

## مروری بر عوارض دهانی-صورتی واکسن های کووید-۱۹

دکتر سیده فرناز طباطبائی<sup>۱</sup>، دکتر ریحانه ایمانی\*<sup>۲</sup>، دکتر بهاره فرار<sup>۲</sup>، دکتر مریم رحیمی خوب<sup>۲</sup>  
 ۱- استادیار گروه آموزشی ترمیمی و زیبایی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران  
 ۲- دستیار تخصصی گروه آموزشی ترمیمی و زیبایی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۶/۵

اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۵/۴

۱۴۰۲/۲/۳

وصول مقاله:

### A review of oral-facial side effects of covid-19 vaccines

Seyedeh Farnaz Tabatabaei<sup>1</sup>, Reyhane Imani<sup>2</sup>, Bahare Farar<sup>2</sup>, Maryam Rahimi Khoob<sup>2</sup>

1. Associate professor, Restorative Dentistry Dept, Faculty of dentistry, Tehran meadical science, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Post graduated, Restorative Dept, Faculty of dentistry, Tehran meadical science, Islamic Azad University, Tehran, Iran

*Received: April 2023 ; Accepted: August 2023*

#### Abstract

**Background and Aim:** The purpose of this review is to collect the oral-facial complications caused by the covid-19 vaccines and to know the reasons for their occurrence.

**Material and Methods:** An electronic search without date restrictions was performed in the MEDLINE databases through PUBMED and google scholar. Among the 50 studies after removing duplicates, 11 articles that met the inclusion criteria were reviewed and included in the study.

**Result:** Studies have shown that the injection of Covid-19 vaccines may cause oral side effects such as lichen planus, erythema multiforme, Steven Johnson syndrome, mucositis, and Bell's palsy. Bell's palsy (6023 cases), skin and mucosa itching (39 cases), erythema multiforme (6 cases), lichen planus (6 cases), Steven Johnson syndrome (3 cases), mucositis (1 case), angular cheilitis (1 case), pemphigus vulgaris (1 case) and one case with unknown cause. Pfizer vaccine is the most complicated vaccine reported in this study.

**Conclusion:** Considering the high prevalence of covid-19 and the subsequent injection of covid-19 vaccines in order to prevent this disease, diagnosis and treatment of possible complications, especially oral and facial complications after vaccination, are of great importance.

**Key words:** Covid 19 vaccine, Covid 19 vaccine oral manifestations, Oral lichen planus, Steven Johnson syndrome, Adverse drug effects

\*Corresponding Author: Reyhaneimani49@gmail.com

J Res Dent Sci. 2024;21 (4): 78-91

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** هدف از این مطالعه مروری، گردآوری عوارض صورتی-دهانی ناشی از واکسن های کووید ۱۹ و شناخت دلایل پیدایش آنهاست.

**مواد و روش ها:** یک جستجوی الکترونیکی بدون محدودیت تاریخ در پایگاه های داده های MEDLINE از طریق PUBMED و google scholar انجام شد. از بین ۵۰ مطالعه پس از حذف موارد تکراری ، ۱۱ مقاله که معیار های ورود به مطالعه را داشتند مورد بررسی قرار گرفتند و وارد مطالعه شدند.

**یافته ها:** مطالعه ها نشان داد که تزریق واکسن های کووید ۱۹ ممکن است سبب بروز عوارض جانبی دهانی مانند لیکن پلان ، اریتم مالتی فرم ، سندرم استیون جانسون ، موکوزیت و فلج بل شود و در مطالعه حاضر، عوارض دهانی صورتی از بیشترین شیوع به کمترین آن شامل: فلج بل (۶۰۲۳ مورد) ، خارش پوست و مخاط (۳۹ مورد) ، اریتم مالتی فرم (۶ مورد) ، لیکن پلان (۶ مورد) ، سندرم استیون جانسون (۳ مورد) ، موکوزیت ( ۱ مورد) ، انگولار چلایتیس ( ۱ مورد ) ، پمفیگوس ولگاریس ( ۱ مورد) و یک مورد با علت نامعلوم میباشد. واکسن فایزر با ۳۲۵۱ مورد عوارض جانبی گزارش شده در این مطالعه ، پرعارضه ترین واکسن می باشد.

**نتیجه گیری:** با توجه به شیوع بالا کووید ۱۹ و متعاقب آن تزریق واکسنهای کووید ۱۹ به جهت پیشگیری از این بیماری ، تشخیص و درمان عوارض احتمالی به ویژه عوارض دهانی صورتی بعد از تزریق واکسن از اهمیت بسزایی برخوردار است.

**کلید واژه ها:** واکسن کووید ۱۹ ، تظاهرات دهانی واکسن کووید ۱۹ ، لیکن پلان دهانی، سندرم استیون جانسون، عوارض نامطلوب دارویی

**مقدمه:**

نورولوژیک شده و در نهایت منجر به اختلال عملکرد اعضای حیاتی بدن شود<sup>(۴)</sup>. شایع ترین عوارض عمومی گزارش شده ناشی از کووید ۱۹ شامل تب، سرفه های خشک، اختلال در تنفس ، سردرد، گیجی، ضعف عمومی ، تهوع و اسهال است<sup>(۵)</sup>. در مورد این بیماری علاوه بر علائم عمومی، عوارض موضعی دهانی نیز گزارش شده است. شایع ترین این علائم شامل خشکی دهان (dry mouth)، اختلال در چشایی (dysgeusia)، کاندیدیازیس (candidiasis)، زخم (ulceration)، ضایعات هرپتیک (herpetic lesions) و تورم (swelling) است.<sup>(۶)</sup> تا به امروز به نظر می رسد واکسن ها تنها روش موثر برای جلوگیری از بروز بیماری کووید، کاهش عوارض و هم چنین کاهش نرخ مرگ و میر ناشی از آن بوده اند<sup>(۷)</sup>.

بیماری کرونا یا کووید ۱۹ (coronavirus disease ۱۹ or COVID19) یک سندرم حاد و شدید تنفسی است که در اثر ویروسی به نام SARS-COV-2 متعلق به خانواده کروناویروس ایجاد می شود. این بیماری در دسامبر ۲۰۱۹ برای اولین بار در ووهان چین شناسایی شد.<sup>(۲،۱)</sup> این ویروس در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) به عنوان عامل یک بیماری همه گیر (پاندمی) اعلام شد.<sup>(۳)</sup> ۸۰٪ مبتلایان به این ویروس در بیمارستان بستری شدند و ۷.۴٪ آنها به علت عوارض ناشی از عفونت جان باختند. علائم این بیماری در ابتدا همانند یک بیماری تنفسی است اما کووید ۱۹ می تواند سبب طیف گسترده ای از عوارض جانبی سیستمیک مانند مشکلات گوارشی، مشکلات قلبی و عروقی ، کلیوی و

google scholar صورت گرفت. کلید واژه های مورد استفاده شامل "Covid19 vaccine", "Oral event", "oral manifestation", "Oral side effect", "SARS-COV-2" بود.

معیارهای ورود مقاله شامل انتشار مقاله در پایگاه های علمی معتبر، دسترسی به متن کامل مقاله و مقاله هایی بررسی شدند که تنها به عوارض دهانی صورتی واکسن کووید ۱۹ پرداخته بودند.

