



# COVID-19 Aşıları ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

## COVID-19 Vaccines and Hypersensitivity Reactions

Elif Şeker<sup>1</sup>, Öner Özdemir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya  
<sup>2</sup>Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

### ÖZ

COVID-19 hastalığı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edildi. Maske takılması, sosyal mesafe, hijyen kurallarına dikkat edilmesi ve temaslı kişilerin izolasyonuna rağmen pandemi sonlandırılmadı. Bu durum gündelik ve sosyal hayatı oldukça etkiledi. Pandeminin sonlanması için en uygun strateji aşılama olarak kabul edildi. Bu nedenle çeşitli COVID-19 aşıları geliştirilmeye başlanmıştır. COVID-19 hastalığına karşı geliştirilen yeni aşılarla birlikte aşı sonrası aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları da gündeme gelmiştir. Özellikle önceden alerjik hastalığı veya anafilaksi öyküsü olan kişilerin aşıya karşı korku veya tereddütleri sürü bağışıklığını etkileyecek, pandeminin sosyal, ekonomik ve sağlık açısından olumsuz etkilerini uzatacaktır. Ayrıca sağlık çalışanları da alerjik hastalığı olan kişileri aşılamada isteksiz olabilmektedir. Bu yazımızda kullanım onayı alan bazı aşıların aşırı duyarlılık reaksiyonlarından bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19 aşıları, pandemi, anafilaksi

### GİRİŞ

İlaç kullanımından sonra olduğu gibi, aşı sonrası meydana gelen reaksiyonların tamamını aşıya bağlı advers (ters) reaksiyon olarak adlandırabiliriz. Aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları ise bunların sadece % 10-15'ini oluşturur. Aşırı duyarlılık reaksiyonları hem immünolojik olan hem de immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkabilir (1). Aşırı duyarlılık reaksiyonları herhangi bir aşı sonrası görülebileceği gibi değişik aşı duyarlılık reaksiyon tipleri de herhangi bir aşı uygulaması sonrası gelişebilir. Aşıların aktif veya yardımcı bileşenlerine karşı

### ABSTRACT

COVID-19 disease was declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. Despite the wearing masks, attention to social distance and hygiene rules as well as the isolation of people contacted the infected individuals; the pandemic could not be ended. This situation had a great impact on daily and social life. Vaccination was considered the most appropriate strategy to end the pandemic. Therefore, various COVID-19 vaccines have been started to be developed. With the new vaccines developed against COVID-19 disease, post-vaccine hypersensitivity reactions have also come to the fore. Fear or hesitation about vaccination, especially of people with a previous history of allergic disease or anaphylaxis, will affect herd immunity and prolong the negative effects of the pandemic in terms of social life, economics and health. In addition, healthcare professionals may be reluctant to vaccinate people with allergic diseases. In this review, the hypersensitivity reactions of some vaccines approved for use will be discussed.

**Keywords:** COVID-19 vaccines, pandemic, anaphylaxis

bu aşırı duyarlılık reaksiyonları, herhangi bir aşıyla görülebilir. Aşılar karşı şiddetli anafilaktik reaksiyonların sıklığı milyon aşı dozu başına 1,31 olarak bildirilmiştir (2-6). SARS-CoV-2 aşısına bağlı anafilaksi gelişme insidansı ise milyonda 7.91 vaka olarak saptanmıştır (3).

COVID-19 aşılarının potansiyel faydalarının potansiyel risklerinden daha fazla olduğu vurgulanmaktadır (7). Alerjik hastaların aşılama sonrası daha şiddetli reaksiyon göstermesine yönelik ise günümüzde yeterli kanıt bulunmamaktadır (8). Diğer aşılar da alerjik reaksiyon gelişme

