

**KLİMİK 2024!**



**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ SAĞLIK  
ÇALIŞANLARINDA İNAKTİF SARS-CoV-2  
AŞILAMASI SONRASI GELİŞEN YAN ETKİLER VE  
ANTİKOR YANITLARININ İNCELENMESİ**

**DR.ECE FİRUZE ÖZKAN**

ANTALYA 2024

# SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- AMAÇ
- YÖNTEM ve GEREÇ
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇ

# GİRİŞ

- COVID-19'un pandemik yayılımı sonucu tüm dünyada 5 yüz milyondan fazla vaka doğrulanmış ve 6 milyondan fazla kişi yaşamını yitirmiştir.
- CoronaVac, 1 Haziran 2021'de DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından acil kullanım onayı almış aşılarından biridir.
- Aşılama sonrası gelişen istenmeyen durumlar genellikle hafif ve kısa süreli olup ciddi durumlar nadirdir.
- Bir aşıdan beklenen ise, minimum yan etki ile optimal koruyuculuk sağlamasıdır.

# AMAÇ

Geliştirilen aşının koruyucu olabilmesi için reaktöjen olması gerekmektedir midir?

Corona-Vac reaktöjenitesinin, aşının immünojenitesi ile ilişkisini değerlendirmek, yan etkilerin olası risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Hastanesi çalışanlarında Corona-Vac'ın aşılması sonrasında gelişen yan etkiler ve antikor yanıtları incelenmiştir

# YÖNTEM ve GEREÇ

- Bu çalışma; PAÜ Hastanesi COVID-19 Aşı Polikliniklerinde ve Mikrobiyoloji laboratuvarında yürütülen prospektif klinik bir kohort çalışmasıdır.
- 27 Ocak 2021 tarihinde PAÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

# YÖNTEM ve GEREÇ

## Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri
- Daha önce herhangi bir COVID-19 aşısı uygulanmamış
- İnaktif SARS-CoV-2 (SINOVAC, CoronaVac) aşısının birinci dozu uygulanmış, ikinci dozu uygulanacak sağlık çalışanları

## Hariç tutulma kriterleri

- Daha önce herhangi bir COVID-19 aşısı şemasını tamamlamış
- CoronaVac dışı bir COVID-19 aşısı uygulanmış
- CoronaVac birinci dozuna karşı anafilaksi gelişen katılımcılar

# AKIŞ ŞEMASI

11-18 Şubat 2021  
CoronaVac'ın II.  
Dozunun uygulanma  
vaktinde, katılımcıların  
demografik özellikleri  
eşlik eden durumları  
ve I. Dozun yan  
etkileri sorgulandı.

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi  
COVID-19 Aşı polikliniklerine  
başvuran ve inaktif SARS-CoV-2  
aşısının birinci dozu uygulanmış  
çalışmaya katılmayı kabul eden  
katılımcılar  
n=934

İkinci dozun uygulanması sırasında,  
demografik özellikler, eşlik eden  
durumlar ve birinci dozun yan  
etkilerinin sorgulandığı katılımcılar  
n=934

İkinci dozun uygulanmasından 14  
gün sonra, antikor ölçümü için kan  
örneği toplanan ve ikinci dozun yan  
etkilerinin sorgulandığı katılımcılar  
n=648

Aşı antikor yanıtı ölçümünde;  
Abbot SARS-CoV-2 IgG II Quant kiti  
kullanıldı, Anti SARS CoV 2 IgG  
antikor seviyesi  $\geq 50$  AU/mL için  
pozitif olarak yorumlandı.

Alınan kan örnekleri 4100  
devirde on dakika santrifüj  
edilmiş, kullanılacak  
plazma, testler çalışılana  
kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ ' deki derin  
dondurucuda saklanmıştır.

