

بررسی مقایسه‌ای سطح آنتی‌بادی خنثی‌کننده در افراد تزریق‌کننده‌ی ۴ نوع واکسن کووید-۱۹

صفورا شیرانی شمس آبادی^۱، لاله هویدا^۲، نفیسه سادات نقوی^۲، مجتبی اکبری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نظارت بر بیماری COVID-19 و اثربخشی استراتژی‌های پیشگیری و کنترل، به عنوان یک اولویت بهداشت عمومی در نظر گرفته می‌شود. بر این اساس تجویز واکسن COVID-19 در سراسر جهان تأیید شده است. هدف از این بررسی، توصیف وضعیت و کیفیت فعلی واکسن‌های COVID-19 بود.

روش‌ها: در این مطالعه، ثبت سابقه و شرح حال و نمونه‌گیری از افراد تزریق‌کننده‌ی واکسن با پلتفرم‌های متفاوت در سنین مختلف در بازه‌ی زمانی یک ساله جهت اندازه‌گیری تیتراژ آنتی‌بادی خنثی‌کننده به روش الایزا انجام گرفت. نتایج با استفاده از روش ANOVA بررسی و سطح معنی‌داری $P < 0.01$ تعیین شد.

یافته‌ها: ۱۶۸ نفر (۱۰۹ زن و ۵۹ مرد) با میانگین سنی 40.4 ± 16 سال (حداقل ۱۸ و حداکثر ۹۰) در مطالعه شرکت کردند. مدت زمان بین واکسیناسیون و نمونه‌گیری انجام شده در افراد $6/5 \pm 6/7$ (حداقل ۰/۵ و حداکثر ۳۲) ماه بود. اکثر شرکت‌کنندگان در گروه‌های سنی ۲۱-۳۰ سال بوده و افراد ۸۱-۹۰ ساله کمترین حضور را در مطالعه داشتند. ارتباط معنی‌داری بین سن و پاسخ آنتی‌بادی مشاهده نشد. واکسن سینوفارم بیشترین تعداد تزریق (۸۰ نفر) و واکسن برکت کمترین میزان تزریق (۱۳ نفر) را داشت. با وجود تفاوت‌های قابل توجه در میانگین سطوح آنتی‌بادی، تمام واکسن‌ها در تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مؤثر بودند و تیتراژ بالای آنتی‌بادی تا مدت‌ها قابل سنجش بود.

نتیجه‌گیری: داده‌های مربوط به مدت ماندگاری آنتی‌بادی واکسن، از جمله دوزهای تقویت‌کننده‌ی بالقوه یا تغییرات در فرمول‌های واکسن تأکید می‌کند. درک نحوه عملکرد این واکسن‌ها در تولید آنتی‌بادی‌های محافظ برای ارزیابی اثربخشی آن‌ها مهم است.

واژگان کلیدی: SARS-CoV-2؛ واکسن COVID-19؛ تیتراژ آنتی‌بادی؛ عوارض بالینی

ارجاع: شیرانی شمس آبادی صفورا، هویدا لاله، نقوی نفیسه سادات، اکبری مجتبی. بررسی مقایسه‌ای سطح آنتی‌بادی خنثی‌کننده در افراد تزریق‌کننده‌ی ۴ نوع واکسن کووید-۱۹. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۶۵): ۳۳۳-۳۴۰.

مقدمه

پس از افزایش موارد ابتلا و گسترش جهانی ویروس SARS-CoV-2 (کووید-۱۹)، سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization) WHO در تاریخ ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ با انتشار بیانیه‌ای، شیوع کرونا ویروس جدید را ششمین عامل وضعیت اضطراری بهداشت عمومی در سرتاسر جهان اعلام نمود که تهدیدی نه فقط برای چین، بلکه برای تمام کشورها به شمار می‌رود (۱).

SARS-CoV-2 یک ویروس پوشش‌دار دارای RNA تک رشته‌ای سنس مثبت است که از طول ژنوم آن از ۲۶ تا ۳۲ کیلوباز متغیر بوده و به عنوان ویروس دارای بزرگترین ژنوم RNA در نظر

گرفته می‌شود. این RNA بزرگ که توسط پوششی از پروتئین نوکلئوکسپید (N) پوشیده شده است، توسط غشای دولایه فسفولیپیدی و مجموعه‌ای از پروتئین‌ها از جمله گلیکوپروتئین اسپایک (S) و پروتئین‌های پوششی (E) احاطه شده که منجر به ایجاد یک شکل تاج مانند برای SARS-CoV-2 گردیده است. به دنبال عفونت SARS-CoV-2، آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی در پاسخ به پروتئین‌های اسپایک و نوکلئوکسپید تولید می‌شوند (۲).