**Corresponding Author:** Elif Şeker

**Address:** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya Turkey

**E-mail:** elifseker@sakarya.edu.tr

**Başvuru Tarihi/Received:** 02.02.2022

**Kabul Tarihi/Accepted:** 17.03.2022





riski çok düşükken Pfizer/BioNTech aşısında bu riskin 10 kat arttığından bahsedilmektedir (8,9). Aşı sonrası en korkulanı ise anafilaksi reaksiyonudur. Anafilaktik reaksiyonların gelişebilmesi için geçmesi gereken ortalama süre 15 dakika (2-150 dakika) olarak bildirilmiştir (10). COVID-19 aşılarında genel olarak anafilaksi riskinin diğer aşılarından 5 kat fazla olduğu düşünülmektedir (11). Anafilaksi, sıklıkla aşılamadan sonra ilk 15-30 dakika içinde gelişir ve ölümcül sonuçları olabilir (2,8,12,13). Bu nedenle aşı yapılan kişiler 15 dakika gözlenmelidir. Alerjik hastalığı olanlarda bu süre 30 dakika olmalıdır (13,14). Aşı merkezlerinde anafilaksi belirti ve semptomlarını iyi tanıyan ve epinefrin oto-enjektörünü veya epinefrini i.m. uygulayacak eğitimli sağlık personelinin ve gerekli resüsitasyon ekipmanlarının her zaman bulunması gerekmektedir (12,15,16).

COVID-19 aşıları geliştirilirken 4 değişik mekanizma düşünülmüş ve aşılar bunlara göre üretilmiştir. Genetik materyal olan deoksiribo nükleik asit (DNA) ve messenger ribo nükleik asit (mRNA) bazlı, protein bazlı, viral vektör aracılı ve inaktif aşılar (17).

DSÖ'nün Ocak 2022 tarihine kadar bildirdiği 137 aşı klinik deney aşamasındadır (18). Mart 2021 tarihinden beri ABD'de 4 aşı uygulanmaktadır (8). Bunlar; Pfizer-BioNTech mRNA-BNT162b2 (Comirnaty), mRNA-1273 Moderna Therapeutics, adenovirüs vektörlü ChAdOx1 Oxford-AstraZeneca ve Johnson & Johnson aşılardır. Bu dört aşının etkinlik ve güvenilirliği %70 ile %95 aralığında değişmektedir (14). Ülkemizde ise, CoronaVac (Sinovac şirketi, Çin) ve Pfizer-BioNTech mRNA-BNT162b2 aşıları aktif olarak uygulanmakta olup, Erciyes üniversitesinin geliştirdiği inaktif TURKOVAC aşısının 2 doz CoronaVac olmuş ve hastalığı geçirmemiş gönüllülerde uygulamaları devam etmektedir.

### 1- Messenger ribo nükleik asit (mRNA) Aşıları

mRNA bazlı aşılar; lipit nano parçacıkları (LNP) ile mRNA'yı hücre içine yerleştirir (17). Hücredeki lipazlar LNP'yi parçalar ve mRNA'lar serbest kalır. Bu mRNA'lar sayesinde spike proteinleri sentezlenir. Spike proteinleri hem humoral hem de hücrel immüniteyi uyararak bağışıklığı sağlar. Hücre çekirdeğine geçemeyen mRNA'lar kişinin DNA'sı ile etkileşime giremez (19).

mRNA aşısı olan BNT162b2 aşısının kullanımı için 11 Aralık 2020'de Pfizer-BioNTech onay almıştır. BNT162b2 aşısının koruyuculuğu %95 olarak saptanmıştır (20,21). Bir diğer mRNA aşısı 18 Aralık 2020'den itibaren ABD'de ilaç ve gıda dairesi FDA tarafından onaylanan Moderna Therapeutics' in aşısıdır. FDA, mRNA-1273 (Moderna) aşısının koruyuculuğunun ise, 2. doz uygulamasından sonra %94 olduğunu bildirmiştir (7).

Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısının ilk dozu ABD'de 14-23 Aralık 2020 tarihleri arasında 1.893.360 kişiye uygulanmıştır. Bu tarihler arasında VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System: Aşı Olumsuz Olay Raporlama

Sistemi)'e 4.393 (%0.2) advers olay, 21 anafilaktik reaksiyon (milyon aşı dozu başına 11,1) bildirilmiştir. COVID-19 aşısına bağlı anafilaktik reaksiyon nedeniyle ölüm bildirilmemiştir (22).

