



COVID-19 aşılarının dermatolojik yan etkileri

Dermatological adverse effects of COVID-19 vaccines

Elçin Akdaş, Nilsel İlter

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Şiddetli akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu tehlikeli ve potansiyel olarak ölümcül seyredabilen koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgınından korunmak için aşı geliştirme çalışmaları eşi benzeri görülmemiş bir sürede tamamlanmıştır. Bu aşılarından bazıları çeşitli otoriteler tarafından onaylanmış ve dünya çapında kullanıma sunulmuştur. Küresel çapta aşı uygulamaları devam ederken, aşılama sonrası bildirilen dermatolojik yan etkilerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Literatürde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, pernio lezyonları, pitriazis rozea, herpes zoster, atopik dermatit ve psoriasis gibi kronik enflamatuvar dermatozların alevlenmeleri gibi birçok kutanöz reaksiyon bildirilmiştir. Çoğu COVID-19 aşısı iki doz ve takviye doz gerektirmekte, aynı zamanda koronavirüsün yeni varyantları göz önüne alındığında aşı uygulamasının bir süre daha devam edeceği tahmin edilmektedir. Bu bağlamda dermatologların günlük pratiğinde aşılarla bağlı dermatolojik yan etkilerle karşılaşma olasılıkları daha fazladır. COVID-19 aşısı sonrası kutanöz reaksiyonlarının tanı ve tedavisi, hastaların bilgilendirilmesi ve gerekli danışmanlığın sağlanması gibi birçok konuda dermatologların önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu bakış açısı, tekrarlanan dozlar için geliştirilecek aşılama stratejileri açısından da geleceğe yönelik faydalı bilgiler sağlayacaktır. Bu makalede, güncel literatürde COVID-19 aşısı sonrası bildirilen kutanöz reaksiyonların çoğu gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, aşılar, kutanöz reaksiyon, deri bulguları, yan etkiler, Sinovac, CoronaVac, Pfizer-BioNTech, Moderna, Astrazeneca, Johnson & Johnson Janssen

Abstract

Studies for vaccine development have been completed in an unprecedented time to prevent further outbreak of the dangerous and potentially fatal coronavirus disease-2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Some of these vaccines have been approved by various authorities and made available worldwide. While vaccine applications continue globally, the number of dermatological side effects reported after vaccination is increasing daily. Many cutaneous reactions have been reported in the literature, such as injection site reactions, pernio lesions, pityriasis rosacea, herpes zoster, and exacerbations of chronic inflammatory dermatoses such as atopic dermatitis and psoriasis. Most COVID-19 vaccines require two doses and a booster dose, and considering the new variants of the coronavirus, vaccination is estimated to continue for a while. In this context, dermatologists are more likely to encounter vaccine-related dermatological side effects in their daily practice. Dermatologists play an essential role in many issues such as diagnosis and treatment of cutaneous reactions after COVID-19 vaccination, informing patients and providing necessary counseling. This perspective will also provide helpful information for the future in terms of vaccination strategies to be developed for repeated doses. In this study, most of the cutaneous reactions reported after COVID-19 vaccination in the current literature are reviewed.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, vaccines, cutaneous reaction, skin findings, adverse effects, Sinovac, CoronaVac, Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson Janssen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Elçin Akdaş MD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 546 975 76 97 **E-posta:** mdelcinakdas@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.01.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.05.2022

ORCID: orcid.org/0000-0002-9715-2742

Cite this article as: Akdaş E, İlter N. Dermatological adverse effects of COVID-19 vaccines. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2022;56:147-53

©Telif Hakkı 2022 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Giriş

Yeni tip koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını dünya çapında milyonlarca kişinin hayatını kaybetmesine neden olmuş ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Salgının ekonomi ve sosyal hayat üzerindeki yıkıcı etkileri küresel ölçekte bir krize neden olmuştur. Bu durum, şiddetli akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsüne karşı acilen aşı geliştirme ihtiyacını ortaya çıkarmıştır¹. COVID-19 pandemisi öncesinde 10-15 yıl süren aşı faz çalışmaları, SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşilar için eşi benzeri görülmemiş bir çaba ve finansal destekle 12-18 ay gibi kısa bir sürede tamamlanmıştır². Geleneksel aşı geliştirme yöntemlerinin yanı sıra mRNA aşiları ve replike olmayan adenovirüs aşiları gibi yenilikçi teknolojiler de SARS-CoV-2'ye uyarlanmıştır. 15 Aralık 2021 itibarıyla, 100'den fazla klinik, 200'e yakın preklinik değerlendirmede aşı adayları bulunmaktadır. Faz 3 çalışmalarının ara analizlerinde genel olarak güvenlik profili yüksek olan bu aşılardan bazılarının çeşitli sağlık otoriteleri tarafından onaylandığı ve yetkin kişiler tarafından uygulandığı bilinmektedir³. Ülkemizde ilk olarak 13 Ocak 2021'de kullanım onayı alan inaktif CoronaVac'tan (Sinovac) sonra şu anda bir mRNA aşısı olan Pfizer/BioNTech aşısı ile birlikte iki aşı kullanılmaktadır⁴.

15 Aralık 2021 tarihi itibarıyla, dünya çapında 8,55 milyar doz aşı uygulanmış olup, her gün 37,34 milyon doz aşı uygulanmaya devam etmektedir⁵. Aynı tarih itibarıyla, Türkiye'de 56,58 milyon kişiye en az 1 doz olmak üzere 122 milyon doz aşı uygulanmıştır⁶. Küresel çapta aşılama kampanyaları hızla devam ederken yeni COVID-19 aşılannın kullanımıyla ilişkili advers olaylara ilişkin gerçek dünya verileri ve kanıtlannın da arttığı bilinmektedir. Aşılann pazara sunulması sonrasında aşı ilişkili deri advers reaksiyonları da bildirilmeye başlanmıştır. Bu deri reaksiyonlarından bir kısmı aşılann faz çalışmalarında da bildirilen yan etkiler (enjeksiyon yeri reaksiyonu, ürtiker, morbilliform erüpsiyon) iken pernio/chilblain, eritema multiforme (EM) ve pitriyazis rozea (PR) benzeri döküntülerden varisella zoster reaktivasyonlarına ve kozmetik dolgu reaksiyonlarına kadar oldukça geniş spektrumda dermatoz, olgu bildiri, olgu serileri ve yan etki kayıt sistemi verileri düzeyinde bildirilmiştir⁷⁻¹⁰. COVID-19'a karşı geliştirilen aşılann çoğu çift doz olarak uygulanmaktadır ve muhtemelen yıllık takviye dozlar gerekecektir¹¹. Ayrıca, önümüzdeki yıllarda da koronavirüs ve benzeri virüslerle yeni pandemilerin ortaya çıkması ihtimali oldukça yüksektir. Bu nedenle dermatologların günlük pratiğinde daha sık hale gelebilecek aşılara karşı ortaya çıkan olası deri reaksiyonlarının farkında olması ve tanınması önemlidir¹². Bu bakış açısı, deri reaksiyonlarının yönetimi ile ilgili gelecekteki aşılama stratejileri konusunda oluşturulacak rehberlere katkı sağlayabilecektir.