از نظر بالینی بیماری ناشی از کووید-۱۹ یک بیماری حاد تنفسی است. این بیماری دارای شدت متغیری است که از بیماری بدون علامت یا با علامت خفیف تا بیماری شدید و کشنده متغیر است. این

۱- کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاداسلامی واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

۲- دکتری تخصصی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاداسلامی واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

۳- دکتری تخصصی اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: لاله هویدا؛ دکتری تخصصی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاداسلامی واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

برخی از داده‌ها، ایمنی‌زایی کمتر واکسن‌های COVID-19 را در جمعیت‌های دارای چاقی، دیابت و فشارخون در مقایسه با افراد سالم نشان داده‌اند. از این‌رو، به نظر می‌رسد که ارتباطی بین بیماری‌های زمینه‌ای و سطوح پایین آنتی‌بادی، به ویژه در مورد واکسن‌های غیرفعال COVID-19 وجود دارد، علاوه بر این، ماندگاری آنتی‌بادی تقویت‌کننده‌های COVID-19 در این جمعیت‌ها هنوز مشخص نشده است. بنابراین، یک دوز تقویت‌کننده ممکن است در این افراد برای تقویت پاسخ ایمنی ایمن ضروری باشد (۵).

از آنجایی که واکسیناسیون یکی از استراتژی‌های کلیدی برای توقف نهایی همه‌گیری است، سؤالات مربوط به ایمنی‌زایی و کارایی واکسن همچنان مهم هستند، مطالعات بیشتری برای جمع‌آوری داده‌های جامع و به دست آوردن دانش جمعی در مورد این واکسن‌ها مورد نیاز است، از دیگر سو، از آنجایی که همه‌گیری کووید-۱۹ به یک فاز آندمیک با موج‌های بالقوه در مکان‌های جغرافیایی مختلف در زمان‌های خاصی از سال تبدیل می‌شود، نظارت بر ایمنی ناشی از واکسن ممکن است یکی از اجزای مهم مراقبت‌های بهداشتی باشد.

وجود و تیر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، ارتباطی با ایمنی در برابر عفونت ایجاد کرده است و سنجش آنتی‌بادی خنثی‌کننده، مهار عفونت واقعی SARS-CoV-2 سلول‌های هدف را شناسایی می‌کند، اگرچه اندازه‌گیری تیتراهای NAb به عنوان یک ارتباط حفاظتی پیشنهاد شده است، اما مشخص نیست که خطر عفونت مجدد چیست، زیرا تیتراهای NAb پس از واکسیناسیون و عفونت طبیعی کاهش می‌یابد، علاوه بر کاهش تیتراها، مشخص است که عفونت طبیعی به تنهایی ممکن است سطوح قابل اندازه‌گیری Nabs را ایجاد نکند، به ویژه زمانی که عفونت‌ها خفیف هستند. با این حال، گزارش شده است که عفونت‌های پیشرفت‌کننده باعث تقویت Nabs در افراد واکسینه شده می‌شوند. بررسی کیفیت و مقادیر و نظارت بر سطوح این Nabها در ارزیابی اثربخشی واکسیناسیون و درجه‌ی ایمن‌سازی و وضعیت محافظت در برابر عفونت مجدد یا عفونت جدید با SARS-CoV-2 مفید است. علاوه بر این، نظارت بر Nabs ممکن است به افراد ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی آن‌ها اجازه دهد که با کاهش Nabs، به ویژه در جمعیت‌های آسیب‌پذیر و سرکوب شده‌ی سیستم ایمنی، تشخیص دهند که چه زمانی ممکن است یک تقویت‌کننده تضمین شود (۶).

هدف از این بررسی، توصیف وضعیت فعلی تولید واکسن، مزایا و معایب هر یک و حدود اثرگذاری آن‌ها بود. با درک پیشرفت‌های تحقیقاتی و مواجهه‌ی فعال با محدودیت‌ها و مزایای هر یک، واکسن‌های ایمن و مؤثر معرفی می‌شوند.

امر خطر قابل توجهی را برای جمعیت آسیب‌پذیر، به ویژه سالمندان، جمعیت ضعیف سیستم ایمنی و افسار در معرض بیماری جامعه مانند کارکنان مراقبت‌های بهداشتی ایجاد می‌کند (۳).

اثرات بیماری‌زایی ویروس کووید-۱۹ بر روی دستگاه‌های مختلف بدن از جمله دستگاه تنفس، دستگاه گوارش، کلیه‌ها، سیستم قلبی-عروقی و دستگاه عصبی تأیید شده است که این امر، تهدیدی در برابر سلامت جامعه‌ی جهانی می‌باشد (۴). در مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای مانند بیماری‌های کلیوی و دیابت، عوارض این بیماری خطرناک‌تر بوده و حتی با مرگ همراه است. بر این اساس، آگاهی از جنبه‌های مختلف این بیماری، خصوصیات بالینی در بیماران، تشخیص، درمان، اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل آن در جوامع و در سطوح مختلف امری ضروری است بر این اساس، نظارت بر این بیماری و اثربخشی استراتژی‌های پیشگیری و کنترل همچنان یک اولویت بهداشت عمومی است (۳).

طبق مطالعات، استفاده از واکسن ایمن و مؤثر به پیشگیری از عفونت و بستری شدن در بیمارستان کمک می‌کند، در واقع، هدف اصلی القای پاسخ ایمنی پایدار به SARS-CoV-2 است، پس از واکسیناسیون مناسب، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (Nabs) تولید شده خنثی‌سازی ویروس را موجب می‌شوند (۴).

