



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 AŞISI SONRASI YAN ETKİ NEDENİYLE POLİKLİNİĞE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tutku Aydın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 AŞISI SONRASI YAN ETKİ NEDENİYLE POLİKLİNİĞE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tutku Aydın

Uzm. Dr. Ekmel Burak Özşenel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Sema BASAT' a,

Tezimin tüm aşamalarında emeği geçen, çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Uzm. Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL' e,

Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimimiz için emek veren değerli klinik şeflerine,

Klinik tecrübelerini ve deneyimlerini bizimle paylaşan dahiliye ve yan dal uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Kliniğimizin değerli hemşireleri ve tüm sağlık personeline,

Beni her konuda motive eden, tez yazma sürecinde de yanımda olan, desteğini her an hissettiğim Dr. Emre Arda TAŞTAN' a

Hem asistanlık sürecinde hem de özel hayatımda bana her zaman güç veren sevgili eş kıdemim Dr. Zeynep Pelin POLAT' a

Bugünlere gelmemde çok büyük fedakârlıkları ve emekleri olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, canım annem, babam ve ablama,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr. Tutku AYDIN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ iv
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER v
ABSTRACT and KEYWORDS vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 CORONAVIRIDAE 3
2.2 COVID-19 Pandemisi 4
2.2.1 Coronavirüs Varyantları 5
2.3 AŞILAR. 5
2.3.1 Aşı Türleri 7
2.3.2 COVID-19 Aşıları 9
2.3.3 Türkiye'de COVID-19 Aşıları 14
2.3.4 Türkiye'de COVID-19 Aşı Uygulaması 15
3. GEREÇ ve YÖNTEM 17
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 25
6. SONUÇ 30
7. KISITLILIKLAR 31
KAYNAKLAR 32

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri ve PCR sonuçları

Tablo 2. Hastaların Aşı Sonrası Şikâyetlerinin Dağılımı

Tablo 3. En Sık Görülen Yan Etkilerin Aşı Türlerine Göre Dağılımı

Tablo 4. Hastaların Başvuru Şikâyetlerinin Başladığı Aşı Dozu

Tablo 5. Hastaların Tedavi Şekli ile Komorbidite-Alerji varlığı ve Aşı Türü İlişki

Tablo 6. Hastaların Şikâyetlerinin Ortaya Çıkma Süresi ile Aşı Türü Arasındaki İlişki

Tablo 7. Hastaların Ana Şikâyetlerinin Sistemlere Göre Dağılımı

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)

AML: Akut Miyeloid Lösemi

CDC: The Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

CoV: Coronavirus

COVID-19: Coronavirus Disease-19

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E protein: Zarf proteini

EMA: European Medicines Agency, Avrupa İlaç Ajansı

FDA: Food and Drug Administration, Gıda ve ilaç idaresi

GBS: Guillain-Barré Sendromu

HCoV: İnsan Coronavirüsü

M protein: Transmembran proteini

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Ortadoğu Solunum Sendromu Coronavirus)

mRNA: Messenger Ribonükleik Asit

N protein: Nükleokapsid proteini

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RBD: Receptor-Binding Domain, Reseptör Bağlanma Bölgesi

RNA: Ribonükleik Asit

S protein: Spike proteini

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs)

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TÜBİTAK: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu

ÖZET

AMAÇ: Dünyada milyonlarca kişinin enfekte olmasına ve ölümüne neden olan COVID-19'u kontrol altına almak için en iyi halk sağlığı uygulaması aşı olup ülkemizde aşı uygulamasına Ocak 2021'de başlanmıştır. Bu çalışmada amacımız COVID-19 aşıları sonrası herhangi bir yan etki nedeniyle polikliniğe başvuran hastalarda, aşıların orta-ciddi yan etkilerini, yan etki çeşitlerini ve sıklığını, aşı türleri arasında yan etki açısından fark olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: En az bir COVID-19 aşısı olup, aşı sonrası iki aylık süre içerisinde yan etki nedeniyle hastanemize başvuran 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızın yapıldığı dönemde aktif uygulamada olan BioNTech ve Sinovac, uygulanan iki aşı türüydü.

Hastaların demografik özellikleri, COVID-19 geçmişleri, aşı türleri ve kaç doz aşı oldukları, başvuru nedenleri, kaçıncı aşı dozundan sonra şikâyetlerinin başladığı, semptomların aşıdan ne kadar zaman sonra başladığı, varsa önceki alerji-anafilaksi öyküleri ve komorbiditeleri kaydedildi. Ek olarak COVID-19 aşılarına bağlı lokal semptomlardan ağrı, şişlik, eritem, sistemik semptomlardan ise miyalji, ateş, titreme, yorgunluk, eklem ağrısı, lenfadenopati ve diğer sistemik semptomları kaydedildi.

BULGULAR: COVID-19 aşısı sonrası yan etki nedeniyle hastanemize başvuran 85 hasta incelendiğinde yaş ortalaması 47,2±13,4'idi ve bu hastaların %35,3'ü (30) erkek, %64,7'si (55) kadındı. Şikâyetlerin genelde ilk gün ortaya çıktığı; ateş, üşüme, titreme ve yorgunluğun yanında, kas-iskelet sistemi ve nörolojik sisteme ait yan etkilerin daha sık görüldüğü tespit edildi. En sık şikayet %51,2 ile lokal ağrıydı. Miyalji şikâyetinin, BioNTech olanlarda Sinovac'a göre daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Yan etkiyle hastaneye başvuranlarda aşı dozu incelendiğinde 2. dozdan sonra başvuru sıklığının anlamlı olarak fazla olduğu bulundu ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların %87,1'i (74) ayaktan, %12,9'u (11) yatarak tedavi alan hastalardı. Yatan hastalar incelendiğinde 3 hasta ateş sebebiyle, 2 hasta nefrolojik, 1 hasta endokrinolojik, 1 hasta gastrointestinal, 1 hasta hematolojik, 3 hasta ise nörolojik sebeplerle takip edilmiştir. Hastalar ayaktan ve yatan olarak değerlendirildiğinde

komorbidite varlığı ve oldukları aşı türleri açısından her iki grup için anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ: Çalışmamızın sonucunda COVID-19 aşısına bağlı hafif, orta, ağır yan etkilerin ortaya çıkabileceğini ve farklı yan etki çeşitleri olduğunu ortaya koyduk. Bu yan etkiler sebebiyle çalışmamıza aldığımız hastalardan %12,9'unun yatarak tedavi alması gerekti. Ancak yatış gerektiren yan etkiye yol açma açısından aşı türleri arasında bir fark saptanmadı. Şikayetlerin en çok ilk gün ortaya çıktığını ve en sık yan etkinin hastaların %51,2'sinde görülen lokal ağrı olduğunu gösterdik. İkinci sıklıkta görülen miyalji şikâyetinin ise BioNTech aşısı olanlarda Sinovac'a göre anlamlı derecede daha fazla bu yan etkiye yol açtığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, COVID-19 aşıları, Sinovac, BioNTech, aşı yan etkileri

ABSTRACT

INTRODUCTION and AIM: The best public health practice to control the COVID-19 pandemic, which has caused millions of people to be infected and killed in the world, is the vaccine, and the vaccination in our country has started in January 2021. In this study, our aim is to evaluate the moderate-severe side effects of vaccines, the types and frequency of side effects, and whether there is a difference in terms of side effects between vaccine types in patients who apply to our hospital due to any side effects after COVID-19 vaccine administration.

MATERIAL and METHODS: 85 patients who received at least one COVID-19 vaccine and were admitted to our hospital due to side effects within two months after vaccine administration were included in the study. BioNTech and Sinovac, which were actively used at the time of our study, were the two types of vaccines administered.

Demographic characteristics of the patients, their COVID-19 history, vaccine types and how many doses of vaccine they have received, reasons for admission, the onset of their complaints after which dose of the vaccine, how long after the vaccine the symptoms started, previous allergy-anaphylaxis histories and comorbidities, if any, were recorded. In addition, local symptoms such as pain, swelling, erythema and systemic symptoms such as myalgia, fever, chills, fatigue, joint pain, lymphadenopathy and other systemic symptoms related to COVID-19 vaccines were recorded.

RESULTS: 85 patients who applied to our hospital due to side effects after COVID-19 vaccine were examined. The mean age was 47.2±13.4 years and 35. 3% (30) of these patients were male and 64. 7% (55) female. It was found that the complaints usually appeared on the first day. In addition to fever, chills and fatigue, side effects of the musculoskeletal system and neurological system were found to be more frequent. The most common complaint was local pain with 51.2%. It was observed that myalgia was more common in those with BioNTech compared to Sinovac ($p<0,05$). Of the patients included in the study, 87.1% (74) were outpatients and 12.9% (11) were inpatients. When the hospitalized patients were examined, 3 patients were followed up for fever, 1 patient for hematological, 2 patients for

nephrological, 1 patient for endocrinological, 1 patient for gastrointestinal and 3 patients for neurological reasons. When the patients were evaluated as outpatient and inpatient, there was no significant difference for both groups in terms of the presence of comorbidities and the types of vaccines they received.

CONCLUSION: As a result of our study, we revealed that mild, moderate, severe side effects due to COVID-19 vaccine may occur and there are different types of side effects. Due to these side effects, 12.9% of the patients we included in our study had to receive inpatient treatment. However, there was no difference between the vaccine types in terms of causing side effects requiring hospitalization. We showed that the most common complaints occurred on the first day and that the most common side effect was local pain, which was seen in 51.2% of the patients. Myalgia, the second most common complaint, was found significantly higher in those who received the BioNTech vaccine than Sinovac.

Key words: COVID-19, COVID-19 vaccines, Sinovac, BioNTech, vaccine side effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada milyonlarca kişinin enfekte olmasına ve ölümüne neden olan Coronavirüs hastalığını (COVID-19) kontrol altına almak için çeşitli adımlar atılmıştır. Sosyal mesafeye dikkat edilmesi, karantina uygulamaları, el hijyenine özen gösterilmesi, maske takma zorunluluğu gibi çeşitli önlemler alınmıştır. Ancak hastalıktan korunma ve enfeksiyonu engellemek için halk sağlığı adına atılan en önemli adım aşılar olmuştur.

Bir aşının preklinik fazından üretiminin tamamlanmasına kadar geçen süre 10 yılı aşabilir. COVID-19 için aşı çalışmalarına 2020 yılının ortalarında başlanmıştır. COVID-19 aşı arayışında sonucu hızlandırmak için farklı fazlar aynı anda çalışıldı (1) ve sonrasında COVID-19 pandemisi için bazı aşılar acil kullanım izni aldı. İnaktif aşılar ve canlı atenüe (zayıflatılmış) aşılar daha önce sıkça uygulanan ve bilinen aşılardı. Pandemi sürecinde mRNA bazlı aşılar da uygulanmaya başlandı. BioNTech ve Pfizer iş birliği ile üretilen mRNA bazlı aşı, Gıda ve ilaç idaresi (FDA) onayı olan ilk COVID-19 aşısıdır (2).

