



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID-19 AŞISI SONRASI GRİP BENZERİ SEMPTOMU
OLANLAR İLE ASEPTOMATİK OLANLARIN ANTİKOR
CEVABININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hülya ÇELİK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2021



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID-19 AŞISI SONRASI GRİP BENZERİ SEMPTOMU
OLANLAR İLE ASEPTOMATİK OLANLARIN ANTİKOR
CEVABININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hülya ÇELİK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Dr. Öğr. Üyesi Sanem NEMMEZİ KARACA
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2021



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatımda bilgi, beceri ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, her zaman yanımda olan çok değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Sanem NEMMEZİ KARACA'ya,

Asistanlık eğitimim süresince her türlü ilgisini ve desteğini gördüğüm, her zaman bilgisinden yararlandığım çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Yeltekin DEMİREL'e,

Değerli asistan arkadaşlarıma,

Desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen canım arkadaşım Dr. Feyza Tektaş Bişgin' e,

Her zaman yanımda olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren sevgili eşime,

Çok teşekkür ederim...

Dr. Hülya Çelik

Sivas, 2021

ÖZET

COVID-19 AŞISI SONRASI GRİP BENZERİ SEMPTOMU OLANLAR İLE ASEPTOMATİK OLANLARIN ANTİKOR CEVABININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hülya Çelik, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Sivas, 2021.

Her yeni kitlesel aşı uygulamalarında aşı sonrası yan etkiler, toplumsal bir tedirginliğe yol açabilmektedir. Aşı sonrası hastalık benzeri semptom gelişenlerde, antikor düzeyinin daha yüksek saptanması halinde aşıya bağlı yan etkiler, aynı zamanda iyi bir bağışık yanıtı da işaret edebilir. Yapılan literatür derlemesi sonucu aşı sonrası gelişen yan etkilerin, oluşacak antikor titresi ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamış olup; bu çalışma ile aradaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya hastanemiz aşı polikliniğinde aşıları yapılan 118 gönüllü dahil edildi. Vaka grubuna 50, kontrol grubuna 68 bireyin dahil edildiği vaka-kontrol tipinde bir araştırma dizayn edildi. Katılımcılara sosyodemografik verilerini ve Covid-19 aşı sonrası gözlenen semptomlarını içeren 10 soruluk bir anket uygulandı. Antikor düzeyi tayini için kan örnekleri alındı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışma 76'sı (%64.4) kadın, 42'si (%35.6) erkek olmak üzere 118 olguyla yapıldı. Olguların yaş aralığı 20-55 olup, ortalama 35.48 ± 9.44 idi. İkinci doz aşı sonrası kadınlarda erkeklerden daha fazla yan etki gözlemlendi ($p = 0.034$). Katılımcılarda gelişen lokal veya sistemik yan etkilerle antikor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Birinci doz aşı sonrası menstrüel kanama miktarı değişenlerde antikor düzeyi daha yüksek bulundu ($p = 0.044$, $r_{pb} = 0.334$). Menstrüel döngü süresi, karakteri ve dismenore ile antikor düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

İnaktif Sinovac aşısı sonrası grip benzeri yan etki gelişen bireyler ile asemptomatik seyredenler arasında antikor miktarı ve dolayısıyla bağışıklık düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Aşıya bağlı yan etkilerin aynı zamanda iyi bir bağışık yanıtı da işaret edebileceği yönünde bir pozitif yaklaşım benimsenmemelidir. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu'na belirlenen maske-mesafe-hijyen tedbirlerinin uygulanmasına devam edilmeli ve rapel doz aşılar yaptırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Antikor titresi, covid-19 aşıları, sinovac, yan etki.

ABSTRACT

COMPARISON OF ANTIBODY RESPONSE OF THOSE WHO HAVE FLU-LIKE SYMPTOMS AFTER COVID-19 VACCINE AND THOSE WHO HAVE ASYMPTOMATIC

Hülya Çelik MD, Cumhuriyet University, School of Medicine, Department of Family Medicine, Sivas, 2021

In each new mass vaccination application, post-vaccine side effects can cause social anxiety. If the antibody level is found to be higher in patients who develop disease-like symptoms after vaccination, vaccine-related side effects may also indicate a good immune response. As a result of the literature review, no study was found that investigated the relationship between the post-vaccine side effects and the antibody titer to occur; the aim of this study was to evaluate the relationship between them.

118 volunteer who were vaccinated in Sivas Cumhuriyet University Hospital vaccination outpatient clinic were included in the study. A case-control type study was designed in which 50 individuals were included in the case group and 68 individuals in the control group. A questionnaire of 10 questions was applied to the participants, including their sociodemographic data and symptoms observed after Covid-19 vaccination. Blood samples were taken for antibody level determination. Significance level was accepted as $p < 0.05$.

The study was conducted with 118 cases, 76 (64.4%) female and 42 (35.6%) male. The age range of the cases was 20-55, with a mean of 35.48 ± 9.44 . After the second dose of vaccination, more adverse effects were observed in women than in men ($p = 0.034$). There was no significant relationship between local or systemic side effects and antibody levels in the participants. Antibody levels were found to be higher in patients whose menstrual bleeding amount changed after the first dose of vaccination ($p = 0.044$, $r_{pb} = 0.334$). No significant difference was observed between menstrual cycle duration, character, dysmenorrhea and antibody levels.

There was no significant difference between individuals who developed flu-like side effects after inactivated Sinovac vaccine and those who were asymptomatic in terms of antibody amount and therefore immunity level. A positive approach should not be taken that vaccine-related side effects may also indicate a good immune response. The implementation of mask-distance-hygiene measures determined by the Ministry of Health Science Committee should continue and booster doses should be given.

Key words: Antibody titer, covid-19 vaccines, sinovac, side effect

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 VE ÖZELLİKLERİ.....	3
2.1.1.Genel Özellikleri, Yapısı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3.Patofizyolojisi.....	6
2.1.4. Kliniği.....	7
2.1.5. Prognozu.....	7
2.1.6. Tanısı.....	8
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	9
2.1.8. Radyolojisi.....	9
2.1.9. Tedavisi	9
2.1.10. Korunma	9
2.2. COVID-19 AŞILARI.....	10
2.2.1. SARS-CoV-2'ye Karşı Bağışıklık Yanıtı.....	10
2.2.2. Covid-19 Aşıları	12
2.3. COVID-19 AŞI YAN ETKİLERİ.....	18
2.3.1. Sinovac- Coronavac Etkinlik ve Yan Etkiler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ.....	25
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	25
3.3. ÖRNEKLEMİN BELİRLENMESİ	25
3.4. ARAŞTIRMANIN UYGULAMA ŞEKLİ	25
3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN ANALİZİ	26
3.6. VERİLERİN ANALİZİ	26
3.7. İZİNLER	26

3.8. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ.....	42
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	39
6. AVANTAJLAR VE KISITLILIKLAR.....	54
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
8. KAYNAKLAR.....	46
9. EKLER.....	57
10. ÖZGEÇMİŞ.....	66



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Beş önemli Covid-19 aşısının karşılaştırılması.....	28
Tablo 2: Bireylerin sosyodemografik özellikleri	38
Tablo 3: Yaş gruplarının I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi	39
Tablo 4: Cinsiyetin I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi.....	40
Tablo 5: Mesleklerin I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi	41
Tablo 6: Ek hastalıkların I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi	42
Tablo 7: Alerji öyküsünün I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi	42
Tablo 8: Aşı sonrasında menstrüel döngü ile antikor düzeyi ilişkisi	43
Tablo 9: Aşı sonrasında menstrüel döngü süresi ile antikor düzeyi ilişkisi.....	44
Tablo 10: Aşı sonrasında menstrüel kanama miktarı ile antikor düzeyi ilişkisi.....	44
Tablo 11: Aşı sonrasında menstrüel ağrı ile antikor düzeyi ilişkisi.....	45
Tablo 12: Birinci doz aşı sonrasında yan etki şiddeti, süresi, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisi ile antikor düzeyi ilişkisi	46
Tablo 13: İkinci doz aşı sonrasında yan etki şiddeti, süresi, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisi ile antikor düzeyi ilişkisi	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı.....	16
--	----



KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACE2:** Angiotensin Converting Enzyme-2
- ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome; Akut solunum sıkıntısı sendromu
- ACIP:** Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- CoV:** Coronavirüs
- COVID-19:** Coronavirus Disease-2019
- CRP:** C-reaktif protein
- CDC:** Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
- DIC:** Disseminated Intravascular Coagulation
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- EMA:** Avrupa İlaç Ajansı
- EUA:** Acil kullanım onayı
- E:** Envelope; zarf proteini
- FDA:** Gıda ve ilaç dairesi
- GBS:** Guillain-Barre Sendromu
- HCoV:** Human Coronavirüs
- HE:** Hemaglutinin-esteraz
- HLA:** Human Lökosit Antijen
- HIT:** Heparin ilişkili trombositopeni
- HPV:** Human Papilloma Virüs
- KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- LDH:** Laktat dehidrogenaz
- M:** Membrane proteini
- MERS:** Middle East Respiratory Syndrome
- MODS:** Multiorgan Dsyfunction Syndrome; Çoklu organ yetmezliği sendromu
- MVA:** Modifiye vaksinya virüs Ankara
- nCoV-2019:** New Coronavirüs-2019

Nsp: Yapısal olmayan proteinler

N: Nükleokapsit proteini

NK: Natural Killer

PF4: Platelet Faktör 4

RNA: Ribonükleik Asit

RT-PCR: Revers Transkriptaz Polimerize zincir reaksiyonu

RBD: Receptör Binding Domain

S: Spike; diken proteini

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirüs 2

T.C: Türkiye Cumhuriyeti

TLR: Toll Like Reseptör

Th1: T helper 1

TTS: Trombositopenik tromboz sendromu

VSV: Veziküler stomatit virüsü

VITT: Aşıyla ilişkili immün trombotik trombositopeni

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz dünyasında herhangi bir bölgede ortaya çıkan salgın; güçlü ulaşım ağları ile çok hızlı bir şekilde yayılarak tüm ülkeler için ciddi bir tehlike oluşturmaktadır (1). Koronavirüsün çok hızlı yayılma göstermesi ve sağlık alanındaki riskleri dolayısıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2019'da pandemi ilan etmiştir (1).

Bu enfeksiyonun bulaş ve yayılım hızı diğer viral ajanlara göre oldukça fazla olup yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (2). DSÖ'nün verilerine göre; hastalığa dünyada toplam 223 ülke/bölgede rastlanmış olup, DSÖ'ye 13 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla teyit edilmiş 187.086.096 Covid-19 vakası ve 4.042.921 Covid-19 kaynaklı ölüm bildirimi yapılmıştır (3). Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Covid-19 verilerine göre; ülkemizde 3 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla vaka sayısı 5.440.368 ve ölüm sayısı 49.874 olarak bildirilmiştir (4).

Virüsün çok bulaşıcı olması, ülkelerin sağlık sistemine çok fazla olumsuz etkisinin olması ve şimdiye kadar hastalığın prognozunda iyileşme sağlayabilecek tedavilerin bulunmamış olması bu hastalık için etkili ve güvenilir bir aşı geliştirilmesine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. CoronaVac aşısının üretimi geleneksel metod ile yapılmış olup, canlı SARS-CoV-2 virüsü laboratuvarında üretilmiş ve inaktif hale getirilmiştir. Sağlık Bakanlığı 1 Aralık 2020 tarihinde imzalanan anlaşmayla Türkiye'ye 50 milyon doz CoronaVac aşısı getirileceği haberini ve Aralık'ta gelmesi planlanan yaklaşık 10 milyon aşıyla da sağlık çalışanları ile yüksek riskli kişilerden başlanarak aşı uygulamalarının başlayacağını duyurmuştur (94).

Aşı Faz 3 çalışmaları esnasında 3 µg/0,5 ml dozda 14 günlük ara ile iki defa I.M yolla uygulanmıştır. Bu dozda ve zaman aralığında nötralize edici antikor sıklığının %94.1, serokonversiyon sıklığının %97.4 olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışma grubunda aşı uygulanan grubun advers etki görülme oranı %33 ve plasebo grubunun yan etki görülme oranı %22 olarak bulunmuştur. Plasebo grubuyla enjeksiyonun yapıldığı bölgede ağrı haricinde istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Ciddi düzeyde yan etkiler görülmemiş olup en yaygın rastlanan yan etkiler enjeksiyonun yapıldığı yerde ağrı, ateş, halsizlik, ishal ve kas ağrısı olmuştur (5).

Hastalığı geçirmiş bireylerin serumlarının fazla miktarda IgM, IgA ve IgG içermesi bu antikorların hastalığa karşı korunmak için çok önem arzettiğini göstermektedir. Hastalığın ilk haftası içinde IgA artmaya başlamakta ve yaklaşık 20-22. günler dolayında tepe noktasına ulaşmakta, IgM ise 10-12. günler civarında tepeye ulaşır çoğunlukla 18. gün dolaylarında azalır kaybolmaktadır. IgG tipindeki antikorlarsa yaklaşık 3. haftada tepe noktasına çıkıp 8. hafta civarında azalmaktadır (36). Hastalığı hafif geçirenlerde antikorların miktarı daha az olmakta ve daha kısa bir zaman içerisinde kaybolmaktadır (37). Yapılmış bir çalışma hastalığı asemptomatik geçirmiş bireylerin %40'ının, semptomatik geçirmiş olanların ise %13'ünün serumlarında enfeksiyon sonrasındaki 2-3 ayda IgG'nin kaybolduğunu göstermiştir (38). Antikorların kısa zamanda azalır kaybolduğu yönünde çalışmalar olsa da İzlanda'da yapılmış bir çalışma IgG antikorların 4 ay azalmadan devam ettiğini göstermiştir(39).

Aşı sonrası yan etkiler her yeni kitlesel aşı uygulamalarında toplumsal bir tedirginliğe yol açmaktadır. Aşıya bağlı yan etki hastalığı taklit eder nitelikte gerçekleştiğinde ise hem aşı olan kişiyi hemde çevresini negatif yönde etkilemektedir. Yapılan literatür derlemesinde aşı sonrası gelişen yan etkilerin oluşacak antikor titresini ile ilişkisini araştıran benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada aşı olan sağlık çalışanlarında aşı sonrası grip benzeri semptomu olanlarla asemptomatik olanların antikor düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmamızda elde edilecek veriler ışığında, aşı sonrası hastalık tablosuna benzer şekilde semptomlar gelişenlerde, antikor düzeyi daha yüksek çıktığı takdirde aşıya bağlı yan etkilerin aynı zamanda iyi bir bağışık yanıtı da işaret edebileceği ve korkulması gereken bir durum olmadığı yönünde kitlesel aşı uygulamalarında pozitif yaklaşımı destekleyebilecek bulgular olabilecektir. Farklılık olmadığı takdirde ise aşı sonrası görülen yan etkilerle bağışık yanıt arasında ilişki olmadığı yönünde literatür bilgisine katkı sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 VE ÖZELLİKLERİ

2.1.1. Genel Özellikleri, Yapısı ve Epidemiyolojisi

Koronavirüsler (Coronavirus, CoV) nezle gibi hafif bir enfeksiyona neden olabileceği gibi, Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome; MERS) gibi tehlikeli tablolara da yol açabilen oldukça geniş bir virüs kompleksidir. Koronavirüslerin insanlar ve hayvanlarda birçok alt türleri vardır. İnsanlarda enfeksiyon yapan 6 koronavirüs çeşidi bilinmektedir. İnsanlar arasında dolaşan alt gruplar, genelde nezle gibi hafif bir tabloya neden olurken, hayvanlardan insanlara geçmiş alt gruplar (SARS-CoV ve MERS-CoV) insanlarda ağır hastalıklara neden olmuşlardır (7,8,9). SARS-CoV misk kedileri yoluyla, MERS-CoV tek hörgüçlü develer yoluyla insanlara geçmiştir, her iki virüsün kaynağının da yarasalar olduğu düşünülmektedir (8,9).

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan'da etyolojisinin bilinmediği pnömöni olguları bildirilmiş, hastalardan alınan örneklerde daha önce insanda saptanmamış yeni tip bir koronavirüs izole edilmiştir (7). 7 Ocak 2020'de Çinli araştırmacılar tarafından saptanan ve doğrulanan yeni koronavirüs (nCoV-2019) hastalığına; DSÖ tarafından Koronavirüs Disease 2019 (COVID-19) adı verilmiş ve yeni tip virüs; SARS-CoV virüsüne benzemesi dolayısıyla SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) şeklinde isimlendirilmiştir (8,10). SARS-CoV-2 insanlarda enfeksiyona neden olan 7. koronavirüs çeşididir (7).

