



اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها

زهرا برادران سید^۱*

۱- عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.
*نویسنده مسئول: زهرا برادران سید z.bseyed@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱-۰۴-۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱-۰۶-۱۲

چکیده

واکسن مهم‌ترین پیشرفت و در عین حال ارزان‌ترین مداخله اثرگذار بهداشت عمومی است و از طریق پیشگیری از ابتلا به بیماری‌ها، سبب افزایش چشم‌گیر طول عمر انسان و حیوانات، همین‌طور بهبود بازدهی اقتصادی دام‌های تولیدی می‌شود. واکسن‌ها در کنترل تبعات بهداشتی، اقتصادی، اجتماعی و حتی سیاسی بیماری‌ها هم ایفای نقش می‌کنند. واکسن‌ها علاوه بر اثرات اختصاصی، دارای اثرات غیر اختصاصی هم هستند. این اثرات می‌توانند مثبت (مانند افزایش ایمنی در برابر عوامل عفونی یا غیر عفونی دیگر) و یا منفی (مانند افزایش حساسیت به سایر بیماری‌های عفونی یا بیماری‌های با واسطه ایمنی) باشند. هر دو اثرات اختصاصی و غیر اختصاصی می‌توانند در شرایط جمعیت‌شناختی و حتی اقتصادی متفاوت، متغیر باشند. با توجه به اهمیت موضوع و تاثیر آن در برنامه ریزی و اتخاذ تصمیم در حوزه بهداشت و پیشگیری از بیماری‌ها، در این مقاله سعی شده است اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها، تناقضات، الگوهای نوظهور و یافته‌های جدید به دست آمده در این زمینه، تبیین گردد.

واژگان کلیدی

واکسن، برنامه واکسیناسیون، اثرات غیر اختصاصی

بیان مسئله و اهمیت موضوع

واکسن‌ها مهم‌ترین پیشرفت در عین حال ارزان‌ترین مداخله اثرگذار بهداشت عمومی هستند و سبب افزایش چشم‌گیر طول عمر انسان و حیوانات، همین‌طور بهبود بازدهی اقتصادی دام‌های تولیدی از طریق پیشگیری از ابتلا به بیماری‌ها و کاهش تبعات ابتلا می‌شوند. پس از مصرف واکسن، انتظار می‌رود درصد ابتلا، میزان مرگ و میر و عوارض ناشی از بیماری کاهش یابد. این انتظار برگرفته از توانایی واکسن در القا و تقویت سیستم ایمنی علیه عامل بیماری‌زا است. با این حال، شواهد به دست آمده در چند دهه گذشته حاکی از آن است که واکسن‌ها علاوه بر داشتن اثرات اختصاصی (پیشگیری از ابتلا به بیماری)، دارای اثرات غیراختصاصی (NSEs)^۱ هم هستند که ارتباطی با بیماری که علیه آن واکسن ساخته شده است، ندارند. این اثرات تحت عناوین «اثرات هترولوگ^۲» یا «اثرات خارج از هدف» هم نامیده می‌شوند. اثرات غیراختصاصی شکلی از تعدیل عمومی سیستم ایمنی هستند که دارای اثرات مهمی در توانایی سیستم ایمنی برای مقابله با چالش‌های بعدی هستند. تحقیقات جدید نشان می‌دهند که اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها باعث واکنش متقاطع سیستم ایمنی اکتسابی با عوامل بیماری‌زای غیرمرتبط شده و همین‌طور منجر به آموزش سیستم ایمنی ذاتی از طریق برنامه‌ریزی مجدد اپی‌ژنتیک، می‌شود (۱،۳).

اثرات غیراختصاصی به دو دسته اثرات مثبت (افزایش ایمنی و مقاومت بدن در برابر عوامل عفونی یا غیر عفونی دیگر) و اثرات منفی (افزایش حساسیت به عوامل عفونی یا غیر عفونی دیگر با واسطه ایمنی) تقسیم می‌شوند (۱،۳).