# BULGULAR

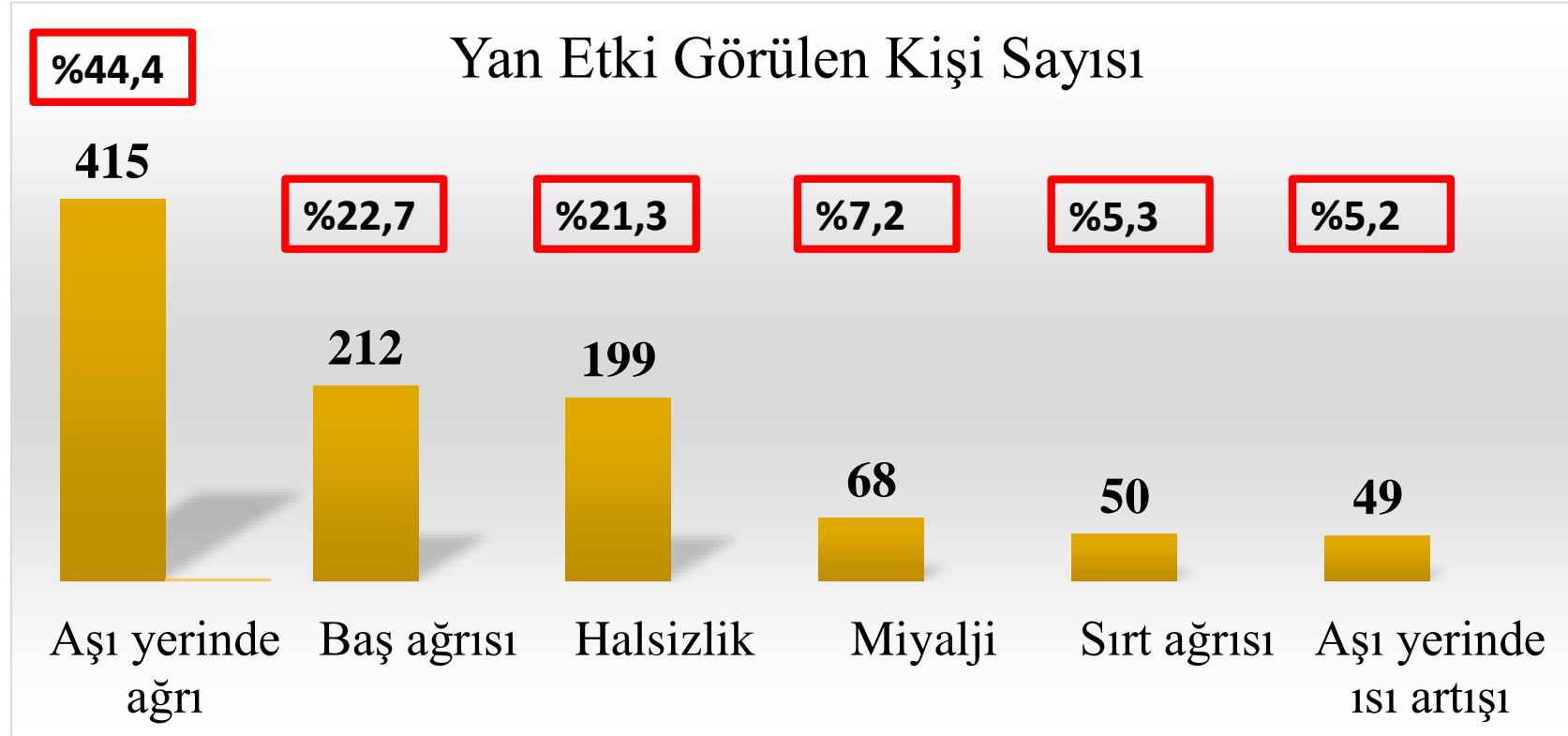
## DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

<b>Yaş, ort. <math>\pm</math> SS (Min-Maks)</b>	<b>35 <math>\pm</math>9,8 ; (19-66)</b>	
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (n %)</b>
<b>Toplam katılımcı sayısı</b>	934	100
<b>Yaş grupları</b>		
18-25 yaş	206	22,1
26-34 yaş	279	29,9
35-43 yaş	238	25,5
43-66 yaş	211	22,6
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	596	63,8
<b>Vücut kitle indeksi (VKI)</b>		
Zayıf (< 18.5)	19	2
Normal (18.5-24.9)	468	50,1
Fazla kilolu (25-29.9)	325	34,8



# BULGULAR

- Aşının birinci dozundan sonra 14 gün içerisinde görülen yan etkiler değerlendirildiğinde:



# BULGULAR

→ Birinci doz sonrasında gelişen yan etkiler;

