دستاوردها، چالش‌ها و اثربخشی واکسن‌های کووید-۱۹: یک مطالعه ی مروری

دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۲۵ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۲

امیرحسین دولتی ثمرین[۱]، فاطمه صباغ زیارانی[۲]، بهاره عبد نیک فرجام*[۳]

۱. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران ۲. استادیار آناتومی، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران ۳. استادیار ایمونولوژی، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

چکیده

مقدمه و هدف: مطالعات نشان می‌دهد که واکسیناسیون موثرترین روش پیشگیری از ابتلا به کووید-۱۹ می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه ارائه ملاحظات واکسیناسیون بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتولوژیک خودایمنی/خود التهابی، نقایص ایمنی، سرطان، دیابت، بیماری‌های مزمن تنفسی و قلبی-عروقی، برای پزشکان، کادر درمان و بیماران می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه مروری، جستجو در پایگاه¬های اطلاعاتی الکترونیکی علمی از جمله ISI، Scopus،Google scholar و PubMed انجام شد. به¬روزترین و مرتبط¬ترین مقاله¬های معتبر که در سال های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۲ به چاپ رسیده‌اند، با موضوع واکسن¬های کووید-۱۹ و واکسیناسیون بیماران مبتلا به بیماری¬های خاص مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی، زمانی که فعالیت بیماری تحت کنترل است و عفونت همزمان وجود ندارد باید در برابر کووید-۱۹ واکسینه شوند. سرکوب سیستم ایمنی با درجه پایین باعث کاهش پاسخ آنتی‌بادی به واکسن‌ها نمی‌شود. واکسیناسیون با همه انواع واکسن‌ها به جز واکسن‌های زنده تضعیف شده برای همه بیماران سرطانی، به جز افرادی که تحت درمان‌های ضد سلول B هستند مؤثر است. همچنین، واکسیناسیون افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای (چاقی، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های تنفسی و دیابت) که موجب افزایش خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید می گردد، توصیه شده است.

نتیجه‌گیری: بهترین راه مقابله با ویروس کووید-۱۹، بالا بردن پوشش واکسیناسیون جهت القا پاسخ¬های ایمنی در برابر این ویروس می¬باشد. توصیه می‌شود بیماران مبتلا به نقایص سیستم ایمنی مبتلا، افرادی که داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مصرف می‌کنند و نیز افراد مسن دوزهای تقویتی واکسن کرونا را دریافت نمایند.

کلیدواژه‌ها: ویروس SARS-CoV-2، کووید-۱۹، واکسیناسیون، اثربخشی واکسن، بیماران خاص

* **نویسنده مسئول:** . استادیار ایمونولوژی، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

ایمیل: bnikfarjam@qums.ac.ir **تلفن:** ۵-۰۲۸۳۳۳۳۶۰۰۱ **نمابر:** ۰۲۸۳۳۳۲۴۹۷۰

مقدمه

بیماری کووید-۱۹ ناشی از SARS-CoV-2 از اولین شیوع در دسامبر ۲۰۱۹ به یک پاندمی تبدیل شده است. SARS-CoV-2 بسیار مسری است و با قطرات تنفسی منتشر می‌شود (۱). تلاش‌های زیادی برای توسعه واکسن‌ها و داروها جهت درمان و ایجاد مصونیت و پیشگیری انجام شده است (۲).

واکسیناسیون بدون خطر نیست، برخی از عوارض به‌ویژه در افراد مسن، بیماران مبتلا به نقایص ایمنی، خود ایمنی، دیابت، مزمن تنفسی، قلبی- عروقی، بدخیمی‌ها و بارداری گزارش شده است (۳). همچنین، خطر بالقوه ابتلا به کووید-۱۹ پس از واکسیناسیون موفق و عفونت‌های بعدی با سویه‌های مختلف وجود دارد. آزمایش‌ها، کاهش اثر محافظتی واکسن در برابر گونه‌های مختلف را نشان داده‌اند (۳). با توجه به اهمیت واکسیناسیون برای کنترل همه‌گیری، ایمن‌سازی افراد با بیماری‌های خاص از اهمیت بالایی برخوردار است. از یک سو، بروز کووید-۱۹ شدید در افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای بیشتر است و از سوی دیگر، واکسیناسیون در بیماران مبتلا به نقص ایمنی، خود ایمنی یا کسانی که داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی یا ضدسرطان دریافت می‌کنند به دلیل سرکوب یا فعال شدن بیش از حد سیستم ایمنی مشکل ساز است (۲).

بیش از ۱۰۰ واکسن در کشورهای مختلف تولید شده است، واکسن‌های مؤثر و ایمن در مهار انتقال و کاهش ابتلا به بیماری تأثیر بسزا و مهمی داشته‌اند (۴). سابقه واکنش آنافیلاکسی پس از دوز اول یا واکنش به اجزای واکسن و همچنین واکنش آلرژیک فوری به دوز قبلی از موارد منع واکسیناسیون می‌باشد (۳).

با توجه به اینکه پایان همه‌گیری کووید-۱۹ قابل پیش‌بینی نیست، واکسیناسیون، انجام اقدامات پیشگیرانه و رعایت فاصله-گذاری و پروتکل‌های بهداشت اجتماعی جهت ایجاد مصونیت در برابر واریانت‌هایی که شاید در آینده به وجود آید ضروری است و می‌تواند منجر به قطع زنجیره انتقال ویروس شود. در ایران درصد بالایی از مردم بدلیل ابتلا به کووید-۱۹ و واکسیناسیون گسترده، دارای آنتی‌بادی در مقابل SARS-CoV-2 هستند که موجب مهار چرخه بالای انتقال ویروس شده است (۵). طبق آخرین آمار وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کشور، تا ۲۹ مرداد ماه ۱۴۰۱، در ایران حدود ۶۴۸۹۶۱۱۷ نفر دُز اول واکسن کرونا را دریافت نموده‌اند. همچنین، ۳۰۳۳۴۶۵۵ نفر، دُز سوم و بالاتر واکسن کرونا را تزریق کرده‌اند، افراد مبتلا به نقص ایمنی یا بیمارانی که داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مصرف می‌کنند و افراد مسن باید دوز چهارم واکسن را دریافت نمایند (۵).

این مقاله مروری به صورت جامع به بررسی چالش‌های مهم در مورد واکسن‌ها از ابتدای همه‌گیری تاکنون، نقش واکسیناسیون در کاهش تعداد مبتلایان و ایجاد پاسخ‌های ایمنی مؤثر می‌پردازد. همچنین، در این مقاله انواع پلتفرم‌های واکسن‌های کووید-۱۹، اثر واریانت‌های گوناگون ویروسی بر کارایی واکسن‌ها، لزوم واکسیناسیون گسترده همگانی و دریافت دوز تقویت‌کننده، پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی ایجاد شده پس از واکسیناسیون، ایمنی گله‌ای، وضعیت انتقال ویروس پس از واکسیناسیون، اثربخشی واکسن‌ها در برابر بیماری شدید و علامت‌دار شرح داده می شود. هدف از انجام این مطالعه، جمع‌آوری و ارائه اطلاعات کامل در مورد واکسن‌های مناسب، مراقبت‌ها و ملاحظات واکسیناسیون در افراد مبتلا به بیماری-های خودایمن، نقص ایمنی، سرطان، دیابت، بیماری‌های مزمن تنفسی و قلبی-عروقی، همچنین واکسیناسیون زنان باردار، سالخوردگان، نوزادان و کودکان می باشد.

روش کار

در این مطالعه مروری که در سال ۲۰۲۲ انجام شده است، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی و علمی معتبر از جمله ISI، Google scholar، Scopus و PubMed با کلیدواژه‌های ویروس SARS-CoV-2، کووید-۱۹، واکسیناسیون، اثربخشی واکسن، بیماران خاص صورت پذیرفت. به‌روزترین و معتبرترین مقاله‌های مرتبط با موضوع واکسن‌های کووید-۱۹ بررسی شد. بررسی مقالات معتبر جمع‌آوری شده در دو دسته انجام شد. دسته اول، مقالات مرتبط با دستاوردها، چالش‌ها، اثربخشی واکسن‌های کووید-۱۹ و دسته دوم، مقالات مرتبط با واکسیناسیون بیماران خاص بودند. از مجموع ۱۲۰مقاله بررسی شده،۵۰ مقاله مورد استفاده قرارگرفت.