COVID-19'u kontrol altına almak için en iyi halk sağlığı uygulaması aşı olup ülkemizde ilk aşı uygulamasına 13 Ocak 2021'de tarihinde acil kullanım onayı alarak Sinovac ile başlanmıştır (3). Şu an ülkemizde inaktif aşı olarak Sinovac ve Turkovac, mRNA teknolojisinde üretilen BioNTech aktif olarak yapılmaya devam etmektedir.

Türkiye'de toplam uygulanan doz sayısı yaklaşık 147 milyona ulaşmış, tüm dünyada ise yaklaşık 11 milyarın üzerinde aşı dozu uygulanmıştır (4,5).

Yapılan aşı türünden bağımsız olarak lokal ve sistemik yan etkiler; dakikalar, saatler, günler içinde ortaya çıkabilir. Hafif-orta-ciddi yan etkiler görülebilir. Lokal olarak ağrı, şişlik, kızarıklık görülürken sistemik olarak ateş, üşüme-titreme, miyalji, yorgunluk, baş ağrısı, eklem ağrısı, kusma, ishal gibi hafif-orta yan etkiler görülebilmektedir (6). Diğer taraftan anafilaksi, miyokardit, perikardit, trombositopeni, tromboembolik olaylar, Guillain-Barre Sendromu gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Ciddi yan etkiler sonucunda hastane yatışı gerekebilir ve hatta bu durum ölüm ile sonuçlanabilir (7).

Bu çalışmada amacımız COVID-19 aşıları sonrası herhangi bir yan etki nedeniyle polikliniğe başvuran hastalarda, aşıların orta-ciddi yan etkilerini, yan etki çeşitlerini ve sıklığını, aşı türleri arasında yan etki açısından fark olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 CORONAVIRIDAE

Coronavirüsler, Coronaviridae ailesinin Nidovirales takımına ait zarflı RNA virüslerdir. Genomu ortalama 30 kb, 5′-cap yapısı ve 3′-poly-A kuyruğu olan, tek iplikli, pozitif polaritelidir ve bilinen en büyük genoma sahip RNA virüsleridir (8). Coronavirüsler; Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini olmak üzere 4 temel proteinden oluşur.

N proteini nükleokapsidi oluşturur. Viral RNA'nın paketlenmesinde, replikasyonunda, transkripsiyonunda ve konağın viral enfeksiyona karşı hücresel yanıt oluşumunda rol alır (9).

M protein virüs yapısında en fazla bulunan proteindir ve viral zarf üzerinde bulunur. Yeni viral partiküllerin oluşumu, şekillenmesi ve salınımını sağlar (10).

E proteini, coronavirüs yapısındaki en küçük proteindir. Virionların bir araya getirilmesi ve salınımında büyük rol oynar (11).

S proteini coronavirüs yapısındaki füzyon glikoproteinidir. Viral zarfın üzerindeki sivri çıkıntıları oluşturur. Konak hücrede reseptöre tutunmayı ve bağlanmayı sağlar. S1 ve S2 olarak iki alt birimden oluşur. S1' de bulunan reseptör bağlanma bölgesi (RBD) ile hücreye tutunmadan ve S2'de bulunan füzyon peptidi ve heptat tekrar bölgeleri (HR1, HR2) ile virüs-konak membran füzyonu, virüsün konak hücreye girişinden sorumludur. Spike glikoproteini konak hücredeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerine tutunur, hücre içine girişini sağlar ve hücreyi enfekte etmesine neden olur (12). ACE-2 reseptörleri; en fazla akciğer (tip II alveolar hücreler) olmak üzere miyokard, böbrek, kolon, endotel ve oral mukozada bulunmaktadır (13).

Coronavirüs türleri konak hücreye girişi için farklı reseptörler kullanabilmektedir. Örneğin; SARS-CoV ve SARS-CoV-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) ile, MERS-CoV dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) ile bağlanır (14).

2.2. COVID-19 Pandemisi

İnsan Coronavirüsleri (HCoV) ilk kez 1960'ların ortalarında tanımlanmıştır. Coronavirüsler (CoV'ler), insanlarda ve hayvanlarda respiratuar, enterik ve sistemik olmak üzere ciddi enfeksiyonlara neden olurlar (15).

Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus olmak üzere 4 grubu vardır. Bunlardan Alphacoronavirus (NL63 ve 229E) ve Betacoronavirus (HKU1, OC43, MERS-CoV [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus], SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2) grupları insanlarda solunum yolu enfeksiyonundan sorumludurlar.

Coronaviridae ailesi betacoronavirüs alt grubuna ait; SARS-CoV 2002-2003 yıllarında ve MERS-CoV 2012 yılında salgına neden olmuştur (16).

Aralık 2019'da Çin'de başlayarak salgına neden olan virüsün, Coronaviridae ailesinin betacoronavirüs alt grubuna ait olduğu 7 Ocak 2020'de ortaya koyuldu. 12 Ocak 2020'de genetik dizilimi belirlendi ve real time PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) test kitleri üretilmeye başlandı (17). 11 Şubat 2020' de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV ile genom yapısının yaklaşık %79 benzerlik gösterdiği saptandı, sonrasında bu virüse SARS-CoV-2 adı verildi (18).

Çin'in ardından salgın tüm dünyaya yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 30 Ocak 2020'de 'Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu', sonrasında 11 Mart 2020'de ise "Pandemi" ilan edildi. Pandeminin ilan edildiği gün ülkemizde ilk vaka kamuoyuna duyuruldu (19).

Pandeminin başından itibaren ülkemizde toplam 15 milyon vaka ve yaklaşık 98 bin COVID-19' a bağlı ölüm bildirilmiştir (20). Bu vakalar, asemptomatikten, yoğun bakım ihtiyacı gerektiren akut solunum yetmezliği tablosuna kadar birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkmıştır. Bazı hasta gruplarında COVID-19'un daha ciddi seyrettiği klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin; yaşlı, sigara kullanan, komorbiditesi olan (diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı), immunsupresif kişilerde (organ transplantlı, malignite tedavisi alan) ciddi hastalık riski yüksektir (21).

2.2.1 Coronavirüs Varyantları

SARS-CoV-2 de diğer virüsler gibi zamanla mutasyona uğradı ve DSÖ tarafından bu varyantlar Yunan alfabesinden harfler ile tanımlandı. Bazı mutasyonların hızlı yayılması tüm dünyada büyük korkuya neden oldu. Bunlardan en çarpıcıları ise Delta (B.1.617.2) ve Omicron (B.1.1.529) varyantları idi. Delta varyantı ilk kez Aralık 2020'de Hindistan'da, Omicron varyantı ise ilk Botsvana'da, kısa bir süre sonra da Kasım 2021'de Güney Afrika'da ilk defa belgelenmiştir (22).

Omicron varyantında, S proteinde meydana gelen yaklaşık 30 mutasyon söz konusudur. Bu varyantın özelliği humoral bağışıklıktan kaçış olasılığının fazla olması ve hızlı bulaştırıcılıktır. Omicron varyantı Delta varyantına göre daha bulaşıcıdır ancak sebep olduğu hastalık şiddeti daha düşük bulunmuştur. Delta varyantında ise 16 mutasyon bildirilmesine rağmen daha ciddi vakalara neden olmuştur (23).

Varyantları tanımak; salgını kontrol altına almak, tedavi rejimlerini belirlemek ve etkin aşılar üretebilmek için büyük önem taşımaktadır (24).

2.3. AŞILAR

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi ciddi bir küresel halk sağlığı problemidir. Bu problem için atılmış en büyük adım ise aşılardır.

SARS-CoV-2'nin genom dizilimi yayınlandıktan sonra tüm dünyada aşı çalışmaları hızla başladı. Normal şartlarda yeni bir aşının geliştirilmesinde sırasıyla araştırma ve geliştirme süreci, preklinik faz (faz 0), klinik araştırma fazları (faz 1, faz 2, faz 3), onay süreci, üretim, pazarlama ve sonrasında gözetim süreçleri mevcuttur. Tüm bu serüven yaklaşık 10-15 yıl sürmektedir (25,26). COVID-19 pandemisinde olduğu gibi salgın durumlarında aşı fazları birleştirilebilir, bu fazlar paralel olarak yürütülerek bu süreç hızlandırılabilir ve bu aşılar için acil kullanım izni alınabilir.

Preklinik Faz

İlk olarak deneysel bir aşı, preklinik fazda hastalığı önleme potansiyeli ve güvenliğini değerlendirmek için hayvanlar üzerinde test edilir. Farmakolojik ve toksik etkiler araştırılır. Preklinik faz yaklaşık 2-3 yıl sürer.

Faz 1- Güvenlik Fazı

Bu aşamada genellikle az sayıda genç ve sağlıklı gönüllüler seçilir. Aşının farklı dozlarda çalışılarak doğru dozu ve güvenliliği belirlenir. Aynı zamanda immun yanıt değerlendirilir.

Faz 2- Genişletilmiş Güvenlik Fazı

Aşının immun yanıt oluşturma yeteneğini ve güvenliliğini bir adım öteye taşımak için yüzlerce gönüllü seçilir. Bu gönüllüler aşı yapılması planlanan gruptakilerle yaş, cinsiyet, genel sağlık durumu açısından benzer özelliklere sahiptir. Ayrıca aşı olmayan bir karşılaştırma grubu yani plasebo grubu da oluşturulur. Uygulanacak aşının sıklığı ve doz ayarı araştırılır.

Faz 3- Etki fazı

Bu faza ise binlerce gönüllü dahil edilir. Faz 2 ve Faz 3'te, çalışmanın etkilenmemesi için, ne aşıyı uygulayana ne de gönüllü veya plasebo grubuna; test edilen aşı ve karşılaştırmalı ürün hakkında bilgi verilmez. Yani çalışma 'çift-kör' olarak yapılır. Aşı yapılan grup ve plasebo grup karşılaştırılarak tüm veriler kaydedilir. Bu fazda amaç aşının etkinliği, güvenliği ve yan etkileri ile ilgili tüm detayları ortaya koymaktır.

Faz 3'teki tüm veriler değerlendirildikten sonra onay ve ruhsatlandırma sürecine geçilir. Bu süreç 1-2 yıl sürebileceğinden pandemi gibi durumlarda aşılara acil kullanım izni verilebilir. Uygulanmaya başlanan aşının etkinliği, güvenliği, yan etkileri yakından takip edilmeye devam edilir (25-28).