اثرات غیراختصاصی را نباید با پیامدهای نامطلوب متعاقب ایمن‌سازی (AEFI) و یا عوارض جانبی واکسن‌ها (واکنش‌های موضعی در محل تلقیح یا واکنش‌های عمومی مانند تب، سردرد، بثورات پوستی، آنافیلاکسی، فلجی‌های موقت و لخته‌های خونی) اشتباه گرفت.

نه تنها اثرات اختصاصی عامل بیماری‌زا بلکه اثرات غیراختصاصی هم می‌توانند بین دو جنس مختلف متفاوت باشند. طیف و شدت این اثرات می‌تواند در کشورهای کمتر توسعه‌یافته با کشورهای توسعه‌یافته تفاوت داشته باشد. در نتیجه وقتی بیماری‌های عفونی در کشوری شایع است و هم‌چنان نیاز به واکسناسیون گسترده وجود دارد، از منظر بهداشت عمومی نمی‌توان از این اثرات چشم‌پوشی کرد. این تفاوت‌ها در اثرات اختصاصی و غیراختصاصی واکسن‌ها هم در جمعیت انسانی و هم در جمعیت دامی قابل انتظار هستند و ممکن است به علت مداخله عوامل مخدوش‌گر در عملکرد سیستم ایمنی رخ دهند. از آن جمله می‌توان به شرایط تغذیه، عوامل استرس‌زا، حضور پاتوژن‌های دیگر، وضعیت بهداشت عمومی و مدیریت اشاره کرد (۱،۴).

برابر تخمین‌ها اگر اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها به اثبات

برسند و در برنامه‌های ایمن‌سازی در نظر گرفته شوند، می‌توان از آن‌ها جهت پیشگیری از مرگ میلیون‌ها کودک در کشورهای کم درآمد بهره برد. به بیان دیگر، با اصلاح نوع واکسن‌های به کار رفته و بازنگری برنامه واکسناسیون در کنار مراقبت‌های بهداشتی به هنگام، می‌توان از اثرات غیراختصاصی واکسن در جهت تامین بهداشت عمومی بهره‌مند شد (۱، ۳، ۴).

تناقضات مربوط به الگوهای رایج واکسن

متأسفانه بسیاری از اثرات ناهمگن و غیر اختصاصی واکسن‌ها بر سیستم ایمنی معمولاً در مطالعات کوتاه‌مدت کارآزمایی‌های بالینی مدنظر قرار نگرفته و یا امکان بررسی و اثبات آن‌ها به سادگی وجود ندارد. واکسن‌ها ممکن است بر خلاف پیش‌فرض اولیه (پیش‌گیری از بیماری مورد نظر)، اثرات پیش‌بینی نشده و غیر قابل انتظار از خود بر جای گذارند که مورد توجه و ارزیابی قرار نگرفته و یا به عنوان رخداد غیرمرتبط ثبت شوند (۱، ۳).

مطالعات اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها با چند مولفه مخدوش‌کننده دست به گریبان‌اند:

۱- تعارض منافع شرکت‌های تولیدکننده: شرکت‌ها به علت هزینه بالای مربوط به مطالعات و نیز طیف اثرات غیرقابل پیش‌بینی واکسن، معمولاً حامی انجام این دست از مطالعات نیستند.

۲- مداخله سیاست‌گذاران: معمولاً به علت فواید واکسن‌ها در کنترل بیماری، در صورت وجود شواهد کافی در مورد اثرات غیراختصاصی منفی یک نوع واکسن، این اثرات در فرایند تصمیم‌گیری درباره واکسن و برنامه واکسناسیون مدنظر قرار نمی‌گیرند. البته انتخاب یک واکسن از یک پلتفرم و شرکت خاص، در بسیاری از کشورها بر اساس ساز و کار علمی (تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد در واکسن‌شناسی) صورت نمی‌گیرد و مسائل اقتصادی، سطح دسترسی و حتی تعارض منافع، ممکن است در این زمینه نقش آفرین باشند.

۳- تبعات احتمالی آگاهی عمومی از اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها: با توجه به جریان‌های پر قدرت ضد واکسنو جمعیت روبه رشد مردد^۲، عدم تبیین درست اثرات غیراختصاصی منفی می‌تواند منجر به بازگشت به دوره پیش از کشف واکسن‌ها شود. از سوی دیگر، اثرات غیراختصاصی مثبت می‌تواند باعث تقاضای القایی و تحمیل فشار بر ذخایر ملی واکسن گردد.

