

# عوارض جانبی واکسن کووید-۱۹ آسترزنکا / آکسفورد: یک مطالعه

## مروری

مینو محرز<sup>۱</sup>، حسن جلیلی<sup>۲</sup>، مریم شفاعتی<sup>۳</sup>، پیام طبرسی<sup>۴</sup>، محمدرضا صالحی<sup>۱\*</sup>

۱ گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ گروه علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳ مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی و مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴ گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*نویسنده مسئول: salehi.mohamad3@gmail.com mr-salehi@sina.tums.ac.ir

### چکیده

همه‌گیری کووید-۱۹ تأثیر مخربی بر سلامت عمومی و زندگی اجتماعی و اقتصادی افراد در سراسر جهان داشت. یکی از مهم‌ترین رویکردهای مبارزه با همه‌گیری کووید-۱۹، واکسیناسیون جهانی بود. به این منظور، واکسن‌های متعددی با استفاده از فناوری‌ها و پلت‌فرم‌های مختلف، تولید و مورد آزمایش‌های متعدد پیش‌بالینی و بالینی قرار گرفتند. دانشگاه آکسفورد و شرکت داروسازی بریتانیایی-سوئدی AstraZeneca توانستند واکسنی را بر پایه وکتور آدنوویروسی شامپانزه که قبلاً به نام ChAdOx1nCoV-19 شناخته می‌شد و اکنون AZD1222 نامیده می‌شود، تولید و معرفی کنند. این واکسن در بین عوام با نام واکسن آسترزنکا شناخته می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی عوارض جانبی گزارش شده برای این واکسن در مقالات مختلف است. در این بررسی، پایگاه‌های اطلاعاتی علمی برای جستجوی مقالات از ۱ ژانویه ۲۰۲۰ تا ۱ جولای ۲۰۲۴ مورد بررسی قرار گرفتند و تمامی انواع مقالات گنجانده شدند. سپس واژگان کلیدی مرتبط جستجو شدند و مقالاتی که بر روی عوارض واکسن تمرکز داشتند یا گزارش‌هایی از عوارض واکسن آسترزنکا ارائه داده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند.

نتایج این مطالعه نشان داد: (۱) میزان و نوع عوارض ذکر شده در مطالعات پس از واکسیناسیون عمومی بیشتر از عوارض مطرح شده و پیش‌بینی شده در کارآزمایی‌های بالینی این واکسن بوده است. (۲) عوارض جدی شایع گزارش شده از واکسن آسترزنکا عوارض نورلوژیک بوده است که شامل ترومبوز سینوس ورید مغزی، سکتة مغزی هموراژیک، سندرم گیلن باره و میلیت عرضی می‌باشد. (۳) جدی‌ترین عارضه این واکسن ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک بوده است که در مواردی مرگ بیماران را به همراه داشته است و میزان آن ۰/۷۳٪ از هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر دریافت‌کننده دوز اول واکسن ذکر شده است.

هرچند این واکسن با فاصله نسبتاً کوتاهی در بعضی از کشورها از جمله بریتانیا از سید واکسیناسیون عمومی کنار گذاشته شد، در بسیاری از کشورها تا سال ۲۰۲۴ مورد استفاده قرار گرفته است. شایسته بود که سازمان‌های بهداشتی بین‌المللی با توجه به عوارض گزارش شده در سال ۲۰۲۱ این واکسن و سایر واکسن‌ها با پلت‌فرم‌های مشابه را با واکسن‌های کووید-۱۹ با پلت‌فرم‌های دیگر در سطح جهانی جایگزین می‌کردند.

**کلیدواژه‌ها:** واکسن آسترزنکا، واکسن ناقل آدنوویروسی، کووید-۱۹، عوارض جانبی

### مقدمه

بودن آنها مطرح بوده است. عوارض جانبی رایج پس از واکسیناسیون کووید-۱۹ شامل واکنش موضعی محل تزریق و به دنبال آن علائم سیستمیک غیراختصاصی مانند سردرد، خستگی، میالژی و تب است. این علائم ممکن است بلافاصله پس از واکسیناسیون ظاهر و در مدت کوتاهی برطرف شوند (۲). باین‌حال، برخی از عوارض جانبی جدی و در مواردی نادر و کشنده مانند سندرم گیلن باره، ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک، میوپریکاردیت و واکنش آنافیلاکسی در طول مرحله نظارت بر روند

همه‌گیری کووید-۱۹ (ناشی از عفونت با SARS-COV-2) تأثیر مخربی بر سلامت عمومی و زندگی اجتماعی و اقتصادی افراد در سراسر جهان داشت (۱). مهم‌ترین رویکرد مبارزه با همه‌گیری کووید-۱۹ و مهار روند گسترش آن، بدون شک واکسیناسیون جهانی بود. واکسن‌ها توانستند نه‌تنها از بیماری شدید جلوگیری کنند بلکه میزان مرگ‌ومیر را نیز کاهش دهند. از زمان استفاده از واکسن‌ها، همواره نگرانی‌هایی در مورد بی‌خطر

فقط در گزارش موردی ذکر شده بودند حذف شدند. پس از جمع‌آوری، مقالات مورد نظر به نرم‌افزار Endnote وارد و مقالات تکراری حذف شدند.

