



## International and Iranian leading corona vaccine: classification, structure, efficacy, and side effects

Seyedeh Masoumeh Taghizadeh<sup>1</sup>, Alireza Ebrahiminezhad<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ph.D in Pharmaceutical Biotechnology, Biotechnology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. <sup>2</sup>Assistant Professor, Biotechnology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

### Abstract

Following the global spread of the new coronavirus, extensive international and national efforts were made to develop a vaccine against the virus. Pharmaceutical giants such as Pfizer, Johnsons Biotech, Astrazeneca, Sinovac, Modrena, Biontec, Bharat, Finlay and China National Biotech Group, along with research institutes such as the University of Oxford and the Gamalia Research Center, are examples of companies and centers that were able to be more successful than other competitors in the speed race to make and produce Corona vaccine. In Iran, the attempts to make this vaccine were quickly made and Iranian companies and organizations such as Shafa Pharmed, Imam Khomeini Executive Headquarters, Ministry of Defense, Pasteur Institute and Razi Vaccine and Serum Research Institute are obliged to make efforts in this regard. At present, the corona vaccine produced by these companies and institutions has either received a license or is in the final stages of clinical studies. Many review articles on these vaccines have been published in international journals, but just a few articles refer to the efforts made in Iran. Therefore, in the present article, an attempt has been made to classify and evaluate the structure, efficacy and side effects of these leading international and Iranian coronavirus vaccines. Hence, the information published by the World Health Organization, the US Centers for Disease Control, pharmaceutical companies, reputable research centers and domestic and foreign organizations were employed.

**Keywords:** COVID-19, Nucleic acid vaccines, Protein-based vaccines, Viral vaccines, Viral vector vaccines.

Received: 12 December 2021

Revised: 28 February 2022

Accepted: 10 May 2022

Correspondence to: Alireza Ebrahiminezhad

Tel: +98 9177368796

E-mail: [a\\_ebrahimi@sums.ac.ir](mailto:a_ebrahimi@sums.ac.ir)

Journal of Microbial World 2022, 15(1): 6-31

DOI:10.30495/jmw.2022.1932689.1980



Copyright © 2019, This article is published in Journal of Microbial World as an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License. Non-commercial, unrestricted use, distribution, and reproduction of this article is permitted in any medium, provided the original work is properly cited.



## واکسن‌های پیش‌تاز بین‌المللی و ایرانی علیه کرونا و ویروس جدید: دسته‌بندی، ساختارشناسی، اثربخشی و عوارض

سیده معصومه تقی زاده<sup>۱</sup>، علیرضا ابراهیمی نژاد<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دکتری تخصصی بیوتکنولوژی دارویی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز، شیراز، ایران.  
<sup>۲</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز، شیراز، ایران.

### چکیده

در پی انتشار جهانی کرونا و ویروس جدید تلاش‌های گسترده بین‌المللی و ملی در جهت ساخت واکسن علیه این ویروس شکل گرفت. غول‌های دارویی از جمله شرکت‌های فایزر، جانسن بیوتک، آسترازنکا، سینوواک، مدرنا، بیوتک، بهارات، فینلای و گروه بیوتک ملی چین در کنار مراکز و موسسات تحقیقاتی بنام از جمله دانشگاه آکسفورد و مرکز تحقیقات گامالیا مثال‌هایی از شرکت‌ها و مراکزی است که توانستند در مسابقه ساخت و تولید واکسن کرونا موفق‌تر از دیگر رقبا عمل نمایند. در ایران نیز اقدام برای ساخت این واکسن به سرعت کلید خورد و شرکت‌ها و سازمان‌های ایرانی همچون شفا فارمد، ستاد اجرایی فرمان امام خمینی (ره)، وزارت دفاع، انیستیتو پاستور و موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی خود را موظف به تلاش در این عرصه دانستند. در حال حاضر واکسن کرونا محصول این شرکت‌ها و موسسات یا مجوز مصرف دریافت نموده و یا در مراحل انتهایی مطالعات بالینی قرار دارند. مقالات مروری فراوانی در نقد و بررسی این واکسن‌ها در مجلات بین‌المللی به چاپ رسیده است اما اغلب این مقالات اشاره‌ای به تلاش‌های صورت گرفته در کشور ایران نداشته‌اند. لذا در مقاله پیش رو تلاش شده تا با بهره‌گیری از اطلاعات منتشره توسط سازمان بهداشت جهانی، مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده، شرکت‌های دارویی، مراکز تحقیقاتی معتبر و سازمان‌های داخلی و خارجی به طبقه‌بندی، بررسی ساختار، اثربخشی و عوارض جانبی واکسن‌های کرونا پیش‌تاز بین‌المللی و ایرانی پرداخته شود.

**واژگان کلیدی:** کووید-۱۹، واکسن نوکلئیک اسید، واکسن ویروسی، واکسن پروتئینی، واکسن حامل.

پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۲/۲۰

ویرایش مقاله: ۱۴۰۰/۱۲/۹

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۹/۲۱

### مقدمه

بالینی شبه آنفلوآنزا از ووهان (Wuhan) چین گزارش شد و به سرعت سراسر جهان را در نوردید. بر اساس آمار ارائه شده توسط سازمان بهداشت جهانی در تاریخ ۲ اردیبهشت ماه ۱۴۰۱ بیش از ۵۰۵ میلیون مبتلا در جهان شناسایی شده است و از این میان بیش از شش میلیون بیمار در اثر کووید-۱۹ جان باخته‌اند (۳۱). عامل بیماری کووید-۱۹ ویروس سندرم حاد

کووید-۱۹ نامی است که سازمان بهداشت جهانی (WHO) به بیماری ناشی از کرونا و ویروس جدید منتشر شده در دسامبر ۲۰۱۹ اطلاق کرده است. این بیماری اولین بار با تظاهرات

\* آدرس برای مکاتبه: خیابان خلیلی، برج پژوهشی محمد رسول الله (ص)، شیراز، ایران.  
تلفن: ۰۹۱۷۷۳۶۸۷۹۶  
پست الکترونیک: a\_abrahimi@sums.ac.ir



جهان‌گیری کرونا ویروس جدید همچنان در حال پیشرفت است و تبعات بسیاری بر اقتصاد و اجتماع بر جای گذاشته است و موجب افزایش استرس عمومی از ابتلا به بیماری گشته است (۱۱ و ۱۳).

واکسیناسیون یکی از بزرگترین دستاوردهای پزشکی برای پیشگیری از بیماری‌ها است. ریشه‌کنی آبله، کاهش مبتلایان فلج اطفال و سرخجه از ارزشمندترین نتایج واکسیناسیون عمومی بوده است (۱۱). تجربیات موفق گذشته سبب شده است تا در حال حاضر بسیاری از پزشکان و متخصصان استفاده از واکسیناسیون عمومی را تنها راه‌حل پایان همه‌گیری کووید-۱۹ بدانند. هر چند تاثیر واکسن بر همه‌گیری به عوامل مختلفی همچون اثربخشی واکسن‌ها، سرعت تایید، ساخت و تحویل آن‌ها، امکان تکثیر سویه‌های جهش‌یافته جدید کووید-۱۹ و تعداد افراد واکسینه شده بستگی دارد. اما واکسن‌های کرونا با ایمن‌سازی افراد در برابر کرونا ویروس جدید می‌توانند موجبات کاهش خطر ابتلا به بیماری و عواقب ناشی از آن را فراهم آورند (۱۴). با توجه به فواید بالای استفاده از واکسن از روزهای ابتدایی همه‌گیری کووید-۱۹ تلاش‌هایی در جهت تولید واکسن در جهان شکل گرفت. این تلاش‌ها تا ۲۲ آپریل ۲۰۲۲ منجر به ورود ۱۵۳ واکسن به مرحله‌ی کارآزمایی بالینی و ۱۹۶ واکسن به مرحله‌ی پیش بالینی در سرتاسر جهان شد. هرچند تا کنون تعداد بسیار محدودی از این واکسن‌ها توانسته است مراحل چهارگانه بالینی را به اتمام برساند اما به دلیل سرعت بالای شیوع بیماری برخی از واکسن‌ها در مرحله سوم کارآزمایی بالینی مجوز اضطراری مصرف در جوامع را به دست آورده‌اند (۱۵).

با توجه به اهمیت استفاده از واکسن در جلوگیری از پیشرفت جهان‌گیری کووید-۱۹ در این مطالعه‌ی مروری سعی شده است تا انواع مختلف واکسن‌های کرونا مورد بررسی قرار گیرد. اغلب مطالعات مروری که در مجلات بین‌المللی به چاپ رسیده‌اند اشاره‌ای به واکسن‌های ایرانی ندارند. این در حالی است که شرکت‌های دارویی و سازمان‌های متعددی در ایران در حال توسعه واکسن علیه کرونا ویروس جدید می‌باشند و

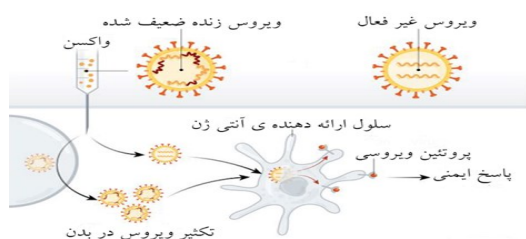
تنفسی دو (Severe acute respiratory syndrome) coronavirus 2 (SARS-CoV-2) می‌باشد که یک RNA ویروس پوشش‌دار از جنس بتا کرونا ویروس است. یکی از مهم‌ترین اجزای سطحی این ویروس، گلیکوپروتئین‌های شاخک آن می‌باشد که در بیماری‌زایی ویروس دخالت دارد. این ویروس با استفاده از گلیکوپروتئین‌های شاخک (Spike) به گیرنده‌ی آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین دو (ACE2) (Angiotensin-converting enzyme 2) در سلول‌های هدف متصل شده و با ورود به آن‌ها موجب عفونت می‌گردد. پیشرفت عفونت می‌تواند سبب ذات‌الریه و درگیری اندام‌های مجاور گردد و در نهایت مرگ را به دنبال داشته باشد. بیماران طیف وسیعی از علائم خفیف همچون عطسه، سرفه، گلودرد، تب و لرز، بدن درد، حالت تهوع، سردرد و سرگیجه تا علائم شدیدی همچون کوتاهی تنفسی را نشان می‌دهند. با این وجود در بسیاری از افراد عفونت فاقد علامت بوده که این امر می‌تواند موجب گسترش هر چه بیشتر ویروس در جامعه گردد (۷ و ۱۰). بررسی‌ها نشان داده است که ۳۰ درصد از افراد مبتلا به عفونت کووید-۱۹ هرگز علائمی نشان نمی‌دهند، در حالی که ۷۵ درصد این افراد به اندازه افراد علامت‌دار عفونی هستند. اهمیت این مساله تا بدان جا است که تخمین زده می‌شود حداقل ۵۰ درصد انتقال بیماری از طریق قرارگیری در مجاورت ناقلین بدون علامت رخ می‌دهد (۸). با توجه به موارد گفته شده به نظر می‌رسد شناسایی، قرنطینه و درمان افراد علامت‌دار به تنهایی نمی‌تواند موجب ریشه‌کنی بیماری کووید-۱۹ گردد. از زمان شروع همه‌گیری کووید-۱۹ در چین تلاش‌های بسیاری برای مهار آن صورت گرفته است. در این راستا می‌توان به افزایش تولید و مصرف تجهیزات حفاظت فردی همچون ماسک و تاکید بر فاصله‌گذاری اجتماعی اشاره نمود. همچنین داروهای بسیاری از جمله رمدسیویر (Remdesivir)، آنتی‌بادی‌های اختصاصی، مهارکننده‌های پروتئاز، مکمل‌های غذایی، مهارکننده‌های اینترلوکین ۶ و کورتیکواستروئید دگزامتازون در درمان این بیماری مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۹ و ۱۰). این در حالی است که

## انواع واکسن‌های کرونا

واکسن‌های مورد مطالعه در برابر کرونا ویروس جدید به طور کلی به چهار دسته تقسیم می‌شوند که عبارتند از واکسن‌های ویروسی (ویروس ضعیف و یا غیرفعال)، واکسن‌های بر پایه‌ی پروتئین (زیر واحد پروتئینی (Protein subunit) و ذرات شبه ویروس (Virus-like particles))، واکسن‌های حامل ویروس (Viral vector vaccines) (حامل‌های تکثیر شونده و غیر تکثیر شونده) و واکسن‌های نوکلئیک اسید (۱۶ و ۱۴).