Bu makalede günlük uygulamada hastaları daha iyi eğitmek ve uygun danışmanlık sağlayabilmek için, dünya çapında ve ülkemizde kullanılan farklı COVID-19 aşılanna bağlı ortaya çıkan dermatolojik yan etkilerden gözden geçirmeye çalıştık.

COVID-19 aşiları ve etki mekanizmaları

SARS-CoV-2 virüsü tek iplikçikli segmentsiz bir RNA virüsüdür. Virionun en dış kısmındaki zarf üzerindeki yüzey proteinlerinden biri olan S (spike) glikoproteini konakçı hücreye tutunmayı ve hücre içine girişi sağlayan önemli bir yapısal proteindir. S-glikoproteini hücresel giriş reseptörü insan hücrelerinin yüzeyinde anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörlerini kullanarak viral RNA'yı serbest bırakmaktadır. Endozomda

viral RNA'yı genellikle toll-like reseptörler (TLR) (TLR 3, TLR 7, TLR 8 ve TLR 9) algılamaktadır ve Th1 yanıtı ortaya çıkarmaktadır. COVID-19 aşılannın immünojenleri de SARS-CoV-2 virüsüne benzer şekilde TLR'leri uyararak Th1 yanıtını oluşturur ve serumdaki interlökin-2 (IL-2), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) seviyeleri artarak istenen bağışıklık düzeyi sağlar. COVID-19 aşılannın büyük çoğunluğu enfekte etmede önemli rolü olan S (spike) glikoproteinini hedef alır^{11,13-15}. RNA temelli aşilar, viral vektör aşiları ve inaktive edilmiş aşilar olmak üzere dünya çapında kullanımda olan üç ana COVID-19 aşısı türü bulunmaktadır¹⁶.

Genetik temelli mRNA aşılanna (Pfizer/BioNTech BNT162b2 ve Moderna mRNA-1273) S-proteinini kodlayan genetik materyal lipid nanopartiküller içerisinde hücre içine girerek hücrenin S-protein sentezlemesi sağlanır. Hücreden dışarı salgılanan S-proteinler antijenik uyarı ile hem humoral (B-hücre, antikor yanıtı) hem de hücre (sitotoksik T-hücre yanıtı) immüniteyi uyararak bağışıklık yanıtı oluşturur^{14,17,18}.

Viral vektör temelli aşilar (AstraZeneca/Oxford AZD1222 ve Johnson & Johnson/Janssen Ad26.CoV2.S) S-proteinini kodlayan DNA dizilimini hücre içine taşımak için replike olma özelliği ortadan kaldırılmış maymun adenovirüslerini vektör olarak kullanır. Virüs hücre içerisine alınır ve taşıdığı genetik materyali sitoplazmaya bırakarak S-proteininin üretilmesini sağlar, sonuç olarak immünite uyarılır ve bağışıklık yanıtının oluşması sağlanır. Virüs replike olma özelliğini kaybettiğinden insanda hastalık oluşturmamaktadır^{14,16}.

İnaktif aşilar (Sinovac/CoronaVac ve Sinopharm/BIBP-CorV) laboratuvar ortamında canlı SARS-CoV-2 virüsünün hücre kültüründe üretilip kimyasal yöntemlerle inaktive edilmesiyle üretilir. Genetik temelli aşılardan farklı olarak, virüsün tüm bileşenlerini içeren inaktif aşilar ile oluşan bağışıklık yanıtı, yalnızca S-proteinini değil virüsün diğer bileşenlerini de hedef alabilmektedir¹⁴.

Genel olarak, inaktif aşilar nispeten daha güvenli kabul edilmekle birlikte üretimleri daha zahmetlidir ve daha uzun sürer. Ayrıca replike olma özellikleri olmadığından doz tekrarı gerekmektedir. Buna karşılık, genetik temelli aşilar (mRNA ve vektör aracılı) çok daha güçlü bağışıklık yanıtı ortaya çıkarır. Aynı zamanda genetik temelli aşılann ucuz olmaları ve hızlı üretilmeleri de diğer avantajlarındanır¹⁶.

COVID-19 aşılanna bağlı ortaya çıkan deri reaksiyonlarının patofizyolojisi

Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede COVID-19 aşılanna bağlı ortaya çıkan deri reaksiyonlarının muhtemel patofizyolojik mekanizmaları üzerinde ayrıntılı bir şekilde durulmuştur. Aşılann immünojen etkileri sonucu spesifik T-hücre alt kümelerinin baskınlığına göre artış gösteren kemokin ve sitokin düzeylerindeki farklılık, oldukça çeşitli deri reaksiyonlarının ortaya çıkması ile sonuçlanabilmektedir. Bu reaksiyonlar aşılann immünojen yapısının doğrudan bir etkisi olarak Th1 aracılı tip 1 interferon artışı ile ilişkili olabileceği gibi, aşı bileşenlerine karşı Th2 aracılı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da görülebilmektedir. Daha az sıklıkta olmakla birlikte duyarlı bireylerde dokudaki hafıza T-hücrelerinin uyarılması (Th17/22 aracılı) ve aşı kaynaklı ekstraselüler matriks hasarı (düzenleyici Treg hücrelerinin dengesizliği) sonucunda farklı dermatozlar da ortaya çıkabilmektedir¹⁵.