نتایج و بحث

پروتئین‌های هدف SARS-CoV-2 و استراتژی‌های تولید واکسن

پروتئین‌های ساختاری مانند پروتئین اسپایک S، E، ماتریکس M که در سطح ویروس قرار دارند، پروتئین نوکلئوکپسید N هدف‌های مناسبی برای واکسیناسیون هستند. پروتئین S با سه زیرواحد S1، S2 و S2′ ، بخش اصلی پوشش ویروس است (۶). پروتئین S برای اتصال به گیرنده میزبان و ورود ویروس ضروری است و تمرکز اصلی بر روی این پروتئین است (۷). کل ناحیه RBD در ایزوله‌های SARS-CoV-2 محافظت شده است و برخی جهش‌های نادر غیر مترادف در پروتئین S یافت شده است. جهش‌های جدید بر بیماری‌زایی ویروس اثر گذارند. بنابراین، بررسی ژنومی این ویروس، برای شناسایی و تعیین اثرات بیولوژیکی بالقوه این جهش‌ها اهمیت بالایی دارد (۸).

پلتفرم‌های واکسن کووید-۱۹

انواع پلتفرم‌های واکسن کووید-۱۹ عبارتند از واکسن‌های غیرفعال، زنده ضعیف شده، پروتئین نوترکیب، ذرات شبه ویروسی، اسید نوکلئیکی و ناقل آدنو ویروسی. واکسن‌های متشکل از ویروس غیرقابل تکثیر از انواع غیرفعال و زنده ضعیف شده که می‌توان با روش‌های اصلاح ژنتیکی یا غیرفعال‌سازی شیمیایی همراه با همیارها (Adjuvants) از آنها بهره برد. واکسن‌های پروتئین نوترکیب با استفاده از فناوری‌های پیشرفته، پروتئین‌های مهم ویروسی مانند اسپایک را تولید می-کنند. پلتفرم ذرات شبه ویروسی (VLPs) از نانوذرات ۱۰ تا ۲۰۰ نانومتری حاوی کپی‌هایی از یک یا چند پروتئین ویروسی تشکیل شده‌اند (۸). واکسن‌های اسیدهای نوکلئیکی بخشی از DNA یا RNA ویروس هستند که توسط الکتروپوراسیون داخل پوستی یا نانوذرات لیپیدی به سلول‌های سیستم ایمنی تحویل داده می‌شوند. استفاده از آدنوویروس‌های اصلاح ژنتیکی شده به عنوان ناقل برای حمل توالی‌های کد کننده پروتئین ایمنی‌زای ویروس، پلتفرم دیگری از واکسن‌ها را تشکیل می‌دهند. این ناقل‌ها سه دسته هستند: آدنوویروس‌های غیرفعال، آدنوویروس-های با قابلیت و یا بدون قابلیت تکثیر. (جدول۱) (۸، ۹).

جدول ۱. واکسن های اصلی SARS-CoV-2

نام تجاری واکسن	تولید کننده	پلتفرم	هدف	وضعیت	اثربخشی در برابر بیماری علامت دار*
AZD1222 (ChAdOx1nCoV19)	University of Oxford & AstraZeneca	آدنوویروس (غیر تکثیر شونده)	پروتئین اسپایک	فاز III	82.4%
Ad5-nCoV	CanSino Biologics	آدنوویروس (غیر تکثیر شونده)	پروتئین اسپایک	فازII/II	65.7%
Ad26-SARS-Cov-2 Jannssen	Johnson & Johnson	آدنوویروس (غیر تکثیر شونده)	پروتئین اسپایک	فاز I/II	72%
Sputinik V	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	آدنوویروس هترولوگ Ad5 و Ad26 (غیر تکثیر شونده)	پروتئین اسپایک	فازIII	91.6%
INO-4800	Inovio Pharmaceuticals	DNA	پروتئین اسپایک	فاز I/II	
بدون نام	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	DNA	پروتئین اسپایک	فاز I/II	
بدون نام	Cadila Healthcare Limited	DNA	فاش نشده	فاز I/II	
GX-19	Genexine Consortium	DNA	پروتئین اسپایک	فاز III	
BNT162b2 mRNA	BioNTech and Pfizer	RNA	3CLpro, NSP5, Mpro, other	فاز III	95%
mRNA-1273	Moderna and NIAID	RNA	پروتئین اسپایک	فاز I/II	94.5%
بدون نام	Curevac	RNA	پروتئین اسپایک	فاز I/II	
ARCT-021	Arcturus/Duke-NUS	RNA(نانوپارتیکل لیپیدی)	پروتئین اسپایک (prefusion)	فاز I/II	
WIBP- CorV	Wuhan Institute of Biological Products and	ویروس غیرفعال	ویروس کامل	فاز I/II	72.5%

BBIBPCorV	Sinopharm Beijing Institute of Biological Products and Sinopharm	ویروس غیرفعال همراه ادجوانت	ویروس کامل	فاز I/II	79.34%
CovidVax	Institute of Medical Biology and Chinese Academy of Medical Sciences	ویروس غیرفعال	ویروس کامل	فاز III	
CoronaVac (PiCoVacc)	Sinovac Biotech	ویروس غیرفعال همراه ادجوانت	ویروس کامل (ایمونوژن RBD اسپایک)	فاز I/II	50.4%
بدون نام	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	ویروس غیرفعال همراه ادجوانت	ویروس کامل	فاز I/II	
Covaxin	Bharat Biotech	ویروس غیرفعال	ویروس کامل	فاز I/II	81%
EpiVacCorona	Vector Institute - novosibirsk	پروتئین زیرواحد	پپتید آنتی ژنی سنتتیک	فاز I/II	NA*
SCB-2019	Clover Biopharmaceuticals	پروتئین زیرواحد	تریمر اسپایک	فاز I/II	
NVX-CoV2373	Novavax	پروتئین زیرواحد	پروتئین اسپایک (prefusion)	فاز I/II	95.6%
بدون نام	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	پروتئین زیرواحد	پروتئین اسپایک (دایمرRBD)	فاز I/II	
بدون نام	Kentucky Bioprocessing, Inc	پروتئین زیرواحد	پروتئین (RBD) اسپایک	فاز I/II	
بدون نام	Sanofi Pasteur/GSK	پروتئین زیرواحد (باکلوویروس)	پروتئین زیرواحد	فاز I/II	
کووبرکت	گروه صنعتی شفا فارمد		ویروس کامل		
پاستوکووک (سوبرانا)	موسسه فینلای کوبا	پروتئین کونژوگه با توکسوئید کزار	پروتئین (RBD) اسپایک	فاز III	92.4%
اسپایکوژن-COVAX (19)	شرکت وکسین استرالیا و سیناژن	پروتئین زیرواحد	پروتئین اسپایک	فاز III	65%
کووپارس	شرکت رازی	پروتئین زیرواحد	پروتئین اسپایک	فاز II/III	

منبع (۱۴، ۱۵) * اثربخشی واکسن‌ها را به دلیل طرح‌های کارآزمایی بالینی متفاوت نمی‌توان به طور مستقیم مقایسه کرد.

اثر جهش‌ها بر انتقال، پاتوژنز و کارایی واکسن‌ها در مقابل واریانت‌های SARS-CoV-2

شناسایی و توصیف دقیق اثرات یک جهش برای پاتوژنز SARS-CoV-2 بسیار مهم است. جهش‌ها ممکن است منجر به فرار از تشخیص ایمنی شوند. از این رو زیرسویه‌های ویروس با جهش‌های مختلف باید در زمان تولید واکسن‌ها در نظر گرفته شوند (۸). حاصل برخی جهش‌ها ایجاد ویروس‌هایی با نرخ انتقال بسیار بالا است. این جهش‌ها بر مشخصات آنتی‌ژنی و قابلیت انتقال تاثیر می‌گذارند زیرا باعث اختلال در توانایی تولید آنتی‌بادی از عفونت طبیعی قبلی یا واکسیناسیون می‌شوند (۸).

