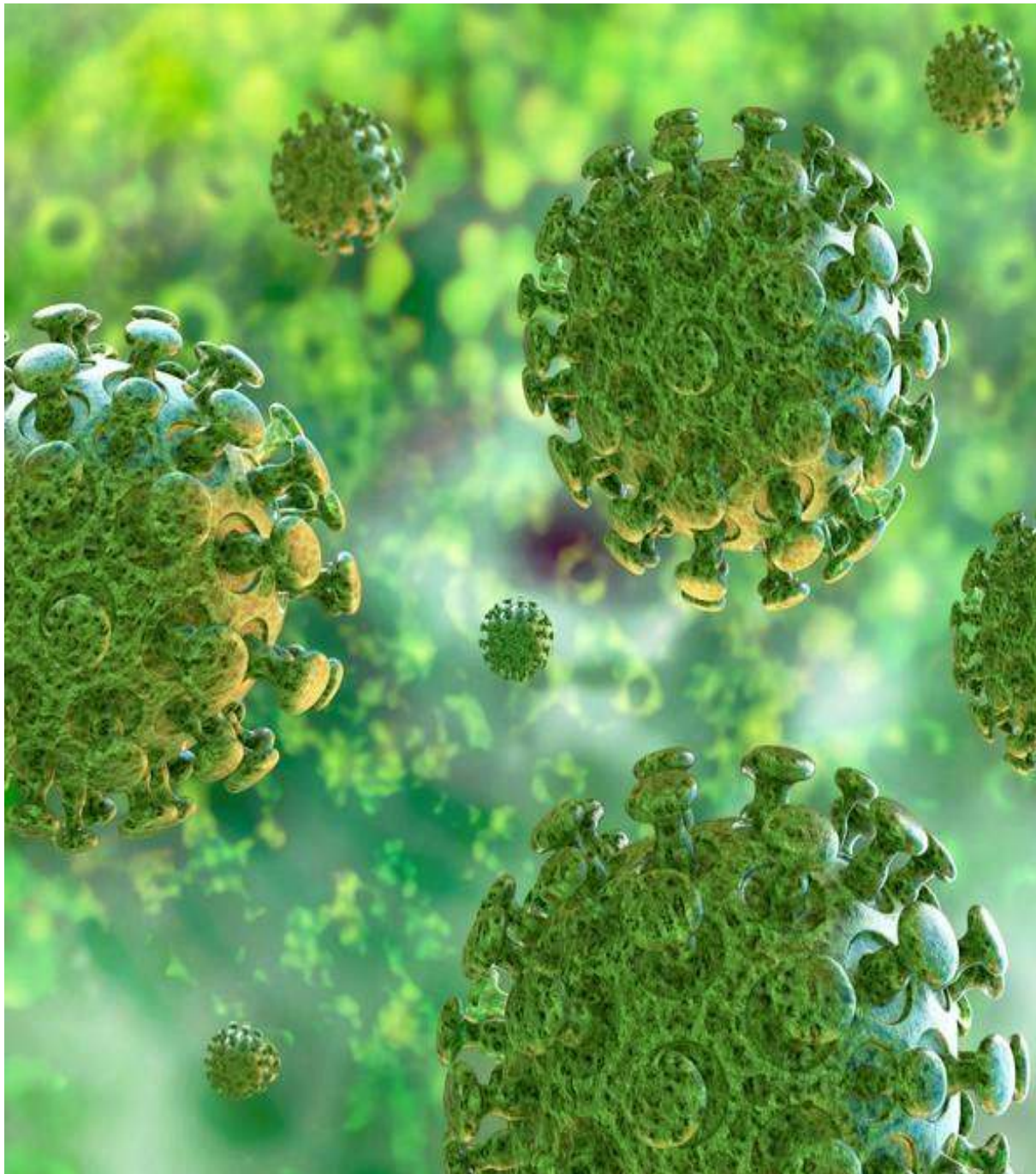


آنتی بادی، مصونیت و گذرنامه ایمنی در بیماری کووید-۱۹

۵



### آزمایش های تشخیصی در شناسایی بیماری کووید-۱۹

همه گیری جهانی بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) بیشتر کشورهای جهان را تحت تاثیر خود قرار داده است. اطلاعات ما از آزمایش های تشخیصی سندرم تنفسی حاد شدید کروناویروس - ۲ (SARS-CoV-2) در حال تحول بوده و مهم است که درک روشنی از ماهیت آزمون ها و تفسیر یافته های آن ها داشته باشیم. در اینجا چگونگی تفسیر دو نوع آزمایش تشخیصی که معمولاً جهت عفونت های SARS-CoV-2 استفاده می شود، را بررسی می کنیم. واکنش زنجیره ای پلیمرز ترانسکریپتاز معکوس (RT-PCR) و سنجش ایمنی IgM و IgG با روش (ELISA) و به این مورد که چگونه ممکن است این نتایج با گذشت زمان تغییر یابد، می پردازیم.

### روش RT-PCR

در حال حاضر رایج ترین و قابل اطمینان ترین آزمایش برای تشخیص کووید-۱۹، آزمایش RT-PCR است که با استفاده از سواب های بینی و سایر نمونه های دستگاه تنفسی فوقانی از جمله سواب گلو و اخیراً بزاق انجام می شود. قطعات مختلفی از اجزا ویروسی توسط سازندگان مختلف در این آزمایش مورد استفاده قرار می گیرند که بیشتر مربوط به یک یا چند آنتی ژن از آنتی ژن های ویروسی مانند پوشش (env)، نوکلئوکپسید (N)، اسپایک (S)، (RdRp) و ژن های ORF1 می باشد. حساسیت آزمایش ها به ژن های خاص با یکدیگر قابل مقایسه است و فقط کاوشگر آغازگر RdRp-SARS مربوط به شرکت (Charité)، دارای حساسیت پایین تری است که احتمالاً به دلیل عدم تطابق در آغازگر معکوس است.