## واکسن‌های ویروسی

در تولید واکسن‌های ویروسی از کرونا ویروس جدید به دو صورت ضعیف شده و یا غیرفعال استفاده می‌شود که بیماری ایجاد نمی‌کنند اما همچنان موجب تحریک سیستم ایمنی می‌گردند. تا کنون دو مورد واکسن بر پایه‌ی کرونا ویروس ضعیف شده و ۱۶ مورد بر پایه‌ی ویروس غیر فعال شده به مرحله‌ی کارآزمایی بالینی رسیده است (۱۶ و ۱۵). به منظور تولید واکسن‌های زنده‌ی ضعیف شده، ویروس کرونا به طور متناوب بین میزبان‌های مختلف منتقل می‌شود تا در ژنوم ویروس جهش‌هایی ایجاد گردد که موجب کاهش بیماری‌زایی آن گردد. از سوی دیگر در فرآیند تولید واکسن‌های غیر فعال، مقادیر بسیاری از کرونا ویروس با استفاده از حرارت و یا برخی مواد شیمیایی همچون فرمالدهید غیر فعال می‌گردد. با تجویز این دست از واکسن‌ها، ویروس توسط سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی‌ژن هضم شده و پروتئین ویروسی به اجزای سیستم ایمنی عرضه می‌گردد (شکل ۱) (۱۶). این فرایند در نهایت منجر به ایجاد خاطره ایمنی خواهد شد.



شکل ۱: طرح چگونگی ایجاد پاسخ ایمنی پس از تجویز واکسن‌های ویروسی ضعیف شده و غیر فعال (۱۶)

مطالعات اولیه این پروژه‌ها بسیار نوید بخش بوده است و برخی از این واکسن‌ها به سبب واکسیناسیون کشوری اضافه شده اند. لذا بر آن شدیم تا در این مقاله مروری ویژگی‌ها و خصوصیات واکسن‌های مورد تایید جهت مصرف در ایران را مورد بررسی و گردآوری قرار دهیم. همچنین واکسن‌های دارای تاییدیه مصرف توسط سازمان بهداشت جهانی به تفصیل مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## واکسن کرونا

دانشمندان در سراسر جهان در حال بررسی و تولید واکسن‌های موثر ممکن برای مقابله با کووید-۱۹ هستند. تمامی این واکسن‌ها به منظور شناسایی و مهار ایمن کرونا ویروس جدید ساخته شده‌اند (۱۴). همانطور که می‌دانیم سیستم ایمنی اکتسابی می‌تواند پاتوژن‌های جدید و مهاجم همچون کرونا ویروس جدید را شناسایی کرده و آن را مهار نماید.

پس از ورود ویروس جدید به بدن، سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی‌ژن (Antigen presenting cells) ویروس را بلعیده و برخی از اجزای پوشش ویروسی را بر سطح خود نمایش می‌دهند تا سلول‌های یاریگر T (T helper cells) را فعال نمایند. سلول‌های یاریگر T نیز با فعال‌سازی سلول‌های T کشنده (Cytotoxic T cells) و سلول‌های B موجب خنثی سازی ویروس می‌گردند. سلول‌های B سبب تولید آنتی‌بادی علیه ویروس شده و سلول‌های T کشنده سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند. در نهایت پس از خنثی سازی ویروس، سیستم ایمنی سلول‌های خاطره B و T را می‌سازد که در صورت ورود مجدد ویروس بتواند با آن به سرعت مقابله نماید.

هدف همه‌ی واکسن‌ها این است که بدن را در معرض آنتی‌ژنی قرار دهند که بیماری ایجاد نکند اما موجب تحریک سیستم ایمنی گردد تا در صورت مواجهه با عامل بیماری‌زا بتواند این عامل را به سرعت شناسایی نموده و در جهت مهار آن اقدام نماید (۱۶). در ادامه به بررسی تفصیلی هر یک از این واکسن‌ها پرداخته شده است.

### واکسن بهارات (Bharat)

واکسن بهارات با نام تجاری کوواکسین (Covaxin®) حاصل همکاری میان شرکت بهارات بیوتک (Bharat Biotech) و موسسه ملی ویروس شناسی هندوستان می‌باشد که در نوامبر ۲۰۲۱ از سازمان بهداشت جهانی مجوز مصرف اضطراری دریافت نمود. واکسن بهارات در ایمنی‌زایی افراد ۱۸ تا ۵۵ سال توصیه شده است و به دلیل عدم انجام مطالعه در زنان باردار و شیرده، از تزریق واکسن به این افراد خودداری می‌گردد (۱۹ و ۲۲). واکسن بهارات در دو دوز تجویز می‌شود که هر دوز شامل ۰/۵ میلی‌لیتر واکسن حاوی شش میکروگرم ویروس غیر فعال شده می‌باشد. دو دوز این واکسن باید با فاصله‌ی ۲۸ روز به صورت تزریق عضلانی در عضله‌ی دالی (Deltoid) تجویز شود (۲۳). این واکسن به صورت ۱۰۰ درصد بیماری شدید کووید-۱۹ را مهار نماید. همچنین بررسی‌های انجام شده نشان داده است که آنتی‌بادی حاصل از این واکسن می‌تواند ویروس جهش یافته انگلیسی را نیز خنثی نماید (۲۰ و ۲۴). تزریق واکسن بهارات در مواردی عوارض جانبی شامل درد و تورم محل تزریق به همراه علائم عمومی همچون تب، خستگی، بی حالی، درد عضلانی، بدن درد، سردرد، حالت تهوع، استفراغ، بی اشتها، لرز، بثورات عمومی و اسهال در پی داشته است (۲۳).

### واکسن سینوواک (Sinovac)

واکسن سینوواک (نام‌های دیگر کروناواک (CronoVac) و پیکوواک (PiCoVacc)) محصول شرکت سینوواک (Sinovac Life Sciences, Beijing, China) بوده و دومین واکسن چینی است که از سازمان بهداشت جهانی مجوز مصرف اضطراری دریافت نموده است. این واکسن به صورت ویروس غیر فعال تهیه شده و برای واکسیناسیون افراد بالای ۱۸ سال توصیه شده است (۲۵ و ۲۶). جهت ایمنی‌زایی با واکسن سینوواک از تزریق ۰/۵ میلی‌لیتر واکسن حاوی سه میکروگرم ویروس غیرفعال استفاده می‌شود و برای تقویت تحریک سیستم ایمنی تزریق واکسن در دو نوبت با فاصله‌ی ۱۴ تا ۲۸ روز الزامی می‌باشد (۲۵ و ۲۷). چهارده روز پس از تزریق نوبت دوم

در این دسته از واکسن‌ها، واکسن‌های ویروسی غیرفعال قدمت بیشتری داشته و برای دهه‌ها با موفقیت در برنامه‌های ملی و جهانی واکسیناسیون استفاده شده است. این واکسن‌ها به جهت آنکه حاوی ویروس قابل تکثیر نیستند جهت تجویز به زنان باردار و افراد دارای نقص سیستم ایمنی ترجیح داده می‌شوند. اغلب واکسن‌های غیر فعال باید در چند نوبت تجویز شوند و همچنین به منظور حفظ ایمنی به دوز تقویت کننده (بادآور) نیاز است (۱۷). در ادامه به بررسی واکسن‌های ویروسی کرونا که در شرکت‌های دارویی مطرح خارجی و در ایران توسعه یافته‌اند اشاره خواهد شد. همچنین در انتها، اطلاعات مربوط به واکسن‌های ویروسی به صورت دسته بندی شده در جدول ۱ گردآوری شده است.

### واکسن سینوفارم (Sinopharm)

واکسن سینوفارم حاصل همکاری میان مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های چین، انستیتوی محصولات بیولوژیکی پکن و شرکت گروه بیوتک ملی چین می‌باشد که از سوی سازمان بهداشت جهانی در لیست واکسن‌های با مجوز استفاده اضطراری قرار گرفته است (۱۷). واکسن سینوفارم به طور اختصاصی برای ایمنی‌زایی علیه کرونا ویروس جدید در افراد بالای ۱۸ سال توسعه یافته است (۱۸). این واکسن در دو نوبت با فاصله‌ی ۲۱ روز تزریق می‌گردد البته می‌توان فاصله‌ی نوبت اول و دوم واکسیناسیون را تا ۲۸ روز نیز افزایش داد. اثربخشی این واکسن ۱۴ روز پس از واکسیناسیون نوبت دوم علیه بیماری علامت دار کووید-۱۹ به ۷۹ درصد می‌رسد (۱۷). مطالعات انجام شده در تعیین اثربخشی در افراد بالای ۶۰ سال، افراد دارای بیماری زمینه‌ای، بیماری‌های حاد و زنان باردار کافی نبوده و به اطلاعات تکمیلی در این موارد نیاز است (۱۸). گزارش شده است که واکسن سینوفارم می‌تواند عوارض جانبی همچون درد، تورم و قرمزی در محل تزریق و علائم عمومی همچون تب، خستگی، سردرد، درد عضلانی، درد مفاصل، سرفه، تنگی نفس، حالت تهوع، استفراغ، اسهال، مشکلات بلع (Dysphagia) و بثورات جلدی را بروز دهد (۱۷).

ایران برکت به صورت ملایم تا متوسط می‌باشد این واکسن می‌تواند عوارض جانبی همچون درد محل تزریق و عوارض گذرا نظیر تب خفیف چند ساعته، بدن درد و احساس ضعف را به دنبال داشته باشد. لازم به ذکر است که بخش قابل توجهی از دریافت کنندگان واکسن هیچ عارضه جانبی را گزارش ننمودند (۳۲).

### واکسن فخرا (Fakhra)

واکسن فخرا حاصل تلاش محققان ایرانی در شرکت میلاد دارو (وابسته به وزارت دفاع) در راستای تولید واکسن علیه کرونا ویروس جدید می‌باشد. مراحل تحقیق و توسعه این واکسن از ابتدای فروردین ۱۳۹۹ با حمایت شهید محسن فخری زاده آغاز گردید و در پایان خرداد ماه آزمون‌های پیش بالینی را با موفقیت طی نموده و وارد تولید آزمایشی گردید. این واکسن از نوع ویروس کشته شده بوده و ابتدا با نام میواک (Mivac) معرفی گردید و پس از شهادت شهید فخری زاده نام فخرا برای آن برگزیده شد. واکسن فخرا در دو دوز با فاصله ۱۴ تا ۲۱ روز به صورت تزریق عضلانی ارائه شده است. مطالعات تعیین دوز مناسب، عوارض جانبی احتمالی، ایمنی زایی و اثربخشی در افراد ۱۸ تا ۵۵ سال انجام شد و با توجه به اطلاعات منتشر شده، این واکسن ایمن بوده و عوارض جانبی جدی در ندارد (۳۳ و ۳۴). واکسن فخرا حاوی ۱۰ میکروگرم ویروس کشته بوده و به صورت ویال‌های تزریقی ۰/۵ میلی‌لیتری ارائه می‌گردد (۳۳). این واکسن در حال حاضر در مرحله سوم کارآزمایی بالینی خود قرار داشته و موفق به دریافت مجوز اضطراری داوطلبانه گردیده است. برای بررسی ایمنی زایی واکسن در مرحله سوم کارآزمایی بالینی نتایج حاصل از اکسیناسیون با افراد واکسینه شده با واکسن سینوفارم مقایسه می‌گردد (۳۶ و ۳۷).

همچنین امکان استفاده از واکسن فخرا به عنوان دوز تقویتی در افراد دریافت کننده واکسن سینوفارم بررسی می‌شود. تاکنون نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی به صورت مقاله منتشر نشده است.

علیه کرونا ویروس جدید حدود ۵۱ درصد محافظت ایجاد شده و به صورت ۱۰۰ درصد از شرایط حاد بیماری که موجب بستری شدن بیمار می‌گردند جلوگیری خواهد شد (۲۶). لازم به ذکر است که این واکسن در برابر سویه‌های جهش یافته‌ی آفریقای جنوبی، برزیلی و نیویورکی اثربخشی پایینی دارد. به نظر می‌رسد علت کاهش اثر بخشی واکسن سینوواک علیه این سویه‌ها بروز جهش در حوزه اتصال گیرنده (Receptor binding domain) (RBD) ویروس باشد (۲۸). این واکسن می‌تواند عوارضی همچون درد در محل تزریق، سردرد، خستگی، درد عضلانی، درد مفاصل، تب، حالت تهوع، استفراغ، اسهال، سرفه و قطع موقت تنفس (Apnea) ایجاد نماید (۲۷).