فشار همه‌گیری COVID-19، واکسن‌های مؤثر متعددی برای محافظت در برابر بیماری شدید، بستری شدن در بیمارستان و مرگ به سرعت ساخته شدند، واکسیناسیون علیه کووید-۱۹ در ایران از ۹ فوریه ۲۰۲۱ آغاز شد. آخرین گزارش‌ها حاکی از آن است که جمعیت کاملاً واکسینه شده در ایران ۵۷ میلیون نفر را شامل می‌شود. تا ژوئن ۲۰۲۲، وزارت بهداشت ایران، ۱۲ واکسن علیه کووید-۱۹ را تأیید کرد که بر اساس سه پلتفرم مختلف شامل زیرواحد پروتئین، ناقل ویروسی غیرقابل تکثیر و ویروس غیرفعال است. اسپوتنیک V، COVAXIN، Oxford/AstraZeneca، Sinopharm قبلاً برای استفاده اضطراری علیه COVID-19 تأیید شده بودند که بیشترین دوزهای واکسن را در ایران تشکیل می‌دهند. هشت واکسن دیگر بعداً تأیید شدند، از جمله COVIran Barekat، Noora، Soberana 02، Razi Cov Pars، FAKHRVAC، Ad26.COV2.S، Sputnik light، Vaccine (جانسون و جانسون) و SpikoGen (۴).

اگرچه برخی از واکسن‌های COVID-19 به طور گسترده تأیید شده‌اند، ایمنی و ایمنی‌زایی واکسن‌های COVID-19 در گروه‌های خاص مانند آن‌هایی که بیماری‌های مزمن دارند به طور کامل شناخته نشده است. با وجود لزوم واکسیناسیون علیه COVID-19، بسیاری از جنبه‌ها و ویژگی‌های این واکسن‌ها در حاله‌ای از ابهام قرار دارد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی (Cross-sectional)، در یک بازه‌ی زمانی یک ساله (۱۴۰۱-۱۴۰۰) از ۱۸۹ نفر از افراد واکسینه شده، نمونه‌گیری انجام شد. در آزمایشگاه تشخیص طبی، سطح سرمی آنتی‌بادی خنثی‌کننده تولید شده، پس از تزریق واکسن اندازه‌گیری شد. مشخصات واکسن‌های تزریق شده در جدول ۱ نشان داده شده است. نمونه‌گیری از افراد واکسینه شده با انواع پلتفرم‌های واکسن در زمان‌های مختلفی که از واکسینه شدن افراد سپری بود انجام شد. همچنین پرسش‌نامه‌ی هر فرد حاوی مشخصات، بیماری‌های زمینه‌ای و عوارض بالینی پس از تزریق واکسن تکمیل گردید. نمونه‌ها سانتریفیوژ شده و سرم خون افراد جدا سازی گردید و در دمای ۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش به روش الایزا فریز شد.

جدول ۱: نام، پلتفرم و میزان دوز تزریق شده‌ی هر واکسن

| نام واکسن | پلتفرم واکسن | مقدار دوز تزریق شده (mg) |
|-----------|--------------|--------------------------|
| آسترازنکا | ناقل ویروس | ۰/۵ |
| سینوفارم | غیرفعال شده | ۰/۵ |
| برکت | غیرفعال شده | ۰/۵ |
| اسپایکوژن | نو ترکیب | ۱/۰ |
| پاستوکوک | نو ترکیب | ۰/۵ |

تست الایزا

مرحله‌ی اول: پس از آماده سازی کیت نوترالیزان ساخت شرکت پیشتاز طب و شماره‌گذاری نمونه‌های سرمی طبق لیست نامگذاری شده، ۵۰ میکرولیتر از هر یک از مؤلفه‌ها (۶ عدد کالیبراتور، ۲ عدد کنترل و ۸۸ عدد نمونه‌ی سرم) داخل چاهک‌های پلیت ریخته شده و بلافاصله ۵۰ میکرولیتر از آنزیم کونزوگه به همی چاهک‌ها تا زمان مشاهده‌ی رنگ صورتی اضافه گردید.

مرحله‌ی دوم: سطح پلیت با برچسب مخصوص پوشانده شد و پلیت به مدت ۳۰ دقیقه به داخل انکوباتور ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد منتقل شد.

مرحله‌ی سوم: در این مرحله که مرحله‌ی شستشو نام دارد، پلیت در دستگاه شستشو الایزا قرارداد شده و دستگاه برای ۵ بار شستشو تنظیم گردید.

مرحله‌ی چهارم: پس از شستشوی تمام چاهک‌ها، ۵۰ میکرولیتر از محلول رنگ‌زا به هر چاهک اضافه گردید و پلیت به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق در تاریکی قرار داده شد.

مرحله‌ی پنجم: در این مرحله، ۱۰۰ میکرولیتر محلول متوقف کننده داخل تمام چاهک‌ها اضافه گردید و بلافاصله (قبل از گذشت

۱۵ دقیقه) پلیت در دستگاه خوانش‌گر الایزا قرار داده شد. پس از تنظیم دستگاه، جذب نوری هر چاهک قرائت و ثبت گردید.

