



Pandemik Dedikodulardan Gerçeğe: COVID-19 Aşıları Sonrası Artrit Gelişimi ve Otoimmün Hastalıklardaki Alevlenmeler

From Pandemic Rumors to Reality: Arthritis Development and Exacerbations in Autoimmune Diseases After COVID-19 Vaccines

Fatih TAŞTEKİN¹([iD](#)), Hüseyin Aytaç ERDEM²([iD](#)), Olcay Buse KENANOĞLU²([iD](#)), Hüsnü PULLUKÇU²([iD](#)),
Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN²([iD](#)), Figen YARGUCU ZİHNİ¹([iD](#))

¹ Ege Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Taştekin F, Erdem HA, Kenanoğlu OB, Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M, Yargucu Zihni F. Pandemik dedikodulardan gerçeğe: COVID-19 aşıları sonrası artrit gelişimi ve otoimmün hastalıklardaki alevlenmeler. FLORA 2022;27(4):570-7.

ÖZ

Giriş: COVID-19 ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde benzerlikler mevcuttur. Ayrıca virüsün antijenleri ile insan vücudundaki anti-jenik yapılar arasındaki moleküler benzerlikler sebebiyle COVID-19 aşıları sonrası artrit gibi otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilmekte veya alevlenebilmektedir. Bu yayında Romatoloji polikliniklerine COVID-19 aşısı sonrası gelişen veya alevlenen artrit ve diğer otoimmün yakınmalar ile başvuran hastaların geriye dönük değerlendirilmesi yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Romatoloji polikliniklerine başvuran hastalar geçmişe dönük taranmış ve COVID-19 aşılması sonrasında yeni gelişen veya alevlenen otoimmün yakınmalar ile başvuran hastalar tespit edilmiştir. Bu hastaların dosyaları geriye dönük incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, öz geçmişinde romatolojik hastalık öyküsü, COVID-19 aşılama, aşı sonrasında ortalama semptom gelişme süresi, artrit lokalizasyonu, laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları, tedavi ve tedavi yanıtı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Son bir yıl içinde Romatoloji kliniklerine COVID-19 aşılması sonrasında yeni gelişen veya alevlenen otoimmün yakınmalar ile başvuran yedi hasta mevcuttur. Üç hastada (önceden romatolojik hastalık öyküsü olmayan) yeni ortaya çıkan inflamatuvar artrit, stabil seyreden bir gut ve bir Sjögren sendromu hastasında aşı sonrası alevlenen artrit ve iki dermatomyozit (biri yeni tanı diğeri ise alevlenme) olguları saptanmıştır.

Sonuç: Aşının faydaları gelişebilecek yan etkilerden daha fazla olup öneriler doğrultusunda aşılama devam edilmelidir. Çalışmamızda semptomların ortaya çıkması ve aşı prosedürü arasındaki zamansal bağlantı COVID-19 aşısı ile ilişkiyi desteklemekle birlikte aşıların hastalıklardan korunmada en etkili yol olduğu asla unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 aşıları; Otoimmün hastalıklar; Artrit; Dermatomyozit

ABSTRACT

From Pandemic Rumors to Reality: Arthritis Development and Exacerbations in Autoimmune Diseases After COVID-19 Vaccines

Fatih TAŞTEKİN¹, Hüseyin Aytaç ERDEM², Olcay Buse KENANOĞLU², Hüsnü PULLUKÇU²,
Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN², Figen YARGUCU ZİHNİ¹

¹ Division of Rheumatology, Department of Internal Diseases, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ege University, İzmir, Türkiye

Introduction: There are similarities in the pathogenesis of COVID-19 and autoimmune diseases. In addition, due to the molecular similarities between the antigens of the virus and the antigenic structures in the human body, autoimmune diseases such as arthritis may occur or exacerbate after COVID-19 vaccines. In this publication, a retrospective evaluation of the patients who applied to the Rheumatology Outpatient Clinic with arthritis and other autoimmune complaints that developed or exacerbated after the COVID-19 vaccine was performed.