با وجود مولفه‌های پر قدرت و مخالف پیشبرد این مطالعات، اثرات غیر اختصاصی به قدری مهم و قابل توجه هستند که کنسرسیومی به نام اپت‌ایمیونایز^۱ برای بررسی آن‌ها و نقش جنسیت در پاسخ واکسن‌ها شکل گرفت (۱، ۴). هدف این کنسرسیوم، افزایش آگاهی علمی بین‌المللی و پیشبرد

1. Non-specific effects

2. Heterologous effects

- ۱) واکسن‌های زنده باعث افزایش مقاومت در برابر عفونت‌های غیرمرتبط می‌شوند.
- ۲) واکسن‌های کشته در جنس مونث، استعداد ابتلا به عفونت‌های غیرمرتبط را افزایش می‌دهند.
- ۳) آخرین واکسن دریافت‌شده قوی‌ترین اثرات غیراختصاصی را دارد.
- ۴) استفاده هم‌زمان از واکسن‌های زنده و کشته، اثرات غیراختصاصی متنوعی به دنبال خواهد داشت.
- ۵) واکسن‌های کودکان با واکسن‌های زنده در حضور ایمنی مادری، اثرات مفید غیراختصاصی را افزایش و مرگ و میر را کاهش می‌دهد.
- ۶) ممکن است واکسن‌ها با مصرف همزمان برخی داروها تداخل داشته باشند (به عنوان مثال مصرف م‌کامل ویتامین A).

اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها در انسان

در دهه ۱۹۲۰، زمانی که واکسن ب‌ت‌ژ (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) علیه سل معرفی شد، آلبرت کالمت^۵ خاطرنشان کرد که مرگ و میر عمومی در کودکان واکسینه چهار برابر کمتر از کودکان غیر واکسینه بود. در سال ۱۹۲۷ و پس از معرفی واکسن BCG در سوئد، کارل

مطالعات برای درک مکانیسم‌های بیولوژیکی و بهره‌برداری در برنامه‌های اجرایی واکسن‌ها در تفاوت‌های جنسیتی و مکانیسم‌های آن به طور قطعی تایید شود، این امر پیامدهای عمده‌ای بر سلامت عمومی خواهد داشت، زیرا این سوال مطرح می‌شود که آیا مردان و زنان به برنامه‌های متفاوت واکسن‌ها و واکسن‌های مختلف نیاز دارند؟ از طرفی چه بسا با انتخاب نوع پلتفرم مناسب، برنامه واکسن‌ها و ترتیب و ترکیب واکسن‌ها بر اساس جنسیت، سطح بهداشت و درآمد جوامع، بتوان سیاست‌گذاری به مراتب بهتری اعمال کرد. هرچند به نظر می‌رسد هنوز جامعه دانشگاهی و شرکت‌های واکسن‌ساز نسبت به پذیرش نتایج این مطالعات مقاومت‌هایی دارند، در سال ۲۰۲۰، اپت‌ایمیونیزا^۱ میزبان اولین کنفرانس جهانی در مورد اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها در پردیس ولکام تراست^۲ در کمبریج^۳ بود (۱، ۳، ۴). تعدادی از اعضای کنسرسیوم مذکور در مقاله‌ای که در سال ۲۰۲۰ در ژورنال لنست بیماری‌های عفونی^۴ منتشر شد (۳)، با بررسی تناقضات و الگوهای رایج و پذیرفته شده واکسن و واکسن‌ها، شش الگوی در حال ظهور و نحوه سنجش آن‌ها را مطرح کردند:



تصویر ۱. مطالعه پیتز آبی درباره اثرات غیراختصاصی واکسن سرخک. بخشی از پروژه سلامت بندیم (Bandim Health Project) انستیتو ملی سلامت، گینه بیسائو (۴).

