

Formation of SARS-CoV-2 Specific Antibody after vaccination Pembentukan Antibodi Spesifik SARS-CoV-2 Pasca Vaksinasi

Ivonne E. Rotty, Erwin G. Kristanto, Sekplin Sekeon, Neni Ekawardani, Henny R. Liwe

Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

Email: ivonne.rotty6412@gmail.com

Received: December 12, 2021; Accepted: December 27, 2021; Published on line: January 18, 2022

Abstract: Vaccination is considered as the most effective solution for the SARS-COV-2 pandemic problem. Therefore, an understanding of the effectiveness of vaccination is now very important, both to design a better response to SARS-CoV-2, as well as to provide education for prospective vaccination participants. This study was aimed to obtain the description of specific antibody in SARS-CoV2 vaccinated individuals. This was a cohort-design study. SARS-CoV-2 specific antibody was measured with the Electro Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA) method. This study was carried out at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital with 28 subjects; all were examined three times with an interval of three weeks. The first antibody examination revealed antibody formation (IgG) with a range of 3.6-1825 AU/mL with a median of 418.3 AU/mL and a mean of 525.6 AU/mL. In the second and third examinations, the median antibody titer value in the elderly group was recorded at 482.9 AU/mL and 631.3 AU/mL respectively, which were higher than the group of non-elderly subjects who were recorded to have a median of 391.9 AU/mL in the second examination and 401.6 AU/mL in the third examination. In conclusion, vaccination causes specific immunity, and the effectiveness of vaccination for the formation of specific antibodies (IgG) in the elderly group is good, although it takes a longer time compared to the non-elderly group. Moreover, the antibody formed after 63 days from the first vaccination in the elderly group is higher than in the non-elderly group.

Keywords: SARS-COV-2; antibody; vaccination

Abstrak: Penanggulangan pandemi SARS-COV-2 yang dianggap paling efektif hingga saat ini ialah vaksinasi, yang dilengkapi dengan penerapan protokol kesehatan. Pemahaman tentang efektivitas vaksinasi saat ini menjadi amat penting, baik untuk merancang penanggulangan SARS-CoV-2 yang lebih baik, maupun untuk memberikan edukasi bagi calon peserta vaksinasi. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran antibodi spesifik yang terbentuk pada penerima vaksinasi SARS-CoV2 menggunakan desain *cohort*. Pengukuran antibodi spesifik SARS-CoV-2 menggunakan metode *Electro Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA)*. Penelitian dilaksanakan di RSUP Prof. Dr. R. D Kandou dengan jumlah subjek 28 orang, masing-masing diperiksa tiga kali dengan jeda waktu tiga minggu. Pada pemeriksaan antibodi pertama ditemukan pembentukan antibodi (IgG) dengan *range* 3,6-1825 AU/mL dengan median 418,3 AU/mL dan rerata 525,6 AU/mL. Pada pemeriksaan kedua dan ketiga, nilai median titer antibodi pada kelompok lanjut usia, berturut-turut tercatat 482,9 AU/mL dan 631,3 AU/mL pada pemeriksaan ketiga, lebih tinggi dibanding dibanding kelompok subjek non lansia yang tercatat memiliki median 391,9 AU/mL pada pemeriksaan kedua dan 401,6 AU/mL pada pemeriksaan ketiga. Simpulan penelitian ini ialah vaksinasi menimbulkan imunitas spesifik, dan efektivitas vaksinasi untuk pembentukan antibodi spesifik (IgG) pada kelompok lanjut usia baik, walau membutuhkan waktu yang lebih panjang dibanding kelompok non lanjut usia. Antibodi yang terbentuk pasca vaksinasi 63 hari setelah pemberian vaksinasi pertama pada kelompok lanjut usia lebih tinggi dibanding kelompok non usia lanjut.

