

Clinical and Laboratory Outcomes of Inflammatory Bowel Disease Patients after COVID-19 Vaccination

Ahmad Raeisi¹,
Hajar Shokri-Afra²,
Zohreh Bari¹,
Tarang Taghvaei⁴

¹ Assistant Professor, Gut and Liver Research Center, Non-Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD in Clinical Biochemistry, Gut and Liver Research Center, Non-Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Gut and Liver Research Center, Non-Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 8, 2023 ; Accepted August 5, 2023)

Abstract

Background and purpose: Public vaccination was highly recommended during the COVID-19 pandemic. The lack of evidence-based data made inflammatory bowel disease (IBD) patients hesitant to receive the vaccine. In this study, clinical and laboratory outcomes of COVID-19 vaccination were investigated in patients with IBD.

Materials and methods: This retrospective study was conducted on patients with IBD who referred to gastroenterology clinics across Sari during 2021-2022. Patients' information including demographic data and laboratory parameters were recorded. Clinical outcomes of IBD based on the partial Mayo score in ulcerative colitis and the Harvey-Bradshaw index in Crohn's were compared before vaccination and within three months after receiving the second vaccine.

Results: A total of 111 patients with IBD, including 100 ulcerative colitis patients and 11 Crohn's patients met the inclusion criteria for the study. The two groups were matched for distribution of age, gender, and disease extent. In addition, there was no significant difference between the groups in COVID-19 infection frequency, COVID-19 severity, type of vaccines received, and vaccine injection frequency. No significant differences were observed in clinical outcomes and laboratory parameters between the patients before being vaccinated and after receiving the second dose of vaccine. There were no changes in the type of IBD drugs within three months after getting the second vaccine, except for steroid prescription increase in ulcerative colitis patients (4% vs. 10%, $P < 0.01$). Moreover, a statistically significant correlation was found between steroid necessity and partial Mayo score ($r = 0.658$, $P < 0.001$).

Conclusion: Receiving at least two doses of COVID-19 vaccines did not change the clinical outcomes and laboratory parameters of IBD patients. The results of this study are promising and can reduce possible concerns in IBD patients regarding the use of vaccines against COVID-19.

Keywords: inflammatory bowel diseases, COVID-19, vaccination

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (225): 126-135 (Persian).

Corresponding Author: Tarang Taghvaei - Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: tarang_taghvaei@yahoo.com)

وضعیت بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده پس از واکسیناسیون کووید-۱۹

احمد رئیسی^۱هاجر شکری افرا^۲زهره باری^۱ترنگ تقوایی^۳

چکیده

سابقه و هدف: واکسیناسیون همگانی در همه گیری کووید-۱۹ توصیه شده است. فقدان داده های مبتنی بر شواهد، تردیدهایی در بیماران التهابی روده (IBD) برای انجام واکسیناسیون ایجاد کرد. این مطالعه با هدف بررسی پیامدهای بالینی و آزمایشگاهی واکسیناسیون کووید-۱۹ در IBD، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی گذشته نگر، اطلاعات بیماران IBD درمانگاه های گوارش ساری طی ۱۴۰۱-۱۴۰۰ ثبت شد. پارامترهای آزمایشگاهی و پیامدهای بالینی IBD، در کولیت اولسراتیو براساس نمره مایو نسبی (partial Mayo) و در کرون بر اساس شاخص هاروی-برادشو (Harvey-Bradshaw)، قبل از واکسیناسیون و طی سه ماه پس از دریافت دوز دوم واکسن مقایسه شد.

یافته ها: ۱۰۰ بیمار کولیت اولسراتیو و ۱۱ بیمار کرون وارد مطالعه شدند. توزیع سن و جنس و وسعت درگیری بیماری در دو گروه مشابه بود. هم چنین تفاوت معنی داری در دفعات ابتلا به کووید-۱۹، شدت آن، نوع واکسن های دریافتی و دفعات تزریق بین آن ها دیده نشد. پس از تزریق دومین دوز واکسن تغییر معناداری در علائم بالینی بیماران و پارامترهای آزمایشگاهی نسبت به قبل از واکسیناسیون دیده نشد. نوع داروهای IBD بیماران طی ۳ ماه پس از تزریق واکسن دوم نیز تغییری نیافت، اما تجویز استروئید در بیماران کولیت اولسراتیو افزایش داشت (۴ درصد مقابل ۱۰ درصد، $P < 0.01$) و ارتباط آماری معنی داری در ضرورت تجویز استروئید با نمره مایو نسبی بعد از تزریق دوز دوم واکسن دیده شد ($t = 0.658$, $P < 0.001$).

استنتاج: تزریق حداقل دو دوز واکسن کووید-۱۹، تغییری در علائم بالینی و پارامترهای آزمایشگاهی بیماران IBD نداشته است. نتایج این مطالعه می تواند نگرانی های احتمالی در بیماران IBD را در مورد استفاده از واکسن های کووید-۱۹ کاهش دهد.