## عوارض

عوارض جانبی شایع واکسن آسترانکا شامل درد، قرمزی و تورم در محل تزریق، خستگی، سردرد، میالژی، تب، لرز، آرتراژی، و حالت تهوع است، شایع‌ترین عوارض زمان تزریق این واکسن در گزارشی از اروپا تب و سپس سردرد بود (۷، ۱۲). عوارض نادرتر زمان تزریق واکسن شامل تعریق، بزرگی غدد لنفاوی، کاهش اشتها و منگی بود (۱۳). طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی بیشتر این عوارض خفیف تا متوسط بودند و پس از مدت کوتاهی بهبود یافتند (۱۴). عوارض شدیدتر شامل ترومبوز همراه با سندرم ترومبوسیتوپنی، ترومبوز سینوس وریدی مغزی بدون ترومبوسیتوپنی، میوکاردیت، پریکاردیت، سندرم گیلن باره، پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک و واکنش آنافیلاکسی نیز از این واکسن گزارش شده است (جدول ۱) (۱۰). در گزارشی مروری از عوارض واکسن‌های کووید-۱۹، واکسن آسترانکا بیشترین عوارض نورلوزیک را به خود اختصاص داده است (۱۵).

## ترومبوز همراه با سندرم ترومبوسیتوپنی (TTS) یا ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک ناشی از واکسن (VITT)

ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک پس از واکسیناسیون (VITT) یک رویداد جدید در تاریخچه واکسیناسیون نیست. یکی از اولین گزارش‌ها از Brown و همکاران بود که در سال ۱۹۷۳، بیماری با ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک پس از واکسیناسیون آنفلوانزا را گزارش کرد. (۱۶) همچنین گزارش‌های دیگری از عوارض مشابه پس از واکسیناسیون H1N1، هاری، و پنوموکوک وجود دارد (۱۷). این سندرم در فوریه ۲۰۲۱ برای اولین بار در گروه کوچکی از افراد در انگلستان که واکسن کووید-۱۹ آسترانکا را دریافت کردند، گزارش شد (۱۸). از مارس ۲۰۲۱، چندین کشور اروپایی از جمله دانمارک، فرانسه، ایتالیا، لتونی، نروژ، اسپانیا، سوئد، و هلند به‌طور موقت استفاده از واکسن آسترانکا را به دلیل گزارش‌هایی مبنی بر وقوع لخته خون و مرگ یک فرد واکسینه‌شده در دانمارک، علی‌رغم اطمینان آژانس دارویی اروپا و سازمان بهداشت جهانی مبنی بر عدم وجود ارتباط بین این واکسن و این عارضه، متوقف کردند (۹، ۱۹). در عرض یک هفته، حدود ۱۸ کشور شامل ایسلند، بلغارستان، جمهوری دموکراتیک کنگو، ایرلند، اندونزی، آلمان، قبرس، پرتغال، اسلوانی، لوکزامبورگ، و تایلند استفاده از واکسن را به حالت تعلیق درآوردند یا محدودیت سنی گذاشتند (۹). در همین زمان کمپانی آسترانکا ضمن تأکید بر ایمنی واکسن خود بیان کرد که شیوع لخته خون بسیار کمتر از آنچه انتظار می‌رود به‌طور طبیعی در جمعیت عمومی رخ دهد ایجاد شده است (۲۰). بعد از مدتی، ترومبوز

بازاریابی واکسن‌های کووید-۱۹ از سراسر جهان گزارش شده‌اند (۳). واکسن‌های متعددی با استفاده از فناوری‌ها و پلت‌فرم‌های مختلف، تولید و مورد آزمایش‌های متعدد پیش‌بالینی و بالینی قرار گرفتند. خط تولید برخی از آنها جهت تجویز انبوه تأیید شد یا مجوز استفاده اضطراری را دریافت کردند (۴، ۵). دانشگاه آکسفورد و شرکت داروسازی بریتانیایی-سوئدی AstraZeneca توانستند واکسنی بر پایه وکتور آدنوویروسی شامپانزه با نام قبلی ChAdOx1nCoV-19 و نام فعلی AZD1222 تولید و معرفی کنند. این واکسن در بین عوام به عنوان واکسن "AstraZeneca" یا "Covishield Vaccine" شناخته می‌شود. "Covishield" همان واکسن آسترانکا است که در کشور هند ساخته شده است (۶). چهار کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل‌شده در مورد این واکسن در سه کشور انجام شد (۷). این کارآزمایی‌ها فقط توانستند عوارض جانبی رایج و خفیف مانند واکنش‌های موضعی و سیستمیک مربوط به ایمنی‌زایی واکسن را که مدت کوتاهی پس از تجویز رخ می‌دهد، شناسایی کنند (۸). در مطالعه اولیه، اثربخشی دو دوز واکسن ۷۰/۴ درصد و محافظت ۶۴/۱ درصد پس از حداقل یک دوز استاندارد، در برابر بیماری علامت‌دار کووید-۱۹ بود. براساس این مطالعه، این واکسن برای استفاده اضطراری در بریتانیا در یک رژیم دو دوز استاندارد با فاصله ۴ تا ۱۲ هفته برای بزرگسالان ۱۸ ساله و بالاتر مجوز دریافت کرد (۶). این واکسن توسط آژانس دارویی اروپا (EMA) برای استفاده در سراسر اتحادیه اروپا (EU) در ۲۹ ژانویه ۲۰۲۱ مجاز شد (۹). واکسن آسترانکا بلافاصله با مجوز استفاده فوری (EUL) از طرف سازمان بهداشت جهانی WHO برای بالغین بالای ۱۸ سال (دو دوز به فاصله ۱۲ هفته)، اولین واکسنی بود که توسط سیستم توزیع واکسن تحت نظر سازمان بهداشت جهانی (COVID-19 Access Global (COVAX) پاسخ به گسترش بیماری کووید-۱۹ توزیع شد (۱۰). این واکسن هیچ‌وقت برای استفاده در ایالات متحده مجوز نگرفت و FDA (سازمان غذا و داروی آمریکا) واکسن آسترانکا را تأیید نکرد (۱۱).

