon replasman tedavisi almadığı teyit edilmiştir.

Tiroid Sintigrafisi için üniteye alınıp intravenöz 148 MBq (Megabecquerel) Teknesyum-99m Perteknetat uygulanan olguların boyun bölgesi / tiroid loju, bu uygulamadan 20-30 dakika sonra supin pozisyonda pin-hole kollimatör kullanılarak anterior projeksiyondan görüntülenmiştir. Olgularda çekim öncesi fizik muayenede nodül saptanmışsa, lüzumu halinde bu saptanan nodül için bu alana ayrıca odaklanılarak gerekirse oblik pozisyonda ek çekimler yapılmıştır. Çekim sırasında krikoid kıkırdak ve juguler çentiğe tespit için işaret / 'marker' konulmuştur.

3.2. İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 23 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler sayı (n), oran (%), ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve en düşük – en yüksek değerler ile tablolarda sunulmuştur. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile histogram tabloları kullanılarak incelenmiştir. Katılımcıların klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ve görüntüleme bulguları bağımlı değişkenin sayısal değişken olduğu durumlarda Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleriyle, kategorik değişken olduğu durumlarda McNemar, ki-kare ve Fihser'in kesin testleri ile değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1- Hastaların Demografik Bilgiler ve Genel Özellikleri

SAT tanısı alan 138 hastanın 37 (%26,8),’si erkek, 101 (%73,2)’i kadın ve ortalama yaşları 42,5 (23-81) idi. Şubat 2018-Şubat 2020 13 (%28,3)’ü erkek ve 33 (%71,7)’ü kadın iken Mart 2020 ile Mart 2022 arası 24 (%26,1)’ü erkek ve 68 (%73,9)’i kadın görülmüş. Hastaların 63 (%45,7)’ünde sigara kullanımı, 45 (%32,6)’inde tiroid dışı kronik hastalık (en az bir komorbiditesi), 5 (%3,6)’inde otoimmün başka bir hastalık ve 50 (%36,2) hastada ilaç kullanımı bulundu (Tablo-3).

Tablo-3: Hastaların Demografik Bilgileri ve Genel Özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	37 (26,8)
	Kadın	101 (73,2)
Yaş (yıl)*		42,5 (23-81)
Sigara kullanımı		63 (45,7)
Bilinen kronik hastalık (tiroid dışı)		45 (32,6)
Otoimmün hastalık		5 (3,6)
İlaç kullanımı		50 (36,2)
* Ortanca (en düşük değer – en yüksek değer)		

Hastalarda görülen komorbiditelerin dağılımı; hipertansiyon 21 (%15,2), diyabet 16 (%11,6), nörolojik hastalıklar 14 (%10,1), hiperlipidemi 8 (%5,8), romatolojik hastalıklar 6 (%4,3), malignite 6 (%4,3), koroner arter hastalığı (KAH) 4 (%2,9), astım/KOAH 2 (%1,4) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) 2 (%1,4) şeklindeydi (Tablo-4).

Hastalar komorbiditelerine bağlı 16 (%11,6)’sı anti-hipertansif, 15 (%10,9)’i anti-diyabetik, 11 (%8)’i nörolojik, 11 (%8)’i ATD (SAT tanısı kesinleşmeden önce metimazol kullanımı), 7 (%5,1)’si antikoagülan, 6 (%4,3)’sı anti-hiperlipidemik, 5 (%3,6)’i romatolojik, 4 (%2,9)’ü analjezik (SAT tanısı öncesi rutin olarak aldığı ağrı kesiciler) ve 2 (%1,4)’si inhaler ilaç kullanılmaktaydı (Tablo-5).

Tablo-4: Kronik Hastalıkların Dağılımı

	n(%)
Hipertansiyon	21 (15,2)
Diyabet	16 (11,6)
Nörolojik hastalık	14 (10,1)
Hiperlipidemi	8 (5,8)
Romatolojik hastalık	6 (4,3)
Malignite	6 (4,3)
KAH	4 (2,9)
Astım/KOAH	2 (1,4)
Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)	2 (1,4)

Tablo-5: Hastaların Komorbiditelerine Bağlı İlaç Kullanımı

	n (%)
Antihipertansif	16 (11,6)
Antidiyabetik	15 (10,9)
Nörolojik	11 (8,0)
Antitiroid	11 (8,0)
Antikoagülan	7 (5,1)
Antihiperlipidemik	6 (4,3)
Romatolojik	5 (3,6)
Ağrı kesici	4 (2,9)
İnhaler	2 (1,4)

SAT tanısı alan hastalarda daha önce geçirilmiş tiroid hastalık öyküsü de değerlendirilmiştir. 124 (%89,9) hastada daha önce bilinen herhangi bir tiroid hastalık öyküsü yokken, 6 (%4,3)'sında tiroid nodül, 3 (%2,2)'ünde hipotiroid, 2 (%1,4)'sinde Hashimoto tiroiditi, 3 (%2,2)'ünde hipertiroid ve 1 (%0,7)'inde SAT öyküleri mevcuttu. SAT tanısı alan hastaların 5 (%3,6)'inde de aile öyküsü (Hashimoto/Graves) mevcuttu (Tablo-6).

Tablo-6: Hastalarda Tiroid Hastalık Varlığı

		n (%)
Tiroid hastalığı öyküsü	Yok	124 (89,9)
	Tiroid nodülü	6 (4,3)
	Hipotiroidi	3 (2,2)
	Hashimoto tiroiditi	2 (1,4)
	Hipertiroidi	3 (2,2)
Subakut tiroidit öyküsü		1 (0,7)
Ailede Hashimoto/Graves hastalığı		5 (3,6)

4.2- SAT Hastalarının Tanı Anında Durumlarının Değerlendirilmesi

4.2.1 Klinik Değerlendirme

SAT tanısı alan hastaların başvuru sırasında hepsinde boyun ağrısı vardı. Halsizlik 137 (%99,3), çarpıntı 84 (%60,9), tremor 59 (%42,8), yutma güçlüğü 50 (%36,2), ateş ise 48 (%34,8) hastada saptandı. Boyun ağrısı 12 (%8,7) hastada tek taraflı tariflenirken, 126 (%91,3) hastada ise bilateral olarak tariflenmiştir. Boyun ağrısının şiddeti sözel olarak değerlendirildiğinde; 18 (%13)'i hafif, 101 (%73,2)'i orta ve 19 (%13,8)'u şiddetli olarak yorumlanmıştır (Tablo-7).

Tablo-7: SAT Tanısı Alan Hastaların Başvuru Sırasında Klinik Semptom ve Bulguları

		n (%)
Yüksek ateş		48 (34,8)
Yutma güçlüğü		50 (36,2)
Çarpıntı		84 (60,9)
Tremor		59 (42,8)
Halsizlik		137 (99,3)
Boyun ağrısı		138 (100,0)
Boyun ağrısı yerleşimi	Unilateral	12 (8,7)
	Bilateral	126 (91,3)
Boyun ağrısı şiddeti	Hafif	18 (13,0)
	Orta	101 (73,2)
	Yüksek	19 (13,8)

4.2.2 SAT Tanı Sırasında Laboratuvar ve Görüntülemelerin Değerlendirilmesi

SAT tanı öncesi tiroid fonksiyon testi olan hastaların kayıtları değerlendirildiğinde; 71 hastada tiroid fonksiyon testleri saptandı. Bunların birinde hipotiroidi, 3'ünde hipertiroidi ve geri kalanlarda ise ötiroidi vardı (Tablo-8).

SAT tanısı alan hastaların başvuru sırasında hepsinde hipertiroidi saptanmıştır. 33 (%28) hastada lökositoz, 41(%35)'inde nötrofil yüksekliği, 99 (%91,7)'unda CRP yüksekliği ve 91 (%84.3)'inde de sedimentasyon yüksekliği saptanmıştır. Tg düzeyine 32 hastada bakılmış ve 19 (%59,4)'unda yüksek saptanmıştır. Anti-Tg 100 hastada bakılmış ve 8'inde (%8) pozitif; anti-TPO 116 hastada bakılmış ve 9 (%7,75)'unda pozitif, TRAB ise 102 hastada bakılmış ve sadece 1 (%0,98)'inde pozitif saptanmıştır (Tablo-9).

Tablo-8: SAT Öncesi Tiroid Fonksiyon Testi

		n (%)
TSH (71 hasta)	Hipertiroidi	3 (4,2)
	Ötiroid	67 (94,4)
	Hipotiroidi	1 (1,4)
T4 (65 hasta)	Düşük	9 (13,8)
	Normal	52 (80,0)
	Yüksek	4 (6,2)
T3 (43 hasta)	Düşük	1 (2,3)
	Normal	38 (88,4)
	Yüksek	4 (9,3)

Tablo-9: SAT Tanı Sırasında Laboratuvar Değerleri

	n		n (%)
TSH	136	Hipertiroidi	136 (100,0)
ST4	135	Düşük	0 (0,0)
		Normal	25 (18,5)
		Yüksek	110 (81,5)
ST3	119	Düşük	0 (0,0)
		Normal	35 (29,4)
		Yüksek	84 (70,6)
TRAB	102	Pozitif	1 (0,98)
		Negatif	101 (99,02)
Anti-TPO	116	Pozitif	9 (7,75)
		Negatif	107 (92,25)
Anti-Tg	100	Pozitif	8 (8)
		Negatif	92 (92)
Tiroglobulin	32	Yüksek	19 (59.4)
		Normal	13 (40,6)
WBC	118	Düşük	0 (0,0)
		Normal	85 (72,0)
		Yüksek	33 (28,0)
PNL	117	Düşük	0 (0,0)
		Normal	76 (65,0)
		Yüksek	41 (35,0)
CRP (>5 mg/L)			99 (91,7)
Sedimentasyon (>30 mm/h)			91 (84,3)

SAT tanı sırasında çekilen tiroid ultrasonlarının çoğunda; heterojen, yamasal görünümlü, kanlanma azalışı ve psödonodül saptandı. Hastaların ultrason bulguları detaylı olarak tablo 10’da özetlenmiştir. Hastaların tanı sırasında 58’inde tiroid sintigrafisi mevcuttu. Onların da 53 (%91,4)’ü süprese, 5 (%8,6)’inde de normal tutulum görüntülenmiştir (Tablo-10).