Farklı türlerdeki COVID-19 aşılannın farklı TLR'leri aktive etmesi nedeniyle immünolojik farklılıklar olması muhtemeldir. Bununla birlikte,

etki mekanizmalarında farklılık olsa da Th1 yanıtının uyarılması ve serumdaki IL-2, TNF- α ve IFN- γ seviyelerinin artması ile istenen bağışıklık yanıtının oluşması ortak sonuçtur^{15,19}. COVID-19'a karşı geliştirilen aşların, primer enfeksiyon ile benzer immünojenik mekanizmaları aktive etmesi sonucu ortak deri bulgularının (ürtiker, pernio, PR gibi) görülebileceği düşünülmektedir¹². Ayrıca, mRNA ve vektör aracılı aşların içeriğinde bulunan lipid nanopartiküller, polietilen glikol (PEG), polisorbattlar ve thimerosal (etil civa) gibi çok sayıda aşı bileşenine karşı da Th2 aracılı deri reaksiyonlarının ortaya çıkması olasıdır¹⁵. Özellikle mRNA aşlarına karşı ortaya çıkan anafilaksi reaksiyonlarından PEG bileşeni sorumlu tutulurken, viral vektör aşlarında polisorbattlar sorumlu ajan olarak belirtilmiştir¹⁴. İnaktif aşlar sonrası gelişen anafilaktik reaksiyonlardan ise bağışıklık yanıtını güçlendirmek için sıklıkla adjuvan olarak kullanılan alüminyum hidroksit bileşeninin sorumlu olabileceği düşünülmektedir²⁰.

COVID-19 aşları ilişkili deri bulguları

COVID-19 aşlarının klinik çalışmalarında ortaya çıkan en yaygın deri bulgusunun lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olduğu bildirilmekle birlikte klinik çalışmalar dışında literatürde bildirilen en yaygın deri yan etkisinin gecikmiş büyük lokal reaksiyonlar olduğu belirtilmiştir²¹. Oldukça sık görülen bu yan etkilerin bir kısmı daha önce farklı türde aşlar ile de ilişkilendirilmiştir. Toplamda 415 deri reaksiyonunun dermatologlar tarafından değerlendirildiği, İspanya'da ulusal ölçekte yapılan bir çalışmada, aşı sonrası deri reaksiyonlarının ortaya çıkma süresinin ortalama 5.1 \pm 4.4 [standart sapma (SS)] gün olduğu ve

bulguların ortalama 12.2 \pm 3.1 (SS) gün devam ettiği görülmüştür⁸. Genel olarak, deride ortaya çıkan reaksiyonların çoğu hafif-orta şiddette olup kendi kendini sınırlamakta veya minimal semptomatik tedavi ile gerileyebilmektedir. Hastane yatışı gerektiren deri reaksiyonları ise oldukça nadir izlenmektedir^{16,22}. Tablo 1'de aşı sonrası ortaya çıkan deri reaksiyonları özetlenmiştir.

Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve kozmetik dolgu reaksiyonları

Literatürde, COVID-19 aşları sonrası ortaya çıkan en sık deri reaksiyonunun lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları olduğu, enjeksiyonu takiben dakikalar veya günler içerisinde sıklıkla eritem, ödem ve ağrı şeklinde ortaya çıktığı bildirilmiştir^{7,8,21}. Geniş hasta sayılarını içeren iki çalışmada, Català ve ark.⁸ aşı sonrası ortaya çıkan deri reaksiyonlarının %32,1'inin (130) enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, McMahon ve ark.⁷ ortaya çıkan reaksiyonların %52,4'ünün (232) ani ve %49,2'sinin (218) geç lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu olduğunu gözlemlemişlerdir. Klinik çalışmalar dışındaki gerçek dünya deneyimlerinde, "COVID kolu" olarak da adlandırılan gecikmiş büyük lokal aşırı duyarlılık reaksiyonlarının özellikle mRNA temelli Moderna aşısı sonrası ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bulgular genellikle aşılamayı takiben yaklaşık 1 hafta sonra ortaya çıkar ve 4-6 günde kendiliğinden geriler^{7,22,23}. Adenovirüs vektör aşları ile de bildirilen olgular olmakla birlikte^{24,25}, bu reaksiyonların neredeyse tamamı mRNA aşısı olan kadın hastalarda ortaya çıkmıştır^{7,8,23}. Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarının takviye dozlarda tekrarlayabildiği ancak daha kısa sürede gerilediği bildirilmiştir⁷.

Tablo 1. COVID-19 aşları sonrası ortaya çıkan deri reaksiyonları

Reaksiyonlar	Klinik	Başlangıç süresi	Aşılar
Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	Enjeksiyon bölgesinde eritem, ödem ve ağrı	≤ 7 gün	Tüm aşılar
Gecikmiş lokal reaksiyonlar (COVID kolu)	Enjeksiyon bölgesinde eritem, kaşıntı, endürasyon ve hassasiyet	> 7 gün	Genellikle mRNA aşıları
Dolgu reaksiyonları	Daha önce dolgu yapılan alanda eritem, ödem ve hassasiyet	Ortalama 1 gün	mRNA aşıları
Ürtiker ve/veya anjiyoödem	Deride ve/veya mukozalarda kaşıntı ve yanmanın eşlik edebildiği ödemli plaklar	> 24 saat	Tüm aşılar
Makülopapüler erüpsiyonlar	Gövdede ve ekstremitelerde eritemli maküller ve papüller	Ortalama 3 gün	mRNA aşıları
Vasküler lezyonlar	Abdomen alt kısmında, bacaklarda ve kollarda palpable purpuralar	Ortalama 5 gün	Tüm aşılar
HSV/VZV reaktivasyonu	İlgili dermatomda kaşıntı ve ağrının eşlik ettiği eritemli zeminde gruplanmış veziküller ve papüller	Ortalama 7 gün	Tüm aşılar
Pitriyazis rozea	Gövdede ve ekstremitelerin proksimalinde eritemli skuamlı plaklar	Ortalama 5 gün	Tüm aşılar
Eritema multiforme	Akral bölgelerde hedef benzeri lezyonlar, mukoza tutulumu görülebilir	Ortalama 6 gün	Genellikle mRNA aşıları
Pernio/chilblain	El ve ayakların dorsalinde ağrılı, eritemli-viyolese papüller, nodüller veya plaklar	Ortalama 3 gün	mRNA aşıları
Otoimmün büllöz reaksiyonlar	Kaşıntılı, eritemli plaklar ve gergin büller	Ortalama 7 gün	Genellikle mRNA aşıları
Nötrofilik ve püstüler reaksiyonlar	Eritemli ödemli zeminde yaygın steril, non-foliküler püstüller, deri bulgularına ateş lenfadenopati gibi sistemik bulgular ve laboratuvar değişiklikleri eşlik edebilir	Ortalama 3 gün	mRNA ve viral vektör aşıları
Kronik enflamatuvar dermatozların alevlenmesi (atopik dermatit, psoriasis, kronik ürtiker, liken planus)	Primer hastalığın kliniği ile uyumlu bulgular		Tüm aşılar

