



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

8 Ekim 2021 Cuma

Araş. Gör. Dr. Hatice BAYRAKTAR
Uzman Dr. Hüseyin Salih GÜNGÖR
Uzman Dr. Emre USTA
Dr. Öğretim Üyesi Eviş Zeynep AKGÜN
Prof. Dr. Abdülkadir BABAOĞLU





Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines

Biykem Bozkurt¹, MD, PhD; Ishan Kamat, MD; Peter J. Hotez, MD, PhD

ABSTRACT: Myocarditis has been recognized as a rare complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) mRNA vaccinations, especially in young adult and adolescent males. According to the US Centers for Disease Control and Prevention, myocarditis/pericarditis rates are ≈ 12.6 cases per million doses of second-dose mRNA vaccine among individuals 12 to 39 years of age. In reported cases, patients with myocarditis invariably presented with chest pain, usually 2 to 3 days after a second dose of mRNA vaccination, and had elevated cardiac troponin levels. ECG was abnormal with ST elevations in most, and cardiac MRI was suggestive of myocarditis in all tested patients. There was no evidence of acute COVID-19 or other viral infections. In 1 case, a cardiomyopathy gene panel was negative, but autoantibody levels against certain self-antigens and frequency of natural killer cells were increased. Although the mechanisms for development of myocarditis are not clear, molecular mimicry between the spike protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and self-antigens, trigger of preexisting dysregulated immune pathways in certain individuals, immune response to mRNA, and activation of immunologic pathways, and dysregulated cytokine expression have been proposed. The reasons for male predominance in myocarditis cases are unknown, but possible explanations relate to sex hormone differences in immune response and myocarditis, and also underdiagnosis of cardiac disease in women. Almost all patients had resolution of symptoms and signs and improvement in diagnostic markers and imaging with or without treatment. Despite rare cases of myocarditis, the benefit-risk assessment for COVID-19 vaccination shows a favorable balance for all age and sex groups; therefore, COVID-19 vaccination is recommended for everyone ≥ 12 years of age.

Key Words: COVID-19 ■ COVID-19 vaccines ■ mRNA vaccine ■ myocarditis ■ pericarditis ■ SARS-CoV-2 ■ vaccination

GİRİŞ

- Özellikle genç yetişkin ve adolesan erkeklerde miyokardit ve myoperikardit COVID-19 mRNA aşılarının nadir bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir.
- Bu makalenin amacı:
 - Aşıya bağlı myokardit gelişiminin altında yatan potansiyel mekanizmaları değerlendirmek,
 - COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklanan kardiyak risklere karşı aşılama ile miyokardit riski arasındaki dengeyi tartışmaktadır.

COVID 19 AŞISI SONRASI MİYOKARDİTİN KLİNİK PREZENTASYONU VE EPİDEMİYOLOJİSİ

- Tarihsel olarak aşılama sonrası miyokardit, özellikle çiçek hastalığı aşısı, grip, hepatit B veya diğer aşılarından sonra nadir görülen bir yan etki olarak rapor edilmiştir.
- Genel popülasyonda miyokardit yılda 100.000 kişide yaklaşık 10 ila 20 kişide teşhis edilir.
- Erkeklerde kadınlara göre daha sık ve daha genç yaşlarda ortaya çıkar.

- COVID-19 öncesi dönemde, 1990 ve 2018 yılları arasında Aşı Olumsuz Olay Raporlama Sisteminde (VAERS) dosyalanan 620.195 raporun %0,1'i miyoperikardit ile ilişkilidir.
- 11 Haziran 2021'e kadar uygulanan $\approx$ 300 milyon COVID-19 mRNA aşı dozundan sonra %67'si ikinci dozu takip eden 1226 olası miyokardit/perikardit vakası raporu bildirilmiştir.