معیارهای خروج شامل مطالعات مربوط به عوارض جانبی غیر از عوارض دهانی و صورتی واکسیناسیون کووید ۱۹ و مقالاتی که امکان دسترسی کامل به متن را نداشتند در این مطالعه مطرح نشدند. از مجموع ۵۰ مقاله بررسی شده ، ۲۵ مقاله به علت پرداختن به عوارض غیر دهانی و ۱۴ مقاله به دلیل تکرار موارد حذف شدند و در نهایت ۱۱ مقاله شامل ۸ مقاله موردی شاهی ، ۲ مطالعه کوهورت گذشته نگر ، ۱ مطالعه مروری وارد مطالعه شدند.

#### یافته ها:

براساس مطالعات انجام شده، عوارض گزارش شده ناشی از واکسیناسیون کووید۱۹ به شرح زیر دسته بندی شده است.

#### اریتم مولتی فرم (Erythema multiforme)

Massimo petruzzi و همکاران در یک مطالعه گزارش موردی، چهار مورد ابتلا به اریتم مولتی فورم دهانی پس از دریافت واکسن فایزر را گزارش کردند. مورد اول خانمی ۵۵ ساله که ۱۰ روز پس از دریافت دوز اول واکسن دچار ضایعات اروزویو (erosive lesions) و کراست در مخاط لب (crusted lesion) شد. بیمار قبل از تزریق واکسن هیچکدام از عوارض پوستی را نداشت و سابقه مصرف دارو نیز نداشت. بیمار با دریافت پردنیزون ۲۵ میلی گرم روزانه به مدت ۱۰ روز به همراه پماد موضعی ۰.۰۵٪ کلوتازول

واکسن های تولید شده برای مقابله با کووید ۱۹ به دو دسته کلی و متداول تقسیم می شوند. دسته اول واکسن های بر پایه mRNA هستند. این واکسن ها وارد سیتوپلاسم سلول شده و سبب بیان و تولید آنتی ژن های هدف جهت خنثی سازی ویروس کووید ۱۹ می شوند. واکسن های mRNA-BNT162b2(Pfizer-BioNTech)

1273(Moderna)متعلق به این دسته هستند. دسته دوم واکسن ها بر اساس تکنولوژی آدنو ویروس ساخته شدند و شامل Ad26.COV2-S و ChAdOx1(AstraZeneca) (Johnson&Johnson) هستند و به ترتیب طبق آدنو ویروس شامپانزه و آدنو ویروس انسانی ایجاد شدند.<sup>(۸-۱۰)</sup>

واکسیناسیون علیه کووید ۱۹ علی رغم تاثیر زیادی که در کاهش نرخ مرگ و میر ناشی از بیماری داشته است، خود می تواند سبب بروز برخی عوارض شود<sup>(۱۱-۱۳)</sup>. این عوارض می تواند به صورت سیستمیک یا موضعی بروز کند. شایع ترین عوارض سیستمیک گزارش شده پس از تزریق واکسن های کووید۱۹ شامل تب، خستگی، درد عضلانی (myalgia) و سردرد بوده است<sup>(۱۴)</sup>. در میان عوارض جانبی موضعی، درد در محل تزریق، واکنش های مخاطی مانند کهیر (urticarial) و راش های (morbilliform) شیوع بیشتری دارند<sup>(۱۵)</sup>

اخیرا بروز برخی عوارض دهانی پس از تزریق واکسن های کووید ۱۹ گزارش شده است. باتوجه به اهمیت شناخت این عوارض برای دندان پزشک، هدف از این مطالعه مروری، بررسی و گردآوری عوارض دهانی و صورتی پس از تزریق واکسن های کووید۱۹ است.

#### مواد و روش ها

استراتژی جستجو در این مطالعه مروری، جستجوی الکترونیکی بدون محدودیت تاریخ انجام شد. این جستجو در پایگاه داده MEDLINE و از طریق PUBMED و

پروپیونات درمان شد. مورد دوم ۱۵ ساله مبتلا به سندرم West (یک شکل صرع مرتبط با اختلال شناختی)، ۷ روز پس از اولین دوز تجویز واکسن فایزر دچار اریتم دهان، اروژن و غشاهای کاذب منتشر شده در سراسر مخاط دهان همراه با درد شدید و دیسفاژی شد. ضایعات پوستی متعدد متشکل از پلاک‌های اریتماتوز که کل بدن، به ویژه روی تنه، پاها و گردن را تحت تأثیر قرار می‌دهند نیز وجود داشت. تصویر بالینی با تشخیص اریتم مالتی فرم مینور مطابقت داشت. بیمار سابقه پزشکی بیماری‌های خودایمنی پوستی یا تبخالی نداشت و هیچ تغییری در درمان معمول پزشکی صرع خود شامل والپروات گزارش نکرد.

پزشک عمومی قبلاً ۴ میلی گرم بتامتازون و داروی آنتی هیستامین برای بیمار تجویز کرده بود اما پس از گذشت ۱۰ روز از اولین دوز واکسیناسیون، وضعیت بالینی وی بهبودی نشان نداد. در نهایت برای بیمار پردنیزون ۲۵ میلی گرم روزانه به همراه پماد موضعی ۰.۰۵٪ کلوبتازول پروپیونات تجویز شد. پس از یک هفته درمان، بیمار بهبود ضایعات مخاطی و پوستی را نشان داد.

مورد سوم یک خانم ۴۹ ساله با شکایت از احساس سوزش داخل دهانی و ضایعات اریتماتوز و بولوز در زبان و کف دهان، ۲۴ ساعت پس از دوز دوم واکسن فایزر به بیمارستان مراجعه کرد. بیمار سابقه قبلی از این تظاهرات و یا تبخال و سایر بیماری‌ها را ذکر نکرد، همچنین سابقه مصرف دارو نداشت.

پس از یک هفته، ضایعات خود به خود بهبود یافتند، اما پس از آن ضایعات اریتماتوز روی سطح پشتی زبان، کف دهان، مخاط لثه، مخاط باکال و کام نرم گسترش یافت و باعث دیسفاژی شدید شد. برای بیمار پردنیزون ۲۵ میلی گرم روزانه به همراه پماد موضعی ۰.۰۵٪ کلوبتازول پروپیونات تجویز شد. پس از یک هفته درمان، ضایعات بیمار بدون عود بهبود یافت. مورد چهارم خانمی ۲۰ ساله مبتلا به بیماری

سلیاک و عدم تحمل لاکتوز و کولون اسپاستیک، ۱۸ روز پس از اولین دوز تزریق واکسن فایزر، با شکایت از درد و خونریزی از دهان، دیسفاژی و دیسفونی مراجعه کرد. معاینه دهانی وجود اروژن در مخاط لثه و لب، ضایعات پوسته شده روی پوست لب همراه با تب مداوم (۳۹ درجه سانتی‌گراد) را نشان داد. روز بعد از تزریق دوز اول دچار تب، اروژن و کراست مخاط لب شد. او قبل از مراجعه ۷ روز بدون بهبودی والاسیکلوویر و نیستاتین مصرف کرده بود. احتمال عفونت کووید-۱۹ به دنبال چندین سواب نازوفارنکس منفی حذف شد. پردنیزون ۲۵ میلی گرم روزانه به مدت ۳ هفته تجویز شد.<sup>(۱۶)</sup>