واژه های کلیدی: بیماری التهابی روده، کووید-۱۹، واکسیناسیون

مقدمه

همه گیری کووید-۱۹، ناشی از ویروس کرونا (SARS-CoV-2)، مهم ترین بحران بهداشت جهانی در قرن گذشته است. تا آوریل ۲۰۲۳، بیش از ۷۶۲ میلیون نفر در سراسر جهان به کووید-۱۹ مبتلا شده اند، که نزدیک به ۶/۹ میلیون نفر بر اثر این عفونت جان خود را از دست داده اند (۱). اما توسعه واکسن های ایمن و مؤثر،

E-mail: tarang_taghvaei@yahoo.com

مؤلف مسئول: ترنگ تقوایی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، پژوهشکده بیماری های غیر واگیر

۱. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دکترای تخصصی بوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۲/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۳/۲۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۵/۱۴

میزان بستری شدن و مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ را به طور قابل توجهی کاهش داده است (۲). با این حال، کووید-۱۹ همچنان نگرانی‌های اساسی برای بیماران مبتلا به IBD که از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی استفاده می کنند، داشت (۳). براساس این فرض که خطر ابتلا به ویروس کرونا بین جمعیت عمومی و بیماران IBD تفاوتی ندارد، بیماران IBD نیز باید همان توصیه‌هایی را که سازمان بهداشت جهانی (WHO) به جمعیت عمومی ارائه کرده است، دنبال می کردند. از طرفی چون مدیریت IBD در شرایط همه گیری ممکن بود دشوار باشد، به همه بیماران توصیه شد که به درمان‌های خود ادامه دهند (۳). برای مقابله با این همه گیری، بیش از ۱۵۰ واکسن مراحل مختلف پژوهشی و کارآزمایی‌های بالینی را طی کردند که چندین مورد از آن‌ها از سازمان‌های معتبر هم چون سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) و WHO تاییدیه گرفتند. از شروع همه گیری حدود ۵ میلیارد دوز واکسن تزریق شد و همچنان واکسیناسیون در سراسر جهان ادامه دارد (۴). اگر چه مطالعات اولیه در مورد استفاده از این واکسن‌ها امیدوار کننده بود، اما بیماران مصرف کننده داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی تا حد زیادی از مطالعات کووید-۱۹ کنار گذاشته شدند. شواهدی از واکسیناسیون علیه بیماری‌های دیگر در بیماران IBD وجود دارد، بیماران IBD که علیه آنفولانزا واکسینه شده بودند، پاسخ ایمنی نشان دادند، اما این پاسخ در استفاده همزمان از اینفلیکسیماب و داروهای تعدیل کننده سیستم ایمنی از سرعت کافی برخوردار نبود (۵). هم چنین دیده شد که واکسن‌های ضد ویروس هپاتیت A و B، کزاز و هرپس زوستر به طور بالقوه در بیماران مبتلا به IBD، کم تر از گروه‌های کنترل موثر بوده است (۶).

واکسن‌های کلاسیک غیر فعال یا تضعیف شده به دلیل احتمال القای بیماری، نگرانی‌های ایمنی را تشدید می کنند. با این حال، نمی توان فرض کرد که داده‌های یک نوع واکسن در یک گروه خاص از افراد را می توان

به انواع دیگر واکسن تعمیم داد (۷). بنابراین درک بهتر اثربخشی واکسن‌های بالقوه در برابر سندرم حاد تنفسی شدید ویروس کرونا در بیماران مبتلا به IBD و همچنین تأثیر بالقوه کنترل مؤثر بیماری بر میزان پاسخ ایمنی به واکسن علیه کووید-۱۹ ضروری به نظر می رسد. در نظر گرفتن این عوامل از سوی سیاست گذاران و ارائه دهندگان خدمات بهداشت ملی برای طراحی و توسعه برنامه‌های واکسیناسیون کووید-۱۹ از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. از این رو، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر واکسیناسیون کووید-۱۹ بر پیامدهای بالینی و آزمایشگاهی مبتلایان به IBD، انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه توصیفی - تحلیلی گذشته‌نگر، با کد اخلاق IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1401.025 است که بر کلیه بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده شامل کرون و کولیت اولسراتیو مراجعه کننده به درمانگاه‌های گوارش شهر ساری، استان مازندران، ایران، طی ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ انجام گرفت. بیماران مذکور به صورت معمول، هر سه ماه ویزیت می شدند و اطلاعات آن‌هایی که، حداقل دو دوز واکسن کووید-۱۹ دریافت کرده بودند، قبل از اولین واکسیناسیون و همچنین طی ۳ ماه بعد از دریافت دوز دوم واکسن (یک بازه زمانی از واکسیناسیون دوم تا قبل از ۳ ماه) ویزیت شدند و اطلاعات آن‌ها ثبت شده بود، وارد این مطالعه شد. معیارهای خروج شامل، سن زیر ۱۸ سال، ابتلا به عفونت کووید-۱۹ یا سرولوژی مثبت بعد از واکسیناسیون کووید-۱۹، وجود هر نوع بیماری خود ایمنی و التهابی دیگر، بدخیمی، بارداری، و سابقه پیوند عضو، بوده است. در مطالعه حاضر اطلاعات مربوطه با استفاده از پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس)، نوع بیماری التهابی روده، وسعت درگیری بیماری، ابتلای قبلی به کووید-۱۹، دفعات ابتلا به