داده‌ها پس از جمع‌آوری، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی، بصورت میانگین و انحراف معیار و/ یا Median [IQR] و داده‌های کیفی بصورت تعداد و در صد گزارش شدند. جهت بررسی توزیع متغیرهای کمی از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد. جهت تحلیل نتایج از آزمون‌های Kruskal-Wallis، ضریب همبستگی Spearman، و Mann-Whitney U استفاده گردید. فرضیات آزمون شده بصورت دو طرفه بوده و در تمامی تحلیل‌ها در سطح معنی‌داری کوچکتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. این مقاله در دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان بررسی و با شناسه اخلاق IR.IAU.FALA.REC.1401.012 تصویب گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۶۸ نفر شرکت کردند که ۱۰۹ نفر آن‌ها زن و بقیه مرد بودند. میانگین سنی افراد مشارکت‌کننده $۱۶/۳ \pm ۴/۴$ سال بود. کوچک‌ترین و مسن‌ترین فرد مورد مطالعه به ترتیب ۱۸ و ۹۰ سال سن داشتند. مدت زمان بین واکسیناسیون و نمونه‌گیری انجام شده در افراد مورد بررسی $۶/۵ \pm ۶/۷$ ماه (حدافل ۰/۵ و حداکثر ۳۲) بود.

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که میانگین سطح آنتی‌بادی تولید شده در افراد مورد مطالعه، $۳۹/۸ \pm ۳۱/۶$ ng/ml با میزان حدافلی $۰/۴$ ng/ml مربوط به واکسن سینوفارم) و حداکثر ۱۳۳ ng/ml مربوط به واکسن پاستوکوک) بود. در جدول ۲، مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی آنتی‌بادی تولید شده به دنبال واکسیناسیون کووید-۱۹ به تفکیک نوع واکسن آمده است.

نتایج آزمون ضریب همبستگی Spearman در جدول ۳ آمده است. در این جدول همبستگی بین سطح آنتی‌بادی تولید شده و زمان نمونه‌گیری و سن افراد مورد مطالعه همراه با حدود اطمینان ۹۵ درصد و سطح معنی‌دار آن‌ها آورده شده است.

همانطور که در جدول آورده شده، بین سطح آنتی‌بادی تولید شده و زمان نمونه‌گیری، ارتباط معنی‌دار و معکوسی وجود دارد ($r_s = -۰/۰۲۸۶$ ، $P < ۰/۰۰۱$) که نشان می‌دهد هرچه زمان بیشتری از تزریق بگذرد، سطح آنتی‌بادی کاهش خواهد یافت. ولی بین سن افراد واکسینه شده و سطح آنتی‌بادی تولید شده ارتباطی وجود ندارد. نمودارهای ضرایب همبستگی ذکر شده در شکل ۱ آمده است.

نتایج آزمون Mann-Whitney نشان می‌دهد که تفاوت معنی دار آماری بین سطح سرمی آنتی بادی تولید شده در زنان و مردان واکسینه شده وجود دارد (جدول ۴). همانطور که در داده‌های جدول مشخص است، سطح سرمی آنتی بادی در مردان بیشتر از زنان است ($P = 0/028$).

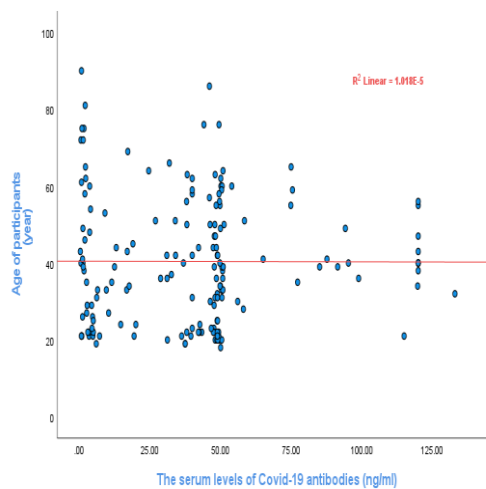
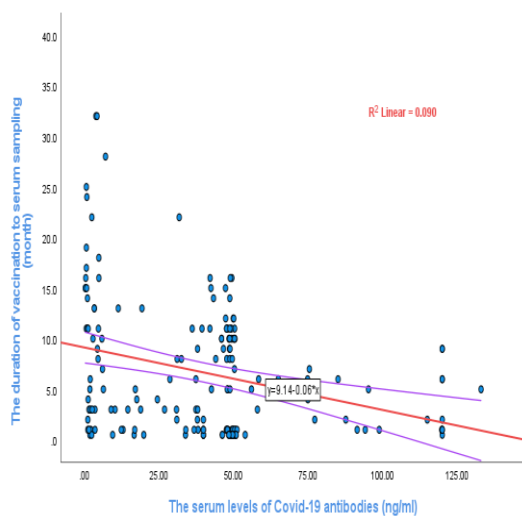
جدول ۲: مقایسه میانگین سطح آنتی بادی تولید شده (ng/ml) به تفکیک نوع واکسن تزریق شده

| نوع واکسن | میانگین \pm انحراف معیار | میانمه (دامنه بین چارکی) | P (Kruskal-Wallis) |
|-----------|----------------------------|--------------------------|--------------------|
| سینوفارم | 32/68 \pm 28/64 | 37/50 (3/74 - 48/58) | 0/007 |
| آسترازنکا | 47/18 \pm 46/25 | 34/10 (3/86 - 95/20) | |
| اسپایکوژن | 45/73 \pm 10/32 | 48/99 (45/82 - 50/59) | |
| پاستوکوک | 46/70 \pm 30/96 | 48/14 (31/23 - 50/35) | |
| برکت | 43/75 \pm 12/73 | 48/79 (43/05 - 50/14) | |
| جمع کل | 39/79 \pm 31/62 | 43/05 (9/23 - 50/00) | |