- Bu vakaların **%79'u erkeklerdeydi.**
- **Median yaş 24; çoğunluğu 30 yaşın altındaki bireylerdeydi.**
- Semptomların başlamasına kadar geçen süre medyan 3 gündü, en yüksek oran aşılamadan sonraki 2. günde ve 16 ila 18 yaşındaki hastalar arasındaydı.
- Gözlenen miyokardit/perikardit raporları **erkekler için kadınlara göre yüksek, genç yaşlarda ileri yaşlara göre daha yüksekti.**

- CDC tarafından incelenen ve karakterize edilen 29 yaş altı hastalardan oluşan 484 olası miyokardit/perikardit vakalarının başvuru ;
 - %86'sında göğüs ağrısı,
 - %61'inde EKG'de ST veya T dalgası değişiklikleri,
 - %64'ünde yüksek kardiyak enzimler ve
 - %17'sinde anormal kardiyak görüntüleme raporları vardı.
- Doğrulanmış miyokardit/perikardit tanısını karşılayan 323 vakanın %96'sı hastaneye yatırıldı, ancak çoğu semptomlar düzelerek taburcu edildi.

- COVID-19 aşılamasından sonra birkaç miyokardit vakası, hakemli dergilerde ağırlıklı olarak ikinci doz mRNA COVID-19 aşılarından sonra yayınlanmıştır.
- Bu raporlardaki hastalar, genellikle ikinci bir mRNA aşısı dozundan 2 ila 3 gün sonra her zaman göğüs ağrısı ile başvurdu. Bazıları aşıdan 1 gün sonra ateş ve miyalji ile başladı.

- Bunlar ağırlıklı olarak **miyokardit nedeniyle hastaneye yatırılması gereken ve COVID-19 veya komorbidite öyküsü olmayan genç erkeklerdi.**
- **Tümü COVID-PCR (-)** olarak test edildi.
- **Çoğunluğunda SARS-CoV-2 için yüksek antikor seviyeleri** vardı. Bu da etkili bağışıklama olduğunu gösteriyor.

- Hepsinde yüksek kardiyak troponin düzeyi vardı, en yüksek seviyeye genellikle aşılamadan 3 gün sonra ulaştı.
- EKG’de çoğunlukla ST yükselmesi mevcuttu.
- MR görüntüleme yapılan tüm hastalarda geç gadolinyum tutulumu ve miyokardiyal ödem gibi miyokarditi düşündüren bulgular mevcuttu.

- B-tipi natriüretik peptit(BNP) veya N-terminal pro-Btipi natriüretik peptit(NT-proBNP) seviyeleri ölçüldüğünde hastaların yaklaşık üçte ikisinde sadece hafifçe yükseklik mevcuttu.
- Hemen hemen tüm hastalarda taburculuk öncesi semptomların düzeldiği görüldü.

- İsrail’de 10.4 milyon aşılanmış birey arasında 148 miyokardit vakası bildirildi. Bu vakaların çoğu ikinci bir dozdan sonra, çoğunlukla 16 ila 30 yaşlarındaki erkeklerdir.
- Vakaların çoğu 4 güne kadar hastanede kalmayı gerektirdi ancak hafif olarak kabul edildi. Rapor 16 ila 30 yaş arasındaki erkekler arasında ikinci doz mRNA aşısı ile miyokardit arasında olası bir bağlantı olduğunu, 16 ila 19 yaş arasında daha güçlü bir bağlantı olduğunu ve ileri yaşla azalan ilişki olduğunu öne sürdü.

COVID-19 İLİŞKİLİ MİYOKARDİT

- Çin'in Hubei Eyaletinde COVID-19'un ortaya çıkmasıyla birlikte, SARS-CoV-2'nin 2002-2003'te şiddetli akut solunum sendromunda (SARS) görülene benzer şekilde ağırlıklı olarak solunum yolu hastalığına neden olacağı beklentisi vardı.
- Ancak COVID-19 salgınının Güney Avrupa ve daha sonra New York City'deki bir sonraki aşaması ile kardiyovasküler tutulum ve tromboembolik komplikasyonların olduğu ortaya çıktı.

- Bu nedenle COVID-19 damar sistemini etkileyen ve miyokard hasarı ile sonuçlanan bir virüs patojeni olarak ortaya çıkmış ve SARS ile karşılaştırıldığında çok farklı terapötik yaklaşımlar gerektirmiştir.
- Tarihsel olarak COVID-19 öncesinde koronavirüsler yaygın olarak önemli miyokard hasarı ile ilişkilendirilmemiştir.
- Öte yandan, epidemiyolojik veriler, COVID-19'lu hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %12 - 20' sinde kardiyak hasara ait bulgular saptanmıştır.