## روش مطالعه

در این بررسی، پایگاه‌های اطلاعاتی علمی شامل PubMed، Web of Science و Scopus برای جستجوی مقالات از ۱ ژانویه ۲۰۲۰ تا ۱ جولای ۲۰۲۴ در نظر گرفته شدند و همه انواع مقالات گنجانده شد. کلمات کلیدی عبارت بودند از COVID-19، novel Coronavirus، COVID-19، AstraZeneca، vaccine، 2019 Coronavirus disease، Vaxzevria، AstraZeneca/Oxford، AZD1222، ChAdOx1nCoV-12، Covishield. در این مطالعه مقالات به زبان انگلیسی که متن کامل آن‌ها در دسترس بود، مورد بررسی و مرور نهایی قرار گرفتند. در نهایت مطالعات انسانی و مقالاتی که بر روی عوارض واکسن تمرکز داشتند یا گزارش‌هایی از عوارض واکسن آسترانکا ارائه داده بودند بررسی و وارد فرایند مرور شدند و عوارضی که

جدول ۱. عوارض جانبی واکسن آسترزنکا با توجه به شدت و نوع آنها

عارضه جانبی	درصد بروز (درصد)	شدت عارضه	توضیحات
ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک (TTS)	۰/۰۰۰۷۳	شدیدترین	می تواند شامل لخته های خون در مکان های غیر معمول (مانند مغز، کبد، روده، طحال) باشد که با کاهش سطح پلاکت همراه است. ممکن است منجر به مشکلات جدی و نیاز به درمان فوری شود.
آنافیلاکسی	بسیار نادر	شدیدترین	احساس سبکی سر، افت فشار خون، تغییرات ضربان قلب، تنگی نفس، ورم لبها و صورت، کهیر، تهوع و استفراغ، درد شکم
میوکارдит و پریکارдит	نادر	شدیدترین	درد قفسه سینه، تنگی نفس، خستگی، ضربان قلب سریع یا نامنظم
سندرم گیلن باره	بسیار نادر	شدیدترین	ضعف و فلجی در اندامها، ممکن است به قفسه سینه و صورت گسترش یابد
واکنش های آلرژیک	نادر	متوسط تا شدید	کهیر، خارش، ورم صورت یا لبها، تنگی نفس، و علائم دیگر مرتبط با واکنش آلرژیک
التهاب نخاع (Transverse Myelitis)	نامشخص	متوسط تا شدید	ضعف عضلانی، درد موضعی یا منتشر در کمر، علائم مثانه و روده، تغییرات در احساسات
سندروم نشت مویرگی (Capillary Leak Syndrome)	نامشخص	متوسط تا شدید	نشت مایعات از رگ های خونی کوچک، تورم سریع بازوها و پاها، افزایش وزن ناگهانی، احساس سبکی
التهاب عصبی شدید	نامشخص	متوسط تا شدید	ممکن است باعث فلجی و مشکل در تنفس شود
لخته های خون در مکان های غیر معمول	نامشخص	متوسط تا شدید	به ویژه در ترکیب با سطح پایین پلاکتها
سطح بسیار پایین پلاکت های خون (ترومبوسیتوپنی ایمنی)	نادر	متوسط تا شدید	که می تواند با خونریزی همراه باشد
لخته های خون در مغز	نادر	متوسط تا شدید	غیر مرتبط با سطح پایین پلاکتها
واکنش های شدید در محل تزریق	نادر	متوسط تا شدید	مانند تورم شدید
تشنج	نادر	متوسط تا شدید	ممکن است با سردرد شدید و دید مبهم همراه باشد
درد شدید در محل تزریق	۴-۲	متوسط	-
تب و لرز شدید	۲-۱	متوسط	-
خستگی شدید	۳-۲	متوسط	-
سردرد شدید	۳-۱	متوسط	معمولاً پس از تزریق واکسن
احساس عمومی ناخوشی و خستگی	نامشخص	متوسط	خواب آلودگی، سرگیجه، بی تحرکی
درد و تورم در محل تزریق	۳۰-۲۰	متوسط تا خفیف	درد، گرمی، خارش یا کبودی در محل تزریق (معمولاً خفیف و موقتی است)
تب و لرز خفیف	۱۵-۱۰	متوسط تا خفیف	-
گلودرد، آبریزش بینی و سرفه	شایع	خفیف	علائم شبیه آنفولانزا که به سرعت رفع می شود
خستگی خفیف	۲۰-۱۰	خفیف	-
سردرد خفیف	۲۵-۱۵	خفیف	-
درد عضلانی	۲۰-۱۰	خفیف	-
تهوع و اسهال	۱۰-۵	خفیف	معمولاً در مدت کوتاهی پس از تزریق
کاهش اشتها	نامشخص	خفیف	-