Kısa bir sürede dünya geneline hızla yayılması nedeniyle; Covid-19 hastalığı 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi (küresel salgın) olarak nitelendirilmiştir (11). DSÖ'nün verilerine göre; hastalığa dünyada toplam 223 ülke/bölgede rastlanmıştır olup, 13 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla doğrulanmış 187.086.096 Covid-19 vaka ve 4.042.921 Covid-19'dan kaynaklanan ölüm bildirimi yapılmıştır (3). T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı 22 Ocak 2020'de yapılmış, ülkemizde ilk vaka 11 Mart'ta görülmüştür. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Covid-19 verilerine bakıldığında; 3

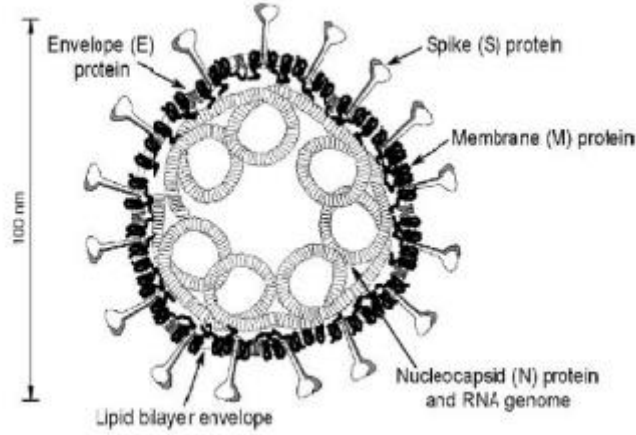
Temmuz 2021 tarihi itibarıyla toplam vaka sayısı 5.440.368'ya, Covid-19'dan kaynaklanan toplam ölüm sayısı ise 49.874'ye yükselmiştir (4). DSÖ Covid-19 raporuna bakıldığında; ölümler genelde yaşlılarda ve ek tıbbi komorbiditeleri olan bireylerde görülmüştür (11).

Koronavirüsler, coronaviridae ailesinde ve bu ailenin orthocoronavirinae alt ailesi içinde bulunurlar. Orthocoronavirinae alt ailesinin alfa, beta, gama ve delta olarak 4 türü, bu türlerin de çok sayıda alt türleri bulunmaktadır. Bu türlere ait virüsler insanlar ve çeşitli hayvan türlerinde (kedi, köpek, domuz, yaras, kemirgen ve kanatlılar) bulunup; hepatik, respiratuar, nefrotik, enterik, ve nörolojik tutulmayla giden farklı şiddetlerde kliniklere sebep olabilmektedirler (8,9,12). Koronavirüslerin, 2002-2003 yıllarında Çin'in Guangdong eyaletindeki SARS salgınına kadar hafif hastalık tablosuna yol açtığı ve insanlar için yüksek düzeyde patojen olmadığı düşünülüyordu. SARS'tan on yıl sonra (2012'de) Suudi Arabistan'da ortaya çıkan MERS salgını ve 2019 yılı aralık ayında Çin'de ortaya çıkan Covid-19 salgını koronavirüslerin o kadar da zararsız olmadıklarını göstermiştir (7,8,9).

İlk olarak Çin'de ortaya çıkan, kaynağı ve etyolojisi bilinmeyen pnömoni hastaların bronkoalveolar lavaj sıvı numunelerinden elde edilen yeni tür koronavirüsün tam genomu saptanmıştır. Yeni koronavirüs hastalığının (COVID-19) etkeni olan virüs, coronaviridae ailesinin, orthocoronavirinae alt ailesinden, SARS-CoV ile MERS-CoV'un da dahil olduğu betacoronavirüs türünün, sarbecovirüs alt türünde bulunmaktadır (7,8).

Bu virüslerin bulunduğu koronavirüs ailesi, pozitif polariteli, tek zincirli RNA (ribonükleik asit) genomu içeren zarflı virüslerdir. Bilinen en büyük RNA genomuna sahip virüslerdir. Dört temel yapısal proteini bulunur: zarf (envelope; E), membrane (M), nükleokapsit (N), diken (spike; S), ayrıca bazı çeşitlerde hemagglutinin-esteraz (HE) proteini de bulunur. S (spike, dikensi çıkıntı) proteini virüsün yüzeyinde bulunan ve konak hücre reseptörüne bağlanan bölümüdür, virüsün antijenik yapısını belirler. Yüzeyinde bulunan çubuk şeklindeki uzantıların, elektron mikroskop altındaki 6 görüntüsünün taç şekline benzemesi nedeniyle;

koronavirüs ismi ‘taç’ anlamına gelen latince corona sözcüğünden türemiştir (8,12,13).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı (19).

2.1.2. Kaynak ve Bulaşma Yolu

Yeni koronavirüs hastalığının kaynağının Çin’in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinin güneyinde bulunan Çin Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı (değişik hayvan çeşitleri satılan balık ve canlı hayvan pazarı) olduğu tahmin edilmektedir (7,8). SARS-CoV-2’nin zoonotik bir virus olduğu, ilk olarak Wuhan Huanan Hayvan Pazarında satılan yarası veya vahşi hayvanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (7,8). İnsanlar arası bulaş özelliği kazanmasıyla yayılması hız kazanmış, semptomatik ya da asemptomatik Covid-19 pozitif kişilerden diğer insanlara geçebilmektedir. Esasen solunum yoluyla (damlacık yoluyla) bulaşmaktadır, ayrıca pozitif kişilerden öksürme, hapşırmaya gibi çeşitli yollarla havaya saçılan damlacıkların diğer bireyler tarafından elle temas şeklinde alınıp ağız, burun, göz mukozasına temas ettirilmesiyle de bulaşabilmektedir. Asemptomatik bireyler de virüsü taşırlar fakat viral yük hastalığı semptomatik ve ağır geçirenlerde daha fazladır (8).

Enfeksiyona en duyarlı olan kişiler, ağır hastalık ve mortalite oranları açısından riski en yüksek olan bireyler; virüsle karşılaşma oranı fazla olan sağlık çalışanları, erkekler, yaşlılar, ek kronik hastalığa (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalıkları, KOAH (kronik obstrüktif

akciğer hastalığı), malignite, immün yetmezlik vb) sahip bireyler, sigara içenler, obezler ve okullar, ceza evleri, kırsallar, göçmen kampları gibi toplu yaşanan alanlarda bulunan bireylerdir (8,14,15).

2.1.2. Patofizyolojisi

Virüsle konak arasındaki yaşam döngüsü bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salıverme olmak üzere 5 adımda meydana gelir. Virüs S proteini aracılığıyla konakçı hücre reseptörüne tutunup hücreye girer, hücre sitoplazmasında çoğaldıktan sonra hücreden çıkarken sitoplazma zarından zarfını alarak çıkar (16). Koronavirüs hücreye girmesi, burada yerleşmesi ve replike olması sürecinde hücrede bir hasar oluşturmaz. Fakat hücreye virüs girmesiyle aktive olan immün cevap ve bu süreçte görevli hücreler ve özellikle aşırı sitokin salgılanması hücrelere zarar verir. Bu şekilde özellikle akciğer alveol hücrelerinde önemli miktarda hasar ortaya çıkar. Bu hasarın miktarı alveollerin ve dolayısıyla akciğerin görevini tam olarak yapamamasına ve hastalığın ağırlaşmasına yol açar (16,17).

SARS-CoV-2 vücuda damlacık yoluyla ağız, burun veya gözlerden girer. Burun boşluğuna geçer, solunum yolu epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptörü; anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'ye (ACE2; Angiotensin Converting Enzyme-2) tutunur ve hücre içine girer. Burun boşluğundan, boğazdaki ve bronşlardaki mukozalara yayılır ve akciğerde sürfaktan sentezleyen tip 2 pnömosit denilen alveolar epitel hücrelerine ulaşır, yine ACE2'ye bağlanıp hücre içine girer. Bu durum akciğerde surfaktanın azalması, oksidatif stres ve inflamasyonun artmasıyla ortaya çıkan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS; Acute Respiratory Distress Syndrome) tablosuna neden olur (16,18). ACE2 proteini hem epitelyal hem de mikrovasküler endotel hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilir ve böylece bu iki hücre tipi de virüsle enfekte olma özelliğine sahiptir. İmmün hücrelerin hızla bu bölgeye göçüyle yaygın inflamasyon görülür ve akciğerde, karaciğerde, böbreklerde, kalpte ve beyinde endotel fonksiyon hasarı gelişir. Sitokin fırtınası denilen bu olayın neden olduğu yaygın damar içi koagülasyon (DIC; Disseminated Intravascular Coagulation) durumu; akciğer, karaciğer, böbrek disfonksiyonuna, kardiyovasküler inflamasyona, koagülopatiyeye, multi organ

yetmezliği sendromu (MODS; Multiorgan Dsyfunction Syndrome) ve ölümle sonuçlanabilen komplikasyonlara sebep olur (16,18).

2.1.4. Kliniği

Covid-19’da 2-14 günlük inkübasyon süresi sonrası başlayan klinik tablo hastalığın ilk günlerinde üst solunum yolu enfeksiyonuna, ilerleyen günlerinde ise genellikle pnömoniye benzemektedir. Ateş, öksürük, halsizlik ve nefes darlığı en sık görülen bulgulardır. Bu bulgular birçok hastada birlikte görülmemektedir. Semptomları çeşitli olduğundan Covid-19’u diğer enfeksiyonlardan klinik olarak ayırt etmek zordur. Hastalığın ilk zamanlarında ateş, kuru öksürük, halsizlik, yaygın kas ve eklem ağrıları ve grip benzeri semptomlar görülür. Ateş genellikle 38 °C’nin üzerindedir, ancak her olguda görülmeyebilir. Erken dönemde ve hafif olguların çoğunda kuru öksürük görülmektedir. Hastalığın ilerleyen gün ve haftalarında, özellikle ağırlaşan vakalarda enfeksiyon alt solunum yollarına ulaşmakta ve balgam üretimi başlamaktadır. Bu vakalarda öksürük prodüktif hale dönüşüp yoğunlaşmaktadır. Bu dönemde nefes darlığı da gelişebilmektedir. Akciğer dinleme bulgusu olarak raller tespit edilebilir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, yutkunma güçlüğü gibi şikayetler ve faringeal eritem bazı vakalarda görülebilmektedir. Bunlar dışında bazı hastalarda tat ve koku alma kaybı, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler de Covid-19 vakalarında gösterilmiştir. Bu vakalarda Covid-19 ayırımını yapmak daha zordur. Bunun yanı sıra birçok hasta enfeksiyonu asemptomatik geçirebilmektedir (8,17,19,20).

2.1.5. Prognozu

Covid-19 her yaştan bireyi etkiler, birçok kişi (yaklaşık %81) hastalığı semptomsuz ya da hafif semptomlarla geçirir, ancak ağır geçirenlerin çoğu 65 yaş üstü kişiler ve eşlik eden tıbbi komorbiditesi (hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, malignitesi, immün yetmezlik durumu gibi) bulunan kişilerdir (11,21,20). Covid-19’un sebep olduğu enfeksiyonun yaşlı kesimde daha sık ve daha ağır seyrettiği bildirilmektedir. Fakat yaşlı bireylerin bu hastalığa karşı daha iyi korunmasını gerektiren ana neden, vaka görülme sıklığından çok kötü prognozudur. Yaşlı kesimde hastaneye yatış ve mortalite oranları artış göstermektedir (14,22). Çin ve İtalya’da yapılan araştırmalarda mortalite oranı

sırasıyla %2.3 ve %7.2 olup, 70-79 yaş arasında bu oranın %8 ve %12'ye, 80 yaş ve üzerinde %14.8 ve %20'ye yükseldiği rapor edilmiştir (23,24). Çin ve ABD'de yapılmış araştırmalarda Covid-19 nedeniyle ölümlerin %80'inin 60 yaş ve üzeri bireylerde olduğu bildirilmiştir (21,25).

Yaşlı popülasyon Covid-19'un ciddi komplikasyonları açısından riski en yüksek bireylerdir (19). Covid-19 yaşlı bireylerde gençlere göre özellikle solunum yolu komplikasyonları olmak üzere daha sık ve çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. En kötü klinik tablo akut solunum sıkıntısı sendromu olarak bilinen ARDS'dir. Covid-19 bronşektazi, öksürüğün kronikleşmesi, akciğerde fibrozis, akciğer kapasitesinin azalması ve ilerleyen vakalarda solunum yetmezliği ve ölüm nedeni olmaktadır. Covid-19 kardiyovasküler sistemde miyokard hasarı, kalp yetmezliği, miyokardit, aritmiler, pıhtılaşma bozuklukları, venöz ve arteriyel tromboemboli gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Yaşlı bireylerde akut renal hasar en sık görülen komplikasyonlardan biridir, bunların haricinde nörolojik komplikasyonlar, karaciğerde enzimlerin yükselmesiyle saptanabilen karaciğer hasarına da yol açmaktadır (17,19,20).

2.1.6. Tanısı

Tanı klinik, laboratuvar ve radyoloji testleriyle konulur. Laboratuvar testlerinde Covid-19 tanısını doğrulamak için viral RNA'nın real-time revers transkriptaz polimerize zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle tespiti veya virüse karşı oluşan spesifik IgM ve IgG antikorlarının serolojik testlerle tespiti yapılır. Serolojik testler; antikor cevabı oluşması için belirli bir zaman geçmesi gerektiği için erken tanı metodu olarak kullanılmaz, ancak halihazırda kullanılan hızlı antikor testleri de mevcuttur. Tanıda en sık kullanılan metod; RT-PCR testi ve kullanılan numune nazofaringeal ve/veya orofaringeal sürüntü örneğidir. Bu testlerin negatif çıkması tanıyı dışlamaz, böyle durumlarda kuvvetli şüphe duyulan hastada bilgisayarlı tomografi (BT) ile buzlu cam görüntüsünün görülmesi tanının Covid-19 olduğunu gösteren bir bulgudur. Diğer laboratuvar testleri de tanıda yardımcıdır (8,17,19,20).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Lenfosit sayılarında genel olarak azalma saptanmakta ve sıklıkla lenfopeni görülmektedir. Bazı vakalarda C-reaktif protein (CRP), ferritin gibi inflamatuvar markerların seviyelerinde artma tespit edilmiştir. Ayrıca karaciğer enzimlerinde, böbrek fonksiyon testlerinde, kardiyak enzimlerde, laktat dehidrogenaz (LDH) ve D-dimer düzeyinde artma saptanmıştır. Özellikle yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) vakalarda proinflamatuvar sitokin seviyeleri yüksek saptanmıştır (17,19,20,26).

2.1.8. Radyolojisi

Radyolojik bulgular Covid-19'un tanısında çok önemli bir yere sahiptir. Covid-19 vakalarında akciğer görüntülemelerde sıklıkla pnömonik konsolidasyon ve bilateral buzlu cam opasitesi görülmektedir. Bu bulgu hastalığın ilerlediğini, akciğerlere ulaştığını ve gidişatın ağır seyredebileceğini göstermektedir. Covid-19 vakalarında akciğer tutulumu olan hastaların büyük bölümünde tutulum bilateral olarak saptanmaktadır ve çoğunlukla periferde yerleşmiştir. Covid-19'un radyolojik bulguları Covid-19 tanısı koymada laboratuvardan daha çok katkı sağlamaktadır. Özellikle hastalığın ileri dönemlerinde akciğer BT bulguları görülme oranı oldukça fazladır (17,19,20).

2.1.9. Tedavisi

Covid-19'un onaylanmış kesin bir tedavisi yoktur. Covid-19'lu hastalar semptomatik olarak tedavi edilmekte, hastanın ihtiyacına göre ek oksijen ve ventilasyon desteği sağlanmaktadır. Bununla birlikte tedavide hidroklorokin, favipiravir, remdesivir, steroidler, azitromisin, lopinavir, ritonavir, interferon ve bazı antikor bileşimleri kullanılmaktadır ancak bu tedavilerin yararıyla ilgili henüz kesin sonuçlar yoktur (16,27,28).

2.1.10. Korunma

Dünyada ve ülkemizde ilk olguların görülmesiyle beraber salgının yayılımını önlemek ve hastalıktan korunmak amacıyla toplumsal ve bireysel çeşitli önlemler alınmış, kısıtlamalar ve yasaklar getirilmiştir. Kalabalık ortamlara girmemek, maske takmak, sosyal (fiziksel) mesafe ve hijyen kurallarına uymak,

sağlıklı beslenmek hastalıktan korunmak ve salgının yayılmasını önlemek için alınması gereken bireysel tedbirlerdir (29). Covid-19 için aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bazı aşılar uluslararası acil kullanım onayı almış; dünyada ve ülkemizde enfeksiyondan korunmak için aşı uygulamalarına başlanmıştır (30,31).

2.2. COVID-19 AŞILARI

Covid-19 pandemisinin kontrolünde genel tedbirlerin (maske-mesafe-temizlik-havalandırma) yaygın olarak uygulamaya koyulması ve kısıtlama önlemlerinin uygulanması maalesef ki yeterli olmamaktadır. Her gün dünyada çok sayıda yeni vaka bildirilirken etkili aşıya olan gereksinim giderek daha da artmıştır. İnaktif viral aşılar, canlı viral aşılar, rekombinan virüs taşıyıcı ihtiva eden aşılar, protein alt ünite aşılar, nükleik asit temelinde aşılar ve virüs benzeri parçacık içeren birçok aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (6).

2.2.1. SARS-CoV-2'ye Karşı Bağışıklık Yanıtı

Koronavirüslerin genomu RNA virüsleri arasında en büyük olma özelliğini taşımaktadır (32,33). Bütün beta-koronavirüsler gibi, çok yaygın konakçı çeşitliliğine sahip koronavirüslerin bir elemanı olan SARS-CoV-2'nin de, karışık bir yapısı vardır. Yapısal proteinlerinin, viral düzenleyicilerin ve transkripsiyon faktörlerinin kodlandığı 29.903 nükleotid içeren tek iplikçikli segmentsiz RNA'sı bulunmaktadır (32). Virüs doku yöneliminden sorumlu olan S (spike) proteini sayesinde, konakçı hücrelere tutunur ve invaze olur. S proteini 1255 aminoasit içeren trimerik bir membran glikoproteinidir (33). 180 kDa ağırlığında olan yapı S1 ve S2 denilen iki alt birimden meydana gelir. Virüs ACE-2 reseptörlerine S1 alt biriminde bulunan “reseptöre bağlanan alan” (receptor binding domain) RBD aracılığıyla bağlanır ve bu temel özelliğinden dolayı tedavide ve korunmada hedefteki bölgedir (34). Anti-RBD antikörlerle virüs nötralize olabilmektedir (35). Fakat SARS-CoV-2'ye olan cevabın yalnızca antikörle sınırlı olmadığı hücresel bağışıklığın katkısının da olduğu tahmin edilmektedir.