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, HSV: Herpes simpleks virüs, VZV: Varisella zoster virüs

İlginç bir şekilde, estetik amaçlı kullanılan dermal hyalüronik asit dolgu maddesine karşı gecikmiş enflamatuvar reaksiyonlar, hem COVID-19 enfeksiyonu hem de mRNA aşılannı takiben bildirilmiştir^{7,17,26}. Klinik olarak dolgu enjeksiyon bölgesinde hafif eritem, ödem ve hassasiyet bulguları ile karşımıza çıkabilmektedir. Dolgu reaksiyonlarının tedavisinde genellikle hyalüronidaz enjeksiyonları ve sistemik glukokortikosteroid tercih edilmektedir. Bununla birlikte, dolgu reaksiyonlarının spike proteinin dermal ACE2 reseptörleri ile bağlanması sonucunda ortaya çıktığı düşünüldüğünde, proenflamatuvar anjiyotensin 2'yi azaltmak için tedavide düşük doz ACE inhibitörlerinin tercih edilmesi oldukça etkili bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir²⁷.

Ürtikeryal reaksiyonlar

Hem akut ürtiker hem de önceden var olan kronik ürtiker alevlenmeleri, tüm COVID-19 aşı tipleriyle sıklıkla ortaya çıkıyor gibi görünmektedir⁸⁻¹⁰. Akut ürtiker olarak başlayan bazı hastalarda semptomların 6 haftayı geçtiği ve kronikleştiği gözlemlenmiştir⁹. Kendi kliniğimizdeki tecrübelerimizde de CoronaVac aşılması sonrası ürtiker lezyonları ortaya çıkaran 4 hastadan 3'ü kronikleşmişti. Bunlardan yüksek doz antihistaminik tedavisine cevap vermeyen 2 olgudan birinin semptomları kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisiyle, diğerinin semptomları ise omalizumab tedavisi ile kontrol altına alınabilmiştir⁹.

Deriye sınırlı akut ürtiker, tipik olarak birden fazla organı etkileyen ve yaşamı tehdit edebilen anafilaksin bir bileşeni olabileceğinden dikkatli bir değerlendirme gerekmektedir. Reaksiyonun zamanlaması bu ayrımı yapmak açısından önemlidir. Çift doz gereken aşılarla birinci doz sonrası ilk 4 saatte ortaya çıkan kaşıntı, ürtiker ve anjiyoödem ani aşırı duyarlılık reaksiyonunun habercisi olabileceğinden, bu hastalarda ikinci doz önerilmemektedir⁷. Bununla birlikte, bu bulgular aşılamaı takiben 4 saatten daha uzun bir sürede ortaya çıktığında ise NSAİ kullanımının tetiklediği immün yanıtı benzer bir immünolojik reaksiyon olarak değerlendirilebileceği ve ikinci doz için engel oluşturmayacağı belirtilmiştir⁷. McMahon ve ark.⁷ ürtiker olgularının %92'sinin, Català ve ark.⁸ ise olguların %93'ünün aşından 24 saat sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Genel olarak, semptomlar 1 hafta içinde kendi kendini sınırlamakta ve tedavi gerektirmemektedir^{7,8}.

Makülopapüler ya da morbiliform erüpsiyonlar

Viral enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar ile sıklıkla ortaya çıkabilen ve kızamığı andıran bu reaksiyonlar hem COVID-19 enfeksiyonu sırasında hem de COVID-19 aşılannı sonrasında bildirilmiştir^{8,28,29}. Aşıya karşı alerjik bir reaksiyondan daha çok SARS-CoV-2'ye karşı ortaya çıkan immün yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle aşıı takiben birkaç gün içinde gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkan bu döküntülerin 1 hafta içinde kendiliğinden gerilediği izlenmiştir^{8,30}. Ancak nadir de olsa eritroderma, büllöz pemfigoid, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), vaskülit ve ürtikere ilerleyen çok şiddetli reaksiyonların geliştiği olgular da bildirilmiştir^{12,15}.

Vasküler lezyonlar

Peteşiyal, purpurik ve ekimotik lezyonlar özellikle adenovirüs vektör aracılı COVID-19 aşılannı sonrası ortaya çıkabilmekle birlikte^{10,31,32}, mRNA temelli aşılar³³, ve inaktif aşılar³⁴ sonrası da bildirilmiştir. Bu tür lezyonlar

genellikle trombositopenin eşlik etmediği sınırlı bir alanda ortaya çıkabilirken³⁴, yaygın dağılım gösterdiğinde immün trombositopenik purpuranın bir işareti olabileceği belirtilmiştir³⁵. Ayrıca, bu bulgular oldukça nadir bir yan etki olan immünojenik vasküler hiperkoagülasyon ile ilişkili hayatı tehdit eden trombotik komplikasyonların (nefes darlığı, göğüs ağrısı, alt ekstremitte ödemi, kalıcı şiddetli karın ağrısı, azalmayan şiddetli baş ağrısı, şiddetli sırt ağrısı, yeni fokal nörolojik semptomlar ve inme) habercisi de olabileceğinden, bu tür döküntüler gelişen hastalarda trombotik komplikasyonları sorgulamak oldukça önemlidir^{36,37}.

Kalçada, abdomen alt kısmında, bacaklarda ve kollarda palpable purpura ile karakterize kutanöz küçük damar vaskülit olguları genel olarak her üç aşı tipiyle orta çıkıyor gibi görünmektedir^{7,8,38-40}. Literatürde, birçok aşı sonrası ortaya çıkabilen bu lezyonlar en yaygın olarak influenza aşısı ile ilişkilendirilmiştir¹².