باید از فرار ویروس در مواجهه با واکسن جلوگیری شود، زیرا باعث افزایش میزان عفونت به دلیل واکسن‌های ناکارآمد در مقابل ویروس‌های جهش یافته می‌شود. اگر این اتفاق بیفتد، باید واکسن‌ها به‌طور منظم به‌روزرسانی یا دوباره طراحی شوند،

انتظار می‌رود واکسن سالانه مصونیت ایجاد نماید (۴). فشار پاسخ‌های ایمنی در اثر عفونت طبیعی یا واکسیناسیون در جمعیت، جهش‌هایی را در ژنوم ویروس ایجاد می‌کند که منجر به عفونت باثبات‌تر، رایج‌تر و شدیدتر می‌شود (۸). بنابراین آگاهی از تکامل مولکولی SARS-CoV-2، اهمیت بالایی دارد، زیرا برخی جهش‌ها بر فرمولاسیون واکسن‌ها اثر می‌گذارند. از این رو نظارت مستمر بر ظهور سویه‌های جدید این ویروس، حتی پس از همه‌گیری نیز ضرورت دارد (۸).

واریانت اومیکرون و واکسن‌های کووید-۱۹

بررسی‌های آزمایشگاهی سه دوز واکسن فایزر، سطح بالای محافظت در برابر اومیکرون را نشان می‌دهد (۱۰). فقط دوز تقویتی می‌تواند تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده را تا ۲۵ برابر در مقایسه با دو دوز دیگر افزایش دهد. سطوح آنتی‌بادی ضد اسپایک خنثی شدن انواع SARS-CoV-2 را پیش‌بینی می‌کند. پاسخ‌های سلول $CD4^{+}T$ در واکسن‌های mRNA قوی هستند. همچنین، پاسخ سلول‌های TFH در شکل‌گیری ایمنی طولانی‌مدت پس از واکسیناسیون موفقیت‌آمیز، ضروری است (۱۱). افراد واکسینه شده با mRNA، نوع اومیکرون را تنها با ۴ تا ۶ برابر کاهش نسبت به نوع وحشی خنثی می‌کنند، که نشان‌دهنده افزایش واکنش متقابل پاسخ آنتی‌بادی خنثی کننده است (۱۲). بنابراین، واکسن‌های فعلی در کاهش شدت بیماری از افراد واکسینه‌شده محافظت می‌کنند، زیرا بیشتر اپی‌توپ‌های هدف‌گیری شده توسط سلول‌های T ناشی از واکسن در نوع اومیکرون جهش پیدا نمی‌کنند. با این حال، موسسات واکسن‌هایی برای اومیکرون تولید کرده‌اند که در مارس ۲۰۲۲ عرضه شده است. جهش در SARS-CoV-2 یک فرآیند مداوم بوده و VOC دلیل موج‌های عفونت شدید است که ممکن است با نوع جدید اومیکرون ادامه یابد. توصیه‌های قبلی باید در سراسر جهان همراه با دستورالعمل‌های جدید، مانند توالی‌یابی ژنوم همه نمونه‌ها، حفظ فاصله اجتماعی، استفاده از ماسک، ادامه واکسیناسیون همگانی، و جداسازی بیماران اومیکرون حفظ شود (۱۰).

پاسخ‌های ایمنی پس از واکسیناسیون

ایمنی محافظتی در برابر عفونت SARS-CoV-2

یکی از پرسش‌های متداول پس از بهبودی یا تکمیل واکسیناسیون در مورد میزان محافظت ایجاد شده است. آگاهی از سطح حفاظت در یک جمعیت، راهنمایی جهت مداخلات بهداشتی مانند تصمیم‌ها برای بازگشایی، حفظ یا عدم رعایت فاصله اجتماعی در یک جمعیت و نیاز به واکسیناسیون تقویتی می باشد (۱۳). عفونت طبیعی، موجب تحریک پاسخ ایمنی در مقابل کل آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌گردد، اما واکسن‌ها پاسخ ایمنی سیستمیک در مقابل اجزای ویروسی مانند اسپایک را القا، و با آنتی‌بادی‌های تولیدی محافظت ایجاد می‌کنند (۱۳). همه واکسن-ها در سطوح مختلف قادر به تحریک پاسخ‌های ایمنی مؤثر در برابر SARS-CoV-2 هستند (۱۴). (جدول ۲) واکسن‌های ویروس غیرفعال، باعث فعالیت APC شده که در حضور IFN-γ موجب تحریک سلول‌های $CD4^{+}T$، ترشح آنتی‌بادی‌ها، و کشته شدن سلول‌های آلوده با واسطه لنفوسیت‌های $CD8^{+}T$ می‌شوند. واکسن‌های ناقل ویروسی عفونت ویروسی را از طریق بیان ژن SARS-CoV-2 شبیه‌سازی و با تقلید از ویژگی عفونت طبیعی، تولید آنتی‌بادی قوی و پاسخ سیتوتوکسیک را تحریک نموده و منجر به تخریب سلول‌های آلوده می‌شود (۱۴).

واکسن‌های مبتنی بر mRNA، توسط سلول‌های عرضه-کننده آنتی‌ژن (Antigen Peresenting Cells: APCs) شناسایی و جذب شده و موجب ترشح اینترفرون نوع I را فعال می‌گردد، MHC-I ارائه می‌شود، پاسخ سیتوتوکسیک را تحریک می‌کند (۱۵). بنابراین، نوع واکسن سیستم ایمنی را به روش‌های مختلف فعال و منجر به پاسخ‌های ایمنی قوی شود (۱۳). واکسن‌های ویروس غیرفعال تقریبا ۵۰ درصد کارایی دارند، واکسن‌های مبتنی بر ناقل ویروسی کارآیی۷۰٪ و واکسن‌های mRNA و زیرواحد پروتئین کارایی بالای ۹۰٪ دارند (۱۶).

پاسخ سلولی به همان اندازه نقش مهمی در ایجاد پاسخ مؤثر

به واکسن دارد. با این حال، مقایسه مشخصات ایمنی تحریک شده توسط پلت فرم‌های مختلف واکسن‌ها بدلیل تنوع سلولی و اجزای ایمنی درگیر، بسیار دشوار است. اندازه‌گیری پارامترهای ایمنی را می‌توان با تکنیک‌های مختلف انجام داد (جدول ۲). بنابراین، تاکید بر نیاز به پروتکل‌های استاندارد برای ارزیابی پاسخ سلولی در مقابل واکسن‌ها مهم است (۱۳).

جدول ۲. پاسخ های ایمونولوژیک در مقابل پلتفرم های مختلف واکسن COVID-19

نام واکسن	پاسخ های هومورال	پاسخ های سلولی
BNT162b2 mRNA (Pfizer/ BioNTech)	تولید آنتی بادی متصل شونده به پروتئین S1 پس از دوز اول و دوم تولید آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز دوم	تقویت سلول های $CD4^+$ T و $CD8^+$ اختصاصی آنتی ژن که پس از دوز دوم INFγ و IL-23 ترشح می کنند.
mRNA-1273 (Moderna)	تولید آنتی بادی متصل شونده به پروتئین S پس از دوز اول و دوم، تولید معنی دار آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز دوم	تقویت سلول های $CD4^+$ T که پس از دوز دوم INFγو TNF ترشح می کنند.
ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/ Oxford)	تولید آنتی بادی متصل شونده به پروتئین S به ویژه IgG1 و IgG3 پس از دوز اول و دوم تولید آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز اول و دوم	تقویت سلول های $CD4^+$ T که پس از دوز اول و دوم INFγ و TNF ترشح می کنند.
Ad26.COV2.S (Janssen)	تولید آنتی بادی متصل شونده به پروتئین S پس از تک دوز تولید آنتی بادی نوترالیزان پس از تک دوز	تقویت سلول های $CD4^+$ T و $CD8^+$ اختصاصی آنتی ژن که پس از تک دوز INFγ و IL-23 ترشح می کنند.
Gam-COVID-Vac (Gamaleya's Sputnik V)	تولید آنتی بادی متصل شونده به پروتئین S پس از دوز اول و دوم، تولید آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز اول و دوم	تقویت سلول های $CD4^+$ T و $CD8^+$ که پس از دوز اول و دوم INFγ ترشح می کنند.
Ad5-nCoV (CanSino)	آنتی بادی های متصل شونده به RBD، آنتی بادی های اتصال دهنده ضد RBD و تولید آنتی بادی نوترالیزان پس از تک دوز.	افزایش سلول‌های T که پس از تک دوز INFγ ترشح می‌کنند.
NVX-CoV2373 (Novavax)	تولید آنتی بادی متصل شونده به پروتئین S پس از دوز اول و دوم، تولید آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز اول و دوم	افزایش سلول های $CD4^+$ T که پس از دوز دوم INFγ، TNF و IL-2 ترشح می کنند
CoronaVac (Sinovac)	تولید آنتی بادی اختصاصی متصل شونده به RBD و آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز دوم	عدم القا ایمنی سلولی
BBIB-CorV (Sinopharm)	تولید آنتی بادی های متصل شونده به SARS CoV-2 غیرفعال و آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز دوم	عدم القا ایمنی سلولی
WIBP-CorV (Sinopharm)	تولید آنتی بادی های متصل شونده به SARS CoV-2 غیرفعال و آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز دوم	عدم القا ایمنی سلولی
BBV152 (Bharat Biotech)	تولید آنتی بادی متصل شونده به پروتئین S پس از دوز اول و دوم تولید آنتی بادی نوترالیزان پس از دوز اول و دوم	افزایش سلول های $CD4^+$ T، $CD45RO^+$ که پس از دوز دوم INFγ و TNF ترشح می‌کنند