کووید-۱۹، زمان ابتلای بیماران به کووید-۱۹، زمان و نوع واکسن دریافتی، دفعات دریافت واکسن، نوع داروی مصرفی برای IBD، پارامترهای آزمایشگاهی شامل شمارش گلبول‌های خونی (CBC diff)، کالپروتکتین مدفوعی (FC)، تست‌های عملکرد کبدی (ALT، AST، ALP و آزمایش مدفوع (S/E) جمع‌آوری شدند. از نمره‌دهی partial Mayo برای سنجش شدت فعالیت کولیت اولسراتیو (این شاخص سه پارامتر بالینی را در نظر می‌گیرد که براساس ارزیابی بالینی به هر کدام از آنها امتیازی از ۰ تا ۳ اختصاص داده شده است) و از شاخص Harvey-Bradshaw برای ارزیابی علائم بالینی بیماران کرون و فعالیت بیماری در آنها استفاده شد (۹۸). اطلاعات مذکور مربوط به قبل از تزریق اولین دوز و طی ۳ ماه پس از تزریق دوز دوم واکسن کووید-۱۹ برای هر یک از بیماران ثبت شد و مورد مقایسه قرار گرفت. اطلاعات جمع‌آوری شده پس از کدگذاری، وارد نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ شد و با استفاده از روش‌های آماری مناسب تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف متغیرهای کیفی از شاخص‌های فراوانی (درصد)، برای متغیرهای کمی از شاخص انحراف معیار $\pm$ میانگین استفاده شد. ارزیابی توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov صورت گرفت و در صورتی که داده‌ها توزیع نرمال داشتند، برای مقایسه تفاوت‌های

پارامترهای کمی آزمایشگاهی از آزمون Paired t-test استفاده شد. برای مقایسه داده‌هایی که توزیع نرمال نداشتند از آزمون Wilcoxon استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای طبقه‌ای قبل و ۳ ماه پس از واکسیناسیون از آزمون Spearman Chi-Square استفاده شد. آزمون همبستگی P برای بررسی ارتباط بین متغیرها استفاده شد. مقادیر P کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۴۴۶ بیمار IBD که در درمانگاه‌های گوارش شهر ساری ویزیت شدند، تنها اطلاعات ۱۱۱ بیمار با توجه به معیارهای ورود و خروج این مطالعه، شرایط لازم برای بررسی را داشتند. ۱۰۰ بیمار (۹۰/۱ درصد) کولیت اولسراتیو و ۱۱ بیمار (۹/۹ درصد) کرون بودند. همان‌طور که در جدول شماره ۱ نشان داده شد، میانگین سنی کل بیماران $40/3 \pm 12/8$ سال بود. از ۱۱۱ بیمار، ۶۸ بیمار (۶۱/۳ درصد) زن و ۴۳ بیمار (۳۸/۷ درصد) مرد بودند، ولی تفاوت معنی‌داری از نظر جنسیت بین دو گروه کرون و کولیت اولسراتیو وجود نداشت ($P=0/865$). شایع‌ترین درگیری در رکتوسیگموئید بود (۳۶ درصد)، با این حال توزیع فراوانی محل درگیری روده‌ای بین بیماران کولیت اولسراتیو و بین بیماران کرون مشابه بود (نتایج نشان داده نشد).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی خصوصیات بیماران مورد مطالعه

متغیر	IBD تعداد=۱۱۱ (۱۰۰ درصد)	کولیت اولسراتیو تعداد=۹۰ (۹۰/۱ درصد)	کرون تعداد=۱۱ (۹/۹ درصد)	سطح معنی داری
سن (Mean $\pm$ SD)	۴۰/۳ $\pm$ ۱۲/۸	۴۰/۹ $\pm$ ۱۳/۲	۳۵/۳ $\pm$ ۷/۷	۰/۱۷۱
جنس				
زن	۶۸ (۶۱/۳)	۶۱ (۵۵)	۷ (۳/۳)	۰/۸۶۵
مرد	۴۳ (۳۸/۷)	۲۹ (۳۵/۱)	۴ (۳/۶)	
سابقه ابتلا به کووید-۱۹	۱۰۶ (۹۵/۵)	۹۵ (۸۵/۶)	۱۱ (۹/۹)	۰/۴۴۸
شدت بیماری کووید-۱۹				
سریایی	۹۱ (۸۵/۸)	۸۳ (۷۸/۳)	۸ (۷/۵)	۰/۱۸۷
بستری	۱۵ (۱۴/۲)	۱۲ (۱۱/۴)	۳ (۲/۸)	
دفعات ابتلا به کووید-۱۹				
یک بار	۴۸ (۴۵/۳)	۴۲ (۳۹/۶)	۶ (۵/۷)	۰/۲۱۲
دو بار	۵۰ (۴۷/۲)	۴۷ (۴۴/۴)	۳ (۲/۸)	
سه بار	۸ (۷/۵)	۶ (۵/۶)	۲ (۱/۹)	
فاصله زمانی ابتلا به کووید-۱۹ تا تزریق واکسن (ماه) (Mean $\pm$ SD)	۸/۵ $\pm$ ۲/۵	۸/۱ $\pm$ ۲/۶	۷/۵ $\pm$ ۲/۱	۰/۴۹۱
دفعات دریافت واکسن				
دو بار	۹۶ (۸۶/۵)	۸۷ (۷۸/۴)	۹ (۸/۱)	۰/۶۳۳
سه بار	۱۵ (۱۳/۵)	۱۳ (۱۱/۷)	۲ (۱/۸)	
نوع واکسن دریافتی				
سینوفارم	۸۳ (۷۴/۸)	۷۵ (۶۷/۶)	۸ (۷/۲)	۰/۶۰۴
آسترازنکا	۶ (۵/۴)	۶ (۵/۴)	۰ (۰)	
برکت	۲۲ (۱۹/۸)	۱۹ (۱۷/۱)	۳ (۲/۷)	