Materials and Methods: Patients who applied to the Rheumatology outpatient clinics of our hospital were screened retrospectively, and patients who presented with newly developed or exacerbated autoimmune complaints after COVID-19 vaccination were determined. The files of these patients were reviewed retrospectively. Demographic characteristics of the patients, history of rheumatological disease, COVID-19 vaccinations, mean time to symptom development after vaccination, localization of arthritis, laboratory findings, imaging findings, treatment and treatment response were evaluated.

Results: There are seven patients who applied to Rheumatology clinics with newly developed or exacerbated autoimmune complaints after COVID-19 vaccination in the last year. Three patients (no previous history of rheumatological disease) had newly emerged inflammatory arthritis, one stable gout, and one Sjögren's syndrome patient had exacerbated arthritis and two dermatomyositis cases (one newly diagnosed and the other exacerbation).

Conclusion: The benefits of the vaccines are greater than the side effects that may develop, and vaccination should be continued in line with the recommendations. Although the temporal connection between the appearance of symptoms and the vaccination procedure in our study supports the relationship with the COVID-19 vaccine, it should never be forgotten that vaccines are the most effective way to prevent the disease.

Key Words: COVID-19 vaccines; Autoimmune diseases; Arthritis; Dermatomyositis

GİRİŞ

İnsanoğlunun en güçlü temel dürtüsü olan hayatta kalma ve varlığını sürdürme arzusunu bilimle yansıttığı belki de en akılcı ve somut araçlardan biri de aşılar. Çiçek hastalığına karşı eski Çin'de yüzyıllardır kullanılmasına karşın ilk kez 1721 yılında İstanbul'da dönemin İngiltere Büyükelçisinin eşi Lady Mary Montagu tarafından "variölasyon" yönteminin çiçek hastalığına karşı başarı ile kullanıldığını bildirdiği mektubu ile batı dünyasında başlayan modern aşı çalışmaları, Edward Jenner tarafından 1789 yılında yayınlanan "An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae" adlı makale ile bilimsel olarak ortaya konmuştur^[1]. Pandeminin ilk aylarında tüm dünyada yaşanan ve eski çağlardaki yaygın korku ve bilinmezlik hissini bizlere tekrar hatırlatan bu dönem, SARS CoV-2'ye karşı yeni geliştirilmeye başlanan aşılar sayesinde, yerini

salgının sona ermesi ve yeniden yeni normale dönme umuduna bırakmıştır.

COVID-19 pandemisi sırasında SARS-CoV-2 virüsüne karşı geliştirilmiş aşılar, acil kullanım onayı ile tüm dünyada kullanılmaya başlanmıştır. Aşılarının etkinlik, güvenilirlik ve yan etkilerinin değerlendirildiği faz çalışmalarından sonra gerçek yaşam verilerini de içeren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Aşı sonrasında gelişen yan etkiler genellikle hafif veya orta şiddetli olmakla birlikte, nadiren de olsa hayatı tehdit eden tablolar da bildirilmiştir. En sık görülen yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı, ateş, titreme, kas/eklem ağrısı, kusma, ishal, aşı uygulanan bölgede ağrı, kızarıklık ve şişliktir. Ayrıca aşı sonrası otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilmekte veya alevlenebilmektedir^[2].

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında da özellikle çocuklarda toksik şok, Kawasaki benzeri hastalık, miyokardit, makrofaj aktivasyon send-

romu, multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) gibi ciddi otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, erişkinlerde ise çok daha az sıklıkla ortaya çıksa da idiyopatik trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, Guillain-Barré sendromu gibi daha geniş klinik yelpazedeki tablolar ile karşılaşabilmektedir. Erişkinlerde de çocuklarda görülen multisistemik inflamatuvar sendrom benzeri (MIS-A) görülebilmekte, benzer şekilde ciddi kardiyolojik, nörolojik, dermatolojik ve gastrointestinal semptomlar ile seyredebilmektedir^[3,4,5]. COVID-19 enfeksiyonu veya aşılması sonrası oluşabilecek bu inflamatuvar durumlardan COVID-19 ve otoimmün hastalıkların immünopatogenezinde benzerlikler olması, hiperinflamasyon, virüs ile insan vücudundaki antijenler arasındaki moleküler benzerlikler sebebiyle oluşabilecek çapraz reaksiyonlar sorumlu olabilir^[6,7].