شبهه ترومبوسیتوپنی شدید ناشی از هیپارین بود ولی هیچ یک از بیماران واکسینه شده هیپارین دریافت نکرده بودند (۱۸). فعال شدن پلاکتها و چسبندگی آنها می تواند به دنبال واکنش های ایمنی در سرم بیماران یا در اثر اتصال آدنووایروسها به پلاکتها اتفاق بیفتد. البته این واکنش تنها در شرایط آزمایشگاهی دیده شده است (۲۳، ۲۴). میزان بروز دقیق این عارضه خطرناک هنوز ناشناخته است، اما تخمین زده می شود که در ۰/۷۳ از هر ۱۰۰،۰۰۰ نفری که اولین دوز واکسن آسترزنکا را دریافت می کنند، رخ می دهد (۲۵). تست الایزا برای تشخیص آنتی بادی های PF4- هیپارین

همراه با ترومبوسیتوپنی در افرادی که با واکسن Ad26.COV2.S مبتنی بر ناقل آدنووایروس ساخته شده توسط شرکت داروسازی جانسون- جانسون واکسینه شده بودند نیز گزارش شد (۲۱). ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک ناشی از واکسن معمولاً در عرض ۴ تا ۴۲ روز پس از واکسیناسیون رخ می دهد و با ایجاد ترومبوز شریانی و/ یا وریدی (معمولاً در محل های غیرمعمول مانند ترومبوز مغزی و شکمی)، همراه با تعداد پلاکت کم، d-dimer بالا (بیش از ۴ برابر حد بالای نرمال) و آنتی بادی های مثبت علیه فاکتور پلاکتی ۴ (P4) مشخص می شود (۲۲). این اختلال از نظر بالینی

توسط تحریک اولیه سیستم ایمنی با علل عفونی مانند کووید-۱۹ ایجاد شود و با ضعف بالارونده در اندامها یا اعصاب محیطی جمجمه‌ای، فلج شل، آرفلکسی، و همچنین با افزایش پروتیین مایع مغزی نخاعی با تعداد طبیعی سلولها مشخص می‌شود (۳۲). در گزارشی از عوارض واکسیناسیون کووید-۱۹ که سازمان بهداشت جهانی منتشر کرد، ۱۰۰ مورد از GBS به دنبال واکسن‌های ناقل آدنوویروسی شامل آسترانکا و جانسون-جانسون از ۲۷ فوریه تا ۳۰ ژوئن ۲۰۲۱ در پی دریافت تقریباً ۱۲/۲ میلیون دوز واکسن‌های مذکور گزارش شد (۳۳). در یک مطالعه جامع نرخ GBS گزارش شده حدود ۷/۸ مورد در هر یک میلیون دوز واکسن ناقل آدنوویروسی (جانسون-جانسون) تجویز شده بود، درحالی‌که این میزان در بین مردان ۵۰ تا ۶۴ ساله با ۱۵/۶ مورد در هر یک میلیون دوز واکسن ناقل آدنوویروسی بالاتر بود. میانگین سنی بیمارانی که پس از واکسن‌های ناقل آدنوویروسی دچار GBS شدند، ۵۷ سال (محدوده ۲۴-۷۶ سال) بود، ۶۱ درصد مرد بودند، و فاصله متوسط بین واکسیناسیون و شروع علائم ۱۳ روز (محدوده ۷۵-۰ روز) بود. بیشتر بیماران این گزارش بهبود یافتند و فقط یک بیمار فوت کرد (۳۴). زمان ایجاد گیلن باره معمولاً بین ۲۲-۳ روز بعد از تزریق دوز اول واکسن‌های ناقل آدنوویروسی گزارش شده است (۳۵).

### میلیلت عرضی حاد و آنسفالومیلیلت حاد منتشر

این موارد اختلالات سیستم اعصاب مرکزی هستند که پس از عفونت‌های ویروسی و حتی واکسیناسیون بروز می‌کنند (۳۶، ۳۷). میلیلت عرضی حاد (acute transverse myelitis; ATM) یک سندرم بالینی نادر است که در آن پاسخ‌های سیستم ایمنی باعث آسیب عصبی نخاع و اختلال عملکرد حرکتی، حسی، و اتونوم می‌شود (۳۸). از زمان گسترش همه‌گیری کووید-۱۹، مواردی از ATM مرتبط با کووید-۱۹ گزارش شده است. میزان بروز آن حدود ۰/۵ مورد در هر یک میلیون نفر است که ۱/۲ درصد از کل عوارض عصبی مرتبط با کووید-۱۹ را تشکیل می‌دهد (۳۹). در مجموع ۳ مورد عارضه ATM در طول کارآزمایی بالینی فاز ۳ واکسن آسترانکا، دو بیمار در بازوی واکسن و یک مورد در بازوی کنترل گزارش شد (۴۰). موارد دیگری از ATM و همچنین موارد آنسفالومیلیلت حاد منتشر (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) با واکسن آسترانکا گزارش شده است (۴۱-۴۳). ADEM یک بیماری خودایمنی است که باعث دمیلینه شدن مغز و نخاع می‌شود و با نقایص عصبی چندکانونی با شروع حاد و به‌سرعت پیشرونده مشخص می‌شود (۴۴). تشخیص این بیماری‌ها بر اساس ویژگی‌های بالینی و رادیولوژیک است و ممکن است در مواردی تشخیص آنها از مولتیپل اسکلروزیس دشوار باشد (۳۷).