از ۱۱۱ بیمار، ۹۵ بیمار کولیت اولسراتیو و ۱۱ بیمار کرون (مجموعاً ۹۵/۵ درصد) سابقه ابتلا به کووید-۱۹ را ذکر کردند ($P=0/448$). از بین همین بیماران، ۹۱ نفر به صورت سرپایی و ۱۵ نفر به صورت بستری تحت درمان کووید-۱۹ قرار گرفتند، ولی تفاوتی بین بیماران کرون و کولیت اولسراتیو وجود نداشت ($P=0/187$). حدوداً ۴۵ درصد از بیماران یک بار و ۴۷ درصد دیگر دو بار به کووید-۱۹ مبتلا شده بودند ($P=0/212$) و فاصله زمانی آخرین نوبت ابتلا تا اولین دوز واکسن تقریباً ۸ ماه بود ($P=0/491$). علاوه بر این، تمامی این افراد زمانی به کووید-۱۹ مبتلا شدند که روی درمان با داروهای مربوط به IBD بودند. همه بیماران دو نوبت واکسن دریافت کرده بودند، ولی ۱۵ نفر (۱۳/۵ درصد) تزریق نوبت سوم را نیز گزارش کرده بودند. سینوفارم بیشترین فراوانی را در انواع واکسنهای تزریق شده داشت (۷۴/۸ درصد) و پس از آن، ۲۲ نفر (۱۹/۸ درصد) برکت و ۶ نفر (۵/۴ درصد) آسترزنکا دریافت کرده بودند. با این حال نتایج نشان داد که بین بیماران کرون و کولیت اولسراتیو تفاوت معنی داری در توزیع نوع واکسن دریافتی وجود نداشت ($P=0/604$).

مقایسه پیامدهای بالینی بیماران کولیت اولسراتیو در جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که نمره Partial Mayo طی ۳ ماه بعد از دریافت دومین واکسن، تفاوت معناداری را با نمره قبل از تزریق اولین واکسن نداشت ($P=0/491$). به صورت تفکیک شده می‌توان اشاره کرد که ۸۵ بیمار هیچ تغییری در شدت علائم بالینی نداشتند. ۷ بیمار شدت علائم آنها در این فاصله زمانی کاهش داشت و بالعکس، در ۸ بیمار تشدید علائم بالینی گزارش شده بود (نتایج نشان داده نشد). در بررسی علائم بالینی بیماران کرون هیچ تغییری در نمره شاخص Harvey-Bradshaw در این فاصله زمانی دیده نشد ($P=1/0$). در بررسی علائم بالینی بیماران کولیت اولسراتیو، به جهت این که آیا هیچ یک از متغیرهای این مطالعه منجمله سن، جنس، وسعت IBD، سابقه ابتلا به کووید-۱۹، تعداد دفعات ابتلا به کووید-۱۹، فاصله زمانی ابتلا به کووید-۱۹ تا زمان

دریافت اولین دوز واکسن، تعداد دفعات دریافت واکسن، و نوع واکسن دریافتی با تغییرات نمره Partial Mayo ارتباط دارد یا خیر، نتایج مطالعه حاضر هیچ ارتباط معنی داری را نشان نداد (نتایج نشان داده نشد). علاوه بر این، در بررسی بیشترین تشدید مشاهده شد که هیچ کدام از متغیرهای نامبرده، ارتباط معنی داری با تغییرات نمره علائم بالینی ۸ بیماری که تشدید بیماری داشتند، نداشته است (نتایج نشان داده نشد).

جدول شماره ۲: پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و کرون

متغیر	قبل از اولین واکسن تعداد (درصد)	طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن تعداد (درصد)	سطح معنی داری
Partial Mayo score N= 100 (درصد)	remission 0-1 Mild 2-4 moderate 5-6	(۸۰) ۸۰ (۱۷) ۱۷ (۳) ۳	(۷۹) ۷۹ (۱۶) ۱۶ (۵) ۵
Harvey-Bradshaw index N= 11 (درصد)	remission < 5 mild 5-7 moderate 8-16	(۸۱) ۸۱ (۹) ۹ (۹) ۹	(۸۱) ۸۱ (۹) ۹ (۹) ۹

نمره دهی به علائم بالینی بیماران کولیت اولسراتیو و کرون به ترتیب براساس معیارهای Partial Mayo و Harvey-Bradshaw صورت گرفت.