### واکسن کوو ایران برکت (CoV-Iran Barekat)

کوو ایران برکت نام واکسن ویروسی غیر فعال محصول شرکت شفا فارمد با همکاری ستاد اجرایی فرمان امام خمینی (ره) می‌باشد. این واکسن به عنوان اولین واکسن تولیدی ایران توانست از سوی سازمان غذا و دارو اجازه‌ی مصرف اضطراری را دریافت نماید. واکسن کوو ایران برکت در حجم ۰/۵ میلی‌لیتر حاوی پنج میکروگرم ویروس غیر فعال فرمول شده و در دو نوبت با فاصله‌ی ۱۴ روز در عضله‌ی دالی تزریق می‌گردد (۲۹ و ۳۰). بر اساس نتایج منتشر شده، پس از گذشت ۱۴ روز از تجویز نوبت دوم واکسن، آنتی‌بادی خنثی کننده‌ی ویروس از نوع IgG به میزان مطلوب در بدن افزایش یافته و به سطح محافظت کننده می‌رسد. این واکسن همچنین می‌تواند موجب تحریک ایمنی سلولی و حذف ویروس از اندام‌های آلوده گردد (۲۹). با بررسی آنتی‌بادی تولید شده در بدن افراد واکسینه شده با واکسن کوو ایران برکت بر سویه‌های آلفا، بتا و دلتا نشان داده شده است که این واکسن می‌تواند این سویه‌های جهش یافته را نیز خنثی نماید. همچنین نشان داده شده است که ۹۰ درصد افراد دریافت کننده‌ی واکسن توانایی تولید آنتی‌بادی خنثی کننده‌ی سویه‌ی ووهان را دارند و آنتی‌بادی خنثی کننده‌ی سویه‌های بتا و دلتا به ترتیب در ۸۷/۵ و ۷۵ درصد افراد واکسینه تولید می‌گردد (۳۱). عوارض ناشی از کوو

جدول ۱: واکسن‌های ویروسی دارای مجوز مصرف در ایران و جهان.

ردیف	نام و اطلاعات تکمیلی	کشور سازنده	نوع واکسن	درصد اثربخشی	عوارض جانبی	نوبت تجویز	نحوه مصرف
۱	سینوفارم	چین	ویروسی کشته شده	۷۹ درصد	درد، تورم و قرمزی در محل تزریق و علائم عمومی همچون تب، خستگی، سردرد، درد عضلانی، درد مفاصل، سرفه، تنگی نفس، حالت تهوع، استفراغ، اسهال، مشکلات بلع، بثورات جلدی شامل درد و تورم محل تزریق، تب، خستگی، بی‌حالی، درد عضلانی، بدن درد، سردرد، حالت تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، لرز، بثورات عمومی و اسهال	دو نوبت با فاصله‌ی ۳ هفته	تزریق عضلانی
۲	بهارات	هندوستان	ویروسی کشته شده	۷۸ درصد	درد در محل تزریق، سردرد، خستگی، درد عضلانی، درد مفاصل، تب، حالت تهوع، استفراغ، اسهال، بثورات عمومی و اسهال	دو نوبت با فاصله‌ی ۴ هفته	تزریق عضلانی
۳	سینوواک	چین	ویروسی کشته شده	۵۱ درصد	درد در محل تزریق، سردرد، خستگی، درد عضلانی، درد مفاصل، تب، حالت تهوع، استفراغ، اسهال، سرفه و قطع موقت تنفس	دو نوبت با فاصله‌ی ۲ تا ۴ هفته	تزریق عضلانی
۴	کوکو ایران برکت	ایران	ویروسی کشته شده	۹۰ درصد	درد محل تزریق و عوارض گذرا نظیر تب خفیف چند ساعته، بدن درد و احساس ضعف	دو نوبت با فاصله‌ی ۲ هفته	تزریق عضلانی
۵	فخر	ایران	ویروسی کشته شده	*	*	دو نوبت با فاصله‌ی ۲ تا ۳ هفته	تزریق عضلانی

\* تا کنون به صورت رسمی در مقالات علمی منتشر نشده است.

### واکسن‌های بر پایه‌ی پروتئین

حال توسعه‌ی واکسن‌های کرونا با استفاده از ذرات شبه ویروس هستند. این واکسن‌ها مشتمل بر پوشش‌های خالی ویروس بوده که فاقد ماده‌ی وراثتی می‌باشند و با تقلید رفتار ویروس کرونا موجب تحریک سیستم ایمنی می‌گردند (شکل ۲). این نوع واکسن‌ها به دلیل عدم وجود ماده وراثتی امکان ایجاد عفونت را ندارند (۱۶ و ۱۵).

در حال حاضر تنها واکسن پروتئینی نوواکس مجوز استفاده اضطراری را از سازمان بهداشت جهانی دریافت نموده است. در ایران نیز واکسن‌های ایرانی پاستوکوکوک، رازی کوو پارس، اسپایکوژن و نورا که بر اساس پلتفرم واکسن‌های پروتئینی تولید شده اند دارای مجوز مصرف اضطراری در ایران هستند. در ادامه به بررسی این واکسن‌ها پرداخته شده است. اطلاعات ارائه شده در خصوص واکسن‌های پروتئینی به صورت دسته‌بندی شده در جدول شماره ۲ جمع‌آوری شده است.

جهت تولید واکسن‌های پروتئینی از پروتئین‌های بی‌خطر یا پروتئین‌های پوشش ویروسی استفاده می‌گردد که الگوی آنتی ژنی ویروس کرونا را تقلید نموده و موجب تحریک سیستم ایمنی می‌شوند.

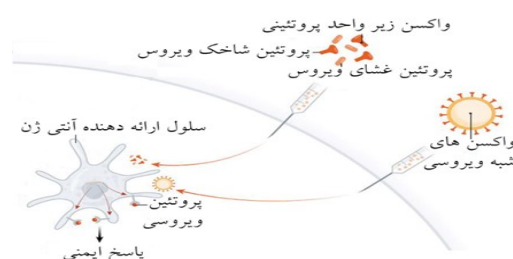
واکسن‌های پروتئینی به دو دسته‌ی زیر واحد پروتئینی و ذرات شبه ویروس تقسیم می‌گردند. در حال حاضر ۳۲ گروه تحقیقاتی در حال مطالعه بر روی واکسن‌هایی با زیر واحد پروتئینی ویروسی در انسان هستند.

اغلب این مطالعات بر روی پروتئین شاخک ویروس یا بخش RBD متمرکز می‌باشند و برای بهبود عملکرد این واکسن‌ها از اجزای کمکی تحریک کننده ایمنی استفاده می‌شود. همچنین ممکن است برای افزایش ایمنی‌زایی و حصول نتیجه بهتر به تجویز دوزهای مختلف نیاز باشد. پنج گروه تحقیقاتی نیز در

محل تزریق و تب گردد. خستگی، سردرد، تهوع و استفراغ، درد عضلات و مفاصل و بی‌حالی سایر عوارض ناشی از واکسن نوواواکس می‌باشد. توجه به این نکته ضروری است که واکسیناسیون در افرادی که با دوز اول واکسن نوواواکس دچار شوک آنافیلاکسی شده باشند ممنوع می‌باشد (۳۸ و ۳۹).

### واکسن سوبرانا (Soberana) و واکسن پاستوکوکوک (Pastocovac)

سوبرانا واکسنی مبتنی بر پروتئین است که توسط موسسه واکسن فینلای (Finlay Vaccine Institute) کوبا در سه بستر متفاوت (سوبرانا ۰۱، سوبرانا ۰۲ و سوبرانا پلاس) تولید شده است. برای تولید هر سه نوع واکسن سوبرانا از RBD شاخک کرونا ویروس جدید بهره گرفته شده است. در این راستا ابتدا قطعه آمینواسیدی RBD در سلول‌های پستانداران تولید شده و سپس برای ادامه‌ی بررسی‌ها مورد استفاده قرار گرفته است (۴۰). ساختار RBD مورد استفاده در واکسن سوبرانا ۰۱ به نحوی طراحی شده است که مولکول‌های RBD بتوانند همانند شاخک‌های طبیعی ویروس کرونا تشکیل دایمر (Dimer) دهند. در ادامه برای تقویت تحریک سیستم ایمنی، RBD به وزیکول‌های غشای خارجی مننگوکوک (B Group Meningococcus bacteria) متصل می‌شود. این واکسن در دو نوبت با فاصله‌ی ۲۸ روز به صورت تزریق عضلانی استفاده می‌شود و هم‌اکنون در مرحله‌ی سوم کارآزمایی بالینی به سر می‌برد (۴۰). اثرات این واکسن علاوه بر افراد بزرگسال در کودکان و نوجوانان ۵ تا ۱۸ سال نیز در حال بررسی است (۴۱). سوبرانا ۰۲ دیگر واکسن مبتنی بر پروتئین موسسه‌ی فینلای بر اساس توالی RBD است و در تولید آن توالی RBD به صورت شیمیایی به سم خنثی شده‌ی کزاز متصل شده است. با توفیقات به دست آمده در مراحل اول و دوم کارآزمایی بالینی، این واکسن به مرحله سوم وارد گردیده. طبق توافق به عمل آمده میان موسسه فینلای و انستیتو پاستور ایران مرحله سوم کارآزمایی بالینی در ایران نیز انجام و انستیتو پاستور ایران واکسن تولیدی شرکت خود را با نام پاستوکوکوک به بازار عرضه کرد (۴۲). عوارض جانبی این واکسن شامل درد خفیف در



شکل ۲: طرح چگونگی ایجاد پاسخ ایمنی پس از تجویز واکسن‌های پروتئینی (۱۶).

### واکسن نوواواکس (Novavax)

نوواواکس نام واکسن مبتنی بر پروتئین است که محصول همکاری نوواواکس و موسسه‌ی سرم سازی هند می‌باشد که در دسامبر ۲۰۲۱ توانست از سازمان بهداشت جهانی مجوز مصرف اضطراری دریافت نماید. طی توافقات صورت گرفته میان تولید کنندگان این واکسن، شرکت نوواواکس و موسسه‌ی سرم سازی هند واکسن‌های خود را به ترتیب با نام تجاری نوواکسوید (Novavax) و کوواکس (COVOVAX) تولید خواهند نمود. واکسن نوواواکس یک واکسن نوترکیب پروتئینی مبتنی بر نانوذرات بوده که حاوی پروتئین شاخک کامل کرونا ویروس جدید به همراه یک ادجوانت مبتنی بر ساپونین با نام Matrix-M می‌باشد. این واکسن مانند سایر واکسن‌های مبتنی بر پروتئین امکان تکثیر نداشته و بنابراین نمی‌تواند افراد را آلوده نمایند (۳۸).

واکسن نوواواکس در افراد بالای ۱۸ سال در دو دوز ۰/۵ میلی‌لیتری با فاصله‌ی ۴-۳ هفته در عضله تزریق می‌گردد. لازم به ذکر است که دوز دوم این واکسن نباید در مدت زمان کمتر از ۳ هفته مصرف شود. توصیه شده است افرادی که دوز اول نوواواکس را دریافت نموده‌اند، واکسیناسیون خود را با این واکسن کامل نمایند. در صورت تکمیل واکسیناسیون، در برابر سویه‌ی آلفا ۶۹ درصد اثربخش می‌باشد. همچنین افراد با واکسیناسیون کامل در برابر سویه‌های آمریکایی و مکزیکی به صورت ۹۰ درصد مصون خواهند بود. این در حالی است که اثربخشی واکسن در برابر سویه‌ی بتا منتشر شده در آفریقای جنوبی تنها ۴۹ درصد بوده است. واکسیناسیون ممکن است موجب درد محل تزریق، حساسیت به لمس، تورم و قرمزی



استنشاقی در روز ۵۱ دریافت می‌کنند. واکسن رازی بی‌ضرر بوده و تنها دارای عوارض ملایم از جمله درد، قرمزی، تورم و یا کبودی در محل تزریق و نیز علائم خفیف مانند تب، سردرد، خستگی، بدن درد در ۴۸ ساعت اول یا حداکثر یک هفته بعد از تزریق، انتظار می‌رود این علائم، در صورت وقوع، خفیف باشند اما احتمال متوسط یا شدید بودن علائم هم وجود دارد همچنین دوز استنشاقی واکسن تاکنون عارضه‌ای نداشته است (۴۷ و ۴۴).