Polack ve ark. 43.548 katılımcının randomize olarak yarısına plasebo, yarısına BNT162b2 aşısı yapmıştır. İlk dozdan sonra ciddi COVID-19 hastalığı geçiren 10 vakanın 9'una plasebo uygulanmıştı. Aşının en sık yan etkileri ise aşı bölgesinde hafif-orta derecede ağrı, baş ağrısı ve yorgunluk olarak saptanmıştır (20).

Moderna aşısının ilk dozunu 10 Ocak 2021 tarihine kadar, 4.041.396 kişi almıştır. Bu grupta, 1.266 advers reaksiyon raporlanmıştır. On vakada anafilaksi gelişmiş ve bunların hepsi iyileşmiştir (2).

mRNA aşıları, tamponlar, iyon ve sukrozlar tarafından stabilize edilmiş LNP' den oluşur (23). LNP yüzey yükünü korumak amacıyla aşılar PEG (polietilen glikol) kullanılır (24). PEG son yıllarda farmösötik formülasyonlarda, temizlik ve kozmetik ürünlerde katkı maddesi olarak oldukça sık kullanılmaktadır (25-27). Daha önce PEG ile ilgili alerjik reaksiyonlar bildirildiğinden, aşılar en alerjen maddenin PEG olduğu düşünülmektedir (28-30). PEG ve polisorbitat moleküllerinin tip 1 IgE- aracılı ve kompleman aktivasyonu ile anafilaktik reaksiyona neden olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir (25,26,29,31-34). Ancak bu tür aşırı duyarlık alerjik reaksiyonlarının etiyojisi henüz tam ve kesin olarak aydınlatılmamıştır (35).

PEG'in 200 - 35.000 molekül ağırlığı içeren formları vardır (4,32). Pfizer BioNTech ve Moderna aşıları molekül ağırlığı 2.000 g/mol olan PEG polimerini içerir (8,36). PEG alerjisi ile ilgili yapılan bir çalışmada anti-PEG'e özgün IgE ve IgG antikorları için pozitif bulunmuştur. PEG'in moleküller ağırlığı arttıkça antikorların da arttığı bulunmuştur (29,32,35,37).

Comirnaty ve Moderna aşıları bir fosfolipid olan distearoilfosfatidilkolin (DSPC) de içerir. Fakat, DSPC'ye karşı anafilaktik reaksiyon bildirilmemiştir. Ancak DSPC ve diğer eksojenler (yardımcı/katkı maddeleri) da potansiyel alerjen olarak düşünülmelidir (23,38).

### 2-Vektör Aracılı Aşılar

Bu aşılar SARS-CoV-2 spike proteinini kodlayan genler viral bir vektör aracılığıyla konağa verilir (39). AstraZeneca, Sputnik V / Gam-COVID-Vaccine ve Johnson & Johnson aşılarında çoğalmayan vektörler kullanılmaktadır (5). Sputnik V/ Gam-COVID aşısı Rusya'da uygulanmaktadır ve diğer iki aşıdan farklı olarak, spike proteinini kodlayan (SARS-CoV-2) genini taşıyan bir rekombinant adenovirüs tip 26 (rAd26) vektörü ve bir rekombinant adenovirüs tip 5 (rAd5) olmak üzere iki bileşenden oluşan bir heterolog aşıdır (40). Etkinliği %91 olarak bildirilmiştir (41). AstraZeneca rekombinant adenoviral ChAdOx1-S aşısının iki doz aşılamadan sonra koruyuculuğu %62'dir (42).

Bu aşılarda yapısal olarak PEG'e benzer bir molekül olan polisorbata 80 maddesini içerirler (4,8,43). Polisorbata 80, PEG'ler ile çapraz reaktiftir ve aynı şekilde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir (26,32,44).