جدول شماره ۳ پارامترهای آزمایشگاهی که به طور متداول در ارزیابی دوره‌ای بیماران IBD بررسی می‌شود را در فاصله زمانی بین قبل از واکسیناسیون و طی ۳ ماه پس از تزریق دومین واکسن نشان می‌دهد. پس از تزریق دو دوز واکسن کووید-۱۹، در هیچ کدام از پارامترها تغییر آماری معنی داری ایجاد نشد.

در تحلیل آماری داروهایی که بیماران برای درمان بیماری کرون دریافت می‌کردند، مشاهده شد که تزریق دو دوز واکسن کووید-۱۹ هیچ تغییری در نوع داروها ایجاد نکرد (نتایج نشان داده نشد). اما در بیماران کولیت اولسراتیو تغییر جزئی در نوع داروها ایجاد شد که در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. بعد از تزریق دومین دور واکسن کووید-۱۹، نیاز به تجویز داروهای Biologics و immunosuppressants به ترتیب برای ۱ و ۴ بیمار ضرورت یافت، در حالی که این تغییرات نسبت به قبل از واکسیناسیون معنی دار نبود. هم‌چنین در ۶ بیمار دریافت استروئیدها ضروری شد که در مقایسه با

جدول شماره ۳: پارامترهای آزمایشگاهی بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و کرون قبل و سه ماه بعد از واکسیناسیون

متغیر	کولیت اولسراتیو (N=100)	کرون (N=11)	سطح معنی داری	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری
HGB	قبل از اولین واکسن طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن	12.30 ± 1.68 12.29 ± 1.43	۰/۹۱۲	12.42 ± 1.52 12.30 ± 1.47	۰/۳۲۳		
WBC	قبل از اولین واکسن طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن	6.34 ± 0.96 6.36 ± 0.85	۰/۶۲۱	6.15 ± 1.19 6.35 ± 1.02	۰/۲۶۳		
PLT	قبل از اولین واکسن طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن	196.26 ± 30.82 200.35 ± 29.05	۰/۰۶۳	204.18 ± 25.58 198.45 ± 22.71	۰/۱۲۲		
FC	قبل از اولین واکسن طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن	133.71 ± 169.28 142.27 ± 213.54	۰/۴۳۱	65.10 ± 56.31 61.55 ± 59.78	۰/۰۶۱		
ALP	قبل از اولین واکسن طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن	222.29 ± 45.39 221.88 ± 40.86	۰/۸۶۲	20.73 ± 34.96 211.73 ± 29.96	۰/۳۹۰		
AST	قبل از اولین واکسن طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن	31.87 ± 6.56 32.63 ± 5.59	۰/۱۳۲	27.82 ± 6.26 31.27 ± 5.00	۰/۰۶۶		
ALT	قبل از اولین واکسن طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن	34.33 ± 5.67 31.88 ± 5.09	۰/۳۶۰	30.73 ± 7.75 30.55 ± 7.29	۰/۹۰۵		
SE (درصد)	قبل از اولین واکسن طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن	۸۸ ۸۸	۱/۰۰۰	۱۱ ۱۱	۱/۰۰۰		

HGB: Hemoglobin, WBC: White Blood Count, PLT: Platelets, FC: Fecal Calprotectin, ALP: Alkaline Phosphatase, AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, SE: Stool Exam.

بحث

مطالعه حاضر شواهدی از عدم تاثیر واکسیناسیون علیه کووید-۱۹ بر پیامدهای بالینی بیماران IBD و هم چنین پارامترهای آزمایشگاهی آنها دارد. این یافته‌ها که از ۱۰۰ بیمار کولیت اولسراتیو و ۱۱ بیمار مبتلا به کرون شهر ساری، استان مازندران به دست آمده است، می‌تواند بخشی از نگرانی‌های جامعه بیماران و پزشکان را در مورد ایمن بودن تزریق واکسن کووید-۱۹ برای بیمارانی که تحت درمان با داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی هستند، تقلیل دهد.

در مطالعه مروری Tabesh و همکاران اشاره شد که احتمالاً خطر ابتلا به کووید-۱۹ در افراد مبتلا به بیماری‌های نقص ایمنی مانند IBD نگران کننده تر است. از طرفی، چون درمان قطعی برای کووید-۱۹ شناسایی نشده است و بهترین راه برای کنترل آن، واکسیناسیون گسترده است، بنابراین، به بیماران مبتلا به IBD توصیه گردید. اگر چه واکسیناسیون ممکن است با عوارض جانبی محدودی همراه باشد، اما می‌تواند آنها را از عوارض جدی کووید-۱۹ و مرگ و میر ناشی از آن با میزان موفقیت بالا محافظت کند (۱۰). در همین راستا، مطالعه Spiera و همکاران نشان داد که عوارض جانبی

تعداد بیماران دریافت کننده استروئید در قبل از واکسیناسیون، این افزایش نیاز معنی دار بود ($P=0.005$). نکته جالب این جا بود که تغییرات نمره مایو پس از دو دوز واکسیناسیون با ضرورت تجویز استروئیدها ارتباط آماری معنی داری را نشان داد ($t=0.658$, $P<0.001$). این ارتباط احتمالاً بیان می‌کند که علائم بالینی بیماران به اندازه‌ای تغییر یافته که نیاز به تجویز استروئید بعد از دریافت دومین واکسن ضرورت پیدا کرده است.