در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین استفاده می‌شود و می‌تواند برای بررسی ترومبوسیتوپنی بالقوه پس از واکسیناسیون یا ترومبوز نیز استفاده شود. در افرادی که اخیراً در معرض هپارین قرار نگرفته‌اند و شواهد بالینی منطبق با ترومبوز و ترومبوسیتوپنی را دارند، یک تست مثبت آنتی‌بادی‌های PF4-هپارین می‌تواند به شدت تاییدکننده تشخیص باشد، هرچند برای شروع درمان نیاز نیست پزشکان منتظر تایید تشخیص آزمایشگاهی بمانند (۲۶). برخی نشانه‌های پوستی مانند ضایعات پتشیال، اریتم و ادم اندام‌ها همراه با رنگ‌پریدگی و سردی پوست نیز در VITT دیده می‌شود (۲۷).

در گزارش‌ها، کورتیکواستروئیدها، پلاسمافریز، و ریتوکسیماب به‌عنوان گزینه‌های درمانی سندرم ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک ناشی از واکسن‌های قبل از کووید-۱۹ پیشنهاد شده‌اند که در بیماران مبتلا به سندرم ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک ناشی از واکسن‌های کووید-۱۹ نیز توصیه شده‌اند (۱۶، ۱۸، ۲۸).

### ترومبوز سینوس ورید مغزی (CVST)

ترومبوز سینوس ورید مغزی (CVST) شکل نادری از سکتة مغزی است که عمدتاً در بیماران جوان‌تر و در زنان دیده می‌شود (۲۹). در میان بیماران مبتلا به VITT نیز مواردی از CVST وجود دارد که یک بیماری نورولوژیک شدید و نادر است (۳۰). CVST اولین بار پس از تلقیح واکسن آسترانکا گزارش شد. متعاقباً علاوه بر آسترانکا، موارد دیگری از آن پس از تزریق واکسن جانسون-جانسون گزارش شد (۲۹).

### سکتة مغزی هموراژیک (Hemorrhagic stroke)

سکتة‌های هموراژیک زمانی اتفاق می‌افتند که یک رگ خونی در مغز پاره شود. درحالی‌که خونریزی داخل مغزی (ICH) پس از واکسیناسیون کووید-۱۹ می‌تواند در زمینه VITT رخ دهد، در گزارشی از برزیل یک مرد ۵۷ ساله بدون بیماری زمینه‌ای خاصی دچار سکتة مغزی هموراژیک به دنبال واکسیناسیون با اولین دوز واکسن آسترانکا شد و این در حالی بود که شواهد بالینی و آزمایشگاهی VITT وجود نداشت (۳۱). دوز دوم واکسیناسیون نیز ممکن است با سکتة مغزی هموراژیک همراه شود، حتی زمانی که اولین دوز بدون عارضه باشد. در اکثر موارد این عارضه پس از تجویز واکسن آسترانکا در افراد ۳۰ تا ۵۷ ساله، ۵ تا ۱۲ روز پس از واکسیناسیون و به دنبال افزایش فشار خون پس از تزریق واکسن گزارش شده است (۲۹).

### سندرم گیلن باره

سندرم گیلن باره (Guillain-Barré syndrome; GBS) یک بیماری عصبی حاد یا تحت حاد اعصاب محیطی با واسطه ایمنی است که می‌تواند

## فلج بل

مذکور شرح داده نشده بود، گزارش شده است (۵۳، ۵۴). اولین مورد شناخته شده مشکوک به واکنش التهابی تأخیری پوستی پس از واکسن آسترانکا، در یک زن ۶۸ ساله با سابقه اسکرودمی موضعی گزارش شد که بیمار به دنبال دریافت واکسن دچار پاپول‌های اریتماتوز با خارش شدید در نواحی پوستی محدود به بیماری اولیه شد. این ضایعات، متعاقباً به نواحی مختلف بدن گسترش یافتند. این عارضه پوستی در روز سوم پس از اولین تجویز واکسن آسترانکا شروع شد (۲۷).

فلج بل (Bell's palsy) یک فلج ایدیوپاتیک عصب صورت با شروع سریع و علت نامشخص است که با حذف سایر علل فلج عصب صورت تشخیص داده می‌شود. جمعیت با سنین ۱۵ تا ۵۰ سال و مردان و زنان را به طور مساوی تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۵). یکی از واکسن‌های اصلی کووید-۱۹ که در ایجاد این عارضه نورلویژیک نقش دارد واکسن آسترانکا می‌باشد (۴۶).