- Ayrıca COVID-19'un çocuklarda ve genç erişkinlerde multisistem inflamatuvar sendromla sonuçlanabileceği de kabul edildi.
- Bu nadir fakat ciddi durum, akciğerler, böbrekler, beyin, cilt, gözler, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere birden fazla organı etkileyebilen ve **ventriküler disfonksiyon, koroner anevrizmalar** ve şok ile sonuçlanan aşırı hiperinflamatuvar yanıt ile tanımlanır.

- Bazı araştırmacılar en olası mekanizma olarak doğrudan virüs istilasını öne sürmüş olsa da diğerleri daha çok konakçı inflamatuvar hücre yanıtlarına odaklanmaktadır.
- Ortaya çıkan veriler proinflamatuvar sitokin dalgalanması, düzensiz tromboinflamasyon, trombotik mikroanjiyopati ve endotel disfonksiyonu ile birlikte doğal bağışıklık yollarının aşırı aktivasyonu sonrasında tetiklenen bir konakçı bağışıklık tepkisinin COVID-19 ile ilişkili kalp hasarının patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

- Olası diğer mekanizmalar iskemi ve stres-hipoksiye bağlı miyokard hasarı,
- Metabolik sendrom, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi temel komorbiditeler de muhtemelen rol oynamaktadır.

- Miyokarddaki interstisyel hücrelerin, perisitlerin ve makrofajların in situ hibridizasyon yoluyla SARS-COV-2 RNA içerdiği,
- SARS-CoV-2'nin enfekte perisitlerde, kılcal endotel hücrelerinde **mikrovasküler disfonksiyon ve hücre nekrozuna** yol açabileceği saptanmıştır.

- Makrofajlar viral enfeksiyonlarda hem lokal hem de sistemik tepkilere aracılık edebilir, kompleman fiksasyonu yoluyla apoptotik saldırı komplekslerini aktive edip yakındaki miyositlerin doğrudan ölümüne neden olabilir.
- Bu bulgular, COVID-19'un tipik lenfositik miyokarditten farklı bir miyokardit formunu tetikleyebileceğini düşündürmektedir. (monosit/makrofajların rol aldığı bir enflamasyon süreci)

COVID-19 AŞISI SONRASI GELİŞEN MYOKARDİTİN POTANSİYEL MEKANİZMASI

- SARS-CoV-2 mRNA aşıları, SARS-CoV-2'nin viral spike glikoproteinini kodlayan nükleozid modifiyeli mRNA içerir, ancak canlı virüs veya DNA içermez.
- mRNA'yı hücrelere taşımak için dağıtım araçları olarak işlev gören lipid nanoparçacıkları içinde kapsüllenirler.

- Konakçı hücrelerin içine girdikten sonra, aşının mRNA'sı hücrelerin spike proteini oluşturmaya neden olur ve bu da spike proteini eksprese eden bir virüsü tanımlamak ve yok etmek için adaptif bir bağışıklık tepkisini uyarır.
- Aşı ile indüklenen spike protein IgG antikoru, spike proteinin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanması yoluyla SARS-COV-2'nin konakçı hücrelerine bağlanmasını önler ve böylece virüsü nötralize eder.

- İmmün sistemimiz aşındaki mRNA'yı bir antijen olarak saptayabilir, bu da belirli bireylerde sistemik bir reaksiyonun parçası olarak miyokardit gelişiminde rol oynayabilen **proinflamatuar kaskadların ve immünolojik yolların aktivasyonuna** neden olabilir.

- **Otoantikör üretimi**, aşılama sonrası duyarlı bireylerde miyokarditin gelişebileceği mekanizmalardan biri olabilir. Ancak bu otoantikörler patojenik olmayabilir ve miyokard iltihabının bir sonucu olarak da görülebilir.

- Miyokardit için bir başka önemli potansiyel mekanizma, **SARS-CoV-2 spike proteini ile kendi antijenleri arasındaki moleküler taklittir.**
- SARS-CoV-2 spike glikoproteinlerine karşı antikorların, yapısal olarak benzer insan peptidi ile çapraz reaksiyona girdiği deneysel olarak gösterilmiştir.