### واکسن اسپایکوژن (SPIKOGEN®)

واکسن اسپایکوژن نام یک واکسن زیر واحد پروتینی است که به صورت مشترک توسط شرکت سیناژن ایران و شرکت وکسین استرالیا مورد مطالعه قرار گرفته است. این واکسن اولین واکسن بخش خصوصی است که با نام کوواکس-۱۹ (COVAX-19®) ابتدا در استرالیا تولید شده و سپس طبق توافق به عمل آمده میان شرکت سیناژن و شرکت وکسین، سیناژن در مرحله دوم و سوم کارآزمایی بالینی مشارکت نمود. در حال حاضر (۲ اردیبهشت ۱۴۰۱) واکسن اسپایکوژن در واکسیناسیون عمومی علیه کووید-۱۹ مورد استفاده قرار می‌گیرد. این واکسن به صورت زیر واحد پروتینی از شاخک کرونا ویروس جدید تولید و برای تقویت ایمنی‌زایی از دو ادجوانت ادواکس (Advax) و CpG در فرمولاسیون این واکسن استفاده شده است. بکارگیری این دو ادجوانت ضمن افزایش میزان آنتی‌بادی اختصاصی موجب افزایش سطح ایمنی سلولی نیز خواهد شد و عوارض جانبی کمتری در پی خواهد داشت. واکسن اسپایکوژن در دو دوز ۲۵ میکروگرمی با فاصله ۲۱ روز به صورت عضلانی تزریق می‌شود (۴۸ و ۵۱). تزریق این واکسن در افراد به خوبی تحمل شده و عوارض جدی در پی نخواهد داشت. شایع‌ترین عارضه‌ی گزارش شده با واکسن اسپایکوژن، درد محل تزریق و خستگی خفیف و گذرا می‌باشد (۵۲). نتایج حاصل از مرحله‌ی سوم کارآزمایی بالینی تاکنون منتشر نشده است. پس از اعلام نتایج مرحله‌ی سوم می‌توان به طور قطع در خصوص میزان اثربخشی این واکسن اظهار نظر نمود.

محل تزریق در ۲۴ ساعت اول تجویز و ضعف عمومی خفیف می‌باشد. همچنین تا کنون هیچ عارضه جانبی سیستمیک همچون تب شدید یا ناراحتی که فعالیت‌های روزمره را محدود نماید از سوی دریافت‌کنندگان واکسن گزارش نشده است (۴۱ و ۴۴). واکسن پاستوکوک در سال ۱۴۰۰ توانست مجوز مصرف اضطراری خود را از وزارت بهداشت ایران دریافت نموده و به عنوان یکی از واکسن‌های پیش‌گیری از کووید-۱۹ در ایران مصرف شود. در حال حاضر نتایج حاصل به صورت مقالات علمی در دسترس نبوده اما انستیتو پاستور اعلام نموده است که نتایج حاصل از کارآزمایی بالینی مرحله سوم به زودی در مجلات معتبر علمی منتشر خواهد شد. واکسن سویرانا پلاس آخرین واکسن کرونا ویروس جدید موسسه فینلای می‌باشد که تک دوز بوده و برای واکسیناسیون افراد بهبود یافته از بیماری کووید-۱۹ طراحی شده است (۴۱). این واکسن همچنین به عنوان دوز تقویتی واکسن کرونا امکان استفاده در افراد واکسینه شده با سایر واکسن‌های کرونا را دارد. این محصول که در ایران با نام پاستوکوک پلاس شناخته می‌شود هم اکنون (تا تاریخ ۳۱ فروردین ۱۴۰۱) به عنوان دوز تقویتی سایر واکسن‌های کرونا استفاده می‌شود.

### واکسن رازی کوو پارس (Razi CoV Pars)

واکسن رازی کوو پارس واکسنی مبتنی بر پروتین به صورت زیر واحد پروتینی است که توسط موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی در حال مطالعه می‌باشد. این واکسن در آبان ماه سال ۱۴۰۰ از وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی ایران مجوز مصرف اضطراری داوطلبانه گرفت و به سبب واکسیناسیون کشوری افزوده شد. این واکسن همچنین به عنوان دوز بوستر در افرادی که نوبت اول و دوم واکسیناسیون آن‌ها با سایر واکسن‌ها انجام شده است مورد استفاده قرار می‌گیرد. جهت ایمنی‌زایی با واکسن، ۲۰۰ میکرولیتر واکسن حاوی ۱۰ میکروگرم پروتین RBD در دو نوبت با فاصله‌ی ۲۱ روز تزریق می‌گردد. دریافت‌کنندگان این واکسن جهت تکمیل فرآیند واکسیناسیون یک دوز ۱۰ میکروگرمی را نیز به صورت اسپری

## واکسن نورا (Noora)

میکروگرم پروتئین نوترکیب فرمول شده و در روزهای صفر، ۲۱ و ۳۵ پس از واکسیناسیون اولیه در عضله‌ی دلتویید تزریق می‌گردد.

این واکسن اثربخشی قابل قبولی از خود نشان داده و در ۷۸ درصد افراد دریافت‌کننده موجب تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده‌ی کرونا ویروس جدید می‌گردد. عوارض تزریق واکسن به صورت خفیف تا متوسط بوده و به ندرت عوارض شدید ایجاد می‌نماید. درد محل تزریق و خستگی از عوارض شایع واکسن نورا می‌باشد (۵۵). میزان ایمنی‌زایی این واکسن تاکنون به صورت رسمی در مقالات علمی مطرح نشده است.

واکسن نورا دیگر واکسن‌های مبتنی بر پروتئین ایرانی است که توسط دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) توسعه یافته است. این واکسن توانست در سال ۱۴۰۱ مجوز استفاده اضطراری داوطلبانه‌ی خود در افراد بالای ۱۸ سال را از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی دریافت نماید.

همچنین واکسن نورا را می‌توان به عنوان دوز تقویتی مورد استفاده قرار داد. واکسن نورا یک واکسن پروتئینی نوترکیب بوده که حاوی RBD پروتئین S شاخک کرونا ویروس جدید می‌باشد (۵۳ و ۵۴). این واکسن در حجم ۰/۵ میلی‌لیتر حاوی ۸۰

جدول ۲: واکسن‌های مبتنی بر پروتئین دارای مجوز مصرف در ایران و جهان.

ردیف	نام و اطلاعات تکمیلی	کشور سازنده	نوع واکسن	درصد اثربخشی	عوارض جانبی	نوبت تجویز	نحوه مصرف
۱	نووواکس	چین	زیر واحد پروتئینی	۶۹ درصد	درد محل تزریق، حساسیت به لمس، تورم و قرمزی محل تزریق و تب، خستگی، سردرد، تهوع و استفراغ، درد عضلات و مفاصل و بی‌حالی	دو نوبت با فاصله‌ی ۳ تا ۴ هفته	تزریق عضلانی
۲	سوبرانا و پاستوکوک	کوبا-ایران	زیر واحد پروتئینی	*	درد خفیف در محل تزریق و ناراحتی عمومی	دو نوبت با فاصله ۴ هفته	تزریق عضلانی
۳	سوبرانا پلاس و پاستوکوک پلاس	کوبا-ایران	زیر واحد پروتئینی	*	درد خفیف در محل تزریق و ناراحتی عمومی	تک دوز	تزریق عضلانی
۴	رازی کوو پارس	ایران	زیر واحد پروتئینی	*	درد، قرمزی، تورم و یا کبودی در محل تزریق و نیز علائم خفیف مانند تب، سردرد، خستگی، بدن درد	روزهای صفر و ۲۱ (تزریقی) و روز ۵۱ (اسپری استنشاقی)	تزریق عضلانی - استنشاقی
۵	اسپایکوژن	استرالیا-ایران	زیر واحد پروتئینی		درد محل تزریق و خستگی خفیف گذرا	دو نوبت با فاصله ۳ هفته	تزریق عضلانی
۶	نورا	ایران	زیر واحد پروتئینی	۷۸ درصد	درد محل تزریق و خستگی	سه نوبت در روز صفر، ۲۱ و ۳۵	تزریق عضلانی

\* تا کنون به صورت رسمی در مقالات علمی گزارش نشده است.

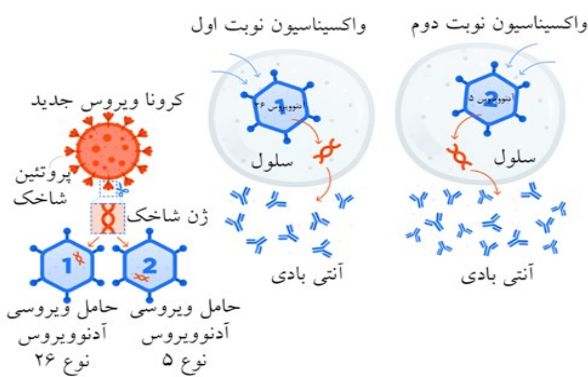
## واکسن‌های حامل ویروس

می‌نمایند. در این راستا ویروس‌هایی همچون آدنوویروس و ویروس سرخک تحت دست‌ورزی ژنتیکی قرار گرفته و تضعیف می‌شوند. حامل‌های ویروسی دست‌ورزی شده پس از ورود به سلول‌های میزبان موجب بیان پروتئین شاخک کرونا ویروس توسط این سلول‌ها می‌گردند. این ویروس‌ها با وجود

واکسن‌های حامل ویروس، از ویروس‌های ایمن استفاده کرده و موجب بیماری در افراد گیرنده واکسن نمی‌شوند. این نوع واکسن‌ها مطابق شکل ۳ به عنوان بستری به منظور تولید پروتئین‌های کرونا ویروس جدید عمل کرده و پاسخ ایمنی ایجاد

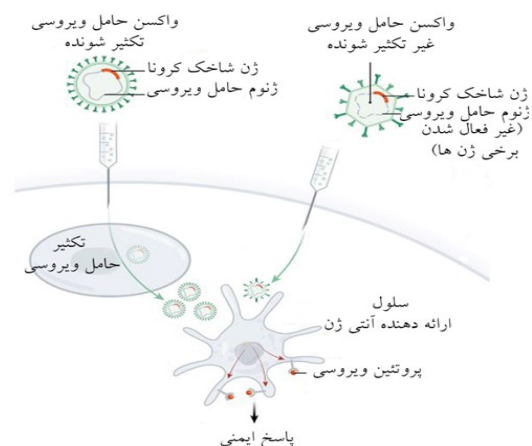
### واکسن اسپوتنیک وی (Sputnik V)

واکسن اسپوتنیک وی (Gam-Covid-Vac) یک واکسن حامل ویروس نوترکیب است که توسط موسسه تحقیقاتی گامالیا (Gamaleya Research Institute) در کشور روسیه توسعه یافته است. این واکسن در تاریخ ۱۱ آگوست ۲۰۲۰ به عنوان اولین واکسن در کشور روسیه مورد تایید قرار گرفت. با انتشار نهایی اطلاعات مستخرج از مراحل کارآزمایی بالینی، این واکسن توانست در بسیاری از کشورها از جمله ایران مجوز مصرف اضطراری دریافت نماید (۵۷ و ۵۸). تزریق واکسن اسپوتنیک وی به افراد بالای ۱۸ سال توصیه شده است. محققان روسی برای تولید واکسن اسپوتنیک وی از فناوری حامل ویروس غیر تکثیر شونده بهره گرفته‌اند. این واکسن در دو دوز توسعه یافته است. دوز اول شامل حامل ویروس آدنوویروس تایپ ۲۶ (Ad26) انسانی و دوز دوم شامل حامل ویروس آدنوویروس تایپ ۵ (Ad5) انسانی می‌باشد. هر دو حامل ویروس نوترکیب بوده و دارای توالی ژن گلیکوپروتین شاخک کرونا ویروس جدید می‌باشند (۵۹). ورود حامل‌های ویروسی به صورت جداگانه موجب تولید شاخک ویروس در بدن گشته و تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده ویروس کرونا را تحریک می‌نماید (شکل ۴). استفاده از دو حامل ویروس جداگانه موجب شده است تا پاسخ ثانویه سیستم ایمنی در نوبت دوم واکسیناسیون نسبت به استفاده از یک حامل ویروس شدیدتر باشد (شکل ۵) (۵۹).