Lokal ve sistemik YE'ler	Kadın		Erkek		p
	Sayı (n)	Yüzde n%	Sayı (n)	Yüzde n%	
Aşı yerinde ağrı	291	48,8	124	36,7	<0,001
Baş ağrısı	171	28,7	41	12,1	<0,001
Halsizlik	155	26	44	22,1	<0,001
Miyalji	53	8,9	15	4,4	0,012
Sırt ağrısı	42	7	8	2,4	0,004
Aşı yerinde ısı artışı	41	6	8	2,4	0,004
Aşı yerinde şişlik	28	4,6	4	1,1	0,008
Ateş	24	4	4	1,1	0,025
Bulantı-kusma	20	3,3	3	0,8	0,034
Aşı yerinde kızarıklık	20	3,3	3	0,8	0,034
Aşı yerinde kaşıntı	18	3	1	0,2	0,01
Öksürük	16	2	2	0,5	0,047

# BULGULAR

Aşılamamanın birinci dozu sonrasında;

- Enjeksiyon yerinde ağrı, normal kilolu katılımcılarda diğer katılımcılara (zayıf, obez ve morbid obez) göre daha sık bulundu ( $p<0,001$ ).
- Geçirilmiş COVID-19 öyküsüne sahip olmanın enjeksiyon bölgesinde ağrı ( $p=0,021$ ) dışında gelişen diğer yan etkilerle anlamlı bir ilişkisi saptanmadı.

# BULGULAR

## **Kronik Hastalıklar ve Eşlik Eden Durumların Birinci Doz Sonrasında Meydana Gelen Yan Etkiler ile İlişkisi**

- Hipertansiyon varlığı birinci doz aşı sonrasında gelişen baş ağrısı yakınması ile yakın ilişkili bulunmuştur (%42,3 vs %22,1,  $p=0,029$ )
- Hipotiroidi varlığı aşı sonrası gelişen halsizlik, miyalji ve artralji ile ilişkilendirilmiştir ( $p=0,017$ ,  $p=0,028$  ve  $p=0,017$ ).
- İstatistiksel analiz, aşı sonrası ishal ve karın ağrısının kronik barsak hastalığı olan bireylerde kronik barsak hastalığı olmayan bireylere göre daha fazla olduğunu göstermiştir ( $p<0,001$ ).

# BULGULAR

- İki doz aşılamamanın ardından ulaşılabilen 648 katılımcınının:
- Ortalama anti SARS-CoV-2 Ig G seviyesi  $1723 \pm 1877$  (41,7-21093) AU/ml olarak ölçüldü.
- İkinci doz sonrasında en sık görülen yan etkiler: Aşı yerinde ağrı (%28,2), halsizlik (%14,5), baş ağrısı (%13,4), miyalji (%6,5) ve artralji (%4) oldu.

# BULGULAR

→ İkinci doz sonrasında gelişen yan etkiler;

Lokal ve sistemik YE'ler	Kadın		Erkek		p
	Sayı (n)	Yüzde n%	Sayı (n)	Yüzde n%	
Aşı yerinde ağrı	134	20,7	49	7,6	<b>0,03</b>
Halsizlik	74	11,4	20	3,1	<b>0,008</b>
Baş ağrısı	71	11	16	2,5	<b>0,002</b>
Bulantı-Kusma	9	1,4	0	0	<b>0,033</b>
Miyalji	36	5,6	6	0,9	<b>0,007</b>

# BULGULAR

## **Kronik Hastalıklar ve Eşlik Eden Durumların İkinci Doz Sonrasında Meydana Gelen Yan Etkiler ile İlişkisi**

- Aşı yerinde ağrı ve şişlik yaşayanlar daha genç katılımcılar olarak saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
- Hipotiroidisi bulunan kişiler daha çok halsizlik yaşamıştır ( $p = 0,009$ ).
- Baş ağrısı olan katılımcılar daha ileri yaşla ilişkilendirilmiştir ( $p = 0,009$ ).
- Özgeçmişteki migren varlığı, baş ağrısı gelişme ihtimalini artırdığı gözlenmiştir. ( $p = 0,019$ ).
- Hipertansiyonu olan bireylerde baş dönmesi insidansı daha yüksek saptanmıştır ( $p = 0,039$ ).

# BULGULAR

- İkinci dozdan 15 gün sonra ölçülen antikor seviyeleri incelendiğinde; kadın cinsiyet ve 18-25 yaş arası katılımcıların antikor miktarları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p= 0,032$  ve  $p=0,002$ ).
- Kronik akciğer hastalığı ve hipertansiyon varlığı daha düşük antikor seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur ( $p= 0,036$  ve  $p= 0,023$ ).