5. Albert Calmette .

1. Optimunize
2. Welcome Trust .
3. Cambridge .
4. The lancet Infectious Diseases.

غیر اختصاصی دو واکسن زنده تحفیف حدت یافته BCG و سرخک اجرا شدند، مشخص گردید که این واکسن‌ها اثرات پیشگیری کننده و کنترلی علیه سایر بیماری‌ها نیز دارند (۱، ۳، ۵، ۶).

با این حال، اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها ممکن است منفی باشند و علی‌رغم محافظت در برابر بیماری‌های هدف، باعث افزایش مرگ و میر کلی شوند. مطالعات مشاهده‌ای پیتر آبی و سایرین نشان دادند که واکسن دیفتی-کزاز-سیاه سرفه (DTP)^۶ ممکن است در بعضی از جوامع در جنس مونث با افزایش مرگ و میر همراه باشد (۱، ۳، ۴). در سال ۲۰۱۶ مطالعه مرور نظام‌مندی با هزینه سازمان جهانی بهداشت (WHO) جهت بررسی اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها صورت پذیرفت. نتایج حاصل مشخص کرد که واکسن ب‌ت‌ژ و واکسن‌های زنده حاوی سرخک، اثرات غیر اختصاصی در پیشگیری از تلفات کلی دارند. با اینکه نتایج این مطالعه نیز نشان داد که دریافت DTP ممکن است با افزایش مرگ و میر همراه باشد، اما به علت اینکه اکثر مطالعات مشاهده‌ای بودند و امکان کنترل سوگرایی‌ها ممکن نبود، نتیجه‌گیری در این ارتباط را به انجام مطالعات RCT بیشتر موکول کردند (۶). از آن سال تاکنون، پژوهشگران مختلف با آنالیز مجدد اطلاعات واکسیناسیون DTP و سایر واکسن‌های کشته مانند واکسن چندگانه DTP، فلج اطفال کشته و همفیلولس آنفلوانزای تیپ B^۷ نشان دادند که ترتیب دریافت واکسن‌های کشته، در افزایش مرگ و میر نوزادان موثر است. به بیان ساده‌تر، آخرین واکسنی که در برنامه کشوری واکسیناسیون کودکان استفاده می‌شود، بیشترین اثر غیر اختصاصی را بر مرگ و میر دارد و این اثر در جنس مونث غالب است. با تغییر ترتیب واکسن‌ها و استفاده از واکسن MMR پس از واکسن‌های کشته، می‌توان از بیماری‌های غیر مرتبط و مرگ و میر کلی به طور معنی‌داری پیشگیری کرد (۱۱، ۶).

در ابتدای بروز کووید-۱۹^۸ که هنوز واکسنی بر علیه آن تولید نشده بود، مطالعات متعددی طراحی و اجرا شدند تا اثرات غیر اختصاصی واکسن‌های سل، MMR^۹، فلج اطفال و آنفلوانزا را بر پیشگیری از کووید-۱۹ بررسی کنند (۱). این مطالعات ناشی از پیش‌زمینه فکری اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها بودند. با معرفی پلتفرم‌های واکسن کووید-۱۹، اکثر مطالعات کارآزمایی بالینی به علت رقابت تنگاتنگ و ضرورت معرفی سریع واکسن‌ها برای دریافت مجوز مصرف اضطراری، با گروه کنترل (پلاسیبو) مقایسه شدند. همین مسئله با توجه به وسعت عوارض کووید-۱۹ باعث می‌شد که در هر صورت مزایای متعددی از هر

ناسلوند^۱ به اثرات مشابهی در پیشگیری از مرگ و میر ناشی از عواملی غیر از سل اشاره کرد (۱، ۳، ۵).

در اتحاد جماهیر شوروی در دهه ۱۹۷۰، میخائیل چوماکوف^۲ و همسرش مارینا وروشیلووا^۳ در مطالعات بالینی انجام شده نشان دادند که تجویز واکسن خوراکی فلج اطفال (OPV) می‌تواند ۷۰ تا ۸۰ درصد از عوارض ناشی از آنفلوانزا و سایر عفونت‌های تنفسی را کاهش دهد (۵).