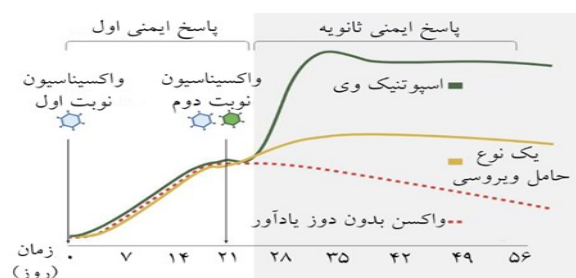
شکل ۴: طرح فرآیند تولید و ایمنی زایی واکسن اسپوتنیک وی در نوبت اول و دوم (۵۹).

تولید پروتئین‌های کرونا ویروس در بدن نمی‌تواند بیماری ایجاد کند زیرا امکان ادامه چرخه تکثیر طبیعی ویروس را ندارند. در نهایت سیستم ایمنی سلول‌های آلوده به واکسن‌های حامل را از بین می‌برد. این نوع واکسن‌ها به دو دسته تقسیم می‌شوند که شامل انواع تکثیر شونده و غیر تکثیر شونده می‌باشند. برخلاف واکسن‌های تکثیر شونده که پس از تزریق قادر به تکثیر در بدن می‌باشند، واکسن‌های غیر تکثیر شونده به دلیل غیرفعال شدن ژن‌های کلیدی لازم برای تکثیر، امکان تکثیر پس از تزریق را از دست داده‌اند. در حال حاضر آدنوویروس‌های نوترکیب متداول‌ترین ویروس‌ها جهت تولید واکسن‌های حامل ویروس هستند. این ویروس‌ها علاوه بر امکان انتقال توالی‌های ژنتیکی بزرگ، می‌توانند به خوبی موجب تحریک سیستم ایمنی گردند. تاکنون ۱۸ گروه تحقیقاتی توانسته‌اند واکسن‌های حامل ویروس علیه کرونا ویروس جدید را به مرحله کارآزمایی بالینی برسانند. همچنین سه گروه از پژوهشگران در حال بررسی اثرات واکسن‌های حامل ویروس تجویز شده به همراه سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن علیه کرونا ویروس هستند (۱۶ و ۵۶). در ادامه به بررسی واکسن‌های شاخص تولید شده با استفاده از فناوری حامل ویروس پرداخته شده است. اطلاعات ارائه شده در خصوص این واکسن‌ها به صورت دسته بندی شده در جدول شماره ۳ آورده شده است.



شکل ۳: طرح چگونگی ایجاد پاسخ ایمنی در برابر واکسن‌های حامل ویروس (۱۶).

جلوگیری از تداخلات احتمالی باید بین تزریق واکسن آسترانکا و واکسیناسیون علیه دیگر عوامل بیماری‌زا حداقل ۱۴ روز فاصله وجود داشته باشد (۶۳). واکسن آسترانکا در دو دوز حاوی  $5 \times 10^{10}$  ذره ویروسی در حجم ۰/۵ میلی‌لیتر و با فاصله چهار هفته در عضله دلتوئید یا دالی تزریق می‌گردد. نشان داده شده است که این واکسن بر کرونا ویروس جدید ۶۳ درصد اثربخشی دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که با افزایش فاصله‌ی دو دوز واکسن از چهار هفته به ۱۲ هفته می‌توان به اثربخشی بالاتر و در حدود ۸۰ درصد رسید. مطالعات اخیر نشان داده است که واکسن آسترانکا می‌تواند علیه ویروس جهش یافته هندی ۶۰ درصد اثربخش باشد (۶۴). همچنین این واکسن علیه سویه‌های جهش یافته‌ی انگلیسی و برزیلی نیز اثر بخش است. این در حالی است که در مقابل ویروس آفریقای جنوبی تنها حدود ۱۰ درصد موثر بوده است (۶۳ و ۶۵ و ۶۹). با توجه به تولید واکسن آسترانکا در کشورهای مختلف سازمان بهداشت جهانی اعلام داشته است که این واکسن‌ها تفاوتی با یکدیگر نداشته و می‌توانند جایگزین یکدیگر گردند (۶۳). استفاده از واکسن آسترانکا به موازات ایمنی‌زایی می‌تواند عوارض جانبی ملایم تا شدید نظیر حساسیت و درد در محل تزریق، سردرد، خستگی، ضعف، کسالت، تب، تب بالای ۳۸ درجه سلسیوس، لرز، درد مفاصل و حالت تهوع ایجاد نماید. همچنین در کمتر از یک درصد افراد، تزریق این واکسن می‌تواند موجب کاهش اشتها، سرگیجه، درد شکم، هایپرهیدروز (Hyperhidrosis) (تعریق غیرطبیعی)، خارش و بثورات جلدی گردد. خطرناک‌ترین و در عین حال نادرترین عارضه‌ی این واکسن را می‌توان سندرم ترمبوز همراه با ترومبوسایتوپنی (Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome) دانست. به موجب این عارضه خون افراد به صورت غیر معمول و شدید لخته شده و پلاکت خون کاهش می‌یابد. این عارضه می‌تواند در یک نفر از ۱۰۰ هزار نفر جمعیت دریافت‌کننده واکسن ایجاد گردد. لازم به ذکر است که عوارض جانبی پس از دوز دوم با شدت کمتر و دوره کوتاه‌تر گزارش شده است (۷۰ و ۷۱).



شکل ۵: نمودار پاسخ ایمنی اولیه و ثانویه در پی تزریق واکسن‌های حامل ویروس (۵۹).

دو دوز واکسن اسپوتنیک وی با فاصله ۲۱ روز تزریق می‌گردد. جهت ایجاد افتراق ویال‌های نوبت اول با درپوش آبی رنگ و ویال‌های نوبت دوم با درپوش قرمز رنگ ارائه می‌گردند. نشان داده شده است که اثربخشی واکسن به طور متوسط ۹۱/۶ درصد بوده و در صورت ابتلا به کوید-۱۹ از حاد شدن شرایط بیماری جلوگیری به عمل می‌آورد (۵۶ و ۶۱ و ۶۲). تزریق واکسن اسپوتنیک وی می‌تواند علائم شبه آنفلانزا را ایجاد نماید. همچنین افراد دریافت‌کننده واکسن عوارضی همچون درد در محل تزریق، هایپرترمیا (hyperthermia)، سردرد، ضعف و درد مفاصل و عضلات را گزارش نموده‌اند (۶۰ و ۶۱).

### واکسن آسترانکا (AstraZeneca)

واکسن آسترانکا با نام ژنریک ChAdOx1-S یک واکسن حامل ویروس است که با همکاری دانشگاه آکسفورد و شرکت آسترانکا تولید شده است. این واکسن با طی نمودن مراحل کارآزمایی بالینی در فوریه سال ۲۰۲۱ از سازمان بهداشت جهانی مجوز مصرف اضطراری دریافت نمود. در حال حاضر این واکسن علاوه بر شرکت آسترانکا در کشور هند در انستیتو سرم سازی هند با نام تجاری کوویشیلد (Covishield) و در کشور کره جنوبی در شرکت اس کی بیوساینس (SK Bioscience) نیز تولید می‌گردد. این واکسن در کشور برزیل تایید شده و در بسیاری از کشورها از جمله ایران مجوز مصرف اضطراری دارد (۶۳). توصیه شده است این واکسن برای ایمنی‌زایی در افراد بالای ۱۸ سال مورد استفاده قرار گیرد (۶۳). توسعه دهندگان این واکسن بیان داشته‌اند که برای

## واکسن جانسن ( Janssen )

می‌گردد. در حال حاضر این واکسن تنها واکسنی است که به صورت تک دوز توانسته ایمنی مناسب ایجاد نماید. واکسن جانسن در برابر کووید-۱۹ علامت‌دار بیش از ۶۶ درصد و بیش از ۹۰ درصد در برابر بستری شدن بیمار در بیمارستان اثربخش می‌باشد. اثربخشی واکسن در برابر شرایط حاد بیماری پس از گذشت ۱۴ روز از دریافت واکسن ۷۶/۷ درصد و پس از گذشت ۲۸ روز به ۸۵/۴ درصد می‌رسد. همچنین واکسن جانسن در برابر ویروس جهش یافته‌ی آفریقای جنوبی اثربخشی مشابهی از خود نشان داده است. با توجه به عدم وجود سایر سویه‌های جهش یافته در ایالات متحده آمریکا در زمان انجام کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی واکسن در برابر سایر سویه‌های جهش یافته نیاز به بررسی بیشتر دارد. بررسی‌های انجام شده بیان می‌دارد که اثربخشی واکسن جانسن مستقل از سن، جنس، نژاد و قومیت افراد می‌باشد (۷۳ و ۷۴). در مقابل اثربخشی این واکسن می‌تواند عوارض جانبی متفاوتی نیز ایجاد نماید. این عوارض جانبی شامل درد، قرمزی و تورم در محل تزریق، سردرد، خستگی شدید، تهوع، تب، درد عضلانی و ترمبوز سینوس مغزی همراه با ترمبوسایتوپنی می‌باشد (۷۵).

واکسن جانسن یک واکسن حامل ویروس غیر تکثیر شونده محصول شرکت جانسن بیوتک (کارخانه داروسازی زیر مجموعه‌ی شرکت جانسون و جانسون) می‌باشد. این واکسن تک ظرفیتی برای ایمنی‌زایی افراد بالای ۱۸ سال علیه بیماری کووید-۱۹ به عنوان سومین واکسن از سازمان غذا و داروی آمریکا و سازمان بهداشت جهانی مجوز مصرف اضطراری دریافت نمود.

در تولید این واکسن از فناوری حامل ویروس مبتنی بر آدنوویروس تایپ ۲۶ استفاده شده است. پس از تزریق واکسن جانسن سیستم ایمنی همورال و ایمنی سلولی تحریک می‌گردد. با تحریک سیستم ایمنی آنتی‌بادی اختصاصی علیه پروتئین شاخک تولید شده و به موازات آن سلول‌های T کشنده و T یاریگر نیز افزایش می‌یابند. این امر موجب خواهد شد تا بدن در مواجهه با کرونا ویروس جدید بتواند آن را به طور موثر مهار نماید (۷۲).

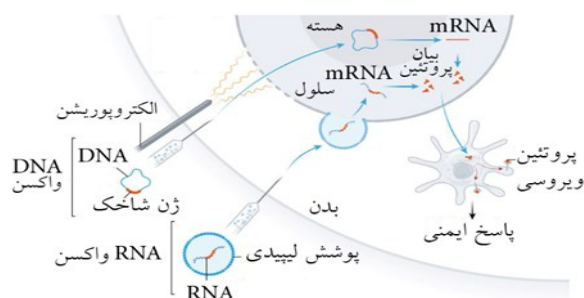
برای ایمنی‌زایی با واکسن جانسن از تزریق ۰/۵ میلی‌لیتر واکسن حاوی  $10^{10} \times 5$  ذره ویروسی در عضله دالی استفاده

جدول ۳: واکسن‌های حامل ویروس دارای مجوز مصرف در ایران و جهان.

ردیف	نام و اطلاعات تکمیلی	کشور سازنده	نوع واکسن	درصد اثربخشی	عوارض جانبی	نوبت تجویز	نحوه مصرف
۱	اسپوتنیک وی	روسیه	حامل ویروس غیر تکثیر شونده	بیش از ۹۰ درصد	علائم شبه آنفولانزا، درد در محل تزریق، هایپرترمی، سردرد، ضعف، درد مفاصل و عضلات حساسیت و درد محل تزریق، سردرد، خستگی، ضعف، کسالت، تب،	دو نوبت با فاصله ۳ هفته	تزریق عضلانی
۲	واکسن آسترانکا	انگلستان	حامل ویروس غیر تکثیر شونده	۸۰ درصد	تب بالای ۳۸ درجه، لرز، درد مفاصل، حالت تهوع، کاهش اشتها، سرگیجه، درد شکم، تعریق غیرطبیعی، خارش، بثورات جلدی و TTS	دو نوبت با فاصله ۴ تا ۱۲ هفته	تزریق عضلانی
۳	جانسن	ایالات متحده آمریکا	حامل ویروس غیر تکثیر شونده	بیش از ۶۰ درصد	درد، قرمزی و تورم در محل تزریق، سردرد، خستگی شدید، تهوع، تب، درد عضلانی و TTS	تک دوز	تزریق عضلانی

## واکسن‌های نوکلئیک اسید

یک نانوساختار فرمول می‌نمایند. پس از تزریق واکسن و رسیدن مولکول mRNA به سیتوپلاسم سلول، رونویسی از این مولکول آغاز شده و پروتین شاخک ویروسی ساخته می‌شود. همانند دیگر مولکول‌های mRNA، مولکول mRNA واکسن نیز قادر نیست به هسته سلول وارد شود و لذا نگرانی در مورد ایجاد موتاسیون و یا هر تغییر احتمالی دیگر در گنجینه اطلاعات وراثتی سلول وجود ندارد. بیان شدن شاخک ویروس در سلول دریافت کننده واکسن mRNA موجب می‌شود تا این ساختار آنتی‌ژنی در سطح سلول قرار گرفته و به سیستم ایمنی معرفی شود. از این مرحله به بعد دقیقاً مراحل همانند زمانی است که سلول با یک ویروس مهاجم عفونی رو برو شده باشد. پاسخ سیستم ایمنی آغاز و خاطره ایمنی ایجاد می‌گردد (شکل ۶) (۱۶و۵).