Kata kunci: SARS-CoV-2; antibodi; vaksinasi

PENDAHULUAN

Infeksi *coronavirus* pertama kali dideteksi pada tahun 2002 melalui penyebaran *severe acute respiratory syndrome* (SARS), dan pada tahun 2011 di daerah Timur Tengah pertama kali dideteksi *Middle East respiratory syndrome* (MERS). Agen penyebab dari kedua sindrom ini (SARS-CoV dan MERS-CoV) saat itu diidentifikasi sebagai *coronavirus* yang memiliki *zoonotic origin* dengan genus *Beta coronavirus*. SARS-CoV-2 pertama kali dideteksi akhir tahun 2019 di Wuhan dan dengan cepat menyebabkan pandemi.^{1,2}

Pandemi Covid-19 di Indonesia telah berjalan setahun sejak bulan Maret 2020. Intervensi berupa vaksinasi merupakan upaya kesehatan masyarakat yang boleh dikatakan paling efektif dalam situasi pandemi saat ini, disamping protokol kesehatan yang rutin dilakukan. Vaksinasi dapat melindungi individu terhadap infeksi SARS-Cov-2, serta menekan keparahan penyakit Covid-19. Walaupun demikian tidak ada vaksin yang seratus persen memberikan perlindungan total.³⁻⁵

Sebagian besar orang yang terinfeksi SARS-CoV-2 akan dapat sembuh dengan perawatan di rumah, namun demikian infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi, dan hingga saat ini WHO belum menganjurkan satu pun obat yang dinilai efektif untuk swamedikasi, termasuk antibiotik. Cara paling efektif dan dianjurkan untuk mencegah timbulnya gejala yang berat dan kematian akibat infeksi SARS-CoV-2 ialah dengan vaksinasi.^{6,7}

Setiap virus atau mikroorganisme yang menginfeksi tubuh manusia membawa antigen yang akan dikenali oleh sistem imun tubuh. Vaksin mengandung virus yang dilemahkan atau bagian virus yang tidak patogen (antigen) dapat memicu respons imun di dalam tubuh. Vaksin yang lebih baru berisi cetak biru untuk memroduksi antigen dari antigen itu sendiri. Terlepas dari apakah vaksin terdiri dari antigen itu sendiri atau cetak biru sehingga tubuh akan memroduksi antigen, versi yang dilemahkan ini tidak akan menyebabkan penyakit pada orang

yang menerima vaksin, tetapi akan mendorong sistem kekebalannya untuk merespon sebanyak mungkin. Proses ini akan membantu tubuh saat terpapar terhadap patogen yang sebenarnya. Penelitian yang menunjukkan keberhasilan pembentukan antibodi dan jumlahnya saat ini masih perlu diperbanyak untuk meningkatkan pemahaman kita agar dapat menghasilkan vaksin yang lebih efektif dan efisien di masa akan datang.⁸⁻¹⁰

Bertolak dari latar belakang yang telah dipaparkan maka penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan gambaran antibodi spesifik yang terbentuk pada penerima vaksinasi SARS-CoV2. Hal ini akan amat bermanfaat dalam edukasi dan promosi kesehatan calon penerima vaksin SARS-CoV2 di RSUP Prof. Dr. R. D Kandou secara khusus dan secara umum untuk calon penerima vaksin di seluruh Indonesia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kohort observasi, yang mengamati perbedaan titer antibodi kuantitatif SARS-CoV-2 individu yang menjalani vaksinasi menggunakan vaksin CoronaVac dari Sinovac yang diinjeksikan secara intramuskular. Penelitian dilaksanakan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak Maret sampai Agustus 2021.

Pengukuran antibodi spesifik dilakukan dengan metode *Electro Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA)* yang menggunakan protein rekombinan mewakili *Receptor Binding Domain (RBD)* protein Spike (S) SARS-Cov-2 dalam serum pasien dengan satuan U/ml (1U/ml setara dengan 0,972 BAU/ml satuan standar internasional dari WHO). Pengukuran antibodi pada setiap subjek dilakukan 3 kali dengan rentang antar pemeriksaan 3 minggu. Pengukuran antibodi pertama dilakukan 3 minggu setelah vaksinasi pertama (hari ke-21 pasca vaksinasi pertama). Pengukuran antibodi kedua dilakukan 3 minggu (hari ke-21) setelah vaksinasi kedua (hari ke-49 pasca vaksinasi pertama), dan pengukuran ketiga dilakukan 6 minggu (hari ke-42) setelah

vaksin kedua diberikan (hari ke-70 pasca vaksinasi pertama).