Bu yayında Romatoloji polikliniğine COVID-19 aşısı sonrasında ortaya çıkan ya da alevlenen otoimmün yakınmalar nedeniyle başvuran hastaların geriye dönük değerlendirilmesi yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Romatoloji polikliniklerine başvuran hastalar geçmişe dönük taranmış ve COVID-19 aşılması sonrasında yeni gelişen veya alevlenen otoimmün yakınmalar ile başvuran hastalar tespit edilmiştir. Kliniklerimize son bir yıl içinde başvuran 1500 yeni ve 2800 takipli hastanın dosyaları geriye dönük incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, öz geçmişinde romatolojik hastalık öyküsü, COVID-19 aşılama tarihleri, aşı sonrasında ortalama semptom gelişme süresi, artrit lokalizasyonu, laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları, tedavi ve tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; klinik bulgularının aşılama ardından 3-4 hafta sonra gelişmiş ve olguların 18 yaşının üstünde olması olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

BULGULAR

Son bir yıl içinde Romatoloji kliniklerine COVID-19 aşılması sonrasında yeni gelişen veya alevlenen otoimmün yakınmalar ile başvuran yedi hasta mevcuttur. Üç hastada (önceden romatolojik hastalık öyküsü olmayan) yeni ortaya çıkan inflamatuvar artrit, asemptomatik bir gut

ve bir Sjögren sendromu hastasında aşı sonrası alevlenen artrit ve iki dermatomyozit (biri yeni tanı diğeri ise alevlenme) olguları saptanmıştır.

Artrit gelişen beş hastanın ortalama yaşı 71.2 ± 14.2 yıldır. Hastaların dördü (%80) kadındı. Altta yatan hastalıkları açısından incelendiğinde iki hastada romatolojik hastalık öyküsü (primer Sjögren sendromu ve gut) mevcuttu. Yeni gelişen artritli olan hastalardan ikisine BNT162b2 aşısı, birineyse CoronoVac aşısı uygulanmıştı. Eklem bulguları gelişen Sjögren sendromu hastasına CoronoVac, gut hastasına BNT162b2 aşısı uygulanmıştı.

COVID-19 aşılması sonrasında semptomların gelişme süresi ortalama 15.2 ± 5.2 gündü. Hastaların farklı tipte eklem tutulumları mevcut olup üç hasta poliartrit, iki hasta oligoartrit şeklindeydi. Artrit gelişen hastalarda ortalama eritrosit sedimentasyon hızı 49.4 mm/sn ve CRP 38.98 mg/L ($n= 0-5 \text{ mg/L}$) olarak bulunurken hemogram, tam idrar tetkiki ve ürik asit düzeylerinde patoloji yoktu. İki hastada (Olgu 1 ve 3) MRG ile kemik iliği ödemi ve aktif sakroiliit saptanırken kronik değişiklikler görülmemişti. Diğer hastaların direk grafilerinde patolojik bulgu saptanmamıştı. Hastaların tümünde tedaviye klinik yanıt alınmıştı. Hastalara ilişkin ayrıntılı bilgi Tablo 1'de verilmiştir.