در گینه بیسائو و در اواخر دهه ۷۰ و اوایل دهه ۸۰ میلادی، پیتر آبی^۴ اولین یافته‌های مبتنی بر شواهد علمی حاصل از مطالعات اثرات غیر اختصاصی واکسن را گزارش کرد. مطالعات او نشان داد که واکسیناسیون سرخک اثرات مفیدی بر کاهش مرگ و میر کودکان دارد (تصویر ۱). او با مقایسه میزان کلی مرگ و میر قبل و بعد از واکسیناسیون، کاهش بیش از ۵۰ درصدی را برآورد کرد. از آنجایی که سرخک به طور معمول باعث ۱۰ تا ۱۵ درصد از کل مرگ و میرها در گینه بیسائو می‌شد، القای ایمنی علیه سرخک به تنهایی نمی‌توانست این کاهش بزرگ را توجیه کند. در مطالعه تحلیلی که در سال ۱۹۹۵ از مجموع ۱۰ مطالعه هم‌گروهی و دو مطالعه مورد-شاهدی از بنگلادش، بنین، برونیدی، گینه بیسائو، هائیتی، سنگال و ژنر منتشر شد، پیتر آبی به این نتیجه رسید که واکسن سرخک اثر موثری در کاهش مرگ و میر کودکان دارد که ارتباطی با اثر محافظت‌کنندگی اختصاصی واکسن علیه سرخک ندارد (۱، ۳، ۵).

هرچند، مخالفان اولیه این نظریه به ماهیت و ضعف مطالعات مشاهده‌ای اشاره کردند که امکان کنترل سوگرایی‌ها را محدود می‌کند، اما از آن زمان تاکنون، نتایج مشابهی برای واکسن‌های زنده مختلف در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است. به عنوان مثال، یک مطالعه هم‌گروهی مبتنی بر جمعیت بر روی کودکان دانمارکی انجام شد و نشان داد که تجویز واکسن زنده سرخک-اوریون-سرخجه^۵ منجر به کاهش خطر بستری شدن در بیمارستان به علت عفونت‌های غیر مرتبط با سرخک همراه است (۱، ۵، ۳).

هر چند طراحی و اجرای کارآزمایی‌های تصادفی و شاهددار (RCTs) برای واکسن‌هایی که مدت‌ها بخشی از برنامه کشوری واکسیناسیون بوده‌اند، دشوار است، اما متعاقب توصیه به واکسیناسیون تاخیری ب‌ت‌ژ در نوزادان کم‌وزن گینه بیسائو، این امکان فراهم شد. طی سه مطالعه RCT نشان داده شد که واکسیناسیون BCG در هنگام تولد در مقایسه با واکسیناسیون تاخیری، مرگ و میر نوزادان کم‌وزن را تا ۳۸ درصد کاهش می‌دهد. به استناد چندین مطالعه کارآزمایی تصادفی و شاهددار که با هدف بررسی اثرات

1. Carl Näslund .
2. Mikhail Chumakov .
3. Marina Voroshilova .
4. Peter Aaby .
5. Measles, mumps, and rubella vaccine ,

6. Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine .
7. *philus influenzae* type b .
8. Covid-19 .
9. Measles, mumps, and rubella vaccine .

در واکسن‌شناسی ذکر شد، واکسیناسیون با تعدادی از واکسن‌های زنده در سنین پایین همراه با کاهش کلی مرگ و میر بوده است. این اثر در واکسن‌های کشته مورد مطالعه، حتی با وجود اثرات غیراختصاصی منفی مشاهده شده، اثبات نشده است. حال این سوال مطرح می‌شود که آیا امکان دارد استفاده از واکسن‌های کشته در جمعیت دامی هم باعث افزایش حساسیت به بیماری‌های دیگر و یا تلفات به خصوص در ماده‌ها شود؟ مشکل رایج مطالعات واکسن در دامپزشکی عدم روش‌شناسی مبتنی بر شواهد و نبود ساز و کار ثبت کارآزمایی‌ها در سامانه‌های ملی است. از این رو در بسیاری از موارد حتی اگر اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها توسط شرکت‌های تولیدکننده بررسی شده باشند، این اثرات گزارش نمی‌شوند. معمولاً مطالعاتی که این اثرات را بررسی کرده‌اند، به طور هدفمند به دنبال بررسی این اثرات نبودند و افزایش یا کاهش تولید، بقا یا تلفات کلی را به عنوان یافته جانبی ثبت کرده‌اند.