Aşı etkinliği; bir aşının hastalığı önleme olasılığıdır ve hastalığı ne kadar azalttığı ile ilgilidir. Bir aşının etkinliği yani koruyuculuğu şu formülle hesaplanır:

$$\text{Aşı Etkinliği (\%)}: \frac{\text{Aşı Olmayanlarda Atak Hızı- Aşı Olanlarda Atak Hızı}}{\text{Aşı Olmayanlarda Atak Hızı}} \times 100$$

Atak hızı; bir toplumda belli bir süre içinde hastalığa yakalananların sıklığını ifade eder.

Aşının koruyuculuk oranı rutin aşı programına alınmasındaki en temel kriterdir (29).

2.3.1 Aşı Türleri

İnaktif Aşılar

Hastalık taşıyan bakteri veya virüsü, ya da bu virüse çok benzer bir virüsü alarak ısı, radyasyon ve kimyasal madde kullanarak (formaldehit) inaktif hale getirmek veya öldürmek inaktif aşı yapımının ilk basamağıdır. İmmun sistemi uyarmak için genellikle bir adjuvan ile birleştirilir. İnaktif bir aşının üretim süreci zordur ancak iyi bir altyapı ile pandemi dönemlerinde hızlı bir şekilde üretilebilir. Zamanla antikor düzeyi azalacağından muhtemelen iki veya üç doz gerektirir. İnfluenza, Polio aşısı, Hepatit A aşısı inaktif aşılara örnektir.

Ülkemizde de uygulanan COVID-19 aşılarından Sinovac inaktif bir aşıdır (29-31).

Canlı Atenüe (Zayıflatılmış) Aşılar

Bu aşılar hastalığa neden olan virüsün canlı ama zayıflatılmış halidir. Virülans ortadan kaldırılır ve hastalık yapmadan bağışıklık yanıtı oluştururlar. Bağışıklık için tek doz yeterli olabilir. İmmun yetmezlikli bireyler için uygun değildir. Varicella (suçiçeği), Kızamık- Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) aşısı canlı atenüe aşılara örnektir (25-27).

Viral Vektör Aşılar

Hastalık oluşturmadan immun sistemin tetiklenmesi için zararsız taşıyıcı vektör virüslere (genellikle adenovirüs) protein alt birim aktarılarak oluşturulur. Vücutta, aktarılan bu genetik materyal ile istenilen proteinler üretilmeye başlanır ve proteinlere karşı immun yanıt oluşur. Ebola aşısı viral vektör aşıya örnek verilebilir (32).

COVID-19 için üretilen Ad26.COV2.S (Janssen / Johnson & Johnson), Sputnik V ve ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca) aşıları viral vektör aşılara örnektir (33).

Protein Subunit Aşılar

İmmun sistem tarafından tanınan bakteri veya virüsün oldukça spesifik subunitlerinden oluşan aşılardır. Genelde çocukluk çağında uygulanan boğmaca, tetanoz, difteri aşısı buna örnektir. Subunit yapılar, diğer aşılara göre immun yanıtı daha zayıf uyardıklarından genelde adjuvanlar ile birleştirilir. COVID-19 aşılarından Noravax (Amerika Birleşik Devletleri) protein subunit aşıya örnek verilebilir (34). Ülkemizde de preklinik fazda protein subunit aşı çalışmaları bulunmaktadır (35).

Nükleik Asit Aşıları

Antijen üretimi için genetik materyalin vücuda girmesi ve vücut hücrelerinde antijen senteziyle immun cevap oluşturan, DNA veya RNA'dan oluşan aşılardır. DNA aşılarında antijeni kodlayan DNA parçası bakteri plazmidine yerleştirilir. RNA bazlı aşılar ise tek başına enjekte edilebilir. Üretimleri kolay, hızlı ve ucuzdur.

COVID-19 salgınından önce, nükleik asit aşılarının insanlarda kullanımı için henüz onayı yoktu ancak pandemi nedeniyle çalışmalar çok hızlı ilerledi ve bazı mRNA aşıları bu süreçte acil kullanım izni aldı. Daha önce Moderna'nın MERS'e karşı mRNA bazlı aşı denemesi mevcuttur. COVID-19 için üretilen BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273 (Moderna) aşıları, şu an birçok ülkede aktif olarak uygulanan mRNA aşılarıdır (25,36,37).

2.3.2 COVID-19 Aşıları

COVID-19 aşıları için başlıca antijenik hedef SARS-CoV-2'nin spike proteinidir. Spike protein, hücredeki ACE-2 reseptörüne bağlanır ve hücreye girer. Spike proteine, özellikle reseptör bağlama alanına (RBD) bağlanan antikorlar onun konak hücreye bağlanmasını engeller ve virüsü nötralize eder. Aşıların çoğunda da amaç; Spike proteinine karşı nötralize edici antikorları tetiklemek, human ACE-2 reseptörü ile uptake'i önlemek ve bununla birlikte enfeksiyonun oluşumunu engellemektir (30).

DSÖ tarafından aşılar öncelikle yüksek riskli sağlık çalışanlarına ve 65 yaş üstü bireylere önerilmiştir. Ayrıca kronik hastalığı (hipertansiyon, kontrol altında olan enfeksiyon, diyabet, astım, karaciğer, böbrek hastalığı gibi) veya bu hastalıkların riskini taşıyan insanlarda, yani COVID-19'a bağlı şiddetli enfeksiyon riski olanlara da öncelikle aşı önerisi yapılmıştır (38).

COVID-19 için aşı çalışmalarının son verilerine göre Faz 1'de 47, Faz 2' de 67, Faz 3'te 73 ve onaylı olarak ise 38 aşı bulunmaktadır (39).

Pfizer / BioNTech - BNT162B2

Almanya (BioNTech) ve Amerika Birleşik Devletleri (Pfizer) ortaklığı ile üretilmiştir. 11 Aralık 2020'de acil kullanım izni ve 23 Ağustos 2021'de FDA onayı almıştır. Ayrıca Ekim 2021 tarihinden itibaren de 5 yaş ve üstü çocuklar için kullanım izni alınmıştır (40).

Pfizer / BioNTech bir mRNA aşısıdır. BNT162, SARS-CoV-2'nin spike glikoproteininin RBD'sini kodlayan mRNA'nın, lipit-nanopartiküller içine yerleştirilmiş halidir. Kişilere uygulandığında vücutta, S-proteinine karşı antikor oluşmaya başlar.

Birincil seri doz uygulaması 21 gün arayla 2 doz intramüsküler olarak deltoid kasa 30 mikrogram (0,3 ml) şeklinde uygulanır. Flakonlar -60 ila -80 derece arasında saklanabilir. 5 güne kadar da 2-8 derece arasında soğutucularda muhafaza edilebilir (41).

FDA tarafından birincil aşılanma tamamlandıktan sonra hatırlatma dozu (3.doz) için 12 yaş ve üzeri bireylere izin verilmiştir.

Bazı özel durumlarda iki dozluk birincil serinin üç doz yapılması önerilmiştir. Orta ve şiddetli immun yetmezlikli kişilerde (hematolojik ve solid tümör malignitesi olup aktif tedavi alanlar, solid organ transplantlı immunsupresif tedavi alanlar, tümör nekrozis faktör [TNF] inhibitörü kullananlar, yüksek doz steroid tedavisi alanlar [≥2 hafta süreyle ≥20 mg prednizon]) COVID-19 aşılarına karşı optimal immun yanıt oluşabilir. Bu hastalarda genel popülasyondan farklı olarak iki dozluk birincil seri tamamlanmasından sonra daha kısa sürede üçüncü doz önerilmektedir.

Bağışıklığı baskılayan koşullara sahip bireyler için, ikinci dozdan en az 28 gün sonra üçüncü bir doz uygulanır. Bu kişilerde iki doz birincil mRNA aşı serisi tamamlandıktan 28 gün sonra birinci hatırlatma dozu uygulanır. İkinci hatırlatma dozu ise 5. ayda önerilmektedir (42).

DSÖ tarafından gebelerin aşılanması önerilir, aşı nedeniyle gebeliğin ertelenmesi veya sonlandırılması önerilmemektedir. Emziren kadınlarda aşının etkinliği diğer yetişkinlere benzerdir ve diğer yetişkinler gibi aşılanması önerilir. Ayrıca aşı nedeniyle emzirmeye ara verilmesi önerilmemektedir. Aşının içindeki herhangi bir maddeye karşı ciddi alerjik reaksiyon gösterenler aşılanmamalıdır. Ayrıca ilk doz inaktif aşı olanlar (Sinovac gibi) ikinci doz olarak BioNTech aşısını olabilir (43).

Yapılan bir çalışmada aşının ilk dozdan 12 gün sonra, ikinci dozdan 7 gün sonra %95 efektivitesi olduğu ve immunitenin 2 ay boyunca devam ettiği gösterilmiştir (44).

Çalışmalara göre BioNTech aşısı varyantlara karşı etkili bulunmuştur. Özellikle Omicron varyantına karşı hatırlatma dozunun hastalıktan daha iyi koruma sağlayabileceği belirtilmiştir. İki doz BioNTech aşısı olanlarda aşı etkinliğinin, Omicron varyantında, Delta varyantına göre düşük olduğu bulunmuştur(40).

Aşıya bağlı hafif - orta yan etkilerden; lokal ağrı, şişlik, kızarıklık, sistemik yan etkilerden ise ateş, üşüme-titreme, yorgunluk, bulantı, kusma, ishal, miyalji, eklem ağrısı görülen en sık yan etkilerdir. İkinci dozdan sonra daha sık görülür ve en yaygın görülen yan etki ise enjeksiyon yerindeki reaksiyonlardır. Bu görülen yan etkiler insanların günlük işlerini etkilemez (45).

Ciddi yan etkiler hayatı tehdit eden, hastaneye yatış gerektiren, hastane yatışını uzatan, kalıcı sakatlık ve ölümle sonuçlanan tıbbi olaylar olarak tanımlanır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi' nin (CDC) de belirttiği gibi; 55 yaş üstü hastalarda yapılan klinik çalışmada en ciddi yan etkilerden serebrovasküler olaylar, apandisit, akut miyokard infarktüsü gibi hayatı tehdit eden durumlar aşı yapılan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (46).

mRNA aşılarından sonra görülen ciddi yan etkilerden miyokardit ve perikardit riskinin özellikle adölesan ve genç erişkin erkeklerde normalden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (47) Ayrıca birinci ve ikinci doz arasının 8 haftaya kadar uzatılmasının miyokardit riskini azaltılabileceği belirtilmiştir (48).