Salgısal (humoral) bağışıklık

SARS-CoV-2'ye olan humoral immünite cevabının yüzeydeki glikoproteinlerini hedefleyen antikorlarla gerçekleştiği bilinmektedir. Yüzeydeki bu proteinlerin en mühimi S-glikoproteini (özelde RBD bölgesi) olsa da, nükleokapsid proteini de bağışıklık cevabında önemlidir. Aşı ya da hastalık sonrasında oluşan antikorlardan anti-S glikoprotein ile anti-RBD'nin, in vitro nötralizasyon deneylerinde viral klirens ve de nötralizasyonu sağlamakta olduğu görülmüştür (35). Hastalığı atlatan bireylerin serumlarının fazla miktarda IgM, IgA ve IgG içerdiği saptanmıştır. Bu durum bu antikorların hastalıktan korunma konusunda mühim olduğunu göstermektedir. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikor cevabının kinetiğiyle SARS-CoV-1'e karşı gelişen antikor kinetiğinin benzerlik gösterdiği görülmüştür (36). Hastalığın birinci haftasında S-glikoproteinine yönelik oluşan IgA artmaya başlamakta ve 20-22. günlerde tepe noktasına ulaşmakta, IgM 10-12. günler dolayında tepeye ulaşp çoğunlukla 18. gün dolaylarında azalıp kaybolmaktadır. IgG'ler ise 3. hafta dolaylarında tepe yapıp 8. haftada azalışa geçmektedirler (36). Hastalığı hafif geçiren bireylerin antikor miktarı daha düşük olmakta ve daha kısa sürede kaybolmaktadır (37). Yapılmış bir çalışmada, enfeksiyondan 2-3 ay sonra IgG'nin serumda kaybolma yüzdesi, hastalığı asemptomatik geçiren bireylerde %40, semptomatik geçirenlerde ise %13 olarak saptanmıştır (38). Antikorların kısa zamanda kaybolduğunun gösterildiği çalışmalar olsa da İzlanda'da yapılmış bir çalışma IgG antikorların 4 ay boyunca azalmadan devam ettiğini göstermiştir (39). Antikorların kısa sürede kaybolduğu mevsimsel insan koronavirüsleriyle olan enfektif durumlarda da görülmüştür. Koronavirüs türleri olan 229E, NL63 ve OC43 ile re-enfeksiyonlar rapor edilmiştir (34,40). Covid-19'u geçiren bireylerde de yeniden enfeksiyon durumları rapor edilmiştir (41). SARS-CoV-2'yle re-enfeksiyona antikorlardaki azalmayla beraber farklı genotipe sahip virüslerle karşılaşma da neden olsa da, yine de aşılardan uzun süre etkili olmayabileceğine bu durum bir işaret olarak düşünülebilir (41,42).

Hücresel Bağışıklık

CD38+, HLA-DR+ T hücrelerinin (CD4+ ve CD8+), SARS-CoV-2'yle enfekte olan az sayıdaki vakada yapılmış çalışmalarda, belirtilerin 7-10. günlerinde

arttığı ve 20. gün dolaylarında normal seviyeye döndüğü gösterilmiştir (43,44). S-proteinine özel aktive CD38+ T hücreleri Covid-19 vakalarının çoğunda (%83) görülmüştür (43). İlginçtir ki S-proteinine cevap veren CD4+ ile CD8+ T lenfositler, belli bir miktar SARS-CoV-2'yle hiç karşılaşmayan bireylerde de saptanmıştır. Bu durumun mevsimsel koronavirüs enfeksiyonları ile çapraz direnç nedeniyle olabileceği tahmin edilmektedir (45). Covid-19'u geçirmiş bireylerde virüse özel T lenfositlerin enfeksiyonun akut döneminde sitotoksik etkilerinin olduğu, hastalığın konvelesan döneminde ise hafıza lenfositlerin hakim olduğu ve poliklonal özelliklerinin olduğu tespit edilmiştir (46). Ölçülebilecek kadar antikoru olmayan bireylerde dahi hücresel cevabın oluştuğu saptanmıştır. Benzer şekilde spesifik antikor saptanamayan bazı kişilerde hafıza T-hücre cevabının olduğu görülmüştür (47).

2.2.2. Covid-19 Aşıları

Henüz salgının birinci ayında SARS-CoV-2'ye yönelik aşı geliştirilme çalışmaları başlamıştır. S (spike) glikoproteini ve spesifik olarak bu proteinin RBD kısmı, Covid-19 aşıları geliştirilirken çoğunlukla hedeflenen enfeksiyon oluşturmada önemli olan antijenik kısımdır (48). Fakat yapısal olmayan proteinler (nsp), M proteini, N proteini ve diğer proteinleri antijenik hedef olarak benimseyen aşılar da vardır. Teknolojik farklarına göre sınıflandırılan inaktif viral aşılar, canlı viral aşılar, rekombinan virüs taşıyıcı ihtiva eden aşılar, protein alt ünite aşıları, nükleik asit temelli aşılar ve virüs benzeri parçacık içeren pek çok aşı geliştirilmeye çalışılmaktadır (48).

Zayıflatılmış (atenüe) canlı aşılar

Üç canlı zayıflatılmış aşı pre-klinik seviyede çalışılmaktadır. Bu aşılar da turnike benzeri reseptörler (toll-like receptors: TLRs) aracılığıyla immüniteyi kuvvetli bir biçimde uyarma potansiyeli vardır. B lenfositler ve CD4 ve CD8 T lenfositlerin yüzeyindeki TLR3, TLR7, TLR 8 ve TLR9 üzerinden salgısal ve hücresel cevap oluşturabilirler. Bu aşılar nazal sprey şeklinde uygulandıklarında mukozal cevap oluşturması da beklenir. Ters genetik yoldan, soğuğa adapte virüslerden ya da karışım (reassortment) yolu ile elde edilebilirler. Rekombinan kızamık virüsü, maymun çiçeği virüsü ya da farklı virüsler kullanılabilir. Rekombinan kızamık virüsü, maymun çiçeği virüsü ya da farklı virüsler kullanılabilir.

Fakat bu aşıların içerdği zayıflatılmış virüslerin çoğalma esnasında mutasyon geçirmeleri, yapılarının değişmesi, virüslarını artırmaları vb. riskler etkinlik ve güvenlik bakımından dezavantaj oluşturmaktadır (49).

İnaktif Virüs Aşıları

Zayıflatılmış canlı aşılarla kıyaslandığında daha kararlı ve güvenilir olan bu aşılar, inaktif grip aşılarının da benzer teknoloji ile üretilmesinden dolayı bilindik bir teknolojiyle daha basit üretilebilirler. SARS-CoV-1 salgını esnasında denemeleri ve immünojenitelerinin adjuvanlarla artırılabilmesi diğer artılarından (48,49). Ölü de olsa tam virüs içermesi nedeniyle pek çok antijen ihtiva eder. Ancak içerdği önemi olmayan antijenlerin bağışık cevabı bozması da beklenebilir (48). İmmünitinin devamı için tekrarlayan dozlar uygulanmalıdır. Başka bir dezavantajları, üretilmeleri için pek çok canlı virüs üretilmeli ve bu virüslerin immünojenik özellikleri bozulmadan inaktive edilmelidir. Synovac Çin’de geliştirilen Faz 3’ü tamamlanmış inaktif bir aşıdır. Aşı 14 gün arayla yapıldığı takdirde katılımcıların %92.4’ü, 28 gün arayla yapıldığı takdirde %97.4’ü RBD’ye yönelik antikor geliştirmiştir (50). Sinopharm tarafından da iki farklı inaktif tam virüs aşısı geliştirilmiş olup Faz III çalışmaları devam etmektedir. Açıklanan Faz I ve II çalışmalarının neticesinde iki haftalık arayla IM yapılan adjuvanlı inaktif tam virüs aşısının yüksek oranda nötralize edici antikor oluşturmuş olduğu ve ciddi yan etki görülmediği saptanmıştır (51).

Nükleik Asit Aşıları

Nükleik asit aşıları modern yeni aşı teknolojileri olma özelliğini taşımaktadır. Bu aşılar hücrelere girip bağışık yanıt oluşturulması istenen virüs proteinlerinin üretilmesine aracılık ederler (48). SARS-CoV-2 için S protein sentezleten nükleik asit aşıları geliştirilme çalışmaları vardır. Bunların içinde mRNA aşıları Covid-19’a yönelik aşılar sıralamasında önceliğe sahiptir (48).

mRNA Aşıları: S proteininin sentezlenmesini sağlayan mRNA aşılarında, hücreye girişi sağlayan S proteinini kodlayan mRNA lipid nanopartikül kılıfın içerisine yerleştirilir. Kasın içine aşının enjeksiyonuyla miyositler lipid nanopartikülleri endositoz yoluyla içeriye alırlar. Hücrenin içerisine giren mRNA

sitoplazmaya salınarak hücreye S protein sentezletir. Hücre dışına çıkan S proteinler antijenik uyarı yoluyla B hücre ve sitotoksik T hücre cevabını oluştururlar. Burada basit bir şekilde bahsedilen çalışma mekanizması pek çok yanıtlanması zor olan soruyu da beraberinde getirir. Mesela ideal seviyede IgG cevabı üretilebilmesi için her SARS-CoV-2 (virion) için S proteinin miktarı belli bir oranda olmalıdır. Tam virüste belirli olan bu oranı mRNA ile myozitlerin S protein sentezlemesini sağlayarak elde etmenin ne derece mümkün olduğu halen tartışılan bir konudur. Hücre dışında gerekenden çok S protein olması durumunda IgG'lerin bağlayamadığı S proteinler ACE-2 reseptörlere bağlanacaktır. Bu durum IgG'lerin etkisini azaltacaktır. İkinci olarak S proteininin ACE-2'lere etkin bir şekilde bağlanması S proteininin kompleks dizaynı neticesinde gerçekleşmektedir. Bundan dolayı dolaşan SARS-CoV-2 suşlarına ait S proteininde meydana gelecek mutasyonlar mRNA aşısı tarafından sağlanan antikorların etkisizleşmesine sebep olacaktır (52). Biyomühendislik çalışmaları vesilesiyle hızlı ve ucuz olarak üretilebilmeleri mRNA aşılarının en önde gelen artısıdır (48). Salgısal ve hücrel bağışıklık cevabının ikisini birden uyarırlar. Ayriyeten canlı zayıflatılmış aşılar da daha az ihtimalle inaktif aşılar (üretim hatalarından dolayı) olabilen aşılara bağlı enfeksiyon riski mRNA aşılarında yoktur. (52). mRNA aşılarının önde gelenleri Pfizer'ın ortaklık yaptığı BioNTech firması tarafından geliştirilen BNT162b1 ve BNT162b2 aşılarıdır. Araştırmacılar, faz çalışmalarında BNT162b2, BNT162b1 ile benzer miktarda nötralize edici antikor cevabına neden olduğundan ve S proteini ve RBD bölgesine yönelik daha kuvvetli T hücre cevabı oluşturduğundan, ayrıca daha az yan etki gösterdiklerinden Faz III çalışmasını BNT162b2 ile yapmaya karar vermişlerdir (48). Bu aşının Faz III çalışması tamamlanmış olup çalışma sonuçlarının çok başarılı olduğu yönündeki bilgiler şirket yöneticileri tarafından medya yoluyla paylaşılmış fakat daha bilimsel olarak açıklanmamıştır. Aşının -80 derecede saklanması gerekliliği, bir kez çözülmesi sonrasında 5 gün +4 °C'de saklanabilmesi aşının dağıtım yapılmasının zor olacağını göstermektedir. Faz III'ü tamamlanma aşamasında olan diğer bir mRNA aşısı mRNA-1273 aşısı olup bu aşı da lipid nanopartiküller içerisine konulmuş S proteininin kodlandığı mRNA barındırmaktadır. Faz I çalışmasının neticesinde aşı hastalığı atlatan bireylerdekine benzer düzeyde antikor cevabı oluşumunu

sağlamıştır ve aşının bölgesel yan etkileri haricinde ciddi yan etkisinin görülmediği belirtilmiştir. CD4+ T lenfositler aracılığıyla hücresel immünite sağlarken CD8+ T hücreler immünite oluşumuna katılmamaktadır (53). BNT162b2'ye kıyasla avantajının olduğu nokta -80°C de saklanmak zorunda olmaması, -20°C'de saklanabilme özelliğidir (53).

DNA Aşıları: Alerjik, kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisinde çok araştırılan aşılardır. DNA aşıları, mRNA aşılarına benzeyen yöntemle keratinositler, kas hücreleri ve enjeksiyon bölgesinde bulunan antijen sunan hücrelerin plazmid DNA ile enfekte edilmesiyle hedefteki antijene benzeyen proteinlerin sentezlenmesi yoluyla etkilerini gösterirler. Böylece bu hücreler devamlı antijen üreterek humoral ve hücresel bağışıklığın buna cevap geliştirmesine neden olurlar (54). Ortam şartlarına çok direyetli olması, fazla miktarda ve hızlı bir şekilde üretilebilmesi, soğuk zincire ihtiyaç duymaması en önemli artılarıdır. Fakat düşük immünite cevabının oluşması, insan genomuna yabancı bir DNA'nın yerleştirilmesinin getirebileceği tehlikeler ve kendi kendine antikor üretebilme özelliği DNA aşılarının sorunlu olduğu noktalarıdır (49). Güney Kore menşeli bir firmanın SARS-CoV-2 için geliştirdiği bir DNA aşısı Faz I aşamasındadır (55).

Viral Vektör Aşıları

Son zamanlarda rekombinan viroloji alanındaki ilerlemeler ışığında çok sayıda virüsün replikasyonu, patogenezi gibi konular ayrıntılarıyla açığa çıkarılmıştır. Bunun sayesinde protein ekspresyonu ve aşı geliştirme için olanaklar oluşmuştur. Viral vektör aşılarında en önemli avantaj taşıyıcı virüsün sayesinde gerçekten bir viral enfeksiyonmuş gibi doğal bağışıklığın bütün elemanlarının aktivasyonunu sağlamalarıdır (56). Viral taşıyıcı (vektör) aşılarla ait diğer artı özellik, yan etkiler ile üretim teknolojisini belirleyen faktörün yeni çıkmış ve daha yeterince bilindik olmayan patojenin değil de taşıyıcı virüsün olmasıdır. Böylelikle yeni çıkmış bir patojenin henüz bütün özellikleri bilinmiyorken ona yönelik aşı geliştirme araştırmalarına güven içinde başlanabilmektedir (56). Taşıyıcı olmak üzere virüslerden en fazla kullanılanı Veziküler Stomatit Virüsü'dür (VSV). İnsanlarda patojenitesinin olmayışı ve kuvvetli hücresel ve humoral immünite

oluşturmasıyla beraber diğer farklı virüslerin glikoproteinlerinin rekombinasyon ile kolaylıkla dahil edilebilmesi sebebiyle çok fazla tercih edilmektedir (56). Rekombinan adenovirüsler replike olamama özelliği olan taşıyıcı virüslerin başında gelmektedir. Fakat adenovirüslerin insanlarda sık enfeksiyon yapan virüsler olması sebebiyle adenovirüs aşıları düşük düzeyde antikor oluştururlar. Fakat bu problem, maymun adenovirüslerinin adaptasyonla viral taşıyıcı olarak kullanılmasıyla aşılmıştır (57). Günümüzde koronavirüs dahil çok sayıda önem kazanan ya da yeni çıkan virüse yönelik bu taşıyıcılarla aşı üretilme çalışmaları yapılmaktadır. Bir başka taşıyıcı virüs, modifiye vaksinya virüs Ankara-MVA'dır. MVA, büyük gen bölümlerini taşıyabildiği, ısıya dirençli olması sebebiyle lojistiği kolay olduğu ve ucuza, kolay üretilbildiği için çok fazla tercih edilir (56). SARS-CoV-2 için üretilme aşamasında olan birçok aşı S genini taşıyan taşıyıcı virüsleri kullanmaktadır. Faz I ve II çalışmaları neticesinde bu aşılarla yan etkinin düşük, nötralize edici antikor oluşturma kabiliyetlerinin yüksek olduğu belirtilmiştir ve etkileri konusundaki en güvenilir veriyi devam eden Faz III çalışmaları verecektir. Taşıyıcı vektör kullanılan aşılarla en mühim avantaj -80 ya da -20 °C'de saklanması zorunlu olmamasıdır. 2-8 °C'de saklanabilir (56).

Alt Ünite Aşıları ve Virüs Benzeri Parçacıklar

Virüse ait proteinlerin ya da virüse ait yapıların enjekte edilmesiyle antikor oluşturan aşılardır. Virüsün belli bir bölümünün enjeksiyonu sebebiyle koruyuculuk oranları sınırlı olabilir. Ayrıca bazı durumlarda dengesiz bağışık yanıt oluşabilir (58). SARS-CoV-2'ye yönelik S proteinin RBD kısmının bir bölümünün Baculovirüs platformunda üretmek yoluyla kullanıldığı alt ünite aşıları deneme aşamalarındadır (55). Genetik materyal içermedikleri için daha güvenilir olarak kabul gören bu aşılar antijenik proteinleri fazla oranda içerdikleri için kuvvetli bağışık yanıt üretmektedir. Bugün de pek çok araştırma ekibi SARS-CoV-2'ye yönelik virüs parçaları barındıran alt ünite aşılarını geliştirmek amacıyla araştırma yapmaktadır (55).