Polisorbata 80, yaygın olarak bir çok ilaçta, aşılarında, parenteral steroidlerde, ve immunoglobulin replasmanlarında bulunur (43,45). Polisorbata 80 PEG'den türetilir ve daha küçük molekül ağırlığına sahiptirler. Bu nedenle alerjik reaksiyon riskleri daha düşüktür (43). AstraZeneca ChAdOx1 aşısı, doz başına <100 µg konsantrasyonda polisorbata 80 içerir. Bu, enjekte edilen influenza aşılarının çoğunda bulunan polisorbata 80 miktarına eşdeğerdir (43).

Bazı çalışmalarda PEG ve polisorbata 80 dışında aşıların diğer bileşenlerine karşı da alerji gelişebileceği vurgulanmıştır (23,38). AstraZeneca aşısı; polisorbata 80, tampon olarak histidin, iyon şelatörü olarak etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ve diğer stabilizatörleri içerir (23). EDTA'ya karşı alerjik reaksiyonlar nadir görülmektedir. Russo ve ark. EDTA sonrası sistemik alerjik reaksiyon gösteren bir olguyu bildirmişlerdir (46).

Johnson & Johnson COVID-19 aşısından sonra sinüs ven trombozu gelişen vakalar bildirilmiştir (47). AstraZeneca aşısında da benzer şekilde tromboz vakaları raporlanmıştır (48).

### 3-İnaktif Aşılar

Çin'de ve diğer bazı ülkelerde onay alan aşılarından SinoPharm' BBIBP-CorV ve Sinovac Life Sciences's CoronaVac's COVID-19 aşıları, SARS-CoV-2'yi inaktif hale getirmek için formaldehit ve beta-propiolakton (BPL) içermektedir (38,49,50). Aşılarla katılan formaldehitin aşırı duyarlılık reaksiyonunu yaptığına dair çalışmalar bulunmaktadır (51,52). Kuduz aşısında da inaktivatör olarak kullanılan BPL aşı sonrası oluşan ürtikerden sorumlu tutulmuştur (53,54).

CoronaVac aşısının her iki aşısından sonra advers reaksiyonların hafif olduğu bildirilmiştir. Bunların çoğunun enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı olduğu saptanmıştır (55).

### 4-Protein Bazlı Aşılar

Virüse ait proteinlerin konağa verilip immün sistemin bir adjuvan yardımıyla uyarılması temeline dayanır. Faz 3 çalışmasını geçen Novavax (NVX-CoV2373) aşısının etkinliği %89,7 olarak bildirilmiştir (19,56). Yan etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (19).

### 5- DNA Aşıları ve Canlı Atenuye Aşılar

Yukarıdaki inaktif aşı türleri dışında DNA aşıları ve canlı atenuye aşılar üzerine de çalışmalar yapılmaktadır. Ama henüz kullanıma hazır bu tip bir aşı yoktur (57).

### COVID-19 Aşılarına Karşı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları ve Yönetimi

Aşılarla karşı ispatlanmış alerjik reaksiyonlar genellikle aşı aktif maddesine değil, yardımcı bileşenlerine karşıdır. Ek-

sipiyanlardan en sık; yumurta proteini, jelatin, lateks, formaldehit, thimerosal, polisorbata 80 ve neomisin alerjiden sorumlu tutulmuştur (13,58). mRNA aşılarında bulunan ve alerjiden en çok sorumlu tutulan PEG ise daha önce bir aşıda kullanılmamıştır (13,37).

Anafilaktik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, aşılarında stabilizatör olarak bulunan PEG ve polisorbata karşı tip 1 aşırı duyarlılık (IgE- aracılı) reaksiyonu veya kompleman aktivasyonu yoluyla olduğu varsayılmaktadır (8). Aşı bileşenlerine karşı bilinen alerjisi olanlara ve ilk doz aşıda anafilaktik reaksiyon geçiren kişilere aşı yapılması önerilmemektedir. Bunun dışında alerjik hastalıkları ve diğer nedenlere bağlı anafilaksi öyküsü olan kişilere aşı kontrendikasyonu yoktur (8,13-15,59). Bazı yazarlar aşı sonrası oluşan antikor titresine bakılmaksızın alternatif bir preparatla ikinci doz aşılamaı destekleyen yeterli çalışmalar olmadan ikinci doz aşılamaı önermemektedir (8,60). Fakat hafif veya şiddetli olmayan alerjik reaksiyon geçiren kişilere 2. doz aşı yapılması önerilmektedir (21).