Tablo-10: SAT Tanısı Sırasında Tiroid Ultrasonografi ve Sintigrafi Bulguları

		n (%)
Sat tanı sırasında tiroid ultrasonu çekilen hasta sayısı		120 (100)
Tiroid nodülü saptan hasta sayısı		58 (48,7)
Nodül sayısı	Tek nodül saptanan hasta sayısı	20 (34,5)
	Multiple nodül saptanan hasta sayısı	38 (65,5)
Nodül yerleşimi	Sağ lobda nodül saptanan hasta sayısı	16 (27,6)
	Sol lobda nodül saptanan hasta sayısı	14 (24,1)
	Bilateral nodül saptanan hasta sayısı	28 (48,3)
Pseudonodül saptanan hasta sayısı		103 (82,4)
ACR-TIRADS	TR1	4 (7,4)
	TR2	16 (29,6)
	TR3	16 (29,6)
	TR4	14 (25,9)
	TR5	3 (5,6)
Tiroid sintigrafisi	Normal	5 (8,6)
	Süprese	53 (91,4)
En büyük nodülün maksimum çapı (cm)*		1,20 (0,30-8,00)
Tiroid sağ lob volümü*		7,43 (1,27-47,45)
Tiroid sol lob volümü*		6,13 (0,00-32,01)
Tiroid toplam volümü*		14,20 (2,77-79,45)
*Ortanca (en düşük – en yüksek değer)		

4.2.3- SAT Tanısı Alan Hastaların Tedavisi

Bu çalışmada 109 hasta NSAİİ, 55 hasta steroid ve 51 hasta hem NSAİİ hem de steroid kullanmıştır. NSAİİ kullanan hastaların 10 (%9,2)'u 1 hafta, 80 (%73,4)'i 1- 3 hafta ve 19 (%17,4)'u 3 haftadan fazla kullanmıştır. Steroid 31 (%57,4) hastada bir aydan az, 12 (22,2) hastada 1-2 ay arası ve 11(%20,4) hastada 2 aydan fazla kullanılmıştır (Tablo-11).

Tablo-11: SAT Tanısı Alan Hastaların Aldıkları Tedavi

		n (%)
NSAİİ kullanımı		109 (79,6)
NSAİİ kullanım süresi	1 hafta	10 (9,2)
	1-3 hafta	80 (73,4)
	>3 hafta	19 (17,4)
Steroid kullanımı		55 (39,9)
Steroid kullanım süresi	<1 ay	31 (57,4)
	1-2 ay	12 (22,2)
	>2 ay	11 (20,4)
NSAİİ ve Steroid kullanımı		51 (37,0)

4.3- SAT Tanısı Alan Hastaların Covid-19 Enfeksiyonu Geçirme ve Aşı Durumu

Bu çalışmada 22 hasta SAT öncesi ya da eş zamanlı Covid-19 tanısı almış, 49 hasta ise Covid-19 aşısı olmuştur. Covid-19 döneminde SAT tanısı alan bazı hastalar Covid-19 için test yaptırmamıştır. SAT tanısı alan hastalardan sadece bir tanesinde, Covid-19'a bağlı hastane yatış öyküsü varmış. SAT tanılı 48 hastada Covid-19 aşısı öyküsü saptanmıştır. Bunların 35'i BioNTech aşısı, 26'sı Sinovac aşısı ve 12'si hem BioNTech hem de Sinovac aşısı olmuştur (Tablo-12)

Tablo-12: SAT Tanılı Hastalarda Covid-19 İnfeksiyonu Geçirme ve Aşı Durumu

	n (%)
COVID-19 pozitifliği öyküsü	22 (15,9)
COVID-19'a bağlı hospitalizasyon	1 (0,7)
COVID-19'a bağlı yoğun bakım yatışı	0 (0,0)
Pfizer-BioNTech ile aşı olma	35 (25,4)
Sinovac ile aşı olma	26 (18,8)
Turkovac ile aşı olma	0 (0,0)
Covid sonrası aşı olup ve ardından SAT olan hasta	10 (45,5)
Aşı sonrası Covid olup ve ardından SAT olan hasta	10 (45,5)
Sadece Covid enfeksiyonundan sonra SAT olan hasta	2 (9)

Covid-19 pandemi öncesi (11 Mart 2020 ilk Covid-19 vakasının Türkiye’de görüldüğü tarih) SAT tanısı alan hasta sayısı 46 (%33,3), pandemi sonrası SAT tanısı alan hasta sayısı ise 92 (%66,7) olarak saptandı. Covid-19 enfeksiyonu ile eş zamanda tanı alan 3 hasta saptanırken, diğer 19 hasta ise Covid-19 enfeksiyonu sonrası tanı almıştır. Covid-19 aşısı ile eş zamanda SAT tanısı alan 2 hasta mevcut iken, 46 hasta ise aşıdan sonra tanı almıştır (Tablo-13).

Tablo-13: Covid-19 Enfeksiyonu ve Aşısı Sonrası SAT Tanısı

	n (%)
Subakut tiroidit tanı zamanı ile pandemi dönemi (n=138)	
Pandemi (Mart 2020) öncesi	46 (33,3)
Pandemi (Mart 2020) sonrası	92 (66,7)
Subakut tiroidit tanı zamanı ile COVID-19 tanı zamanı (n=22)	
COVID-19 tanısı ile eş zamanlı (0-8 gün)	3 (13,6)
COVID-19 tanısı sonrası	19 (86,4)*
Subakut tiroidit tanı zamanı ile COVID-19 aşısı zamanı (n=46)	
COVID-19 aşısı eş zamanlı (son doz)	2 (4,2)
COVID-19 aşısı olma sonrası (son doz)	46 (95,8)**
* Ortanca gün (en düşük- en yüksek değer) = 293 (53-680)	
** Ortanca gün (en düşük- en yüksek değer) = 169,5 (16-406)	

4.4- SAT Tanı Sonrası Laboratuvar ve Kontrol Görüntüleme

4.4.1 SAT Tanı Sonrası Laboratuvar ve Kontrol Görüntüleme

SAT tedavisi sonrası bazı hastalar kısa sürede ötiroidi olurken, bazı hastalar ise kalıcı hipotiroidi olmuştur. SAT tedavi sonrası ortalama 3-6 aylık dönemde hastaların klinik durumları ve laboratuvar değerlerine tekrardan bakıldı. SAT sonrası ilk 3 ayda 45 hastada hipotiroidi saptanırken, 6. ayda 14 hastada hipotiroidi saptanmıştır. Tanı anında Tg 32 hastadan 19 (%59.4)'u yüksek saptanırken, tanı sonrası 48 hastada bakıldı sadece bir hastada (%2.1) yüksek saptanmış. Tanı anında 99 hastada CRP yüksekliği varken, tanı sonrası sadece 15 hastada CRP yüksekliği saptanmıştır. Hastaların tanı sonrası laboratuvar değerleri Tablo 14'te özetlenmiştir (Tablo-14).

SAT tanı sonrası 6. aylardaki takiplerde, 63 hastanın kontrol ultrasonları değerlendirildi. Bu ultrasonografilerde; tiroid bez boyutlarındaki değişiklik, SAT tanısı sırasında saptanan nodüllerin progresyonu ve yeni nodül gelişimi açısından değerlendirildi. Bu hastaların kontrol ultrasonografilerinde, 31 hastada nodül saptanırken 5 hastada yeni nodül geliştiğini gösterildi. Bu nodüllerin radyolojik olarak Ti-RADS sınıflanması yapıldı. Buna göre; 1 hastada Ti-Rads 5, 12 hasta Ti-Rads 4 olarak değerlendirildi. 11 hastada malignite şüpheli nodül olması nedeniyle, ultrason

eşliği ile ince iğne aspirasyon tiroid biyopsisi için yönlendirildi. Hastaların kontrol ultrasonlarında da; sağ, sol ve total tiroid volümleri hesaplandı. SAT sonrası detaylı tiroid ultrason bulguları tablo 15’te özetlenmiştir (Tablo-15).

Tablo-14: SAT Tedavisi Sonrası Laboratuvar Değerleri

			n (%)
Kontrol laboratuvar parametresi	n		
TSH	125	Hipotiroidi	48 (38,4)
		Ötiroid	73 (58,4)
		Hipertiroidi	4 (3,2)
ST4	125	Düşük	47 (37,6)
		Normal	75 (60,0)
		Yüksek	3 (2,4)
ST3	120	Düşük	10 (8,3)
		Normal	104 (86,7)
		Yüksek	6 (5,0)
WBC	117	Düşük	3 (2,6)
		Normal	103 (88,0)
		Yüksek	11 (9,4)
PNL	118	Düşük	0 (0,0)
		Normal	104 (88,1)
		Yüksek	14 (11,9)
CRP (>5 mg/L)			15 (13,8)
Sedimentasyon (>30 mm/h)			10 (9,8)

Tablo-15: SAT Sonrası Kontrol Ultrason Bulguları

		n (%)
Kontrol ultrason bulguları		63(100)
Tiroid nodülü		31 (49,2)
Nodül sayısı	Tek nodül saptanan hasta sayısı	16 (51,6)
	Multiple nodül saptanan hasta sayısı	15 (48,4)
Nodül yerleşimi	Sağ lobda nodül saptanan hasta sayısı	14 (45,2)
	Sol lobda nodül saptanan hasta sayısı	11 (35,5)
	Bilateral nodül saptanan hasta sayısı	6 (19,3)
Pseudonodül saptanan hasta sayısı		44 (71,0)
Yeni nodül saptanan hasta sayısı	Var	5 (9,0)
	Yok	51 (91,0)
Biyopsi yapılma durumu	Evet	11 (17,5)
	Hayır	52 (82,5)
ACR-TIRADS	TR1	6 (19,4)
	TR2	7 (22,6)
	TR3	5 (16,1)
	TR4	12 (38,7)
	TR5	1 (3,2)
En büyük nodülün maksimum çapı (cm)		0,80 (0,35-2,60)
Sağ lob volümü		3,86 (0,45-14,50)
Sol lob volümü		2,55 (0,36-13,12)
Toplam volüm (Sağ + Sol)		6,76 (1,08-24,58)
*Ortanca (en düşük – en yüksek değer)		

4.4.2 SAT Tanı Öncesi ve Anındaki Bulguların, SAT Sonrası Bulgular ile Karşılaştırılması

Hastaların SAT tanı anında ölçülen TSH, sT4, sT3, total lökosit, nötrofil, CRP ve sedimentasyon değerleri karşılaştırıldı. Bu değerlerin SAT sonrası anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p < 0.001$) (Tablo-16).

Tablo-16: Tanı Sırasında ve Sonrasındaki Takiplerde Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tanı sırasında	Tanı sonrası, takiplerde	p Değeri
TSH	$0,03 \pm 0,06$	$9,86 \pm 26,61$	$<0,001$
ST4	$3,18 \pm 3,61$	$0,90 \pm 0,30$	$<0,001$
ST3	$6,35 \pm 3,98$	$3,11 \pm 0,76$	$<0,001$
WBC	$8928,73 \pm 3361,67$	$7134,52 \pm 2230,86$	$<0,001$
PNL	$6066,50 \pm 3045,19$	$4162,03 \pm 1558,70$	$<0,001$
CRP	$61,21 \pm 58,32$	$3,90 \pm 5,18$	$<0,001$
Sedimentasyon	$62,57 \pm 29,14$	$16,63 \pm 10,90$	$<0,001$
Ortalama $\pm$ standart sapma Wilcoxon testi kullanılmıştır.			