Tablo 1. Beş önemli Covid-19 aşısının karşılaştırılması (87).

AŞI	ÜLKE	YÖNTEM	ETKİNLİK	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
CoronaVac/Sinovac	Çin	İnaktif	%90	Potent Güçlü B hücre yanıtı	Daha zayıf bağışıklık Büyük miktarlarda olması gerekir
Oxford/AstraZeneca	İngiltere	Vektör	%70	Güçlü B hücre yanıtı Ucuz Hızlı üretim	Vektör virüsle önceden karşılaşma immünojeniteyi azaltabilir
Moderna/INH	ABD	mRNA	%95	Güçlü T hücre yanıtı Üretimi kolay	Takviye doza ihtiyaç olması
Pfizer/BioNTech	Almanya	mRNA	%95	Güçlü T hücre yanıtı Üretimi kolay	Takviye doza ihtiyaç olması
Sputnik V	Rusya	Vektör	%92	Güçlü B hücre yanıtı Ucuz Hızlı üretim	Vektör virüsle önceden karşılaşma immünojeniteyi azaltabilir

Tarihte hiç yaşanmadığı kadar hızlı bir biçimde pek çok bilim adamı SARS-CoV-2'ye yönelik aşı geliştirme amacıyla çalışmaktadır. Bu çalışmalar istenildiği gibi gider ise Dünya nüfusunun %40 kadarının 2021 yılının sonuna aşılınmış olacağı öngörülmektedir. Kitleleri aşılamanın salgını kontrol altına almakta çok yararı olacağının kesin olmasıyla beraber hastalığı büsbütün sorun olmaktan çıkarmasının beklenmesi hatadır (6). Aşıların kişisel korunmada ne düzeyde etkin olabileceği, hastalığı kötü seyreden bireyleri ne ölçüde koruyabileceği, immünitenin ne derece oluşacağı konularında bilinmezlikler bulunmaktadır. Covid-19, insanların arasında dolaşmasını sürdürecektir, ancak etkin bir tedavinin

bulunmasıyla sosyal bir problem olmaktan çıkacak ve mevsimsel bir solunum yolu enfeksiyonu şeklinde mevcudiyetini devam ettirecektir (6).

2.3. COVID-19 AŞI YAN ETKİLERİ

Yaygın rastlanan bölgesel ve sistemik yan etkiler: Enjeksiyon yapılan yerde ağrı, aşının enjekte edildiği taraftaki aksiller lenf nodunda büyüme, yorgunluk, ateş, kas ağrısı ve baş ağrısı olabilmektedir. Bu yan etkiler genelde tüm Covid-19 aşıları sonrası farklı oranlarda görebildiğimiz advers etkilerdir. Bu yan etkiler olduğunda analjezikler ya da antipiretikler kullanılabilmesine karşın aşuya karşı oluşan immün cevap üzerindeki belli olmayan etkileri sebebiyle profilaksi şeklinde kullanılmaları tavsiye edilmemektedir. Bu reaksiyonlar genelde 1-3 gün sürer ve genellikle ciddi seyretmez (59).

İkinci doz sonrası görülebilen yan etkiler ilk doza oranla daha ciddidir. Aşının yan etkisi olabilen problemlerden biri de, özellikle adolesanlarda ve genç erişkinlerde diğer aşılar uygulanırken de görebildiğimiz bayımlardır. Covid-19 aşısı uygulandıktan sonra 15 ila 30 dakika gözlem, bayımla ilişkili yaralanmaları azaltmak için önerilmektedir (59). Başka bir önemli yan etki, mRNA aşılardan sonra çok seyrek görülen anafilaksidir. Aşının kontrendike olduğu durumlar: Covid-19 aşısında tek kontrendikasyon, Covid-19 aşılarna ya da bileşenlere karşı gelişebilen alerjik durumlardır. mRNA aşılarının uygulanması sonrasında anafilaksi olguları raporlanmıştır (59). Anafilaksi olgularının yüzde 80 kadarı alerji öyküsüne sahip bireylerde ve yüzde 90'ı 30 dakikalık süre içinde ortaya çıkmıştır. Bildirimi yapılan diğer alerjik reaksiyonların arasında kaşınma, döküntü, boğazda kaşıntı hissetme ve hafif solunum belirtileri bulunmaktadır (59). Kişilerin aşısındaki bileşenlere alerjilerinin bulunması kontrendikasyon teşkil eder. Bireyin alerjik yapısıyla ilişkili mRNA aşısı sonrası görülebilen alerjik yan etkiler, vektör aşıları sonrası da görülebilir. Vektör aşılardan sonra görülen alerjik etkiler mRNA sonrası da dikkat etmeyi gerektirir. Aşı ya da enjekte edilen herhangi bir tedaviden sonra anafilaksi ya da farklı bir sebepten anafilaksi geçmişi var ise aşıdan sonra 30 dakika izlem yapılmalıdır. Aşıların uygulanması, ani alerjik durumların uygun biçimde yönetilmeye müsait olduğu ortamlarda yapılmalıdır. Alerji geçmişi bulunmayan kişilerdeyse 15 dakika izlem yapılmalıdır (59).

COVID-19 aşılarında özel güvenlik endişeleri

Covid-19 aşılarına dair 3 mühim güvenlik kaygısı bulunur: Trombositopeni ilişkili tromboz, Guillain Barre sendromu ve myokardit/perikardit (60).

Trombositopeni ile ilişkili tromboz: Olguların birçoğu, trombosit faktör 4 (PF4) antijenine yönelik gelişmiş otoantikörlerle ilişkili bulunmuştur (60). Bu olgular, aşıyla ilişkili immün trombotik trombositopeni (VITT) diye isimlendirilmektedir. VITT’de trombositopeni aşı sonrası 4-20 gün sonrasında meydana gelmektedir. Serebral venöz sinüste, splenik vende ya da vücutta değişik bölgelerde tromboz olabilir. AstraZeneca aşısı sonrası gelişebilen trombositopeniyle bağlantılı olağanın dışında trombotik vakaların çok az olması ve Covid-19’un zararları sebebiyle, DSÖ, aşının faydasının zararlarından önde olduğunu belirterek aşının kullanımının devam etmesini önermiştir. Aşılanan bireylerde rastlanan trombozun genellikle 60 yaşın altındaki kadınlarda görüldüğüne yönelik veriler olması sebebiyle Almanya da dahil pek çok Avrupa ülkesi, AstraZeneca aşısını 60 yaşın altındakiler için önermemiştir (61). Bu aşının yapıldığı bireylerde serebral venöz sinüs trombozu ve splenik ven trombozu tespit edilmiştir (62). Janssen/Johnson & Johnson aşısı sonrası da az da olsa bu olaylara rastlanmaktadır. Mortaliteyi ve morbiditeyi engellemesi ve tek doz yapılabilmesi sebebiyle acil kullanım onayı (EUA) kapsamında kullanılması önerilmiştir (63). Fakat Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tromboz ihtimalinin açığa çıkmasından sonra kullanılmasına ara verilmesine karar vermiştir (64). Bu aşının yapılması sonrası 30-39 yaş aralığındaki kadın bireylerde 12.4 vaka/milyon, 40-49 yaş aralığındaki kadın bireylerde 9,4 vaka/milyon, diğer yaş grubundaki kadınlar ve erkeklerdeyse 1,3 ila 4,7 vaka/milyon tromboz olgusu saptanmıştır (65). Aşıyı yaptıranlara tromboz ihtimali olduğuna dair bilgi verilmelidir. Bu bağlamda trombositopeni nedeniyle oluşan peteşi, purpuralar ve tromboz belirtileri olabilen nefes darlığı, göğüs ağrısı, alt ekstremitelerde ödem, karın ağrısı, baş ağrısı ve nörolojik belirtiler hususunda kişiye dikkatli olması söylenmelidir (62).

Myokardit: BioNTech ve Moderna aşısı uygulanan erkek adölesan ve genç erişkin grubunda myokardit/perikardit beklenen orandan sık görülmüştür. Bu

aşıların uygulanması sonrasında 16-39 yaş aralığındaki bireylerde milyonda 16 oranla miyokardit ve perikardit saptanmaktadır (65). Hastalık bulguları genelde aşı yapıldıktan sonra ilk hafta içinde ve daha sık ikinci doz sonrası açığa çıkmaktadır. mRNA aşıları sonrasında görülen miyokardit ve perikardit vakalarına çok az rastlanması, ciddi seyretmemesi, tedaviye cevabının iyi olması ve hızla düzelmesi düşünüldüğünde Covid-19'un tehlikeli neticelerine kıyasla tercih edilmeleri önerilmektedir. Birinci doz sonrası yan etki oluşmuşsa ikinci doz geciktirilebilir. Covid-19 açısından risk yüksekse miyokarditin iyileşmesinin ardından bu hastalara ikinci doz aşı uygulanabilir. mRNA aşısından sonraki dönemde adolesan ve genç erişkin grubunda göğüs ağrısı, nefes darlığı ya da çarpıntı şikayeti olursa miyokarditin akla gelmesi gerekmektedir. Öte yandan aşı ile aynı zamanda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bulaşması sonucu da miyokardit olabileceği ihtimali unutulmamalıdır (66).

Guillain-Barre sendromu (GBS): Adenovirüs vektör aşılılarıyla Guillain-Barre sendromunun muhtemel bir ilişkisi araştırılmaktadır. Bu yan etki ihtimali olsa da, bu aşılar da faydaların risklerden daha önde olduğu belirtilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında da GBS olguları rapor edilmiştir. GBS geçirme hikayesi olan bireylerde adenovirüs vektör aşılarının haricindeki Covid-19 aşıları tercih edilmelidir (67). AstraZeneca aşısından sonra Guillain-Barre sendromu 227 vaka/51 milyon oranında gelişir. Janssen/Johnson & Johnson aşısı için bu oran 8 vaka/milyondur (68).

2.3.1. Sinovac- Coronavac Etkinlik ve Yan Etkiler

CoronaVac, Sinovac Life Sciences (Pekin, Çin) şirketinin geliştirdiği inaktif SARS-CoV-2 aşısıdır. Aşıyla ilgili dünyada üç Faz 1, dört Faz 2, yedi Faz 3 çalışması mevcuttur. 24 ülkede Coronavac'ın uygulanmasına dair onay verilmiştir (69).

Coronavac ile İlgili Araştırmalar ve Sonuçları

16-25 Nisan 2020 aralığında Çin’de 144 gönüllü Faz 1 ve 3 - 5 Mayıs 2020 aralığında 600 gönüllü Faz 2 araştırmalarına dahil olmuştur. 743 kişiye en az bir doz aşı uygulanmıştır (143/600) (70).

- Faz 1’de nötralizan antikorların 0-14 günlük aşı şemasının uygulandığı grupta 14. gün serokonversiyonu; 3 µg alanlarda %46, 6 µg alanlarda %50 saptanmıştır ve plasebo grubunda hiç tespit edilmemiştir. 0-28 günlük aşı şemasının uygulandığı grupta 28. gün serokonversiyon 3 µg alanlarda %83, 6 µg alanlarda %79 ve plasebo grubunda %4 saptanmıştır (70).

- Faz 1’de 0-14 günlük aşı şeması uygulanan grupta yan etki yüzdesi; 3 ug alanlarda %29, 6 µg alanlarda %38 ve plasebo grubunda %8 ve 0-28 günlük aşı şemalı grupta 3 µg alanlarda %13, 6 µg alanlarda %17 ve plasebo grubunda %13 olarak belirtilmiştir (70).

- Faz 1’de en sık rastlanan yan etki, enjeksiyon bölgesinde ağrı olmuştur. Yan etkilerin büyük kısmı hafif şiddette görülmüştür ve en geç 48 saatte iyileşmiştir. Yalnız bir katılımcıda ilk dozdan 48 saat sonrasında ciddi ve aşı ilişkili olduğu tahmin edilen ürtiker görüldüğü belirtilmiştir. Kişiye klorfenamin ve deksametazon uygulanmış ve 3 gün içinde iyileşme görülmüştür. İkinci aşı sonrası bu tarz bir yan etki görülmediği bildirilmiştir. Aşılama sonrası 28 günde aşıyla ilgili hiç ciddi yan etki bildirilmemiştir (70).

- Faz 2’de nötralizan antikorların serokonversiyonu; 0-14 gün arayla aşı uygulananlarda 14. günde 3 µg alanlarda %92, 6 µg alanlarda %98 ve plasebo grubunda %3 görülmüştür. 0-28 gün aşı şeması uygulananlarda 28. günde; 3 µg alanlarda %97, 6 µg alanlarda %100 görülmüştür. Plasebo grubunda hiçkimsede serokonversiyon görülmemiştir (70).

- Faz 2’de, 0-14 gün arayla aşı uygulananlarda yan etki yüzdesi; 3 µg uygulananlarda %33, 6 µg grubunda %35 ve plasebo grubunda %22 olarak rapor edilmiştir. 0-28 gün arayla aşı uygulananlarda 3 µg uygulananlarda %19, 6 µg uygulananlarda %35 ve plasebo grubunda %18 şeklinde rapor edilmiştir (70).

- Faz 2’de en sık görülen yan etki, enjeksiyon yapılan bölgede ağrı olmuştur. Yan etkilerin çoğunluğu hafif şiddette olmuştur ve 48 saatte iyileşme göstermiştir. İkinci aşıdan sonra 28 günlük dönemde aşı ilişkili ciddi yan etki bildirilmemiştir (70).

22 Mayıs-1 Haziran 2020 tarihleri arası Çin’de yapılan faz çalışmasının sonuçlarına göre (71);

- Enjeksiyon sonrası 28 günlük dönemde bir yan etki görülme yüzdesi, 1.5 µg grubunda %20, 3µg grubunda %20, 6 µg grubunda %22 olarak bildirilmiştir. Plasebo grubunda ise %21 görülmüştür (71).

- Tüm yan etkilerin hafif ya da orta ciddiyette olduğu görülmüştür. Enjeksiyon yapılan yerde ağrı en sık rastlanan yan etki olarak rapor edilmiştir. 7 katılımcıda aşılamaadan bağımsız olduğu tahmin edilen sekiz ciddi advers etki rapor edilmiştir (71).

- Faz 1’de, ikinci doz sonrası serokonversiyon; 3 µg grubunda %100 ve 6 µg grubunda %95.7 saptanmıştır (71).

- Faz 2’de, serokonversiyon 1.5 µg grubunda %90.7, 3 µg grubunda % 98.0 ve 6 µg grubundaki %99 saptanmıştır. Plasebo grubundakilerde tespit edilebilir antikor reaksiyonu oluşmamıştır (71) .

Manisa Celal Bayar Üniversitesi’nde sağlık çalışanlarının dahil edildiği fakat daha yayınlanmamış çalışmanın ön bulguları neticesinde (72) ;

- SARS-CoV-2 Spike proteinindeki virüsün hücrelere bağlanmasına aracılık eden bölge olan (RBD)’ye karşı oluşmuş nötralizan antikorlar kantitatif ve kalitatif olarak iki ayrı test ile tespit edilmiştir. Veriler ilk doz aşının en az 28 gün sonrasında ve ikinci aşının en az 28 gün sonrasında toplanmıştır (72).

- Birinci doz aşının en az 28 gün sonrasında bağışıklık oranı %25.3

- İkinci aşının en az 28 gün sonrasında kantitatif testi bağışıklık oranı %97.92

- İkinci aşının en az 28 gün sonrasında kalitatif testi bağışıklık oranı % 97.79

•İki cinsiyette de yeterli oranda bağışıklık sağlanmasıyla beraber kadın bireylerde, erkeklerden anlamlı düzeyde daha fazla bağışıklık cevabı tespit edilmiştir. Etkili antikor cevabı, birinci aşıdan sonra kadın bireylerde %29.5, erkek bireylerde %18.6; ikinci aşıdan sonra kadın bireylerde %99.2, erkek bireylerde %95.7 olarak saptanmıştır (72).

Manisa Celal Bayar Üniversitesi'ndeki sağlık alışanlarında yapılmış fakat daha yayınlanmamış çalışmanın ön bulgularına bakıldığında (73) ;

• 791 sağlık alışanında CoronaVac ilk doz sonrasında ilk 7 günde yan etkiler araştırılmıştır.

• Yan etki gelişenlerin % 61.9' u kadın, % 38.1' i erkektir.

• Aşıdan sonra bireylerin % 27.3' ünde şiddeti hafif lokal veya genel yan etki rapor edilmiştir. Fakat bireylerin yalnızca % 1.5' i sağlık kurumuna başvurmuşlardır.

• Ciddi advers etki belirten olmamıştır. Sağlık kuruluşuna en sık başvuran 19-29.9 yaş grubu (%0.9) olmuştur. Sağlık kuruluşuna başvurma yüzdesi kadın bireylerde %1.0, erkek bireylerde %0.3 olmuştur.

• En yaygın lokal yan etkiler görülmüş olup %18.0 oranında aşı yapılan bölgede ağrı olmuştur; %1.8 ile kol kasında güçsüzlük ikinci sırada gelmektedir. Bölgesel yan etkiler %50'den daha fazla ilk 2 saat içinde; %80 oranında ilk 6 saat içinde görülmüştür.

• En yaygın rastlanan genel advers etki %11.9 ile baş ağrısıdır; % 9.5 ile kas-eklem ağrısı ikinci sırada, % 3.7 ile boğaz ağrısı üçüncü sıradadır. Genel advers etkiler dörtte bir oranında ilk iki saat içinde; %55 oranında ilk 6 saat içinde; %87 ise ilk 24 saat içinde görülmüştür (73).