Pada penelitian ini, pengolahan untuk mendapatkan hasil titer antibodi menggunakan alat ArchitectPlus i1000 SR dari Abbot, dengan tiga macam reagen yang digunakan, yaitu: antibodi SARS Cov-2 Ig-G reagent dengan badge number 28453FN00; antibody SARS CoV-2 Ig-G control dengan badge number 3056FN00; dan antibody SARS CoV-2 Ig-G calibration dengan badge number 29156FN00.

Populasi penelitian ini yaitu seluruh peserta program vaksinasi COVID-19 yang datang ke lokasi vaksinasi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, dengan sampel sebanyak 26 orang menurut perhitungan besar sampel yang diambil menggunakan metode *simple random sampling*. Kriteria inklusi penelitian ialah: berusia ≥ 18 tahun; bersedia untuk mengikuti penelitian; telah menjalani vaksinasi SARS-CoV-2 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou; dan bersedia dihubungi dan melakukan pemeriksaan lanjutan. Kriteria eksklusi ialah: individu yang tidak melanjutkan atau tidak mendapat vaksinasi kedua; penyintas; dan subjek yang *drop out* di tengah penelitian.

Protokol penelitian telah menjalani review sesuai standar *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) dan dinyatakan laik etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan Nomor 041/KEPK-KANDOU/III/2021I. Semua subjek penelitian ditangani dengan mengacu pada prinsip *good clinical practice* (GCP), dan peneliti yang dilibatkan pada penelitian ini juga telah memperoleh sertifikat GCP.

Permintaan persetujuan menjadi subjek penelitian dan pemeriksaan laboratorium dilaksanakan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan disupervisi oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan dan Instalasi Pendidikan Penelitian RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou.

HASIL PENELITIAN

Subjek penelitian terdiri atas 11 orang perempuan dan 15 orang laki-laki dengan rentang usia 21-79 tahun, yang melakukan

vaksinasi pertama dan kedua di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou (Gambar 1). Pada penelitian ini semua subjek bersedia kembali ke RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou untuk pemeriksaan antibodi pasca vaksinasi sesuai jadwal yang telah ditentukan. Hasil pemeriksaan antibodi diberitahukan kepada subjek dengan penjelasan oleh tim peneliti.

Pada saat pemeriksaan antibodi yang pertama yaitu 21 hari setelah pemberian vaksinasi pertama, seluruh subjek menunjukkan pembentukan antibodi dengan titer yang beragam. Pada pemeriksaan antibodi pertama, IgG terdeteksi memberi *range* hasil antara 2,6 sampai 180,3 AU/mL dengan rerata 71,7 AU/ml dan median 59,5 AU/ml (Gambar 2). Pada subjek yang menjalani vaksinasi pada penelitian ini, tampak terjadi peningkatan antibodi, terutama pada 49 dan 70 hari pasca pemberian vaksinasi pertama. Hingga pemeriksaan antibodi ketiga, semua subjek masih memiliki titer antibodi yang cukup tinggi dengan nilai median 457,7 AU/mL.

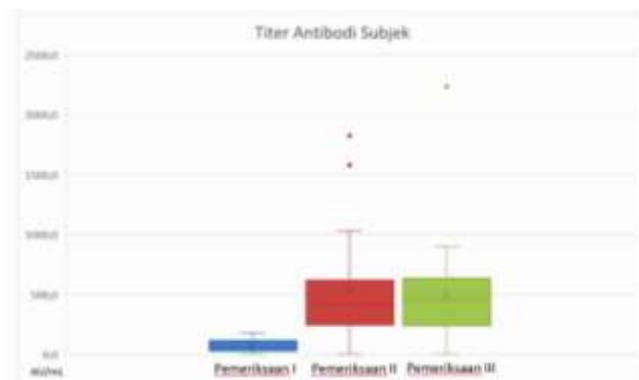
Pada pemeriksaan kedua, 49 hari setelah vaksinasi pertama atau 21 hari setelah vaksinasi kedua, teramati pembentukan antibodi (IgG) dengan *range* mulai dari 3,6 AU/mL sampai 1825 AU/mL dengan median 418,3 AU/mL dan mean 525,6 AU/mL. Pemeriksaan ketiga dilakukan 6 minggu setelah pemeriksaan kedua (70 hari setelah vaksinasi pertama). Pada pemeriksaan ini teramati pembentukan antibodi (IgG) dengan *range* 3,2 AU/mL sampai 2233,1 AU/mL dengan median 457,7 AU/mL dan rerata 498,6 AU/mL (Gambar 2).