نکته جالب این است که برابر مطالعه مرور نظام‌مندی که در سال ۲۰۲۲ در نشریه واکسن منتشر شده است، برای بیش از دو دهه اثرات غیراختصاصی در مطالعات واکسن در حیوانات مزرعه مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. بسیاری از اثرات غیراختصاصی در مطالعات حیوانی، در حیوانات آزمایشگاهی و مربوط به بیش از سه دهه قبل بودند (۲). در مطالعات اخیر تجویز واکسن کشته پاراتوبرکلوزیس به جمعیت خوک، اثرات منفی غیراختصاصی در بقا، عوارض در ریه و کاهش وزن به همراه داشته است. همین‌طور تجویز واکسن زنده تخفیف‌حده یافته سندرم تولیدمثلی و تنفسی خوک‌سانان^۲ اثرات منفی غیراختصاصی به دنبال داشته است. در تجربه دیگر، استفاده از واکسن کشته هاری با اثرات غیراختصاصی متغیر در بقای حیوان همراه بوده و نیاز به درمان افزایش یافته است (۲).

متعاقب مصرف واکسن کشته هاری در سگ،^۳ مطالعه انجام گرفته است که در دو مطالعه اثرات منفی و در یک مطالعه اثرات مثبت در بقا گزارش شده است. در مطالعه بررسی اثرات غیراختصاصی واکسن کشته هاری بر اساس جنس تولد سگ‌ها، با طراحی کارآزمایی تصادفی و شاهددار، مشخص شد که پس از دریافت واکسن تلفات کلی در تولد ماده به طور معنی‌داری بیشتر شده است (۲).

واکسن کشته پاراتوبرکلوزیس در گاو با اثرات مثبت در بقا و کاهش میزان حذف همراه بوده است. در مطالعه گذشته نگر بر اساس داده‌های کشتارگاهی و اطلاعات واکسیناسیون بر روی جمعیت گاوهای ماده، مشخص گردید اثرات غیراختصاصی مثبت در گروه واکسن‌خورده در مقایسه با گروه‌های کنترل بیشتر بوده است. این مطالعه کاهش تلفات سالانه ۲۶/۵ درصدی را نشان می‌داد که ۱۱/۱

واکسن مشاهده شود که بر عوارض واکسن تولیدی توسط شرکت‌های معتبر فراملی، می‌چربید. اخیراً در مطالعه‌ای که توسط اعضای کنسرسیوم اپت‌ایمیونایز در ارتباط با گزارشات منتشره از مطالعات کارآزمایی این واکسن‌ها انجام شد، احتمال وجود اثرات غیراختصاصی بررسی شد. با توجه به اینکه گروه‌های کنترل پس از ۳ تا ۶ ماه واکسینه شدند، امکان مقایسه اثرات طولانی مدت این واکسن‌ها در مرگ و میر وجود نداشت. گروه مذکور در بررسی واکسن‌های mRNA و وکتور ادنوویروس^۱ کووید-۱۹، مرگ و میر کلی گزارش شده، مرگ تصادفی و مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی و سایر تلفات به ظاهر غیرمرتبط را مقایسه کردند. دو پلتفرم واکسن به طور معنی‌داری در اثر بر تلفات کلی و تلفات غیرتصادفی و غیرمرتبط با کووید-۱۹ با هم تفاوت داشتند. درباره مرگ‌های غیرتصادفی و غیرمرتبط با کووید-۱۹ در حالی که واکسن‌های mRNA اثری نداشتند، واکسن‌های آدنوویروس اثر محافظتی داشتند (۱۲).