Fadul و همکاران در یک مطالعه گزارش موردی، یک مورد ابتلا به اریتم مالتی فرم حاد را یک روز پس از دریافت واکسن مدرنا گزارش کردند. این مورد، خانمی ۳۶ ساله بود که با علائم گلو درد، زخم‌های دهانی دردناک و ضایعات پوستی خارش دار مراجعه کرده بود. آزمایشات اولیه از جمله شمارش کامل سلول‌های خونی، آزمایش عملکرد کلیه و آزمایش عملکرد کبد طبیعی بود. میزان پروتئین واکنشی C او ۳۱ میلی‌گرم در لیتر (محدوده طبیعی کمتر از ۵ میلی‌گرم در لیتر) بود و سواب نازوفارنکس برای SARS-CoV2 منفی بود. بیمار پس از دریافت دگزامتازون IV و پس از گذشت ۵ روز بهبود یافت. بر اساس تظاهرات بالینی و تاریخچه پزشکی، تشخیص اریتم مولتی فرم مرتبط با واکسن انجام شد که متعاقباً با بیوپسی پوست تأیید شد و پس از دریافت دگزامتازون IV و پس از گذشت ۵ روز بهبود یافت همچنین دستوری برای پرهیز از دومین دوز واکسیناسیون کووید به بیمار داده شد.<sup>(۱۷)</sup>

### لیکن پلان (Lichen planus)

در یک مطالعه، یک مورد ابتلا به لیکن پلان دهانی پس از دریافت دوز دوم واکسن فایزر در فردی بدون سابقه لیکن پلان گزارش شد. معاینه داخل دهانی مخاط پاپولار سفید

میتوان به سندرم استیون جانسون مشکوک شد و بدین منظور یک تاریخچه دارویی دقیق استخراج شد که نشان داد در ۶ ماه گذشته بیمار متفورمین را برای دیابت و آملودیپین برای فشار خون بالا مصرف کرده است. بررسی هیستوپاتولوژیک از ضایعه اریتماتوز ارتوکراتوز همراه با آتروفی اپیدرمی، انفیلتراسیون داخل اپیدرمی متوسط لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را نشان داد. بنابراین، تشخیص SJS تأیید شد و درمان بیمار با سیکلوسپورین خوراکی ۳۰۰ میلی‌گرم شروع شد که پس از ۷ روز به بهبودی کامل منجر شد برای بیمار کارت دارویی صادر شد و به او توصیه شد که دوز دوم واکسن را به تعویق بیندازد. تشخیص SJS بر اساس شک بالینی و یافته‌های بافت شناسی انجام می‌شود. در این مورد، سوء ظن به SJS بر اساس ظهور ناگهانی لکه‌های اریتماتوز، مشبک روی پوست، زخم مخاطی و علائم ساختاری بود. تشخیص با وجود نکرز کراتینوسیت اپیدرمی تأیید شد.<sup>(۲۰)</sup>

### فلج بل ( bell's palsy )

در یک مطالعه case series که در سال ۲۰۲۱ در هنگ کنگ در کشور چین صورت گرفت. افراد واکسینه شده به منظور بررسی بروز فلج بل به مدت ۴۲ روز تحت نظر قرار گرفتند. از شرایط ورود به این مطالعه، سن بالای ۱۸ سال برای واکسن CoronaVac و سن ۱۶ سال به بالا برای واکسن فایزر بود همچنین بیماران دارای سابقه فلج بل از مطالعه حذف شدند. هر کدام از بیماران مبتلا به فلج بل پس از تزریق دوز اول یا دوم واکسن با مراجعه به بیمارستان در لیست موارد گزارش شده مطالعه قرار گرفتند. بین ۲۳ فوریه و ۴ می ۲۰۲۱، ۴۵۱ ۹۳۹ نفر اولین دوز CoronaVac و ۲۰۵۵۳۷ نفر اولین دوز فایزر را دریافت کردند. ۲۸ مورد

رنگ و مخطط دو طرفه باکال و زبان را به عنوان تصویر کلاسیک OLP نشان داد. بیوپسی از مخاط باکال چپ گرفته شد و یافته‌های هیستوپاتولوژیکی تشخیص OLP را تأیید کرد. در تحقیقات سرولوژیکی معمول برای هپاتیت B، هپاتیت C و HIV موردی یافت نشد و منفی بود. برای بیمار استروئید موضعی فلوسینلون استوناید ۰.۱ درصد به مدت دو هفته تجویز شد که به طور قابل توجهی علائم وی را بهبود بخشید.<sup>(۱۸)</sup>

### موکوزیت دهانی (Oral mucositis)

خانمی ۳۱ ساله با شکایت از درد و سوزش در دهان به بیمارستان مراجعه کرد. سه روز قبل از ملاقات، اولین دوز واکسن آسترانکا را دریافت کرده بود و بیست و چهار ساعت پس از واکسیناسیون، علائم عمومی مانند تب، سردرد، میالژی، آرتالژی و خستگی را گزارش کرده بود که معمولاً با تزریق واکسنها مرتبط هستند. در سابقه پزشکی بیمار تنها ترومبوز ورید در بازوی راست او و جهش هتروزیگوت فاکتور Leiden V ذکر شده بود و پس از انجام آزمایشات سرولوژیک سابقه ابتلا به کووید ۱۹ منفی گزارش شد. ضایعات با موفقیت با کورتیکواستروئیدهای موضعی بتامتازون ۱ میلی‌گرم سه بار در روز، با کاهش تدریجی دوز و ژل خوراکی میکونازول موضعی ۲٪ بعد از سه روز درمان شدند.<sup>(۱۹)</sup>

### سندرم استیون جانسون (Stivenson-johnson syndrome)

یک مورد ابتلا به سندرم استیون جانسون، سه روز پس از دریافت دوز اول واکسن آسترانکا گزارش شده است. این مورد، مردی ۶۰ ساله با سابقه بیماری دیابت و فشارخون بود که با ماکول‌های پورپوریک پوستی (purpuric macules) در سراسر بدن و درگیری مخاط دهان و کراست هموراژیک لب مراجعه کرده بود. بر اساس سیر بیماری و مورفولوژی،

تایید شده بالینی فلج بل به دنبال CoronaVac و ۱۶ مورد به دنبال فایزر گزارش شد.<sup>(۲۱)</sup>