RİSK DEĞERLENDİRMESİ

- Bu nadir miyokardit vakalarına rağmen, COVID-19 aşısının fayda-risk değerlendirmesi, tüm yaş ve cinsiyet grupları için olumlu bir denge göstermektedir.
- Hastaneye yatışlar ve daha genç erişkinlerde bile ölüm dahil olmak üzere COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili bilinen potansiyel komplikasyon riski göz önüne alındığında (12-29 yaş arası kişiler için ölüm oranı 100.000'de 0.1-1'dir) risk-fayda kararı aşı için ezici bir şekilde olumlu olmaya devam etmektedir.

Potential Risk of Myocarditis with COVID-19 Vaccination

	Females	Males
12-17 Years	8-10 myocarditis cases	56-69 myocarditis cases
18-24 Years	4-5 myocarditis cases	45-56 myocarditis cases
24-29 Years	2 myocarditis cases	15-18 myocarditis cases



Risks

Benefits

for every million second dose COVID-19 mRNA vaccinations

Potential Prevention of COVID-19, Hospitalizations, ICU admissions and Death with COVID-19 Vaccination

	Females	Males
12-17 Years	8500 Covid-19 cases 183 Hospitalizations 38 ICU admissions 1 Death	8500 Covid-19 cases 183 Hospitalizations 38 ICU admissions 1 Death
18-24 Years	14,000 Covid-19 cases 1127 Hospitalizations 93 ICU admissions 13 Deaths	12,000 Covid-19 cases 530 Hospitalizations 127 ICU admissions 3 Deaths
24-29 Years	15,000 Covid-19 cases 1459 Hospitalizations 87 ICU admissions 4 Deaths	15,000 Covid-19 cases 936 Hospitalizations 215 ICU admissions 13 Deaths

Potential prevention of COVID-19 related myocardial injury, MIS-C, post-acute sequelae SARS-CoV-2 infection

Bu nedenle, COVID-19 aşısı şu anda ≥ 12 yaşındaki herkes için tavsiye edilmektedir.