هرچند تعداد عفونت‌ها پس از شروع واکسیناسیون انبوه، کاهش‌یافته اما همچنان نگرانی در مورد مؤثر بودن واکسن‌های تأیید شده ضد VOCs وجود دارد. گونه‌های آلفا، بتا، گاما، دلتا و اومیکرون از جهش‌های ژنتیکی SARS-CoV-2 اولیه مشتق شده‌اند و با نرخ انتقال بالا عفونی‌تر هستند. چنین افزایشی در قابلیت انتقال این گونه‌ها به جهش در ژن S مربوط می‌شود. بیشتر واکسن‌های تأیید شده بر پایه پروتئین اسپایک هستند، ارزیابی اثربخشی واکسن‌ها در برابر این گونه‌ها برای سلامت عمومی اهمیت دارد. علیرغم کاهش ظرفیت خنثی‌سازی این گونه‌ها توسط سرم‌های القا شده با واکسن، به نظر نمی‌رسد که حفاظت واکسن در مقابل بیماری کاهش قابل توجهی داشته باشد (۱۷).

واکسن‌های مورد استفاده در حال حاضر مؤثر هستند، زیرا موارد شدید کووید-۱۹ کاهش یافته است. با پیشرفت‌هایی که در توسعه واکسن‌ها حاصل شده، تا به امروز هیچگونه‌ی کاملا مقاوم به واکسن‌ها وجود ندارد. همه واکسن‌های مورد تأیید WHO با تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده با هدف محافظت از مردم، اثربخشی قابل‌قبولی در برابر SARS-CoV-2 ارائه کرده‌اند (۱۳).

ایمنی گله‌ای (Herd Immunity)

واکسیناسیون انبوه، استراتژی اصلی نزدیک شدن به پایان این تراژدی بی‌سابقه جهانی است. تمام مزایای واکسیناسیون بر خطرات عوارض جانبی احتمالی غلبه دارد. نتایج مثبتی در کشورهای با نرخ بالای واکسیناسیون مشاهده شده و موارد تأیید شده، مرگ و پذیرش در بیمارستان در کشورهایی که بیشتر جمعیت آنها کاملا واکسینه شده اند، کاهش یافته است (۱۳).

ایمن‌ترین استراتژی بلندمدت، حفظ تعداد کم موارد کووید-۱۹ جهت حفظ کاهش میزان مرگ و عوارض بیماری است. این استراتژی شرایط بهتری را در مورد انواع در حال ظهور SARS-CoV-2 ایجاد می‌کند که می‌توانند از سیستم ایمنی فرار کنند (۱۸). در نتیجه، افزایش موارد، اهمیت واکسیناسیون را تقویت می‌کند و با توجه به کاهش ایمنی، احتمالا واکسیناسیون فصلی برای کنترل همه‌گیری ضروری است (۱۳).

بنابراین، مصونیت گله‌ای زمانی رخ می‌دهد که بخش قابل توجهی از جمعیت نسبت به SARS-CoV-2 مصونیت داشته باشند، به‌طوری‌که گسترش ویروس کاهش، و بیشتر مردم محافظت شوند. تا زمانی که انواع SARS-CoV-2 قادر به فرار از ایمنی هستند و قابلیت انتقال بالاتری دارند، ممکن است دوز تقویت‌کننده لازم باشد. استفاده از ماسک و فاصله‌گذاری اجتماعی همچنان مورد نیاز است، حتی اگر همه‌گیری پایان یابد، ویروس ناپدید نمی‌شود (۱۹). صرف نظر از طرح واکسیناسیون، همه افراد پس از ایمن‌سازی دوم، آنتی‌بادی‌های IgG ضد SARS-CoV-2 و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس را تولید می‌کنند (۲۰).

انتقال ویروس پس از واکسیناسیون

مطالعات نشان داده‌اند که چندین واکسن موجب ایجاد محافظت بالایی در برابر کووید-۱۹ شده است و خطر انتقال را کاهش می‌دهند. بدلیل اثر محافظتی واکسن، سرایت ویروس به اعضای خانواده، توسط افراد واکسینه شده که به SARS-CoV-2 آلوده می‌شوند تا ۷۸ ٪ کمتر از افراد واکسینه نشده، می‌باشد (۲۱).

القای سریع سلول‌های $CD4^{+}T$ اختصاصی پس از اولین دوز واکسن mRNA گزارش شده است (۲۱). با توجه به این که تولید سلول‌های $CD8^{+}T$ اختصاصی آنتی‌ژن تدریجی است، پس از دوز دوم واکسن به بیشترین سطح می‌رسند. بنابراین، دو دوز واکسن در افراد غیرمبتلا ایمنی کاملی ایجاد نموده بین بازوهای مختلف پاسخ ایمنی اکتسابی پس از واکسیناسیون mRNA هماهنگی وجود دارد. القای ترجیحی Th1، Tfh و T حافظه، همراه با ایمنی هومورال قوی، نشان می‌دهد که پاسخ ایمنی بر ویژگی‌های اصلی ایمنی طولانی مدت ضدویروسی متمرکز است، که منجر به محافظت پایدار می‌گردد (۲۱).

واکسن‌های عضلانی، یک محدودیت مهم دارند: عدم ایمن‌سازی مخاطی است، زیرا راه اصلی انتقال ویروس مخاط تنفسی است (۲۲). بنابراین، بهترین راه تجویز واکسن، تحویل مستقیم آن از طریق استنشاق به مخاط تنفسی می‌باشد (۱۳). واکسن‌های عضلانی، پاسخ IgG را القا نموده و از ویرمی و کووید-۱۹ جلوگیری می‌کنند. مطالعات پیش بالینی واکسن‌های آدنوویروس و mRNA، ویروس پایداری را در سواب‌های بینی پیدا کردند، بنابراین بیماران واکسینه شده، در حالی که بدون علامت هستند، ممکن است همچنان آلوده شوند و ویروس زنده را از راه هوایی فوقانی منتقل کنند. برای جلوگیری مؤثر از تکثیر ویروسی در سلول‌های هدف اولیه مخاطی، تولید موضعی IgA ترشحی ضروری است (۱۳).

محافظت در دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی برای جلوگیری از انتقال و بیماری در انسان مورد نیاز است. در این راستا، چندین نامزد واکسن استنشاقی در حال توسعه هستند و نتایج خوبی در مطالعات پیش بالینی نشان داده‌اند (۲۳). بنابراین، افراد واکسینه شده و آلوده به SARS-CoV-2 نسبت به افراد واکسینه نشده با احتمال کمتری ویروس را به دیگران منتقل می‌کنند، زیرا آنها پاسخ ایمنی قوی و سریع در برابر ویروس دارند. همچنین، احتمال انتقال ویروس توسط افراد واکسینه شده مبتلا به عفونت نسبت به افرادی که فقط واکسینه شده‌اند کاهش دارد (۱۳).