شکل ۶: طرح چگونگی ایجاد پاسخ ایمنی در برابر واکسن‌های نوکلئیک اسید (۱۶).

مزیت واکسن‌های مبتنی بر mRNA نسبت به DNA پتانسیل آن‌ها برای توسعه سریع و کاهش عوارض جانبی است. واکسن‌های مبتنی بر mRNA خطر ادغام با ژنوم سلول میزبان را نداشته و قادر به تولید پروتین ویروسی خالص هستند. mRNA به صورت موقت بیان شده و موجب تولید پروتین ویروسی در سلول می‌گردد. فناوری واکسن mRNA با فرمولاسیون نانوذرات لیپیدی (Lipid nanoparticles) این امکان را فراهم می‌سازد تا اطلاعات ژنتیکی به سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی‌ژن رسانده شوند. این نوع واکسن‌ها از نظر مولکولی کاملاً مشخص و عاری از مواد با منشأ حیوانی هستند. به طور معمول جهت تولید mRNA از یک فرآیند رونویسی آزمایشگاهی کارآمد و بدون سلول استفاده می‌شود.

واکسن‌های نوکلئیک اسید یکی از جدیدترین دست آوردهای علمی در زمینه طراحی و ساخت واکسن می‌باشد که به دو دسته‌ی واکسن‌های DNA و RNA تقسیم می‌شود. از مزایای برجسته این فناوری آن است که در تهیه واکسن نیازی به ذره ویروسی و یا هر عامل بیماری‌زای دیگر نیست. همین امر نگرانی آلوده شدن پرسنل دخیل در امر تولید و انتشار آلودگی را حذف می‌کند. از سوی دیگر نیاز به امکانات پیشرفته از قبیل هودها و فیلترهای خاص برای جلوگیری از انتشار ویروس را برطرف می‌نماید. اگرچه تاکنون هیچ واکسن DNA مورد تایید برای انسان تولید نشده است اما بسیاری از کاندیداهای واکسن DNA در آزمایشات بالینی و پیش بالینی قرار دارند. در این نوع واکسن‌ها، DNA با استفاده از واکسن‌های ویروسی و غیر ویروسی مختلف از طریق اندوسیتوز وارد سلول می‌گردد. پس از ورود به سلول با اتصال به گیرنده‌های سیستم ایمنی موجود در اندوزوم‌ها، موجب تحریک پاسخ ایمنی ذاتی می‌گردد. فناوری واکسن‌های DNA در تولید واکسن علیه کرونا ویروس جدید نیز بهره گرفته شده به نحوی که واکسن‌های در حال توسعه دارای قطعه DNA ژن کد کننده‌ی پروتین شاخک ویروس با طول متفاوت هستند. این نوع واکسن‌ها با ورود به هسته‌ی سلول موجب رونویسی mRNA کد کننده پروتین ویروسی شده و در نهایت با تولید پروتین شاخک در بدن موجب ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردند. در حالی که واکسن DNA ممکن است پتانسیل ایجاد پاسخ‌های محافظتی را داشته باشد، اما نگرانی در رابطه با خطر موتاسیون ناشی از ادغام ژن در ژنوم میزبان، تولید آنتی بادی ضد DNA و بیماری‌های خود ایمنی همچنان ادامه خواهد داشت. در فناوری واکسن‌های mRNA، توالی کد کننده آنتی‌ژن سطحی عامل بیماری‌زا به صورت یک مولکول mRNA که امکان رونویسی در داخل سلول‌های انسانی را دارد سنتز می‌شود. اختصاصاً در مورد کرونا ویروس جدید از mRNA کد کننده‌ی شاخک ویروس استفاده شده است. برای افزایش پایداری مولکول mRNA و رساندن موثرتر آن به سلول‌ها این مولکول را معمولاً همراه با

را رمزگذاری می‌نماید. کپسوله سازی (Encapsulation) در نانوذرات لیپیدی امکان بهبود انتقال mRNA به سلول‌های میزبان را پس از تزریق عضلانی فراهم می‌نماید. پس از تزریق واکسن، نانوذرات لیپیدی توسط سلول‌ها جذب شده و mRNA در سیتوزول آزاد می‌شود. در سیتوزول، mRNA به پروتئین شاخک ویروسی ترجمه می‌گردد. در ادامه mRNA به سرعت در داخل سلول تجزیه شده در حالی که پروتئین ویروسی در سطح سلول ارائه می‌شود. ارائه شاخک ویروسی در سطح سلول واکنش ایمنی همورال (Humoral) وابسته به سلول‌های T را به طور اختصاصی علیه شاخک ویروسی فعال می‌نماید (۷۹ و ۸۰). واکسن فایزر-بیونتک در دو دوز ۳۰ میکروگرمی (۰/۳ میلی‌لیتر) و با فاصله‌ی سه هفته به افراد بالای ۱۲ سال در عضله دالی تزریق می‌گردد. در کودکان ۵ تا ۱۱ سال دوز واکسن به ۱۰ میکروگرم با حجم ۰/۲ میلی لیتر تقلیل می‌یابد (۸۰). بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که این واکسن دارای ۹۱/۳ درصد اثربخشی پس از شش روز تا شش ماه از دریافت دومین دوز واکسن می‌باشد و جهت جلوگیری از شرایط حاد بیماری بیش از ۹۵ درصد اثر بخشی دارد. نشان داده شده است که این واکسن در برابر سویه‌های جهش یافته شناسایی شده در انگلستان، آفریقای جنوبی و برزیل نیز اثر بخش می‌باشد (۸۱ و ۸۵). همچنین می‌تواند با ۸۸ درصد اثربخشی با کرونا ویروس جهش یافته هندی مقابله نماید (۶۵). دریافت کنندگان واکسن فایزر-بیونتک عوارض جانبی همچون درد محل تزریق، خستگی، سردرد، درد عضلانی، لرز، درد مفصل، تب، تورم محل تزریق، قرمزی محل تزریق، حالت تهوع، حالت ضعف، فلج بلو (Bell's palsy) لنفادنوپاتی (Lymphadenopathy) متوسط را گزارش نموده‌اند. واکنش‌های آلرژیک شدید (شوک آنافیلاکسی) دیگر عارضه‌ای است که طی واکنش‌های حساسیتی عمومی گزارش شده است. لذا توصیه شده است افراد با سابقه‌ی واکنش‌های حساسیتی شدید به اجزای فرمولاسیون، حساسیت شدید به دوز قبل، همچنین افراد دارای سابقه آنافیلاکسی نسبت به واکسن، دارو و یا مواد غذایی نباید واکسن فایزر-بیونتک را دریافت نمایند (۸۰ و ۸۲).

فناوری مرتبط با این واکسن‌ها همچنین قادر به دور زدن فرآیندهای استاندارد سازی زمان‌بر است که موجب تسریع تولید در مقیاس صنعتی می‌گردد. از سوی دیگر فرآیندهای سنتز سریع mRNA می‌تواند موجبات تولید انبوه دوزهای مورد نیاز واکسن را فراهم نماید. این امر می‌تواند این نوع واکسن را به منظور توسعه‌ی سریع و تأمین واکسن در همه‌گیری‌ها و جهان‌گیری‌ها مناسب سازد (۷۶).

در حال حاضر گروه‌های تحقیقاتی متعددی در سرتاسر جهان در تلاش برای توسعه ساختارهای نوکلئیک اسید و دست‌یابی به واکسن کرونا با استفاده از فناوری نو ظهور واکسن‌های نوکلئیک اسید می‌باشند. با این وجود تا به حال تجربه استفاده از واکسن‌های نوکلئیک اسید به صورت گسترده وجود نداشته است. همین امر سبب شده تا شک و تردیدها در مورد این دسته از واکسن‌ها وجود داشته باشد (۱۶). در ادامه به بررسی واکسن‌های کرونای بر مبنای نوکلئیک اسید که توانسته‌اند مجوز مصرف دریافت نمایند خواهیم پرداخت. اطلاعات ارائه شده در مورد واکسن‌های اسید نوکلئیک به صورت دسته بندی شده در جدول شماره ۴ جمع آوری شده است.

### واکسن فایزر-بیونتک (Pfizer and BioNTech)

واکسن فایزر-بیونتک با نام تجاری Comirnaty (نام دیگر Tozinameran)، محصول همکاری شرکت آمریکایی فایزر و شرکت آلمانی بیونتک است. این واکسن اولین واکسن کرونا است که از سازمان غذا و داروی آمریکا مجوز مصرف اضطراری گرفت و پس از آن موفق به دریافت مجوز مصرف اضطراری از سازمان بهداشت جهانی گردید (۷۸). توصیه شده است که از این واکسن برای ایمنی‌زایی در افراد بالای ۵ سال استفاده گردد. این واکسن به صورت mRNA تک رشته‌ای و دارای کلاه انتهای پنج پرایم (۵') می‌باشد و در محیط فاقد سلول تولید شده است. واکسن فایزر-بیونتک به صورت نانوذره لیپیدی حامل mRNA با نوکلئوزید تغییر یافته (Nucleoside-modified mRNA) فرمول شده است و پروتئین شاخک جهش یافته (P2 mutant spike protein) کرونا ویروس

## واکسن مدرنا (Moderna)

شده است که بیش از دو دوز از واکسن مدرنا دریافت نگردد. بررسی‌های انجام شده نشان داده است که این واکسن دو تا چهار ماه پس از تزریق دارای اثر بخشی معادل ۹۴/۱ درصد بر کرونا ویروس جدید می‌باشد. اثر بخشی در تمام گروه‌های سنی (بالای ۱۸ سال) حفظ شده و تحت تاثیر جنسیت و نژاد قرار نمی‌گیرد (۸۵ و ۷۶). شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده از سوی دریافت کنندگان واکسن مدرنا شامل درد در محل تزریق، خستگی، سردرد، درد عضله، درد مفاصل، لرز، تهوع و استفراغ، تورم و حساسیت زیر بغل، تب، تورم محل تزریق، قرمزی محل تزریق، فلج بل و لنفادنوپاتی می‌باشد. واکنش‌های حساسیتی از دیگر عوارض این واکسن می‌باشد که در ۱/۵ درصد افراد مشاهده شده است. با توجه به اهمیت واکنش‌های حساسیتی، تزریق واکسن مدرنا به افراد دارای سابقه ی حساسیت به اجزای فرمولاسیون، حساسیت به دوز اول واکسن و یا افرادی که به واکسن فایزر-بیونتک حساسیت داشته‌اند منع شده است (۸۶).

واکسن مدرنا یک واکسن مبتنی بر mRNA است و همچون واکسن فایزر و بیونتک بر پایه نازرات لیپیدی فرمول شده است. در تولید واکسن مدرنا از mRNA تک رشته‌ای دارای کلاهک ۵' استفاده شده که کد کننده‌ی گلائیکوپروتین شاخک کرونا ویروس جدید است. این واکسن محصول همکاری شرکت مدرنا و مرکز تحقیقات واکسن در انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی (Research Center at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)) ایالات متحده آمریکا می‌باشد. واکسن مدرنا به عنوان دومین واکسن کرونا ویروس جدید از سازمان بهداشت جهانی و سازمان غذا و داروی آمریکا برای ایمن سازی افراد بالای ۱۸ سال مجوز مصرف اضطراری گرفته است (۷۶). واکسن مدرنا در دو دوز ۵۰ میکروگرمی (۰/۵ میلی‌لیتر) با فاصله ۲۸ روز تا یک ماه، در عضله دالی تزریق می‌گردد. توصیه

جدول ۴: واکسن‌های مبتنی بر نوکلئیک اسید دارای مجوز مصرف.