Zamansal olarak dermatomyozit bulgularının COVID-19 aşısı ile ilişkilendirilebileceği iki başvuru vardı. İlki 68 yaşında, Hashimoto tiroiditi, diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları olan bir kadın hastaydı. Daha önce benzer bulguları yokken BNT162b2 aşısından yedi gün sonra döküntüleri başlamış ve akabinde kas gücü kaybı da eklenmişti. Akciğer tomografisinde hafif tutulum olan hastada anti-nükleer antikor (ANA) 1/160 sitoplazmik tipte olup deri biyopsisinde dermatomyozit ile uyumlu bulgular mevcuttu. Hastaya dermatomyozit tanısı konulmuş, yüksek doz kortikosteroid başlanmış ve sonrasında steroid dozu azaltılarak idame edilmekteydi. İkinci olgu 16 yıldır Hashimoto tiroiditiyle izlenen 45 yaşında kadın hastaydı. Bir yıl önce kas gücü kaybı, kreatinin kinaz yüksekliği, hastalık ile uyumlu deri döküntüleri gelişmiş olup, ANA 1/5120 granüler tipte saptanmıştı. Akciğer tutulumu olmayıp, kas biyopsisiyle tanısı doğrulanmıştı. Miyokarditi

Tablo 1. Artrit gelişen hastalar

Olgu	1	2	3	4	5
Yaş/Cinsiyet	77/Kadın	69/Erkek	49/Kadın	73/Kadın	88/Kadın
Öz geçmişte romatolojik hastalık	Gut	Yok	Yok	Sjögren Sendromu	Yok
COVID-19 Aşısı	BNT162b2	BNT162b2	CoronaVac	CoronaVac	CoronaVac
Aşı sonrası semptom başlama süresi	15 gün	20 gün	15 gün	10 gün	20 gün
Lokalizasyon	Sırt ve bel	El bileği	PİF, MKF, bel	PİF, MKF, diz	PİF, DİF
Sedimantasyon	74 mm	23 mm	10 mm	50 mm	90 mm
CRP	64.0 mg/L	11.8 mg/L	0.6 mg/L	100.2 mg/L	18.1 mg/L
ANA	Homojen:1/320 Nükleolar:1/320	Homojen 1:80	Granüler 1:320 DFS	Sentromer :1/1280	Granüler 1:320
Anti CCP	-	130	<1	<1	<1
Romatoid Faktör	<10.6 IU/mL	<10.7 IU/mL	<10.7 IU/mL	<9.19 IU/mL	<9.19 IU/mL
Tedavi	Metotreksat, Salazopirin, Steroid, Kolşisin	Hidroksiklorokin, Steroid	NSAİİ	Steroid	Steroid

PİF: Proksimal interfarangial, MKF: Metakarpofarangial, ANA: Antinötrofilik antikor.

Tablo 2. Dermatomyozitli hastalar

Olgu	1	2
Yaş/Cinsiyet	68/Kadın	45/Kadın
COVID-19 aşısı	BNT162b2	CoronaVac
Aşı sonrası semptom başlama süresi	7 gün	20 gün
Sedimantasyon	12	26
CRP	3.59	15
CK	167	532
Kas gücü	4/5	3/5
Döküntü	Heliotropik döküntü, holster belirtisi ve gottron papülleri	Oral mukozit, heliotropik döküntü, gottron papülleri, boyunda V bulgusu
Tedavi	Steroid	Steroid, IVIG

de olması nedeniyle hastaya öncelikle pulse steroid ve intravenöz immun globülin (IVIG), ardından pulse siklofosfamid tedavileri ile remisyonu sağlanmış sonrasında düşük doz steroid ve 15 mg/hafta dozda metotreksat ile altı aydır stabil olarak izlenmekteydi. CoronaVac aşısından 20 gün sonra hastanın önceki gibi döküntülerinde ciddi alevlenme olmuş, takibinde kas gücü azalmıştı. Hastaya tekrar pulse steroid ve IVIG verilmiş, idamede steroid ve mikofenolat mofetil ile tedavisi devam edilmişti. Hastalara ilişkin bilgiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Geçmişte hem viral infeksiyonlar hem de aşılardan, inflamatuvar hastalıkları tetiklediğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Nadir olmakla birlikte COVID-19 aşısı sonrasında reaktif artrit ve inflamatuvar hastalıklarda alevlenme bildirilen vakalar olmuştur. Reaktif artrit gibi infeksiyöz ajanların neden olduğu romatizmal hastalıklar, infeksiyondan sonra genellikle yaklaşık dört ile sekiz hafta içinde gelişen hastalıklar olarak tanımlanır. Ayrıca, literatürdeki COVID-19 aşısını takiben gelişen immün aracılı inflamatuvar hastalıklar da