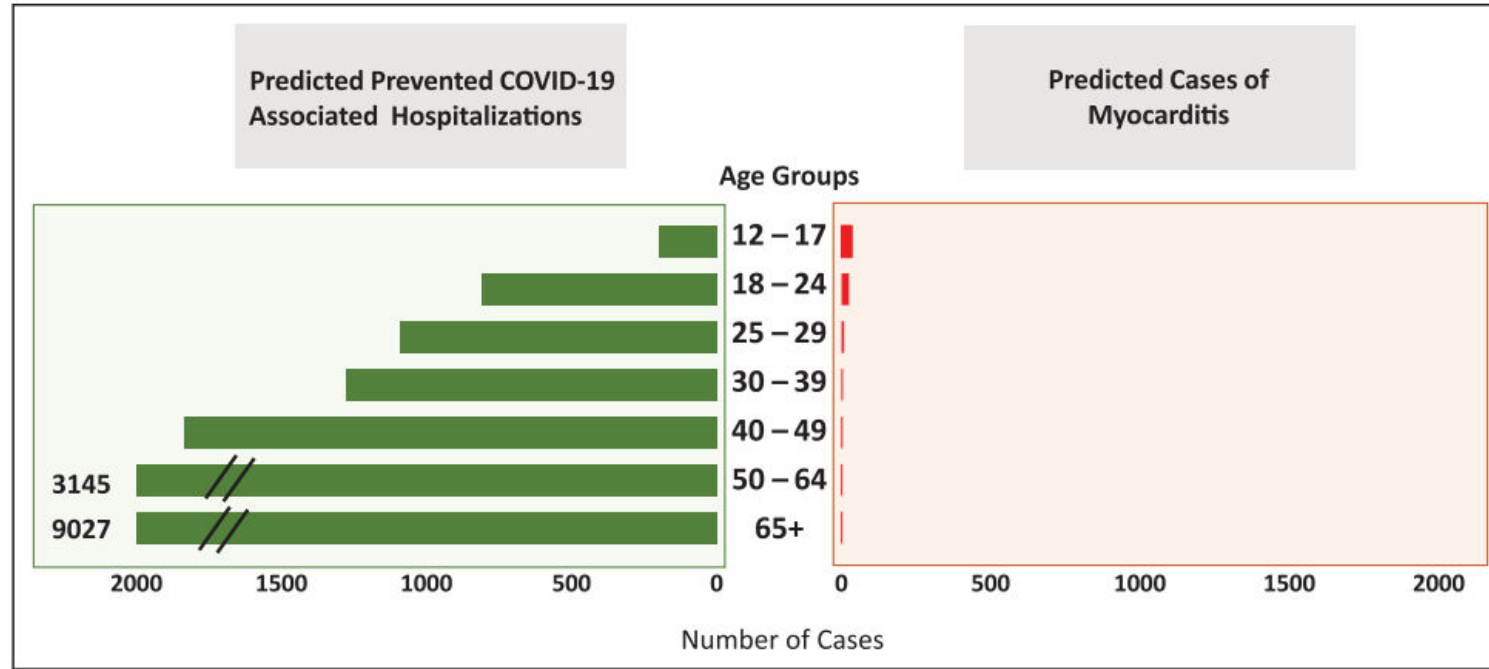


Figure 3. Potential risk of myocarditis with COVID-19 mRNA vaccination in the 120 days after vaccination and predicted prevention of COVID-19 cases, COVID-19-related hospitalizations, intensive care unit admissions, and deaths according to age groups and sex.

Aşı yalnızca COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışları ve ölümü değil, aynı zamanda miyokardit, multisistem inflamatuvar sendrom ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken dönem sonrası komplikasyonları da önler.

YÖNETİM STRATEJİLERİ

- Klinisyenler, nadir de olsa özellikle genç popülasyonda aşılardan sonraki bir hafta içinde göğüs ağrısı ile başvuran bireylerde göz önünde bulundurulması gereken miyokardit ve perikardit riskinin farkında olmalıdır.
- İlk değerlendirme için EKG ve kardiyak troponin seviyesi alınmalıdır ve C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamatuvar belirteçler yardımcı olabilir.
- Şüpheli vakalarda kardiyoloji konsültasyonu, ekokardiyografi ve kardiyak MRG ile değerlendirme düşünülmelidir.

- Akut COVID-19 enfeksiyonu için PCR ve antikor bakılması faydalı olacaktır.
- COVID-19 aşılama sonrasında göğüs ağrısı olan, miyokard hasarı düşündürür laboratuvar bulguları olan(BNP, Trop yükseklikleri), EKG değişiklikleri(ST değişiklikleri, aritmiler), EKO ve MR'da miyokard tutulumunun gösterildiği hastalar ve hemodinamik instabilitesi olan hastaların hastaneye yatırılması ve yakın takip edilmesi gerekecektir.

- Yayınlanan vaka raporlarında COVID-19 aşısı sonrası miyokarditli hastaların bir kısmının tedavisinde destekleyici bakımın yanı sıra nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, steroidler ve kolşisin kullanılmıştır.
- Birkaç hasta intravenöz immünoglobulin ve aspirin ile tedavi edildi ve bazılarına sol ventrikül sistolik disfonksiyonu nedeniyle β -bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi başlandı.
- Prospektif veya randomize çalışma olmamasına rağmen, özellikle belirgin semptom ve bulguları olan hastalarda bu tedavilerin düşünülmesi mantıklıdır.

- Semptomları hızlı düzelen, kardiyak fonksiyonu korunmuş ve kardiyak markerları hızla normale dönen hastalarda tedavi ertelenebilir.
- Hemodinamik instabilite, aritmi, belirgin sol ventrikül disfonksiyonu veya kalp yetmezliği olmaksızın hafif semptomları olan hastalarda kolşisin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidler düşünülebilir.
- Sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği, yeni başlangıçlı aritmi veya hemodinamik dengesizliği olan hastalarda, diğer kardiyak veya dolaşım destekleyici önlemlerle birlikte intravenöz steroidler ve intravenöz immünoglobulin düşünülebilir.