Sistemik reaksiyonları en aza indirmek için aşı ve aşı içeriğindeki ekşiyanlarına karşı alerjik riski olan kişilere dilüe edilmiş deri prick testleri yapılması önerilmektedir (2-4,13). Ayrıca mRNA-1273 aşısında bulunan trometamole karşı önceden duyarlı olduğu bilinen kişilere intradermal ve epikutan testlerin yapılması da önerilmiştir.(2,4). Bu testler esnasında ciddi reaksiyonlar gelişebileceğinden yüksek riskli hastalara deri prick testleri yapılmasından kaçınılmalıdır (2). Fakat bu alerji testlerinin pozitif ve negatif prediktif değerleri henüz belirsizdir (2,4,13). Cilt testlerinin negatif olması alerjik/aşırı duyarlılık reaksiyon ihtimalini her zaman ekarte ettirmez (13). Bunlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (3,13).

Anafilaksi sonrası 30 dakika ile 2 saat arasında triptaz ve kompleman aktivasyonu testleri için kan alınması, sağlıklı bir dönemde tekrar alınan triptaz ile karşılaştırılması, anafilaksi teşhisi için yol gösterici olacaktır (13,14,37,43). Aşı sonrası reaksiyon gelişen hastalarda ayırıcı tanılar (senkop, kardiyak aritmi, anksiyete atağı, astım, anjiyoödem, ürtiker alevlenmesi, vb.) değerlendirilmelidir. Şüpheli anafilaksi öyküsü olan hastalar alerji uzmanlarına sevk edilmelidirler (59).

İlaç alerjisi olan kişiler diğer ilaçlara daha duyarlı olabilirler (14,61). Günümüzdeki verilere göre aşı bileşenlerine alerjik reaksiyon geliştirmeyen alerjik hastalığı olanların COVID-19 aşısına karşı anafilaksi riskinin artmadığı bildirilmiştir (8,14,62). Bilinen sistemik mastositoz varlığında aşı öncesi antihistaminiklerle premedikasyon ve aşı sonrası daha uzun süre izlem süresi önerilmiştir (5,8,11). Bazı yazarlar premedikasyonun cilt semptomlarını maskeleyerek tedavide gecikmeye yol açabileceğini, bu yüzden aşı öncesi antihistaminik kullanımının sistemik mastositoz dışında uygun olmadığını savunmuşlardır (5). Yine COVID-19 aşıları ve ekşiyanları ile ilgisi olmayan aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan hastalara, aşı sonrası 30 dakika gözlem süresi tavsiye edilmiştir (13). Bazı klinis-



yenler ise, mutlak riski minimal azalttığı ve aşı tereddütlerini arttırmaması nedeniyle bu kişilere uzun süreli gözlemi önermemektedir. Bunun yerine aşılama öncesi aşı veya aşı ekspiyonları ile cilt testi yapılmasını tavsiye etmişlerdir (3). COVID-19 aşılara veya ekspiyonlarına karşı advers reaksiyon öyküsü olan ve doğrulanmış anafilaksi ile uyumlu olmayan vakalar için intradermal testlerin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulabilir. Cilt testi pozitif olan hastalara mRNA aşılardan kaçınmaları tavsiye edilir. Test negatif ise alerjik reaksiyon ihtimali ekarte edilemez. Aşılama, bilgilendirilmiş onam formu alınarak ve alerji uzmanı gözetiminde aşı sonrası 30 dakika izlem yapılarak uygulanabilir (13). İlk aşı dozundan sonra şiddetli alerjik veya anafilaktik reaksiyon gelişen hastalara ise deri testleri ve ikinci doz aşılama önerilmemektedir (5).