ردیف	نام و اطلاعات تکمیلی	کشور سازنده	نوع واکسن	درصد اثربخشی	عوارض جانبی	نوبت تجویز	نحوه مصرف
۱	فایزر-بیونتک با نام تجاری Comirnaty	آمریکا-آلمان	mRNA Vaccine	بیش از ۹۰ درصد	درد محل تزریق، خستگی، سردرد، درد عضلانی، لرز، درد مفصل، تب، تورم محل تزریق، قرمزی محل تزریق، حالت تهوع، حالت ضعف، لنفادنوپاتی متوسط و فلج بل	دو نوبت با فاصله سه هفته	تزریق عضلانی
۲	مدرنا با نام Spikevax	آمریکا	mRNA Vaccine	بیش از ۹۰ درصد	درد در محل تزریق، خستگی، سردرد، درد عضله، درد مفاصل، لرز، تهوع و استفراغ، تورم و حساسیت زیر بغل، تب، تورم محل تزریق، قرمزی محل تزریق، لنفادنوپاتی و فلج بل	دو نوبت با فاصله ۴ هفته	تزریق عضلانی

دریافت نمایند. بر اساس اطلاعات موجود مزایای واکسیناسیون در زنان باردار بیشتر از عوارض آن می‌باشد. همچنین بارداری، زنان را در معرض خطر کووید-۱۹ شدید قرار می‌دهد. لذا سازمان جهانی بهداشت توصیه می‌کند تا تمامی زنان باردار علیه کوید-۱۹ واکسینه گردند. با توجه به اطلاعات موجود (تا تاریخ

## واکسیناسیون در افراد با شرایط خاص (بیماری زمینهای، بارداری و شیردهی)

سازمان بهداشت جهانی بیان داشته است که افراد مبتلا به بیماری‌های زمینهای همچون فشار خون بالا، ایدز، دیابت، آسم، بیماری‌های ریوی، کبدی یا کلیوی می‌توانند واکسن کرونا



است که این واکسن‌ها تاکنون نتوانسته‌اند مجوز مصرف را از سازمان بهداشت جهانی دریافت نمایند. در حال حاضر در ایران واکسن‌های پاستوکوک و سینوفارم مجوز استفاده در کودکان بالای ۵ سال را دارند. در کودکان با سن پایین‌تر از ۵ سال لازم است توجه شود که به فاصله‌گذاری اجتماعی با دیگران ادامه دهند، دستان خود را مرتب بشویند، هنگام عطسه و سرفه جلوی دهان و بینی خود را بپوشانند و در صورت امکان و همکاری کودک از ماسک استفاده نمایند (۸۹ و ۹۰).

### نتیجه‌گیری

علم بشر در مراحل اولیه‌ی درک تعامل میان سیستم ایمنی انسان و واکسن‌های توسعه یافته علیه کرونا ویروس جدید قرار دارد. از سوی دیگر بروز و گسترش سویه‌های جهش یافته از این ویروس در میان جوامع بشری مسئله را پیچیده‌تر نیز می‌نماید. در حال حاضر در بسیاری از کشورها از جمله کشور ایران واکسیناسیون با واکسن‌های دارای مجوز مصرف اضطراری در حال انجام است که خود بیانگر عدم اطمینان و شفافیت کامل در مورد واکسن‌های کرونا می‌باشد. صدها نمونه واکسن دیگر نیز علیه این ویروس نوظهور در مرحله‌ی مطالعات بالینی و پیش بالینی هستند و موفقیت و یا عدم موفقیت آن‌ها مشخص نیست. دوران دو سال و اندکی که از جهان‌گیری کرونا می‌گذرد در حقیقت زمان اندکی برای توسعه و تایید یک محصول دارویی است. با این وجود، تلاش‌های صورت گرفته در جهت توسعه واکسن در همین فاصله کوتاه منجر به آغاز واکسیناسیون همگانی گردیده که خود دستاورد بی بدیلی در تاریخ علوم میکروب‌شناسی، زیست فناوری و داروسازی است. واکسن‌های کرونا که تاکنون نتوانسته‌اند خود را به مرحله مصرف همگانی برسانند در پلتفرم‌های مختلف واکسن تولید شده‌اند. برخی از این پلتفرم‌ها با استفاده از فناوری‌های زیستی جدید توسعه یافته‌اند و برخی دیگر نیز پلتفرم‌های قدیمی تولید واکسن می‌باشند. این پلتفرم‌ها را می‌توان در چهار دسته کلی طبقه بندی نمود. در این میان واکسن‌های سینوفارم، بهارات، سینوواک، کوو ایران برکت، فخر و نورا واکسن‌های ویروس

۱۹ (۲۰۲۲) تمامی واکسن‌های تایید شده توسط سازمان جهانی بهداشت از جمله فایزر-بیونتک، مدرنا، آسترزنکا، جانسن، سینوفارم، سینوواک و بهارات قابلیت استفاده در زنان باردار را دارند. در مورد واکسن نوواواکس به دلیل اطلاعات ناکافی در مورد ادجوانت Matrix-M، توصیه شده است تا در واکسیناسیون زنان باردار میزان منفعت به ضرر موجود بررسی گردد هر چند استفاده از این واکسن نیز در بارداری بلامانع است (۸۷). در ایران نیز واکسیناسیون زنان باردار در مادران بالای ۳۵ سال و با احتمال خطر بالای ابتلا به کووید-۱۹ و دارای بیماری زمینه‌ای ترجیحاً بعد از گذشت ۱۲ هفته از بارداری با واکسن سینوفارم انجام می‌گیرد. وزارت بهداشت امکان دریافت واکسن آسترزنکا را برای مادران باردار پس از تایید کمیته علمی دانشگاهی واکسیناسیون مادران باردار بلامانع دانسته است. در زنان شیرده نیز امکان دریافت واکسن کووید-۱۹ وجود داشته اما توجه به این نکته ضروری است که با توجه به عدم وجود اطلاعات کافی در رابطه با دفع واکسن از شیر، باید مزایای رشد و سلامتی شیردهی همراه با نیاز بالینی مادر برای ایمن سازی در برابر کووید-۱۹ در نظر گرفته شود. توصیه شده است که شیردهی پس از دریافت واکسن قطع نگردد (۸۸).

### واکسیناسیون در کودکان

واکسن‌ها معمولاً ابتدا در بزرگسالان آزمایش می‌شوند تا از مواجهه با کودکانی که هنوز در حال رشد و نمو هستند جلوگیری شود. همچنین بیماری کووید-۱۹ در بین جمعیت مسن جدی‌تر و خطرناک‌تر بوده است. همانطور که پیشتر اشاره شد واکسن‌های فایزر-بیونتک برای استفاده در کودکان بالای ۵ سال دارای مجوز مصرف اضطراری می‌باشند. همچنین کارآزمایی‌های بالینی در مورد واکسیناسیون کودکان بالای ۳ سال با استفاده از سینوفارم و کروناواک در چین انجام شده و لذا این واکسن‌ها در چین دارای مجوز مصرف در افراد ۳ تا ۱۷ سال هستند. از دیگر سو واکسن بهارات برای واکسیناسیون افراد ۱۲ تا ۱۷ ساله دارای مجوز مصرف است. لازم به ذکر

غیر ایرانی که حاصل پژوهش‌ها و تلاش‌های ایشان در گردآوری این مطالعه‌ی مروری نقش داشته است کمال تشکر و امتنان را دارند. این مطالعه تحت طرح پژوهشی مروری در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز به شماره ۲۳۵۲۰ و با کد اخلاق IR.SUMS.REC.1400.509 تصویب شده و مورد حمایت قرار گرفته است.

### ملاحظات اخلاقی

نویسندگان تمامی نکات اخلاقی شامل عدم سرقت ادبی، انتشار دوگانه، تحریف داده‌ها و داده‌سازی را در این مقاله رعایت کرده‌اند.

### تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ گونه تضاد منافع در نگارش مقاله نداشته‌اند.

کشته شده می‌باشند. واکسن‌های سوبرانا، پاستوکوکوک، رازی کوویارس و اسپایکوژن واکسن‌های پروتینی هستند. واکسن‌های اسپوتنیک وی، آسترازنکا و جانسن بر مبنای حامل ویروس ساخته شده‌اند. واکسن‌های فایزر، بیونتک و مدرنا نیز با استفاده از فناوری واکسن‌های نوکلئیک اسید تولید شده‌اند. امید آن می‌رود که اطلاعات حاصل از مصرف همگانی این واکسن‌ها و همچنین افزایش دانش بشری در مورد کرونا ویروس جدید منجر به توسعه واکسن‌های کارآمدتر و با ضریب خطر کمتر علیه این ویروس شود. آنچه که از تاریخچه بیماری‌های عفونی همه‌گیر استنباط می‌شود آن است که با دستیابی به واکسن‌های با ضریب خطر اندک و ایمنی زایی بالا و در پی آن اجرای برنامه‌های واکسیناسیون عمومی در سراسر جهان، می‌توان به پایان جهان‌گیری کووید-۱۹ امیدوار بود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله‌ی حاضر از تمامی محققان و فناوران ایرانی و

## References

1. Available at: <https://covid19.who.int/>. (Accessed April 20. 2022).
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard Available at: <https://covid19.who.int/>. (Accessed June 9. 2021).
3. World Health Organization. Background paper on Covid-19 disease and vaccines: prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization working group on COVID-19 vaccines, 22 December 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_background/2020.1.
4. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 vaccine race: challenges and opportunities in vaccine formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(6):1-12.
5. Jain S, Batra H, Yadav P, Chand S. COVID-19 Vaccines Currently under Preclinical and Clinical Studies, and Associated Antiviral Immune Response. *Vaccines*. 2020;8(4):649, <https://doi.org/10.3390/vaccines8040649>.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.

7. Chung MK, Karnik S, Saef J, Bergmann C, Barnard J, Lederman MM, et al. SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine*. 2020;58:102907, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020>.
8. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>.
9. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):434-6.
10. Schünemann HJ, Akl EA, Chou R, Chu DK, Loeb M, Lotfi T, et al. Use of facemasks during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):954-5.
11. Li Y, Tenchov R, Smoot J, Liu C, Watkins S, Zhou QJ. A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. *ACS Cent Sci*. 2021:<https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00120>.
12. Kwok HF. Review of Covid-19 vaccine clinical trials-A puzzle with missing pieces. *International Journal of Biological Sciences*. 2021;17(6):1461-8.
13. Russell P. 1 in 5 People 'Could Struggle to Reintegrate After Lockdown' Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/944943>. (Accessed May 11. 2021).
14. World Health Organization. corona disease vaccine Available at: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines). (Accessed May 11. 2021).
15. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. (Accessed April 22, 2022).
16. Callaway E. Coronavirus vaccine. *Nature*. 2020;580:576-7.
17. World Health Organization. Background document on the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm: background document to the WHO interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm, 7 May 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/BIBP/background/2021.1.
18. World Health Organization. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm: interim guidance, 15 March 2022. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/BIBP/2021.1.
19. Mohapatra PR, Mishra B. Regulatory approval of COVID-19 vaccine for restricted use in clinical trial mode. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):599-600.
20. Bharat Biotech. Bharat Biotech and ICMR announce interim results from phase 3 trials of COVAXIN®; demonstrates overall interim clinical efficacy of 78% and 100% efficacy against severe COVID-19 disease Available at: <https://www.bharatbiotech.com/images/press/covaxin-phase3-clinical-trials-interim-results.pdf>. (Accessed May 30. 2021).