- Klinik seyir hafif görünse de, semptomlar, hemodinami, biyobelirteç anormallikleri tamamen düzelene kadar fiziksel aktivite kısıtlanmalıdır.
- Bir kişi bir mRNA aşısının ilk dozundan sonra miyokardit veya perikardit geçirirse, CDC ikinci dozun ertelenmesini ve semptomların düzelmesi üzerine ikinci dozun yeniden değerlendirilmesini önerir.
- Tek doz mRNA aşısının genel popülasyonda yeni aşılarla karşı yeterli koruma sağlamadığına dair gelişen kanıtlar vardır.

SONUÇ

- Özetle, Amerika Birleşik Devletleri'nde >177 milyon kişiye en az 1 doz COVID-19 aşısı (>300 milyon doz) yapılmıştır.
- CDC ve diğer uluslararası kuruluşlar COVID-19 aşılarının güvenliğini veya aşı sonrasında miyokardit gibi nadir vakalar da dahil olmak üzere herhangi bir sağlık sorununu izlemeye devam etmektedir.
- Nadir görülen kendi kendini sınırlayan miyokardit vakalarına rağmen, COVID-19 aşısının yarar-risk değerlendirmesi tüm yaş ve cinsiyet grupları için olumlu bir denge göstermektedir; bu nedenle, COVID-19 aşısı şu anda 12 yaş ve üstü herkes için tavsiye edilmektedir.

Symptomatic Acute Myocarditis in 7 Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination

Mayme Marshall, MD,^a Ian D. Ferguson, MD,^b Paul Lewis MD, MPH,^a Preeti Jaggi, MD,^c Christina Gagliardo, MD,^{d,e} James Stewart Collins, MD,^f Robin Shaughnessy, MD,^g Rachel Caron, BA,^h Cristina Fuss, MD,^g Kathleen Jo E. Corbin, MD, MHS,^b Leonard Emuren, MBBS, PhD,^b Erin Faherty, MD,^b E. Kevin Hall, MD,^b Cecilia Di Pentima, MD, MPH,^{d,e} Matthew E. Oster, MD, MPH,^c Elijah Paintsil, MD,^b Saira Siddiqui, MD,^d Donna M. Timchak, MD,^{d,h} Judith A. Guzman-Cottrill, DO^a

Trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination included limited numbers of children, so they may not have detected rare but important adverse events in this population. We report 7 cases of acute myocarditis or myopericarditis in healthy male adolescents who presented with chest pain all within 4 days after the second dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. Five patients had fever around the time of presentation. Acute COVID-19 was ruled out in all 7 cases on the basis of negative severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 real-time reverse transcription polymerase chain reaction test results of specimens obtained by using nasopharyngeal swabs. None of the patients met criteria for multisystem inflammatory syndrome in children. Six of the 7 patients had negative severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid antibody assay results, suggesting no previous infection. All patients had an elevated troponin. Cardiac MRI revealed late gadolinium enhancement characteristic of myocarditis. All 7 patients resolved their symptoms rapidly. Three patients were treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs only, and 4 received intravenous immunoglobulin and corticosteroids. In this report, we provide a summary of each adolescent's clinical course and evaluation. No causal relationship between vaccine administration and myocarditis has been established. Continued monitoring and reporting to the US Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System is strongly recommended.

abstract

^aDepartment of Pediatrics, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon; ^bDepartment of Pediatrics, Yale University, New Haven, Connecticut; ^cDepartment of Pediatrics, Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia; ^dGoryeb Children's Hospital, Atlantic Health System, Morristown, New Jersey; ^eThomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; ^fSpectrum Health, Grand Rapids, Michigan; ^gDepartment of Radiology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon; and ^hIrving Medical Center, Columbia University, New York, New York

Drs Marshall and Guzman-Cottrill drafted the initial manuscript, designed the data collection instruments, collected data, participated in literature review, and reviewed and revised the manuscript; Drs Jaggi and Lewis drafted case details for the initial manuscript, designed the data collection instruments, collected data, and reviewed and revised the manuscript; Drs Collins, Ferguson, Gagliardo, and Shaughnessy drafted case details for the initial manuscript, collected data, and reviewed and revised the manuscript; Drs Corbin, Di Pentima, Emuren, Faherty, Fuss, Hall, Oster, Paintsil, Siddiqui, and Timchak reviewed clinical data and critically reviewed and revised the manuscript for important intellectual subject matter content; Ms Caron participated in drafting the initial manuscript, the data collection, and the literature review; and all authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

BİLDİKLERİMİZ

Pfizer-BioNTech aşısı 12-17 yaş arasında uygulanan tek aşı.