Anafilaksi, aritmi, pulmoner emboli, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü, akut böbrek hasarı, trombositopeni diğer ciddi yan etkiler arasındadır (46).

Sinovac-CoronaVac

Çin'de geliştirilen inaktif bir aşıdır. 20 Ocak 2021'de acil kullanım izni almıştır. Ülkemizde yapılmaya başlanan ilk COVID-19 aşısıdır. Şu anda 55 ülkede acil kullanımı onayı bulunmaktadır (39).

Adjuvanı alüminyum hidroksittir. SARS-CoV-2'e karşı üretilen bu aşının oluşturduğu bağışıklık yanıtı sadece spike proteinine karşı değildir, aynı zamanda bu virüsün diğer bileşenlerini de hedef alır.

18 yaş üstü bireylere iki doz (3 μg), 28 günde bir intramüsküler olarak uygulanır. Aşı 2-8°C arasında soğutucuda taşınabilir ve saklanabilir (49).

2020 yılının ortalarından Brezilya, Endonezya, Şili ve Türkiye'de CoronoVac için Faz 3 klinik çalışmalarına başlanmıştır (50).

Gebelerde, emziren annelerde uygulanabilir ve emzirmenin kesilmesi önerilmez. Aşının içindeki herhangi bir maddeye karşı ciddi alerjik reaksiyon gösterenler aşılanmamalıdır.

Birincil seri tamamlandıktan sonra hatırlatma dozu (3. doz) 4-6 ay sonra önerilmektedir.

Omicron varyantına karşı aşının etkinliği için veriler yetersizdir (51).

Brezilya'da yapılan Faz 3 çalışmasında 14 gün arayla uygulanan 2. doz sonrasındaki 14. günde, COVID-19'a karşı %51, ağır enfeksiyona karşı %100, hastane yatışlarına karşı %100 koruma sağladığı ve etkin olduğu gösterilmiştir (52).

Ülkemizde yapılan faz 3 çalışmasında aşı etkinliğinin %83,5 olduğu ve en sık yan etkiler olarak yorgunluk ve enjeksiyon yerinde ağrı olduğu saptanmıştır. Alerjik reaksiyon dışında ciddi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır (50).

Moderna / mRNA-1273

Ocak 2020'de SARS-CoV-2 genom dizilimi yayınlandıktan kısa bir süre sonra çalışmaları başlamıştır. Lipid-nanopartikül içeren, spike glikoproteini kodlayan nükleosit-modifiye bir mRNA aşısıdır (53). Amerika Birleşik Devletleri'nde üretilmiş ve 18 Aralık 2020'de FDA tarafından acil kullanım izni çıkmıştır. 6 Ocak 2021'de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından pazarlama izni verilmiştir (54).

18 yaşından büyük bireylere 28 gün arayla 2 doz (100 mikrogram-0,5 ml) olarak uygulanır. Rapel doz ise 5 ay sonra 50 mikrogram-0,2 ml olarak önerilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ağır hastalık dahil COVID-19' u önlemede %94,1 etkinliği olduğu gösterilmiştir (53). Yapılan başka bir çalışmada hastalığı önlemede %94,5 etkinliği olduğu saptanmıştır (41).

Hamile ve çocuklarda kullanımına dair yeterli bilgi yoktur.

Uygulanan kişilerde; en sık enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık ve şişlik, sistemik olarak ise yorgunluk, baş ağrısı, miyalji, eklem ağrısı, titreme, mide bulantısı/kusma ve ateş gibi yan etkiler bildirilmiştir (55).

BioNTech gibi mRNA aşısı olan Moderna'da da miyokardit/perikardit riskinin olduğu gösterilmiştir. Miyokardit ve perikardit riskinin, ikinci dozu takip eden yedi gün içinde arttığı gösterilmiştir. Gözlemlenen risk, en yüksek 18 ila 24 yaşındaki erkeklerde görülmektedir (47).

Ayrıca bildirilen diğer ciddi yan etkiler ise bell paralizisi ve anafilaksidir (55).

Janssen (Johnson & Johnson)- Ad26.COV2.S

SARS-CoV-2'nin stabilize edilmiş spike proteini kodlayan, replikasyon yeteneği olmayan adenovirus vektörü bazlı bir aşıdır.

18 yaşından büyüklere tek doz $5x10^{10}$ viral partikül (0,5) ml intramüsküler olarak yapılır. Hatırlatma dozu ise tek doz 2 ay sonra önerilir.

Yapılan faz 3 çalışmasında aşı etkinliği %66,9 bulunmuştur.

En sık görülen lokal yan etkiler ve sistemik reaksiyonlar baş ağrısı, yorgunluk, miyalji ve bulantıdır.

Tromboembolik olaylar, tinnitus, konvülsiyon ve nöbet bildirilen ciddi yan etkilerdir. Ayrıca trombositopeni ile ilişkili trombotik komplikasyonlar ve Guillain-Barre sendromu gibi diğer ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (56,57).

AstraZeneca / Oxford

AstraZeneca ve Oxford Üniversitesi iş birliğiyle hazırlanmış bir viral vektör aşıdır. SARS-CoV2'de spike proteinini kodlayan genlerin non-replikatif şempanze adenovirüsüne (ChAdOx1) aktarılması ile elde edilmiş bir aşı türüdür (58).

İntramüsküler olarak 4 hafta arayla 2 doz ($5x10^{10}$ viral partikül) uygulanır. DSÖ tarafından 18 yaş üstü bireylerde 8 ila 12 hafta arayla yapılması önerilmiştir (59).

Yapılan bir faz 3 çalışmasında iki doz aşı sonrası 14 günlük izlemde aşı etkinliği %70 saptanmıştır (60).

En sık görülen lokal yan etkiler; ağrı, hassasiyet, sistemik yan etkiler; ateş, üşüme, titreme, bulantı, eklem ağrısı, miyalji, baş ağrısıdır.

Aşı sonrası trombositopeni ve tromboz (portal ven ve splenik ven trombozu, pulmoner emboli, serebral sinüs trombozu) ile seyreden ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Bunun yanı sıra dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) , transvers miyelit bildiren diğer ciddi yan etkilerdir (61).

NVX-CoV2373 (Novavax)

Spike protein nanopartikülü içeren ve Matrix-M adjuvanı ile üretilmiş bir rekombinant protein subunit aşıdır.

18 yaş üstü bireylerde 3 hafta ara ile 2 doz uygulanır. Yapılan faz 3 çalışmasında aşı etkinliği %90,4 saptanmıştır.

En sık görülen yan etkiler lokal olarak; ağrı, hassasiyet, sistemik olarak; baş ağrısı, kas ağrısı, yorgunluk ve halsizliktir (62).

Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Institute)

Spike glikoproteini eksprese eden, replike yeteneği olmayan iki farklı adenovirüs vektörü (adenovirüs tip 26 ve tip 5) içeren, Rusya'da geliştirilen bir aşıdır. 21 gün arayla 2 doz ve intramüsküler olarak uygulanır. Yapılan faz 3 çalışmasında iki doz uygulama sonrasında aşı etkinliği %91,6 bulunmuştur. 74 ülkede kullanımı onaylanmıştır.

En sık görülen yan etkiler lokal olarak ağrı ve sistemik olarak; hipertermi, baş ağrısı, halsizlik, miyalji, eklem ağrısıdır (63,64).

2.3.3 Türkiye'de COVID-19 Aşıları

Ülkemizde kullanımı onaylanmış Pfizer/BioNTech, Gamaleya Sputnik V, Turkovac ve Sinovac olmak üzere 4 aşı bulunmaktadır (39).

Ülkemizde COVID-19 pandemisi ile Coronavirüse karşı aşı çalışmaları başlamıştır. Şu anda preklinik aşamada 6 farklı merkezde yürütülen protein subunit aşı çalışmaları vardır.

Klinik aşamada ise 3 aşı çalışması bulunmaktadır.

- Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) ile yürütülen 0-21. günlerde subkutan uygulanan, adjuvanlı inaktif aşı çalışması Faz 1'de,
- Yine TÜBİTAK ile yürütülen, tek doz subkutan olarak uygulanan, virüs benzeri partikül (VLP-Virus like particle) içeren aşı çalışması Faz 2'de,
- Erciyes Üniversitesi merkezli 'Turkovac' isimli inaktif aşı çalışması ise Faz 3'tedir (35).

Turkovac-İnaktif aşısı için Sağlık Bakanlığı tarafından 22 Aralık 2021 tarihinde "Acil Kullanım" onayı verilmiştir ve gönüllülere şu an aktif olarak uygulanmaktadır.

Turkovac aşısı için ilk çalışmalar 5 Kasım 2020' de Erciyes Üniversitesinde ERUCOV-VAC ismiyle Faz 1 çalışması olarak başlamıştır. İki farklı doz (3 µg ve 6 µg) ve plasebo olmak üzere 3 gruba ayrılan 18-55 yaş aralığında sağlıklı 44 katılımcıya intramüsküler olarak 21 gün arayla 2 doz aşı uygulanmıştır.

Faz 2 çalışmaları toplam 5 tanedir. Çok merkezli 2 çalışmada aktif komparatör olarak Sinovac aşısı kullanılmıştır. Erciyes Üniversitesinde yapılan Faz 2 çalışmalarından birinde farklı doz (3 µg ve 6 µg) ve plasebo grubu karşılaştırılırken diğer çalışmada ise 0.-28. ve 120. günler olmak üzere üç doz uygulanan 3 µg ve 4,5 µg grupları karşılaştırılmıştır. Diğer bir Faz 2 çalışmasında ise Koçak ve Dollvet olmak üzere iki farklı üreticinin preparatları karşılaştırılmıştır.

21 Haziran 2021' de 1290 katılımcılı ve 8 Ekim 2021 tarihinde 4340 katılımcılı olmak üzere, çok merkezli yürütülen iki farklı Faz 3 çalışması başlatılmıştır. Bu iki çalışmada da aktif komparatör olarak Sinovac aşısı kullanılmaktadır. 1290 katılımcılı Faz 3 çalışmasında 0 ve 28. gün olarak iki doz Sinovac ve Turkovac uygulanan katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. 4340 katılımcılı Faz 3 çalışmasında ise hatırlatma dozu etkinliğini ölçmek için; 18-59 yaş aralığında, SARS-CoV-2 öyküsü olmayan ve 2 doz Sinovac aşısı olanlar kabul edilmiştir. Son dozdan sonra en az 90 gün, en fazla 270 gün içerisinde hatırlatma dozu olarak bir gruba Sinovac diğer gruba Turkovac uygulanmıştır. Bu iki Faz 3 çalışması halen devam etmektedir(65).