## سرانجام واکسن کووید-۱۹ آسترانکا

دولت بریتانیا در زمستان ۲۰۲۱ استفاده از واکسن آسترانکا را متوقف کرد. علت‌هایی که برای توقف تزریق این واکسن در کشور سازنده اولیه ذکر شد اشاره جدی به عوارض واکسن نداشت و بیشتر به اثربخشی بیشتر واکسن‌های mRNA و نیاز به بروز کردن واکسن‌ها برای دوزهای یادآور براساس واریانت‌های جدید کرونا اشاره می‌کرد. تا بهار ۱۴۰۳ (می ۲۰۲۴) واکسیناسیون با این واکسن ادامه داشت و بیش از سه میلیارد دوز واکسن کووید-۱۹ آسترانکا در جهان تزریق شد. اما مسئولین این شرکت گفتند که تصمیم به توقف تولید این واکسن گرفته‌اند که این می‌توانسته به علت کاهش شدید درخواست خرید واکسن کرونا باشد. این واکسن در ۲۷ مارچ ۲۰۲۴ از سبد واکسیناسیون اروپا خارج شد و نهایتاً در هفت می ۲۰۲۴ از سبد واکسیناسیون جهانی نیز خارج شد (۵۵).

## نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان می‌دهد میزان و نوع عوارض ذکر شده در مطالعات پس از واکسیناسیون عمومی واکسن کووید-۱۹ آسترانکا بیشتر از عوارض مطرح شده و پیش‌بینی شده در کارآزمایی‌های بالینی این واکسن می‌باشد. جدی‌ترین عارضه این واکسن ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک بوده است که در مواردی با مرگ بیماران همراه بوده است. اما در گزارش‌های عوارض واکسن آسترانکا، بیشترین موارد مربوط به عوارض نورلویژیک است که طیفی از عوارض از ترومبوز سینوس ورید مغزی، سکته مغزی هموراژیک، سندرم گیلن باره و میلیت عرضی حاد را شامل می‌شود.

هرچند این واکسن با فاصله نسبتاً کوتاهی در بعضی از کشورها از جمله بریتانیا از سبد واکسیناسیون عمومی کنار گذاشته شد، در بسیاری از کشورها تا سال ۲۰۲۴ مورد استفاده قرار گرفته است. شاید بهتر بود سازمان‌های بهداشتی بین‌المللی در سال ۲۰۲۱ این واکسن و سایر واکسن‌های با پلت‌فرم‌های مشابه را با واکسن‌های با پلت‌فرم‌های دیگر در سطح جهانی جایگزین می‌کردند.

**تضاد منافع:** این مقاله هیچ تضاد منافی ندارد.

**حمایت مالی:** این مقاله هیچ حامی مالی‌ای ندارد.

## انسفالوپاتی بعد از واکسن

انسفالیت/انسفالوپاتی التهاب بافت مغز است که توسط عفونت یا یک پاسخ خودایمنی ایجاد می‌شود (۴۴). انسفالیت پس از واکسیناسیون (postvaccination encephalopathy) به عنوان یک عارضه شدید ناشی از واکسن طبقه‌بندی می‌شود که نیاز به مراقبت‌های پزشکی ویژه داشته و می‌تواند تهدید کننده حیات باشد (۴۷). وقوع انسفالیت/انسفالوپاتی، براساس چندین پایگاه داده عمومی موجود مانند آژانس دارویی اروپا هشت مورد در هر ۱۰ میلیون واکسن تزریق شده واکسن آسترانکا تخمین زده می‌شود (۴۸).

## واکنش‌های افزایش حساسیت نوع I

واکنش‌های آلرژیک نوع I به واکسن‌ها که با واسطه ایمنوگلوبولین‌ها رخ می‌دهد به ندرت توسط آنتی‌ژن‌های واکسن ایجاد می‌شود و معمولاً توسط مواد غیرفعال موجود در واکسن مانند پروتئین تخم مرغ، فرمالدئید، ژلاتین، تیمروسال، یا نئومایسین ایجاد می‌شود. پلی‌سوربات ۸۰ موجود در واکسن‌های ناقل آدنوویروسی (آسترانکا و جانسون-جانسون) عامل کمکی هستند و مسئول واکنش‌های افزایش حساسیتی نسبت به این واکسن‌ها شناخته می‌شوند (۴۹). واکنش افزایش حساسیت شدید نوع I شامل آنافیلاکسی نیز ممکن است به صورت نادر با این واکسن رخ دهد. آژانس تنظیم مقررات داروها و محصولات بهداشتی بریتانیا ۲۶۸ گزارش از واکنش‌های آنافیلاکتیک از حدود ۲۱/۲ میلیون دوز واکسن (۰/۰۱۲ درصد) تزریق شده تا ۱۴ آوریل ۲۰۲۱ را دریافت کرد (۵۰).

## عوارض جانبی پوستی تأخیری

هیچ واکنش پوستی جدی به این واکسن در طول کارآزمایی‌های بالینی گزارش نشده است و بیشتر عوارض پوستی گزارش شده در کارآزمایی‌ها از نظر شدت خفیف یا متوسط و همه خودمحدودشونده بودند (۵۱، ۵۲). با این حال، مواردی نادر از عوارض جانبی پوستی تأخیری ناشی از واکسن آسترانکا که در کارآزمایی‌های بالینی واکسن