جدول ۳: همبستگی بین سطح آنتی بادی تولید شده (ng/ml) با سن افراد مورد مطالعه و زمان نمونه‌گیری از آخرین تزریق

| متغیر | مقدار همبستگی | حدود اطمینان ۹۵ درصد | P |
|--------------------------------------|---------------|----------------------|---------|
| سن (سال) | 0/029 | -0/127 تا 0/184 | 0/705 |
| زمان نمونه‌گیری از آخرین تزریق (ماه) | -0/286 | -0/423 تا -0/136 | <0/001* |

*: تفاوت معنی دار است.



شکل ۱. نمودار پراکنش سطح آنتی بادی تولید شده (ng/ml) با سن افراد مورد مطالعه و زمان نمونه‌گیری از آخرین تزریق

جدول ۴: ارتباط بین سطح سرمی آنتی بادی تولید شده (ng/ml) با جنس در افراد مورد مطالعه

| جنسیت | میانگین سطح سرمی آنتی بادی | میانمه سطح سرمی آنتی بادی | P |
|--------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| مرد (۵۹ نفر) | 47/34 \pm 05/67 | 46/09 (20/04 - 50/98) | 0/028* |
| زن (109 نفر) | 35/29 \pm 85/25 | 42/70 (4/92 - 49/46) | |

*: تفاوت معنی دار است.

بحث

هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی میانگین سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده در افرادی بود که با واکسن‌های مختلف علیه ویروس COVID-19 واکسینه شده بودند. علاوه بر این، چندین مورد جانبی مرتبط با واکسیناسیون اعم از سن و جنسیت نیز مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع ۱۶۸ نفر در این مطالعه شرکت کردند که ۱۰۹ نفر زن و ۵۹ نفر مرد بودند. این توزیع جنسیتی، بازنمایی کلی جمعیت را منعکس می‌کند و احتمال می‌رود که نتایج را می‌توان به یک زمینه‌ی بزرگ‌تر تعمیم داد. توجه به این نکته مهم است که جنسیت ممکن است بر پاسخ ایمنی به واکسیناسیون تأثیر بگذارد.

اکثر شرکت‌کنندگان در گروه سنی ۲۱-۳۰ و ۳۱-۴۰ سال قرار داشتند که هر کدام ۴۳ درصد از کل حجم نمونه را تشکیل می‌دادند. در نتیجه اکثر شرکت‌کنندگان در گروه‌های سنی جوان قرار داشتند و این به این معنی است که این گروه‌های سنی خاص، فعالانه‌تر درگیر دریافت واکسیناسیون بودند. افراد دارای گروه سنی ۸۱-۹۰ سال با داشتن ۱/۷۹ درصد از کل حجم نمونه، کمترین حضور را داشتند. این مسأله بر نیاز به تلاش‌های مداوم برای دستیابی به گروه‌های سنی بالاتر و آموزش آن‌ها که ممکن است نرخ واکسیناسیون پایین‌تری داشته باشند، تأکید می‌کند. باید اذعان کرد که سن، می‌تواند به طور بالقوه بر پاسخ آنتی‌بادی تأثیر بگذارد و تحقیقات آینده باید آنالیزهای سنی خاص را در نظر بگیرند.

van Gils و همکاران در مطالعه‌ی خود در سال ۲۰۲۲ بیان کردند که تیتراژ آنتی‌بادی با سن و جنسیت مذکور همبستگی معکوس دارد. در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری در این زمینه مشاهده نگردید (۵). واکسن سینوفارم بیشترین تعداد تزریق را داشت که ۸۰ نفر (۴۷/۶۲ درصد) از شرکت‌کنندگان این واکسن را دریافت کردند و واکسن برکت با ۱۳ تزریق (۷/۷۴ درصد) کمترین میزان تزریق را داشت. این تنوع را می‌توان به طیفی از عوامل از جمله در دسترس بودن و دسترسی به واکسن‌های مختلف در مکان‌های مختلف نسبت داد. تنوع در تعداد تزریق در انواع مختلف واکسن، سؤالاتی را در مورد در دسترس بودن و توزیع واکسن‌ها ایجاد می‌کند. اطمینان از دسترسی برابر به همه‌ی گزینه‌های واکسن برای تسهیل برنامه‌ی واکسیناسیون جامع مهم است.