در یک مطالعه مروری سیستماتیک در سال ۲۰۲۲، مجموعاً ۱۶ مورد از عوارض دهانی متعاقب تزریق واکسن های کووید که در مطالعات گزارش شده بودند؛ جمع آوری شدند. معیار های ورود به مطالعه شامل افراد بالای ۱۸ سالی که حداقل یک دوز از واکسنهایی که دارای تاییدیه WHO هستند را دریافت کرده باشند. همچنین افرادی که قبل از تزریق واکسن دارای ضایعات دهانی بودند و در حال حاضر مبتلا به کووید ۱۹ بودند از مطالعه حذف شدند. ضایعات دهانی مشاهده شده پس از تزریق واکسن به ترتیب شیوع تظاهرات شامل زخم و اروژن (۳۴.۵٪)، سایر موارد (۳۴.۵٪)، پلاک های سفید رنگ (۱۰.۳٪)، پاپول سفید رنگ (۶.۹٪)، ماکول (۶.۹٪)، وزیکول و بولا (۶.۹٪) بود. روشهای تشخیصی که در مقاله های این مطالعه مروری استفاده شدند شامل آزمایشات سرولوژیک (تشخیص ویروس هرپس ۱ و ۲ - هپاتیت B, C)، تست Nucleic Acid Amplification (NAAT) Test، تست PCR، تست سوآب نازوفارنکس، بیوپسی، تست ایمونوفلورسانس مستقیم و تست حساسیت پوستی بود. از میان مواردی که به عوارض ناشی از تزریق واکسن مبتلا شده بودند؛ نه مورد آن مربوط به واکسن فایزر، دو مورد مدرنا، یک مورد آسترانکا، یک مورد Johnson and Johnson و یک مورد مربوط به واکسن سینوفارم بود. در یک مورد نیز نوع واکسن تزریق شده مشخص نبود. از لحاظ دوز واکسیناسیون؛ هشت مورد پس از تزریق دوز اول (۵ مورد فایزر، ۱ مورد آسترانکا و ۱ مورد سینوفارم) و هفت مورد بعد از تزریق دوز دوم (۴ مورد فایزر، ۲ مورد مدرنا و ۱ مورد سینوفارم) دچار عوارض شدند<sup>(۲۲)</sup>

یک آنالیز گذشته نگر با استفاده از داده های مربوط به بروز عوارض دهانی-صورتی واکسنها به بررسی این عوارض در

۶۹۰۸۵۳ تزریق انجام شده واکسن کووید ۱۹ پرداخت. این مطالعه در ایالات متحده آمریکا انجام شد. بر حسب شیوع آنها را دسته بندی نمود. شایع ترین عوارض به ترتیب شامل پaresthesia) و تورم لب ها با شیوع ۰.۸٪، فقدان حس چشایی (Ageusia) با شیوع ۰.۷٪ و هایپوستزی دهان (Hypoesthesia)، اختلال در چشایی (Dysgeusia) و تورم زبان با شیوع ۰.۶٪ بود. این مطالعه همچنین نشان داد شیوع عوارض جانبی ناشی از واکسن کرونا از واکسن آنفولانزای فصلی بیشتر است. بر اساس این مطالعه، احتمال ابتلا به عوارض جانبی صورتی-دهانی در افراد با جنسیت مونث و سن بالای ۳۹ سال بیشتر بود. هم چنین احتمال بروز این عوارض در دوز اول تزریق و واکسن های mRNA base (فایزر و مدرنا) بیشتر بود.<sup>(۲۳)</sup>

در مطالعه Padniewski و همکاران در سال ۲۰۲۰، یک مورد ابتلا به Stevens-Johnson syndrome ( سندروم استیون جانسون ) پس از تزریق دوز اول واکسن مدرنا گزارش شد.

یک زن ۴۶ ساله اتیوپیایی با سابقه پزشکی دیابت نوع ۲، چربی خون و چاقی و درمان با متفورمین و اتورواستاتین اولین دوز واکسن مدرنا را دریافت کرد. بیمار در روز واکسیناسیون علامتی نداشت ولی در روز بعد دچار ناراحتی در ناحیه دهان شد. وی سه روز بعد از واکسیناسیون با علائم تب و اروژن غشای مخاطی به بیمارستان مراجعه کرد و طی معاینه فیزیکی پلاک های بنفش رنگ بر روی پلک ها و گونه ی بیمار نشان داده شد. بیمار به جز دارو های فوق داروی دیگری را مصرف نکرده بود و سابقه بیماری های ویروسی از جمله تبخال در تاریخچه پزشکی وی نبود. آزمایشات CBC و WBC و تعداد نوتروفیل ها در محدوده نرمال بود. تیترا آنتی بادی های IGM و IGG برای ویروس HSV منفی بود. همچنین از بیمار نمونه PCR به جهت

۳۲۸۹ نفر (۲۹.۷۸٪) عوارض جانبی عمومی مانند خستگی، سردرد و گیجی را گزارش کردند.

۱۵۵ نفر دچار عوارض پوستی و مخاطی شدند و بیشترین عارضه پوستی خارش (۳۹ نفر) بود<sup>(۲۵)</sup> در مطالعه Bakir و همکاران در سال ۲۰۲۱، یک مورد ابتلا به سندروم استیون جانسون در اثر تزریق واکسن کووید ۱۹ گزارش شد.

یک خانم ۴۹ ساله بدون تاریخچه پزشکی با شکایت تب و تظاهرات پوستی که به تازگی ایجاد شده بود به اورژانس بیمارستان مراجعه کرد.

بیمار یک هفته قبل از بروز علائم بیماری، واکسن فایزر دریافت کرده بود. پس از آن بیمار دچار خستگی و تب و تظاهرات پوستی و زخم های دهانی شد. بیمار سابقه مصرف دارو در طی دو ماه اخیر نداشت.

بیمار لکه های پورپوریک قرمز رنگ در ناحیه قفسه سینه داشت. زخم های هموراژیک در دهان و کراست لبی به صورت دو طرفه مشاهده شد. تست نیکولسکی با مشاهده جدایی اپیدرم در این ضایعات مثبت گزارش شد.

تعداد گلبول های سفید در این آزمایش خون این بیمار پایین بود اما میزان آنزیم های کبدی بالا گزارش شد. نتیجه آزمایش های سرولوژیک جهت شناسایی بیماری های هپاتیت B و C و HIV منفی بود.

بررسی هیستوپاتولوژیک ضایعه، جداشدن ضخامت کامل اپیدرم و کراتینوسیت های نکروز را نشان داد. بیمار دو دوز داروی etanercept با دوز ۵۰ میلی گرم به صورت زیرجلدی تزریق شد و بهبودی کامل بیمار پس از ۲۲ روز مشاهده شد<sup>(۲۶)</sup>.

بررسی ابتلا به کووید ۱۹ گرفته شد که جواب منفی بود و بیمار مبتلا به کووید نبود.

از ضایعات نکروز شده پوستی بیمار بیوپسی به عمل آمد و نکروز در تمام ضخامت اپیدرم و ارتشاح خفیف لنفوسیت ها در اطراف عروق خونی در لایه درم دیده شد و با توجه به این علائم برای بیمار تشخیص سندروم استیون جانسون گذاشته شد<sup>(۲۴)</sup>

یک مطالعه کوهورت گذشته نگر توسط Tavakoli و همکاران در سال ۲۰۲۲ در کشور ایران و در شهر تهران انجام شد.

جامعه مورد بررسی تمامی کودکانی بودند که از آغاز سال ۲۰۲۱ به جهت دریافت دو نوع از واکسن ها شامل سینوفارم و پاستوکوک به مرکز واکسیناسیونی که برای افراد زیر ۱۸ سال طراحی شده بود مراجعه کردند.