در بیشتر افراد علامت دار مبتلا به عفونت کووید-۱۹، RNA ویروسی در سواب نازوفارنکس با اندازه گیری آستانه چرخه (Ct) از روز اول علائم تشخیص داده شده و در هفته اول شروع علائم به پیک می رسد. Ct تعداد چرخه های تکرار مورد نیاز برای تولید یک سیگنال فلورسنت است، مقادیر کمتر Ct نشان دهنده بارهای بالاتر RNA ویروسی است. مقدار Ct کمتر از ۴۰ از نظر بالینی PCR مثبت قلمداد می شود. این نتیجه مثبت در هفته ۳ به آرامی کاهش یافته و بعد از هفته چهارم غیرقابل شناسایی می گردد. با این حال، مقادیر Ct به دست آمده از بیماران بستری بدحال پایین تر از مقادیر Ct در موارد خفیف تر بیماری است. مثبت بودن PCR در این بیماران ممکن است بیش از ۳ هفته پس از شروع بیماری ادامه یابد، در حالی که مبتلایان به شکل خفیف بیماری در این مدت PCR منفی خواهند بود. هرچند، نتیجه PCR "مثبت" فقط تشخیص RNA ویروسی را نشان می دهد و لزوماً نشان دهنده حضور ویروس زنده نیست. در برخی موارد، RNA ویروسی توسط RT-PCR حتی پس از ۶ هفته از اولین آزمایش مثبت بوده است. چند مورد نیز پس از انجام ۲ آزمایش پی در پی منفی به فاصله ۲۴ ساعت از هم، PCR مثبت گزارش شده است. اما مشخص نیست که آیا این موارد خطای آزمایش (Testing error)، فعال شدن مجدد (Reactivation) یا عفونت مجدد (Reinfection) است.