اثربخشی واکسن‌های کووید-۱۹ در برابر بیماری علامت‌دار

هر واکسن تأیید شده برای پیشگیری از ابتلا به کووید-۱۹ علامت‌دار، مؤثر است. درصد کمی از افراد کاملا واکسینه شده به عفونت‌های علامت‌دار یا بدون علامت، مبتلا می‌شوند (۲۴).

سلول‌های T و B خاطره ای اختصاصی SARS-CoV-2 تا شش ماه پس از عفونت وجود دارند. پاسخ‌های مشابه سلول‌های T و B پس از واکسیناسیون نیز عامل اثربخش خوبی محسوب می‌شوند. دو واکسن mRNA (فایزر و مدرنا) و یک واکسن DNA (آسترازنکا) اطلاعات ژنتیکی را رمزگذاری و موجب تولید پروتئین اسپایک ویروسی در بدن می گردند. این واکسن ها آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و پاسخ‌های ایمنی سلولی را تحریک می نمایند و در برابر عفونت علامت‌دار محافظت ایجاد می‌کنند (۲۵). افراد با سطوح بالای آنتی‌بادی پس از

عفونت، تعداد زیادی سلول T اختصاصی ترشح کننده IFN-γ دارند (۲۵).

سلول‌های T تولیدکننده IFN-γ به‌طور متوسط ۷۵ روز پس از کووید-۱۹ تایید شده توسط PCR، در افراد با آنتی‌بادی‌های غیرقابل تشخیص SARS-CoV-2 شناسایی شده‌اند. بنابراین، ایمنی تا حدی توسط سلول‌های T خاطره‌ای ایجاد و حفظ می‌شود که حداقل شش ماه در همه افراد می‌ماند (۲۵). پاسخ‌های سلول T پایدارند، حتی زمانی که آنتی‌بادی‌ها کاهش یافته یا شناسایی نمی‌شوند. امکان دارد، ایمنی بیشتر دوام بیاورد، زیرا پاسخ سلول T به SARS-CoV-1 و MERS-CoV چندین سال پس از عفونت همچنان وجود دارند (۲۵).

افرادی که به طور کامل در برابر کووید-۱۹ واکسینه شده‌اند، تقریبا نصف افرادی که فقط یک دوز واکسن گرفته‌اند یا واکسینه نشده‌اند، در معرض علائم طولانی کووید-۱۹ مانند خستگی، تنگی نفس و درد ماهیچه‌ها یا مفاصل می‌باشند. اثربخشی واکسن در برابر بیشتر علائم پس از کووید-۱۹ در بزرگسالان بالای ۶۰ سال، بالاترین و در افراد ۱۹ تا ۳۵ ساله کمترین بود (۲۶). واکسیناسیون بهترین راه برای محافظت در برابر علائم جدی در هنگام ابتلا است و به کاهش اثرات طولانی مدت کمک می کند (۲۶).

واکسیناسیون بیماران مبتلا به بیماری‌های خود ایمن

بیماران دریافت کننده دوز متوسط تا بالای کورتیکواستروئید در معرض خطر بالای عفونت‌ها از جمله SARS-CoV-2 هستند (۲۷). داروهای متداول برای بیماری‌های خود ایمن، پاسخ هومورال به واکسیناسیون را مهار و پاسخ‌های ایمنی را تضعیف می‌کنند (۲۸). از طرفی واکسیناسیون ممکن است به دلیل شباهت مولکولی پپتید اسپایک کروناویروس و پپتیدهای بیماران باعث تشدید بیماری حاد شود (۲۹). واکسیناسیون باید پس از بررسی مزایا و خطرات، تحت نظارت کارکنان مراقبت-های بهداشتی با ارزیابی دقیق سن و بیماری‌های زمینه‌ای انجام شود. کالج روماتولوژی آمریکا به همه بیماران با بیماری کم خطر و پایدار با فعالیت کم بیماری و بیماری‌های فعال که تهدید کننده زندگی نیستند، واکسیناسیون در اسرع وقت را توصیه می-کند. برنامه واکسیناسیون بیماران مبتلا به بیماری‌های تهدیدکننده زندگی باید تا کنترل بیماری به تعویق انداخته شود (۳).

واکسیناسیون بیماران روماتیسمی خود ایمن/ خود التهابی باید زمانی انجام شود که بیماری تحت کنترل بوده و عفونت همزمان وجود ندارد. سرکوب سیستم ایمنی حتی با درجه پایین باعث کاهش پاسخ آنتی‌بادی‌ها به واکسن‌ها می شود. واکسیناسیون بیمارانی که کورتیکواستروئید با دوز بالا دریافت می‌کنند، باید زمانی انجام شود که دوز روزانه کمتر از ۱۰ میلی-گرم در روز پردنیزولون یا معادل آن باشد (۱). در بیمارانی که علائم بیماری ثبات دارد، متوترکسات قبل از واکسیناسیون و هفته بعد از آن مصرف نشود. اما هیچ اقدام احتیاطی خاصی برای داروی لفلونومايد وجود ندارد. واکسیناسیون قبل از شروع مصرف هرگونه داروهای ضدروماتیسمی اصلاح کننده بیماری (Disease-modifying antirheumatic drugs: DMARD) و بیولوژیکی انجام می‌گیرد. مطالعات Soy و Yan نشان داده است که داروهای بیولوژیکی از جمله مهارکننده‌های (TNFi) TNF، توسیلیزوماب (TCZ) و آباتاسپت (Abatacept: ABA) هیچ تأثیری بر اثربخشی واکسن‌ها ندارند (۱, ۳).

واکسن‌های غیرفعال در بیماران تحت درمان با مهارکننده IL-1، ایمن و مؤثر هستند. واکسیناسیون در بیمارانی که ریتوکسیماب (Rituximab) دریافت می‌کنند حداقل ۴ هفته قبل از درمان یا ۶ ماه پس از آن انجام می‌گیرد (۱، ۳).

توفاسیتینیب (Tocilizumab:TOFA) پاسخ‌های آنتی‌بادی را پس از واکسیناسیون، به‌ویژه در ترکیب با متوترکسات، کاهش می‌دهد. قطع این دارو قبل از واکسیناسیون و شروع مجدد پس از ۱۴ روز از واکسیناسیون انجام شد. همچنین، مصرف ریتوکسیماب حداقل دو هفته پس از واکسیناسیون متوقف یا سایر داروهای DMARD برای بیماران تجویز شد (۲). بیماران با سابقه یا احتمال آلرژی دارویی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک، به مدت ۱۵۰ دقیقه پس از واکسیناسیون تحت نظر گرفته شدند (۱). در مواردی که نیاز به درمان وجود داشت، به دلیل اثرات احتمالی دارو بر پاسخ به واکسن و عوارض کووید-۱۹، از مصرف دوزهای بالای پردنیزولون اجتناب گردید (۲۸). با وجود تمام مشکلات و اثراتی که داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بر اثربخشی واکسن‌ها دارند اما در زمان پاندمی کووید-۱۹، اولویت انجام واکسیناسیون بود که به مصونیت بیماران دریافت کننده این داروها و کاهش میزان ابتلا منجر شد. همچنین، این الگو باید در شرایط شیوع مجدد کووید-۱۹ و واکسیناسیون این بیماران نظر گرفته شود.

هیچ مدرکی مبنی بر ارتباط بین واکسیناسیون و عود یا پیشرفت مولتیپل اسکلروزیس (MS) وجود ندارد (۳۰). با توجه به اثربخشی واکسن، به‌ویژه در بیمارانی که از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی استفاده می‌کردند، پس از واکسیناسیون ایجاد پاسخ ایمنی مورد بررسی قرار گرفت (۳۱).

واکسن در بیمارانی که از اینترفرون بتا، تری فلونومايد، ناتالیزوماب (Natalizumab)، گلاتیرامر استات (Glatiramer acetate) یا دی متیل فومارات استفاده می‌کنند، ایمنی و اثربخشی خوبی نشان داد (۳۲).