Şimdiye kadar anafilaksi dışında COVID-19 aşılara karşı bildirilen diğer yan etkiler; lokal reaksiyonlar (kızarıklık, ısı artışı, kaşıntı, kabarıklık ve aşı bölgesinde ağrı), ateş, serum hastalığı ve miyaljidir. Bunlar COVID-19 dışı aşılarda da görülebilir ve alerjik veya aşırı duyarlılık ilişkili reaksiyon olarak değerlendirilebilir (8). Bu reaksiyonların IgE aracılı mı, yoksa IgE aracılığı olmadan mı oluştuğu henüz netlik kazanmamıştır. Aynı şekilde gelişen reaksiyonların aşının etken maddesine mi yardımcı bileşenlerine karşı mı olduğu da açık değildir (4,8). COVID-19 aşılara karşı bildirilen yan etkiler **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 Aşılarının bildirilen yan etkileri		
COVID-19 Aşılarda	Yan Etkiler	Kaynaklar
mRNA aşılarda	Halsizlik, baş ağrısı, ateş, yorgunluk, miyalji, artralji, titreme, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, enjeksiyon bölgesinde şişlik, bulantı, lenfadenopati, Bell paralizi, miyokardit, perikardit, senkop, anjiyödem, anafilaksi	(3-5,13,14,19-21,39,48,56)
Vektör aşılarda	Halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji, ateş, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde ağrı, tromboz, trombositopeni, Guillain-Barre sendromu, kulak çınlaması, disfoni, diplopi	(5,13,17,19,42,47,56)
İnaktif Aşılarda	Enjeksiyon bölgesinde ağrı, ateş, baş ağrısı	(19,39,49,55,56)
DNA Aşılarda ve Canlı Atenuye Aşılarda	Henüz çalışmalar devam etmektedir	(19,39)
Protein Bazlı Aşılarda	Yeterli veri bulunmamaktadır.	(19,39)

Goss ve ark. VAERS verilerini kullanarak COVID-19 aşılardan sonra gelişen nörolojik komplikasyonlara dikkat çektiler. Bunların saptadığı en sık baş dönmesi, baş ağrısı, miyalji, kas spazmları ve paresteziler idi. Nadiren tremor, kulak çınlaması, disfoni, diplopi ve nöbetler de görülmüştür (17). Ayrıca inme, Guillain-Barré sendromu, yüz

felci, transvers miyelit ve akut dissemine ensefalomyelit vakaları da VAERS veri tabanında kaydedilmiştir. Fakat bunların aşı ile direkt bağlantılı olup olmadığı net şekilde saptanamamıştır. Aşı sonrası gelişen nörolojik yan etkiler genel popülasyondaki nörolojik problemlerin sıklığından daha fazla değildir (17,63,64). Sonuçta, bildirilen nörolojik komplikasyonların hiçbirinin aşı için kontrendike bir durum olmadığı bildirilmiştir (17,65).

Pandeminin sonlanması için günümüzde en uygun yöntem aşılama olarak kabul edilmiştir. Covid-19 hastalığı, aşı sonrası gelişen tüm advers reaksiyonların riskinden daha tehlikeli olabilmektedir (14,22,27,36,66). Aşıların yararları ve riskleri hakkında doğru bilgilerin aktarılması ile bireylerin aşı hakkındaki tereddütlerinin azalması ve aşılama oranının artması beklenmektedir (67).

## SONUÇ

COVID-19 hastalığı küresel çapta mücadele edilmesi gereken bir sorundur. İnsanların güvenli bir şekilde bir an önce aşılama gerekmektedir. Aşılama sürecinde istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaya devam edecektir. Anafilaksi riski aşılarda dahil tüm ilaçlar için mevcuttur. Aşılamanın faydaları tedavi edilebilen anafilaksi riskinden çok daha fazladır. Klinisyenler aşılarda alerjik reaksiyonlarının farkında olmalı ve eksik aşılama olmaması için gerekli danışmanlığı verebilmelidirler. Aşılar karşı şiddetli alerjik reaksiyonlar günümüzde tam olarak aydınlatılmamıştır. Bunun için daha çok klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## ETİK BEYANLAR

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437.
2. Klimek L, Novak N, Cabanillas B, Jutel M, Bousquet J, Akdis CA. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* 2021;76(11):3307-13.
3. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, et al. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(10):3546-67.
4. Nilsson L, Csuth Á, Storsaeter J, Garvey LH, Jenmalm MC. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(4):401.