جدول شماره ۴: نوع درمان بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو قبل و طی سه ماه بعد از واکسیناسیون

گروه	نوع درمان	قبل از اولین واکسن تعداد (درصد)	طی ۳ ماه بعد از دومین واکسن تعداد (درصد)	سطح معنی داری
کولیت اولسراتیو (N=100)	Biologics	۴۴ (۵۱)	۵ (۵)	۰/۳۱۷
	Immunosuppressants	۵۱ (۵۱)	۵۵ (۵۵)	۰/۱۰۲
	5-ASA	۹۹ (۹۹)	۹۹ (۹۹)	۰/۳۱۷
	Steroids	۴ (۴)	۱۰ (۱۰)	۰/۰۰۵

نوع درمان در بیماران IBD:

Biologics (داروهای بیولوژیک) مانند infliximab (IFX/Remicade) و certolizumab (Cimzia) و vedolizumab (VDZ) adalimumab (ADA/Humira) –
Immunosuppressants (تعدیل کننده‌های ایمنی) مانند آزارام، متوتریکسات –
تیوپورین، آزاتیوپرین (AZA) و ۶-مرکاپتوپورین (MP-۶).
5-ASA (5-aminosalicylic acid) مانند آساکول، مسالازین، سولفاسالازین، پنتاسا.
Steroids (استروئیدها) مانند پردنیزون، پردنیزولون، هیدروکورتیزون، بودزوناید.

واکسن‌ها کم بوده و تنها ۵ نفر (۵/۷ درصد) از بیماران کاملاً واکسینه شده، بستری شدند که نسبت به بیماران واکسینه نشده (۹/۳ درصد) در همان بازه زمانی، کم‌تر بوده است. از ۵ مورد، ۴ مورد آنتاگونیست فاکتور نکروز تومور (TNF) دریافت می‌کردند (۱ مورد با درمان غیر ترکیبی، ۲ مورد تحت درمان ترکیبی با آزاتیوپرین و ۱ مورد دیگر ترکیب سه گانه با آزاتیوپرین و استروئیدهای سیستمیک). یکی از این ۵ مورد، طی ۳۰ روز از آخرین دوز واکسن آلوده شده بود و ۱ مورد دیگر بیماری مزمن ریوی داشت. این یافته‌ها اهمیت واکسیناسیون کامل را در بیماران مبتلا به IBD برجسته می‌کند. هم‌چنین نشان می‌دهد که استفاده از آنتاگونیست‌های TNF، به‌ویژه در درمان ترکیبی، ممکن است عوامل خطر برای بستری شدن در بیمارستان باشند. بیماران مبتلا به این عوامل خطر ممکن است نیاز به اولویت‌بندی برای دوزهای اضافی واکسن داشته باشند (۱۱). مشاهده گردید که نمره Partial Mayo و شاخص Harvey-Bradshaw index، طی سه ماه بعد از دریافت دوز دوم واکسن، تفاوت آماری معناداری با قبل از واکسیناسیون نداشت. هم‌چنین در بررسی پارامترهای آزمایشگاهی در بیماران مورد مطالعه حاضر دیده شد که دو دوز واکسیناسیون تغییر آماری معناداری را ایجاد نکرده است. بنابراین یافته‌های این مطالعه می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که دریافت دو دوز واکسن تاثیری بر تشدید احتمالی بیماری کرون و کولیت اولسراتیو ندارد. هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، Lev-Tzion و همکاران در سال ۲۰۲۱ به بررسی تاثیر واکسن کووید-۱۹ بر بیماران مبتلا IBD پرداختند. در این مطالعه بیمارانی که دو دوز واکسن دریافت کردند با گروه کنترل غیر IBD مطابقت داده شدند. بیمارانی که از مهارکننده‌های TNF و یا کورتیکواستروئید استفاده می‌کردند، بروز عفونت بالاتری نداشتند. از طرف دیگر، بیماران IBD واکسینه شده با بیماران IBD واکسینه نشده با تطبیق دقیق مقایسه شدند. خطر تشدید بیماری در بیماران واکسینه شده ۲۹ درصد بود، در حالی که در

بیماران واکسینه نشده ۲۶ درصد بود. بنابراین، نتایج این مطالعه نشان داد اثربخشی واکسن کووید-۱۹ در بیماران IBD با گروه کنترل غیر IBD مشابه بود و تحت تأثیر درمان با مهارکننده‌های TNF یا کورتیکواستروئیدها نبوده است. هم‌چنین میزان تشدید علایم بالینی IBD بین بیماران واکسینه شده و واکسینه نشده تفاوتی معنی‌داری نداشت (۱۲). در مقایسه آن‌ها با نتایج مطالعه حاضر، مشاهده گردید که درمان بیماران IBD با داروهای Biologics و immunosuppressants تحت تأثیر واکسیناسیون کووید-۱۹ قرار نگرفت، اما تزریق دو دوز واکسن با این که علایم بالینی بیماران را به طور معنی‌دار تشدید نکرد، ولی روند درمان را به سمت تجویز معنی‌دار استروئیدها سوق داد. در واقع تحلیل نتایج مطالعه حاضر ممکن است بیانگر این باشد که علایم بالینی بیماران به اندازه‌ای تغییر می‌کند که نیاز به تجویز استروئید بعد از دریافت واکسن ضروری می‌شود. در مقابل، Hadi و همکاران در سال ۲۰۲۱ در بررسی ایمنی و اثربخشی واکسیناسیون کووید-۱۹ نشان داد که بروز عوارض جانبی در بیماران IBD پس از واکسیناسیون کووید-۱۹ کم و مشابه گروه بدون IBD بود. علاوه بر این، هیچ ارتباطی مبنی بر افزایش نیاز به استروئید در بیماران IBD واکسینه‌شده در مقایسه با بیماران IBD واکسینه نشده وجود نداشت (۱۳).