Hastaların tanı sırasında ve sonrasındaki takiplerde çekilen ultrason görüntüleri karşılaştırıldı. Bu bölümde aynı hastanın; hem tanı anında hem de tanı sonrasında ultrasonu olan toplam 56 hasta değerlendirilmiştir. Tanı sırasında 31 hastada nodül saptanırken, tanı sonrasında aynı hastaların ultrasonları karşılaştırıldığında 21 hastada nodülün devam ettiği, 10 hastada ise nodülün kaybolduğu gösterilmiştir. Bunun tam tersi tanı sırasında 25 hastada nodül saptanmazken, tanı sonrasında aynı hastaların ultrasonlarında 20 hastada yeni nodül saptanmazken, 5 hastada yeni nodül saptanmıştır. SAT tanı sırasında ve sonrasında çekilen ultrasonda nodül varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,302$) (Tablo-17). Nodül sayısına göre tanı sırasında ve sonrasında yapılan istatistiksel karşılaştırma anlamlı bulunmamıştır. Tanı sırasında 9 hastada tek nodül, 12 hastada birden fazla nodül saptanırken; tanı

sonrası takiplerde ise 10 hastada tek, 11 hastada birden fazla nodül saptanmıştır (p=0,999) (Tablo-18).

Hastaların SAT sonrası yapılan takiplerde nodüllerin maksimum çapında belirgin azalma olduğu saptanmıştır (p=0,033). Tanı sırasında nodüllerin en büyük çapı $1,39 \pm 1,22$ cm iken, tanı sonrası bu değer $0,93 \pm 0,61$ cm olduğu saptandı (p=0,033) (Tablo-19)

SAT sonrası takiplerde tiroid lob volümleri ve total tiroid volümleri, SAT tanı sırasında ölçülen tiroid volümlerinden anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p<0,001). SAT sırasında tiroid volümlerinde sağ lob $9,78 \pm 7,87$, sol lob $7,55 \pm 5,62$ ve total tiroid volümü $17,20 \pm 12,51$ iken; SAT sonrası takiplerde sağ lob $4,22 \pm 2,84$, sol lob $3,47 \pm 2,68$ ve total tiroid volümleri $7,69 \pm 5,15$ şekilde azalmış olduğu görüldü (Tablo-19).

Tablo-17: Tanı Sırası ve Sonrası Takiplerde Nodül Varlığı Karşılaştırması (n=56)

		Tanı sonrası nodül		Toplam	p Değeri
		Var	Yok		
Tanı sırasında nodül	Var, n (%)	21 (37,5)	10 (17,9)	31 (55,4)	0,302
	Yok, n (%)	5 (8,9)	20 (35,7)	25 (44,6)	
Toplam		26 (46,4)	30 (53,6)	56 (100,0)	
McNemar testi kullanılmıştır					

Tablo -18: Tanı Sırası ve Sonrası Takiplerde Nodül Sayısı Karşılaştırması (n=21)

		Tanı sonrası nodül sayısı		Toplam	P Değeri
		Tek	Multiple		
<u>Tanı sırasında</u> nodül sayısı	Tek, n (%)	5 (23,8)	4 (19,0)	9 (42,9)	0,999
	Multiple, n (%)	5 (23,8)	7 (33,3)	12 (57,1)	
Toplam		10 (47,6)	11 (52,4)	21 (100,0)	
McNemar testi kullanılmıştır					

Tablo-19: SAT Tanı Sırası ve Sonrası Takiplerde Yapılan Ultrasonlarda Tiroid Nodül Maksimum Boyutu ve Tiroid Volümlerin Karşılaştırılması

	Tanı sırasında, n (%)	Tanı sonrası, n (%)	P Değeri
En büyük nodülün maksimum çapı (cm)	1,39 ± 1,22	0,93 ± 0,61	0,033
Tiroid sağ lob volümü	9,78 ± 7,87	4,22 ± 2,84	<0,001
Tiroid sol lob volümü	7,55 ± 5,62	3,47 ± 2,68	<0,001
Tiroid toplam volümü	17,20 ± 12,51	7,69 ± 5,15	<0,001
Wilcoxon testi kullanılmıştır.			

Hastaların kayıtlarında 67 hastanın tiroid fonksiyon değerlerine ulaşıldı. Buna göre; SAT tanısı almadan önce bir hasta hipotiroid, 3 hasta hipertroid, geri kalanlar ise ötiroiddi. SAT tanısı sırasında çalışmaya alınan bütün hastalar hipertroidi tablosundaydı. SAT tanı sonrası takiplerde ise hastalar aynı şekilde hipotiroid, hipertroid ve ötiroidi. Hastaların SAT öncesi ve tanı sonrası 3. ve 6. aylarında klinik durumları istatistiksel karşılatırıldı.

Birinci grupta; tiroid bezin SAT öncesi ve sonrası 3. aydaki kontrollerde klinik durumları karşılaştırıldı. SAT öncesi 1 hasta hipotiroid iken, SAT sonrası 3. ayda 29 hasta hipotiroid olmuştur. SAT öncesi 3 hasta hipertiroid iken, SAT sonrası 3. ayda 4 hasta hipertiroid olmuştur. SAT öncesi 63 hasta ötiroid iken, SAT sonrası 3. ayda 34 hasta da ötiroid bulunmuştur ($p>0,001$) (Tablo-20).

Birinci gruba bakıldığında SAT tanı öncesi aynı hastaların değerlendirildiğinde 3. ay sonrası takiplerinde; tanı öncesi hipotiroid olan 1 hasta tanı sonrası ötiroid olmuştur. Tanı öncesi hipertiroidi olan 3 hastadan 2'si ötiroid ve 1 hasta ise hipotiroid olmuştur. Tanı öncesi ötiroid olan 63 hasta ise; tanı sonrası 28'i hipotiroid, 4'ü hipertiroid ve 31 hasta ötiroid olarak olmuştur.

İkinci grupta; hastaların SAT tanı öncesi ve SAT tanısı 6. aydaki kontrollerde klinik durumları karşılaştırıldı. SAT tanısı 6. ay sonrası bulgularda anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,102$) (Tablo-21).

Üçüncü grupta ise; SAT tanı sonrası 3. ve 6. aylarda hastaların klinik durumları karşılaştırıldı. SAT tanı sonrası 3. ayda 45 hasta hipotiroidken, 6. ayda 14'ü hipotiroid ve 31'i ötiroid olmuştur. SAT tanı sonrası 3. ayda 4 hasta hipertiroidken, 6. ayda 4 hastadan 3'ü ötiroid ve 1 hasta hipertiroid kalmıştır. SAT tanı sonrası 3. ayda 75 hasta ötiroid saptanırken, 6. ayda ise 109 hasta ötiroid saptanmıştır. Tanı sonrası 3. ay SAT'a bağlı tiroid bezinde değişiklikler devam ederken, 6. ayda belirgin azaldığı görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo-22).

Tablo-20: SAT Tanı Öncesi ve SAT Sonrası 3. Ayda Klinik Durumların Karşılaştırılması

		Tanı sonrası 3. ay			Toplam	p Değeri
		Hipotiroidi	Ötiroid	Hipertiroidi		
<u>Tanı öncesi</u>	Hipotiroid	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)	<0,001
	Ötiroid	28 (41,8)	31 (46,3)	4 (6,0)	63 (94,0)	
	Hipertiroid	1 (1,5)	2 (3,0)	0 (0,0)	3 (4,5)	
Toplam		29 (43,3)	34 (50,7)	4 (6,0)	67 (100,0)	
McNemar testi kullanılmıştır.						

Tablo-21: SAT Tanı Öncesi ve SAT Sonrası 6. ayda Klinik Durumların Karşılaştırılması

		Tanı sonrası 6. ay			Toplam	P Değeri
		Hipotiro idi	Ötiroid	Hipertiroidi		
<u>Tanı öncesi</u>	Hipotiroid	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)	0,102
	Ötiroid	11 (16,4)	51 (76,1)	1 (1,5)	63 (94,0)	
	Hipertiroid	(0,0)	3 (4,5)	0 (0,0)	3 (4,5)	
Toplam		11 (16,4)	55 (82,1)	1 (1,5)	67 (100,0)	
McNemar testi kullanılmıştır.						

Tablo-22: SAT Tanı Sonrası 3. ve 6. Aylarda Klinik Durumların Karşılaştırılması

		Tanı sonrası 6 ay			Toplam	p Değeri
		Hipotiroidi	Ötiroid	Hipertiroidi		
Tanı sonrası 3 ay	Hipotiroid	14 (11,3)	31 (25,0)	0 (0,0)	45 (36,3)	<0,001
	Ötiroid	0 (0,0)	75 (60,5)	0 (0,0)	75 (60,5)	
	Hipertiroid	0 (0,0)	3 (2,4)	1 (0,8)	4 (3,2)	
Toplam		14 (11,3)	109 (87,9)	1 (0,8)	124 (100,0)	
McNemar testi kullanılmıştır.						

4.5 Covid-19 Enfeksiyon Öncesi ve Sonrası SAT Sıklığı Belirlenmesi

Çalışmanın asıl amacı Covid-19 öncesi ve sonrası SAT sıklığındaki değişikliğin saptanması olmuştur. Bu amaçla da iki grup alınmıştır. Birinci grup olarak, Covid-19 enfeksiyon öncesi (Şubat 2018-Şubat 2020) SAT geçirenler ve ikinci grup olarak da, Türkiye’de Covid-19 enfeksiyon başlangıcı olarak kabul edilen, Mart 2020’den sonra SAT geçirenler olmak üzere alınmıştır.

SAT geçiren gruplar ise aralığında iki şekilde karşılaştırıldı.

Birinci olarak; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi erişkin polikliniklerinde SAT tanısı alanlar; gene aynı tarihlerde başvuran tüm hasta popülasyonu içinde karşılaştırıldı.

İkincil olarak da; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi erişkin polikliniklerinde SAT tanısı alanlar; gene aynı tarihlerde başvuran bütün tiroidit tanılı hastalar içinde karşılaştırıldı.

Buna göre; tüm hastalar göz önüne alındığında, SAT Covid-19 enfeksiyonu sonrası 2,38 ($P<0,001$) kat artarken, aynı dönemde tiroidit vakaları da 4,26 ($P<0,001$) kat artmıştır. İkincil olarak SAT tanısı alanlar tüm tiroiditler içinde değerlendirildiğinde; Covid-19 enfeksiyon sonrası, Covid-19 enfeksiyon öncesine göre SAT vakalarında 1,84 kat azalma görülmüştür (Tablo-23).