16-55 yaş arasında etkinliği %95

12-15 yaş arasında etkinliği %100

Aşı sonrası miyokardit vakaları daha önceki aşılarla da bildirilmiş bir yan etkidir.

- 14-19 yaş arasında önceden sağlıklı 7 adölesan
- 2. doz Pfizer-BioNTech aşısından 2-4 gün sonra
- Halsizlik, ateş, iştahsızlık
- EKG'de ST elevasyonu ve Troponin yüksekliği
- Ekokardiyografi normal
- MRI incelemede subepikardial ve miyokardial ödem saptanmış.
- NSAI, IVIG, Steroid

TABLE 2 Demographic and Clinical Characteristics of 7 Cases of Symptomatic Myocarditis After Dose 2 of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Age, y	16	19	17	18	17	16	14
Sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Race or ethnicity	White	White	White	White	Hispanic	White	White
Wt, kg	68	68	71	69	64	71	92
BMI	24	19	21	21	19	22	28
Exposure to COVID-19 in 14 d before illness onset	None	None	None	None	None	None	None
Time between vaccine dose 2 and symptom onset, d	2	3	2	2	4	3	2
Total hospital LOS, d	6	2	2	4	5	3	4
ICU LOS, d	4	None	None	4	5	2	2
Symptoms on presentation							
Chest pain	Present	Present	Present	Present	Present	Present	Present
Other pain	Bilateral arm pain	Myalgias	Bilateral arm pain, numbness, paresthesia	—	Bilateral arm pain, abdominal pain	—	—
Fever	38.3°C by history	Subjective, chills	—	Subjective	Subjective	—	38.3°C by history
Fatigue	Present	Present	—	Present	—	—	—
Other	Nausea, vomiting, anorexia, headache	Weakness	—	Nausea	Nausea, vomiting, anorexia, SOB, palpitations	SOB	SOB

LOS, length of stay; SOB, shortness of breath; —, not present.

- Finlandiya'da yapılan çalışmada 15 yaş altında miyokardit sıklığı 1.95/100.000 olarak bildirilmiş.
- CDC 1,5 milyondan fazla 18 yaş altı çocuğun 2. doz BioNTech ile aşılandığını bildirdi.

RESEARCH LETTER

Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19

Rare cases of cardiac inflammation following SARS-CoV-2 vaccination have been reported.¹⁻⁴ We reviewed the clinical records of vaccine recipients to identify cases of postvaccination myocarditis or pericarditis.

Methods | Forty hospitals in Washington, Oregon, Montana, and Los Angeles County, California, that were part of the Providence health care system and used the same electronic medical record (EMR) were included. All patients with documented COVID-19 vaccinations administered inside the system or recorded in state registries at any time through May 25, 2021, were identified. Vaccinated patients who subsequently had emergency department or inpatient encounters with diagnoses of myocarditis, myopericarditis, or pericarditis were ascertained from EMRs (see eTables 1 and 2 in the [Supplement](#) for exclusions and definitions).

The monthly rates of first-time hospital diagnoses (excluding patients with previous diagnoses in January 2018-January 2019) in January 2019 through January 2021 (prevaccine period) and February through May 2021 (vaccine period) were compared.