aşıdan ortalama 4-8 hafta sonra gelişmiştir^[8]. Bu nedenle aşılamalardan en fazla ~4 sonra gelişen klinik bulgular aşı ilişkili olarak kabul edilmiştir.

Pandemi döneminde dünya nüfusunun %40.4'üne en az bir doz COVID-19 aşısı yapılmış olup yaklaşık 5.45 milyar doz uygulanmıştır. Chen ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik derlemede COVID-19 aşısının ardından yeni başlayan otoimmün sendrom gelişen 276 vaka irdelenmiş, bunlar sıklık sırasına göre Guillain-Barré sendromu (151 vaka), trombotik trombositopeni (93 vaka), otoimmün karaciğer hastalığı (sekiz vaka), immün trombositopenik purpura (yedi vaka), IgA nefropatisi (beş vaka), Graves hastalığı (dört vaka), SLE (üç vaka), otoimmün poliartrit (iki vaka), romatoid artrit (iki vaka) olarak sıralanmıştır^[9]. Başka bir çalışmada COVID-19 aşılması sonrası mevcut otoimmün hastalığı olanlarda %10.5 oranında alevlenme görüldüğü belirtilmiştir^[10]. Eylül 2022 itibarıyla Türkiye geneli 18 yaş üstü nüfusta bir doz aşı yapılma oranı %93 oranında olup 57 milyon kişiye aşı yapılmıştır. Hastanemizin bulunduğu İzmir ilinde ise aşılama oranı %85 düzeyindedir^[11]. Hastanemiz Romatoloji polikliniklerine bir yıl içindeki ortalama 1500 yeni başvuru içinde COVID aşısı ilişkili otoimmün yakınma gelişen dört hasta ve takip sırasında ortalama 2800 hastadan COVID aşısı sonrası alevlenen üç hasta bulunmuştur.

COVID-19 ve otoimmün hastalıkların patogenezinde benzerlikler mevcuttur. Nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NET) nötrofillerden patojenleri bağlamak için atılan DNA ve kromatinden oluşan hücre dışı lif ağları olup antijen kaynağı da olabilmektedir. Bu nedenle aşırı NET oluşumu sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, miyozit, antifosfolipid sendromu gibi otoimmün hastalıkların patofizyolojilerinde rol oynamaktadır. Aşırı NET oluşumu SARS-CoV-2 patogeneziyle de ilişkilendirilmiştir^[6,7]. Makrofaj aktivasyon sendromu aşırı sitokin salınımı durumu olup COVID-19 hastalığında yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu durum otoimmün hastalıklarda da görülebilmektedir^[7]. COVID-19 aşıları birkaç farklı yöntem kullanılarak geliştirilmektedir. Bu yöntemler arasında geleneksel yöntemler olan inaktif veya atenüe aşılar, rekombinant protein subünit aşıları ve daha yeni platformlar olan RNA ve DNA aşıları

vardır^[12]. Bu türlerden m-RNA aşıları, özellikle nükleik asit klirensi bozulmuş, genetik olarak yatkın kişilerde patern tanıma reseptörlerini (PRP) hassaslaştırarak sitokin yollarında bir dengesizlik oluşturabilir ya da çapraz reaktif hücre klonları ve antikörler üreterek immün sisteminin anormal aktivasyonuna yol açabilir^[13]. Bazı çalışmalarda şiddetli hastalığı olan COVID-19 pozitif hastalarda, artan otoantikor seviyeleri saptanmıştır^[14,15]. Bu benzerlikler COVID-19 enfeksiyonu ve aşıları sonrasında otoimmün olaylar gerçekleşmesini veya otoimmün hastalığı olanlarda alevlenmelerin olmasına sebep olabilir.