2.3.4 Türkiye'de COVID-19 Aşı Uygulaması

COVID-19 aşılarının ciddi hastalık, hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmada etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak zamanla bağışıklığın azalması, aşıların hedefi olan Spike proteininde olan değişimler ve bazı varyantlar nedeni ile iki dozluk birincil seri tamamlanan hastalara rapel doz önerilir. Ülkemizde COVID-19 aşı uygulamasına Sinovac ile başlanmıştır. Pfizer/BioNTech aşısının da uygulanmaya başlanması sonrasında aşı tercihi bireylere bırakılmıştır.

25 Mart 2022 tarihinde Türkiye Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından inaktif aşı ve mRNA aşısı için aşı takvimi yayınlanmıştır. Örneğin;

- Aşısız kişilerde Sinovac 0.,1. ve 4. aylarda önerilmektedir. Bu grupta hatırlatma dozu son aşıdan en erken 3 ay sonra yapılabilir.
- Aşısız kişilerde Pfizer/BioNTech aşısı 1 ay arayla 2 doz önerilirken hatırlatma dozu birincil seri tamamlandıktan en erken 3 ay sonra önerilmektedir.

- 3 doz Sinovac aşısı olanlara son aşı dozundan en erken 3 ay sonra tercihen BioNTech ile hatırlatma dozu önerilmiştir.
- 2 doz Sinovac aşısı ve 1 doz BioNTech aşısı olanlar için BioNTech aşısı hatırlatma dozu son aşı dozundan en erken 3 ay sonra önerilmiştir.
- 2 doz Sinovac ve sonrasında 2 doz BioNTech olanlar için hatırlatma dozu son aşı dozundan en erken 3 ay sonra önerilmiştir. Buradaki öneri kronik hastalığı olanlar, 65 yaş üzerindeki bireyler, yüksek riskli kişiler (sağlık çalışanları) içindir. Bu gruplar dışında kalanlar için hatırlatma dozuna gerek yoktur.
- Varyantlara karşı tercihen mRNA aşısı önerilmektedir (66).

Ayrıca Brezilya'da yapılan Faz 4 çalışmasına göre iki doz Sinovac aşısı sonrasında üçüncü doz aşılamada farklı tip aşılar (mRNA bazlı, adenoviral gibi) ya da aynı tip (Sinovac) aşı uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda üçüncü doz olarak farklı bir tür aşı uygulananlarda daha güçlü antikor yanıtı olduğu görülmüştür. Bizim ülkemizde de iki doz Sinovac sonrası üçüncü doz olarak BioNTech aşısı uygulanması yaygındır (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde en az bir COVID-19 aşısı olup, aşı sonrası iki aylık süre içerisinde yan etki nedeniyle hastanemize başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilen tanımlayıcı bir çalışmadır. Bu çalışmaya 85 hasta dahil edilmiştir.

Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan 26.08.2021 tarihinde 265 numara ile etik kurul onayı alındı.

Hastaların en az bir COVID-19 aşısı olup aşı sonrası yan etki ile hastanemize başvurması çalışmaya dahil edilme kriteri olarak kabul edildi.

Hastaların demografik özellikleri, COVID-19 geçmişleri, aşı türleri ve doz sayıları, başvuru nedenleri, kaçıncı aşı dozundan sonra şikâyetlerinin başladığı, semptomların aşıdan ne kadar zaman sonra başladığı, varsa önceki alerji-anafilaksi öyküleri ve komorbiditeleri kayıt edildi. Ek olarak COVID-19 aşılarına bağlı lokal semptomlardan ağrı, şişlik, eritem, sistemik semptomlardan ise miyalji, ateş, titreme, yorgunluk, eklem ağrısı, lenfadenopati ve diğer sistemik semptomları kayıt edildi.

Yan etki ile başvuran hastalarımızda ayaktan tedavi veya yatış gereken durumlar değerlendirildi. Aşı sonrası gelişen yan etki ile yatarak tedavi alan hastaların aldıkları tanılar incelendi.

Çalışmamızda herhangi bir laboratuvar parametresi kullanılmamıştır.

İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, Standart sapma, frekans, yüzde) kullanılmıştır. Kategorik verilerin arasındaki ilişki ve farkın tespiti için Ki Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık bütün değerler için $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 85 hastanın yaşları incelendiğinde yaş ortalaması 47,2 ± 13,4'dir. Hastaların yaşları kategorize edildiğinde ise 65 yaş altı %87,1 (74), 65 yaş ve üzeri %12,9 (11) şeklinde dağılmaktadır. Hastaların %35,3'ü (30) erkek, %64,7'si ise (55) kadın idi. Hastaların demografik bilgileri ve PCR sonuçlarına ait bilgiler Tablo-1'de görülmektedir. Hastaların aşı öncesi COVID-19 PCR sonuç dağılımı Tablo 1'de görüldüğü üzere %69,4'ü negatif, %27,1'i pozitif olarak tespit edilirken %3,5'inin PCR sonucuna ulaşılamamıştır. Bunların dışında, hem kadın hem de erkeklerde başvurunun BioNTech aşısı sonrası daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 1: Hastaların Demografik Verileri ve PCR sonuçları

		n (85)	%
Cinsiyet	Erkek	30	35,3%
	Kadın	55	64,7%
Yaş Grup	65 Yaş Altı	74	87,1%
	65 Yaş ve Üzeri	11	12,9%
PCR Sonucu	Negatif	59	69,4%
	Pozitif	23	27,1%
	Bilinmiyor	3	3,5%
		Ortalama ± Std	**Min-Max**
Yaş		47,19 ± 13,42	18-85

Hastanemize aşı sonrası yan etki ile başvuran her hastaya ana şikayetlerinin yanı sıra lokal semptomlardan ağrı, şişlik, eritem, sistemik semptomlardan ise miyalji, ateş, titreme, yorgunluk, eklem ağrısı, lenfadenopati olup olmadığı sorulmuştur. COVID-19 aşısı sonrası en çok görülen bu yan etkilerin dağılımı Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların Aşı Sonrası Şikâyetlerinin Dağılımı

		n	**%**
Ateş	Var	25	29,4%
	Yok	60	70,6%
Miyalji	Var	34	40,0%
	Yok	51	60,0%
Baş Ağrısı	Var	15	17,6%
	Yok	70	82,4%
Lokal Ağrı	Var	43	51,2%
	Yok	41	48,8%
Lokal Reaksiyon	Var	10	11,8%
	Yok	75	88,2%
Yorgunluk Halsizlik	Var	29	34,1%
	Yok	56	65,9%
Lenfadenopati	Var	6	7,1%
	Yok	79	92,9%
Eklem Ağrısı	Var	20	23,5%
	Yok	65	76,5%
Üşüme Titreme	Var	24	28,2%
	Yok	61	71,8%

Tablo 2'de görüldüğü üzere en sık görülen şikâyet lokal ağrı (%51,2) iken en az şikâyet lenfadenopati (%7,1) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın yapıldığı dönemde aktif uygulamada olan BioNTech ve Sinovac aşıları uygulanan iki aşı türüydü. Tablo 2' de görülen en sık şikâyetlerin aşı türlerine göre dağılımı Tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3: En Sık Görülen Yan Etkilerin Aşı Türlerine Göre Dağılımı

		Şikâyet Asi Cinsi					
		Sinovac		BioNTech			
		n	**%**	**n**	**%**	**X^2**	**p**
Ateş	Var	4	28,6%	21	29,6%	0,006	0,940
	Yok	10	71,4%	50	70,4%		
Miyalji	Var	2	14,3%	32	45,1%	4,618	**0,032**
	Yok	12	85,7%	39	54,9%		
Baş Ağrısı	Var	0	0,0%	15	21,1%	3,592	0,051
	Yok	14	100,0%	56	78,9%		
Lokal Ağrı	Var	5	35,7%	38	54,3%	1,610	0,204
	Yok	9	64,3%	32	45,7%		
Lokal Reaksiyon	Var	1	7,1%	9	12,7%	0,345	0,481
	Yok	13	92,9%	62	87,3%		
Yorgunluk Halsizlik	Var	2	14,3%	27	38,0%	2,933	0,125
	Yok	12	85,7%	44	62,0%		
Lenfadenopati	Var	0	0,0%	6	8,5%	1,273	0,583
	Yok	14	100,0%	65	91,5%		
Eklem Ağrısı	Var	1	7,1%	19	26,8%	2,501	0,171
	Yok	13	92,9%	52	73,2%		
Üşüme Titreme	Var	1	7,1%	23	32,4%	3,680	0,100
	Yok	13	92,9%	48	67,6%		

*Ki-Kare

Hastalarımızda aşı sonrası görülen bu şikayetler incelendiğinde ateş, baş ağrısı, lokal ağrı ve reaksiyon, yorgunluk, halsizlik, lenfadenopati, eklem ağrısı ve üşüme-titreme şikayetleri olanların, oldukları aşı türleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Miyalji şikâyetinin ise BioNTech aşısı olanlarda Sinovac'a göre anlamlı derecede daha fazla görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 3).

Hastaların bize başvurularındaki toplam aşı doz sayıları incelendiğinde ortalama 2,2 ± 0,9 doz aşı oldukları tespit edilmiştir. Yan etki nedeni ile başvuran bu hastaların şikâyetlerin ortaya çıktığı doz incelendiğinde ise ilk dozda şikâyeti ortaya çıkanlar tüm hastaların %24,7'sini (21), ikinci dozda şikâyeti ortaya çıkanlar %37,6'sını (32), üçüncü dozda şikâyeti ortaya çıkanlar %30,6'sını (26) ve dördüncü dozda şikâyeti ortaya çıkanlar %7,1'sini oluşturmaktadır (Tablo-4).

İkinci dozdan sonra yan etki nedeni ile başvuran hasta sayısı ile diğer dozlardan sonra başvuran hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların Başvuru Şikâyetlerinin Başladığı Aşı Dozu

		n	**%**	**X^2**	**p**
Doz Sayısı	1	21	24,7%	17,447	**0,001**
	2	32	37,6%		
	3	26	30,6%		
	4	6	7,1%		
		Ort.	**Ss.**		
Doz Sayısı		2,20	0,897		

Çalışmaya dahil edilen hastaların %87,1'i (74) ayaktan tedavi edilirken %12,9'unun (11) yatarak tedavi olduğu Tablo-5'te görülmektedir. Yatan toplam 11 hastanın 8'i BioNTech, 3'ü Sinovac aşısı sonrası yan etki ile hastanemize başvurmuştur.