Ek olarak Covid-19 enfeksiyon öncesi (Şubat 2018-Şubat 2020) ve Covid-19 enfeksiyon sonrası (Mart 2020-Mart2022) cinsiyete göre bakıldığında toplam erkek oranı 1,16/100.000, kadın oranı ise 3,44/100.000 olarak bulundu ($P<0,001$). Şubat 2018-Şubat 2020 erke oranı 0,75/100.000 iken, kadın oranı ise 2,13/100.000 saptanmış ($P<0,001$). Mart 2020-Mart 2022 bakıldığında ise erkek oranı 1,86/100.000 ve kadın oranı 4,99/100.000 olarak bulunmuştur ($P<0,001$) (Tablo-24).

Tablo-23: Covid-19 Enfeksiyonu Öncesi ve Sonrası Genel Popülasyona Göre ve Tiroiditlere Göre SAT Sıklığı

	Pandemi öncesi (Şubat 2018 – Şubat 2020)	Pandemi sonrası (Mart 2020 – Mart 2022)
Hastane başvurularında <u>genel tiroidit</u> sıklığı	23,64/100.000	100,75/100.000
Hastane başvurularında <u>subakut tiroidit</u> sıklığı	1,44/100.000	3,43/100.000
Hastane başvurularında <u>genel tiroiditler içerisinde subakut tiroidit</u> sıklığı	6,50/100	3,52/100

Tablo-24: Covid-19 Enfeksiyonu Öncesi ve Sonrası Genel Popülasyonda Cinsiyete Göre SAT Sıklığı

	Erkek	Kadın	p Değeri
Toplam	1,16/100.000	3,44/100.000	<0,001
Pandemi öncesi (Şubat 2018 – Şubat 2020)	0,75/100.000	2,13/100.000	<0,001
Pandemi sonrası (Mart 2020 – Mart 2022)	1,86/100.000	4,99/100.000	<0,001

4.6 Covid-19 Enfeksiyon Öncesi ve Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası SAT Tanısı Alan Grupların Klinik, Laboratuvar ve Görüntülemelerin Karşılaştırılması

Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyon öncesi 46 hasta SAT tanısı alırken, Covid-19 enfeksiyon sonrası 92 hasta SAT tanısı almıştır. Bütün hastalarda boyun ağrısı izlenmiştir. Ancak diğer semptomlar da gruplar arasında farklılık göstermemiştir ($p=0,705$; $p=0,459$).

Laboratuvarlarda sT4 Covid-19 sonrası tanı alanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,021$). Anti-Tg pozitif saptanan hastaların hepsi Covid-19 enfeksiyonundan sonra SAT tanısı alan hastalardan olmuştur ($p=0,044$). Tg yüksekliği Covid-19 öncesi SAT tanısı alan 6 hasta ve Covid-19 enfeksiyonu sonrası SAT tanısı alan 13 hasta da yüksek saptanmıştır ($p=0,036$). Diğer parametrelerde Covid-19 öncesi ve sonrasında SAT tanısı alan gruplarda belirgin bir fark saptanmamıştır (Tablo-25).

Covid-19 öncesi ve sonrası SAT tanısı alanlarda tanı sonrasında laboratuvar değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-26). Benzer şekilde SAT tanı öncesi ve tanı sonrası 3. ve 6. aylarda değerlendirmede anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo-27).

Tablo-25: Covid-19 Öncesi ve Sonrası SAT Tanısı Alan Hastaların, Tanı Sırasında Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Pandemi öncesi tanı alanlar (n=46)	Pandemi sonrası tanı alanlar (n=92)	p Değeri
	n (%), Ortalama $\pm$ SS	n (%), Ortalama $\pm$ SS	
Yüksek ateş	15 (32,6)	33 (35,9)	0,705 ^a
Tremor	26 (56,5)	58 (63,0)	0,459 ^a
TSH	0,0249 $\pm$ 0,0338	0,0377 $\pm$ 0,0672	0,911 ^b
ST4	2,35 $\pm$ 1,09	3,60 $\pm$ 4,30	0,021 ^b
ST3	5,73 $\pm$ 2,04	6,66 $\pm$ 4,64	0,311 ^b
WBC	8305,68 $\pm$ 2551,24	9213,33 $\pm$ 3651,98	0,211 ^b
PNL	5608,11 $\pm$ 2164,85	6278,50 $\pm$ 3367,01	0,498 ^b
Anemi	14 (36,8)	37 (45,7)	0,364 ^a
CRP (>5 mg/L)	34 (97,1)	65 (89,0)	0,266 ^c
Sedimentasyon (>30 mm/h)	31 (86,1)	60 (83,3)	0,709 ^a
Anti-TPO (>34)	2 (4,3)	2 (2,2)	0,607 ^c
TRAB1 (>1.75)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,792 ^c
AntiTG (>115)	0 (0,0)	8 (8,7)	0,044 ^c
Tiroglobulin (>77)	6 (40,0)	13 (76,5)	0,036 ^a
Tiroid sintigrafisi (süprese)	22 (88,0)	31 (93,9)	0,643 ^c
^a Ki-kare testi kullanılmıştır. ^b Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ^c Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.			

Tablo-26: Covid-19 Öncesi ve Sonrası Gruplarda, Tanı Sırası ve Sonrasındaki Laboratuvar Farklılık değerlerinin Karşılaştırılması

	Pandemi öncesi tanı alanlar (n=46)	Pandemi sonrası tanı alanlar (n=92)	p Değeri*
TSH	9,91 ± 29,86	9,99 ± 25,28	0,614
ST4	-1,49 ± 1,09	-2,76 ± 4,50	0,135
ST3	-2,59 ± 2,08	-3,52 ± 4,52	0,315
WBC	-2102,09 ± 2634,07	-1952,29 ± 3829,19	0,603
PNL	-1864,41 ± 2068,16	-2172,82 ± 3370,56	0,932
Hemoglobin	0,72 ± 1,02	0,75 ± 1,10	0,739
CRP	-65,49 ± 48,03	-58,39 ± 65,93	0,155
Sedimentasyon	-51,38 ± 35,50	-44,17 ± 26,62	0,469
Tiroglobulin	-448,99 ± 776,34	-598,69 ± 1034,53	0,297
Ortalama ± standart sapma değerleri sunulmuştur.			
*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.			

Tablo-27: Covid-19 Öncesi ve Sonrası Gruplarda, SAT Tanı Öncesi ve SAT Tanı Sonrası Klinik Durumlarının Karşılaştırılması

		Pandemi öncesi tanı alanlar (n=46)	Pandemi sonrası tanı alanlar (n=92)	P Değeri*
Tanı öncesi, n (%)	Hipertiroidi	1 (4,2)	2 (4,3)	0,530
	Ötiroid	23 (95,8)	44 (93,6)	
	Hipotiroidi	0 (0,0)	1 (2,1)	
Tanı sonrası 3. ay, n (%)	Hipotiroidi	16 (36,4)	30 (36,6)	0,424
	Ötiroid	25 (56,8)	50 (61,0)	
	Hipertiroidi	3 (6,8)	2 (2,4)	
Tanı sonrası 6. ay, n (%)	Hipotiroidi	4 (9,3)	10 (12,3)	0,999
	Ötiroid	38 (88,4)	71 (87,7)	
	Hipertiroidi	1 (2,3)	0 (0,0)	
*Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.				

5-TARTIŞMA

Çalışmanın amacı; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda; Covid-19 enfeksiyon öncesi, Şubat 2018-Şubat 2020 arası ve Covid-19 enfeksiyon sonrası, Mart 2020-Mart 2022 arası SAT sıklığı ve seyrini belirlemektir.

SAT genel olarak viral üst solunum yolu enfeksiyon sonrası, 2-8 hafta içinde ortaya çıkan, tiroid bezinin destrüksiyonuna bağlı bir inflamatuvar hastalıktır. SAT bening bir durum olup, genel olarak kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastalığın 3 fazı bulunmaktadır. Tirotoksikoz (hipertiroid) fazı inflamasyona bağlı olup; ateş, boyun ağrısı, boyunda şişlik ve hassasiyet, çarpıntı, halsizlik, titreme, bağırsak hareketlerinde artış gibi semptom ve bulgular ile karakterizedir. İkinci faz hipotiroid dönem olup, hipotiroidi semptom ve bulgular ile karakterizedir. Son olarak ötiroid faz bunları izler².

Bu çalışmada da; SAT sıklığına, Şubat 2018-Mart 2022 dönemleri arasında bakılmıştır. SAT sıklığına, bu süreyi iki döneme (Şubat 2018-Şubat 2020 ve Mart 2020-Mart 2022) ayırarak bakılmıştır. Covid-19 enfeksiyon öncesi dönemde (Şubat 2018-Şubat 2020) SAT sıklığı 1,44/100.000'ken, Covid-19 enfeksiyon sonrası (Mart 2020-Mart 2022) 3,43/100000'e çıktığı görülmüştür. Covid-19 enfeksiyon sonrası dönemde görülen SAT sıklığı, Covid 19 enfeksiyon sonrası görülen sıklıktan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($P<0,001$).

Literatürde 2003 yılında yayınlanan epidemiyolojik bir çalışmada 1960-1997 yılları arasında, Olmstead County Minnesota Amerika'da, SAT insidansı 4.9/100.000/yıl olarak saptanmıştır. Bu oran kadınlarda daha fazla saptanmış olup, kadınlar için insidans 100.000 kişide 19.1, erkekler için ise 4,4 olarak bulunmuştur. Genç hasta popülasyonunda da insidans daha fazla saptanmış olup yaş artıkça insidans azalmıştır^{2,35,36}. Başka bir çalışmada da, SAT tanılı 64 hastanın 41 (%64)'i kadın ve ortalama yaşı $45,5\pm 11,3$ olarak saptanmıştır⁴. SAT genç ve orta yaş kadınlarda daha sık görülür¹⁸⁵.

Bu çalışmada da; SAT tanısı alan 138 hastadan 101 (%73,2)'i kadın ($P<0,001$) ve ortalama yaş grubu 42.5 (23-81) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda cinsiyet göre

bakıldığında SAT tanısı alan genel popülasyona göre 3,44/100.000 kadın, 1,16/100.000 erkek sıklığı bulunmuş. İki döneme bakıldığında ise; Şubat 2018-Şubat 2020 2,13/100.000 kadın, 0,75/100.000 erkek, Mart 2020-Mart 2022 dönemi de 4,99/100.000 kadın ve 1,86/100.000 erkek olarak bulundu. İstatistiksel olarak bakıldığında da; SAT sıklığı kadınlarda erkeklere göre anlamlı ($P<0,001$) olarak daha fazla bulundu.