5. Kounis NG, Koniari I, Gregorio C de, et al. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines*. 2021;9(3):1-19.
6. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-88.
7. Devore, Nicolette. Moderna COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. *Mod Inc*.
8. Altrichter S, Wöhrl S, Horak F, et al. Answers to burning questions for clinical allergologists related to the new COVID-19 vaccines. *Allergo J Int*. 2021;30(5):169-75.
9. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021;384(7):643-9.
10. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? *Allergy*. 2021;76(6):1617-8.
11. Rama A, Twose I Á. Delving Into COVID-19 Vaccination-Induced Anaphylaxis: Are mRNA Vaccines Safe in Mast Cell Disorders? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(2):193-5.
12. Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis after COVID-19 Vaccination. Accessed August 26, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>
13. Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1423.
14. Tuyls S, Van Der Brempt X, Faber M, et al. Allergic reactions to COVID-19 vaccines: statement of the Belgian Society for Allergy and Clinical Immunology (BelSACI). *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2021;00(00):1-6.
15. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(6):1629-39.
16. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA*. 2021;325(8):780-1.
17. Goss AL, Samudralwar RD, Das RR, Nath A. ANA Investigates: Neurological Complications of COVID-19 Vaccines. *Am Neurol Assoc*. 2021;89(5):856-7.
18. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Accessed January 3, 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
19. Dayan S. COVID-19 ve Aşılı. *Dicle Med J*. 2021;48:98-113.
20. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
21. Robinson LB, Landman AB, Shenoy ES, et al. Allergic symptoms after mRNA COVID-19 vaccination and risk of incomplete vaccination. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3200.
22. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(2):46-51.
23. Borgsteede SD, Geersing TH, Tempels-Pavlica Ž. Other excipients than PEG might cause serious hypersensitivity reactions in COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021;76(6):1941-2.
24. Kumar V, Qin J, Jiang Y, et al. Shielding of Lipid Nanoparticles for siRNA Delivery: Impact on Physicochemical Properties, Cytokine Induction, and Efficacy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014;3(11):e210.
25. Mohamed M, Lila ASA, Shimizu T, et al. PEGylated liposomes: immunological responses. *Sci Technol Adv Mater*. 2019;20(1):710-24.
26. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(6):1617-8.
27. Hatziantoniou S, Maltezou HC, Tsakris A, Poland GA, Anastassopoulou C. Anaphylactic reactions to mRNA COVID-19 vaccines: A call for further study. *Vaccine*. 2021;39(19):2605.
28. Zhou Z-H, Stone CA, Jakubovic B, et al. Anti-PEG IgE In Anaphylaxis Associated with Polyethylene Glycol. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1731.
29. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):670-5.
30. Cox F, Khalib K, Conlon N. PEG That Reaction: A Case Series of Allergy to Polyethylene Glycol. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(6):832-5.
31. Calogiuri G, Foti C, Nettis E, Leo E Di, Macchia L, Vacca A. Polyethylene glycols and polysorbates: Two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2509-10.
32. Stone CA, Liu Y, Relling M V, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1533-40.
33. Giavina-Bianchi P, Kalil J. Polyethylene Glycol Is a Cause of IgE-Mediated Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1874-5.
34. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(7):907-22.
35. Pitlick MM, Sitek AN, Kinate SA, Joshi AY, Park MA. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of coronavirus disease 2019 vaccine reactions: Early report. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021;126(6):735.
36. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA, Jr. COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not? *Allergy*. 2021;76(6):1934-7.
37. Garvey LH, Nasir Ş. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *Br J Anaesth*. 2021;126(3):106-8.
38. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, et al. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021;76(6):1640-60.
39. Onur Kaya. Covid-19 Aşılıarı. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2021;1:31-5.
40. Logunov DY, Dolzhikova I V, Zubkova O V, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10255):887.
41. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10275):671.
42. AstraZeneca Vaxzevria COVID-19 vaccine. Accessed September 4, 2021. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/astazeneca.html>
43. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021;14(2):100517.
44. Klimek L, Jutel M, Akdis CA, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – An EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(6):1624-8.
45. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA. Hidden Dangers: Recognizing Excipients as Potential Causes of Drug and Vaccine Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):2968-82.
46. Russo PAJ, Banovic T, Wiese MD, Whyte AF, Smith WB. Systemic allergy to EDTA in local anesthetic and radiocontrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):225-9.e1.
47. Johnson & Johnson Announces Real-World Evidence and Phase 3 Data Confirming Strong and Long-Lasting Protection of Single-Shot COVID-19 Vaccine in the U.S. | Johnson & Johnson. Accessed October 17, 2021. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-real-world-evidence-and-phase-3-data-confirming-strong-and-long-lasting-protection-of-single-shot-covid-19-vaccine-in-the-u-s>
48. Ünsal H, Şekerel B, Şahiner Ü. Allergic reactions against Covid-19 vaccines. *Turkish J Med Sci*. 2021; 51(5):2233-42.
49. Jureka AS, Silvas JA, Basler CF. Propagation, Inactivation, and Safety Testing of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(622).
50. Patterson EI, Prince T, Anderson ER, et al. Methods of Inactivation of SARS-CoV-2 for Downstream Biological Assays. *J Infect Dis*. 2020;222(9):1462-7.
51. Peebles R, Sheller J, Collins R, Jarzecka K, Mitchell D, Graham B. Respiratory syncytial virus (RSV)-induced airway hyperresponsiveness in allergically sensitized mice is inhibited by live RSV and exacerbated by formalin-inactivated RSV. *J Infect Dis*. 2000;182(3):671-7.