85 hastanın %57,6'sının (49) en az bir komorbiditesi, %16,5'inin (14) daha önce alerji öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Hastalar ayaktan veya yatan olarak tedavi şekillerine göre değerlendirildiğinde, iki grup arasında komorbidite varlığı, alerji öyküsü ve şikâyetin ortaya çıktığı aşı türü ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p>0,05) (Tablo 5).

Hastalarımızın yatış endikasyonları incelendiğinde ise; 3 hastanın ateş tetkik sebebiyle, 1 hastanın hematolojik (Miyelodisplastik sendromun akut miyeloid lösemiye transformasyonu), 2 hastanın nefrolojik (akut renal hasar ve hematüri), 1 hastanın gastrointestinal (komplike pankreatit), 1 hastanın endokrinolojik (diyabetik ketoasidoz), 3 hastanın ise nörolojik (transvers miyelit, polinöropati, aksonal hasar) sebeplerle yatarak takip edilmiştir.

Tablo 5: Hastaların Tedavi Şekli ile Komorbidite-Alerji varlığı ve Aşı Türü ilişki

		Tedavi Şekli					
		Ayaktan		Yatan			
		n	**%**	**n**	**%**	**X^2**	**p**
Komorbidite	Var	42	56,8%	7	63,6%	0,186	0,753
	Yok	32	43,2%	4	36,4%		
Alerji	Var	13	17,6%	1	9,1%	0,500	0,682
	Yok	61	82,4%	10	90,9%		
Şikâyet Aşı Cinsi	Sinovac	11	14,9%	3	27,3%	1,072	0,379
	BioNTech	63	85,1%	8	72,7%		

*Ki-Kare

Her iki hasta grubunda şikâyetin en sık birinci gün ortaya çıktığı gözlemlenirken, hastaların şikâyetlerinin ortaya çıkma günü ile oldukları aşı türü arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Ki-Kare testi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların Şikâyetlerinin Ortaya Çıkma Süresi ile Aşı Türü Arasındaki İlişki

		Şikâyet Aşı Cinsi					
		Sinovac		BioNTech			
		n	**%**	**n**	**%**	**X^2**	**p**
Şikâyet Ortaya Çıkma Günü	1. Gün	6	50,0%	36	54,5%	0,825	0,921
	2-3. Gün	3	25,0%	15	22,7%		
	4-7. Gün	1	8,3%	8	12,1%		
	7 Gün ve üzeri	2	16,7%	7	10,6%		

COVID-19 aşısı sonrası herhangi bir yan etki ile hastaneye başvuran hastaların "ana şikâyetleri" sistemsel olarak kategorize edildiğinde en sık nörolojik sisteme ait şikâyetlerin görüldüğü saptanmıştır. Hastaların bu ana şikâyetleri 8 sisteme göre gruplanmış, ateş, üşüme, titreme, yorgunluk, flu-like gibi semptomlar ise diğer sistemik bulgular altında toplanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların Ana Şikâyetlerinin Sistemlere Göre Dağılımı

		n	%
Hematolojik	Var	7	8,2%
	Yok	78	91,8%
Dermatolojik	Var	14	16,5%
	Yok	71	83,5%
Üriner	Var	1	1,2%
	Yok	84	98,8%
Kardiyo-vasküler	Var	10	11,8%
	Yok	75	88,2%
Solunum	Var	6	7,1%
	Yok	79	92,9%
Kas-iskelet	Var	17	20,0%
	Yok	68	80,0%
Nörolojik	Var	18	21,2%
	Yok	67	78,8%
Gastrointestinal	Var	14	16,5%
	Yok	71	83,5%
Diğer Sistemik Bulgular*	Var	19	22,4%
	Yok	66	77,6%

*Diğer Sistemik Bulgular: ateş, üşüme, titreme, yorgunluk, flu-like sendrom

5. TARTIŞMA

En az bir COVID-19 aşısı olup, aşı sonrası iki aylık süre içerisinde yan etki nedeniyle hastanemize başvuran 85 hastayı değerlendirdik. Bu hastalarda COVID-19 aşısına bağlı hafif, orta ve ağır yan etkilerin ortaya çıkabileceğini, bu yan etkilerin çeşitlerini ve sıklığını tespit ettik.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların %35,3'ü (55) kadın, %64,7'si (30) erkeklerden oluşmaktadır ve yaş ortalaması 47,2 ± 13,4'dü. Hastaların yaşları kategorize edildiğinde ise 65 yaş altı kişilerde daha sık yan etki olduğu görüldü. Hem kadınlarda hem de erkeklerde BioNTech aşısı sonrası başvuru Sinovac'a göre fazlaydı. En sık görülen şikâyet lokal ağrı (%51,2) iken en az şikâyet lenfadenopati (%7,1) olarak tespit edildi.

Sinovac aşısının yan etkilerini incelemek için; Türkiye'de 780 sağlık çalışanı üzerinde anket yöntemi ile Şubat 2021'de 1 aylık çalışma yapılmıştır. Enjeksiyon yeri ağrısı (%41,5) en sık görülen lokal yan etki iken, yorgunluk (%23,6), baş ağrısı (%18,7), miyalji (%11,2) ve eklem ağrısı (%5,9) en sık görülen sistemik yan etkilerdi. Lenfadenopati %0,9 oranında en az rapor edilen yan etkidir. Kadınlarda (%67,9) erkeklere göre (%51,4) göre lokal ve sistemik yan etkilerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (68).

Çek Cumhuriyeti'nde Ocak-Şubat 2021 tarihleri arasında BioNTech aşısı sonrası yan etki görülen 877 sağlık çalışanı üzerinde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 43'tür. Kadınların oranı %88,5 (776), erkeklerin oranı %11,4 (100) ve 1 kişi cinsiyetini belirtmemiştir. Her iki çalışmada da görüldüğü üzere aşı türünden bağımsız olarak yan etkiler kadınlarda daha fazladır (69).

Çalışmamızda her iki hasta grubunda şikâyetin en sık birinci gün ortaya çıktığı gözlemlenirken, hastaların şikâyetlerinin ortaya çıkma günü ile oldukları aşı türü arasındaki anlamlı ilişki tespit edilemedi. Yan etki nedeni ile başvuran bu hastaların şikâyetlerinin ortaya çıktığı doz incelendiğinde ise ikinci dozdan sonra yan etki nedeni ile başvuran hasta sayısı diğer dozlardan sonra başvuran hasta sayılarına göre daha fazlaydı.

Geniş kapsamlı çalışmalardan birinde Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan BioNTech ve Moderna COVID-19 aşıları sonrası güncel bilgiler toplanması adına kurulan V-Safe isimli telefon programı ile yaklaşık 4,5 milyon aşı verisi toplanmıştır. Her iki aşı için de en sık görülen yan etkilerin lokal ağrı, yorgunluk, baş ağrısı, miyalji, ateş ve titreme olduğu görülmüştür. Aşılama sonrası şikayetler birinci gün en yüksek seviyededir ve bizim çalışmamız ile paralel bir şekilde ikinci doz aşı sonrası daha fazla yan etki görülmüştür. Ayrıca 65 yaş ve üstü kişiler, genç kişilere göre daha az yan etki bildirmiştir (45).

Çalışmamızda Sinovac ve BioNTech aşıları sonrası görülen bu şikayetler incelendiğinde ateş, baş ağrısı, lokal ağrı ve reaksiyon, yorgunluk, halsizlik, lenfadenopati, eklem ağrısı ve üşüme-titreme şikayetleri olanların, oldukları aşı türleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Miyalji şikayetinin ise BioNTech aşısı olanlarda Sinovac'a göre anlamlı derecede daha fazla görüldü. Literatürde BioNTech ve Sinovac aşılarının yan etki profillerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır**.**

Çalışmamızda hastaların ana başvuru nedenleri üzerinden değerlendirme yaptık. Bu ana şikayetleri sistemik olarak değerlendirdiğimizde en sık: diğer sistemik bulgular (ateş, üşüme, titreme, yorgunluk, flu-like sendrom) (%22,4), nörolojik sistem (%21,2) ve kas-iskelet sistemine (%20,0) aitti. Ardından sırasıyla gastrointestinal sistem (%16,5), cilt bulguları (%16,5), kardiyovasküler sistem (%11,8), hematolojik sistem (%8,2) ve solunum sistemine ait bulgular (%7,1) saptandı. En az görülen yan etkiler ise üriner sisteme ait (%1,2) şikayetlerdi. En sık görülen ek şikâyet lokal ağrı (%51,2) olarak tespit edildi. Amerika Birleşik Devletleri'nde anket yöntemi ile yapılan bir çalışmada bir veya iki doz BioNTech aşısı olan 803 sağlık çalışanın verileri toplanmıştır. Lokal semptomlar 719/803 (%89,5); kas-iskelet sistemine ait semptomlar 428/803 (%53,3); gastrointestinal semptomlar 172/803 (%21,4); nörolojik semptomlar 102/803 (%12,7); kardiyovasküler semptomlar 48/803 (%6); solunum sistemi semptomları 21/803 (%2,6); üriner semptomlar 10/803 (%1,2); ve alerjik semptomlar 10/803 (%1,2) oranında görülmüştür. 2 hastaya (%0,3) ise yatış gerekmiştir. Bu açıdan bakıldığında yatış gereken hasta sayısı çalışmamızda oldukça yüksek görünmektedir (%12,9). Buradaki farkın çalışma yöntemleri arasındaki farktan kaynaklandığını düşünmekteyiz (anket-3.basamak hastaneye başvuru) (70).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %87,1'i (74) ayaktan tedavi edilirken %12,9'unun (11) yatarak tedavi edilmesi gerekmiştir. 85 hastanın %57,6'sının (49) en az bir komorbiditesi, %16,5'inin (14) daha önce alerji öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Ayaktan ve yatarak tedavi edilen hasta grupları incelendiğinde, önceki komorbiditeleri, alerji öyküleri ve oldukları aşı türü açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

14 Haziran- 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında 22 Arap ülkesinden Google anketi vasıtasıyla aşılama bilgileri toplanmıştır. 10,064 hastanın kabul edildiği bu çalışmada hastaların %52,8'i BioNTech, %4,6'sı Sinovac ve %42,6'sı ise diğer COVID-19 aşılarını olmuştur. Tüm aşı olanların %28'inde hiçbir yan etki saptanmamıştır. Hastaların %41'inde hafif, %22'sinde orta ve %9'unda ciddi yan etki görülmüştür. Yan etki gösteren toplam 7290 hastanın %3'ü (n=230) doktor müdahalesine ihtiyaç duymuştur. %1'i (n=76) ise hastaneye yatmak zorunda kalmıştır. Ayrıca hastaların kronik hastalık geçmişi ele alındığında, önceden komorbiditeye sahip olmak; ateş ve kusma yan etkileri hariç, diğer tüm yan etkilerin sıklığı ve şiddeti için risk faktörü olarak bulunmuştur (71) .