پاسخ ناکافی به واکسن در بیمارانی که فینگولیمود (Fingolimod)، آلمتوزوماب (Alemtuzumab)، اوکرلیزوماب (Ocrelizumab)، ریتوکسیماب یا کلادریبین (Cladribine) خوراکی دریافت می‌کردند، مشاهده گردید (۳۳). واکسیناسیون بیمارانی که نیاز به درمان‌هایی مانند اوکرلیزوماب یا ریتوکسیماب داشتند، ۴ تا ۶ هفته قبل از اولین دوز انجام گرفت. اگر بیمار درمان را شروع کرده بود، واکسیناسیون ۴ تا ۶ ماه پس از آخرین تزریق انجام شد (۳۴). اگر آلمتوزوماب، در ۱۲ تا ۲۴ ماه گذشته استفاده شده باشد، موجب کاهش اثربخشی واکسن می‌گردد و تعویق درمان تا تکمیل واکسیناسیون انجام شد (۳۵). واکسیناسیون بیماران تحت درمان با میتوکسانترون، سیکلوفسفامید، آزاتیوپرین و متوترکسات بی‌خطر است، اما ایمن‌سازی مناسب در برخی موارد مشاهده نشد. در مورد درمان با کورتیکواستروئیدها با دوز بالا، برای دستیابی به ایمن‌سازی مطلوب زمان طلایی تجویز واکسن ۴ تا ۶ هفته پس از آخرین درمان است (۳۶). واکسیناسیون در همه بیماران MS بدون قطع درمان‌های اصلاح کننده بیماری، که می‌تواند خطر عود و پیشرفت را افزایش دهد، انجام گردید (۲).

هیچ ارتباطی بین واکسیناسیون و شروع، شعله ور شدن و تشدید بیماری کولیت اولسراتیو (UC) و بیماری کرون (CD)، دو نوع از بیماری های التهابی روده (Inflammatory bowel diseases: IBD) مشاهده نشد. بیماران IBD بدون توجه به درمان‌های اصلاح‌کننده سیستم ایمنی، واکسن‌های غیر زنده را دریافت کردند. همچنین، واکسن‌های mRNA، ناقل غیرقابل تکثیر، غیرفعال‌شده و واکسن‌های نوترکیب برای بیماران IBD بی‌خطر هستند. واکسن‌های زنده ضعیف شده در بیمارانی که داروهای اصلاح‌کننده سیستم ایمنی دریافت می‌کنند یا هشت هفته پس از واکسیناسیون چنین درمان‌هایی خواهند گرفت، ایمن نیستند. با توجه به کاهش کارایی واکسن در بیماران دریافت‌کننده کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، واکسیناسیون در زمان مصرف پایین‌ترین دوز انجام گرفت (۳۷). پاسخ‌های آنتی‌بادی پس از اولین دوز واکسن‌های فایزر و آسترازنکا در بیماران تحت درمان با اینفلیکسیماب کمتر از ودولیزوماب بود. پس از دو دوز، پاسخ آنتی‌بادی ناکافی در ۱۸٪ از بیمارانی که از اینفلیکسیماب استفاده می‌کردند و ۸٪ از بیمارانی که با ودولیزوماب (Vedolizumab) درمان می‌شدند، مشاهده شد (۳۸). واکسن‌های غیرزنده در بیماران مبتلا به IBD بی‌خطر هستند. با این حال، در بیماران مبتلا به IBD شدید یا کسانی که نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارند، تأخیر در واکسیناسیون ترجیح داده شد (۲).

واکسیناسیون بیماران مبتلا به سرطان‌ها و تومورها

سرطان، درمان سرطان و بیماری‌های زمینه‌ای موجب خطر بالای ابتلا به بیماری‌های عفونی از جمله کووید-۱۹ شدید می‌گردد. شیمی‌درمانی یا ایمونوتراپی این بیماران را مستعد بیماری کشنده می‌کند. این امر به ویژه در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی، ارگان‌های جامد و ریه مشاهده شده است. در صورت عدم وجود موارد منع مصرف، به‌دلیل عواقب کشنده عفونت شدید باید واکسیناسیون در اسرع وقت انجام شود. در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی، فواید واکسن بیشتر از خطرات آن است. تغییر رژیم درمانی به ایمونوتراپی یک انتخاب مناسب است زیرا موجب القا پاسخ ایمنی خوبی پس از واکسیناسیون می‌گردد (۳).

واکسیناسیون با همه انواع واکسن‌ها به جز واکسن‌های زنده تضعیف شده برای همه بیماران سرطانی، (۲، ۳) به جز افرادی که تحت درمان های ضد سلول B هستند بی‌خطر و مؤثر است. این بیماران می‌توانند ۴ تا ۶ ماه پس از مصرف دارو واکسینه شوند (۱). ۴ تا ۶ ماه پس از واکسیناسیون، تیتر آنتی‌بادی‌های IgG ضد پروتئین اسپایک در بیماران مبتلا به سرطان کاهش یافته است، که لزوما با خطر یا شدت عفونت‌های جدید مرتبط نیست. نگرانی از دست دادن کامل ایمنی قابل تشخیص در برخی از بیماران، به‌ویژه بیماران مبتلا به بدخیمی‌های لنفوئیدی تحت درمان ضد CD20 و BTKi، انگیزه بیشتری برای دوز تقویتی فراهم نموده است (۳۹).

واکسیناسیون بیماران مبتلا به بیماری‌های نقص ایمنی

افراد مبتلا به نقص ایمنی (گیرندگان پیوند، ناقلینHIV و بیماری‌های مزمن پیشرفته کبدی) در برابر عفونت آسیب‌پذیرتر و در معرض خطر مرگ بالاتری هستند (۴۰). خطر بستری شدن در بیمارستان یا بخش مراقبت‌های ویژه و مرگ بیماران مبتلا به عفونت HIV (با کمتر از ۵۰۰ سلول $CD4^{+}T$ در میکرولیتر) بیشتر است (۴۱). اثر و مدت محافظت واکسن‌ها در گیرندگان پیوند عضو جامد (Solid organ: SOT) در مقایسه با جمعیت عمومی کمتر است (۳). بهترین زمان برای دریافت واکسن سه ماه پس از پیوند است که میزان مصرف داروهای سرکوب سیستم ایمنی کاهش می‌یابد. باید از واکسیناسیون در وضعیت رد سلولی حاد تا زمان برطرف شدن آن و عدم نیاز به استفاده از دوز بالای کورتیکواستروئیدها، اجتناب کرد. برای القا پاسخ ایمنی بهتر، تزریق دوز دوم واکسن، شش هفته پس از عمل پیوند انجام گیرد. برای بیماران SOT که آنتی بادی CD20 دریافت کرده‌اند، فاصله شش ماهه بین آخرین دوز ریتوکسیماب و واکسیناسیون توصیه می شود (۲).

واکسیناسیون بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و مزمن تنفسی

واکسیناسیون بیشتر مبتلایان به بیماری‌های قلبی-عروقی توسط انجمن قلب آمریکا و کالج قلب و عروق آمریکا توصیه می‌شود. این گروه از افراد در صورت آلوده شدن در معرض خطر بیشتر ابتلا به بیماری‌های شدید هستند، بنابراین مزایای واکسینه شدن بیشتر از مضرات احتمالی آن است (۴۲). اگر درد قفسه سینه و تنگی نفس در هنگام فعالیت و فشار خون بالا به خوبی کنترل نشده باشد، باید واکسیناسیون بعد از کنترل علائم انجام شود. برای انفارکتوس حاد میوکارد (MI)، نارسایی حاد قلبی و تشدید حاد نارسایی مزمن قلبی، واکسیناسیون باید تا زمانی که وضعیت بیمار پایدار شود به تعویق بیفتد. ارتباط بین MI و واکسیناسیون نامشخص است. MI در برخی از سالمندان پس از واکسیناسیون بدون عوامل خطر قلبی-عروقی مشاهده شده است (۴۳). بیماران مبتلا به بیماری‌های تنفسی مزمن(Chronic Respiratory Disease: CRD) مانند بیماری انسدادی مزمن ریوی، برونشکتازی، فیبروز سیستیک و بیماری بینابینی ریه در صورت ابتلا به کووید-۱۹ در معرض خطر بالاتر بستری شدن و مرگ هستند (۴۴). خطر ابتلا به پنومونی مرتبط با ونتیلاتور و آمبولی ریه در بیماران کووید-۱۹ بیشتر از بیماران مبتلا به آنفلوانزا است. خطر مرگ در بخش مراقبت‌های ویژه و بستری در بیماران مبتلا به CRD در مقایسه با بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بدون CRD بیشتر است. بنابراین، واکسیناسیون برای این بیماران توصیه می شود (۳).