Çalışmamızda en sık görülen semptom boyun ağrısı (%100; %91,3'ünde bilateral ve %73,2'inde orta şiddetli) ve halsizliktir (%99,3). Hastaların hastaneye geç başvurusu nedeniyle, yarısından azında (%34,8) başvuru sırasında ateş şikâyeti mevcuttu. Ek olarak çarpıntı (%60,9), tremor (%42,8) ve yutma güçlüğü (%36,2) semptomları da saptandı. Literatürde de SAT tanısı alan hastaların %77'sinde ağrılı büyük tiroid bezi, %54'ünde ateş, %47'sinde tirotoksikozla bağlı semptomlar ve %36'sında boyun ağrısı geliştiği gösterilmiştir⁵⁸.

Literatürde SAT tanılı hastalarda tirotoksikoz döneminde düşük TSH, yüksek $sT4 \pm sT3$ ve Tg, ile orta düzeyde lökositoz saptanabilmektedir². Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde laboratuvar olarak tirotoksikoz döneminde düşük TSH, artmış $sT4$, $sT3$ ve ek olarak sedimentasyon hızı ve CRP artmış olarak bulunmuştur. Hastaların %59,3'ünde Tg ve %28'inde lökosit yüksek saptanmıştır. Hastaların tanı sonrasında, çoğu ilk 3 ayda ötiroid olmuştur. Laboratuvar değerlerinde CRP ve sedimentasyonun yüksekliği sadece birkaç hastada devam etmiştir. Bu yükselmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,001$).

SAT'ta; hastaların tiroid folikül epitel hücrelerinin hasarlanması nedeniyle, tiroid hücrelerinde biriken Tg ve tiroid hormonlarının kana salınması; hipertiroidi ve kanda Tg artışına neden olur. SAT'ta; Tg artışı bifazik olur. Erken dönemde tiroid hasarına bağlı, geç dönemde ise TSH artışı ile yeniden sentezlenen Tg'nin kana salınması ile görülmektedir¹⁸⁶. Çalışmamızda SAT tanı sırasında %59,3 hastada Tg yüksek saptanırken, tanı sonrası Tg düzeyi bakılan 48 hastanın 47 (97,9)'sinde normal saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda IL-6'nın, SAT'ın inflamatuvar sürecinde rol oynadığı düşünülmüş ve serum serbest tiroid hormonlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur⁵. Çalışmamızda SAT tanısı alan hastalarda IL-6 bakılmamıştır.

SAT'ta tiroid bezinin büyüklüğü 2 katına çıkabilir. SAT'ta erken dönemde yapılan doppler ultrasonlarında ise belirgin azalmış vaskülarite görülürken, Graves'te vaskülarite artışı saptanmaktadır⁶⁴. SAT'ta ultrasonografide tiroid bezinde difüz heterojenite, hipoekoik pseudonodüler yapı ve hiperplazi saptanır. SAT benign ve kendini sınırlayan bir patoloji olduğu için uzun dönem takiplerde tiroid bezi boyutlarının normal ya da azalmış olduğu ve farklı derecelerde fibrozis saptanırken, vaskülerite normal saptanmaktadır^{58,62-67}.

Çalışmamızda hastalara yapılan tiroid ultrasonografi verilerinde SAT ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Tiroid bezinde; SAT'a özgü; hipoekoik heterojenite, psödonodül ve yamasal tarzda görüntü saptanmıştır. Çalışmada SAT tanısı sırasında 120 hastaya tiroid ultrasonografi yapılmıştır. 120 hastadan 103 (%83,4)'ünde psödonodül, yamasal görünüm ve tiroid bezinde heterojenite saptanırken, 58 (%48,7)'inde tiroid nodülü saptanmıştır. Nodül saptanan 58 hastadan, 20 (%34,5)'inde tek nodül, 38 (65,5)'inde ise birden fazla nodül saptanmıştır.

SAT tanısı alan hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi tiroid nodül saptanabilir. Bu nodüller bazen multinodüler guatr veya tiroid malignite ile karışabilmektedir⁵⁸. SAT'ta tiroid ultrasonografide tiroid bezi heterojen olup, hipoekoik lezyonlar saptanabilir. Bazen de fokal tiroidit görülebilir. Tiroid malignitelerinde ise genelde kenarı düzensiz hipoekoik nodül saptanır. 2011 yılında Ping Xie ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 20 SAT hastanın 29 nodülü, 23 tiroid kanser hastasının 27 nodülü değerlendirilmiştir. SAT'ta nodüllerin elastografi skorları III ve IV olarak saptanırken, tiroid kanser hastalarında da skorlar III ve IV olarak saptanmıştır. Bundan dolayı SAT'ta saptanan nodüller ile tiroid kanser ayırıcı tanısında ultrason elastografi yeterli olmadığını görülmüştür⁷⁸.

SAT tanısı alan hastaların tanı sırasında enflamasyona bağlı tiroid bezin volümü artmış, SAT tedavi sonrası takiplerde de tiroid volümünün progresif olarak azaldığı görülmüştür ve bu durum SAT sırasında tiroid bezinde oluşan hasara bağlanmıştır¹⁸⁷.

Takiplerde bu küçülmenin, bezin hasara bağlı olarak gelişen hiperplastik ve yer yer fibrozise bağlı olduğu düşünülmektedir^{63,78}.

SAT 'ta görülen hipoekojenite nedeniyle nodüllerde malignite tayini ultrasonografi ile güçtür. Ancak tiroid nodüllerinde mikrokalsifikasyon ve santral vaskülarite olması malignite riskini artırmaktadır. Bu yüzden yüksek şüpheli olan vakalarda daha önce belirtildiği gibi ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması gerekmektedir⁶⁴.

SAT tanı sonrası toplam 63 hastaya kontrol ultrason yapıldı. Yapılan kontrol ultrasonografilerde 44 (%71,0) hastada psödonodül görünümü ve heterojenitesi devam etmekteydi. Kontrol ultrasonografilerde ise; 31 (%49,2) hastada nodül saptanırken; bunların 5 (%16,1)'inde yeni yeni nodül olarak saptanmıştır. Nodülü olanların 16 (%51,6)'sında tek ve 15 (%48,4)'inde ise birden fazla olarak bulunmuştur. SAT kontrol ultrasonlarında 31 hastada saptanan nodüllerin Ti-Rads sınıflandırmasına göre; 1 (%3,2)'i Ti-Rads 5, 12 (%38,7)'si Ti-Rads 4 ve geri kalan 18 (%58,1)'i ise Ti-Rads 4'ün altı olarak saptanmıştır. Yüksek Ti-Rads'lı saptanan nodüllerin 11 (%17,5)'i ultrason eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmak üzere yönlendirilmiş olup, 2 (%3,2)'si nodülün 5 cm altında olduğu için yakın takip önerilmiştir.

Çalışmamızda SAT tanılı hastaların tiroid volümleri $En \times Boy \times Derinlik \times \pi/6$ formülü¹⁸³ ile hesaplanmıştır. SAT tanı sırasında tiroid volümleri artarken, SAT tanı sonrasında ise tiroid volümlerinde azaltma saptanmıştır. SAT sonrası kontrollerde tiroid bezi volümü anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Benzer şekilde SAT tanı sırasında saptanan en büyük nodülün maksimum çapı, SAT tanı sonrasında anlamlı olarak azalmıştır($p=0,033$).

Benzer şekilde 37 SAT tanılı bir grup hastanın tiroid ultrasonlarında tiroid volümleri SAT tanı sırasında ve sonrasında ölçülmüştür. SAT tanı sırasında tiroid volümleri kontrol grubuna göre artmış ve SAT tedavi sonrası takiplerde de progresif olarak azaldığı bulunmuştur. SAT sonrası hem hipotiroid hem de ötiroid hasta gruplarında tiroid volümünün azaldığı görülmüştür¹⁸⁸.

Çalışmamızda yapılan tiroid sintigrafisi incelemelerde SAT sırasında %91,4'inde tiroid bezi süprese olarak saptanmıştır. Bu bulguları literatüre bakıldığında genel olarak benzer olduğu görülmüştür⁵⁸. Birçok çalışmada belirtildiği gibi SAT tiroid bezinin

inflamasyonu sonucunda ortaya çıkan destrüksiyonu ve buna bağlı biriken tiroid hormonların dolaşıma salınması nedeniyle tiroid sintigrafisinde süprese ya da çok düşük iyodin alımı izlenmektedir⁵⁸.

Çalışmamızda SAT tanı öncesi hastaların tiroid klinik durumları da kayıtlardan elde edilmiştir. Tanı öncesi klinik durum, tanı sonrası ilk 3. ve 6. aylarda, takibi olan hastaların klinik durumlarıyla karşılaştırılmıştır. SAT tanı sonrası 3. ayında tiroid fonksiyon testlerinin çoğu normale dönmediği için, SAT'a bağlı tiroid bezin fonksiyonel durumu devam etmiştir.

SAT tanı öncesi 1(%1,5) hasta hipotirod, 3 (%4,5) hasta hipertiroid ve 63 (%94) hasta ötiroid iken, tanı sonrası 3. ayında aynı hastaların verilerine bakıldığında, 29 (43,3)'u hipotiroid, 4 (%6,0)'ü hipertiroid ve 34 (%50,7)'ü ötiroid olarak saptanmıştır. İstatisksel olarak bakıldığında SAT'a bağlı enflamasyon süreci devam ettiği için tanı öncesi ve tanı sonrası klinik verilerde anlamlı fark saptanmıştır ($P<0,001$). SAT tanı sonrası 6. ay karşılaştırıldığında, tanı öncesi ve 6. ay sonrası klinik durumda anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,102$). SAT tanı sonrası 6. ayında kontrolü olan hastaların verileri, tanı öncesi verileri ile karşılaştırıldığında ise; 11 (%16,4)'i hipotiroid, 1 (%1,5)'i hipertiroid ve 55 (%82,1)'i ötiroid saptanmıştır.