بدین منظور یکی از پرجمعیت ترین مراکز واکسیناسیون استان تهران انتخاب شد و معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی ایران اطلاعاتی نظیر سن، جنس، نوع واکسن و شماره تماس با والدین کودکان واکسینه شده را فراهم کرد.

از طریق تماس با والدین اطلاعاتی مانند؛ تاریخچه بیماری زمینه ای کودک، تاریخچه ابتلا به بیماری کووید ۱۹ در خود یا فرزندانشان، تعداد دوز تزریق و عوارض جانبی واکسن به وسیله مصاحبه کنندگان جمع آوری شد.

در این مطالعه، ۱۱۰۴۲ نفر در گروه سنی ۱۸-۱۰ ساله مورد بررسی قرار گرفتند که شامل ۵۳۴۷ پسر (۴۷.۸٪) و ۵۷۶۸ دختر (۵۲.۲٪) بودند.

۹۷۲۷ نفر (۸۸.۱٪) با واکسن سینوفارم و ۱۳۱۵ نفر (۱۱.۹٪) با واکسن پاستوکوک واکسینه شدند. ۸۸۹۰ نفر (۸۰.۵٪) دوز دوم واکسن را دریافت کرده بودند. ۷۴۲۱ نفر (۶۷٪) دچار عوارض جانبی ناشی از واکسن شدند.

نویسنده مطالعه	نوع واکنش	فرد مبتلا	عوارض	درمان
Massimo petruzzi et al 2022.(16)	فایزر ( دوز اول)	خانم ۵۵ ساله	ضایعات آروژیو و کراست در مخاط لب ( تشخیص اریتم مالتی فرم مینور )	۲۵ میلی گرم پردنیزون خوراکی و پماد کلوبتازول ۰.۰۵٪
	فایزر (دوز اول)	مرد ۱۵ ساله	۷ روز پس از تزریق دچار اریتم و آروژن دهانی (تشخیص اریتم مالتی فرم مینور)	۲۵ میلی گرم پردنیزون خوراکی و پماد کلوبتازول ۰.۰۵٪
	فایزر (دوز دوم)	خانم ۴۹ ساله	۲۴ ساعت پیش از تزریق دچار ضایعات اریتماتوز در سطح پستی زبان (تشخیص اریتم مالتی فرم)	۲۵ میلی گرم پردنیزون خوراکی و پماد کلوبتازول ۰.۰۵٪
	فایزر (دوز اول)	خانم ۲۰ ساله	درد و خونریزی و آروژن در مخاط دهان (تشخیص اریتم مالتی فرم)	۲۵ میلی گرم پردنیزون خوراکی و پماد کلوبتازول ۰.۰۵٪
Abdalla fadul et al 2022.(17)	مدیرنا (دوز اول)	خانم ۳۶ ساله	۲۴ ساعت پس از تزریق دچار گلو درد و زخم های دردناک دهانی ( تشخیص اریتم مالتی فرم)	تزریق ۸ میلی گرم دگزامتازون به صورت IV
Zargaran M et al 2022.(18)	فایزر (دوز دوم)	خانم ۲۸ ساله	یک هفته پس از تزریق دچار ضایعات پاپولار سفید رنگ و خطوط مشبک دو طرفه در مخاط باکال و زبان ( تشخیص لیکن پلان)	استروئید موضعی و فلوئوسینولون استوناید ۰.۱٪ به مدت دو هفته
Azzi L et al 2022.(19)	آسترانکا ( دوز اول)	خانم ۳۱ ساله	۲۴ ساعت پس از تزریق دچار ضایعات اریتماتوز و متورم در مخاط باکال (تشخیص موکوزیت)	کورتیکواستروئید موضعی و ژل موضعی میکونازول ۲٪
Dash S et al 2021.(20)	آسترانکا ( دوز اول)	مرد ۶۰ ساله	۳ روز پس از تزریق دچار تب و زخم های دهانی و راش های پوستی (تشخیص سندرم استیون جانسون)	سیکلوپورین ۳۰۰ میلی گرم و ضایعات پس از ۷ روز برطرف شدند.
Wan EYF et al 2022.(21)	CoronaVac (دوز اول)	۲۸ نفر CoronaVac	فلج بل	-
	فایزر(دوز اول)	۱۶ نفر فایزر		
Babazadeh, 2022 .(50)	سینوفارم ( دوز اول و دوم)	زن ۵۲ ساله	پوسته پوسته شدن لب ها ( تشخیص لیکن پلان)	درمان با پردنیزون
Borg 2022.(51)	فایزر (دوز اول)	مرد ۳۸ ساله	آروژن و زخم در مخاط کام (تشخیص اریتم مالتی فرم)	درمان با پردنیزون ۴۰ میلی گرم به مدت ۷ روز
Caggiano, 2022.(52)	فایزر ( دوز دوم)	مرد ۴۰ ساله	پلاک سفید رنگ قرینه و دو طرفه در مخاط گونه ( تشخیص لیکن پلان)	
Calabria, 2022.(53)	فایزر ( دوز دوم)	زن ۶۰ ساله	آروژن و زخم در مخاط لب پایین و ویزکول و بولا در مخاط لب (تشخیص پمفیگوس ولگاریس)	پردنیزون ۱ میلی گرم به مدت یک هفته و ریتوکسیمب ۱۰۰۰ میلی گرم دوبار به مدت ۲ هفته
Hertel, 2022.(54)	فایزر ( دوز اول)	یک خانم ۵۷ ساله	پلاک سفید رنگ دوطرفه در مخاط باکال ( تشخیص لیکن پلان)	-
		یک مرد ۵۰ ساله		
Maeda, 2022 (55)	مدیرنا ( دوز دوم)	خانم ۵۸ ساله	آروژن و زخم به صورت دوطرفه در مخاط کام ( تشخیص زخم و موکوزیت)	پماد موضعی لیدوکائین ۴٪ و استامینوفن ۶۰۰ میلی گرم برای ۷ روز
Manfredi, 2021 (39)	فایزر ( دوز اول)	خانم ۳۴ ساله	آروژن و زخم در کام و ماکول و پتشی در زبان ( تشخیص آنگولار چلایتیس)	پماد آنتی باکتریال موضعی و بالم لب