نتایج در مطالعه Garrido، دو علامت شایع بعد از تزریق واکسن، واکنش موضعی در محل تزریق و خستگی را نشان داد که اکثریت قریب به اتفاق عوارض جانبی خفیفی داشتند. در مقایسه با جمعیت عمومی، درصد کم‌تری از بیماران IBD از واکنش‌های موضعی یا سیستمیک در طول هفته اول پس از واکسیناسیون می‌بردند. این داده‌ها از اولویت‌بندی و واکسیناسیون سریع این افراد حمایت می‌کند، زیرا تنها چهار نفر (۱/۷ درصد) پس از واکسن، علایم IBD در آن‌ها تشدید شد، ولی هیچ عوارض جانبی جدی گزارش نشد و هیچ بیماری در بیمارستان نیز بستری نشد. هم‌چنین براساس

جنس، نوع واکسن، داروی بیولوژیک یا نوع بیماری، تفاوت معنی داری مشاهده نشد، که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر می باشد (۱۴). در مطالعه حاضر مشاهده شد که تنها در ۸ بیمار (۸ درصد) تشدید علائم بالینی IBD پس از واکسیناسیون وجود داشت و تشدید بیماری نیز هیچ ارتباطی با فاکتورهای بیماران از جمله سن، جنس، وسعت IBD، سابقه ابتلا به کووید-۱۹، تعداد دفعات ابتلا به کووید-۱۹، فاصله زمانی ابتلا به کووید-۱۹ تا زمان دریافت اولین دوز واکسن، تعداد دفعات دریافت واکسن، و نوع واکسن های دریافتی نداشت.

شواهد حاصل از مطالعات نشان می دهد که واکسیناسیون علیه SARS-CoV-2 در ایمنی زایی بیماران مبتلا به IBD بسیار مؤثر بوده است. از سوی دیگر داده ها نشان می دهد که واکسیناسیون علیه کووید-۱۹ با خطر تشدید علائم بالینی IBD بیماران همراه نیست. علاوه بر این، جمعیت IBD، شیوع مشابه یا حتی کمتری از عوارض جانبی را نسبت به جمعیت عمومی نشان دادند. با در نظر گرفتن همه این موارد، بیماران مبتلا به IBD باید نوبت اولیه و دوز تقویت کننده واکسن کووید-۱۹ را دریافت کنند و افراد با نقص ایمنی متوسط و شدید باید یک دوز اضافی بعد از نوبت اولیه دریافت کنند. علاوه بر این، پزشکان باید بر ارائه توصیه های صحیح و بی طرفانه به بیماران تمرکز کنند تا از تصمیم آن ها برای واکسیناسیون حمایت کنند (۱۷-۱۵). در مجموع نتایج مطالعات فوق همسو با مطالعه حاضر و حاکی آن است که دریافت واکسن باعث تشدید علائم بالینی و اختلال پارامترهای آزمایشگاهی بیماران مبتلا به IBD نمی شود. یافته های مطالعه حاضر نشان داد علائم بالینی و پارامترهای آزمایشگاهی و نوع داروی مصرفی بیماران کرون و کولیت قبل و بعد از دریافت دو دوز واکسن تغییر آماری معنادار نداشته است. هم چنین ارتباط معناداری بین تغییرات علائم بیماران کرون و کولیت اولسراتیو با هر یک از فاکتورهای مورد بررسی منجمله سن، جنس، وسعت بیماری، سابقه ابتلا به کووید-۱۹، فاصله ابتلا به کووید-۱۹ تا زمان دریافت

دوز اول واکسن، تعداد دفعات ابتلا به کووید-۱۹، تعداد دفعات دریافت واکسن، نوع واکسن دریافتی، مشاهده نشد. این یافته ها نشان می دهد که مزایای واکسیناسیون کووید-۱۹ در بیماران مبتلا به IBD احتمالاً از حداقل خطرات آن بیش تر است. هم چنین این یافته ها می تواند به تشویق بیماران مبتلا به IBD برای دریافت واکسن کووید-۱۹ کمک کند.

مطالعه حاضر دارای محدودیت برای مطالعات گذشته نگر مبتنی بر داده های پرونده الکترونیک سلامت است. علاوه بر این که تعداد بیماران IBD که معیارهای ورود به این مطالعه را داشته باشند، نیز محدود بود. هم چنین قابل ذکر است که در این مطالعه واکنش بیماران به واکسن بررسی نشد که ممکن است شدید یا مشابه جامعه باشد. با این حال، یافته های مطالعه حاضر اطمینان بخش است و می تواند از ادامه استفاده از این واکسن ها در بیماران مبتلا به IBD حمایت کند.