BAHASAN

Respons sistem imun akibat paparan virus SARS-COV-2 terbagi atas respons imun humoral dan selular. Respons imun humoral terjadi melalui pembentukan antibodi atau imunoglobulin (Ig) dan sekret tubuh, sedangkan respons imun selular terjadi dengan pembentukan makrofag, netrofil dan limfosit yang disebarkan dalam tubuh. Imunoglobulin dihasilkan melalui respon imunitas humoral yang merupakan respon imun adaptif. Sel B limfosit yang teraktivasi, melalui rangkaian proses imunitas tubuh,



Gambar 1. Proporsi usia subjek



Gambar 2. Hasil pemeriksaan titer antibodi subjek penelitian

kemudian akan menyekresi antibodi spesifik terhadap antigen tersebut. Antibodi yang terbentuk saat terjadi infeksi SARS-COV2 antara lain IgM, IgA, dan IgG. Imunoglobulin M (IgM) terbentuk pada masa awal seseorang terinfeksi virus, yaitu sekitar hari ketiga dan dapat bertahan di dalam darah hingga 3-4 bulan pasca terinfeksi. Imunoglobulin G (IgG) terbentuk berdasarkan ingatan tubuh akan virus yang pernah menginfeksi. IgG muncul lebih lambat daripada IgM, yaitu sekitar 7-10 hari setelah terinfeksi, dan dapat bertahan dalam waktu yang lebih lama dibanding IgM.^{1,11,12}

Pasien dengan kondisi penyakit yang lebih berat cenderung memiliki respons IgG yang lebih kuat daripada pasien dengan penyakit ringan, sebaliknya, kasus ringan memiliki respons puncak IgM yang lebih cepat. IgG akan terdeteksi dari hari ketujuh dan memuncak pada hari kedua puluh lima dan terus dalam kadar yang tinggi di dalam darah setelah 4 minggu infeksi.^{1,13-15} Zhao et

al¹⁶ melakukan studi serokonversi pada 173 pasien yang terkena COVID-19 menggunakan uji yang dikembangkan untuk mendeteksi antibodi terhadap domain protein S dari SARS-CoV-2. Median waktu serokonversi antibodi total, IgM dan IgG ialah 11, 12 dan 14 hari. Tingkat serokonversi masing-masing untuk antibodi total, IgM dan IgG ialah 93,1%, 82,7%, dan 64,7%, dengan kurva serokonversi kumulatif menunjukkan bahwa tingkat antibodi total dan IgM mencapai 100% pada 30 hari setelah onset. Sensitivitas antibodi melampaui tes RNA dari hari ke-8 setelah onset gejala dan mencapai lebih dari 90% pada hari ke-12 setelah onset. Di antara sampel dari pasien fase lanjut (hari ke 15-39 setelah onset), sensitivitas untuk antibodi total, IgM dan IgG masing-masing ialah 100,0%, 94,3% dan 79,8%. Sebaliknya, RNA hanya terdeteksi pada 45,5% sampel dari hari ke 15-39. Analisis terhadap 285 pasien lebih lanjut mendukung serokonversi IgG dalam 19 hari setelah onset gejala.