14-23 Aralık 2020 tarihleri arasında Amerika'da 1.893.360 kişide ilk doz BioNTech COVID-19 aşısının uygulanmasından sonra 83 non-anafilaktik alerjik reaksiyon ve 21 anafilaksi vakası (1 milyon doz başına 11,1 vaka) bildirilmiş; bunların %71'i aşılamadan sonraki 15 dakika içinde meydana gelmiştir. Anafilaksi vakalarının ise %81'inde daha önce alerji ve alerjik reaksiyon öyküsü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 85 hastadan 14'ünün alerji ve 1'inin daha önce anafilaksi öyküsü mevcuttu. Ancak aşı sonrası ciddi alerji ve anafilaksi gelişen hastamız yoktu (72).

Yatan toplam 11 hastadan 8'i BioNTech, 3'ü Sinovac aşısı sonrası yan etki ile hastanemize başvurmuştu. Aşı sonrası kadınlarda yan etki oranı daha yüksek iken yatan hastaların 4'ü kadın, 7'si erkekti. Bu hastalardan 3'ü ateş nedeni ile tetkik için interne edildi. Bir hasta aşı sonrası baş ağrısı şikâyeti ile başvurup yeni başlangıçlı hipertansiyon tanısı aldı. Bu hastanın başvuru esnasında eş zamanlı akut böbrek hasarı nedeni ile diyaliz ihtiyacı mevcuttu. Üç hasta nöroloji servisinde transvers miyelit, aksonal hasar ve polinöropati nedeni ile takip edildi. Bir hastada diyabetik ketoasidoz

nedeni ile yoğun bakım ihtiyacı mevcuttu. Bir hastaya ise aşı sonrası gelişen sol koltuk altında şişlik nedeni ile drenaj uygulanmış, antibiyoterapisi ve hematolojik malignite tedavisi için servis takibi gerekmiştir. Bu hastamızda ön planda Miyelodisplastik Sendromun (MDS) Akut Miyeloid Lösemiye (AML) transformasyonu düşünülmüştür. Bir hasta karın ağrısı nedeni ile polikliniğe başvurduktan sonra komplike pankreatit tanısı alarak servise yatırıldı. Bir hasta da hematüri nedeni ile başvurduktan sonra böbrek biyopsisi ve tedavisi için servis takiplerinde kresentik nefrit tanısı almıştır.

Çalışmamızda, görüldüğü üzere aşı türünden bağımsız olarak hastalarımızda çeşitli nedenlerle yatış endikasyonları mevcuttu.

Özellikle COVID-19 mRNA aşısı sonrası gelişen nörolojik ciddi yan etkilere Guillain-Barré sendromu (GBS), akut transvers miyelit, nöbetler ve akut inme örnek verilebilir (73). Çalışmamızda üç hasta hastanemiz nöroloji servisinde transvers miyelit, aksonal hasar, polinöropati nedeni ile takip edildi. Bu hastaların 2'si Sinovac, 1'i BioNTech aşılıydı. Meksika'da 24 Aralık 2020 - 12 Şubat 2021 tarihleri arasında yapılan prospektif bir çalışmada ilk doz BioNTech aşısı olan 704.003 kişide nörolojik yan etkiler araştırılmıştır. 4258 kişide ciddi olmayan, 17 kişide ise; nöbet, GBS, akut transvers miyelit, lomber radikülopati gibi ciddi nörolojik yan etkiler saptanmıştır (74).

Çalışmamızda görülen en az yan etki üriner sisteme aitti. Bir hastamız 1 doz BioNTech aşısı sonrasında hematüri nedeni ile başvurup böbrek biyopsisi yapılması sonrasında kresentik nefrit tanısı olarak tedavisine başlanmıştır. Yapılan retrospektif bir çalışmada; Nisan-Kasım 2021 tarihleri arasında COVID-19 aşısından sonra hastaneye yatırılan hastalarda üriner anormallikler (proteinüri, hematüri gibi) veya böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek biyopsisi yapılarak yeni başlayan böbrek hastalıkları incelenmiştir. Yeni başlangıçlı nefropatiler ile aşı arasındaki ilişki kesin olarak bilinmemekle birlikte aşının tetikleyici olabileceği belirtilmiştir. Yatan 376 hasta taranmış, 123' üne böbrek biyopsisi yapılmış ve bunların 17'si çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Beş hasta (%29,4) ilk aşı dozundan sonra, diğer 12 hasta (%70,6) ikinci dozdan sonra başvurmuştur. Çalışmada BioNTech aşısı en sık uygulanan aşı türüdür. Bu hastalar minimal değişiklik hastalığı, akut tübülointerstisyel nefrit, membranöz nefropati gibi tanılar alarak tedavilerine başlanmıştır (75). Bu çalışma gibi mRNA aşısı sonrası tanı alan birçok vaka örneği bulunmaktadır.

mRNA aşılarından sonra görülen ciddi yan etkilerden miyokardit ve perikardit riskinin özellikle adölesan ve genç erişkinlerde normalden daha sık olduğu bildirilmiştir. mRNA aşısı olan erkeklerde bu riskin 1 milyon dozda 12-15 yaş arasında 70,7, 16-17 yaş arasında 105,9, 18-24 yaşları arasında 52,4 - 56,3 olduğu ve ikinci dozda riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (47). Bizim çalışmamızda aşı sonrası miyokardit-perikardit vakası görülmedi.

14 Aralık 2020' den 5 Nisan 2022' ye kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde 572 milyon dozdan fazla COVID-19 aşısı uygulanmıştır. Bu süreçte COVID-19 aşısı sonrası 14346 (%0,0025) ölüm bildirildi (7).

Bizim çalışmamızda yatarak tedavi gören bir hastamız vefat etmiştir. Ancak aşı ilişkili yorum yapmak güçtür. Hastamızda BioNTech aşısı sonrası sol koltuk altında şişlik gelişmiş ve drenaj uygulanmıştır. Aynı zamanda önceden bilinen MDS tanısı mevcuttu. Hematoloji servisimize yatış nedeni intravenöz antibiyoterapisini vermek ve ön planda MDS'nin AML transformasyonu düşünüldüğü için malignite tedavisini planlamaktı. Hastanın vefat nedeni kemoterapiye bağlı komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda COVID-19 aşısı sonrası hastaneye başvurma ve doktor muayenesi ihtiyacı olan 85 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile COVID-19 aşısına bağlı orta ve ciddi yan etkilerin ortaya çıkabileceğini, bu yan etkilerin çeşitlerini ve bazı hastalarımızın aşı sonrası yan etki nedeni ile yatış ihtiyacı olduğunu gösterdik.

Yan etki nedeni ile başvuruların çoğunluğu kadın hastalardan ve BioNTech aşısı olanlardan oluşmaktaydı. En sık görülen şikayet lokal ağrıydı. Miyalji şikayeti de Sinovac aşısına göre BioNTech aşısından sonra daha sık görülmüştür. Aşı tipinden bağımsız olarak en sık yan etki ikinci dozdan sonra oluşmuştur.

Hastalarımızın ana başvuru nedenleri en sık ateş, üşüme, titreme, yorgunluk, flu-like gibi şikayetler idi. Sonrasında nörolojik sistem ve kas-iskelet sistemine ait şikayetler ön plandaydı. En seyrek başvuru nedenleri ise üriner sisteme ait şikayetlerdi.

Çalışmamıza dahil edilen 85 hastadan 11'inin çeşitli nedenlerle yatarak tedavi ihtiyacı mevcuttu. Hastalarımızın yatış endikasyonları ise; 3 hastada ateş tetkik, 1 hastada hematolojik (MDS'nin AML'ye transformasyonu), 2 hastada nefrolojik (akut renal hasar ve hematüri), 1 hastada gastrointestinal (komplike pankreatit), 1 hastada endokrinolojik (diyabetik ketoasidoz), 3 hastada ise nörolojik (transvers miyelit, polinöropati, aksonal hasar) sebeplerdi.

Yukarıda ele alınan bütün bu potansiyel yan etkilere rağmen, COVID-19 enfeksiyonunun milyonlarca kişinin enfekte olmasına ve ölümüne yol açtığı göz önüne alınırsa, bu virüs için en iyi korunma ve önleme yönteminin aşı olduğu açık şekilde görülmektedir.

7. KISITLILIKLAR

En başta çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olmasının, ayrıca hastanemiz tüm bölümlerine COVID-19 aşısı sonrası yan etki ile başvuran hastaların tamamının taranamamış olmasının en önemli kısıtlılıklarımız olduğunu düşünüyoruz. Bunun yanında çalışmamızın yapıldığı dönemde aşılama sayılarının azalmış olması da hasta sayımızın 85 hasta ile sınırlı kalmasına yol açmış, bu da bir diğer kısıtlılık sebebi oluşturmuştur. Literatüre bakıldığında COVID-19 aşısı sonrası yan etki çalışmalarının daha çok yüz yüze veya internet üzerinden anket yöntemi ile aşı olanların tamamını kapsayacak şekilde yapıldığı görülmüş ve bu sayede bahsi geçen çalışmalar çok daha fazla hasta bilgisi içerecek şekilde yapılmıştır. Bizim çalışmamız ise sadece COVID-19 aşısı sonrası "yan etki ile hastaneye başvuran" hastaları çalışmaya almayı hedeflediği için hem hasta sayısı daha az olmuştur, hem de diğer çalışmalara göre aşı yan etkisi sebebiyle yatış sayısı daha fazla bulunmuştur. Neticede çalışmamızın aşı yan etkileri ile ilgili önemli bulguları olsa da COVID-19 aşılarına bağlı orta-ciddi yan etkilerin dağılımının araştırılmasında daha fazla hasta verisine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO Manufacturing, safety and quality control of vaccines. Erişim linki: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/manufacturing-safety-and-quality-control, Erişim tarihi: 10.04.2022
2. FDA, COVID-19 Vaccines. Erişim linki: https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines#news, Erişim tarihi: 10.04.2022
3. Türk Tabipler Birliği, Yeni Koronavirüs Pandemisi Sürecinde Türkiye' de COVID-19 Aşılaması ve Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu. Erişim linki: https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/yeni_koronavirus_pandemisi_surecinde_turkiyede_covid19_asilamasi_ve_bagisiklama_hizmetlerinin_durumu.pdf, Erişim tarihi: 1.05.2022
4. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. Erişim linki: https://covid19asi.saglik.gov.tr/, Erişim tarihi: 25.04.2022
5. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Erişim linki: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations, Erişim tarihi: 25.04.2022
6. Kaur, R. J., Dutta, S., Bhardwaj, P., Charan, J., Dhingra, S., Mitra, P. et al. Adverse events reported from COVID-19 vaccine trials: a systematic review. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2021;36(4), 427-439.
7. CDC Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination Erişim linki: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html, Erişim tarihi: 10.04.2022
8. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol 2020; 92 (4): 418-423
9. Fehr, A. R., & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Coronaviruses, 2015; 1-23.
10. Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S. et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. Journal of structural biology, 2011; 174(1), 11–22.
11. Malik Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. The Malaysian journal of pathology, 2020; 42(1), 3–11.
12. Papageorgiou, A. C., & Mohsin, I. The SARS-CoV-2 spike glycoprotein as a drug and vaccine target: structural insights into its complexes with ACE2 and antibodies. Cells, 2020; 9(11), 2343.
13. Umakanthan, Srikanth, et al. "A rapid review of recent advances in diagnosis, treatment and vaccination for COVID-19." AIMS Public Health 8.1 (2021): 137.
14. Li, Y., Zhang, Z., Yang, L., Lian, X., Xie, Y., Li, S. et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. Iscience, 2020; 23(6), 101160.
15. Malik, M., Mahjour, J., Opoka, M., & Mafi, A. R. Emergence of novel human coronavirus: public health implications in the Eastern Mediterranean Region. EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal, 2012; 18(11), 1084-1085