COVID-19 aşılarının yan etkilerinin, etkili bir bağışıklık tepkisinin indüklenmesiyle birlikte geçici bir interferon-1 patlaması sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir. Aşı adjuvanları, inflamasyon içeren NLR pirin alanını (NLRP3) tetikleyerek aşı immünojenisitesini sağlayabilir. m-RNA bazlı aşılar, m-RNA'yı bozulmadan korumak ve hücre içi dağıtım ve endozomal kaçışa yardımcı olmak için bir taşıyıcı araç olarak güçlü adjuvan aktivitesine sahip lipid nanoparçacıkları kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise bu lipid nanoparçacıklarının, yoğun nötrofil infiltrasyonu, çeşitli inflamatuvar yolların aktivasyonu ve interlökin (IL)-1 β /IL-6 ve makrofaj inflamatuvar protein- α ve protein- β dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ile karakterize edilen inflamatuvar yanıtları tetikleyebileceği bildirilmiştir. Sonuçta NLRP3 uyarımı, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in yukarı regülasyonuna yol açar. Bunun sonucu hiperinflamatuvar bir durum gerçekleşir. Hiperinflamasyon da otoimmüniteyi tetikleyebilir^[9]. Aşı sonrası otoimmünite gelişmesinin altındaki bir diğer mekanizma da "Seyirci aktivasyonu" hipotezidir. Seyirci aktivasyonu, aşı antijenlerine veya adjuvana karşı antijene özgü yanıtı türetilen sinyallerin ardından başlatılabilen, önceden hazırlanmış uyku halindeki oto-reaktif T hücrelerinin, özellikle CD8 + T hücrelerinin spesifik olmayan bir uyarımıdır. Aşı adjuvanlarının, bağışıklık sisteminin aşırı uyarılmasıyla birlikte, ilgisiz T hücrelerinin seyirci aktivasyonuna yol açan inflamatuvar ürünleri uyararak farklı otoimmün reaksiyonlarda tetiklenebileceği öne sürülmüştür^[8].

İnfeksiyon ilişkili artritlerin patogenezinde infektif ajanların antijenik yapıları ile insan anti-

jenlerindeki moleküler benzerlik suçlanmaktadır. Literatürde SARS-CoV2 ile ilgili moleküler benzerlikler rapor edilmiştir^[6,16,17]. Bu durum yatkın bireylerde çapraz reaksiyonlar ile otoimmün tepkilerin ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. COVID-19 infeksiyonları sonrası Guillain-Barré ve Miller-Fisher sendromu gibi diğer otoimmün olayların da geliştiğini gösteren olgu sunumları bu düşünceyi desteklemektedir^[6,17-19]. Ayrıca literatürdeki bazı derlemelerde COVID-19 pandemisinin ilk zamanlarında sık kullanılan hidrosiklorokin tedavisi ve kullanımına devam edilen steroid tedavilerinin oluşabilecek daha fazla otoimmün olayın önüne geçmiş olabileceğini, bunun da vaka sayılarının az olmasına sebep olabileceğini belirtmektedir^[19]. Vakalarımızda COVID-19 aşılması sonrasında semptomların gelişme süresinin kısa olması olguların aşı ile ilişkisinin düşünülmesini ve reaktif olarak kabul edilmesini desteklemektedir. Ayrıca vakalarımızda görüntülemelerde eklem aralıklarında uzun dönem inflamatuvar hastalıklarda görülebilecek erozyon, eklem aralığında daralma gibi patolojik bulguların olmaması inflamatuvar tablonun aşı sonrası yeni gelişmiş olduğunu desteklemektedir. HLA-B27 pozitifliği reaktif artritli hastalarda sık görülmekte ve yatkınlık yapıcı faktör olarak kabul edilmekte ve hastaların prognozuna etki etmektedir. Bu sebeple COVID-19 infeksiyonu ve aşıları sonrası gelişen artrit vakalarında da HLA-B27 bakılması ve anlamlı ilişki olup olmadığının saptanması prognoz açısından faydalı olabilir^[20,21]. SARS-CoV-2 ile insan vücudundaki çapraz reaksiyonlara sebep olabilecek epitoplardan keşfi, bir proteini aşı antijeni olarak belirlerken gelecekteki olası yan etkileri ve otoimmün olayları tetikleyebilecek proteinlerin aşı antijeni olarak kullanmaktan kaçınmamızı sağlayabilir.

COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında miyalji ve yüksek kreatinin kinaz (CK) seviyeleri görülebilmektedir. Miyopati görülen vakalar da mevcuttur^[22,23]. Kas tutulumları, döküntü ortaya çıkması ve benzer akciğer tutulumları nedeniyle COVID-19 ve dermatomyozit arasında bir benzerlik mevcuttur. Dermatomyozit patogenezinde interferon alfanın önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. COVID-19 infeksiyonunun ciddi komplikasyonlarında da benzer şekilde interferon alfanın bulunması ortak patogenezini düşündür-

rür^[24-26]. Bazı çalışmada dermatomyozit hastalarından alınan kas biyopsi örneklerinde aşırı eksprese edilen myxovirus direnç protein A'nın ve inflamatuvar değişikliklerin COVID-19 hastalarından alınan kas biyopsilerinde de rastlanması ortak patogenez fikrini güçlendirmektedir^[22,23]. Dermatomyozit hastaları ile SARS-CoV-2 proteinlerinin ortak üç lineer immünojenite epitopuna sahip olduğu belirtilmektedir^[27,28]. Sonuç olarak koronavirüs ailesindeki bir virüsle temas dermatomyozit gelişimine veya alevlenmesine yol açabilecektir. Yazımızdaki COVID-19 antijenleri ile temas sonrası dermatomyozit ortaya çıkması ve takipli hastalarda görülen alevlenme, benzer şekilde literatürde sunulan COVID-19 infeksiyonu ve aşıları sonrası dermatomyozit vakalarının bildiriliyor olması, COVID-19 ve dermatomyozit arasında benzer patojenik mekanizmalar bulunduğu fikrini desteklemektedir^[24,27,28]. Bu gibi benzerlikler ve olası ilişkilerin tespit edilmesi patofizyolojide yeni yolların saptanmasını ve belki de her iki hastalıkta yeni tedavi ümitlerinin ortaya çıkmasını sağlayabilecektir. Vaka-örneklem sayımızın az olması ve olguların retrospektif olarak irdelenmiş olması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

Aşı sonrasında istenmeyen etkilerin bildiri için ülkemizde "Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) İzleme Sistemi" mevcuttur. Bildirim yapılması, yan etkileri izlemek, aşı ile ilişkisini anlamak ve önlem almak bakımından önemlidir. Ayrıca halkın aşılama güvenini sağlamak da etkilidir.

Çalışmamızda gözlenen semptomların ortaya çıkışı ile aşı uygulaması arasındaki zamansal ilişki, COVID-19 aşısı ile otoimmün hastalık oluşmasının veya alevlenmesinin bağlantısını destekler niteliktedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Rektörlüğü Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 17.06.2022, Karar no: 22-6T/47).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FT, OBK, MIT, FYZ

Analiz/Yorum: OBK, FT

Veri sağlama: FT, FYZ

Yazım: FT, HAE, FYZ, OBK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MIT, HP, HAE, FYZ