واکسیناسیون بیماران مبتلا به دیابت و افراد چاق

بیماران مبتلا به دیابت و چاقی در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های شدید، بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه و افزایش مرگ هستند. مکانیسم‌های احتمالی مربوط به اختلال عملکرد ایمنی، افزایش حساسیت به التهاب، کاهش پاکسازی ویروسی و اختلال در سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون می‌باشد. کنترل قند خون باعث بهبود قابل توجه نتایج بالینی در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ نمی‌شود. بنابراین، پیشگیری از عفونت از جمله فاصله‌گذاری اجتماعی، بهداشت فردی و واکسیناسیون، کلید مدیریت بیماران دیابتی است. مشخص نیست که دیابت ملیتوس ایمنی‌زایی واکسن‌ها را تغییر می‌دهد یا خیر. انجمن دیابت آمریکا و مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها از اولویت دادن به واکسیناسیون برای بیماران دیابتی حمایت کرده است (۳). بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2D) و نوع ۱ (T1D) در مقایسه با افراد بدون دیابت، آسیب‌پذیری بیشتری نسبت به کووید-۱۹ شدید دارند (۴۵). سازمان بهداشت جهانی، استفاده از واکسن آسترازنکا را در افراد مبتلا به بیماری-های زمینه‌ای (چاقی، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های تنفسی و دیابت) که به عنوان افزایش‌دهنده خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید شناسایی شده‌اند را توصیه کرده است. واکسیناسیون روتین افراد مبتلا به دیابت کمتر از ۱۶ تا ۱۸ توصیه نشده است. در حالی که بیشتر افراد مبتلا به T2D کاندید ایده آل برای واکسن کووید-۱۹ هستند، برای بسیاری از بیماران مبتلا به T1D نباید از همان واکسن استفاده نمود (۴۵).

واکسیناسیون کودکان و سالمندان

واکسیناسیون می‌تواند محافظت ایمنی ذاتی نوجوانان و کودکان را بیشتر کند. بنابراین، اگر واکسن ایمن و مؤثر باشد، باید استفاده شود (۳). افراد مسن در صورت عدم وجود موارد منع مصرف، عوارض شدید پزشکی یا ضعف در اولویت دریافت واکسیناسیون قرار دارند. میزان بروز عوارض جانبی مرتبط با

واکسن، در جمعیت جوان‌تر (۱۸ تا ۶۴ سال) در مقایسه با جمعیت‌های مسن‌تر (بالای ۶۵ سال) بالاتر است (۴۶).

با این حال، نرخ بالاتری از عوارض جانبی جدی در جمعیت‌های مسن گزارش شده است (۴۶). خطر مرگ در اثر ابتلا به کووید-۱۹ در جمعیت سالمندان واکسینه نشده بالا است. برای افراد بین ۵۰ تا ۶۵ سال با سلامت عمومی خوب، خطر مرگ ۰/۵٪ است. با این حال، خطر مرگ برای بیماران در اواسط هفتاد سالگی به ۱۱/۶٪ می‌رسد (۴۷). برای جمعیت سالمندان باید قبل از تصمیم‌گیری انجام واکسیناسیون، عوامل خطر، خطر مرگ ناشی از کووید-۱۹، نوع واکسیناسیون، و خطرات و مزایای واکسیناسیون در نظر گرفته شود (۳).

واکسیناسیون در زمان بارداری

بارداری یک عامل خطر مستقل برای بیماری شدید کووید-۱۹ است (۴۸). بیماران باردار آلوده به کووید-۱۹ در معرض خطر بیشتری برای زایمان زودرس و بستری در بخش مراقبت-های ویژه، تهویه مکانیکی و مرگ هستند. واکسیناسیون با هدف کاهش حساسیت به عفونت برای ایجاد بارداری ایمن انجام گرفته است (۳، ۴۹).

آنتی‌بادی‌ها، از طریق جفت و شیر مادر، به‌ویژه مادرانی که در سه ماهه سوم واکسن دریافت می‌کنند، به نوزادان منتقل می‌شود. آنتی بادی‌های یافت شده در شیر مادر دارای اثرات خنثی‌کننده قوی و محافظتی در برابر عفونت در نوزاد هستند. ممکن است واکسیناسیون زودتر از ۴ ماهگی بهینه نباشد زیرا لایه سیتوتروفوبلاست پیوسته بین سلول‌های سینسیتیوتروفوبلاست و استروما از نفوذ IgG به پرزها جلوگیری می‌کند. بنابراین زمان واکسیناسیون در بارداری باید حداقل پس از ماه چهارم بارداری تنظیم شود تا انتقال فعال IgG به حداکثر برسد (۳).

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه همه‌گیری کووید-۱۹ هنوز تمام نشده و پایان آن قابل پیش‌بینی نیست، می‌توان گفت دنیا وارد مرحله جدیدی از پاندمی شده‌است. بیش از ۱۰۰ واکسن برای مقابله با کووید-۱۹ تولید شده است که واکسن-ها در مهار انتقال کروناویروس و کاهش ابتلا به کووید-۱۹ بسیار مؤثر و مفید هستند. نظر به این که در حال حاضر فعالیت SARS-CoV-2 پایین است، بهترین زمان جهت تکمیل دوره واکسیناسیون، دوزهای تقویتی و بالا بردن پوشش واکسیناسیون در جمعیت است. در ایران درصد بالایی از مردم بدلیل ابتلا به کووید-۱۹ و واکسیناسیون گسترده، دارای آنتی‌بادی در مقابل SARS-CoV-2 هستند که موجب مهار چرخه بالای انتقال ویروس شده است.

در نتیجه، واکسیناسیون، انجام اقدامات پیشگیرانه و رعایت فاصله‌گذاری و پروتکل‌های بهداشت اجتماعی جهت ایجاد مصونیت در برابر واریانت‌های جدید ضروری است و می‌تواند منجر به قطع زنجیره انتقال ویروس شود. توصیه می‌شود افرادی که به بیماری‌های نقص ایمنی مبتلا هستند، بیمارانی که داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مصرف می‌کنند و افراد مسن دوز چهارم واکسن کرونا را بر اساس نکات اشاره شده در این مقاله دریافت کنند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Soy M, Keser G, Atagunduz P, Mutlu MY, Gunduz A, Koybaşi G, et al. A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. Clinical Rheumatology. 2021;40(9):3533-45.
2. Negahdaripour M, Shafiekhani M, Moezzi SMI, Amiri S, Rasekh S, Bagheri A, et al. Administration of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients. International Immunopharmacology. 2021;99:108021.
3. Yan Z, Yang M, Lai CL. COVID-19 vaccinations: A comprehensive review of their safety and efficacy in special populations. Vaccines. 2021;9(10):1097.
4. Yan Y, Pang Y, Lyu Z, Wang R, Wu X, You C, et al. The COVID-19 vaccines: Recent development, challenges and prospects. Vaccines. 2021;9(4):349.
5. https://behdasht.gov.ir/ 2022.
6. Salvatori G, Luberto L, Maffei M, Aurisicchio L, Roscilli G, Palombo F, et al. SARS-CoV-2 SPIKE PROTEIN: an optimal immunological target for