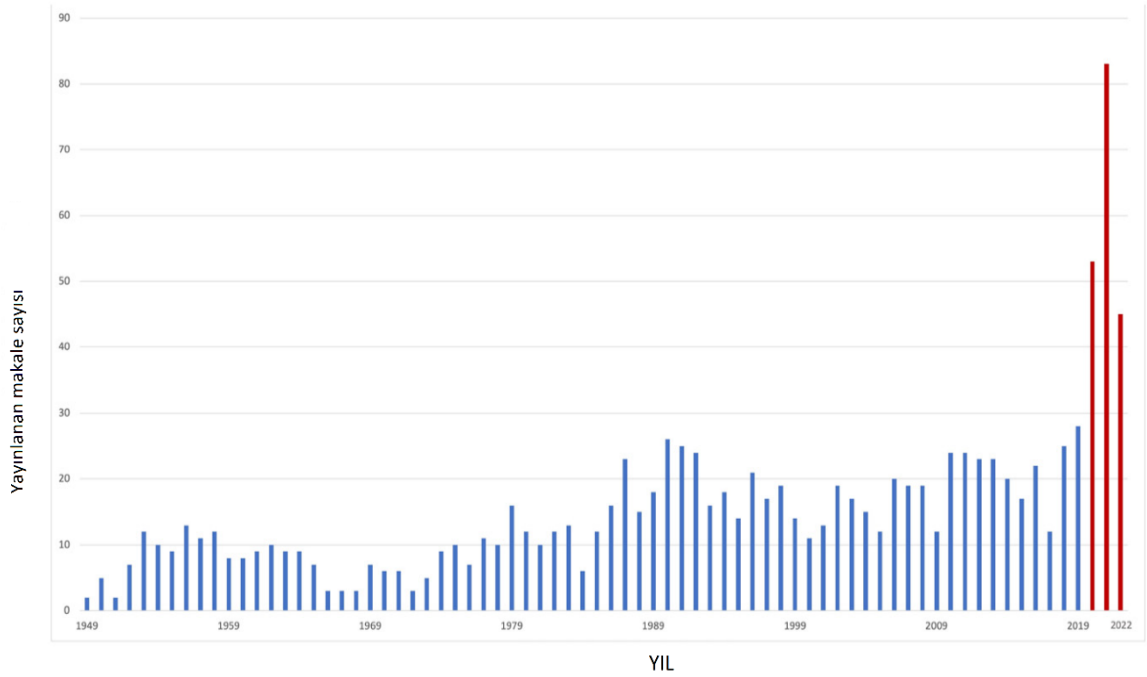
SAT tanı sonrası 3. ve 6. ay kontrol tiroid testleri yapılan aynı hastalar karşılaştırıldığında, tanı sonrası 3.ayında 45 (%36,3) hasta hipotiroidi, 4 (%3,2) hasta hipertiroid ve 75 (%60,5) hasta ötiroid saptanırken, tanı sonrası 6. ayında ise 14 (%11,3) hasta hipotiroid, 1 (%0,8) hasta hipertiroid ve 109 (%87,9) hasta ötiroid olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak tanı sonrası 3. ve 6. ay klinik verileri bakıldığında, 3. ayında SAT'a bağlı enflamasyonun devam ettiği, 6. ayda düzeldiği gösterilmiştir ($p<0,001$). SAT sonrası tiroid fonksiyon tayinini belirlemek için uzun süre takip edilmesi gerekmektedir.

Literatürde de, SAT tanı sonrası çoğu hasta birkaç ay içinde ötiroidiye dönerken % 5'inde kalıcı hipotiroidi saptanmıştır². Bir çalışmada SAT tanılı 61 hasta prospektif olarak 2 yıl takip edilmiş. Takibin birinci yılında %45,8 ve 2. yılın sonunda %32,8 oranında hipotiroidi saptanmıştır¹⁸⁷. Başka bir çalışmada da; SAT geçiren hastaların %10'u kalıcı hipotiroidi olup ve tiroid hormon replasmanına ihtiyaç duymuştur⁵⁸.

Çalışmamızda SAT tanısı iki grup hastadan oluşmaktadır. Covid-19 enfeksiyon öncesi 46 hasta tanı alırken, Covid-19 enfeksiyon sonrası toplam 92 hasta tanı almıştır ve önceki gruba göre iki kat artış olduğu görülmüştür. İtalya'dan 2021 yılında yapılan bir çalışmada, Covid-19 enfeksiyonunun en yoğun olduğu dönemde, Brescia bölgesinde, Covid-19 enfeksiyonuna bağlı SAT insidansında artış gösterilememiştir¹⁸⁹. Başka bir multi-analizde, Covid-19 enfeksiyonundan sonra sayısal olarak SAT ile ilgili yayınlarının arttığı gösterilmiştir. 2020 yılında 53, 2021 yılında 83 ve 2022'nin ilk aylarında 43 yayın yapılmış ve bunun sonucunda önceki yıllara göre belirgin artış saptanması nedeniyle, SAT hastalığının Covid-19 enfeksiyonu döneminden sonra belirgin olarak arttığı düşünülmüştür⁵ (Şekil 15).

Güney Kore'de 15447 kişilik veri havuzunda yapılmış çalışmada, 2017-2020 yılları arasında saptanan SAT insidansının, 2017-2019'a göre daha yüksek saptandığını göstermiştir ($P<0,001$). Aynı çalışmada diğer viral enfeksiyonlara bağlı gelişen SAT'ın azaldığı görülürken, Covid-19'a bağlı gelişen SAT'ın ise arttığı gösterilmiştir¹⁹⁰.

Covid-19 enfeksiyon pandemi öncesi ve sonrası SAT tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Hastaların iyileşme döneminde de, klinik ve laboratuvar değişiklikleri normal SAT hastalığının seyri gibi izlenmiş olup, belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Covid-19 pandemi sırasında SAT tanısı alan hastaların sT4 ($P=0,021$), Tg düzeyleri ($P=0,036$) ve anti-Tg pozitifliği ($P=0,044$), Covid-19 pandemi öncesinde tanı alanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.



Şekil 15: SAT ile ilgili yıllara göre yayınlanan makale sayısı⁵

Eylül 2021 ayında yayınlanan 19 çalışmanın alındığı bir derlemede (17 vaka sunumu, 2 vaka serisi), Covid-19 enfeksiyonundan sonra 27 hastaya SAT tanısı almıştır. SAT tanısı alan hastalarda %74,1’inde ateş, %85,2’inde genel semptomlar, %92,6’sında boyun ağrısı, %96’sında CRP ve sedimentasyon yüksekliği saptanmıştır. Yapılan ultrasonlarda SAT ile uyumlu tipik bulgular saptanmıştır. Bu hastalarda steroid en çok tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. SAT hastalarında klinik seyir normal olup, tedaviden sonra çoğu hasta ötiroid olmuştur¹⁹¹. Başka bir derlemede ise, Covid-19 enfeksiyonundan sonra SAT tanısı almış hastaların klinik semptomlarının klasik SAT’a göre daha belirsiz olduğu saptanmıştır⁶.

Birçok çalışmada SARS-CoV-2 sırasında SAT semptomlarında bir değişiklik olmadığı söylene de, bazı çalışmalarda semptomların daha hafif olduğu belirtilmiştir. Özellikle SAT Covid-19 enfeksiyonu ile birlikte tanı alırsa, semptomlar Covid-19 enfeksiyonu ile birlikte karışabilir⁴¹.

Ando ve arkadaşları 2022 yılında yayınladığı bir derlemede, Covid-19 enfeksiyonu sonrasında gelişen 38 SAT olgusu incelemiştir. SAT Covid-19 enfeksiyonundan günler hatta haftalar içinde gelişmiş olup, çoğunlukla orta yaş kadınlarda izlenmiştir. Covid-19 enfeksiyona bağlı SAT kliniğinin, tipik SAT vakalarından farklılık

göstermediği, Covid-19 enfeksiyon sonrası gelişen SAT'ın, diğer viral enfeksiyonlardan sonra gelişen SAT ile aynı patofizyolojiye sahip olduğu belirtmiştir¹⁸²

5.1- Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri

Çalışmada Covid-19 enfeksiyon sonrası SAT sıklığının artmış olduğu vurgulanmış ve bununla birlikte SAT klinik seyri de gösterilmiştir. SAT tanı öncesi, SAT tanı sonrası 3. ay ve 6. ay klinik seyirlerinin arasındaki farklılıkların olduğu da not edilmiştir. Covid-19 pandemi öncesi tanı alan hastalar ile pandemi sonrası tanı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmış; benzerlik ve farklılıklar belirlenmiştir.

5.2 Çalışmanın Kısıtlamaları

SAT tanısı alan hastaların bazılarının, laboratuvar ve görüntülemelerinin olmaması ya da hastane sisteminde kayıtlı olmaması nedeni ile tüm hastaların verileri kullanılamamıştır. SAT tanı sonrası da tüm hastalar telefon ile çağrılmasına rağmen gelmemeleri nedeni ile, kontrol ultrason bazı hastalarda yapılamamıştır. SAT'ın Covid-19 enfeksiyon sonrası total hastaneye başvuran hasta popülasyona göre iki kat artış olduğu gösterilmiştir. Fakat aynı dönemde Covid-19 aşısı da uygulandığı için, SAT'ın kesin olarak hangisine bağlı olduğu kanıtlanamamıştır. Hastaların takiplerinin düzenli olarak yapılamaması nedeniyle, bazı verilerin eksik kalması en önemli kısıtlamamızdır.

5.3 SONUÇ

Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyon öncesi 46 hastaya, Covid-19 enfeksiyon sonrası 92 hastaya SAT tanısı konulmuştur.

Hastanenin erişkin polikliniklerine başvuran hasta sayısı üzerinden Covid-19 sıklığına bakıldığında; Şubat 2018-Şubat 2020 (Covid-19 öncesi) dönemine göre, Mart 2020-Mart 2022 (Covid-19 sonrası) döneminde, SAT sıklığında 2,4 kat artış olduğu gösterilmiştir ($P<0,001$).

Hastaneye başvuranlar arasında SAT sıklığı arttığı gibi, aynı dönemde tiroidit vakalarında da 4,3 kat artış saptanmıştır ($P<0,001$). Aynı dönem diliminde, tiroidit hasta grubunda da, SAT sıklığına bakılmıştır. Tiroidit hasta grubunda ise, SAT sıklığı, Covid-19 enfeksiyon sonrası 1,84 kat azalmıştır ($P<0,001$). Aslında hastaneye başvuran tüm hastalar göz önüne alındığında SAT sıklığı 2,4 kat artmasına rağmen, tiroidit vakaları daha fazla oranda artmıştır. SAT vakaları ise aynı hızda artmadığından dolayı azalmış gibi görünmektedir.

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde SAT vakaları genç ve orta yaş kadınlarda daha sık görülmüştür ($P<0,001$). Çalışmamızda cinsiyet göre bakıldığında SAT tanısı alan genel popülasyona göre 3,44/100.000 kadın, 1,16/100.000 erkek sıklığı bulunmuş. İki döneme bakıldığında ise Şubat 2018-Şubat 2020 2,13/100.000 kadın, 0,75/100.000 erkek, Mart 2020-Mart 2022 dönemi de 4,99/100.000 kadın ve 1,86/100.000 erkek olarak bulundu. İstatistiksel olarak bakıldığında da; SAT sıklığı kadınlarda erkeklere göre anlamlı ($P<0,001$) olarak daha fazla bulundu. SAT tanısı konulan hastaların %73,2'si kadın ve ortalama yaşları ise 42,5 (23-81) olarak tespit edilmiştir.