Roltgen et al¹⁷ membandingkan respons antibodi longitudinal pada 55 penerima vaksin BNT162b2 dan 100 pasien COVID-19, dan mengidentifikasi perbedaan utama dalam besaran, profil isotipe, spesifisitas domain SARS-CoV-2 S, dan luasnya respons yang menargetkan human coronavirus (HCoVs) lainnya.⁴³ Pengukuran konsentrasi isotipe antibodi anti-SARS-CoV-2 untuk nukleokapsid (N), domain S dan S full, N-terminal S1 domain (NTD) dan RBD dilakukan pada kelompok yang divaksinasi dengan BNT162b2. Empat dari penerima vaksin memiliki riwayat tes RT-qPCR (vaksin SARS-CoV-2+) positif SARS-CoV-2, sedangkan 51 peserta lainnya belum pernah menggunakan vaksin SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa vaksinasi BNT162b2 (vaksin Pfizer) menghasilkan respons IgG yang kuat terhadap protein S, domain RBD dan NTD seperti yang dihasilkan pada pasien COVID-19 dengan derajat berat-kritis dengan perjalanan waktu yang serupa. Efek samping setelah vaksinasi tidak berhubungan dengan besarnya respon serologik.^{1,18,19}

Berdasarkan laporan beberapa penelitian, antibodi IgG cenderung lebih dominan pada proses imunogenisitas yang dicetuskan oleh vaksinasi dibandingkan dengan infeksi natural SARS-CoV-2. Kadar IgG yang meningkat juga berkorelasi dengan COVID-19 yang lebih berat. Pada orang berusia tua, potensi vaksinasi dapat menurun diikuti oleh kemungkinan efek samping akibat proses *immunosenescence*, terutama jika disertai penyakit komorbid.^{19,20}

Hasil penelitian ini secara umum memperlihatkan adanya peningkatan titer antibodi spesifik SARS-CoV-2 (IgG) pada subjek yang telah divaksinasi. Terdapat peningkatan antibodi yang terbentuk saat pemeriksaan pertama dibanding dengan pemeriksaan kedua dari angka median 418,3 AU/mL menjadi median 457,7 AU/mL. Peningkatan median ini masih terjadi pada pemeriksaan ketiga, menjadi 457,7 AU/mL, walau pada pemeriksaan ketiga terdapat penurunan rerata dari 525,5 AU/mL menjadi 457,7 AU/mL (Gambar 2). Dapat diamati pembentukan antibodi spesifik tidak terjadi

segera, namun memerlukan waktu untuk dapat mencapai tingkat tertentu. Pada analisis *chi square* tidak tampak perbedaan bermakna antara pembentukan antibodi pada kedua jenis kelamin.

Sehubungan dengan usia subjek yang divaksinasi, Muller et al²¹ melakukan studi kohort dengan dua kelompok usia, yaitu di bawah usia 60 tahun dan di atas usia 80 tahun, untuk membandingkan respons antibodi mereka terhadap dosis pertama dan kedua vaksinasi BNT162b2 *coronavirus disease 2019*. Meskipun mayoritas peserta di kedua kelompok menghasilkan titer antibodi IgG spesifik terhadap protein *spike* SARS-CoV-2, titer secara bermakna ditemukan lebih rendah pada peserta lanjut usia. Hal ini sejalan dengan temuan pada penelitian ini, dimana median titer antibodi lansia tercatat 44,9 AU/mL, lebih rendah dari subjek non lanjut usia yang memiliki median titer antibodi 79,4 AU/mL pada pemeriksaan pertama. Pada pemeriksaan kedua dan ketiga, hal yang berbeda ditemukan pada penelitian ini, dimana nilai median titer antibodi pada kelompok lanjut usia, tercatat 482,9 AU/mL pada pemeriksaan kedua dan 631,3 AU/mL pada pemeriksaan ketiga, lebih tinggi dibanding dibanding kelompok subjek non-lansia yang tercatat memiliki median 391,9 AU/mL pada pemeriksaan kedua dan 401,6 AU/mL pada pemeriksaan ketiga. Penelitian ini membuktikan efektivitas vaksinasi pada subjek usia lanjut yang saat ini masih kurang datanya.