21. Guidelines for using the Bharat Crona vaccine in India (Covaxin) [In Percian] Available at: <https://iums.ac.ir/files/vch/files/baharat.pdf>. (Accessed June 5. 2021).
22. Bharat Biotech. Fact sheet for vaccine recipients & caregivers Available at: <https://www.bharatbiotech.com/images/covaxin/covaxin-fact-sheet.pdf>. (Accessed June 5. 2021).
23. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;[https://doi.org/10.1016/S473-3099\(21\)00070-0](https://doi.org/10.1016/S473-3099(21)00070-0).
24. Sapkal GN, Yadav P, Ella R, Deshpande G, Sahay R, Gupta N, et al. Neutralization of UK-variant VUI-202012/01 with COVAXIN vaccinated human serum. *BioRxiv*. 2021;<https://doi.org/10.1101/2021.01.26.426986>.
25. World Health Organization. WHO validates Sinovac COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations Available at: <https://www.who.int/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>. (Accessed June 2, 2021).
26. World Health Organization. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac: interim guidance, 15 March 2022. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Sinovac-CoronaVac/2021.1.
27. World Health Organization. Background document on the inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac, 24 May 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Sinovac-CoronaVac/background/2021.1.
28. Chen Y, Shen H, Huang R, Tong X, Wu C. Serum neutralising activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac. *Lancet Infect Dis*. 2021;[https://doi.org/10.1016/S473-3099\(21\)00287-5](https://doi.org/10.1016/S473-3099(21)00287-5).
29. IRIB News Agency. Unspoken words about CoV-Iran Barakat in without compliments [In Percian] Available at: <https://www.iribnews.ir/00CwZM>. (Accessed May 24. 2021).
30. IRCT. A double-blind, randomized, placebo-controlled Phase II/III Clinical trial to evaluate the safety and efficacy of COVID-19 inactivated vaccine (Shifa-Pharmed) in a population aged 18 to 75 years Available at: <https://en.irct.ir/trial/54881>. (Accessed May 24. 2021).
31. Salehi M, Hosseini H, Jamshidi HR, Jalili H, Tabarsi P, Mohraz M, et al. Assessment of BIV1-CovIran inactivated vaccine-elicited neutralizing antibody against the emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Clin Microbiol Infect*. 2022;<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.030>

32. Mohraz M, Salehi M, Tabarsi P, Abbasi-Kangevari M, Ghamari S-H, Ghasemi E, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated virus particle vaccine for SARS-CoV-2, BIV1-CovIran: findings from double-blind, randomised, placebo-controlled, phase I and II clinical trials among healthy adults. *BMJ open*. 2022;12(4):e056872, DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021>.
33. IRCT. Phase 1, safety, immunogenicity and dose finding for two strengths of  $0.5 \times 10^6$  and  $2.5 \times 10^6$  (TCID50) inactivated SARS-CoV-2 vaccine FAKHRAVAC (MIVAC) injected in two schedules of two doses, 2 and 3 weeks apart in healthy adults aged 18-55 years: a randomized, double blind, placebo controlled, clinical trial Available at: <https://www.irct.ir/trial/54133>. (Accessed May 22. 2021).
34. Ghasemi S, Naderi Saffar K, Ebrahimi F, Khatami P, Monazah A, Alizadeh G-A, et al. Development of inactivated FAKHRAVAC® vaccine against SARS-CoV-2 virus: preclinical study in animal models. *Vaccine*. 2021;9(11):1271, DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9111271>.
35. IRCT. Phase 2 trial of safety and immunogenicity of 10 micro gram inactivated SARS-CoV-2 vaccine (FAKHRAVAC), two doses two weeks apart in adults aged 18-70 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial 2021 Available from: <https://www.irct.ir/trial/56027>. (Accessed April 22. 2022)
36. IRCT. Comparison of the safety and efficacy of Fakhovac and Sinopharm SARS-CoV-2 vaccines, in adults aged 18 and over; a phase III randomized, non-inferiority clinical trial 2021 Available from: <https://www.irct.ir/trial/57980>. (Accessed April 22. 2022)
37. IRCT. Comparison of safety and immunogenicity of FAKHRAVAC and Sinopharm booster doses for adults 18 years of age and older, fully vaccinated by Sinopharm: a parallel 2 arms, randomised, double blind clinical trial 2022 Available from: <https://www.irct.ir/trial/59912>. (Accessed April 22. 2022)
38. (WHO) WHO. Background document on the Novavax (NVX-CoV2373) vaccine against COVID-19: background document to the WHO Interim recommendations for use of the Novavax (NVX-CoV2373) vaccine against COVID-19, 20 December 2021. Geneva: World Health Organization; 2022 2022. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Novavax\_NVX-CoV2373/background/2021.1.
39. (WHO) WHO. Interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against COVID-19: interim guidance, 20 December 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Novavax\_NVX-CoV2373/2021.1.
40. Gorry C. SOBERANA, Cuba's COVID-19 Vaccine Candidates: Dagmar García-Rivera PhD. *MEDICC review*. 2020;22(4):10-5.

41. Yaffe H. Cuba's five COVID-19 vaccines: the full story on Soberana 01/02/Plus, Abdala, and Mambisa Available at: [http://eprints.lse.ac.uk/110164/11\\_atamcaribbean\\_2021\\_03\\_31\\_cubas\\_five\\_covid\\_19\\_vaccines\\_the\\_full\\_story.pdf](http://eprints.lse.ac.uk/110164/11_atamcaribbean_2021_03_31_cubas_five_covid_19_vaccines_the_full_story.pdf). (Accessed May 25. 2021).
42. Available at: <https://www.pasteurcovac.ir/>. (Accessed May 29. 2021).
43. BioCubaFarma. Initiated Phase II b clinical trial expanded to Plaza de la Revolución municipality of sober vaccine candidate 02 Available at: <https://www.biocubafarma.cu/noticias/noticia-post.php?id=169>. (Accessed May 25. 2021).
44. IRCT. Phase I, Safety and Immunogenicity of Razi SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (Razi Cov Pars), in healthy adults aged 18-55 years; parallel 4 arms design (adjuvant only and three vaccine doses of 5, 10, and 20 µg/200µl); a Randomised, double blind, clinical trial Available at: <https://www.irct.ir/trial/52975>. (Accessed May 29. 2021).
45. Pilicheva B, Boyuklieva R. Can the Nasal Cavity Help Tackle COVID-19? *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1612, DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101612>
46. IRCT. Comparison of the safety and efficacy of Razi SARS-CoV-2 recombinant Spike protein (Razi Cov Pars) and Sinopharm vaccines in adults aged 18 and over, a phase III randomised, double blind, non-inferiority clinical trial 2022 Available at: <https://www.irct.ir/trial/58143>. (Accessed April 20. 2022).
47. IRCT. Comparison of immunogenicity and safety of Razi Cov Pars and Sinopharm booster doses in adults 18 years of age and older who have primarily vaccinated with Sinopharm: a parallel 2 arms, randomised, double blind clinical trial 2022 Available at: <https://www.irct.ir/trial/59902>. (Accessed April 20. 2022)
48. Islamic Republic News Agency (IRNA). The injection of the "Spicogen" vaccine into the second phase volunteers began [In Percian] Available at: [www.irna.ir/news/84350035/](http://www.irna.ir/news/84350035/). (Accessed June 9. 2021).
49. Islamic Republic News Agency (IRNA). The Sinagen vaccine received the code of ethics [In Percian] Available at: [www.irna.ir/news/84340553/](http://www.irna.ir/news/84340553/). (Accessed June 9. 2021).
50. Everything you need to know about "Iranian Corona vaccines"! [In Percian] Available at: <https://www.tasnimnews.com/fa/news/1400/03/15/2515338/>. (Accessed June 9. 2021).
51. Khabaronline. Details of "Spicogen"; The Australian-Iranian Corona vaccine was announced [In Percian] Available at: <https://www.khabaronline.ir/news/1518701/>. (Accessed June 9. 2021).
52. Tabarsi P, Anjidani N, Shahpari R, Mardani M, Sabzvari A, Yazdani B, et al. Safety and immunogenicity of SpikoGen®, an advax-cpg55. 2-adjuvanted sars-cov-2 spike protein vaccine: a phase 2 randomized placebo-controlled trial in both seropositive and seronegative populations. *Clinical Microbiology Infection*. 2022:DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.04.004>.

53. IRCT. A double-blind, randomized, placebo-controlled Phase II clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of covid-19 recombinant RBD protein vaccine (80 microgram) of Plasma Darman Sarve Sepid Co. in healthy population. 2021 Available from: <https://en.irct.ir/trial/59156>. (Accessed April 22. 2022)
54. IRCT. Phase 3 Clinical Trial to evaluate the Immunogenicity and Safety of Covid19 Recombinant RBD Protein Vaccine (Noora Vaccine) as a Booster Vaccine after injection of existing Vaccines in IRAN 2021 Available from: <https://en.irct.ir/trial/60796>. (Accessed April 20. 2022)
55. Available from: <https://baq.bmsu.ac.ir/portal/file/?347788/noora-vaccine-presentation-14.pdf>.
56. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet Glob Health*. 2021;397(10275):642-3.
57. Islamic Republic News Agency I. The first shipment of Sputnik V vaccine will be sent to Iran this week [In Percian] Available at: <https://www.irna.ir/news/84203501/>. (Accessed May 20. 2021)
58. INTERFAX.RU. Russia is the first in the world to register a vaccine against coronavirus Available at: <https://www.interfax.ru/russia/721241>. (Accessed May 20. 2021).
59. Available from: <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>. (Accessed May 20.2021)
60. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tikhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet Glob Health*. 2020;396(10255):887-97.
61. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tikhvatullin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet Glob Health*. 2021;397(10275):671-81.
62. Baraniuk C. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *BMJ*. 2021;372:n743, <https://doi.org/10.1136/bmj.n743>.
63. World Health Organization. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience): interim guidance, first issued 10 February 2021, updated 21 April 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/AZD1222/2021.2.
64. Pfizer, AstraZeneca effective against virus strain found in India Available at: <https://www.aljazeera.com/news/2021/5/23/pfizer-astrazeneca-effective-against-virus-strain-found-in-india>. (Accessed May 24. 2021).

65. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B. 1.1. 7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2021;397(10282):1351-62.
66. Hung IF, Poland GA. Single-dose Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine followed by a 12-week booster. *Lancet Glob Health*. 2021;397(10277):854-5.
67. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet Glob Health*. 2021;397(10277):881-91.
68. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet Glob Health*. 2021;397(10269):99-111.
69. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B. 1.351 variant. *New Engl J Med*. 2021;384:1885-98.
70. World Health Organization. Global advisory committee on vaccine safety (GACVS) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine (Vaxzevria and Covishield) Available at: [https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield)). (Accessed May 22. 2021).
71. World Health Organization. AstraZeneca ChAdOx1-S/nCoV-19 [recombinant], COVID-19 vaccine Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/chadox1-s-recombinant-covid-19-vaccine>. (Accessed May 30. 2021).
72. World Health Organization. Background document on the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine: background document to the WHO Interim recommendations for use of Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine, 17 March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Ad26.COV2.S/background/2021.1.
73. Oliver SE, Gargano JW, Scobie H, Wallace M, Hadler SC, Leung J, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine—United States, February 2021. *Morb Mortal Weekly Rep*. 2021;70(9):329-32.
74. World Health Organization. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine: interim guidance, 17 March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Ad26.COV2.S/2021.1.



75. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients—United States, April 2021. *Morbidity Mortality Weekly Report*. 2021;70(17):651, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7017e4>.
76. World Health Organization. mRNA-1273 vaccine (Moderna) against COVID-19 background document: draft prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 vaccines, 19 January 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/mRNA-1273/2021.1.
77. What Are Lipid Nanoparticles? Available at: <https://www.precisionnanosystems.com/platform-technologies/genvoy-platform>. (Accessed June 9. 2021).
78. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing: interim guidance, 21 January 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 2022. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/BNT162b2/2021.1.
79. World Health Organization. mRNA vaccines against COVID-19: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine BNT162b2: prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization working group on COVID-19 vaccines, 22 December 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_evaluation/BNT162b2/2020.1.
80. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing: interim guidance, first issued 8 January 2021, updated 15 June 2021, updated 19 November 2021, updated 21 January 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 2022. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/BNT162b2/2022.1.
81. World Health Organization. Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing, 15 January 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/BNT162b2/background/2021.1.
82. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
83. Pfizer. Pfizer and Biontech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to six month following second dose in updated topline analysis of landmark COVID-19 vaccine study Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>. (Accessed May 12. 2021).

84. Wallace M, Woodworth KR, Gargano JW, Scobie HM, Blain AE, Moulia D, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Adolescents Aged 12–15 Years — United States, May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 14 May. *Morb Mortal Weekly Rep.* 2021;70.
85. Meo S, Bukhari I, Akram J, Meo A, Klonoff D. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1663-9.
86. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19: interim guidance, 23 February 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Contract No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/mRNA-1273/2021.1.
87. (WHO) WHO. Questions and answers: COVID-19 vaccines and pregnancy, 15 February 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Contract No.: WHO/2019-nCoV/FAQ/Pregnancy/Vaccines/2022.1.
88. World Health Organization. Who should get the COVID-19 vaccines? Available at: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines). (Accessed June 2. 2021).
89. World Health Organization. Is the vaccine safe for children? Available at: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines). (Accessed June 2. 2021).
90. Organization WH. Interim statement on COVID-19 vaccination for children and adolescents Available from: <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children-and-adolescents?msclkid=db4bf657c24311ecb847f9812ac0ad30>. (Accessed April 22. 2022)