SAT tanılı hastaların tümünde (%100) boyun ağrısı şikâyeti olup, %91,3'ünde boyun ağrısı bilateral ve %73,2'sinde orta şiddetli tariflenmiştir. İkinci sıklıkta halsizlik %99,3 oranında saptanmış olup; hastaların %60,9'unda çarpıntı, %42,8'inde tremor, %36,2'sinde yutma güçlüğü ve %34,8'inde ateş şikayetleri mevcuttu.

Hastaların SAT tanı öncesi ve tanı sonrası tiroid bezin fonksiyonu ve klinik durumu karşılaştırıldığında, SAT tanı öncesi ve tanı sonrası 3. ay tiroid bezinin inflamasyonuna

bağlı SAT bulgularının devam ettiği görülmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). SAT tanı öncesi ve tanı sonrası 6. ay bulguları karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P=0,102$). Bu da SAT enflamasyonunun 3. ayında devam ettiğini gösterilmiştir.

SAT tanı sonrası 3. ay ve 6. ay verileri karşılaştırıldığında ise; tanı sonrası 3. ayda devam eden tiroid enflamasyon bulgularının, 6. ayda düzeldiği gösterilmiştir ($P<0,001$).

Çalışmada SAT tanı sırasında tiroid enflamasyonuna bağlı tiroid bez volümleri ve nodüllerinin çapının arttığı gösterilmiştir. Tiroid volümünün SAT tanı anında arttığı, SAT tanı sonrasında yapılan kontrol ultrasonlarda ise azaldığı gösterilmiştir ($P<0,001$). Aynı şekilde SAT tanı sırasında tiroid bezin enflamasyonuna bağlı nodüllerinin çoğunun boyutlarında artma saptanmış ($1,39 \pm 1,22$ cm) ve tanı sonrasında aynı nodüller karşılaştırıldığında, SAT'ta en büyük nodülün maksimum çapının azaldığı ($0,93 \pm 0,61$ cm) da gösterilmiştir ($P=0,033$). SAT tanı sonrasında nodül çapı, boyutu, içeriğin ve Ti-Rads skorlamasına göre 11 (%17,5) hasta ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisine yönlendirilmiştir.

Covid-19 enfeksiyon öncesi ve sonrası SAT tanısı alan hastalarda, iki grup olarak karşılaştırılmıştır. Covid-19 enfeksiyon öncesi ve sonrası SAT tanısı alan her iki grupta; klinik semptom, laboratuvar sonuçlar ve tanı sonrası takiplerdeki klinik durum açısından karşılaştırılmış olup ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

SAT viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan, tiroid bezinin destrüksiyonuna bağlı enflamatuvar bir hastalıktır. Şimdiye kadar kesin bir virüse bağlı olduğu kanıtlanmamasına rağmen, birçok viral üst solunum yolu patojenleriyle ilişkilendirilmiştir. Covid-19 enfeksiyonu, Aralık 2019 ayında ortaya çıkması ile birlikte, literatürde pek çok vaka sunumu ve vaka seri tarzında SARS-Cov-2'e bağlı SAT yayınları bildirilmiştir. Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyon başladığından sonraki dönemde SAT vakalarının arttığı gösterilmiştir. Covid-19 enfeksiyona bağlı SAT'ın gerçek sıklığı ve seyrini belirlemek için, daha fazla sayıda kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, Aldhukair H, Alyahya MM. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:794943.
2. Tabassom A, Chippa V, Edens MA. De Quervain Thyroiditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

3. Martinez Quintero B, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2021;104(6):609-617.
4. Bahçecioğlu AB, Karahan ZC, Aydoğan Bİ, Kalkan İA, Azap A, Erdoğan MF. Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(4):865-874.
5. Lanzo N, Patera B, Fazzino GF, et al. The Old and the New in Subacute Thyroiditis: An Integrative Review. *Endocrines*. 2022;3(3):391-410. https://mdpi-res.com/d_attachment/endocrines/endocrines-03-00031/article_deploy/endocrines-03-00031.pdf?version=1656917607.
6. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022;52(4):522-529.
7. aşısı TıdS. Türkiye ilk doz Sinovac aşısı. 2021.
8. aşısı PB. Türkiye'de ilk Doz BioNTech Aşısı. 2021.
9. Bennet WM, Elamin A, Newell-Price JD. Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccination: Case report and Society for Endocrinology survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98(3):452-453.
10. Chiapponi C, Faust M, Schmidt M, et al. Subacute thyroiditis after SARS-Cov2 vaccination: A review of the cases being described and personal experience. *Endocr Regul*. 2022;56(3):227-231.
11. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

12. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys.* 1985;49(6):1097-1103.
13. Viduetsky A, Herrejon CL. Sonographic Evaluation of Thyroid Size: A Review of Important Measurement Parameters. *Journal of Diagnostic Medical Sonography.* 2019;35(3):206-210.
14. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, thyroid hormone. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2022.
15. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1097-1142.
16. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

17. Uptodate. Thyroid hormone synthesis and physiology. 2023:REGULATION OF THYROID HORMONE PRODUCTION FIGURE 5.
18. Institute of Medicine Panel on M. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2001.

19. ERSOY PDŞİ-PDCÖ. GEÇMİŞTEN GELEĞE ENDOKRİNOLOJİ. 2019;1. BASKI:105.
20. Dasgupta PK, Liu Y, Dyke JV. Iodine Nutrition: Iodine Content of Iodized Salt in the United States. *Environmental Science & Technology.* 2008;42(4):1315-1323.
21. Indrasena B. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World Journal of Biological Chemistry.* 2017;8:81.
22. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev.* 1984;5(2):151-184.
23. Wojcicka A, Bassett JHD, Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects.* 2013;1830(7):3979-3986.

24. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017;173:135-145.
25. Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP. Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(7):939-947.
26. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3):445-451.
27. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(1):50-53.
28. Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. *Annals of clinical biochemistry.* 2006;43(6):431-440.
29. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016;93(5):363-370.
30. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-1421.
31. Uptodate. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. 2023.
32. Fariduddin MM, Singh G. Thyroiditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

33. Mygind H. Thyroiditis Acuta Simplex. 1. *The Journal of Laryngology & Otology.* 1895;9(3):181-193.
34. Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, et al. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 2: Nodular Goiter, Hypothyroidism, and Subacute Thyroiditis. *J Nucl Med.* 2021;62(7):886-895.
35. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1853-1878.

36. 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.
37. Volpé R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27(9):1275-1284.
38. Michas G, Alevetsovitis G, Andrikou I, Tsimiklis S, Vryonis E. De Quervain thyroiditis in the course of H1N1 influenza infection. *Hippokratia.* 2014;18(1):86-87.
39. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7).
40. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1171-1172.
41. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1027-1039.
42. Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13.
43. Caironi V, Pitoia F, Trimboli P. Thyroid Inconveniences With Vaccination Against SARS-CoV-2: The Size of the Matter. A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:900964.
44. Ippolito S, Gallo D, Rossini A, et al. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2022;45(6):1189-1200.
45. Passah A, Arora S, Damle NA, Reddy KS, Khandelwal D, Aggarwal S. Occurrence of Subacute Thyroiditis following Influenza Vaccination. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):713-714.
46. Xie Q, Mu XY, Li SQ. [Subacute Thyroiditis Following HPV Vaccination: A Case Report]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021;52(6):1047-1048.

47. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(12):3653-3656.
48. Stasiak M, Lewiński A. Strong Correlation between HLA and Clinical Course of Subacute Thyroiditis-A Report of the Three Siblings. *Genes (Basel)*. 2020;11(11).
49. Stasiak M, Tymoniuk B, Adamczewski Z, Stasiak B, Lewiński A. Sonographic Pattern of Subacute Thyroiditis Is HLA-Dependent. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:3.
50. Stephanie L Lee M, PhD Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Director of Thyroid Health Center, Section of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Boston Medical Center; Fellow, Association of Clinical Endocrinology. SUBACUTE THYROIDITIS. *MEDSCAPE*. 2022.
51. Singer PA. Thyroiditis, Subacute. In: Martini L, ed. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. New York: Elsevier; 2004:515-520.
52. Greene JN. Subacute thyroiditis. *The American Journal of Medicine*. 1971;51(1):97-108.
53. Pascart T, Ducoulombier V, Roquette D, et al. Autoimmune thyroid disorders during anti-TNF alpha therapy: coincidence, paradoxical event or marker of immunogenicity? *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):369-370.
54. Nakagawa J, Fujikawa K, Akagi M, et al. Subacute thyroiditis in a patient with psoriatic arthritis switched from secukinumab to adalimumab: a case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021;5(1):36-39.
55. Kawashima J, Naoe H, Sasaki Y, Araki E. A rare case showing subacute thyroiditis-like symptoms with amyloid goiter after anti-tumor necrosis factor therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:140117.
56. Yasuji I. Subacute thyroiditis in a patient with juvenile idiopathic arthritis undergoing etanercept treatment: a case report and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2013;23(2):397-400.
57. Volpé R. The pathology of thyroiditis. *Hum Pathol*. 1978;9(4):429-438.

58. Hennessey JV. Subacute Thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.

59. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(4):663-686, vii.
60. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10).
61. Stasiak M, Michalak R, Lewinski A. Thyroid primary and metastatic malignant tumours of poor prognosis may mimic subacute thyroiditis - time to change the diagnostic criteria: case reports and a review of the literature. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):86.
62. Blum M. Ultrasonography of the Thyroid. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.

63. Brander A. Ultrasound appearances in de Quervain's subacute thyroiditis with long-term follow-up. *J Intern Med*. 1992;232(4):321-325.
64. Park SY, Kim EK, Kim MJ, et al. Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis. *Korean J Radiol*. 2006;7(4):229-234.
65. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, et al. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid*. 1999;9(12):1189-1193.
66. Zacharia TT, Perumpallichira JJ, Sindhwani V, Chavhan G. Gray-scale and color Doppler sonographic findings in a case of subacute granulomatous thyroiditis mimicking thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound*. 2002;30(7):442-444.
67. Blum M, Passalacqua AM, Sackler JP, Pudlowski R. Thyroid echography of subacute thyroiditis. *Radiology*. 1977;125(3):795-798.
68. Okosieme OE, Chan D, Price SA, Lazarus JH, Premawardhana LD. The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):122-127.

69. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med.* 1996;26(3):155-164.
70. Keston AS, Ball RP, Frantz VK, Palmer WW. Storage of Radioactive Iodine in a Metastasis from Thyroid Carcinoma. *Science.* 1942;95(2466):362-363.
71. Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dai G, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter of the thyroid gland. *Soc Gen Physiol Ser.* 1993;48:251-262.
72. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes.* 1993;1154(1):65-82.
73. Czepczyński R. Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid diseases. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012;15(2):113-119.
74. Yamamoto M, Saito S, Sakurada T, et al. Effect of prednisolone and salicylate on serum thyroglobulin level in patients with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27(3):339-344.
75. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones.* 2018;50(2):177-182.
76. Kon YC, DeGroot LJ. Painful Hashimoto's thyroiditis as an indication for thyroidectomy: clinical characteristics and outcome in seven patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2667-2672.
77. Rotondi M, Capelli V, Locantore P, Pontecorvi A, Chiovato L. Painful Hashimoto's thyroiditis: myth or reality? *J Endocrinol Invest.* 2017;40(8):815-818.
78. Xie P, Xiao Y, Liu F. Real-time ultrasound elastography in the diagnosis and differential diagnosis of subacute thyroiditis. *Journal of clinical ultrasound.* 2011;39(8):435-440.
79. Ameer MA, Peterfy RJ, Khazaeni B. Temporal Arteritis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

80. Cunha BA, Chak A, Strollo S. Fever of unknown origin (FUO): de Quervain's subacute thyroiditis with highly elevated ferritin levels mimicking temporal arteritis (TA). *Heart Lung.* 2010;39(1):73-77.

81. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*. 2020;109:102434.
82. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*. 2016;24(6):490-502.
83. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1420-1427.
84. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1814-1820.
85. Organization WH. Middle East respiratory syndrome: global summary and assessment of risk - 16 November 2022. 2022.
86. Organization WH. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020.
87. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020;12(3):e7423.
88. organization wh. Statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 2020.
89. organization wh. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 2020.
90. organization wh. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020.
91. prevention cfdca. 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus). 2010.
92. organization wh. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023.
93. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, et al. Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies - United States, September 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(17):606-608.
94. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 2022;399(10344):2351-2380.

95. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(5):105951.
96. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382(8):760-762.
97. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):407-412.
98. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 2021;184(19):4848-4856.
99. Hossain MG, Javed A, Akter S, Saha S. SARS-CoV-2 host diversity: An update of natural infections and experimental evidence. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(2):175-181.
100. Zhao J, Cui W, Tian B-p. The Potential Intermediate Hosts for SARS-CoV-2. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11.
101. organization wh. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. 2020.
102. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69-79.
103. Marín Gabriel MA, Cuadrado I, Álvarez Fernández B, et al. Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatr*. 2020;109(11):2302-2308.
104. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1859-1862.
105. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10).
106. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2302-2315.

107. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-367.
108. Ma Q, Liu J, Liu Q, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2137257.
109. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):518-536.
110. prevention cfdca. Clinical considerations for care of children and adults with confirmed COVID-19. 2022.
111. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology.* 2021;237(1):1-12.
112. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943.
113. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
114. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
115. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
116. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2021;21(9):1233-1245.

117. Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef MW, Imöhl M, Kleines M. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *Journal of Virological Methods*. 2021;288:114024.
118. Li D, Li J. Immunologic Testing for SARS-CoV-2 Infection from the Antigen Perspective. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021;59(5):e02160-02120.
119. Toptan T, Eckermann L, Pfeiffer AE, et al. Evaluation of a SARS-CoV-2 rapid antigen test: Potential to help reduce community spread? *Journal of Clinical Virology*. 2021;135:104713.
120. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-e78.
121. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection: In Pursuit of the Scientific Evidence. *Chest*. 2020;158(5):1885-1895.
122. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiología (English Edition)*.
123. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*. 2020;40(7):1848-1865.
124. Assistant R. The Radiology assistant: COVID-19 imaging findings. In.
125. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-e40.
126. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Chest CT in the Diagnosis of Coronavirus Disease (COVID-19): Sol Scientiae, Illustra Nos. *American Journal of Roentgenology*. 2020;215(6):1342-1350.
127. America IDSo. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. 2020.
128. prevention cfdca. COVID-19 Testing: What You Need to Know. 2022.
129. Bakanlığı TS. SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU, ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ REHBERİ. 2022.

130. Prevention CfDCa. Interim Clinical Considerations for COVID-19 Treatment in Outpatients. 2023.
131. Health NIo. The Panel reviews the most recent clinical data to develop treatment recommendations for clinicians who are caring for patients with COVID-19. 2023.
132. Bakanlığı TS. Aşı Uygulanacak Grup Sıralaması. 2021.
133. kullanımı T. Turkovac onayı 2021.
134. organization Wh. COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated. 2022.
135. Prevention CfDCa. COVID-19 Vaccines İn USA. 2023.
136. Yang Z-R, Jiang Y-W, Li F-X, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 vaccines and the dose–response relationship with three major antibodies: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Microbe*.
137. Pustake M, Tambolkar I, Giri P, Gandhi C. SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(1):10-17.
138. Li X, Li T, Wang H. Treatment and prognosis of COVID-19: Current scenario and prospects (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(1):3.
139. Dong G, Du Z, Zhu J, et al. The clinical characteristics and prognosis of COVID-19 patients with comorbidities: a retrospective analysis of the infection peak in Wuhan. *Ann Transl Med*. 2021;9(4):280.
140. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet*. 2021;397(10288):1885-1894.
141. Clarke SA, Abbara A, Dhillo WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2021;163(1).
142. Garg MK, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020;24(5):381-386.
143. Puig-Domingo M, Marazuela M, Yildiz BO, Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2021;72(2):301-316.

144. Gu WT, Zhou F, Xie WQ, et al. A potential impact of SARS-CoV-2 on pituitary glands and pituitary neuroendocrine tumors. *Endocrine*. 2021;72(2):340-348.
145. Wei L, Sun S, Zhang J, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS) This paper is one of a selection of papers published in this special issue entitled "Second International Symposium on Recent Advances in Basic, Clinical, and Social Medicine" and has undergone the Journal's usual peer review process. *Biochemistry and Cell Biology*. 2010;88(4):723-730.
146. Martinez-Perez R, Kortz MW, Carroll BW, et al. Coronavirus Disease 2019 and Pituitary Apoplexy: A Single-Center Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2021;152:e678-e687.
147. Kaya MG, Erturk C, Guven M. Pituitary insufficiency diagnosed after coronavirus disease-19: a case report. *Erciyes Medical Journal*. 2022:347-349.
148. Mirza SA, Sheikh AAE, Barbera M, et al. COVID-19 and the Endocrine System: A Review of the Current Information and Misinformation. *Infect Dis Rep*. 2022;14(2):184-197.
149. Steenblock C, Richter S, Berger I, et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):3534.
150. Heaney AI, Griffin GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med*. 2020;38(11):2491.e2493-2491.e2494.
151. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166.
152. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813-822.
153. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1563-1569.

154. Mao Y, Xu B, Guan W, et al. The Adrenal Cortex, an Underestimated Site of SARS-CoV-2 Infection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:593179.
155. Piticchio T, Le Moli R, Tumino D, Frasca F. Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: a new key to understand the COVID-19 pandemic—A comprehensive review. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44(8):1553-1570.
156. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril*. 2020;114(2):233-238.
157. Ma L, Xie W, Li D, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(1):456-462.
158. Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, et al. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome-Prevalence and associated factors: A Mediterranean case series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(3):353-362.
159. Apaydin T, Sahin B, Dashdamirova S, et al. The association of free testosterone levels with coronavirus disease 2019. *Andrology*. 2022;10(6):1038-1046.
160. Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:642755.
161. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril*. 2011;95(1):176-181.
162. Thyroid Hormones as Modulators of Immune Activities at the Cellular Level. *Thyroid*. 2011;21(8):879-890.
163. Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Léger J, Persani L. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G33-g39.
164. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: Emerging Role in the Pathogenesis of Various Thyroid Diseases. *J Inflamm Res*. 2021;14:6191-6221.

165. 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(1):45.
166. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25-32.
167. Ruggeri RM, Campennì A, Deandreis D, et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):737-759.
168. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1527-1528.
169. Jiménez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):387-388.
170. Harris A, Al Mushref M. Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE Clin Case Rep*. 2021;7(1):14-16.
171. Pastor S, Molina Á, Sr., De Celis E. Thyrotoxic Crisis and COVID-19 Infection: An Extraordinary Case and Literature Review. *Cureus*. 2020;12(11):e11305.
172. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021;62(5):265.
173. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Vol 549: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
174. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381-387.
175. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11.
176. Zou R, Wu C, Zhang S, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:566439.

177. Dincer Yazan C, Ilgin C, Elbasan O, et al. The Association of Thyroid Hormone Changes with Inflammatory Status and Prognosis in COVID-19. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:2395212.
178. Al-Shammaa MS, Abdulkadir AS. A case of post COVID-19 subacute thyroiditis. *Clin Case Rep*. 2022;10(7):e6092.
179. Elawady SS, Phuyal D, Shah RK, Mirza L. A Case of Subacute Thyroiditis following COVID-19 Infection. *Case Rep Endocrinol*. 2022;2022:2211061.
180. Mondal S, DasGupta R, Lodh M, Ganguly A. Subacute thyroiditis following recovery from COVID-19 infection: novel clinical findings from an Eastern Indian cohort. *Postgraduate Medical Journal*. 2022;postgradmedj-2021-141429.
181. 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):1515-1527.
182. Ando Y, Ono Y, Sano A, Fujita N, Ono S. Subacute Thyroiditis after COVID-19: A Literature Review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022;107(5):1074-1082.
183. Turcios S, Lence-Anta JJ, Santana JL, et al. Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy cuban population. *Eur Thyroid J*. 2015;4(1):55-61.
184. Radiology ACo. Ti-RADS Calculator. 2017.
185. Görges J, Ulrich J, Keck C, Müller-Wieland D, Diederich S, Janssen OE. Long-term Outcome of Subacute Thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;128(11):703-708.
186. Refetoff S, Lever EG. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA*. 1983;250(17):2352-2357.
187. Zhao N, Wang S, Cui XJ, et al. Two-Years Prospective Follow-Up Study of Subacute Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:47.
188. Park JY, Choi W, Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang HC. Early Thyroid Volume Reduction in Subacute Thyroiditis Can be a Potential Indicator for Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:888018.

189. Pirola I, Gandossi E, Rotondi M, et al. Incidence of De Quervain's thyroiditis during the COVID-19 pandemic in an area heavily affected by Sars-CoV-2 infection. *Endocrine*. 2021;74(2):215-218.
190. Ahn HY, Choi HS, Ha S, Cho SW. Incidence of Subacute Thyroiditis During the COVID-19 Pandemic in South Korea Using the National Health Insurance Service Database. *Thyroid*. 2022;32(11):1299-1306.
191. Trimboli P, Cappelli C, Croce L, Scappaticcio L, Chiovato L, Rotondi M. COVID-19-Associated Subacute Thyroiditis: Evidence-Based Data From a Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:707726.