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که تزریق حداقل دو دوز واکسن کووید-۱۹، تغییری در علائم بالینی و پارامترهای آزمایشگاهی بیماران IBD ایجاد نکرده است. از این رو، احتمالاً تزریق واکسن کووید-۱۹ در بیماران IBD دارای حداقل خطرات است. نتایج این مطالعه در مورد استفاده از واکسن ها علیه کووید-۱۹ می تواند امیدوارکننده باشد و نگرانی های اخیر در مورد این بیماران را کاهش دهد. بنابراین، لزوم طراحی برنامه واکسیناسیون کشوری بیماران مبتلا به IBD اهمیت بیش تری پیدا می کند.

سپاسگزاری

این پژوهش داری کد اخلاق از کمیته اخلاق در پژوهش بیمارستان امام ره با شماره IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1401.025 است. نویسندگان از حمایت های معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مازندران تقدیر و تشکر می نمایند.

References

1. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. 2023. Available from: <https://covid19.who.int/>. Accessed April 12, 2023.
2. Weaver KN, Kappelman MD, Long MD. COVID-19 Vaccination Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease: Perception, Efficacy, and Safety. *Gastroenterol Hepatol* 2022; 18(7): 388-399.
3. Dalal RS, McClure E, Marcus J, Winter RW, Hamilton MJ, Allegretti JR. COVID-19 vaccination intent and perceptions among patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021.
4. Jalali Farahani A, Ashourzadeh Fallah S, Khashei Z, Heidarzadeh F, Sadeghi F, Masoudi P, et al. Available Effective Vaccines in Preventing COVID-19: A Narrative Review. *Journal of Marine Medicine* 2021; 3(4): 153-162.
5. Cao Y, Zhao D, Xu AT, Shen J, Ran ZH. Effects of immunosuppressants on immune response to vaccine in inflammatory bowel disease. *Chin Med J* 2015; 128(6): 835-838.
6. Apte M, Reich J, Farraye F. Vaccinations for patients with inflammatory bowel disease: an updated review. *Pract Gastroenterol* 2018; 42(12): 64-74.
7. Wong SY, Dixon R, Pazos VM, Gnjatich S, Colombel JF, Cadwell K, et al. Serological response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease patients receiving biologics Therapies. *Gastroenterology* 2021; 161(2): 715-718. e4.
8. Bewtra M, Brensinger CM, Tomov VT, Hoang TB, Sokach CE, Siegel CA, et al. An Optimized Patient-reported Ulcerative Colitis Disease Activity Measure Derived from the Mayo Score and the Simple Clinical Colitis Activity Index. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(6): 1070-1078.
9. Evertsz' FB, Hoeks CCMQ, Nieuwkerk PT, Stokkers PCF, Ponsioen CY, Bockting CLH, et al. Development of the Patient Harvey Bradshaw Index and a Comparison With a Clinician-based Harvey Bradshaw Index Assessment of Crohn's Disease Activity. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(10): 850-856.
10. Tabesh E, Soheilipour M, Rezaeisadrabadi M, Zare-Farashbandi E, Mousavi-Roknabadi RS. Comparison the effects and side effects of Covid-19 vaccination in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a systematic scoping review. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1): 393.
11. Spiera E, Ganjian DY, Zhang X, Brenner EJ, Agrawal M, Colombel JF, et al. Outcomes of COVID-19 infections in vaccinated patients with inflammatory bowel disease: data from an international registry. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(7): 1126-1129.
12. Lev-Tzion R, Focht G, Lujan R, Mendelovici A, Friss C, Greenfeld S, et al. COVID-19 vaccine is effective in inflammatory bowel disease patients and is not associated with disease exacerbation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(6): e1263-e1282.
13. Hadi YB, Thakkar S, Shah-Khan SM, Hutson W, Sarwari A, Singh S. COVID-19 vaccination is safe and effective in patients with inflammatory bowel disease: analysis of a large multi-institutional research network in the United States. *Gastroenterology* 2021; 161(4): 1336-1339. e3.
14. Garrido I, Lopes S, Macedo G. Safety of COVID-19 vaccination in inflammatory

- bowel disease patients on biologic therapy. *J Crohn's Colitis* 2022; 16(4): 687-688.
15. Kubas A, Malecka-Wojcieszko E. COVID-19 vaccination in inflammatory bowel disease (IBD). *J Clin Med* 2022; 11(9): 2676.
 16. Murthy SK, Kuenzig ME, Windsor JW, Ghia JE, Griffiths AM, Panaccione R, et al. Crohn's and Colitis Canada's 2021 Impact of COVID-19 and Inflammatory Bowel Disease in Canada: COVID-19 Vaccines—Biology, Current Evidence and Recommendations. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021; 4(Supplement_2): S54-S60.
 17. Weaver KN, Kappelman MD, Long MD. COVID-19 Vaccination Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease: Perception, Efficacy, and Safety. *Gastroenterol Hepatol* 2022; 18(7): 388-399.