SANKO Üniversitesi Tıp Fakóltesi bünyesinde aşı yaptıran ve aşı sonrası takip edilen 1072 sağlık alışanında, CoronaVac ilk dozu sonrasındaki ilk 28 günde, 687'sinde bir şikayet gelişmemiş, 280'i baş ağrısı; 61'i enjeksiyon bölgesinde ağrı; 78'i yorgunluk; 34'ü ateş; 61'i kas ağrısı; 15'i ishal/kusma, 24'ü diğer şikayetler bildirmişlerdir (88).

DSÖ tarafından açıklanan CoronaVac etkinlik raporuna göre (74);

- Şili’de yapılmış bir çalışmada aşının Covid-19’a yönelik koruyuculuğu %67, hastane yatışına karşı koruyuculuğu %85, yoğun bakıma yatıştan koruyuculuğu %89 ve Covid-19 kaynaklı ölümlerden koruyuculuğu %80 bulunmuştur (89).

- Brezilya’da yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre, aşının Covid-19’dan koruyuculuğu %51 ve hastaneye yatıştan koruyuculuğu %100 bulunmuştur. Aşı ve plasebo grubundaki yan etki sayısı birbiriyle yakındır. Oluşan alerjik durumların hepsi hafif şiddette meydana gelmiştir (90).

- Endonezya’da yapılmış bir çalışmada aşının Covid-19’dan koruyuculuğu %65 bulunmuştur (91).

- Türkiye’de yapılmış bir çalışmada aşının Covid-19’a karşı koruyuculuğu %84, hastaneye yatışa karşı koruyuculuğu %100 olarak rapor edilmiştir (92).

- Çin’de yapılan 35.8 milyon doz aşı sonrası; serebral kanama, demiyelinizasyon, laringeal ödem, Henoch Schonlein purpurası, anafilaksi olmak üzere 49 kişide (Milyon doz başına 1.4) ciddi derecede yan etki kayıtlara geçmiştir (93).

- Endonezya ve Brezilya’da dağıtımı yapılan 17 milyon doz aşı sonrası baş ağrısı, nefes darlığı, ateş ve ölüm olmak üzere 162 kişide (Milyon doz başına 9.5) ciddi düzeyde yan etki raporlanmıştır (90,91).

Uluslararası ve ulusal literatüre bakıldığında CoronoVac ile alakalı yapılmış; Faz 2 çalışmaları sonucunda aşının koruyuculuğu %90.7-100 arası, Faz 3 çalışmaları sonucunda koruyuculuğu %50-84 arası, Manisa’da daha yayınlanmamış bir epidemiyolojik çalışma ara sonuçlarına göre ise koruyuculuk düzeyi %97.9 olarak bulunmuştur. Yan etkilerin büyük çoğunluğu hafif ya da orta şiddette bulunmuştur. En yaygın rastlanan yan etkiler; enjeksiyon yapılan bölgede ağrı, halsizlik, baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Ciddi yan etki görülme sıklığı ise milyon doz aşı başına 1.4 - 24.3 arasındadır (88).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri

Çalışma; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aşı Polikliniği'nde yapıldı.

3.2. Araştırmanın Tipi

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışmakta olan, çalışma hakkında bilgilendirilip çalışmaya katılmayı kabul eden hastane çalışanlarından oluşturulan bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.3. Örneklemin Belirlenmesi

Çalışmanın evrenini Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi aşı polikliniğinde aşı olan 2500 hastane çalışanı oluşturmaktadır. Katılımcılar, vaka ve kontrol gruplarına basit rastgele sayılar tablosuna göre randomize edilerek dahil edildi. Bu çalışmada $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$, $(1-\beta)=0,80$ olarak alındığında çalışmaya örneklem seçme kriterlerine uygun 118 bireyin dahil edilmesine karar verildi ve testin gücü $p=0,80221$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için kontrol grubuna 68, vaka grubuna 50 birey dahil edildi.

3.4. Araştırmanın Uygulama Şekli

Çalışma için gerekli izinlerin alınmasının ardından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi aşı polikliniğinde aşı olmuş katılımcılara ilk doz aşından 3 hafta sonra ve 2. doz aşından 3 hafta sonra olmak üzere toplam iki defa, araştırmacı tarafından telefonla ulaşıp, araştırma anket formu ve kanda antikor testi hakkında gerekli bilgilendirme yapıldı. Gönüllü bireyler polikliniğe davet edildi, çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair yazılı rıza formu (EK-1) alındı. Katılmaya gönüllü olmayan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcılara; sosyodemografik verileri ve Covid-19 aşı sonrası gözlenen semptomları sorgulayan anket formu (EK-2) uygulandı. Çalışma soruları katılımcılara araştırmacı tarafından yüz yüze soruldu ve verdikleri yanıtlar araştırmacı tarafından işaretlendi. Doldurulan anketler verilerin gizliliği korunacak şekilde saklandı. Ardından kanda antikor tayini için görevli hemşire tarafından serum kan örnekleri alınıp bekletilmeden uygun koşullarda taşınarak çalışılmak üzere laboratuvara teslim edildi. Çalışma sonrası katılımcıların anket sorularına verdikleri yanıtlar ve kan antikor düzeyleri değerlendirilip istatistiki analizler gerçekleştirildi.

3.5. Kan Örneklerinin Analizi

Her bir katılımcıdan yaklaşık 5-10 ml serum kan örnekleri alındı. Bu kanlardan laboratuvarında Anti-SARS-CoV-2 spike antikör parametreleri çalışıldı. Antikörler Makro-Elisa yöntemiyle Roche cihazında çalışıldı (Cihazın Modeli: Cobas E-601). Kullanılan antikör testi, insan serum ve plazmasında SARS-CoV-2 spike (S) proteininin reseptör bağlama alanına (RBD) karşı antikörlerin (IgG dahil) in vitro kantitatif tayini için immünolojik bir testtir. Testin amacı; SARS-CoV-2 S proteinine karşı adaptif humoral bağışıklık reaksiyonunun değerlendirilmesidir. Bu kitler rutinde kullanılan kitler olmayıp; çalışmanın kısa sürede tamamlanması istendiği için araştırmacılar tarafından temin edildi.

3.6. Verilerin Analizi

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver:22,0) programına yüklenerek verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafiği ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi ile Kruskal-Wallis H testi; nitel değişkenler için ise Pearson ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde nokta çift serili korelasyon katsayısı ile Kendall tau-b korelasyon katsayıları hesaplandı. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analitik Çözümler Ltd. Şti., www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında değerlendirildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3.7. İzinler

Çalışmanın yapılması için öncelikle T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğumuz başvuru onaylandıktan sonra (EK-3), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 16.02.2021 tarih ve 2021-02/01 karar numarası ile onay alındı (EK-4). Araştırmamız Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmamaktadır. Her hastadan çalışmaya kendi gönül rızasıyla katıldıklarına dair, ayrı ayrı, anket öncesi onamları alındı.

3.8. Araştırma Bütçesi

Araştırmanın tüm giderleri yürütücüler tarafından karşılandı.

4. BULGULAR

Çalışmada aşı sonrası yan etki gelişenler vaka grubu, yan etki gelişmeyenler kontrol grubu olarak kabul edildi. Birinci doz sonrası vaka grubuna yan etki gelişen 50 kişi, kontrol grubuna yan etki gelişmeyen 68 kişi dahil edildi. İkinci doz sonrası vaka grubuna yan etki gelişen 43 kişi, kontrol grubuna yan etki gelişmeyen 75 kişi dahil edildi. Çalışma 76'sı (%64.4) kadın ve 42'si (%35.6) erkek olmak üzere toplam 118 katılımcı ile yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Bireylerin sosyodemografik özellikleri

		I. Doz Aşı Sonrası				II. Doz Aşı Sonrası			
		Vaka Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=68)		Vaka Grubu (n=43)		Kontrol Grubu (n=75)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	14	28.0	28	41.2	10	23.3	32	42.7
	Kadın	36	72.0	40	58.8	33	76.7	43	57.3
Yaş	20-24	6	12.0	4	5.9	3	7.0	7	9.3
	25-29	12	24.0	26	38.2	10	23.3	28	37.3
	30-34	6	12.0	6	8.8	4	9.3	8	10.7
	35-39	8	16.0	6	8.8	6	14.0	8	10.7
	40-44	12	24.0	8	11.8	11	25.5	9	12.0
	45-49	3	6.0	10	14.7	5	11.6	8	10.7
	50 ve üstü	3	6.0	8	11.8	4	9.3	7	9.3
Meslek	Doktor	18	36.0	23	33.9	13	30.2	28	37.3
	Hemşire/Ebe	13	26.0	14	20.6	11	25.6	16	21.3
	Sağlık Teknisyeni	8	16.0	9	13.2	6	14.0	11	14.7
	Sekreter	0	0.0	3	4.4	1	2.3	2	2.7
	Büro Personeli	5	10.0	5	7.4	5	11.6	5	6.7
	Temizlik Personeli	2	4.0	2	2.9	3	7.0	1	1.3
	Öğrenci	2	4.0	3	4.4	1	2.3	4	5.3
	İşçi	2	4.0	4	5.9	2	4.7	4	5.3
	Eczacı/Eczane Personeli	0	0.0	3	4.4	1	2.3	2	2.7
	Diğer	0	0.0	2	2.9	0	0.0	2	2.7
Hastalık	Var	11	50	11	50	9	40.9	13	59.1
	Yok	39	40.6	57	59.4	34	35.4	62	64.6
Alerji öyküsü	Var	11	39.3	17	60.7	10	35.7	18	64.3
	Yok	39	43.3	51	56.7	33	36.7	57	63.3

Veriler n ya da % ile özetlendi.

Bireylerin sosyodemografik özelliklerinin 1. ve 2. doz aşı sonrası vaka ve kontrol gruplarına göre değerlendirilmesi Tablo 3,4,5,6 ve 7'de verildi.

Birinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %12'sinin yaşları 20-24 aralığında, %24'ünün yaşları 25-29 aralığında, %12'sinin yaşları 30-34 aralığında, %16'sının yaşları 35-39 aralığında, %24'ünün yaşları 40-44 aralığında, %6'sının yaşları 45-49 aralığında, %6'sının yaşları 50 ve üzerindeydi. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundakilerin %5.9'unun yaşları 20-24 aralığında, %38.2'sinin yaşları 25-29 aralığında, %8.8'inin yaşları 30-34 aralığında, %8.8'inin yaşları 35-39 aralığında, %11.8'inin yaşları 40-44 aralığında, %14.7'sinin yaşları 45-49 aralığında, %11.8'inin yaşları 50 ve üzerindeydi. Birinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.117$) (Tablo 3).

İkinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %7'sinin yaşları 20-24 aralığında, %23.3'ünün yaşları 25-29 aralığında, %9.3'ünün yaşları 30-34 aralığında, %14'ünün yaşları 35-39 aralığında, %25.6'sının yaşları 40-44 aralığında, %11.6'sının yaşları 45-49 aralığında, %9.3'ünün yaşları 50 ve üzerindeydi. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundakilerin %9.3'ünün yaşları 20-24 aralığında, %37.3'ünün yaşları 25-29 aralığında, %10.7'sinin yaşları 30-34 aralığında, %10.7'sinin yaşları 35-39 aralığında, %12'sinin yaşları 40-44 aralığında, %10.7'sinin yaşları 45-49 aralığında ve %9.3'ünün yaşları 50 ve üzerindeydi. İkinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.524$) (Tablo 3).

Tablo 3. Yaş gruplarının I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi

Yaş (yıl)	I. Doz Aşı Sonrası				p	II. Doz Aşı Sonrası				p
	Vaka (n=50)	%	Kontrol (n=68)	%		Vaka (n=43)	%	Kontrol (n=75)	%	
20-24	6	12.0	4	5.9	0.117	3	7.0	7	9.3	0.524
25-29	12	24.0	26	38.2		10	23.3	28	37.3	
30-34	6	12.0	6	8.8		4	9.3	8	10.7	
35-39	8	16.0	6	8.8		6	14.0	8	10.7	
40-44	12	24.0	8	11.8		11	25.5	9	12.0	
45-49	3	6.0	10	14.7		5	11.6	8	10.7	
≥50	3	6.0	8	11.8		4	9.3	7	9.3	
Toplam	50	100	68	100		43	100	75	100	

Veriler n ya da % ile özetlendi. İstatistiksel anlamlı p değerleri kalın olarak işaretlendi.

Birinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %28'i erkek iken, %72'si kadındı. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundakilerin %41.2'si erkek iken %58.8'i kadındı. Erkeklerin %33.3'ünde yan etki gelişirken, %66.7'sinde yan etki gelişmedi. Kadınların ise %47.4'ünde yan etki gelişti, %52.6'sında yan etki gelişmedi. Birinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.140$) (Tablo 4).

İkinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %23.3'ü erkek iken, %76.7'si kadındı. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundaki bireylerin ise %42.7'si erkek, %57.3'ü kadındı. Erkeklerin %23.8'inde yan etki gelişirken, %76.2'sinde gelişmedi. Kadınların ise %43.4'ünde yan etki gelişirken, %56.6'sında yan etki gelişmedi. İkinci doz sonrası vaka grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında kadın bireylerde yan etki gelişenlerin sayısı erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.034$). Bunun nedeni kadın ve erkek sayısının eşit olmaması, erkeklerin sayıca az olmasıydı (Tablo 4).

Tablo 4. Cinsiyetin I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi

Cinsiyet	I. Doz Aşı Sonrası				p	II. Doz Aşı Sonrası				P
	Vaka (n=50)	%	Kontrol (n=68)	%		Vaka (n=43)	%	Kontrol (n=75)	%	
Erkek	14	28.0	28	41.2	0.140	10	23.3	32	42.7	0.034
Kadın	36	72.0	40	58.8		33	76.7	43	57.3	
Toplam	50	100	68	100		43	100	75	100	

Veriler n ya da % ile özetlendi. İstatistiksel anlamlı p değerleri kalın olarak işaretlendi.

Birinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %36'sı doktor, %26'sı hemşire/ebe, %16'sı sağlık teknisyeni, %10'u büro personeli, %4'ü temizlik/hasta bakım personeli, %4'ü öğrenci, %4'ü işçiydi. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundaki bireylerin ise %33.8'i doktor, %20.6'sı hemşire/ebe, %13.2'si sağlık teknisyeni, %4.4'ü sekreter, %7.4'ü büro personeli, %2.9'u temizlik/hasta bakım personeli, %4.4'ü öğrenci, %5.9'u işçi, %4.4'ü eczacı/eczane personeli, %2.9'u diğer meslek grubundaydı. Birinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol

grubu arasında meslek açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.638$) (Tablo 5).

İkinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %30.2'si doktor, %25.6'sı hemşire/ebe, %14'ü sağlık teknisyeni, %2.3'ü sekreter, %11.6'sı büro personeli, %7'si temizlik/hasta bakım personeli, %2.3'ü öğrenci, %4.7'si işçi, %2.3'ü eczacı/eczane personeliydi. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundaki bireylerin ise %37.3'ü doktor, %21.3'ü hemşire/ebe, %14.7'si sağlık teknisyeni, %2.7'si sekreter, %6.7'si büro personeli, %1.3'ü temizlik/hasta bakım personeli, %5.3'ü öğrenci, %5.3'ü işçi, %2.7'si eczacı/eczane personeli, %2.7'si diğer meslek gruplarındaydı. İkinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol grubu arasında meslek grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.763$) (Tablo 5).

Tablo 5. Mesleklerin I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi

Meslek	I. Doz Aşı Sonrası				II. Doz Aşı Sonrası			
	Vaka (n=50)	%	Kontrol (n=68)	%	Vaka (n=43)	%	Kontrol (n=75)	%
Doktor	18	36.0	23	33.9	13	30.2	28	37.3
Hemşire/Ebe	13	26.0	14	20.6	11	25.6	16	21.3
Sağlık Teknisyeni	8	16.0	9	13.2	6	14.0	11	14.7
Sekreter	0	0.0	3	4.4	1	2.3	2	2.7
Büro Personeli	5	10.0	5	7.4	5	11.6	5	6.7
Temizlik/Hasta Bakım Personeli	2	4.0	2	2.9	3	7.0	1	1.3
Öğrenci	2	4.0	3	4.4	1	2.3	4	5.3
İşçi	2	4.0	4	5.9	2	4.7	4	5.3
Eczacı/Eczane Personeli	0	0.0	3	4.4	1	2.3	2	2.7
Diğer	0	0.0	2	2.9	0	0.0	2	2.7
Toplam	50	100	68	100	43	100	75	100
p değeri	0.638				0.763			

Veriler n ya da % ile özetlendi. İstatistiksel anlamlı p değerleri kalın olarak işaretlendi.

Birinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %22'sinde ek hastalık var iken, %78'inde ek hastalık yoktu. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundaki bireylerin %16.1'inde ek hastalık var iken, %83.9'unda ek hastalık yoktu. Birinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol grubu arasında ek

hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.422$) (Tablo 6).

İkinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %21’inde ek hastalık var iken, %79’unda ek hastalık yoktu. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundakilerin ise %17.3’ünde ek hastalık var iken, %82.7’sinde ek hastalık yoktu. İkinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol grubu arasında ek hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.629$) (Tablo 6).

Tablo 6. Ek hastalık varlığının I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi

Ek Hastalık	I. Doz Aşı Sonrası				II. Doz Aşı Sonrası			
	Vaka (n=50)	%	Kontrol (n=68)	%	Vaka (n=43)	%	Kontrol (n=75)	%
Var	11	22	11	16.1	9	21	13	17.3
Yok	39	78	57	83.9	34	79	62	82.7
Toplam	50	100	68	100	43	100	75	100
p	0.422				0.629			

Veriler n ya da % ile özetlendi. İstatistiksel anlamlı p değerleri kalın olarak işaretlendi.

Birinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %22’sinde alerji öyküsü var iken, %78’inde yoktu. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundaki bireylerin %25’inde alerji öyküsü var iken, %75’inde yoktu. Birinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol grubu arasında alerji öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.705$) (Tablo 7).

İkinci doz aşı sonrası yan etki gelişen vaka grubundaki bireylerin %23.2’sinde alerji öyküsü var iken, %76.8’inde alerji öyküsü yoktu. Yan etki gelişmeyen kontrol grubundaki bireylerin ise %24’ünde alerji öyküsü var iken, %76’sında alerji öyküsü yoktu. İkinci doz aşı sonrası vaka grubu ile kontrol grubu arasında alerji öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.927$) (Tablo 7).

Tablo 7. Alerji öyküsünün I. ve II. doz aşı sonrası yan etkilere göre değerlendirilmesi

Alerji Öyküsü	I. Doz Aşı Sonrası				II. Doz Aşı Sonrası			
	Vaka (n=50)	%	Kontrol (n=68)	%	Vaka (n=43)	%	Kontrol (n=75)	%
Var	11	22	17	25	10	23.2	18	24
Yok	39	78	51	75	33	76.8	57	76
Toplam	50	100	68	100	43	100	75	100
p	0.705				0.927			

Veriler n ya da % ile özetlendi. İstatistiksel anlamlı p değerleri kalın olarak işaretlendi.

Bireylerin 1. ve 2. doz aşı sonrasında menstrüel dönemlerine ilişkin bilgilerinin gelişen antikör düzeyi ile ilişkisi Tablo 8,9,10 ve 11’de verildi.

Aşı uygulaması menstrüel dönemine denk gelenler ile denk gelmeyenlerde 1.dozaşı sonrası antikör düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.391$, $r_{pb} = -0.100$). İkinci doz aşı sonrası aşı uygulaması menstrüel dönemine denk gelenler ile denk gelmeyenlerde antikör düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p= 0.816$, $r_{pb}=0.027$) (Tablo 8).

Aşı uygulaması menstrüel dönemine denk gelip her zamankinden farklı olanlar ile farklı olmayanlarda 1.dozaşı sonrası antikör düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.663$, $r_{pb} = -0.250$). İkinci doz aşı sonrası menstrüel dönemi her zamankinden farklı olanlarla olmayanlar arasında antikör düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.926$, $r_{pb} = -0.036$) (Tablo 8).

Tablo 8. Aşı sonrasında menstrüel döngü ile antikör düzeyi ilişkisi

Aşı uygulaması menstrüel döneminize denk geldi mi?	I. Doz Aşı Sonrası Antikör Düzeyi			II. Doz Aşı Sonrası Antikör Düzeyi		
	<i>n</i>	%	Med(min-maks)	<i>n</i>	%	Med(min-maks)
Hayır	55	72.4	5.43(0.40-250.00)	55	72.4	250(0.40-250)
Evet	6	7.9	6.19(0.46-50.66)	9	11.8	145(0.40-250)
Menopozda/hatırlamıyor	12/3	15.8/3.9	3.47(0.40-32.46)	12/0	15.8	187.4(20.01-250)
<i>p değeri</i>	0.391			0.816		
Korelasyon katsayısı	$r_{pb} = -0.100$			$r_{pb} = 0.027$		
Evetse her zamankinden farklı mıydı?						
Hayır	3	50	8.81(2.08-14.4)	4	44.4	250(39.61-250)
Evet	3	50	17.55(0.46-50.66)	5	55.6	145(0.40-250)
<i>p değeri</i>	0.663			0.926		
Korelasyon katsayısı	$r_{pb} = -0.250$			$r_{pb} = -0.036$		

* $p<0.05$. Veriler *n*, % ya da ortalanca(minimum-maksimum) istatistikleri ile özetlendi. r_{pb} : Nokta çift serili korelasyon katsayısı

Aşı uygulananlarda menstrüel döngü süresindeki değişiklik ile antikör düzeyi ilişkisine bakıldığında, 1.dozaşı ve 2.dozaşı sonrası her iki uygulamada da; menstrüel döngü süresinde değişiklik olanlar ile değişiklik olmayanlar arasında

antikor düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.467$ $\tau_b=0.044$ $p=0.609$ $\tau_b=0.191$) (Tablo 9).

Tablo 9. Aşı sonrasında menstrüel döngü süresi ile antikor düzeyi ilişkisi

Menstrüel döngü süresine etkisi	I. Doz Aşı Sonrası Antikor Düzeyi			II. Doz Aşı Sonrası Antikor Düzeyi		
	<i>n</i>	%	Med(min-maks)	<i>n</i>	%	Med(min-maks)
Değişiklik oldu	7	23.3	6.22(0.40-250.0)	5	18.5	16.09(7.51-250.0)
Değişiklik olmadı	23	76.7	6.51(0.40-250.0)	22	81.5	250.0(0.40-250.0)
Toplam	30	100	-	27	100	-
<i>p</i> değeri	0.467			0.609		
Korelasyon katsayısı	$\tau_b = 0.044$			$\tau_b = 0.191$		

* $p<0.05$. Veriler *n*, % ya da ortanca(minimum-maksimum) istatistikleri ile özetlendi. τ_b : Kendall tau-b korelasyon katsayısı

Not: Menopozda olan ve döngü süresini hatırlamayan 1.doz sonrası toplam 46 kişi, 2.doz sonrası toplam 49 kişi analiz dışı bırakılmıştır.

Aşı uygulananlarda, 1.doz sonrası menstrüel kanama miktarında değişiklik olanlarda, kanama miktarında değişme olmayanlara göre antikor miktarı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.044$, $r_{pb}=0.334$). İkinci doz sonrası menstrüel kanama miktarı ile oluşan antikor düzeyi ilişkisi açısından; kanama miktarı değişenler ve değişmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.822$, $\tau_b= -0.049$) (Tablo 10).

Tablo 10. Aşı sonrasında menstrüel kanama miktarı ile antikor düzeyi ilişkisi

Menstrüel kanama miktarına etkisi	I. Doz Aşı Sonrası Antikor Düzeyi			II. Doz Aşı Sonrası Antikor Düzeyi		
	<i>n</i>	%	Med(min-maks)	<i>n</i>	%	Med(min-maks)
Değişti	2	6.2	125.2(0.40-250.0)	8	25	241.5(0.40-250.0)
Değişmedi	30	93.8	7.03(0.40-250.0)	24	75.0	250.0(0.40-250.0)
Toplam	32	100	-	32	100	-
<i>p</i>	0.044*			0.822		
Korelasyon katsayısı	$r_{pb} = 0.334^*$			$\tau_b = -0.049$		

* $p<0.05$. Veriler *n*, % ya da ortanca(minimum-maksimum) istatistikleri ile özetlendi. r_{pb} : Nokta çift serili korelasyon katsayısı, τ_b : Kendall tau-b korelasyon katsayısı

Not: Menopozda olan ve kanama miktarını hatırlamayan 1. ve 2. doz sonrası toplam 44 kişi analiz dışı bırakılmıştır.

Aşı uygulananlarda, 1.doğ sonrası menstruel ağrı şiddetinde değışiklik olanlar ve değışiklik olmayanlar arasında antikor miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.382$, $\tau_b=0.078$). İkinci doz sonrası menstrüel ağrı şiddetinde değışiklik olanlar ve değışiklik olmayanlar arasında antikor miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.528$, $r_{pb}=0.044$) (Tablo 11).

Tablo 11. Aşı sonrasında menstruel ağrı ile antikor düzeyi ilişkisi

Menstruel ağrıya etkisi	I. Doz Aşı Sonrası Antikor Düzeyi			II. Doz Aşı Sonrası Antikor Düzeyi		
	<i>n</i>	%	Med(min-maks)	<i>n</i>	%	Med(min-maks)
Değışiklik oldu	7	23.3	6.08(1.56-250.0)	3	15.0	241.5(145.0-250.0)
Değışiklik olmadı	23	76.7	6.51(0.40-59.25)	17	85.0	250.0(7.51-250.0)
Toplam	30	100	-	20	100	-
<i>p</i>	0.382			0.528		
Korelasyon katsayısı	$\tau_b = 0.078$			$r_{pb} = 0.044$		

* $p<0.05$. Veriler *n*, % ya da ortanca(minimum-maksimum) istatistikleri ile özetlendi. r_{pb} : Nokta çift serili korelasyon katsayısı, τ_b : Kendall tau-b korelasyon katsayısı

Not: Menopozda olan ve menstrüel ağrı şiddetini hatırlamayan 1.doğ sonrası 46 kişi, 2.doğ sonrası 56 kişi analiz dışı bırakılmıştır.

Bireylerin 1. ve 2. doz aşı sonrasında gelişen yan etki şiddeti, süresi, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisi ile antikor düzeyi ilişkisi Tablo 12 ve 13’de verildi.

Bireylerin 1. ve 2. doz aşı sonrasında gelişen yan etki şiddeti, süresi, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisi ile antikor düzeyi arasında çok zayıf ilişki olduğu ($|\tau_b| < 0.2$) ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 12. Birinci doz aşı sonrasında yan etki şiddeti, süresi, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisi ile antikor düzeyi ilişkisi

Semptomlar	I. Doz Aşı Sonrası Özellikler			
	Şiddeti	Süresi	İlaç alma ihtiyacı	İlacın etkisi
Aşı bölgesinde ağrı/kızarıklık/şişlik (n=24)	$\tau_b = 0.078$ $p = 0.289$	$\tau_b = 0.127$ $p = 0.088$	$\tau_b = 0.145$ $p = 0.053$	$\tau_b = 0.106$ $p = 0.162$
Ateş (n=6)	$\tau_b = 0.067$ $p = 0.375$	$\tau_b = 0.097$ $p = 0.202$	$\tau_b = 0.121$ $p = 0.110$	$\tau_b = 0.065$ $p = 0.397$
Kuru öksürük (n=4)	$\tau_b = 0.068$ $p = 0.365$	$\tau_b = 0.028$ $p = 0.715$	$\tau_b = 0.025$ $p = 0.746$	$\tau_b = -0.024$ $p = 0.758$
Yorgunluk (n=16)	$\tau_b = 0.112$ $p = 0.128$	$\tau_b = 0.117$ $p = 0.116$	$\tau_b = 0.085$ $p = 0.262$	$\tau_b = -0.024$ $p = 0.758$
Eklem/ kas ağrısı (n=18)	$\tau_b = -0.020$ $p = 0.785$	$\tau_b = -0.039$ $p = 0.604$	$\tau_b = -0.038$ $p = 0.617$	$\tau_b = -0.033$ $p = 0.663$
Boğaz ağrısı (n=5)	$\tau_b = -0.009$ $p = 0.904$	$\tau_b = 0.030$ $p = 0.696$	$\tau_b = 0.048$ $p = 0.527$	$\tau_b = -0.019$ $p = 0.804$
İshal (n=1)	$\tau_b = -0.075$ $p = 0.325$	-	-	-
Konjonktivit (n=2)	$\tau_b = -0.067$ $p = 0.378$	$\tau_b = -0.040$ $p = 0.602$	$\tau_b = -0.041$ $p = 0.595$	$\tau_b = -0.040$ $p = 0.602$
Baş ağrısı (n=23)	$\tau_b = 0.019$ $p = 0.797$	$\tau_b = 0.023$ $p = 0.751$	$\tau_b = 0.022$ $p = 0.763$	$\tau_b = -0.067$ $p = 0.375$
Tat/koku kaybı (n=1)	$\tau_b = -0.118$ $p = 0.123$	-	-	-
Ciltte döküntü (n=1)	$\tau_b = 0.124$ $p = 0.103$	-	-	-
Solunum güçlüğü veya nefes darlığı (n=3)	$\tau_b = -0.026$ $p = 0.733$	$\tau_b = -0.061$ $p = 0.426$	$\tau_b = -0.062$ $p = 0.416$	$\tau_b = -0.024$ $p = 0.758$
Göğüs ağrısı veya göğüste baskı (n=1)	$\tau_b = 0.071$ $p = 0.353$	$\tau_b = 0.071$ $p = 0.353$	$\tau_b = -0.024$ $p = 0.758$	$\tau_b = -0.024$ $p = 0.758$

Tabloda belirtilen değerler Kendall tau-b korelasyon katsayılarını ve ilgili p anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Aşı bölgesinde ağrı/kızarıklık/şişlik yaşayanlarda 1.doz sonrası şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.078$, $\tau_b = 0.127$, $\tau_b = 0.145$, $\tau_b = 0.106$). İkinci doz sonrası aşı bölgesinde ağrı/kızarıklık/şişlik yaşayanlarda da şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = -0.003$, $\tau_b = 0.006$, $\tau_b = 0.031$, $\tau_b = 0.035$) (Tablo 12, 13).

Tablo 13. İkinci doz aşı sonrasında yan etki şiddeti, süresi, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisi ile antikor düzeyi ilişkisi

Semptomlar	II. Doz Aşı Sonrası Özellikler			
	Şiddeti	Süresi	İlaç alma ihtiyacı	İlacın etkisi
Aşı bölgesinde ağrı/ kızarıklık/şişlik (n=20)	$\tau_b = -0.003$ $p = 0.966$	$\tau_b = 0.006$ $p = 0.940$	$\tau_b = 0.031$ $p = 0.699$	$\tau_b = 0.035$ $p = 0.667$
Ateş (n=4)	$\tau_b = 0.159$ $p = 0.051$	$\tau_b = 0.158$ $p = 0.051$	$\tau_b = 0.111$ $p = 0.171$	$\tau_b = 0.078$ $p = 0.336$
Kuru öksürük (n=3)	$\tau_b = 0.136$ $p = 0.093$	$\tau_b = 0.136$ $p = 0.093$	$\tau_b = 0.078$ $p = 0.336$	-
Yorgunluk (n=14)	$\tau_b = 0.084$ $p = 0.289$	$\tau_b = 0.086$ $p = 0.279$	$\tau_b = -0.010$ $p = 0.906$	$\tau_b = -0.029$ $p = 0.721$
Eklem/ kas ağrısı (n=16)	$\tau_b = 0.034$ $p = 0.666$	$\tau_b = 0.013$ $p = 0.875$	$\tau_b = -0.048$ $p = 0.547$	$\tau_b = -0.066$ $p = 0.416$
Boğaz ağrısı (n=3)	$\tau_b = 0.136$ $p = 0.093$	$\tau_b = 0.136$ $p = 0.093$	$\tau_b = 0.111$ $p = 0.171$	-
İshal (n=0)	-	-	-	-
Konjunktivit (n=0)	-	-	-	-
Baş ağrısı (n=17)	$\tau_b = 0.001$ $p = 0.999$	$\tau_b = -0.007$ $p = 0.926$	$\tau_b = -0.048$ $p = 0.548$	$\tau_b = -0.137$ $p = 0.089$
Tat/koku kaybı (n=1)	$\tau_b = 0.078$ $p = 0.336$	$\tau_b = 0.078$ $p = 0.336$	-	-
Ciltte döküntü (n=0)	-	-	-	-
Solunum güçlüğü veya nefes darlığı (n=0)	-	-	-	-
Göğüs ağrısı veya göğüste baskı (n=0)	$\tau_b = -0.056$ $p = 0.489$	$\tau_b = -0.054$ $p = 0.507$	$\tau_b = -0.098$ $p = 0.226$	$\tau_b = -0.078$ $p = 0.337$

Tabloda belirtilen değerler Kendall tau-b korelasyon katsayılarını ve ilgili p anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Birinci doz sonrası ateş şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.067$, $\tau_b = 0.097$, $\tau_b = 0.121$, $\tau_b = 0.065$). İkinci doz sonrası ateşi olanlarda da şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.159$, $\tau_b = 0.158$, $\tau_b = 0.111$, $\tau_b = 0.078$) (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası kuru öksürük şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak

anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.068$, $\tau_b = 0.028$, $\tau_b = 0.025$, $\tau_b = -0.024$). İkinci doz sonrası kuru öksürüğü olanlarda da şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacının antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.136$, $\tau_b = 0.136$, $\tau_b = 0.078$) (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası yorgunluk şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.112$, $\tau_b = 0.117$, $\tau_b = 0.085$, $\tau_b = -0.024$). İkinci doz sonrası yorgunluğu olanlarda da şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.084$, $\tau_b = 0.086$, $\tau_b = -0.010$, $\tau_b = -0.029$) (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası eklem/kaslarda ağrı şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = -0.020$, $\tau_b = -0.039$, $\tau_b = -0.038$, $\tau_b = -0.033$). İkinci doz sonrası eklem/kaslarda ağrısı olanlarda da şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.034$, $\tau_b = 0.013$, $\tau_b = -0.048$, $\tau_b = -0.066$) (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası boğaz ağrısı şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = -0.009$, $\tau_b = 0.030$, $\tau_b = 0.048$, $\tau_b = -0.019$). İkinci doz sonrası boğaz ağrısı olanlarda da şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacının antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.136$, $\tau_b = 0.136$, $\tau_b = 0.111$) (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası ishal şikayeti olanlarda ishal şiddetinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = -0.075$). İkinci doz sonrası ishali olanlarda da şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.001$, $\tau_b = -0.007$, $\tau_b = -0.048$, $\tau_b = -0.137$) (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası konjunktivit şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = -0.067$, $\tau_b = -0.040$, $\tau_b = -0.041$, $\tau_b = -0.040$).