Herpes simpleks virüs/varisella zoster virüs reaktivasyonu ve pitriazis rozea

COVID-19 aşılannı sonrası viral durumların reaktivasyonu ile sıklıkla karşılaşılabilir⁴¹⁻⁴⁴. mRNA temelli ve adenovirüs vektör aracılı COVID-19 aşılannı bağılı ortaya çıkan deri reaksiyonlarının tanımlandığı bir çalışmada, 405 deri reaksiyonunun %13,8'inin herpes simpleks virüs (HSV) ya da varisella zoster virüs (VZV) reaktivasyonu olduğu ve en geç (ortalama 6,9 gün) ortaya çıkanın VZV reaksiyonu olduğu ve sayıca da HSV'den fazla olduğu gözlemlenmiştir⁸. Bu durumun daha hafif seyreden ve kendiliğinden gerileyen HSV reaksiyonları ile kıyaslandığında VZV reaktivasyonu gelişen hastaların şiddetli ağrı ve döküntü nedeni ile daha fazla tedavi arayışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁸. PR henüz etiyojisi net olarak bilinmeyen ancak insan herpes virüsü-6/7 reaktivasyonu ilişkili olduğu düşünülen bir hastalıktır⁴⁵. Bazı ilaçların (örneğin; ACE inhibitörü, barbitüratlar, terbinafin, adalimumab) ve nadiren aşıların (örneğin; difteri, hepatit B ve BCG aşıları) PR ve PR benzeri erüpsiyonu tetikleyebildiği bilinmektedir^{46,47}. Benzer şekilde hem COVID-19 enfeksiyonu sırasında^{48,49}, hem de COVID-19 aşılannı sonrasında PR ve PR benzeri erüpsiyon olguları bildirilmiştir^{7,8,50-54}. Català ve ark.⁸ aşı sonrası en uzun süren deri reaksiyonunun (ortalama 25,2 gün) PR benzeri erüpsiyon olduğunu bildirmiştir. Kendi kliniğimizde takip ettiğimiz CoronaVac aşısının ilk dozunu takiben PR lezyonları gelişen bir olguda, ikinci doz sonrası hastanın döküntüleri aktifleşmişti ancak daha kısa sürede solmaya başlamış ve toplamda 8 haftalık bir sürede lezyonların tamamı kaybolmuştu⁵⁰. Herpetik reaktivasyonların ortaya çıkma mekanizması ile ilişkili olarak, COVID-19 enfeksiyonu ya da aşıların oluşturduğu güçlü bağışıklık yanıtının immün dengeyi değiştirmesi sonucu latent olan bu virüslerin hücre aracılı kontrolünü zorlaştırabilmesinden kaynaklanabileceği teorisi üzerinde durulmaktadır⁸.

Eritema multiforme

Özellikle mRNA temelli aşıların ilk doz uygulaması ile ilişkilendirilen EM lezyonlarının, inaktif COVID-19 aşılannı sonrası da ortaya çıkabildiği gözlemlenmiştir^{7,8,55}. Ayrıca, mRNA aşısı sonrası kutanöz lupus eritematozusun nadir bir alt tipi olan EM benzeri annüler lezyonlara benekli antinükleer antikor, anti-SS-B/La ve RF pozitifliğinin eşlik ettiği nadir bir antite olan Rowell sendromunun geliştiği olgular bildirilmiştir^{56,57}.

Mukozal tutulumun da eşlik ettiği yaygın döküntülerin olduğu majör tip EM olguları da bildirilmiştir^{9,58}. Genelde kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte başlangıçta Steven-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz spektrumundan ayırt etmek zor olabilmektedir. Bu açıdan, hedef benzeri lezyonlar geliştiren ve mukozal tutulum olan hastaların yakın takibe alınması ve izlenmesi önemlidir⁵⁹.

Pernio/Chilblain benzeri lezyonlar

Pernio benzeri lezyonların özellikle COVID-19 enfeksiyonunu hafif geçiren hastalarda oldukça sık ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu tür deri bulgularının genç ve sağlıklı bireylerde görülmesi, güçlü bir tip 1 interferon yanıtının ortaya çıkması ile ilişkilendirilirken^{60,62}, pernio benzeri lezyonların mRNA temelli COVID-19 aşları sonrası da ortaya çıkabildiği görülmüştür^{7,19,63}. COVID-19 enfeksiyonu sırasında ve aşılama sonrası görülen bu tür lezyonların direkt viral etkiden daha çok güçlü bir bağışıklık yanıtının göstergesi olabileceği düşünülmektedir¹⁵.

Otoimmün büllöz reaksiyonlar

COVID-19 aşılaması sonrası kaşıntılı, eritemli plaklar ve gergin büller şeklinde ortaya çıkan subepidermal büllerle karakterize büllöz pemfigoid olguları bildirilmiştir. Büllöz reaksiyonlar özellikle mRNA temelli aşlar ile ilişkilendirilse de⁶⁴, inaktif aşlar⁶⁵, ve viral vektör aşları⁶⁶, sonrası bildirilen olgular da bulunmaktadır. Lezyonların ortaya çıkış süresi ortalama 7 gün olarak bildirilmiştir⁶⁴. Ayrıca daha nadir olmakla birlikte COVID-19 aşılaması sonrası lineer immünoglobulin A dermatozu⁶⁷ ve pemfigus vulgaris⁶⁸ olguları da bildirilmiştir.

Nötrofilik ve püstüler reaksiyonlar

Nötrofilik ilaç reaksiyonları nadir gelişen ancak morbidite ve mortalite yüksek olan şiddetli advers deri reaksiyonları olup genellikle ilaçlara bağlı ortaya çıkar. Nadiren aşı sonrası gelişen olgular da bildirilmiştir. COVID-19'a karşı geliştirilen mRNA aşısı sonrası akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu) olgusu⁶⁹, adenovirüs vektör aşısı ile bir AGEP olgusu⁷⁰, ve bir AGEP-DRESS overlap olgusu⁷¹ dikkat çekmektedir.