# TARTIŞMA

- İnaktif SARS-CoV-2 aşısının birinci dozunun uygulanmasından sonra katılımcıların %61,2'sinde en az bir yan etki görülmüştür.
- Çin'de yapılan CoronaVac faz I ve faz II çalışmasında, %13 ve %19 oranlarında yan etki görülmüştür.

- Türkiye (18.9% vs. 16.9%,  $p = 0.01$ )
- Brezilya (77.1% vs. 66.4%,  $p < 0.001$ )
- Şili'de I. doz YE insidansı %62,2, II. dozdan sonra ise %74,9
- Tayland'dan I. doz için %62,8 ve II. doz için %59,5 oranında yan etki bildirilmiştir.

Tanriover et al. n.d  
Palacios et al. 2021  
Bueno et al. 2022  
Benjamanukul et al. 2022

# TARTIŞMA

- Türkiye'den 750 sağlık çalışanının yer aldığı kesitsel bir çalışmada yan etki sıklığı → %62.5.
- Denizli /Türkiye'de yapılan bu çalışmada, Türkiye'de yapılan faz III çalışmasına göre daha yüksek oranda yan etki ile karşılaşılmıştır (%62 vs. 18.9%).
- Faz III Türkiye kolundaki bu farkın kadın katılımcı oranınının daha az ve yaş ortalamasınının daha yüksek olmasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

# TARTIŞMA

- Çalışmamızda her iki doz sonrası lokal ve sistemik yan etkilerin bir çoğu kadın cinsiyette anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
  - Şili (CoronaVac) → Kadınlarda yan etkiler daha sık görülmüştür (%61.8 vs. % 38.2,  $p=0,039$ ).
  - CoronaVac vs Pfizer-BioNTech → CoronaVac uygulananlarda, hem sistemik yan etkilerin hem de lokal yan etkiler kadınlarda, erkeklere göre daha sık saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).
- Kadınlarda aşı sonrası yan etkilerin daha sık olmasında cinsiyet biyolojisi farklılığı, immünolojik farklılıklar ve genetik faktörlerin rol oynayabileceği değerlendirilmiştir.

# TARTIŞMA

- Birinci ve ikinci doz dozdan sonra enjeksiyon yerinde ağrı gelişen katılımcılar
- Birinci doz sonrası halsizlik yaşayanlar
- İkinci doz sonrası aşı yerinde şişlik görülenler

Daha genç yaşla ilişkilendirilmiştir.

- Türkiye'den çok merkezli bir başka çalışmada tüm yan etkilerin görülme prevalansının ve yan etki yoğunluğu
- <32 ve > 32 yaş (%66,7 vs. %57,8, p=0,01)
- <59 yaş ve >59 yaş (%64 vs. %30, p<0,001)

• [Riad et al. 2021](#)

Pfizer-BioNTech ile yapılan bir başka çalışmada da her iki aşı dozundan sonra meydana gelen istenmeyen yan etkilerin kadın cinsiyet ve daha genç katılımcılar ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

# TARTIŞMA

## Kronik Hastalıklar ve Eşlik Eden Durumların Yan Etkiler ile İlişkisi

- Hipotiroidi tedavisi gören bir grup hastanın takip edildiği bir çalışmada inaktif SARS-CoV-2 ve m-RNA aşılarının olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmediği bildirilmiştir.
- Halsizlik, yorgunluk kas ve eklem ağrılarının tiroid hormon bozukluğu bulunanlarda daha sık yaşanması, aşılama sonrası artan inflamasyonun primer hastalığının semptomlarını şiddetlendirmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.
- IBH'li hastaların dahil edildiği bir çok SARS-CoV-2 aşı çalışmasında aşılamamanın güvenli olduğu ve hastalık alevlenmesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.
- Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bulunan bireylerde aşılama sonrası gastrointestinal semptomlarda bir miktar artış beklenebileceği, bunun hastalık aktivasyonu olarak değerlendirilmemesi gerektiği sonucuna varılabilir

James et al. 2022

Weaver et al. 2022

Lev-Tzion et al. 2022

# TARTIŞMA

## İki Doz Aşı Şeması Tamamlanmış Katılımcıların Antikor Seviyelerinin Değerlendirilmesi

COVID-19 hastalığı ve aşı yanıtlarındaki farkın,

- ACE-2 reseptör ekspresyonunun seks hormonlarına bağlı olabileceği,
- IFN- $\alpha$  yanıtının X kromozomu üzerinden düzenlenmesi
- Östrojenin B hücre farklılaşması ve antikor yanıtını artırıcı etkisinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