درمان	عوارض	فرد مبتلا	نوع واکسن	نویسنده مطالعه
متیل پردنیزولون ۱ میلی گرم برای ۵ روز و مورفین برای ۴۸ ساعت	اروژن و تورم در کف دهان ( تشخیص نامعلوم)	خانم ۵۸ ساله	مدرنا ( دوز دوم)	Saibene, 2021(56)
-	خطوط سفید رنگ به همراه بیس اریتماتوز در مخاط گونه ( تشخیص لیکن پلان)	خانم ۳۵ ساله	نوع واکسن کووید نامعلوم است	Sharda, 2022 (57)
کلوبتازول موضعی ۰.۵ میلی گرم برای ۴ هفته	پلاک سفید رنگ در مخاط گونه ( تشخیص لیکن پلان)	مرد ۴۹ ساله	Johnson & Johnson	Troeltzsch, 2021 (58)
-	۱.شایعترین عارضه پاراستزی دهان (فلج بل) فایزر: ۳۲۱۲ مدرنا: ۲۴۷۵ Johnson & Johnson: ۲۹۲ ۵۰۱۳۸ :	کل افراد واکسینه شده با فایزر: ۳۴۱۳۸۹ کل افراد واکسینه شده با مدرنا: ۳۳۷۵۱۸ کل افراد واکسینه شده با Johnson&Johnson	فایزر مدرنا Johnson & Johnson	Riad A et al,2022 (23)
پردنیزون ۸۰ میلی گرم روزانه پماد کلوبتازول ۰.۰۵٪ دو بار در روز و بهبود بعد از ۶ روز	پلاکهای صورتی-بنفش روی پلک ها و گونه ها؛ بینی و زخم و خراش مخاط دهان (تشخیص سندرم استیون جانسون)	خانم ۴۶ ساله	مدرنا (دوز اول)	Padniewski et al,2022 (24)
-	۱۵۵ نفر دچار عوارض پوستی و مخاطی شدند و بیشترین عارضه پوستی خارش (۳۹ نفر) بود.	۷۴۲۱ نفر (۶۷٪) دچار عوارض جانبی ناشی از واکسن شدند	۱۱۰۴۲ نفر واکسینه شدند که واکسنها شامل: ۱. ۹۷۲۷ نفر (۸۸.۱٪) با واکسن سینوفارم ۲. ۱۳۱۵ نفر (۱۱.۹٪) با واکسن پاستوکوک واکسینه شدند.	Tavakoli N,et al,2021(25)
دو دوز اتانرسیت ۵۰ میلی گرم در میلی لیتر به صورت زیر جلدی، اولین بار در روز پذیرش بیمار و دوز دوم پس از دو روز از پذیرش او بیمار پس از ۲۲ روز کاملاً بهبود یافت	سندرم استیون جانسون	خانم ۴۹ ساله	فایزر (دوز اول)	Mohamad Bakir et al,2021 (26)

داده اند که پروتئین‌های موجود در آنتی ژن واکسن های SARS-COV-2 در سلول های اندوتلیال مویرگی و سلول های اپی تلیال یافت شده است. در این محل ها تعداد زیادی سلول T-helper برای پاسخ به این آنتی ژنها جمع می شود و به دنبال آن التهاب پوستی و مخاطی مشاهده می شود. در واقع لنفوسیت ها با تولید سیتوکین های پیش التهابی به آنتی ژن های موجود در واکسن-SARS COV-2 حمله کرده و سبب واکنش ازدیاد حساسیت می شوند<sup>(۳۱-۳۴)</sup>

### لیکن پلان (Lichen planus):

مکانیسم ایجاد لیکن پلان پس از دریافت واکسن هنوز به طور کامل شناخته نشده است؛ اگرچه یک توضیح پیشنهادی این است که واکسن فایزر باعث تحریک پاسخ سلول های T-helper ۱ می شود و از این طریق سبب افزایش سطح اینترلوکین ۲ و اینترفرون گاما میشود که هر دو سایتوکاین ذکر شده به طور مستقیم در پاتوژنز لیکن پلان نقش دارند<sup>(۳۵،۳۶)</sup>. آنتی ژن های SARS-COV-2 در واکسنهای کووید ۱۹ میتوانند باعث تحریک سلول های B شوند و همچنین سلول های T سایتوتوکسیک CD8+ با ایجاد پاسخی قوی به این آنتی ژن ها در نهایت منجر به واکنش خودایمنی در برابر کراتینوسیت های پایه در اپیدرم و آپوپتوز آنها شود و لیکن پلان را ایجاد کند.<sup>(۳۷)</sup>

### موکوزیت دهانی (Oral mucositis):

واکسن های کووید ۱۹ با تحریک تولید آنتی بادی علیه آنتی ژن های کووید ۱۹ سبب القای ایمنی میشوند. یکی از عوارض این نوع ایمن سازی با واکسن می تواند ازدیاد حساسیت مخاطی باشد<sup>(۳۸)</sup> یکی از ترکیبات موجود در واکسن های بر پایه mRNA مانند فایزر پلی سوربات ۸۰ است که از آن جهت محلول ساختن mRNA در چربی

نتایج این مطالعه مروری نشان داد عوارض صورتی-دهانی مانند اریتم مولتی فرم، پارستزی، تورم لب و زبان، لیکن پلان و فلج بل ممکن است متعاقب تزریق واکسن های کووید ۱۹ رخ دهد.

### اریتم مولتی فرم (Erythema multiforme):

اریتم مولتی فرم یک بیماری التهابی مزمن با درگیری سیستم ایمنی بدن است. تظاهرات این بیماری در پوست و غشاهای مخاطی دیده می شود. اریتم مالتی فرم نوعی واکنش ازدیاد حساسیت به محرک های آنتی ژنی متفاوت است که به شکل ضایعات با نمای target روی پوست و مخاط ظاهر می شود. ایمنی سلولی مسئول تخریب غیرطبیعی سلول های اپیتلیالی است. سلولهای ایمنی درگیر در این بیماری غالباً لنفوسیت T و ماکروفاژ هستند<sup>(۲۷-۲۹)</sup>. همچنین اریتم مالتی فرم به عنوان عارضه جانبی برخی واکسنهای دیگر از جمله هیپاتیت B و اورپون و سرخک در مطالعات ذکر شده است و تا به امروز ۹۸۴ مورد اریتم مالتی فرم پس از واکسیناسیون گزارش شده است. با این حال به نظر می رسد یک محرک (معمولاً عفونت) میتواند یک پاسخ ایمنی سلولی به آنتی ژن ها را از طریق سلول های T-helper 1 ایجاد کند و باعث آزاد شدن اینترفرون گاما و در نهایت سبب فعال شدن سیستم auto reactive در افراد مستعد ژنتیکی شود. اینترفرون گاما به عنوان علامتی از پاسخ سلول های T پس از واکسیناسیون CoronaVac شناخته شد. بنابراین به نظر می رسد واکسیناسیون کووید ۱۹ میتواند به عنوان یک محرک عمل کند و سبب فعال شدن مسیر اریتم مالتی فرم شود و در نهایت واکنش های ازدیاد حساسیت نوع III و IV به وسیله خود واکسن یا اجزای آن ایجاد شود<sup>(۳۰)</sup>. یافته‌های هیستوپاتولوژیک نشان

برابر سلول های اپیدرم می شود. این پاسخ ایمنی سبب آپوپتوز (Apoptosis) کراتینوسیت ها و جداسدن اتصال درموایی تلیالی می شود و به این طریق علایم سندرم بروز می کند<sup>(۴۲)</sup>. علاوه بر آن فاکتور TNF a و اینترفرون گاما که توسط لنفوسیت های T ترشح شده اند هم می توانند در مرگ کراتینوسیت ها مشارکت داشته باشند.<sup>(۴۶)</sup>