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

روش PCR رایج ترین و قابل اعتمادترین آزمایش برای تشخیص کووید-۱۹ است. با این وجود، باید به این نکته توجه داشت که آزمایش PCR مثبت بدان معنی است که نمونه حاوی RNA ویروسی است و بیانگر وجود ویروس زنده (فعال) در نمونه نبوده و برای تأیید این موضوع، بایستی کشت ویروسی انجام شود. با افزایش سطح آنتی بادی های خنثی کننده ویروس، بیماران به آرامی بهبود یافته و در بیشتر موارد تا هفته سوم ویروس های فعال در بدن کاهش یافته و در نهایت حذف می گردند.

### چهار دلیل موجب مثبت شدن مجدد آزمایش PCR در نمونه بیماران بهبود یافته کووید-۱۹ می گردد که به طور خلاصه شرح داده می شوند:

#### ۱- خطاهای آزمایش (گزارش نادرست)

نتایج "منفی کاذب" در آزمایش PCR غیر معمول نیست. مهم این است که "گزارش نتیجه منفی" واقعاً منفی باشد. دلایل مختلفی موجب نتایج منفی کاذب می گردد که عبارتند از:

- جمع آوری نامناسب نمونه
- نوع نمونه استفاده شده
- ذخیره سازی نامناسب و حمل نمونه ها
- نقص در مواد شیمیایی و روش های مورد استفاده در PCR

بیشتر اوقات نتایج منفی کاذب ناشی از کیفیت پایین نمونه مورد استفاده و کم بودن تعداد ویروس در نمونه بیمار است (روش استاندارد نمونه گیری از نازوفارنکس). علاوه بر این، جدول زمانی مثبت شدن PCR در انواع نمونه های مورد استفاده نیز متفاوت است. مثبت بودن PCR در نمونه های دستگاه تنفسی تحتانی مانند خلط در مقایسه با نمونه های دستگاه تنفسی فوقانی مانند سواب های نازوفارنژال به آرامی کاهش می یابد (تصویر زیر را ببینید). پس این احتمال وجود دارد که در فاز بهبودی بیماری نتیجه PCR سواب نازوفارنکس منفی بوده و نمونه خلط مثبت باشد. رهنمودهای WHO در مورد مدیریت بالینی بیماری توصیه می کند که در یک بیمار بهبود یافته از کووید-۱۹ قبل از ترخیص از بیمارستان باید دوبار نتیجه آزمایش PCR به فاصله ۲۴ ساعت از یکدیگر منفی باشد.

#### ۲- عفونت مجدد (Reinfection)

مدارک کافی جهت اطمینان از ایجاد عفونت مجدد در این بیماران وجود ندارد با این حال، بیشتر افرادی که به ویروس آلوده شده اند، آنتی بادی و سایر مکانیسم های دفاعی سلولی ایجاد می کنند که در صورت مواجهه مجدد می توانند با ویروس مقابله کنند. همانطور که در تصویر نشان داده شده است، در طی هفته های اول و دوم عفونت، بدن ما

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

آنتی بادی هایی علیه کرونا ویروس تولید می کند که حداقل برای چند ماه در خون باقی مانده و مصونیت کوتاه مدت ایجاد می کند.

بنابراین، استفاده از اصطلاح عفونت مجدد باید با احتیاط مورد استفاده قرار گیرد زیرا ممکن است گمراه کننده باشد.

### ۳- فعال شدن مجدد (Reactivation)

فعال شدن مجدد ویروس می تواند یکی دیگر از دلایل مثبت بودن PCR در بیماران بهبود یافته باشد. در بیشتر موارد، سیستم ایمنی بدن ما قادر است ویروس ها را به طور کامل از بین ببرد. با این وجود، در برخی افراد ویروس ممکن است برای مدت معینی غیر فعال و از دسترس سلول های ایمنی بدن ما پنهان بماند. هنگامی که ویروس ها در این وضعیت پنهان قرار دارند، بیماری ایجاد نمی کند. با این حال ویروس های غیرفعال ممکن است دوباره فعال شده، تکثیر یافته و علائم بیماری را ایجاد نمایند.