2 Milyon Doz Aşı

Characteristics	Myocarditis (n = 20)	Pericarditis without myocarditis (n = 37)
Immunizations at symptom onset		
1	4 (20)	15 (40.5)
2	16 (80)	22 (59.5)
Vaccine received most recently before symptom onset		
Ad26.COV2.S	0	2 (5.4)
mRNA-1273	11 (55)	12 (32.4)
BNT162b2	9 (45)	23 (62.2)
Time from most recent immunization to symptom onset, median (IQR), d	3.5 (3-10.8)	20 (6-41)
Age, median (IQR), y	36 (26.3-48.3)	59 (46-69)
Sex		
Female	5 (25)	10 (27)
Male	15 (75)	27 (73)
Race and ethnicity ^b		
White	19 (95)	31 (83.8)
Asian	0	2 (5.4)
Latinx	0	2 (5.4)

- Miyokardit, medyan 3.5 günde meydana geldi
- Miyokardit → Genç hastalarda, çoğunlukla ikinci aşılamadan sonra hızla gelişti.
- Perikardit → Birinci veya ikinci dozdan sonra yaşlı hastaları daha geç etkiledi.

Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization

Guy Witberg, M.D., Noam Barda, M.D., Ph.D., Sara Hoss, M.D.,
Ilan Richter, M.D., M.P.H., Maya Wiessman, M.D., Yaron Aviv, M.D.,
Tzlil Grinberg, M.D., Oren Auster, M.Sc., Noa Dagan, M.D., Ph.D., M.P.H.,
Ran D. Balicer, M.D., Ph.D., M.P.H., and Ran Kornowski, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Reports have suggested an association between the development of myocarditis and the receipt of messenger RNA (mRNA) vaccines against coronavirus disease 2019 (Covid-19), but the frequency and severity of myocarditis after vaccination have not been extensively explored.

METHODS

We searched the database of Clalit Health Services, the largest health care organization (HCO) in Israel, for diagnoses of myocarditis in patients who had received at least one dose of the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer–BioNTech). The diagnosis of myocarditis was adjudicated by cardiologists using the case definition used by the Centers for Disease Control and Prevention. We abstracted the presentation, clinical course, and outcome from the patient's electronic health record. We performed a Kaplan–Meier analysis of the incidence of myocarditis up to 42 days after the first vaccine dose.

RESULTS

Among more than 2.5 million vaccinated HCO members who were 16 years of age or older, 54 cases met the criteria for myocarditis. The estimated incidence per 100,000 persons who had received at least one dose of vaccine was 2.13 cases (95% confidence interval [CI], 1.56 to 2.70). The highest incidence of myocarditis (10.69

From the Cardiology Department, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah Tikva (G.W., S.H., I.R., M.W., Y.A., T.G., R.K.), the Faculty of Medicine, Tel Aviv University (G.W., S.H., I.R., M.W., Y.A., T.G., R.K.), and the Innovation Division, Clalit Research Institute, Clalit Health Services (N.B., O.A., N.D., R.D.B.), Tel Aviv, and the Department of Software and Information Systems Engineering (N.B., N.D.) and the School of Public Health, Faculty of Health Sciences (R.D.B.), Ben Gurion University, Be'er Sheva — all in Israel; and the Department of Biomedical Informatics, Harvard Medical School (N.B., N.D.), and the Ivan and Francesca Berkowitz Family Living Laboratory Collaboration at Harvard Medical School and Clalit Research Institute (N.B., N.D., R.D.B.) — both in Boston. Dr. Witberg can be contacted at guywi@clalit.org.il or at the Cardiology Department, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah Tikva, Israel.

Published on October 6, 2021, at NEJM.org.

- İsrailde 20 Aralık 2020 itibari ile BioNTech ile aşılama başlanmış.
- 16 yaşında veya daha büyük olan 2 doz aşılanmış 2,5 milyondan fazla kişiden 54 vaka miyokardit bildirildi.
- En az bir doz aşı almış kişilerde tahmini insidansı 2.13/100.000
- En yüksek miyokardit insidansı (10.69/100.000) 16 ila 29 yaş arasındaki erkek hastalarda rapor edilmiştir.

- Miyokardit vakalarının toplam %76'sı hafif ve %22'si orta dereceli olarak tanımlandı; 1 olguda kardiyojenik şok gelişti.
- 1 hasta (önceden bilinen kalp hastalığı olan) taburcu edildikten sonra bilinmeyen bir nedenden öldü.
- Başvuru sırasında ekokardiyografide sol ventrikül disfonksiyonu olan (%29)14 hastadan 10'unda hastaneden taburculuk sırasında hala disfonksiyon mevcuttu

TEŞEKKÜR EDERİZ