- Mehrizi R, Golestani A, Malekpour M-R, Karami H, Nasehi MM, Effatpanah M, et al. Patterns of case fatality and hospitalization duration among nearly 1 million hospitalized COVID-19 patients covered by Iran Health Insurance Organization (IHIO) over two years of pandemic: An analysis of associated factors. *Plos one*. 2024;19(2):e0298604.
- Hernández AF, Calina D, Poulas K, Docea AO, Tsatsakis AM. Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned? *Toxicology reports*. 2021;8:871-9.
- Fragkou PC, Dimopoulou D. Serious complications of COVID-19 vaccines: A mini-review. *Metabolism open*. 2021;12:100145.
- Fortner A, Schumacher D. First COVID-19 vaccines receiving the US FDA and EMA emergency use authorization. *Discoveries*. 2021;9(1).
- Mohraz M, Vahdat K, Ghamari S-H, Abbasi-Kangevari M, Ghasemi E, Ghabdian Y, et al. Efficacy and safety of an inactivated virus-particle vaccine for SARS-CoV-2, BIV1-CovIran: randomised, placebo controlled, double blind, multicentre, phase 3 clinical trial. *bmj*. 2023;382.
- Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgraduate medical journal*. 2022;98(1159):389-94.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
- Postigo R, Brosch S, Slattery J, van Haren A, Dogné J-M, Kurz X, et al. EudraVigilance medicines safety database: publicly accessible data for research and public health protection. *Drug safety*. 2018;41:665-75.
- Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K. Analysis of thrombotic adverse reactions of COVID-19 AstraZeneca vaccine reported to EudraVigilance database. *Vaccines*. 2021;9(4):393.
- Liao C-K, Lin S-K, Hsiu H. Assessing the severity of AstraZeneca COVID-19 vaccine-related side effects through pulse spectrum analysis. *Medicine*. (6)103; 2024e37132.
- Coronavirus (COVID-19) Update: August 6, 2021 [NEWS & EVENTS]. UNITED STATES The U.S. Food and Drug Administration; 2021 [updated 06 August 2021. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-august-6-2021>.
- Business Z. Coronavirus Vaccine Covishield: Side effects, Benefits of Serum Institute-AstraZeneca vaccination. *Zee Business*. 2021.
- Haider T, Ali J, Ali SM, Iftikhar AS, Siddiqui AA, Khan AS, et al. Prevalence of Side Effects of the AstraZeneca COVID-19 Vaccine: A Multicenter Experience From Pakistan. *Cureus*. 2023; 15(10): e46543.
- Ghiasi N, Valizadeh R, Arabsorkhi M, Hoseyni TS, Esfandiari K, Sadighpour T, et al. Efficacy and side effects of Sputnik V, Sinopharm and AstraZeneca vaccines to stop COVID-19; a review and discussion. *Immunopathologia Persa*. 2021;7(2):e31-e.
- Lee KW, Yap SF, Amin-Nordin S, Ngeow YF. Cardiac and Neurological Complications Post COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Vaccines*. 2024;12(6):575.
- Brown R, Blecher T, French E, Toghil P. Thrombotic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination. *British Medical Journal*. 1973; 2(5861): 303.
- Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci*. 2021;428:117607.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2092-101.
- Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *British Medical Journal Publishing Group*; 2021.
- Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, Spatola GF, Uzzo ML, Argo A, et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:729251.
- Long B, Bridwell R, Gottlieb M. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with COVID-19 vaccines. *The American journal of emergency medicine*. 2021;49:58-61.
- Buoninfante A, Andeweg A, Baker AT, Borad M, Crawford N, Dogné J-M, et al. Understanding thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination. *npj Vaccines*. 2022;7(1):141.
- Stone D, Liu Y, Shayakhmetov D, Li Z-Y, Ni S, Lieber A. Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. *Journal of virology*. 2007;81(9):4866-71.
- Othman M, Labelle A, Mazzetti I, Elbatarny HS, Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*. 2007; 109(7): 28.9-32.
- Chan BT, Bobos P, Odutayo A, Pai M. Meta-analysis of risk of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1-S recombinant vaccine. *MedRxiv*. 2021:2021.05.04.21256613.
- Male APDC, Ay PDC. GTH Congress 2024–68th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research–Building Bridges in Coagulation. *Hämostaseologie*. 2024;44:S1-S125.
- Bogdanov G, Bogdanov I, Kazandjieva J, Tsankov N. Cutaneous adverse effects of the available COVID-19 vaccines. *Clinics in dermatology*. 2021;39(3):523-31.
- Hermann R, Pfeil A, Busch M, Kettner C, Kretzschmar D, Hansch A, et al. Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination. *Medizinische Klinik*. 2010;105:663-8.
- Kakovan M, Shirkouhi SG, Zarei M, Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022;31(6):106440.
- Ostovan VR, Foroughi R, Rostami M, Almasi-Dooghaee M, Esmaili M, Bidaki AA, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: a case series and literature review. *Journal of neurology*. 2021:1-12.
- de Mélo Silva Jr ML, Lopes DP. Large hemorrhagic stroke after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: A case report. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021;144(6):717-8.
- Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, Fragkou PC, Papadopoulou M, Moschovos C, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain–Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology*. 2021;28(10):3517-29.