این پدیده در ویروس های خاصی رایج است. به عنوان مثال، ویروس آبله مرغان در برخی از بیماران ممکن است برای مدت طولانی از دسترس سیستم ایمنی بدن مخفی باقی بماند و وقتی سیستم ایمنی بدن ضعیف شود و موجب واریسلا زوستر شود (هرپس - زوستر). اگر کرونا ویروس به همین شیوه عمل کند، چون فرد به دلیل بیماری قبلی در مقابل ویروس ایمن شده است، بنابراین علائم بیماری به طور کلی خفیف تر و بیماری خود محدود شونده تر خواهد بود. بنابراین حتی اگر بعد از فعال شدن مجدد احتمال نتایج مثبت در PCR وجود داشته باشد، خطر ابتلا به عفونت شدید در چنین افرادی کم خواهد بود.

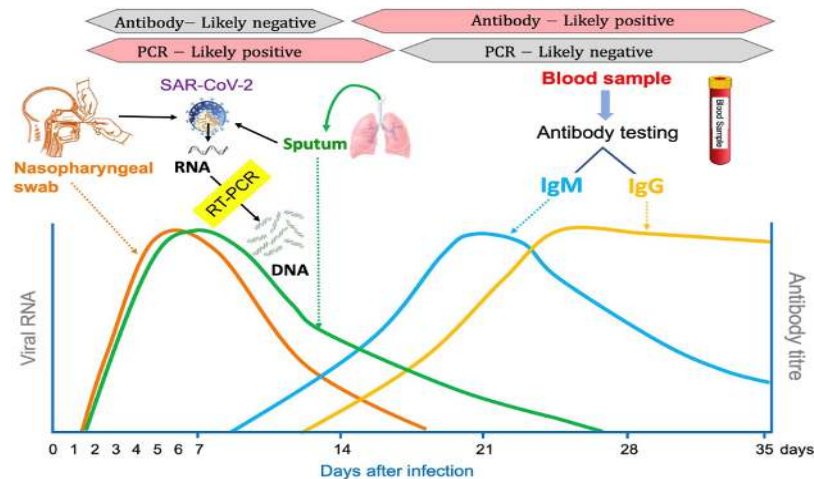
همچنین در حالی که بیماران براساس گزارش PCR سواب نازوفارنژیال ممکن است بهبود یافته تلقی شوند. ممکن است آزمایش نمونه هایی مانند مدفوع و ادرار هنوز مثبت باشد. بسیاری از دانشمندان معتقدند که فعال شدن مجدد می تواند یکی از دلایل قابل قبول در مثبت شدن آزمایش PCR در بیماران بهبود یافته باشد. برای کشف علل فعال شدن مجدد بیماری، مطالعات بیشتری لازم است.

### ۴- وجود قطعات ویروسی مرده (Dead viral fragments)

مهم ترین دلیلی که می تواند منجر به نتایج مثبت PCR در بیماران بهبود یافته شود وجود قطعات ویروسی مرده در نمونه است. در مرحله بهبودی، ویروس توسط سیستم ایمنی بدن ما کشته می شود، اما ذرات ویروسی مرده ممکن است به مدت چند هفته در سلول باقی بمانند و هنگامی که بیمار در فاز بهبودی است سلول های مرده ریوی که حاوی RNA ویروسی هستند از طریق سرفه و عطسه خارج شده و نمونه های نازوفارنژیال یا حلقی را به طور کاذب مثبت کنند. علاوه بر این، در گزارشی از مرکز کنترل و پیشگیری بیماری های کره جنوبی (KCDC) در این زمینه آمده است که آن ها قادر به جدا کردن ویروس زنده از نمونه افرادی که بهبودی پیدا کرده اند نبوده، اما همچنان نتایج

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

PCR در این بیماران مثبت بوده است که نشان می‌دهد احتمال آزمایش مثبت کاذب PCR در بیماران بهبود یافته بیشتر است.