[Demonbreun et al. 2021](#)

[Sauré et al. 2022](#)

[Gagliardi et al. 2020](#)

[Mukherjee et al. 2021](#)

[David 2009](#)

# TARTIŞMA

- Bu çalışmada 18-25 yaş grubunda daha yüksek düzeylerde antikor tespit edildi ( $p=0,002$ ).
- NK hücrelerin sayısını ve fonksiyonunun azalması, lökositlerin mikrobiyal aktivitesinin azalması, timik dokunun yerini yağ dokusuna bırakması ile naif T hücre repertuarının azalması sebebiyle infeksiyöz etkenlere ve aşılamaya karşı immün sistemin etkinliğinin azaldığı uzun yıllardır bilinmektedir.
- Bu çalışmada gözlenen en genç yaş grubundaki bireylerde daha yüksek antikor düzeyleri, immün yanıtın yaşla birlikte değiştiğini, gençlerdeki daha güçlü antikor yanıtını, bağışıklık sisteminin daha aktif olduğunu ve aşıya karşı daha etkili bir yanıt verdiğini desteklemektedir.

# TARTIŞMA

- BNT162b2 ile yapılan reaktogenite ve immünojenite arasındaki ilişkiyi ilk ortaya çıkaran çalışmada yan etkilerin herhangi bir cinsiyetteki T hücre yanıtını etkilemediği, ancak erkeklerde gelişen ciddi yan etkilerin güçlü hümoral yanıtlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir.
- Başka bir çalışmada CoronaVac aşısı uygulanan katılımcılar arasında, 28. gün nötralizan antikor titresini ile enjeksiyon yerinde şişlik ve kaşıntı arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Ancak, bu ilişkiye rağmen, sadece bir veya iki vakada şişlik ve kaşıntı gözlemlenmiştir

Bauernfeind et al. 2021  
Zhang et al. 2022



# KISITLILIKLAR

- Çalışmamızda aşılama öncesi geçirilmiş hastalık göstergesi olabilecek serolojik testler çalışılmamış katılımcının bildirimini esas alınmıştır.
- Sorgulanan yan etkiler için yoğunluk skalası oluşturulmamış, katılımcının var ya da yok şeklinde cevabı göz önünde bulundurulmuştur.
- Bu nedenle yan etkilerin sadece prevalansı hakkında veriye ulaşılmıştır. Yan etkilerin şiddeti ve antikor seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

# GÜÇLÜ YÖNLER

- Çalışmamız bilindiği kadarıyla CoronaVac'ın Türkiye'de COVID-19 naif ve ilk kez COVID-19 aşısı uygulanan bireylerde yan etkilerin ve antikor yanıtları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmalardan biridir.
- Örneklem büyüklüğü olarak literatürde bulunan birçok çalışmadan daha fazla katılımcı içermektedir ve bu çalışmadaki kadın oranı, dünyadaki kadın sağlık çalışanının oranıyla benzerdir; bu durum çalışmamızın genellenebilirliğini artırmaktadır.
- Araştırma popülasyonumuz sağlık okur yazarlığı yüksek bir gruptur ve çalışmamız kesitsel anket aracılı bir araştırma olmasına rağmen güvenilirliği yüksektir.
- Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri de tüm katılımcılardan antikor ölçümü için alınan kan örnekleri ikinci dozdan 14 gün sonra 15'inci günde alınmış olmasıdır.

# SONUÇ

- Çalışmamızda en yaygın görülen lokal yan etki aşı yerinde ağrı, en sık görülen sistemik yan etkiler halsizlik, baş ağrısı ve miyalji olarak tespit edilmiştir.
- 18-66 yaş arası katılımcıların aşıyı tolere edebildiğini ve ciddi yan etkilerin görülmediğini desteklemektedir.
- Genç yaş, kadın cinsiyet ve normal kiloda olmak yapılan tek değişkenli analizlerde yan etki yaşanma olasılığını artırmaktadır.

# SONUÇ

- Bu çalışma sonucunda aşı ile gelişen immünojenitenin gelişen yan etkilerden etkilenmediği; yaş, cinsiyet, VKI ve ek hastalıkların aşılarda reaktogenitesi ve immünojenitesini belirlediği değerlendirilmiştir.
- Bu çalışma, yeni aşı stratejileri, hedef popülasyonlar ve aşı sonrası koruma değerlendirmeleri açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

# TEŐEKKÜRLER