Kronik enflamatuvar dermatozların alevlenmeleri

COVID-19 aşılaması sonrası atopik dermatit⁷², kronik ürtiker⁷³, psoriasis^{8,74}, liken planus^{8,75}, ve subakut lupus eritematozus⁷⁶ gibi önceden var olan kronik enflamatuvar dermatozların alevlenmeleri de bildirilen deri reaksiyonları arasında yer almaktadır. Atopik dermatit ve psoriasis alevlenmelerinin, bu hastaların derisindeki bağışıklık sistemindeki dengenin bozulması sonucu herhangi bir etkenle tetiklenme sonrasında enflamatuvar döngülere yatkın hale gelmeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, aşların Th1 bağışıklık yanıtını uyarması sonucu liken planus ve lupus eritematozusun patogenezinde rol oynadığı bilinen tip 1 interferon düzeylerinin artması ile ilişki olabileceği hipotezi üzerinde durulmaktadır^{15,75}.

Alerjik deri hastalıkları ve COVID-19 aşları

European Task Force on Atopic Dermatitis grubu, atopik dermatit de dahil olmak üzere, alerjik deri hastalığı olan bireylerde COVID-19 aşısına

bağlı anafilaksi riskinde bir artışın olmadığını belirtmektedir. Bu hastalarda aşının geciktirilmemesi, alerjik reaksiyonlarında alevlenme olması durumunda gerekli tedavinin verilmesi ve bu bireylerin genel aşılama programına uygun olarak aşılanması önerilmektedir. Omalizumab ve dupilumab gibi biyolojik ajan kullanan hastalarda, tedavilerine ara verilmemesi ve COVID-19 aşısının biyolojik ajan uygulamasının 1 hafta sonrasında veya 1 hafta öncesinde planlanması önerilmektedir⁷⁷. Bunların dışında, ilaç veya aşı sonrası anafilaksi, idiyopatik anafilaksi ve sistemik mastositoz durumlarında dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir. İstisna olarak, COVID-19 aşısı bileşenlerinden herhangi birine alerjisi olan hastalarda COVID-19 aşılaması önerilmemektedir^{77,78}.

Cevaplanmayı bekleyen sorular

Aşı sonrası yan etkilerin bildirimlerindeki eşitsizlikler

Mevcut literatürde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi/Food and Drug Administration ve Avrupa İlaç Ajansı/The European Medicines Agency tarafından onaylanmış ve dünyada kullanımı daha yaygın olan mRNA temelli ve vektör aracılı aşların etki ve yan etkileri ile ilgili veriler nispeten daha fazla iken, ülkemizde acil kullanımı ilk onaylanan ve hala kullanımda olan Sinovac aşısı için olduğu gibi, Çin ve Rusya tarafından geliştirilen aşlarla ilgili daha az veri bulunduğu düşünülmektedir^{10,15,29}. Bu durumun birçok ülkede özellikle mRNA temelli ve vektör aracılı aşların onaylı olması ve kullanılması ve sonuç olarak bu bölgelerden bildirimlerin daha fazla olması ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte, inaktif aşılara göre daha etkili olan bu yeni teknoloji aşlar ile daha etkili bir immün yanıtın elde edilmesinin derideki yanıtı ile de ilişki olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun deri bulguları ile ilgili de benzer bir durum söz konusudur. Deri bulgularının prevalansının Asyalılarda, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayanlara kıyasla daha az olması, ırksal farklılıklarla ilişki olabileceği gibi bu durumun Asya ülkelerindeki yetersiz bildirimle ilişkili olma ihtimalinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir⁷⁹.

İnsidans

COVID-19 aşılarna bağlı gelişen deri reaksiyonları kayıt temelli ve bildirilen olgular düzeyinde olması nedeniyle aşı ilişkili deri reaksiyonlarının insidansı hakkında kesin bir veri bulunmamaktadır. Aşılama zamanı ve semptomların başlangıcının tamamen tesadüf olabileceği ve bildirilen olguların eksik ya da fazla bildirilme durumunun söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca dermatologlar dışındaki hekimlerin bildirdiği deri bulgularının doğru karakterize edilememesi ihtimalleri nedeniyle COVID-19 aşısı ilişkili farklı deri reaksiyonlarının prevalansı ile ilgili bir yanlışlık olma olasılığı da söz konusudur^{15,29}.

Kadın cinsiyeti baskınlığı

COVID-19 aşları sonrası ortaya çıkan deri reaksiyonlarında cinsiyet açısından bir kadın yatkınlığı göze çarpmaktadır^{7,8}. Daha önce, inaktif CoronaVac aşısı sonrası sağlık çalışanlarında ortaya çıkan deri reaksiyonlarını bildirdiğimiz olgu serisinde de hastaların tamamı kadınlardan oluşmaktaydı⁹. Bu durumun bildirimlerde yanlılık ve çoğu ülkede ilk aşılanan bireylerin ağırlıklı olarak kadın sağlık çalışanları olması gerçeği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{7,8,21}. Bununla birlikte, kadınların enfeksiyonlara daha az yatkın olması ve aşya karşı daha iyi bir bağışıklık yanıtı geliştirmesi ile ilişkili olabileceğinin muhtemel olduğu belirtilmektedir^{15,21}.

Sonuç

COVID-19 aşılı sonrası ortaya çıkan deri reaksiyonları oldukça çeşitli olup, çoğu hafif ve orta şiddette seyrederek kendi kendini sınırlar ve çok az bir kısmı tedavi gerektirir veya hiç gerektirmez¹⁶. Genel olarak, aşılama sonrası ciddi deri reaksiyonlarının nadir olduğunu²², ve şu anda kullanımda olan aşılannın tatmin edici bir güvenlik profiline sahip olduğunu belirtmek önemlidir². Aşılannan bireylerin büyük bir kısmında ortaya çıkabilen lokal reaksiyonlar hastalar ve hekimler tarafından tahmin edilmelidir. Bununla birlikte, dünya çapındaki toplu aşılama yükü düşünüldüğünde, özellikle normalde daha az görülen inflamatuvar deri hastalıkları ile aşılama döneminde daha sık karşılaşma durumları olası ilişkiye işaret edebileceğinden dermatologların günlük pratiğinde prevalansı artan reaktif dermatozların farkında olması önemlidir^{12,22}.