33. Organization WH. Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) COVID-19 subcommittee on reports of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following adenovirus vector COVID-19 vaccines. 2022.
34. Rosenblum HG. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, July 2021. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70.
35. Min YG, Ju W, Ha Y-E, Ban J-J, Lee SA, Sung J-J, et al. Sensory Guillain-Barre syndrome following the ChAdOx1 nCov-19 vaccine: report of two cases and review of literature. *Journal of neuroimmunology*. 2021;359:577691.
36. Ahmad HR, Timmermans VM, Dakakni T. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *The American journal of case reports*. 2022;23:e936574-1.
37. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007;68(16\_suppl\_2):S23-S36.
38. Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus*. 2009;18(13):1198-204.
39. Román GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse myelitis (ATM): clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). *Frontiers in immunology*. 2021;12:653786.
40. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet*. 2021;397(10269):72-4.
41. Ozgen Kenangil G, Ari BC, Guler C, Demir MK. Acute disseminated encephalomyelitis-like presentation after an inactivated coronavirus vaccine. *Acta Neurologica Belgica*. 2021;121(4):1089-91.
42. Pagenkopf C, Südmeyer M. A case of longitudinally extensive transverse myelitis following vaccination against Covid-19. *Journal of Neuroimmunology*. 2021;358:577606.
43. Vogrig A, Janes F, Gigli GL, Curcio F, Del Negro I, D'Agostini S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2021;208:106839.
44. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Annals of neurology*. 2018;83(1):166-77.
45. Zandian A, Osiro S, Hudson R, Ali IM, Matusz P, Tubbs SR, et al. The neurologist's dilemma: a comprehensive clinical review of Bell's palsy, with emphasis on current management trends. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:83.
46. Albakri K, Khaity A, Atwan H, Saleh O, Al-Hajali M, Cadri S, et al. Bell's Palsy and COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 2023;11(2):236.
47. Khajavirad N, Salehi M, Haji ghadery A, Khalili H, Arab Ahmadi M, Dehghan Manshadi SA, et al. Serious events following COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Vaxzevria): A short case series from Iran. *Clinical Case Reports*. 2022;10(2):e05390.
48. Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R, Schäbitz WR, Rogalewski A. Postvaccinal encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. *Annals of neurology*. 2021;90(3):506-11.
49. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, et al. Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: pathophysiology, causality, and therapeutic considerations. *Vaccines*. 2021;9(3):221.
50. Boufidou F, Hatziantoniou S, Theodoridou K, Maltezou HC, Vasileiou K, Anastassopoulou C, et al. Anaphylactic reactions to COVID-19 vaccines: an updated assessment based on pharmacovigilance data. *Vaccines*. 2023;11(3):613.
51. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2020;396(10267):1979-93.
52. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Bellij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
53. Sprute R, Schumacher S, Pauls M, Pauls W, Cornely OA. Delayed cutaneous hypersensitivity reaction to Vaxzevria (ChAdOx1-S) vaccine against SARS-CoV-2. *Drugs in R&D*. 2021;21:371-4.
54. Diogo P, Correia G, Martins JB, Soares R, Palma PJ, Santos JM, et al. Delayed Cutaneous Adverse Reaction of the AstraZeneca COVID-19 Vaccine in a Breastfed Female Infant: A Coincidence or a Rare Effect? *Vaccines*. 2022;10(4):602.
55. AstraZeneca Covid vaccine: safety and side effects. *HEART MATTERS*. 2024.

## Adverse Effects of the AstraZeneca/Oxford Covid-19 Vaccine: A Literature Review

Minoo Mohraz<sup>1</sup>, Hassan Jalili<sup>2</sup>, Maryam Shafaati<sup>3</sup>, Payam Tabarsi<sup>4</sup>, Mohammadreza Salehi<sup>3,1\*</sup>

1. Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
  2. Department of Biological Sciences, Faculty of Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran
  3. Research center for antibiotic stewardship & antimicrobial resistance, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
  4. Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Masih Daneshvari Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- \*Corresponding Author: salehi.mohamad3@gmail.com, mr-salehi@sina.tums.ac.ir

### Abstract

The Covid-19 pandemic had a devastating impact on public health and the social and economic indexes of people around the world. One of the most important approaches to control the Covid-19 pandemic was vaccination. Several vaccines using different technologies and platforms were produced and subjected to numerous preclinical and clinical trials. The University of Oxford and the British-Swedish pharmaceutical company "AstraZeneca" were able to develop and introduce a Covid-19 vaccine based on the chimpanzee adenoviral vector previously known as ChAdOx1nCoV-19 and now called AZD1222. This vaccine is commonly known as AstraZeneca vaccine. The aim of this study is to investigate the side effects reported for this vaccine in the literature. In this review, the literature was searched for articles from January 1, 2020 to July 1, 2024, and all types of articles were studied. Relevant keywords were then searched and articles that focused on vaccine side effects or reported side effects of the AstraZeneca vaccine were included. The results revealed: First, the rate and type of side effects mentioned in the studies after general vaccination were more than the cases reported and predicted in the preliminary clinical trials of the vaccine. Second, common serious side effects reported from the AstraZeneca vaccine were neurological diseases, including cerebral venous sinus thrombosis, hemorrhagic stroke, Guillain-Barre syndrome, and transverse myelitis. Last, the most serious complication of this vaccine has been thrombotic thrombocytopenia, which has resulted in the death of patients in some cases, and its rate is 0.73 out of every 100,000 people receiving the first dose of the vaccine. Although this vaccine was removed from the general vaccination program in some countries, including the United Kingdom, in a relatively short period after launched, it was used in many countries until 2024. Perhaps it was appropriate that the international health organizations replaced this vaccine and other vaccines with similar platforms with the Covid-19 vaccines with other platforms in 2021, considering the complications reported.

**Keywords:** Covid-19, AstraZeneca vaccine, side effects, adenovirus vaccine vector