کمترین فاصله‌ی زمانی بین تزریق و نمونه‌برداری، ۰/۵ ماه بود که برای همه‌ی واکسن‌ها به جز واکسن برکت که حداقل فاصله‌ی زمانی ۱ ماه را داشت، مشاهده شد. طولانی‌ترین فاصله‌ی زمانی بین واکسن‌ها متفاوت بود و واکسن سینوفارم بیشترین فاصله‌ی زمانی ۲۵ (ماهه) را داشت. دامنه‌ی وسیع زمان سپری شده از تزریق تا نمونه‌برداری نیاز به ساده‌سازی فرایند واکسیناسیون و به حداقل رساندن تأخیر در

تجویز دوزهای بعدی تأکید دارد. البته وجود بازه‌ی زمانی وسیع به ما اجازه می‌دهد تا اثربخشی طولانی مدت واکسن‌ها را در تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ارزیابی کنیم.

این یافته‌ها نکات ارزشمندی را در مورد جمعیت‌شناسی و روند واکسیناسیون در میان شرکت‌کنندگان در این مطالعه ارائه می‌کند.

در این مطالعه‌ی مقایسه‌ای، میانگین سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده در افرادی که با واکسن‌های مختلف واکسینه شده بودند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح آنتی‌بادی خنثی‌کننده، نقش مهمی در تعیین اثربخشی واکسن در برابر ویروس COVID-19 ایفا می‌کند. بررسی این کمیت می‌تواند بینش‌های ارزشمندی در مورد اثربخشی و تفاوت‌های بالقوه بین گزینه‌های مختلف واکسن ارائه دهد. مطالعه‌ی حاضر شامل شرکت‌کنندگانی بود که واکسن‌هایی را از تولیدکنندگان مختلف دریافت کردند. با اندازه‌گیری سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده در نمونه‌های خون این افراد، هدف این بررسی، ارزیابی پاسخ ایمنی ایجاد شده توسط هر واکسن بود.

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، تفاوت‌های قابل توجهی را در میانگین سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده در بین افراد واکسینه شده نشان داد. با وجود این تغییرات، مهم است که تأکید شود تمام واکسن‌های موجود در این مطالعه در تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مؤثر بودند. در حالی که سطوح ممکن است متفاوت باشد، وجود این آنتی‌بادی‌ها، نشانه‌ی مثبتی از محافظت در برابر ویروس COVID-19 است. با این حال، برای تعیین ارتباط بین سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده و در جهت محافظت در برابر عفونت مجدد یا بیماری شدید، تحقیقات بیشتری لازم است.

علویان در سال ۲۰۲۱ بیان کرد، این امکان وجود دارد که در ماه‌های پس از واکسیناسیون، تعداد پادتن و سلول‌های T کشته‌شده کاهش یابد؛ اما سیستم ایمنی شامل لنفوسیت‌های B و T خاطره است که ممکن است اطلاعات مربوط به ویروس SARS-CoV-2 را برای سال‌ها یا حتی دهه‌ها حفظ کنند که تیتراژ آنتی‌بادی بالای افراد تا ماه‌ها پس از تزریق واکسن حاکی از تأیید این موضوع می‌باشد (۴).

Dispinseri و همکاران در سال ۲۰۲۱ روی پاسخ‌های آنتی‌بادی خنثی‌کننده SARS-CoV-2 مطالعه و مشاهده کردند که اکثریت قریب به اتفاق بیماران بهبود یافته بدون توجه به شدت بیماری، سن و بیماری‌های زمینه‌ای، تا ۸ ماه از شروع علائم، تیتراژ آنتی‌بادی بالایی دارند (۷). در مطالعه‌ی حاضر نیز چنین مشاهده شد که از ۱۶۸ نفر تزریق‌کننده‌ی واکسن‌های مختلف با ساختار و پلتفرم‌های متفاوت، ۱۲۵ نفر تا ۱۲ ماه پس از تزریق بدون توجه به شدت بیماری، سن و بیماری‌های زمینه‌ای هنوز تیتراژ آنتی‌بادی قابل توجهی دارند.

واکسن‌ها محافظت قابل توجهی در برابر بیماری شدید، بستری شدن در بیمارستان و مرگ ناشی از COVID-19 ارائه می‌دهند.

سی‌آنا و همکاران در سال ۲۰۲۱ اعلام کردند که سن بالاتر با تیتراژ کمتر آنتی‌بادی کمتر همراه است. در مطالعه‌ی حاضر نیز مشاهده شد، هرچه سن افراد از ۴۰ سال بالاتر بود، تیتراژ آنتی‌بادی بدست آمده پایین‌تر بود.