Aynı koşullar altında diğer aşılarda da olabilecek nadir yan etkilerin aşılama yükü düşünüldüğünde normalden daha sık görülmesi öngörülmektedir¹⁵. Bu nedenle günlük uygulamada daha sık karşılaşılabilecek olan COVID-19 aşılı ile ilişkili olası deri reaksiyonlarının ayırıcı tanıda akılda tutulması oldukça önemlidir¹². SARS-CoV-2'nin potansiyel mutasyonlarına ilişkin üçüncü/dördüncü, hatta yıllık takviye dozların gerekebileceği göz önünde bulundurulduğunda^{2,15}, aşılara karşı ortaya çıkan deri reaksiyonları ile ilgili endişeler bireyin takviye dozları alması konusunda isteksizlikle sonuçlanabilir. COVID-19'a karşı bağışıklamanın faydalarının risklerinden çok daha ağır bastığı ve toplu aşılamanın sürü bağışıklığını sağlayarak pandemiyi sona erdirmeye anahtar rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, özellikle dermatologlar olmak üzere hekimlere hastaları bilgilendirme ve gerekli danışmanlığı sağlama konusunda önemli bir rol düşmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.A., N.İ., Konsept: E.A., N.İ., Dizayn: E.A., N.İ., Veri Toplama veya İşleme: E.A., N.İ., Analiz ve Yorumlama: E.A., N.İ., Literatür Arama: E.A., N.İ., Yazan: E.A., N.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, Pate M, Zhao F, McDade KK: Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *Lancet* 2020;395:1405-6.
2. Chakraborty S, Mallajosyula V, Tato CM, Tan GS, Wang TT: SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;172:314-38.
3. WHO. COVID-19 vaccine tracker and landscape. (2021). Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
4. Mallapaty S: China COVID vaccine reports mixed results—what does that mean for the pandemic? *Nature* 2021;15. doi: 10.1038/d41586-021-00094-z.
5. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations; 2022.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. (2021). Available from: covid19asi.saglik.gov.tr

7. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, et al.: Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:46-55.
8. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al.: Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol* 2022;186:142-52.
9. Akdaş E, Ögüt B, Erdem Ö, Öztaş MO, İlter N: Cutaneous reactions following CoronaVac COVID-19 vaccination: a case series of six healthcare workers from a single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e861-4.
10. Rerknimitr P, Puaratanaarunkon T, Wongtada C, et al.: Cutaneous adverse reactions from 35,229 doses of Sinovac and AstraZeneca COVID-19 vaccination: a prospective cohort study in healthcare workers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:e158-61.
11. Aw J, Seng JJB, Seah SSY, Low LL: COVID-19 Vaccine Hesitancy-A Scoping Review of Literature in High-Income Countries. *Vaccines* 2021;9:900.
12. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G: Cutaneous adverse reactions associated with SARS-CoV-2 vaccines. *J Clin Med* 2021;10:5344.
13. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al.: The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:11.
14. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, et al.: Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: pathophysiology, causality, and therapeutic considerations. *Vaccines* 2021;9:221.
15. Niebel D, Novak N, Wilhelmi J, et al.: Cutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Insights from an Immuno-Dermatological Perspective. *Vaccines* 2021; 9: 944.
16. Bogdanov G, Bogdanov I, Kazandjieva J, Tsankov N: Cutaneous adverse effects of the available COVID-19 vaccines. *Clin Dermatol* 2021;39:523-31.
17. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al.: Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
19. Lopez S, Vakharia P, Vandergriff T, Freeman E, Vasquez R: Pernio after COVID-19 vaccination. *Br J Dermatol* 2021;185:445-7.
20. Laisuan W, Wongsu C, Chiewchalemsri C, et al.: CoronaVac COVID-19 Vaccine-Induced Anaphylaxis: Clinical Characteristics and Revaccination Outcomes. *J Asthma Allergy* 2021;14:1209-15.
21. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE: COVID-19 Vaccines and the Skin: The landscape of cutaneous vaccine reactions worldwide. *Dermatol Clin* 2021;39:653-73.
22. Alpalhão M, Maia-Silva J, Filipe P: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccines and Cutaneous Adverse Reactions: A Review. *Dermatitis* 2021;32:133-9.
23. Ramos CL, Kelso JM: "COVID Arm": Very delayed large injection site reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2480-1.
24. Kim JE, Lee H, Paik SS, Moon JY, Yoon HJ, Kim SH: Delayed cutaneous reaction to ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: Is it an 'AstraZeneca arm'? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e711-4.
25. Grobusch MP, Schnyder J, Garcia-Garrido HM, et al.: Correspondence Delayed large local reaction to the adenovirus-vectored (ChAdOx1) vaccine. *Travel Med Infect Dis* 2021;43:102093.
26. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M: COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res* 2022;314:1-15.
27. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al.: Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021;384:1273-7.
28. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al.: The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1118-29.
29. Gambichler T, Boms S, Susok L, et al.: Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:172-80.
30. Jedlowski PM, Jedlowski MF: Morbilliform rash after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. *Dermatol Online J* 2021;27:13030.
31. Paulsen FO, Schaefer C, Langer F, et al.: Immune thrombocytopenic purpura after vaccination with COVID-19 vaccine (ChAdOx1 nCoV-19). *Blood* 2021;138:996-9.

32. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al.: Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 2021;373:n1114.
33. Malayala SV, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P: Purpuric Rash and Thrombocytopenia After the mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 Vaccine. *Cureus* 2021;13:e14099.
34. Cebeci F, Kartal İ: Petechial skin rash associated with CoronaVac vaccination: first cutaneous side effect report before phase 3 results. *Eur J Hosp Pharm* 2021.
35. Candelli M, Rossi E, Valletta F, De Stefano V, Franceschi F: Immune thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine. *Br J Haematol* 2021;194:547-9.
36. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
37. Hunter PR: Thrombosis after covid-19 vaccination. *BMJ* 2021;373:n958.
38. Berry CT, Eilivivi M, Gallagher S, et al.: Cutaneous small vessel vasculitis following single-dose Janssen Ad26.COV2.S vaccination. *JAAD Case Rep* 2021;15:11-4.
39. Cavalli G, Colafrancesco S, De Luca G, et al.: Cutaneous vasculitis following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e743-4.
40. Bencharattanaphakhi R, Rerknimitr P: Sinovac COVID-19 vaccine-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *JAAD Case Rep* 2021;18:1-3.
41. Tessa I, Kluger N: Ipsilateral herpes zoster after the first dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e620-2.
42. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Cabrera LM, et al.: Varicella-Zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: report of 5 cases. *JAAD Case Rep* 2021;12:58-9.
43. Özdemir A, Kayhan S, Çakmak SK: Herpes zoster after inactivated SARS-CoV-2 vaccine in two healthy young adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e846-7.
44. Fathy RA, McMahan DE, Lee C, et al.: Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:e6-9.
45. Drago F, Broccolo F, Rebora A: Pityriasis rosea: an update with a critical appraisal of its possible herpesviral etiology. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:303-18.
46. Drago F, Ciccarese G, Rebora A, Broccolo F, Parodi A: Pityriasis rosea: a comprehensive classification. *Dermatology* 2016;232:431-7.
47. Chen JF, Chiang CP, Chen YF, Wang WM: Pityriasis rosea following influenza (H1N1) vaccination. *J Chin Med Assoc* 2011;74:280-2.
48. Drago F, Ciccarese G, Rebora A, Parodi A: Human herpesvirus-6, -7, and Epstein-Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:1850-1.
49. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdolo Z: Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e436-7.
50. Akdaş E, İliter N, Öğüt B, Erdem Ö: Pityriasis rosea following CoronaVac COVID-19 vaccination: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e491-3.
51. Cyrenne B, Al-Mohammed F, DeKoven J, Alhusayen R: Pityriasis rosea-like eruptions following vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e546-8.
52. Durmaz K, Aykut Temiz S, Metin Z, Dursun R, Abdelmaksoud A: Allergic and cutaneous reactions following inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac®) in healthcare workers. *Clin Exp Dermatol* 2022;47:171-3.
53. Bostan E, Jarbou A: Atypical Pityriasis Rosea Associated with mRNA Covid-19 Vaccine. *J Med Virol* 2022;94:814-6.
54. Busto-Leis J, Servera-Negre G, Mayor-Ibarguren A, et al.: Pityriasis rosea, COVID-19 and vaccination: new keys to understand an old acquaintance. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e489-91.
55. Lopes NT, Pinilla CEO, Gerbase AC: Erythema multiforme after CoronaVac vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e717-9.
56. Gambichler T, Scholl L, Dickel H, Ocker L, Stranzenbach R: Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e415-6.
57. Niebel D, Wilhelmi J, De Vos L, et al.: Annular plaques mimicking Rowell's syndrome in the course of coronavirus disease 2019 mRNA vaccines: An overlooked phenomenon? *J Dermatol* 2022;49:151-6.
58. Kim M, Kim JW, Kim M, Choi SY, Na JI: Generalized erythema multiforme-like skin rash following the first dose of COVID-19 vaccine (Pfizer-BioNTech). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:e98-100.
59. Newkirk RE, Fomin DA, Braden MM: Erythema Multiforme Versus Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Subtle Difference in Presentation, Major Difference in Management. *Mil Med* 2020;185:e1847-e50.
60. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G: Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *The British Journal of Dermatology* 2020;183:71-7.
61. Herman A, Peeters C, Verroken A, et al.: Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol* 2020;156:998-1003.
62. Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al.: Clinical, laboratory, and interferon-alpha response characteristics of patients with chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol* 2021;157:202-6.
63. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Dursun R, Vestita M: Acral chilblain-like lesions following inactivated SARS-CoV-2 vaccination. *Int J Dermatol* 2021;60:1152-3.
64. Tan WS, Tam YC, Pang SM: Cutaneous Reactions to COVID-19 Vaccines: A Review. *JAAD International*. 2022;7:178-86.
65. Afacan E, Edek YC, İliter N, Gülekon A: Can Covid-19 vaccines cause or exacerbate bullous pemphigoid? A report of seven cases from one center. *Int J Dermatol* 2022;61:626-7.
66. Agharbi FZ, Eljazouly M, Basri G, et al.: Bullous pemphigoid induced by the AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Ann Dermatol Venereol Vol.* 2022;149:56-7.
67. Coto-Segura P, Fernández-Prada M, Mir-Bonafé M, et al.: Vesiculobullous skin reactions induced by COVID-19 mRNA vaccine: report of four cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2022;47:141-3.
68. Solimani F, Mansour Y, Didona D, Dilling A, Ghoreschi K, Meier K: Development of severe pemphigus vulgaris following SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e649-51.
69. Darrigade A-S, Théophile H, Sanchez-Pena P, et al.: Sweet syndrome induced by SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech mRNA vaccine. *Allergy* 2021;76:3194-6.
70. Kang SY, Park SY, Kim JH, Lee SM, Lee SP: COVID-19 vaccine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Korean J Intern Med* 2021;36:1537-8.
71. Lospinoso K, Nichols CS, Malachowski SJ, Mochel MC, Nutan F: A case of severe cutaneous adverse reaction following administration of the Janssen Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *COV2. S. JAAD Case Rep* 2021;13:134-7.
72. Leasure A, Cowper S, McNiff J, Cohen J: Generalized eczematous reactions to the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e716-7.
73. Alflen C, Birch K, Shilian R, Wu SS, Hostoffer R Jr: Two Cases of Well Controlled Chronic Spontaneous Urticaria Triggered by the Moderna COVID-19 Vaccine. *Allergy Rhinol* 2021;12:21526567211026271.
74. Sotiriou E, Tsentemidou A, Bakirtzi K, Lallas A, Ioannides D, Vakirlis E: Psoriasis exacerbation after COVID-19 vaccination: a report of 14 cases from a single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e857-9.
75. Hiltun I, Sarriugarte J, Martínez-de-Espronedada I, et al.: Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e414-5.
76. Niebel D, Ralser-Isselstein V, Jaschke K, Braegelmann C, Bieber T, Wenzel J: Exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine. *Dermatol Ther* 2021;34:e15017.
77. Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, Kleine-Tebbe J, Taube C, Wagenmann M, et al.: COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologics) - A Position Paper of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select* 2021;5:140-7.
78. Ring J, Worm M, Wollenberg A, et al.: Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases - practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e362-5.
79. Tan SW, Tam YC, Oh CC: Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int* 2021;2:119-33.