İkinci doz sonrası konjunktiviti olanlarda da şiddet ve sürenin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.078$, $\tau_b = 0.078$) (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası baş ağrısı şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.019$, $\tau_b = 0.023$, $\tau_b = 0.022$, $\tau_b = -0.067$). Katılımcılarda 2.doz sonrası baş ağrısı olduğuna dair veri yoktu (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası tat/koku duyusunun kaybı şikayeti olanlarda duyu kaybı şiddetinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = -0.118$). İkinci doz sonrası tat/koku duyusu kaybı yaşadığını belirten katılımcı olmadı (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası ciltte döküntü şikayeti olanlarda döküntü şiddetinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.124$). İkinci doz sonrası ciltte döküntü yaşadığını belirten katılımcı olmadı (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası solunum güçlüğü veya nefes darlığı şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = -0.026$, $\tau_b = -0.061$, $\tau_b = -0.062$, $\tau_b = -0.024$). İkinci doz sonrası solunum güçlüğü veya nefes darlığı yaşadığını belirten katılımcı olmadı (Tablo 12, 13).

Birinci doz sonrası göğüs ağrısı veya göğüste baskı şikayeti olanlarda şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = 0.071$, $\tau_b = 0.071$, $\tau_b = -0.024$, $\tau_b = -0.024$). İkinci doz sonrası göğüs ağrısı veya göğüste baskı olanlarda da şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\tau_b = -0.056$, $\tau_b = -0.054$, $\tau_b = -0.098$, $\tau_b = -0.078$) (Tablo 12, 13).

5. TARTIŞMA

Her yeni kitlesel aşı uygulamaları sonrası yan etkiler toplumsal bir tedirginliğe yol açabilmektedir. Aşıya bağlı yan etki hastalığı taklit eder nitelikte gerçekleştiğinde ise hem aşı olan kişiyi hemde çevresini negatif yönde etkilemektedir. Aşı sonrası hastalık tablosuna benzer şekilde semptom gelişenlerde, antikor düzeyi daha yüksek çıktığı takdirde aşıya bağlı yan etkiler aynı zamanda iyi bir bağışık yanıtı da işaret edebilir. Çalışmamız, Covid-19 aşısı sonrası grip benzeri semptomu olanlarla asemptomatik olanların antikor düzeylerini karşılaştıran ilk çalışmalardandır.

Ibarrondo ve ark. (37) yaptıkları çalışmada hastalığı hafif atlatan bireylerde oluşan antikor düzeylerini daha az saptamış, daha kısa zaman içinde kaybolduğunu belirtmişlerdir. Long ve ark. (38) çalışmasında, hastalığı semptomatik geçirmiş kişilerin serumlarında, asemptomatik geçirmiş kişilere göre enfeksiyondan sonra IgG düzeyinin daha uzun süre yüksek kaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Covid-19 aşısı sonrası hastalığı geçirenlerle benzer semptom yaşayanlar ve hiçbir semptom yaşamayanlar oldu. Bu iki grup arasında antikor düzeyi bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ülkemizde Şenol ve ark. (72) yaptıkları çalışmada aşı uygulaması sonrası yan etkilerden dolayı sağlık kuruluşuna en çok başvuru 19-29.9 yaş grubunda (%0.9) olmuştur. Genel yan etkiler dolayısıyla sağlık kuruluşuna başvuru yüzdesi kadınlarda %1.0, erkeklerde ise %0.3 olmuştur. Walsh ve ark. (76) yaptıkları çalışmada yan etkiler gençlerde (16-55 yaş) ve ikinci doz sonrasında daha sık görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise her iki dozdan sonra da yaş grupları arasında yan etki bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ayrıca kadınlar ve erkekler arasında 1.dozdan sonra yan etki bakımından bir farklılık saptanmazken, ikinci dozdan sonra kadınlarda erkeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptandı. Bunun nedeni kadın ve erkeklerin sayılarının eşit olmaması ve erkeklerin sayıca daha az olmaları olabilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada lokal yan etkilerden ağrı haftalık olarak 40 saatin üzerinde çalışan erkek hemşirelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde haftalık 40 saatin üzerinde çalışan hemşirelerde, yorgunluk sistemik yan etkisi daha yüksek oranda görülmüştür (77). Bizim

çalışmamızda her iki doz aşı sonrası meslek grupları arasında yan etki gelişmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Aynı çalışmada sistemik yan etkilerden ateş, kronik hastalığı olanlarda daha çok görülmüştür (77). Bizim çalışmamızda ise her iki doz aşı sonrası kronik hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında yan etki bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Shimabukuro ve ark. (59) çalışmasında anafilaksi olgularının %80'i alerjik reaksiyon geçmişine sahip bireylerde ve %90'ı 30 dakika içinde ortaya çıkmıştır. Bildirimi yapılan diğer alerjik etkiler arasında; kaşıntı, döküntü, boğazda kaşınma hissi ve hafif solunum belirtileri bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer alerjik etkiler görülmüş olup her iki doz aşı sonrası alerjik geçmişe sahip olanlar ile olmayanlar arasında yan etki açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Kezhen Li ve ark. (78) yaptıkları çalışmada Covid-19 hastalarının yaklaşık beşte birinde adet hacminde azalma veya döngü uzaması saptamıştır. Bu hastalardaki menstrüasyon değişikliklerinin, yumurtalık fonksiyonunun baskılanmasının neden olduğu ve iyileşmeden sonra hızla düzelen geçici seks hormonu değişikliklerinin sonucu olabileceği belirtilmiştir. Hastalığı hafif olanların %74'ünde adet hacminde değişiklik olmadığı, %20'sinde adet hacminin azaldığı ve %6'sında adet hacminin arttığı bulunmuştur. Ağır hastaların %76'sında adet hacminde değişiklik olmadığı, %21'inde azaldığı ve %3'ünde arttığı saptanmıştır. Dağılım genel popülasyonla uyumlu bulunmuştur. Daha fazla istatistiksel analiz sonucunda, menstruel hacim değişikliklerinde hafif hastalar ve şiddetli hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada (78), yirmi sekiz günden daha kısa döngüler %15 hafif hastayı ve %12 ağır hastayı etkilemiştir. Yirmi sekiz ila otuz iki gün arasındaki döngüler %39 hafif hasta ve %33 ağır hastada görülmüştür. Otuz üç ve otuz yedi gün arasındaki döngüler, %21 hafif ve %10 ağır hasta tarafından deneyimlenmiştir. Hafif derecede hasta olan %19 hastanın siklusları 37 günden uzunken, ağır hastaların %34'ü 37 günden uzun sikluslara sahiptir. Hastaların Covid-19 öncesi ve takip sırasındaki adet döngülerinin uzunluğu da karşılaştırılmıştır. Toplam hastalarda, hafif hastalarda veya şiddetli hastalarda anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Covid-19 hastalarında uzamış adet döngüleri kısalmışlardan daha fazla bulunmakla birlikte daha fazla

istatistiksel analiz, hafif hastalar ve şiddetli hastalar arasında herhangi bir adet döngüsü değişikliği bakımından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (78).

İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu'na Covid-19 aşılardan sonra adet değişiklikleri rapor edilmiştir (79). Aşı ile adet değişiklikleri arasında bir bağlantı varsa, bunun belirli bir aşı bileşeninden ziyade aşıya karşı bağışıklık tepkisinin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir (80). Suzuki ve ark. (81) yaptıkları bir çalışmada İnsan papilloma virüsüne (HPV) karşı aşılama da adet değişiklikleri ile ilişkilendirmişlerdir. Gerçekten de adet döngüsü, viral enfeksiyon da dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt olarak bağışıklık aktivasyonundan etkilenebilir: Kezhen Li ve ark. (78) adet gören kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, SARS-CoV-2 ile enfekte olanların yaklaşık dörtte biri adet düzensizliği yaşamıştır.

Karagiannis ve ark. (82) ile Monin ve ark. (83) yaptıkları çalışmalarda, bağışıklık uyarımını adet değişiklikleriyle ilişkilendiren biyolojik olarak makul iki mekanizma belirtilmiştir. İlki, adet döngüsünü yönlendiren hormonlar üzerindeki immünolojik etkilerdir. İkincisi, bu dokunun döngüsel oluşumunda ve parçalanmasında rol oynayan rahim zarındaki bağışıklık hücrelerinin aracılık ettiği etkilerdir. Covid-19 aşılı ile adet değişiklikleri arasındaki olası bir ilişkiyi araştıran araştırmalar da mekanizmanın anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Bizim çalışmamızda ise; aşı uygulaması menstruel dönemine denk gelenler ile denk gelmeyenlerde 1. ve 2.doz aşı sonrası antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Aşı uygulaması menstruel dönemine denk gelen kadınlarda; her zamankinden farklı bir döngü yaşayanlar ile farklı olmayanlar arasında ve dismenore yaşayanlar ile yaşamayanlar arasında 1. ve 2.doz aşı sonrası antikor düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Menstruel döngü süresine etki bakımından kadınlar değerlendirildiğinde; benzer şekilde 1. ve 2.doz aşı uygulaması sonrası antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Ancak aşı uygulamasının 1.dozu sonrası menstruel kanama miktarında değişiklik olanlarda, değişme olmayanlara göre antikor düzeyi daha yüksek bulundu. İkinci doz sonrasında menstrüel kanama miktarında değişikliğin antikor düzeyine etkisi önemsizdi.

Yapılan bir çalışmaya göre, Covid-19 hastalık sürecinde; hastaların periferik kan toplam lenfosit sayısı, CD4 pozitif ve CD8 pozitif T hücreleri (CD4/CD8 oranı korunarak), B lenfosit ve NK hücre sayıları azalmaktadır (84). Hafıza yardımcı T hücreler ve T regülatör hücre sayısı dikkat çekici ölçüde düşüktür (85). Ek olarak daha ağır hastalığı olanlarda; hastalığı hafif geçirmekte olanlara kıyasla toplam lenfosit, CD4 ve CD8 pozitif T hücre ve B lenfosit sayıları daha da düşük saptanmıştır (84). Periferik kan lenfosit analizlerinde hastalığı şiddetli geçiren kişilerin periferik kan analizlerinde CD4 ve CD8 hücrelerde HLA DR ekspresyonu artmıştır. İlave olarak CD4+, CCR4+, CCR6+, Th17 hücrelerde de artış görülmüştür (86).

Ni L ve ark. (36) yaptıkları çalışmada; hastalığın ilk haftasında S-glikoproteinine yönelik oluşan IgA artmaya başlayıp 20-22. günler civarında tepe noktasına ulaşmakta, IgM ise 10-12 günlerde tepeye ulaştıktan sonra çoğunlukla 18. gün dolaylarında azalıp kaybolmaktadır. IgG tipi antikorlar ise 3. hafta dolaylarında tepe noktasına ulaşp 8. haftada azalışa geçmektedir. Ibarrondo ve ark. (37) yaptıkları çalışmada; hastalığı hafif atlatan bireylerde oluşan antikorların miktarı daha az olup daha kısa sürede kaybolmaktadır. Long ve ark. (38) yaptıkları çalışmada hastalığı asemptomatik geçirmiş bireylerin %40'ının, semptomatik geçirmiş bireylerin ise %13'ünün serumlarında enfeksiyon sonrasındaki 2-3 ayda IgG'nin kaybolduğu gösterilmiştir.

Aşının Faz 3 çalışmalarında nötralizan antikor sıklığı %94,1 ve serokonversiyon sıklığı %97,4 olarak tespit edilmiştir. Aşı uygulanan grupta yan etki sıklığı %33, plasebo grubunda %22 olarak saptanmış ve plasebo ile enjeksiyon yerinde ağrının haricinde istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ciddi yan etki gözlenmemiş olup en sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesinde ağrı, ateş, halsizlik, ishal ve kas ağrısı olarak rapor edilmiştir (5).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; aşı bölgesinde ağrı/kızarıklık/şişlik, ateş, kuru öksürük, yorgunluk, eklem/kaslarda ağrı, boğaz ağrısı, ishal, konjunktivit, baş ağrısı, tat/koku duyusu kaybı, ciltte döküntü, solunum güçlüğü veya nefes darlığı, göğüs ağrısı veya göğüste baskı yaşayanlarda her iki doz sonrası şiddet, süre, ilaç alma ihtiyacı ve ilacın etkisinin antikor düzeyi ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

6. AVANTAJLAR VE KISITLILIKLAR

6.1. Avantajlar

Literatürde Covid-19 hastalığı, inaktif Covid-19 aşısının etkinliği, immünojenitesi, advers etkileri gibi konulara yönelik birçok çalışma mevcuttur. Ancak Covid-19 aşısı sonrası yaşanan yan etkilerin oluşan antikor düzeyi ile ilişkisiyle ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi aşı polikliniğinde aşı olan hastane çalışanları ile yapıldığından, katılımcılara ulaşmak, çalışmanın devamına katılımlarını sağlamak ve çalışmayı belirlenen sürede tamamlamak konularında zorluk yaşanmamıştır.

6.2. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın örneklemini Covid-19 geçirmeyen bireylerden oluşmakta olup, katılımcılar arasında asemptomatik Covid-19 geçirmiş ve Covid-19 geçirdiği test ile doğrulanmamış kişilerin bulunma ihtimali, bulguları ve sonucu etkilemiş olabilir.

Katılımcılardan bazı verilerin anket formları aracılığıyla elde edilmiş olması çalışmamızda kısıtlılık yaratmış olabilir.

Çalışmanın Covid-19 geçirmiş kişiler tespit edilerek ve örneklem sayısı artırılarak tekrarının uygun olacağı kanaatindeyiz.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Covid-19 aşısı sonrası en sık gözlenen yan etkiler; aşı bölgesinde kızarıklık-şişlik-ağrı, yorgunluk, eklem/kas ağrısı ve baş ağrısıydı. Ayrıca aşı sonrası antikor düzeyi ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış olmasına rağmen; adet döngüsünde uzama, kanama miktarında azalma vb. menstrüasyon değişiklikleri bildirildi.

- İkinci doz aşı sonrası kadınlarda erkeklerden daha fazla yan etki gelişti. Bunun nedeni erkek katılımcıların sayıca az olması ve erkeklerde daha az yan etki görülmesiydi.

- Diğer demografik veriler arasında yan etki gelişimi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

- Çalışmamıza dahil edilen kadın bireylerde, aşı sonrası menstrüel karakterde ve döngü süresinde farklılık, menstrüel dismenore ile antikor düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Birinci doz aşı sonrası menstrüel kanama miktarında değişiklik olan bireylerde antikor düzeyi daha yüksek bulundu. İkinci doz sonrasında menstrüel kanama miktarında değişikliğin antikor düzeyine etkisi önemsizdi.

- Her iki doz aşı sonrasında grip benzeri semptom yaşayanlar ile asemptomatik olanlar arasında antikor düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca aşı bölgesinde ağrı/kızarıklık/şişlik, ateş, kuru öksürük, yorgunluk, eklem/kaslarda ağrı, boğaz ağrısı, ishal, konjuktivit, baş ağrısı, tat/koku duyusunun kaybı, ciltte döküntü, solunum güçlüğü veya nefes darlığı, göğüs ağrısı veya göğüste baskı ve ağızda metalik tat vb gibi diğer yan etkilerle antikor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

- Sonuç olarak çalışmamız; inaktif Covid-19 aşısı sonrası, grip benzeri yan etki gelişen bireyler ile herhangi bir yan etki gelişmeyen bireyler arasında antikor miktarı ve dolayısıyla bağışıklık düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösterdi. Aşı sonrası görülen yan etkilerle bağışık yanıt arasında ilişki olmadığı yönünde literatüre katkı sağlandı.

- Aşı sonrası hastalık tablosuna benzer şekilde semptomlar gelişenlerde, aşıya bağlı yan etkilerin aynı zamanda iyi bir bağışık yanıtı da işaret edebileceği yönünde bir pozitif yaklaşım benimsenmemelidir. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu'na belirlenen maske-mesafe-hijyen gibi tedbirlerin uygulanmasına devam edilmeli ve tekrarlayan dozda aşı yaptırılması konusundaki uyarıları dikkate alınmalıdır.



8. KAYNAKLAR

1. Şeker M, Özer A, Tosun Z, Korkut C, Doğrul M. COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. 34:22, 2020.
2. Ankaralı H, Ankaralı S, Erarslan N. COVID-19, SARS-CoV2 Enfeksiyonu: Güncel Epidemiyolojik Analiz ve Hastalık Seyrinin Modellemesi. Anadolu Klinik Tıp Bilim Dergisi. 25(Special Issue on COVID 19):1-22, 2020.
3. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (Erişim Tarihi: 13 Temmuz 2021), (Erişim adresi: <https://covid19.who.int/>).
4. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası, (Erişim tarihi: 13 Temmuz 2021), (Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>).
5. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2020:S1473-3099(20)30831-8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
6. Karakısa H, Koçer M, Avcı A, Gülen M. COVID-19 Aşıları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 26(1): 9–33, 2020.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, vd. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 382(8):727-733, 2020.
8. T.C Sağlık Bakanlığı, Covid-19 bilgilendirme platformu, Covid-19 rehberi genel bilgiler epidemiyoloji ve tani pdf [İnternet]. (Erişim tarihi: 07 Şubat 2021), (Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr>).
9. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol.17(3):181-192, 2019.
10. T.C Sağlık Bakanlığı, Seyahat Sağlığı - KoronaVirus [İnternet]. (Erişim tarihi: 07 Şubat 2021), (Erişim adresi: <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/koronavirus>).

11. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. (Erişim tarihi: 11 Mart 2020), (Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>).
12. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 92(4):418-423,2020.
13. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. İçinde: *Advances in Virus Research* [Internet]. Elsevier; 2006 (Erişim tarihi: 08 Şubat 2021). s. 193-292. (Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352706660053>).
14. CDC. COVID-19 and Your Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 (Erişim tarihi: 26 Şubat 2021), (Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>)
15. Worldometer. Coronavirus Age, Sex, Demographics (COVID-19) - [Internet]. (Erişim tarihi: 27 Şubat 2021), (Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics/>).
16. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 215:108-427, 2020.
17. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, vd. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health.* 13(5):667-673, 2020.
18. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging.* 12(10):9959-9981, 2020.
19. Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wieczorowska_Tobis K. COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging Dis.* 11(4):988, 2020.
20. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 92(6):568-576, 2020.

21. CDC Weekly C, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly.* 2(8):113-122, 2020.
22. Altın Z. Elderly People in Covid-19 Outbreak. *J Tepecik Educ Res Hosp* [Internet]. 2020 (Erişim tarihi: 08 Şubat 2021), (Erişim adresi: [https://www.journalagent.com /z4 /vi](https://www.journalagent.com/z4/vi)).
23. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 323(13):1239, 2020.
24. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 12;323(18):1775-1776, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683. Erratum in: *JAMA.* 28;323(16):1619, 2020. PMID: 32203977.
25. CDCMMWR. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID_19) — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69 [Internet]. (Erişim tarihi: 19 Ocak 2021), (Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/>).
26. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, vd. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 395(10223):507-513, 2020.
27. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect.* 81(1):1-9, 2020.
28. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, vd. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccines Immunother.* 1-7, 2020.

29. World Health Organization. Advice for the public on COVID-19 [Internet]. (Erişim tarihi:27 şubat 2021), (Erişim adresi: [https:// www.who.int/emergencies/ diseases/ novel-coronavirus-2019/advice-for-public](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public)).
30. T.C Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Aşısı Ulusal Uygulama Stratejisi [Internet]. (Erişim tarihi: 2 Mart 2021), (Erişim adresi: [https:// covid19asi. saglik. gov. tr/TR-77706/covid-19-asisi-ulusal-uygulama-stratejisi.html](https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77706/covid-19-asisi-ulusal-uygulama-stratejisi.html)).
31. WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. (Erişim tarihi:2 Mart 2021), (Erişim adresi: [https:// www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines](https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines)).
32. Asghari A, Naseri M, Safari H, Saboory E, Parsamanesh N. The Novel Insight of SARS-CoV-2 Molecular Biology and Pathogenesis and Therapeutic Options. *DNA Cell Biol.* 39:1741-1753, 2020.
33. Varghese PM, Tsolaki AG, Yasmin H, Shastri A, Ferluga J, Vatish M et al. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*, 225:152008, 2020.
34. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* 396: 1595–1606, 2020.
35. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VC et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis.* 26:1478–1488, 2020.
36. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity.* 52:971–977, 2020
37. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliot J, Hofman C, Hausner MA et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild COVID-19. *N Engl J Med.* 383:1085–1087, 2020.
38. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV_2 infections. *Nat*

Med. 26:1200–1204, 2020.

39. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med.* 29;383:1724-1734, 2020.
40. Poland GA. Tortoises, hares, and vaccines: A cautionary note for SARS-CoV-2 vaccine development. *Vaccine.*38:4219– 4220, 2020.
41. Lee JS, Kim SY, Kin TS, Hong KH, Ryoo NH, Lee J et al. Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection After Recovery from Mild Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 21;ciaa1421 (baskida), 2020.
42. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 29;538:187-191,2021. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.108. Epub 2020. PMID: 33187644; PMCID: PMC7648524.
43. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 181:1489–1501, 2020.
44. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 584:457–462, 2020.
45. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F et al. SARS-CoV-2 reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 587(7833):270-274, 2020.
46. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell.* 183:158-168, 2020.
47. Gallais F, Velay A, Nazon C, Wendling MJ, Partisani M, Sibilia J, Candon S, Fafi-Kremer S. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response with Seroconversion, Fransa. *Acil Enfeksiyon*

- Dis. 27(1):113–121, 2021. doi: 10.3201/eid2701.203611. Epub 2020 1. Aralık
PMID: 33261718; PMCID: PMC7774579.
48. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 5:237, 2020.
 49. Kaur AP, Gupta V. Covid-19 Vaccine:A comprehensive status report. *Virus Research*. 288:198114, 2020.
 50. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, Han W, Chen Z, Tang R, Yin W, Chen X, Hu Y, Liu X, Jiang C, Li J, Yang M, Song Y, Wang X, Gao Q, Zhu F. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 21(2):181-192, 2021. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217362; PMCID: PMC7832443.
 51. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA* 324: 951–960, 2020.
 52. Wang F, Kream RM, Stefano BG. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit* 26:e924700, 2020.
 53. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV_2—preliminary report. *N Engl J Med*. 383:1919-1920, 2020.
 54. Hobernik D, Bros M. DNA-Vaccines-How far from Clinical Use. *International Journal of Molecular Sciences*. 19:3605, 2018.
 55. World Health Organization, Draft Landscape of COVID-19 candidate vaccines. (Erişim tarihi: 12 Nov 2020), (Erişim adresi: [https:// www.who.int /publications /m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines](https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines)).
 56. Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clinical & Experimental Immunology*.196:157-166, 2019.

57. Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. PLoS One. 7:e40385, 2012.
58. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. Nature, 586(7830):572-577, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8>.
59. Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety update, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf> (Accessed on January 28, 2021).
60. Pai M, Grill A, Ivers A, et al. Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination. https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced_prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipit_following-a.
61. Dyer O. Covid-19: EMA defends AstraZeneca vaccine as Germany and Canada halt rollouts. BMJ 373:n883,2021.
62. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID_19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets.(Erişim tarihi:5 Mart 2021), (Erişim adresi: https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas_covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare_cases-).
63. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipi.
64. US Food and Drug Administration. FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review. (Erişim tarihi:5 Mart 2021), (Erişim adresi: https://www.fda.gov/news-events/press_announcements/fda-and-cdc-lift-

recommended _pause-johnson-johnso).

65. Connors M, Graham BS, Lane HC, Fauci AS. SARS_CoV-2 Vaccines: Much Accomplished, Much to Learn. *Ann Intern Med* M21, 2021.
66. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70:977, 2021.
67. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 268:1133, 2021.
68. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 369:806, 2020.
69. COVID-19 Vaccine Tracker. (Erişim tarihi: 06.05.2021) (Erişim adresi: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/7/#trial-phrr210210-003308>).
70. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS_CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo_controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 21(2):181-219, 2021.
71. Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [published online ahead] .
72. şenol ř, Eser E, Akçalı S, Özyurt B, Erbay Dünder P, Ecemiş T, Özer D, Gezginici M, Deniz G, Özkaya Y, Karadağ Yalçın F. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak. Hastanesi Sağlık Çalışanlarında “CoronovaVac Aşı Koruyuculuğu Çalışması “ ara sonuçları (Yayınl).
73. Bayram A, Demirbakan H, Günel Karadeniz P, Erdoğan M, Koçer İ. Quantitation of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein after two doses of CoronaVac in health care workers, *Journal of Medical Virology*,

<https://doi.org/10.1002/jmv.27098>, 2021.

74. WHO. Evidence Assessment: Sinovac/CoronaVac COVID-19 vaccine.(Erişim tarihi: 06.05.2021), (Erişim adresi:https://cdn.who.int/media/docs/default_source/immunization/sage/2021/april/5_sage29apr2021_critical-evidence_sinovac.pdf).
75. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JC, Wang Z, Cho A, Nussenzweig MC. Nekahat dönemindeki bireylerde SARS-CoV-2'ye yakınsak antikör yanıtları. *Doğa* , 584 (7821), 437-442, 2020.
76. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 NEJMoa2027906. doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
77. Batı S, Burucu R, Cantekin I, Dönmez H. Determining The Side Effects Of Covid-19 (Sinovac) Vaccination On Nurses; An Independent Descriptive Study. *Konuralp Medical Journal*. 13(S1): 479-487,2021.
78. Li K, Chen G, Hou H, et al. Çocuk doğurma çağındaki COVID-19 kadınlarında seks hormonları ve menstrüasyon analizi. *Reprod Biomed Çevrimiçi*. 42(1):260-267, 2021. doi:10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
79. T.C Sağlık Bakanlığı. İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu. Koronavirüs aşısı—haftalık sarı kart bildirimi özeti. 2021.
80. Erkek V. Covid-19 aşısı sonrası adet değişiklikleri ; *BMJ* 2021 374 :n2211 doi:10.1136/bmj.n2211.
81. Suzuki S ,Hosono A. Japon genç kadınlarda HPV aşısı ile bildirilen aşılama sonrası semptomlar arasında ilişki yok: Nagoya çalışmasının sonuçları. *Papillomavirüs Res* 2018 ; 5 : 96 - 103 . doi: 10.1016/j.pvr.2018.02.002 öğleden sonra: 29481964.
82. Karagiannis A ,Harsoulis F. Sistemik hastalıklarda gonadal disfonksiyon . *Eur J Endokrinol* 2005 ; 152 : 501 - 513 . doi: 10.1530/eje.1.01886 öğleden sonra: 15817904.

83. Monin L ,Whettlock EM ,Erkek V. İnsan dışı üreme sisteminde bağışıklık tepkileri . İmmünoloji 2020 ; 160 : 106 - 115 . doi: 10.1111/imm.13136 öğleden sonra: 31630394.
84. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. J Infect Dis 2020.
85. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020.
86. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med ;8(4):420-422, 2020.
87. Funk CD, Laferriere C; Ardakani A. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. Frontiers in Pharmacology. 11:937–954, 2020.
88. Yalçın B, Şaşmaz T. Sinovac-Coronavac Etkinlik ve Advers Etkiler. Yeni Koronavirüs Hastalığına Karşı Aşılama Tutumu - Yeni Koronavirüs Pandemisi Sürecinde Türkiye'de Covid-19 Aşılması ve Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu, 67-70, 2021
89. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C, Leighton P, Suárez P, García-Escorza H, Araos R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. N Engl J Med. 385(10):2021.
90. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Pioreselli R, Conde MTRP, Batista AP, Zeng G, Xin Q, Kallas EG, Flores J, Ockenhouse CF, Gast C. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 21(1):853, 2020. doi: 10.1186/s13063-020-04775-4. PMID: 33059771; PMCID: PMC7558252.

91. Fadlyana E, Rusmil K, Tarigan R, Rahmadi AR, Prodjosoewojo S, Sofiatin Y, Khrisna CV, Sari RM, Setyaningsih L, Surachman F, Bachtiar NS, Sukandar H, Megantara I, Murad C, Pangesti KNA, Setiawaty V, Sudigdoadi S, Hu Y, Gao Q, Kartasasmita CB. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: An interim analysis in Indonesia. *Vaccine*. 39(44):6520-6528, 2021. doi: 10.1016/j. vaccine. 2021.09.052. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34620531; PMCID: PMC8461222.
92. Akova M, Unal S. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccine (inactivated, Vero cell): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 22(1):276, 2021. doi: 10.1186/s13063-021-05180-1. PMID: 33849629; PMCID: PMC8042350.
93. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, Li M, Jin H, Cui G, Chen P, Wang L, Zhao G, Ding Y, Zhao Y, Yin W. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 21(6):803-812, 2021. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548194; PMCID: PMC7906628.
94. Yavuz E. Covid-19 aşılıarı, Derleme, Türkiye Aile Hekimliği Dergisi (Turkish Journal of Family Practice), 24(4):12, 2020.

9. EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Olur Formu



SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın Katılımcı;

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Covid-19 aşısı sonrası grip benzeri semptom geçirenler ile asemptomatik olanların antikor cevabının karşılaştırılmasıdır.

Bu araştırmanın amacı, aşı sonrası yan etkilerin oluşacak antikor titresi ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmada 1.doz ve 2.doz aşı olduktan sonra grip benzeri semptom geçirip geçirmediğiniz 10 soruluk bir anketle sorgulanacak ve kanda antikor düzeyi bakılacaktır. Bu çalışmada yer almanız için iki defa gelmeniz yeterli olup, çalışmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 118’dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen istenen tahlilleri yaptırmak, araştırıcının sorularına uygun ve doğru cevap vermek ve sonuçlarını zamanında araştırmacıya ulaştırmaktır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir. Sizin için beklenen yararlar aşı sonrası antikor düzeyinizin tayininin yapılması ve aşının amacına uygun olarak etkinliğinin tespit edilmesidir. Gebelik açısından herhangi bir risk söz konusu değildir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Hülya ÇELİK veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından bulgularınız kaydedilecektir. Değerlendirme sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5-10 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda Covid-19 İmmünglobulin G miktarı ölçülecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmada kullanılacak anket, aşı sonrası gelişebilecek yan etkileri sorgulamayı amaçlar. 10 soru içermektedir. Soruların cevaplanma süresi yaklaşık 5 ile 10 dakika arasındadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 506 475 9112 numaralı telefondan araştırmacı doktorunuz Dr. Hülya ÇELİK’e başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret

istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, araştırmanın gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız gibi nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler kullanılmayacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK 2: Anket Formu

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA CORONA AŞISI SONRASI GÖRÜLEN YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Yaşınız?

2. Cinsiyetiniz? ☐ Erkek ☐ Kadın

3. Mesleğiniz.....

4. Ek hastalığınız var mı?

☐ Diyabet ☐ Hipertansiyon ☐ Kalp hastalığı ☐ Astım / KOAH
☐ Diğer.....

5. Alerji öykünüz var mı? ☐ Evet..... ☐ Hayır

6. Pandemi sürecinde Covid-19 enfeksiyonu geçirdiniz mi?

- ☐ Geçirmedim
- ☐ Geçirdim/evde/aseptomatik geçirdim.
- ☐ Geçirdim /evde/ semptomatik geçirdim.
- ☐ Geçirdim/ hastanede kaldım.
- ☐ Geçirdim/ yoğun bakımda kaldım.

7. Aşı uygulaması menstrual döneminize denk geldi mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Evitse her zamankinden farklı mıydı? ☐ Evet ☐ Hayır

Menstruel döngü süresine etki

- ☐ Kendi tarihinden daha önce mens oldum
- ☐ Kendi tarihinden daha geç mens oldum
- ☐ Değişiklik olmadı

Menstruel kanama miktarına etkisi

- ☐ Arttı ☐ Azaldı ☐ Değişmedi

Menstruel ağrıya etkisi

- ☐ Daha şiddetli oldu ☐ Şiddetinde değişiklik olmadı ☐ Daha az şiddetli oldu

8. Covid 19 2. Doz aşısı sonrası yan etki yaşadınız mı? ☐ Evet ☐ Hayır

9. Covid 19 2. Doz aşısı sonrası yan etki yaşadınız mı? Ne şiddette yaşadınız? Kaç gün sürdü?
Şikayetleriniz nasıl geçti?

Özellikleri Semptomlar	Şiddeti			Süresi			İlaç alma ihtiyacı		İlacın etkisi		
	Hafif	Orta	Ağır	1-2 gün	2-3 gün	3 günden fazla	Oldu	Olmadı	Rahatladım	Rahatlamadım	Kısmen Rahatladım
Aşı bölgesinde ağrı/ kızarıklık/şişlik											
Ateş											
Kuru öksürük											
Yorgunluk											
Eklem / kaslarda ağrı											
Boğaz ağrısı											
İshal											
<u>Konjunktivit</u>											
Baş ağrısı											
Tat / koku duyusunun kaybı											
Ciltte döküntü											
Solunum güçlüğü veya nefes darlığı											
Göğüs ağrısı veya göğüste baskı											
Diğer (.....)											
Diğer (.....)											

EK 3: T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu Onayı

Bilimsel Araştırma Başvurusu



Bilimsel Araştırma Başvurusu <portal@saglik.gov.tr>

6.02.2021 22:44



Kime: hulyab58@hotmail.com

Sayın İlgili,

Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru değerlendirilmiştir. Değerlendirme Sonucu aşağıdaki gibidir.

Onay Durumu : Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun görülmüştür. Araştırmanızın gerektirdiği diğer tüm süreçleri (etik kurul, faz çalışması ,diğer izinler vb.) tamamlamanız gerekmektedir.

Açıklama :

Form Adı : Hülya Çelik-2021-02-04T14_56_21

Başvuru Formu için [tıklayınız.](#)

Başvuru Formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz.

İlginiz ve katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Not: Bu ileti Bilimsel Araştırmanızın Değerlendirilmesinin tamamlanması nedeniyle sistem tarafından otomatik gönderilmiştir. Lütfen bu iletiyi cevaplamayınız.

EK 5: Orjinallik Raporu



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Hülya Çelik
Ödev başlığı:	Aile Hekimliği
Gönderi Başlığı:	Covid-19 Aşı
Dosya adı:	H_LYA_EL_K_TEZ_10.01.docx
Dosya boyutu:	836.28K
Sayfa sayısı:	71
Kelime sayısı:	14,432
Karakter sayısı:	93,329
Gönderim Tarihi:	10-Oca-2022 12:50ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1739500087



TE.
HıRAC SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Covid-19 Aşısı ve Aşılanma Gruplarının Semptom
Görüşmeleri ile Aile Hekimliği Uzmanlarının Anketleri
Cevabının Karşılaştırılması

Dr. Hülya ÇELİK
UZMANLIK TEZİ
Çalışma Durumunda

10.01
2022

Copyright © 2022 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.