52. Moghaddam A, Olszewska W, Wang B, et al. A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines. *Nat Med.* 2006;12(8):905-7.
53. Swanson MC, Rosanoff E, Gurwith M, Deitch M, Schnurrenberger P, Reed CE. IgE and IgG Antibodies to F3-Propiolactone and Human Serum Albumin Associated with Urticarial Reactions to Rabies Vaccine. *J Infect Dis.* 1987;155(5):909-13.
54. Anderson M, Baer H, Frazier D, Quinnan G. The role of specific IgE and beta-propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(6):861-8.
55. Xia S, Zhang Y, Wang 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.* 2021;21(1):39.
56. Salmanoğlu DS, Çalışkan EE, Sofu M, Uyanıkgil Y, Uyanıkgil EÖÇ. COVID-19 Tanı Testleri, Tedavisindeki Aşılar ve İlaçlar; Güncel Durum. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2021;47(2):295-308.
57. COVID-19 vaccines. Accessed October 17, 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
58. Stone CA, Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(12):2694-706.
59. Rutkowski K, Mirakian R, Till S, Rutkowski R, Wagner A. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(6):770.
60. Rodríguez Nr O, Berasategui Mt A, Hoz Caballer B L, Santiago A V. The Century of mRNA Vaccines: COVID-19 Vaccines and Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(1):89-91.
61. Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, et al. Multiple Drug Intolerance Syndrome and Multiple Drug Allergy Syndrome: Epidemiology and Associations with Anxiety and Depression. *Allergy.* 2018;73(10):2012.
62. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies. *BMJ.* 2021;372(120).
63. Malhotra HS, Gupta P, Prabhu V, Garg RK, Dandu H, Agarwal V. COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM An Int J Med.* 2021:1-3.
64. Repajic M, Lai XL, Xu P, Liu A. Bell's Palsy after second dose of Pfizer COVID-19 vaccination in a patient with history of recurrent Bell's palsy. *Brain, Behav Immun - Heal.* 2021;13:100217.
65. COVID-19 Vaccines for People with Underlying Medical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention 2021. Accessed September 4, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html>
66. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2022;384(24):2273-82.
67. Laine C, Cotton D, Moyer D V. COVID-19 Vaccine: Promoting Vaccine Acceptance. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):252-3.