vaccines. Journal of Translational Medicine. 2020;18(1):1-3.
7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260-3.
8. Dos Santos WG. Impact of virus genetic variability and host immunity for the success of COVID-19 vaccines. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2021;136:111272.
9. Mahase E. Covid-19: Where are we on vaccines and variants?: British Medical Journal; 2021;372:n597.
10. Araf Y, Akter F, Tang Yd, Fatemi R, Parvez SA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS CoV- 2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID- 19 vaccines. Journal of Medical Virology. 2022;94:1825–1832.
11. Mudd PA, Minervina AA, Pogorelyy MV, Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans. Cell. 2021; 17;185(4):603-13.
12. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. British Medical Journal Publishing Group; 2021.
13. Tiyo BT, Schmitz GJ, Ortega MM, da Silva LT, de Almeida A, Oshiro TM, et al. What Happens to the Immune System after Vaccination or Recovery from COVID-19? Life. 2021;11(11):1152.
14. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Firouzabadi N, Dehshahri A, Vazin A. A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. International Immunopharmacology. 2021;100:108162.
15. Cagigi A, Loré K. Immune responses induced by mRNA vaccination in mice, monkeys and humans. Vaccines. 2021;9(1):61.
16. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. Vaccine. 2021;39(32):4423-8.
17. Fabiani M, Margiotti K, Viola A, Mesoraca A, Giorlandino C. Mild symptomatic SARs-COV-2 infection in a fully vaccinated 83-year-old man. Pathogens. 2021;10(5):614.
18. Bauer S, Contreras S, Dehning J, Linden M, Iftekhar E, Mohr SB, et al. Relaxing restrictions at the pace of vaccination increases freedom and guards against further COVID-19 waves. PLoS Computational Biology. 2021;17(9):e1009288.
19. Oh J, Kim S, Ryu B, Shin M, Kim BI. Herd immunity: challenges and the way forward in Korea. Epidemiology and Health. 2021;43.
20. Bates TA, McBride SK, Leier HC, Guzman G, Lyski ZL, Schoen D, et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. Science Immunology. 2022:eabn8014.
21. Painter MM, Mathew D, Goel RR, Apostolidis SA, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Immunity. 2021;54(9):2133-42. e3.
22. Gomez AI, Acosta MF, Muralidharan P, Yuan JX-J, Black SM, Hayes Jr D, et al. Advanced spray dried proliposomes of amphotericin B lung surfactant-mimic phospholipid microparticles/ nanoparticles as dry powder inhalers for targeted pulmonary drug delivery. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2020;64:101975.
23. Eedara BB, Alabsi W, Encinas-Basurto D, Polt R, Ledford JG, Mansour HM. Inhalation delivery for the treatment and prevention of COVID-19 infection. Pharmaceutics. 2021;13(7):1077.
24. Covid CD, Team VB, Birhane M, Bressler S, Chang G, Clark T, et al. COVID-19 vaccine breakthrough infections reported to CDC—United States, January 1–April 30, 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2021;70(21):792.
25. Sewell HF, Agius RM, Kendrick D, Stewart M. Covid-19 vaccines: delivering protective immunity. British Medical Journal. 2020;371:m4838.
26. Mahase E. Covid-19: Vaccinated people are less likely to get long covid, review finds. British Medical Journal. 2022;376:o407.
27. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(7):859-66.
28. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. Rheumatology. 2021;60(8):3496-502.
29. Terracina KA, Tan FK. Flare of rheumatoid arthritis after COVID-19 vaccination. The Lancet Rheumatology. 2021;3(7):e469-70.
30. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M, Wimmer I, et al. Vaccination in multiple sclerosis: friend or foe? Frontiers in Immunology. 2019:1883.

31. Nojszewska M, Kalinowska A, Adamczyk-Sowa M, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H. COVID-19 mRNA vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna) in patients with multiple sclerosis: a statement by a working group convened by the Section of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology of the Polish Neurological Society. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2021;55(1):8-11.
32. Morales FS, Koralnik IJ, Gautam S, Samaan S, Sloane JA. Risk factors for lymphopenia in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. Journal of Neurology. 2020;267(1):125-31.
33. Zheng C, Kar I, Chen CK, Sau C, Woodson S, Serra A, et al. Multiple sclerosis disease-modifying therapy and the COVID-19 pandemic: implications on the risk of infection and future vaccination. CNS Drugs. 2020;34(9):879-96.
34. Seachrist EJ. Multiple sclerosis, B cell therapy, and the COVID-19 vaccine. Eneurologicalsci. 2021;22.
35. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DAS, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. Neurology. 2013;81(10):872-6.
36. Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. Multiple sclerosis and related disorders. 2020;45:102439.
37. Alexander JL, Moran GW, Gaya DR, Raine T, Hart A, Kennedy NA, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. The Lancet Gastroenterology and Hepatology. 2021;6(3):218-24.
38. Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C, et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. Gut. 2021;70(10):1884-93.
39. Shapiro LC, Thakkar A, Campbell ST, Forest SK, Pradhan K, Gonzalez-Lugo JD, et al. Efficacy of booster doses in augmenting waning immune responses to COVID-19 vaccine in patients with cancer. Cancer Cell. 2022; 10;40(1):3-5.
40. Suárez-García I, Perales-Fraile I, González-García A, Muñoz-Blanco A, Manzano L, Fabregate M, et al. In-hospital mortality among immunosuppressed patients with COVID-19: Analysis from a national cohort in Spain. PloS One. 2021;16(8):e0255524.
41. Braunstein SL, Lazar R, Wahnich A, Daskalakis DC, Blackstock OJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection among people with human immunodeficiency virus in new york city: a population-level analysis of linked surveillance data. Clinical Infectious Diseases. 2021;72(12):e1021-9.
42. Ma L, Song K, Huang Y. Coronavirus disease-2019 (COVID-19) and cardiovascular complications. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2021;35(6):1860-5.
43. Chatterjee S, Ojha UK, Vardhan B, Tiwari A. Myocardial infarction after COVID-19 vaccination-casual or causal? Diabetes and Metabolic Syndrome. 2021;15(3):1055.
44. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, Georges M, Piroth L, Tubert-Bitter P, et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. European Respiratory Journal. 2021; 9;58(6):2004474.
45. Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: Current concepts, uncertainties and challenges. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2021;15(2):505-8.
46. Xiong X, Yuan J, Li M, Jiang B, Lu ZK. Age and gender disparities in adverse events following COVID-19 vaccination: Real-world evidence based on big data for risk management. Frontiers in Medicine. 2021;8:700014.
47.Mallapaty S. The coronavirus is most deadly if you are old and male. Nature. 2020;585(7823):16-7.
48. Morgan JA, Biggio Jr JR, Martin JK, Mussarat N, Chawla HK, Puri P, et al. Maternal outcomes after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in vaccinated compared with unvaccinated pregnant patients. Obstetrics and Gynecology. 2021:10.1097.
49. Trostle ME, Limaye MA, Avtushka V, Lighter JL, Penfield CA, Roman AS. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM. 2021;3(6):100464.
50. ClinicalTrials.gov 2022.

Achievements, Challenges and Efficacy of COVID-19 Vaccines: A Review Study

Received: 27 Feb 2022 Accepted: 2 Aug 2022

Amirhossein Dolati-Somarin [1], Fatemeh Sabbaghziarani [2], Bahareh Abd-Nikfarjam [3*]

1. MSc in Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran 2. Assistant Professor of Anatomy, Department of Anatomy, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran 3. Assistant Professor of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Abstract

Introduction: Studies indicate that vaccination is the most effective method of preventing infection with COVID-19. The purpose of this study is to provide vaccination considerations of patients with autoimmune/autoinflammatory rheumatologic diseases, immunodeficiencies, cancer, diabetes, chronic respiratory, and cardiovascular diseases for doctors, healthcare staff, and patients..

Materiala and Methods: In this review study, a search was done in scientific electronic databases such as ISI, Google scholar, Scopus, and PubMed. The most up-to-date, relevant, and reliable articles published in 2019-2022 were used on the topic of COVID-19 vaccines and vaccination of patients with certain diseases.

Results: Patients with autoimmune diseases should be vaccinated against COVID-19 when the disease activity is under control and there is no co-infection. Mild immunosuppression does not reduce the antibody response to vaccines. Vaccination with all types of vaccines except for live attenuated vaccines is effective for all cancer patients, with the exception of those receiving anti-B cell therapy. Moreover, vaccination of individuals with comorbidities (obesity, cardiovascular diseases, respiratory diseases, and diabetes) which increase the risk of severe COVID-19 is recommended.

Conclusion: The best way to deal with the SARS-CoV-2 virus is to increase vaccination coverage to induce immune responses against this virus. It is recommended that patients with immune system defects, people who take immunosuppressive drugs, and the elderly receive booster doses of the Corona vaccine.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccination, Vaccine efficacy, Special patients

***Corresponding Author:** Assistant Professor of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Email: bnikfarjam@qums.ac.ir **Tel:** +982833336001-5 **Fax:** +982833355162