Pertambahan usia secara teori menyebabkan penurunan sel T naif yang tersedia untuk merespon vaksin. Rasio normal sel CD4:CD8 menjadi jauh lebih tinggi pada usia yang lebih tua, karena penurunan bermakna dalam sel T CD8. Penuaan juga menyebabkan hilangnya keragaman reseptor sel T pada sel CD8 dan CD4, dan secara keseluruhan mengurangi kelangsungan hidup sel T. Perubahan kualitatif termasuk terjadinya peralihan produksi terhadap sel T efektor yang berumur pendek daripada sel prekursor memori, yang mengakibatkan gangguan respons sel pembantu folikel T terhadap vaksinasi. Jumlah sel B cenderung konsisten pada usia tua, namun berkurang-

nya ekspresi protein tertentu di usia tua menyebabkan antibodi fungsional lebih sedikit diproduksi. Walau secara teori hal ini berakibat pada tidak efektifnya vaksinasi pada kelompok usia lanjut, namun penelitian ini membuktikan bahwa kelompok usia lanjut hanya membutuhkan waktu yang lebih panjang untuk mencapai titer antibodi yang sama dengan kelompok non lanjut usia, bahkan pada gilirannya mencapai titer yang lebih tinggi dari kelompok non usia lanjut.^{18,19,20-22}

SIMPULAN

Semua subjek yang menjalani vaksinasi membentuk imunitas spesifik, tidak terdapat perbedaan pembentukan antibodi pada subjek laki-laki dengan subjek perempuan. Efektivitas vaksinasi untuk pembentukan antibodi spesifik (IgG) pada kelompok lanjut usia (lebih dari 60 tahun) cukup baik, walau membutuhkan waktu yang lebih panjang di banding kelompok non lanjut usia. Antibodi yang terbentuk pasca vaksinasi pada kelompok lanjut usia setelah 70 hari dari vaksinasi pertama, lebih tinggi dibanding kelompok non usia lanjut.

Penelitian ini juga memberikan petunjuk tentang rentang waktu terbentuknya antibodi pasca vaksinasi, sehingga disarankan agar orang yang baru beberapa hari divaksinasi tidak langsung melakukan perjalanan dengan transportasi massal atau melakukan aktivitas yang memaparkannya pada risiko terinfeksi SARS-CoV-2.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):803-12.
2. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281.
3. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019;16(1):69.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
5. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60.
6. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 13 July 2021. Indonesia: World Health Organization, 2021 Jul; p. 1-16. Report No.: 48.
7. World Health Organization. COVID-19 Indonesia situation report. World Health Organization; 2021 Jul; p. 1-37. Report No.: 63.
8. Park JW, Lagniton PNP, Liu Y, Xu R-H. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int J Biol Sci.* 2021; 17(6):1446-60.
9. The pandemic pipeline - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203293/>
10. Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D, Mathieu E, Hasell J, Macdonald B, et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). Our World in data [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2021 Jul 20]; Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
11. Halim M. COVID-19 Vaccination efficacy and safety Literature Review. *J Clin Med Res.* 2021;3(3):1-19.
12. Mahanty S, Prigent A, Garraud O. Immunogenicity of infectious pathogens and vaccine antigens. *BMC Immunol.* 2015; 16:31.
13. Oliveira DS, Medeiros NI, Gomes JAS. Immune response in COVID-19: What do we currently know? *Microb Pathog.* 2020;148:104484.
14. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32.
15. Teijaro JR. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr Opin Virol.* 2016;16:31-40.
16. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus

- disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-34. Doi: 10.1093/cid/ciaa344
17. Röltgen K, Boyd SD. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell Host Microbe.* 2021; 29(7):1063-75. Doi:10.1016/j.chom.2021.06.009.
18. Portela Sousa C, Brites C. Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(5):428-33.
19. Choi WS, Cheong HJ. COVID-19 Vaccination for people with comorbidities. *Infect Chemother.* 2021;53(1):155-8.
20. 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.* 2021;397(10269):99-111.
21. Mueller T. Antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) in individuals with and without COVID-19 vaccination: A method comparison of two different commercially available serological assays from the same manufacturer. *Clin Chim Acta.* 2021;518:9-16. Doi: 10.1016/j.cca.2021.03.007.
22. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu C-H. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1269-74.