16. da Costa, V. G., Moreli, M. L., & Saivish, M. V. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century. Archives of virology, 2020; 165(7), 1517–1526.
17. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. The lancet, 395(10223), 470-473
18. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu et al.A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 2020; 579(7798), 270–273.
19. Türk Tabipler Birliği, COVID-19 Danışma ve İzleme Kurulu, COVID-19 Pandemisi İki Aylık Değerlendirme Raporu. Erişim linki: https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/covid19-rapor.pdf, Erişim tarihi: 5.05.2022
20. WHO Erişim linki: https://www.who.int/countries/tur/, Erişim tarihi: 5.05.2022
21. CDC People with Certain Medical Conditions. Erişim linki: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html, Erişim tarihi: 11.05.2022
22. Nyberg, T., Ferguson, N. M., Nash, S. G., Webster et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B. 1.1. 529) and delta (B. 1.617. 2) variants in England: a cohort study. The Lancet, 2022; 399(10332), 1303-1312.
23. CDC What You Need to Know About Variants. Erişim linki: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/about-variants.html, Erişim tarihi:23.04.2022
24. ECDC SARS-CoV-2 variants dashboard Erişim linki: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/variants-dashboard, Erişim tarihi: 23.04.2022
25. Sharma, O., Sultan, A. A., Ding, H., & Triggle, C. R. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. Frontiers in immunology, 2020; 11, 585354.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Geliştirme Çalışmaları. Erişim linki: https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-78025/asi-gelistirme-calismalari.html, Erişim tarihi: 10.04.2022
27. Peng, X. L., Cheng, J. S., Gong, H. L. et al. Advances in the design and development of SARS-CoV-2 vaccines. Military Medical Research, 2021; 8(1), 67.
28. Motamedi, H., Ari, M. M., Dashtbin, S., Fathollahi et al. An update review of globally reported SARS-CoV-2 vaccines in preclinical and clinical stages. International immunopharmacology, 2021; 96, 107763.
29. Türk Tabipler Birliği, Birinci Basamak Sağlık Çalışanları için Aşı Rehberi. Erişim linki: https://www.ttb.org.tr/kutuphane/asi_rehberi.pdf, Erişim tarihi:20.04.2022
30. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature, 2020; 586(7830), 516–527.
31. WHO The different types of COVID-19 vaccines Erişim linki: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained, Erişim tarihi: 12.04.2022
32. Ewer, K. J., Lambe, T., Rollier, C. S. et al.Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. Current opinion in immunology, 2016; 41, 47-54.
33. Michalik, S., Siegerist, F., Palankar, R., Franzke et al. Comparative analysis of ChAdOx1 nCoV-19 and Ad26. COV2. S SARS-CoV-2 vector vaccines. Haematologica, 2020; 107(4), 947.
34. Wang, N., Shang, J., Jiang, S., & Du, L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. Frontiers in microbiology, 2020; 11, 298.

35. WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape Erişim linki: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines, Erişim tarihi: 10.05.2022
36. Jackson, L. A., Anderson, E. J., Rouphael, N. G., Roberts et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. 2020 New England Journal of Medicine
37. Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R., & Halton, J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. New England Journal of Medicine, 2020; 382(21), 1969-1973.
38. WHO Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines Erişim linki: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines, Erişim tarihi: 23.04.2022
39. COVID Vaccine Tracker Erişim linki: https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/#approved, Erişim tarihi: 1.05.2022
40. FDA BioNTech COVID-19 Vaccine. Erişim linki: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-multiple-actions-expand-use-pfizer-biontech-covid-19-vaccine, Erişim tarihi: 1.05.2022
41. Meo, S. A., Bukhari, I. A., Akram, J., Meo, A. S., & Klonoff, D. C. (2021). COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. European review for medical and pharmacological sciences, 2021; 25(3), 1663–1669.
42. CDC Use of COVID-19 Vaccines in the United States Erişim Linki:https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html, Erişim tarihi: 1.05.2022
43. WHO The Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 vaccine: What you need to know Erişim linki: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine-what-you-need-to-know, Erişim tarihi: 23.04.2022
44. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon et al. Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. The New England journal of medicine, 2020; 383(27), 2603–2615.
45. Chapin-Bardales, J., Gee, J., & Myers, T. Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines. Jama, 2021; 325(21), 2201-2202.
46. Barda, N., Dagan, N., Ben-Shlomo, Y., Kepten, E., Waxman et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. The New England journal of medicine, 2021; 385(12), 1078–1090.
47. Oster, M. E., Shay, D. K., Su, J. R., Gee, J. et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. JAMA, 2022; 327(4), 331–340.
48. CDC Safety considerations for mRNA COVID-19 vaccines: Pfizer-BioNTech and Moderna Erişim linki: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#adverse-events, Erişim tarihi: 23.04.2022

49. Creech, C. B., Walker, S. C., & Samuels, R. J. SARS-CoV-2 vaccines. Jama, 2021; 325(13), 1318-1320.
50. Tanriover, M. D., Doğanay, H. L., Akova, M., Güner, H. R. et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. The Lancet, 2021; 398(10296), 213-222.
51. WHO The Sinovac-CoronaVac COVID-19 vaccine: What you need to know Erişim linki:https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know, Erişim tarihi: 8.04.2022
52. Jara, A., Undurraga, E. A., González, C., Paredes et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. The New England journal of medicine, 2021; 385(10), 875–884.
53. Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. 2020 New England journal of medicine.
54. WHO lists Moderna vaccine for emergency use. Erişim linki:https://www.who.int/news/item/30-04-2021-who-lists-moderna-vaccine-for-emergency-use, Erişim tarihi: 25.04.2022
55. CDC, COVID-19 vaccine safety update. Erişim linki: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf, Erişim tarihi: 25.04.2022
56. Sadoff, J., & Gray, G. Vandebosch Aet al.; ENSEMBLE Study Group. Safety and efficacy of single-dose Ad26. COV2. S vaccine against Covid-19. New Engl J Med, 2021;384, 2187-201.
57. Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B. et al. Final analysis of efficacy and safety of single-dose Ad26. COV2. S. New England Journal of Medicine, 2022; 386(9), 847-860.
58. Madhi, S. A., Baillie, V., Cutland, C. L. et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B. 1.351 variant. New England Journal of Medicine, 2021; 384(20), 1885-1898.
59. WHO The Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinant] vaccine) COVID-19 vaccine: what you need to know. Erişim linki:https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know, Erişim tarihi:30.04.2022
60. Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, 2021; 397(10269), 99-111.
61. Falsey, A. R., Sobieszczyk, M. E., Hirsch et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine. New England Journal of Medicine, 2021; 385(25), 2348-2360.
62. Dunkle, L. M., Kotloff, K. L., Gay, C. L. et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. New England Journal of Medicine,2022; 386(6), 531-543.
63. Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Zubkova, O. V., Tukhvatullin et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet (London, England), 2020; 396(10255), 887–897.

64. Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group . Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet (London, England), 2021; 397(10275), 671–681.
65. https://clinicaltrials.gov/ct2/home COVID-19 aşıları için yürütülen çalışmalar: NCT04691947,NCT04824391,NCT05035238,NCT05210179,NCT04979949, NCT05230940. NCT04942405, NCT05077176, Erişim tarihi: 7.05.2022
66. Türkiye Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 25 Mart 2022, COVID-19'a Karşı Güncel Bağışıklama Önerileri. Erişim linki: https://www.klimik.org.tr/2022/03/25/covid-19a-karsi-guncel-bagisiklama-onerileri/, Erişim tarihi: 5.05.2022
67. Costa Clemens, S. A., Weckx, L., Clemens, R. et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. Lancet, 2022; 399(10324).
68. Riad, A., Sağıroğlu, D., Üstün, B., Pokorná et al. Prevalence and risk factors of CoronaVac Side effects: an independent cross-sectional study among healthcare workers in Turkey. Journal of clinical medicine, 2021; 10(12), 2629.
69. Riad, A., Pokorná, A., Attia, S., Klugarová et al. Prevalence of COVID-19 vaccine side effects among healthcare workers in the Czech Republic. Journal of clinical medicine, 2021; 10(7), 1428.
70. Kadali, R. A., Janagama, R., Peruru, S., & Malayala, S. V. Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare workers. International Journal of Infectious Diseases, 2021; 106, 376-381.
71. Hatmal, M. M. M., Al-Hatamleh, M. A., Olaimat, A. N. et al. Reported Adverse Effects and Attitudes among Arab Populations Following COVID-19 Vaccination: A Large-Scale Multinational Study Implementing Machine Learning Tools in Predicting Post-Vaccination Adverse Effects Based on Predisposing Factors. Vaccines,2022; 10(3), 366.
72. COVID, C., & Team, R. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine—United States, December 14–23, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2021; 70(2), 46.
73. Garg, R. K., & Paliwal, V. K. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 2022; 43(1), 3–40.
74. García-Grimshaw, M., Hernández-Vanegas, L. E., Núñez, I., Hernández-Valdivia, N., Carrillo-García et al. Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: a nationwide descriptive study. Clinical Immunology, 2021; 229, 108786.
75. Fenoglio, R., Lalloni, S., Marchisio, M., Oddone, V., De Simone et al. New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. American journal of nephrology, 2022 ; 53(4), 325–330.