توجه به این نکته هم ضروری است که اکثر افرادی که در کارآزمایی‌های مراحل اول و پیش از اخذ پروانه شرکت می‌کنند، افراد بالغ و داوطلبی هستند که وضعیت سلامتی قابل قبول دارند. این مسئله می‌تواند باعث گزارش کمتر عوارض و مرگ در این افراد شود که نماینده درستی از جمعیت هدف واکسن نیستند. این یافته موید این است که برای رد یا تایید دقیق‌تر اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها از جمله واکسن‌های کووید-۱۹ نیاز به مطالعات سر به سر و مقایسه واکسن‌ها با هم در زمان طولانی‌تر، جمعیت بزرگ‌تر و در شرایط جهان واقعی است.

اثرات غیراختصاصی واکسن‌ها در حیوان

در سال‌های اخیر این بررسی‌ها در واکسیناسیون حیوانات هم مورد توجه قرار گرفته است. در حقیقت در بحث واکسیناسیون حیوانات، برآیند واکسیناسیون باید در جهت تامین بیشتر سلامت حیوان، کمک به اقتصاد و حفظ بهداشت عمومی باشد. اگر این اثرات غیراختصاصی هر یک از این سه ضلع مثلث را نشانه بگیرند، باید در تصمیم‌گیری درباره لزوم واکسیناسیون، نوع واکسن، تعداد و زمان دریافت بوستر واکسن، شیوه تزریق و حتی ترتیب و فاصله دریافت واکسن‌ها در پلتفرم‌های مختلف بازاندیشی شود. در جمعیت دامی به مشابه انسان، درگیری سیستم ایمنی به سبب نوع تغذیه، مواجهه با عوامل استرس‌زا و سایر عوامل عفونی و غیرعفونی می‌تواند در پاسخ به واکسن‌ها اثر داشته باشد. همین‌طور، جنس دام، میزان تولید، سن، سطح مدیریت، وضعیت بهداشت و بسیاری از عوامل نامشخص هم در بروز اثرات غیراختصاصی موثراند.

همان‌طور که پیش‌تر در الگوهای ۶ گانه در حال ظهور

2. Porcine reproductive and respiratory syndrome .

1. Adenovirus-Vector Vaccines.

فهرست منابع

- 1) Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, Klein SL, Kollmann TR, Lynn DJ, et al. The non-specific and sex-differential effects of vaccines. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(8):464-70.
- 2) Arega SM, Knobel DL, Toka FN, Conan A. Non-specific effects of veterinary vaccines: a systematic review. *Vaccine*. 2021.
- 3) Benn CS, Fisker AB, Rieckmann A, Sørup S, Aaby P. Vaccinology: time to change the paradigm? *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(10):e274-e83.
- 4) Bandim-Health-Project. Optimmunize consortium 2022 [Available from: <https://www.bandim.org/collaborations/optimmunize/>].
- 5) Minton K. Another layer of protection. *Nature Milestones* 2020:517.
- 6) Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *bmj*. 2016;355.
- 7) Clipet-Jensen C, Andersen A, Jensen AKG, Aaby P, Zaman K. Out-of-Sequence vaccinations with measles vaccine and diphtheria-Tetanus-pertussis vaccine: a reanalysis of demographic surveillance data from rural Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(8):1429-36.
- 8) Hanifi SMA, Fisker AB, Welaga P, Rieckmann A, Jensen AG, Benn CS, et al. Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine is associated with increased female-male mortality rate ratios. A meta-analysis of studies of DTP administered before and after measles vaccine. *J Infect Dis*. 2020;30(Oct):jiaa684.
- 9) Rieckmann A, Hærskjold A, Benn CS, Aaby P, Lange T, Sørup S. Measles, mumps and rubella vs diphtheria-tetanus-acellular-pertussis-inactivated-polio-Haemophilus influenzae type b as the most recent vaccine and risk of early 'childhood asthma'. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(6):2026-38.
- 10) Thysen SM, Rodrigues A, Aaby P, Fisker AB. Out-of-sequence DTP and measles vaccinations and child mortality in Guinea-Bissau: a reanalysis. *BMJ open*. 2019;9(9):e024893.