Onaylama: MIT, FYZ

KAYNAKLAR

- Plotkin SA. *History of vaccine development*. 1st ed. New York: Springer Science & Business Media, 2011. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1339-5>
- Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus EF, Hyrich KL, Gossec L, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: Results from the EULAR Coronavirus vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2022;81(5):695-709. Epub 2021 Dec 31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221490>
- Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:413-4. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1771-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, march-august 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(40):1450-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021;20(4):102792. Epub 2021 Feb 19. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
- Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2021;33(2):155-62. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000776>
- Safary A, Esalatmanesh K, Eftekharsadat AT, Jafari Nakjavani MR, Khabbazi A. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases post-COVID-19 vaccination. *Int Immunopharmacol* 2022;110:109061. Epub 2022 Jul 15. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109061>
- Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2022;165(4):386-401. Epub 2022 Jan 7. <https://doi.org/10.1111/imm.13443>
- Fan Y, Geng Y, Wang Y, Deng X, Li G, Zhao J, et al. Safety and disease flare of autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A large real-world survey on inactivated COVID-19 vaccines. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):443-5. Epub 2021 Nov 25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221736>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/>. (Accessed date: 03/09/2022).
- Şenol Akar Ş, Taşbakan M. COVID-19 Aşılması. Tosun S (ed). *Sağlık Çalışanlarının Aşılama*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2022:50-5.
- Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". *Clin Immunol* 2021;224:108665. Epub 2021 Jan 8. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108665>
- Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci* 2020;13(6):1077-86. Epub 2020 May 14. <https://doi.org/10.1111/cts.12805>
- Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theofilopoulou K, Kotanidou A, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020;79(12):1661-3. Epub 2020 Jun 24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>
- Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2020;217:108480. Epub 2020 May 24. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>
- Moody R, Wilson K, Flanagan KL, Jaworowski A, Plebanski M. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8965. <https://doi.org/10.3390/ijms22168965>
- Cincinelli G, Di Taranto R, Orsini F, Rindone A, Murgo A, Caporali R. A case report of monoarthritis in a COVID-19 patient and literature review: Simple actions for complex times. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(23):e26089. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026089>
- Gasparotto M, Framba V, Piovello C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2021;40(8):3357-62. Epub 2021 Feb 15. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05550-1>
- Kocyigit BF, Akyol A. Reactive arthritis after COVID-19: A case-based review. *Rheumatol Int* 2021;41(11):2031-9. Epub 2021 Sep 22. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04998-x>
- Türk SM, Öztürk Z, Karataş D, Gönüllü E. Inactivated COVID-19 vaccine can induce reactive polyarthritis in older patients: Report of two cases. *Georgian Med News* 2021;(319):100-2.

22. Aschman T, Schneider J, Greuel S, Meinhardt J, Streit S, Goebel HH, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died. *JAMA Neurol* 2021;78(8):948-60. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2004>
23. Manzano GS, Woods JK, Amato AA. COVID-19-associated myopathy caused by type I interferonopathy. *N Engl J Med* 2020;383(24):2389-90. Epub 2020 Nov 20. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031085>
24. Qian J, Xu H. COVID-19 Disease and dermatomyositis: A mini-review. *Front Immunol* 2022;12:747116. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747116>
25. Megremis S, Walker TDJ, He X, Ollier WER, Chinoy H, Hampson L, et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1383-6. Epub 2020 May 22. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217522>
26. Tanboon J, Nishino I. COVID-19-associated myositis may be dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2021;63(1):9-10. Epub 2020 Nov 15. <https://doi.org/10.1002/mus.27105>
27. Vutipongsatorn K, Isaacs A, Farah Z. Inflammatory myopathy occurring shortly after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: Two case reports. *J Med Case Rep* 2022;16(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03266-1>
28. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Axiotis A, Gianniki M, Tsifetaki N. COVID-19 vaccine-related myositis. *QJM* 2021;114(6):424-5. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab043>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

Ege Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

İzmir-Türkiye

E-posta: tasbakan@yahoo.com