### فلج بل: (Bell s palsy)

فلج بل به عنوان فلج سریع یک طرفه صورت یا فلج با علت ناشناخته تعریف می شود<sup>(۴۳)</sup>. اگرچه کاهش لنفوسیت ها در اثربیماری کرونا ممکن است منجر به فعال شدن مجدد هرپس ویروس ها (Herpes virus) و در نتیجه فلج بل شود؛ اما در مورد بروز این عارضه به علت تزریق واکسن های کووید ۱۹ هنوز اتفاق نظر وجود ندارد<sup>(۴۴)</sup>. مکانیسم ایجاد فلج بل در بیماران تحت واکسیناسیون نامشخص است. اما یک فرضیه عنوان میکند فلج بل متعاقب واکسیناسیون کووید ۱۹ می تواند در نتیجه یک پدیده خودایمنی ایجاد شود. بر اساس این فرضیه آنتی ژن های واکسن مشابه آنتی ژن های سلول های میزبان انسان رفتار می کنند. بنابراین لنفوسیت های T نسبت به سلول های خودی نیز واکنش نشان داده و باعث تخریب آنها می شوند<sup>(۴۵)</sup>. مکانیسم دیگر می تواند به فعال شدن مجدد ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ مربوط باشد. این ویروس در گانگلیون ژنیکولیت (Geniculate ganglion) اعصاب صورت نهفته است و واکسیناسیون ممکن است سبب فعال سازی این ویروس شود<sup>(۴۶-۴۸)</sup>. علاوه بر این واکسن های بر پایه mRNA می توانند سبب القای ایمنی ذاتی بدن و متعاقب آن تولید اینترفرون شوند. مطالعات نشان داده اند اینترفرون به عنوان عامل ایجاد فلج بل عمل می کند<sup>(۴۹)</sup>

استفاده می کنند و در صورت عدم استفاده از این ماده واکسن ناپایدار بوده و نمی تواند به درستی عمل کند. پلی سوربات به عنوان یک عامل کراس لینک دهنده در واکسنها شناخته شده است و ذرات نانو پارتیکل موجود در واکسن که درگیر واکنش کراس لینک با پلی سوربات هستند با نام کلی (poly ethylene glycol (PEG) معرفی می شوند. مطالعات نشان دادند PEG موجود در ترکیبات واکسن فایزر می تواند سبب اینگونه عوارض جانبی پوستی و مخاطی شود<sup>(۳۹)</sup>. در مورد بیماری که مبتلا به جهش فاکتور V leiden بود و پس از تزریق واکسن آسترانکا دچار موکوزیت دهانی شد. ذکر این نکته حائز اهمیت است که در بیماران دارای این نوع جهش احتمال ترومبوآمبولی ۱۰ برابر بیشتر از افراد غیر مبتلا است و این شرایط ممکن است سبب شروع موکوزیت دهانی شود.<sup>(۱۹)</sup>

### سندرم استیون-جانسون (Stivenson-johnson syndrome):

این سندرم یک واکنش پوستی-مخاطی شدید است که به علت عوارض نامطلوب داروها رخ می دهد<sup>(۴۰)</sup>. در این سندرم علایمی مانند حساسیت پوستی-مخاطی، اروژن هموراژیک (Hemorrhagic erosion) و اریتم (Erythema) و جداسدگی نسبتا شدید اپیدرمال (Epidermal detachment) که به شکل تاول خود را نشان میدهد؛ دیده می شود<sup>(۴۱)</sup>

واکسن کووید ۱۹ از دو جزء ویروتوپ (virotop) و مواد کمکی ساخته شده است. جز virotop قسمت حاوی آنتی ژن های ویروسی است که در سطح کراتینوسایت ها (keratinocytes) ظاهر می شود و ویروتوپ های موجود در واکسن آسترانکا به عنوان مسئول ایجاد سندرم استیون-جانسون شناخته شده است. بیان ویروتوپ ها در سطح کراتینوسایت ها منجر به پاسخ لنفوسیت T از نوع CD8 در

## References:

1. Sadeghi Dousari A, Taati Moghadam M, Satarzadeh N. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease. *Infect Drug Resist.* 2020;(13):2819-28.
2. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, Sagnelli C, Bianchi M, Bernardini S, Ciccozzi M. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy.* 2019;64(5-6):215-23.
3. Abebe EC, Dejenie TA, Shiferaw MY, Malik T. The newly emerged COVID-19 disease: a systemic review. *Virol J.* 2020;17(1):96.
4. Nakamichi K, Shen JZ, Lee CS, Lee A, Roberts EA. Hospitalization and mortality associated with SARS-CoV-2 viral clades in COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):4802.
5. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-78.
6. Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14717.
7. Lavery MJ, Bouvier CA, Thompson B. Cutaneous manifestations of COVID-19 in children (and adults): A virus that does not discriminate. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):323-8.
8. Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, Shtilman MI, Kostoff R, Carvalho F, Vinceti M, Spandidos DA, Tsatsakis A. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(1):3-16.
9. Han X, Xu P, Ye Q. Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23937.
10. Michalik S, Siegerist F, Palankar R, Franzke K, Schindler M, Reder A, Seifert U, Cammann C, Wesche J, Steil L, Hentschker C, Gesell-Salazar M, Reisinger E, Beer M, Endlich N, Greinacher A, Völker U. Comparative analysis of ChAdOx1 nCoV-19 and Ad26.COV2.S SARS-CoV-2 vector vaccines. *Haematologica.* 2022;107(4):947-57.
11. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT): Targeting Pathomechanisms with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. *Thromb Haemost.* 2021;121(11):1395-1399.
12. Marcucci R, Marietta M. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia: the elusive link between thrombosis and adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccines. *Intern Emerg Med.* 2021;16(5):1113-9.
13. Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table.* 2021;1(17):1-7.

## محدودیت ها :

در بسیاری از مقالات ذکر شده در مطالعه حاضر به روش و چگونگی فهم عوارض جانبی ذکر شده به علت واکسیناسیون کووید ۱۹ اشاره ی دقیقی نشده است و تست های تشخیصی تنها نوع عارضه جانبی را شناسایی می کند. در حوزه عوارض دهانی صورتی واکسنهای کووید میبایست مطالعات بیشتری انجام شود و با توجه به حذف مطالعات تکراری ، مقالات ذکر شده تنها مطالعات اختصاصی در مورد عوارض جانبی دهانی و صورتی میباشند.

## نتیجه گیری:

شایع ترین عارضه صورتی-دهانی متعاقب تزریق واکسن های کووید ۱۹ فلج بل می باشد و پرعارضه ترین واکسن کووید ۱۹ فایزر است . بیشتر عوارض جانبی در نوبت اول تزریق واکسن رخ داده است ولیکن با توجه به شیوع بالای کووید ۱۹ و متعاقب آن میزان بالای واکسیناسیون ، به منظور پیشگیری و کنترل و درمان عوارض جانبی واکسن های کووید ۱۹ مطالعات بیشتری نیاز است.

14. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Tiireci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
15. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, Desai SR, French LE, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, Blumenthal KG, Fox LP, Freeman EE. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):46-55.
16. Petrucci M, Galleggiante S, Messina S, Della Vella F. Oral erythema multiforme after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination: a report of four cases. *BMC Oral Health*. 2022 Mar 24;22(1):90.
17. Fadul A, Abdalla EM, Musa M, Al-Mashdali A, Mudathir Osman AE, Abdelmahuod E. Sever erythema multiforme post-COVID-19 moderna vaccine: Case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;83:104461.
18. Zargaran M. Suggested risk factor for oral lichen planus arising after mRNA COVID-19 vaccination. *Clin Case Rep*. 2022;10(7):e6126.
19. Azzi L, Toia M, Stevanello N, Maggi F, Forlani G. An episode of oral mucositis after the first administration of the ChAdOx1 COVID-19 vaccine. *Oral Dis*. 2022;28(2):2583-2585.
20. Dash S, Sirka CS, Mishra S, Viswan P. COVID-19 vaccine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(8):1615-7.
21. Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, Chan EWY, Li X, Yan VKC, et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):64-72.
22. Di Spirito F, Amato A, Di Palo MP, Contaldo M, D'Ambrosio F, Lo Giudice R, Amato M. Oral Lesions Following Anti-SARS-CoV-2 Vaccination: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10228.
23. Riad A, Pöld A, Kateeb E, Attia S. Oral Adverse Events Following COVID-19 Vaccination: Analysis of VAERS Reports. *Front Public Health*. 2022;10:952781.
24. Padniewski JJ, Jacobson-Dunlop E, Albadri S, Hylwa S. Stevens-Johnson syndrome precipitated by Moderna Inc. COVID-19 vaccine: a case-based review of literature comparing vaccine and drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 2022;61(8):923-9.
25. Tavakoli N, Nafissi N, Shokri S, Fallahpour M, Soleimani S, Riahi T, Kalantari S, Javan A, Goodarzi A, Valizadeh R. Pediatric and adolescent COVID-19 vaccination side effects: A retrospective cohort study of the Iranian teenage group in 2021. *J Med Virol*. 2022;94(10):4890-900.
26. Bakir M, Almeshal H, Alturki R, Obaid S, Almazroo A. Toxic Epidermal Necrolysis Post COVID-19 Vaccination - First Reported Case. *Cureus*. 2021;13(8):e17215.
27. de Las Vecillas L, López J, Morchón E, Rodriguez F, Drake M, Martino M. Viral-like Reaction or Hypersensitivity? Erythema Multiforme Minor Reaction and Moderate Eosinophilia After the Pfizer-BioNTech BNT162b2 (mRNA-Based) SARS-CoV-2 Vaccine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;32(1):77-8.
28. Wunderlich K, Dirschka T. Erythema exsudativum multiforme infolge einer COVID-19-Impfung (BNT162b2) [Erythema multiforme following COVID-19 vaccination (BNT162b2)]. *Hautarzt*. 2022;73(1):68-70.
29. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 2012;51(8):889-902.
30. Yousefian M, Khadivi A. Occurrence of erythema multiforme following COVID-19 vaccination: a review. *Clin Exp Vaccine Res*. 2023;12(2):87-96.
31. Lavery MJ, Nawimana S, Parslew R, Stewart L. A flare of pre-existing erythema multiforme following BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(7):1325-7.
32. Torrel A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, Hernández-Martín Á, de la Torre-Espi M, Colmenero I. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):442-6.
33. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, Suarez-Valle A, Saceda-Corralo D, Moreno-Garcia Del Real C, Fernandez-Nieto D. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(7):892-5.
34. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
35. Herzum A, Burlando M, Molle MF, Micalizzi C, Cozzani E, Parodi A. Lichen planus flare following COVID-19 vaccination: A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(12):e05092.
36. Kulkarni R, Sollecito TP. COVID-19 vaccination: possible short-term exacerbations of oral mucosal diseases. *Int J Dermatol*. 2021;60(9):e335-6.
37. Zou H, Daveluy S. Lichen planus after COVID-19 infection and vaccination. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(2):139-46.
38. Tomo S, Miyahara GI, Simonato LE. Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: Secondary or truly associated condition? *Oral Dis*. 2022;28(1):963-7.

39. Manfredi M, Ghidini G, Ridolo E, Pizzi S. Oral lesions postinjection of the first administration of Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 (BNT162b2) vaccine. *Oral Dis.* 2022;28 (2):2605-7.
40. Chahal D, Aleshin M, Turegano M, Chiu M, Worswick S. Vaccine-induced toxic epidermal necrolysis: A case and systematic review. *Dermatol Online J.* 2018;24(1):13030
41. Kumar R, Das A, Das S. Management of Stevens-Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis: Looking Beyond Guidelines! *Indian J Dermatol.* 2018;63(2):117-24.
42. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(12):2694-706.
43. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, Deckard NA, Dawson C, Driscoll C, Gillespie MB, Gurgel RK, Halperin J, Khalid AN, Kumar KA, Micco A, Munsell D, Rosenbaum S, Vaughan W. Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3):S1-27.
44. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):450-2.
45. Principi N, Esposito S. Do Vaccines Have a Role as a Cause of Autoimmune Neurological Syndromes? *Front Public Health.* 2020;8:361.
46. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med.* 1996;124(1):27-30.
47. Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PG, Byl FM, Trent CS, Quesenberry CP Jr, Hitchcock T. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(5):371-8.
48. Linder TE, Abdelkafy W, Cavero-Vanek S. The management of peripheral facial nerve palsy: "paresis" versus "paralysis" and sources of ambiguity in study designs. *Otol Neurotol.* 2010;31(2):319-27.
49. Hwang I, Calvit TB, Cash BD, Holtzmuller KC. Bell's palsy: a rare complication of interferon therapy for hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2004;49(4):619-20.
50. Babazadeh A, Miladi R, Barary M, Shirvani M, Ebrahimpour S, Aryanian Z, Mohseni Afshar Z. COVID-19 vaccine-related new-onset lichen planus. *Clin Case Rep.* 2022;10(2):e05323.
51. Borg L, Mercieca L, Mintoff D, et al. Pfizer-BioNTech SARSCoV-2 mRNA vaccine-associated erythema multiforme. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:e22-4.
52. Caggiano M, Amato M, Di Spirito F, Galdi M, Sisalli L. mRNA COVID-19 vaccine and oral lichen planus: A case report. *Oral Dis.* 2022;28 (2):2624-6.
53. Calabria E, Canfora F, Mascolo M, Varricchio S, Mignogna MD, Adamo D. Autoimmune mucocutaneous blistering diseases after SARS-Cov-2 vaccination: A Case report of Pemphigus Vulgaris and a literature review. *Pathol Res Pract.* 2022; 232:153834.
54. Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Wendy S, Heiland M, Nahles S, Preissner R, Preissner S. Onset of Oral Lichenoid Lesions and Oral Lichen Planus Following COVID-19 Vaccination: A Retrospective Analysis of about 300,000 Vaccinated Patients. *Vaccines (Basel).* 2022;10(3):480.
55. Maeda K, Yamashita D, Takenobu T. Ulcers on the bilateral palate mucosa following mRNA-based vaccination for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(3):283-6.
56. Saibene AM, Alliata A, Cozzi AT, et al. Erythema multiforme major following SARS-CoV-2 vaccine. *Clin Case Rep* 2021;9:e04947.
57. Sharda P, Mohta A, Ghiya BC, Mehta RD. Development of oral lichen planus after COVID-19 vaccination - a rare case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36: e82-3.
58. . Troeltzsch M, Gogl M, Berndt R, Troeltzsch M. Oral lichen planus following the administration of vector-based COVID-19 vaccine (Ad26.COV2.S). *Oral Dis.* 2022;28:2595-6.