درصد مربوط به پاراتوبرکولوزیس و ۱۵/۴ درصد مربوط به اثر غیر اختصاصی بودند. اثر غیر اختصاصی کاهش تلفات غیر مرتبط با پاراتوبرکولوزیس برای ۶-۷ سال تداوم داشت. اثرات منفی مورد انتظار در واکسن‌های کشته که در انسان بیشتر در جمعیت مونث مشاهده می‌شود، در واکسن کشته پاراتوبرکلوزیس در گاو مشاهده نشد (۱۳). در جمعیت دامی بر خلاف انسانی، با سطح شواهد حاضر، نمی‌توان درباره اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها به جمع‌بندی و ارائه الگوهای نوظهور پرداخت. با این حال، باید توجه داشت که نبود شواهد، دلیل بر نبودن اثرات غیر اختصاصی نیست بلکه نشانه ضعف مطالعات است. در صورتی که الگوهای نوظهور اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها در انسان، در جمعیت دامی هم تعمیم‌پذیر باشند، باید برآیند اثرات اختصاصی و غیر اختصاصی واکسن‌ها در سنجش هزینه-اثربخشی ملاک تصمیم‌گیری باشند. از طرفی در فرآیند تصمیم‌گیری باید شیوع بیماری در جمعیت، جنس دام و نوع مدیریت بهداشتی نیز مد نظر باشند.

توصیه ترویجی

با توجه به توضیحات ارائه شده، هر چند اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها مهم بوده و باید مورد توجه قرار گیرند ولی با در نظر گرفتن نقش و اهمیت واکسن‌ها در کنترل و پیشگیری از ابتلا و کاهش مرگ و میر و عوارض بیماری‌ها، این عوارض غیر اختصاصی نمی‌تواند مانع انجام واکسیناسیون شود، در عین حال موارد زیر نیز باید مد نظر قرار گیرند:

- ۱- واکسن‌ها در شرایط متفاوت بهداشتی، مدیریتی و رفاه اجتماعی، به سبب مداخلات متنوع بر سیستم ایمنی، مشابه عمل نمی‌کنند. پلتفرم‌های مختلف (مانند واکسن‌های کشته و تخفیف‌حذف‌یافته)، اثرات اختصاصی و غیر اختصاصی متفاوتی دارند.
- ۲- ترتیب واکسیناسیون و ترکیب واکسن‌ها در اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها موثر است. همین‌طور، جنسیت در واکنش به واکسن‌ها و اثرات غیر اختصاصی واکسن‌ها دخیل است. یک پلتفرم ممکن است در یک جنس اثرات غیر اختصاصی بیشتری داشته باشد.
- ۳- در تصمیم‌گیری درباره انتخاب نوع واکسن و برنامه واکسیناسیون، تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد لازم است.
- ۴- دولت‌ها و سازمان‌های نظارتی موظف‌اند با در نظر گرفتن هر دو گروه اثرات اختصاصی و غیر اختصاصی و بر اساس شرایط مدیریت بهداشتی، سطح درآمد، بهره‌مندی از سلامت عمومی و عوامل دموگرافیک مانند جنسیت، درباره نوع واکسن‌ها و برنامه واکسیناسیون تصمیم‌گیری کنند.
- ۵- در واردات واکسن‌ها به خصوص علیه بیماری‌هایی که بومی کشور سازنده نیستند، علاوه بر کارایی و هزینه اثربخشی، باید برآیند اثرات اختصاصی و غیر اختصاصی نیز مد نظر گرفته شود.



11) Blok BA, de Bree LCJ, Diavatopoulos DA, Langereis JD, Joosten LA, Aaby P, et al. Interacting, nonspecific, immunological effects of bacille Calmette-Guérin and tetanus-diphtheria-pertussis inactivated polio vaccinations: an explorative, randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(3):455-63.

12) Benn CS, Schaltz-Buchholzer F, Nielsen S, Netea MG, Aaby P. Randomised Clinical Trials of

COVID-19 Vaccines: Do Adenovirus-Vector Vaccines Have Beneficial Non-Specific Effects? Available at SSRN 4072489. 2022.

13) Juste R, Geijo M, Elguezabal N, Sevilla I, Alonso-Hearn M, Garrido J. Paratuberculosis vaccination specific and non-specific effects on cattle lifespan. *Vaccine*. 2021;39(11):1631-41.