با توجه به محدودیت‌های مالی و زمانی، در این مطالعه حجم نمونه نسبتاً کوچک بود و تعمیم نتایج به جامعه افراد واکسینه شده ممکن است دارای محدودیت‌هایی از جمله تورش اطلاعات باشد. مطالعات بیشتر و با نمونه‌های بسیار بزرگتر و از جوامع قومی و نژادی متفاوت برای تأیید این یافته‌ها و ارزیابی اثربخشی و ایمنی واکسن‌های مختلف ضروری است. با مقایسه‌ی میانگین سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده، می‌توان اثربخشی نسبی این واکسن‌ها را در ایجاد پاسخ ایمنی در برابر ویروس ارزیابی کرد. با این حال، بسیار مهم است که به یاد داشته باشیم که آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، تنها یک جنبه از پاسخ ایمنی هستند و سایر اجزا مانند پاسخ‌های سلول T نیز ممکن است در محافظت در برابر کووید-۱۹ نقش داشته باشند. این مطالعه نشان داد که ۶۵/۴۷ درصد از افراد واکسینه شده با هر پلتفرم واکسنی، تا چندین ماه پس از تزریق هنوز آنتی‌بادی بالایی داشتند. لذا باید آموزش‌ها و توصیه‌های بهداشتی لازم به افراد در گروه‌های مختلف جامعه برای تشویق به واکسیناسیون و پیشگیری از ابتلا داده شود.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر شواهد اولیه‌ای از تفاوت در سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده بین واکسن‌های مختلف COVID-19 ارائه داد. با وجود مشاهده‌ی تغییرات در سطوح آنتی‌بادی ناشی از واکسن‌های مختلف، مهم است که تأکید شود که تمام واکسن‌های موجود در این مطالعه در تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مؤثر بودند. داده‌های مربوط به مدت ماندگاری آنتی‌بادی بر نیاز به نظارت مستمر و به‌روزرسانی استراتژی‌های واکسن، از جمله دوزهای تقویت‌کننده بالقوه یا تغییرات در فرمول‌های واکسن تأکید می‌کند.

درک نحوه‌ی عملکرد این واکسن‌ها در تولید آنتی‌بادی‌های محافظ برای ارزیابی اثربخشی آن‌ها و تعیین بهترین استراتژی‌های واکسیناسیون در حرکت رو به جلو بسیار مهم است. این نتایج همچنین به عنوان مرجعی برای مطالعات آینده عمل می‌کند و می‌تواند به توسعه‌ی استراتژی‌های مؤثرتر واکسیناسیون کمک کند. تحقیقات بیشتر برای بررسی پاسخ‌های ایمنی ناشی از واکسن‌های مختلف و اثربخشی واقعی آن‌ها در برابر COVID-19 مورد نیاز است. توزیع

Menni و همکاران در سال ۲۰۲۲ روی از بین رفتن اثربخشی واکسن کووید-۱۹ و عوارض جانبی واکسن‌های یادآور مطالعه و در نتایج خود بیان کردند که ۵ تا ۸ ماه پس از واکسن دوز دوم و به ویژه در افراد سالم کمتر از ۵۵ سال، اثر بخشی در برابر عفونت بالا باقی می‌ماند. در مطالعه‌ی حاضر نیز چنین نتیجه گرفته شد که اکثر افراد (۵۷ نفر) با گذشت بیش از ۵ ماه پس از تزریق واکسن هنوز آنتی‌بادی بالای 30 ng/ml را نشان دادند (۸).

Xia و همکاران در سال ۲۰۲۰ بیان کردند که آنتی‌بادی خنثی‌کننده‌ی ناشی از واکسن سینوفارم در گروه سنی ۶۰ ساله و بالاتر نسبت به گروه سنی ۱۸ تا ۵۹ سال کمتر بوده است. از بین افراد تزریق‌کننده‌ی واکسن سینوفارم در این مطالعه، نیز ۹ نفر که سن ۴۰ سال به بالا داشتند، آنتی‌بادی بسیار پایین‌تری نسبت به افراد در سنین ۱۸ تا ۳۹ سال با آنتی‌بادی بالا داشتند (۹).

Lim و همکاران در سال ۲۰۲۱ در مطالعه‌ی خود بیان کردند که با توجه پایین بودن تیتراژ آنتی‌بادی واکسن‌های غیرفعال نسبت به واکسن‌های بر پایه‌ی mRNA و با توجه به کاهش تیتراژ آنتی‌بادی بعد از گذشت ۳-۶ ماه و کاهش اثربخشی ۹۵ درصد به ۶۵/۹ درصد، نیاز به دوزهای یادآور وجود دارد (۱۰). در مطالعه‌ی حاضر، ۷۹ نفر واکسن غیرفعال سینوفارم تزریق کردند که تنها ۲۸ نفر (۳۵/۴۴ درصد) بعد از گذشت بیش از ۳ ماه هنوز تیتراژ آنتی‌بادی بالایی ($ng/ml > 30$) را نشان دادند و از ۳۳ نفر تزریق‌کننده‌ی واکسن بر پایه‌ی mRNA آسترانکا، تنها ۱۰ نفر (۳۰/۳ درصد) از آن‌ها بعد از گذشت ۳ ماه هنوز تیتراژ آنتی‌بادی بالایی داشتند که این نتایج نشان‌دهنده‌ی توانایی مشابه هر دو واکسن در اثربخشی می‌باشد.

بر طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، واکسن آسترانکا که یک واکسن مبتنی بر ناقل ویروسی است. بالاترین میانگین سطح آنتی‌بادی خنثی‌کننده را نشان داد و به دنبال آن واکسن‌های پاستوکوک، اسپایکوژن و برکت قرار داشتند. کمترین میانگین سطح آنتی‌بادی نیز در واکسن سینوفارم دیده شد. بنابراین واکسن‌های مبتنی بر ویروس غیرفعال، مانند سینوفارم و برکت ممکن است سطوح آنتی‌بادی نسبتاً کمتری از واکسن‌های ناشی مبتنی بر mRNA و مبتنی بر ناقل ویروسی باشند.

تغییرات در سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده را می‌توان به عوامل مختلفی از جمله تفاوت در فناوری و فرمولاسیون واکسن، پروتکل‌های تجویز، تغییرات مرتبط با دوز، آنتی‌ژن‌های ویروسی خاص که توسط هر واکسن مورد هدف قرار می‌گیرند، شرایط فیزیولوژیک فرد و همچنین پاسخ‌های ایمنی فردی نسبت داد. توجه به این نکته مهم است که با وجود اینکه سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده ممکن است متفاوت باشد، اما نشان داده شده است که همه‌ی این

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌گردد.

عادلانه‌ی واکسن‌ها در سطح جهانی نیز در کنترل شیوع این همه‌گیری بسیار مهم می‌باشد.

References

1. Liu K, Chen Y, Wu D, Lin R, Wang Z, Pan L. Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19. *Complement Ther Clin Pract* 2020; 39: 101132.
2. Kim JM, Chung YS, Jo HJ, Lee NJ, Kim MS, Woo SH, et al. Identification of coronavirus isolated from a patient in Korea with COVID-19. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11(1): 3-7.
3. Jamalnik M, Haddadi M, Abedi A, Tajabadi A, Ganjloo J, Hasheminik M. COVID-19; Symptoms, transmission methods, care and treatment techniques based on the latest evidence available: A narrative review study [in Persian]. *Iran Occupational Health* 2020; Special Issue: 17.
4. Alavian F. A review of the effective approaches to the production of vaccines to prevent the infection COVID-19 [in Persian]. *Green Chemistry And Sustainable Technologies* 2021; (3)3: 29-30.
5. van Gils MJ, van Willigen HD, Wynberg E, Han AX, van der Straten K, Burger JA, et al. A single mRNA vaccine dose in COVID-19 patients boosts neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and variants of concern. *Cell Rep Med* 2022; 3(1): 100486.
6. Chen X, Pan Z, Yue S, Yu F, Zhang J, Yang Y, et al. Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 180.
7. Dispinseri S, Secchi M, Pirillo MF, Tolazzi M, Borghi M, Brigatti C, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. *Nat Commun* 2021; 12(1): 2670.
8. Menni C, May A, Polidori L, Louca P, Wolf J, Capdevila J, Hu C, Ourselin S, Steves CJ, Valdes AM, Spector TD. COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(7): 1002-10.
9. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, Tan W, Wu G, Xu M, Lou Z, Huang W. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet infectious diseases*. 2021 Jan 1;21(1):39-51.
10. Lim WW, Mak L, Leung GM, Cowling BJ, Peiris M. Comparative immunogenicity of mRNA and inactivated vaccines against COVID-19. *Lancet Microb* 2021; 2(9): e423.

Comparative Study of the Level of Neutralizing Antibodies in People Injecting 4 Types of COVID-19 Vaccine

Safoora Shirani Shams Abadi ¹, Laleh Hoveida ², Nafiseh Sadat Naghavi ², Mojtaba Akbari ³

Original Article

Abstract

Background: Monitoring the disease of COVID-19 and the effectiveness of prevention and control strategies is considered a public health priority. Therefore, the administration of the COVID-19 vaccine has been approved worldwide. The purpose of this review is to describe the current status and quality of COVID-19 vaccines.

Methods: In this study, the history and sampling of people injecting vaccines with different platforms at different ages in one year were done to measure the neutralizing antibody titer by ELISA method. The results were analyzed using the ANOVA method, and the significance level of $P < 0.01$ was determined.

Findings: 168 people (109 women and 59 men) with an average age of 40.4 ± 16 years (minimum 18 and maximum 90) participated in the study. The time between vaccination and sampling was 6.7 ± 6.5 (minimum 0.5 and maximum 32) months. Most participants were in the age groups of 21-30 years, and people aged 81-90 were the minimum in the study. No significant relationship between age and antibody response was observed. Sinopharm vaccine had the highest number of injections (80 people), and Barkat vaccine had the lowest number (13 people). Despite significant differences in average antibody levels, all vaccines effectively produced neutralizing antibodies, and high antibody titers could be measured for a long time.

Conclusion: Data on vaccine antibody persistence, including potential booster doses or changes in vaccine formulations, are emphasized. Understanding how these vaccines work in producing protective antibodies is influential in evaluating their effectiveness.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19 vaccine; Antibody titer; Clinical complications

Citation: Shirani Shams Abadi S, Hoveida L, Naghavi NS, Akbari M. **Comparative Study of the Level of Neutralizing Antibodies in People Injecting 4 Types of COVID-19 Vaccine.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(765): 333-40.

1- MSc, Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- PhD, Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

3- PhD, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Centre (IEMRC), School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Laleh Hoveida, PhD, Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran; Email: Laleh_hk@yahoo.com