جدول زمانی مثبت شدن PCR در سایر نمونه‌ها با سواب نازوفارنژیال متفاوت است. همان‌طور که قبلاً گفته شد مدت زمان مثبت باقی ماندن PCR در خلط بیشتر است و ممکن است بعد از منفی بودن سواب‌های نازوفارنکس همچنان مثبت باشد. در یک مطالعه، موارد PCR مثبت مدفوع در ۵۵ نفر از ۹۶ بیمار (۵۷٪) آلوده مشاهده شده و مدفوع بعد از سواب نازوفارنکس با میانگین ۴ تا ۱۱ روز مثبت باقی مانده است، اما مثبت بودن با شدت بیماری بالینی ارتباطی ندارد. در یک مطالعه از ۲۰۵ بیمار مبتلا به عفونت کووید-۱۹ تأیید شده، مثبت بودن RT-PCR در نمونه‌های لاواژ برونکئوآلوئولار (۹۳٪)، خلط (۷۲٪)، سواب بینی (۶۳٪) و سواب حلق (۳۲٪) بود. نتایج منفی کاذب عمدتاً به دلیل زمان نامناسب جمع‌آوری نمونه در هنگام شروع بیماری و نقص در روش نمونه‌گیری (به ویژه سواب‌های نازوفارنکس) رخ داده است. ویژگی اکثر آزمایش‌های RT-PCR ۱۰۰٪ است زیرا طراحی پروب آغازگر مختص به توالی ژنوم SARS-CoV-2 است. نتایج مثبت کاذب گهگاه ممکن است به دلیل خطاهای فنی و آلودگی معرف‌ها ایجاد شود.

### شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد SARS-CoV-2

عفونت SARS-CoV-2، را می‌توان با اندازه‌گیری پاسخ ایمنی میزبان به عفونت SARS-CoV-2، به‌طور غیرمستقیم بررسی نمود. تشخیص سرولوژیک به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری خفیف تا متوسط ممکن است دیر

## انجمن علمی دکتراهای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

هنگام رخ داده و عموماً دو هفته بعد از شروع بیماری است. اکنون آزمایش های سرولوژی به عنوان ابزاری مهم در بررسی میزان شیوع کووید-۱۹ در جامعه و شناسایی افراد مصون از آلودگی تبدیل شده است.

حساس ترین نشانگر سرولوژیک آنتی بادی های تام (Total antibodies) است، سطح آن ها از هفته دوم شروع علائم افزایش می یابد. اگرچه IgG و IgM به روش الیزاحتی در روز چهارم پس از شروع علائم مثبت هستند، اما بالاترین سطح آن ها در هفته دوم و سوم بیماری دیده می شود.

سروکانورژن IgG و IgM در کلیه بیماران بین هفته سوم و چهارم از ابتدای بیماری بالینی رخ داده است، IgM در هفته ۵ شروع به کاهش کرده و تقریباً در هفته ۷ از بین می رود، در حالی که IgG بیش از ۷ هفته مثبت باقی می ماند. در مطالعه ۱۴۰ بیمار، حساسیت ترکیبی PCR و IgM ELISA به آنتی ژن نوکلئوکسید (NC) به کار رفته ۹۸/۶٪ در مقابل ۵۱/۹٪ با یک آزمون PCR به تنهایی بود. در طول ۵/۵ روز اول، میزان موارد مثبت PCR کمی بالاتر از IgM بوده در حالی که بعد از ۵/۵ روز موارد مثبت IgM ELISA بیشتری باشد. کیت های آنتی بادی IgM و IgG مبتنی بر ELISA بیش از ۹۵٪ ویژگی را برای تشخیص کووید-۱۹ دارند. آزمایش نمونه های دوتایی سرم با PCR اولیه و ۲ هفته بعد می تواند دقت تشخیصی را افزایش دهد. به طور معمول، آنتی بادی ها بر علیه فراوان ترین پروتئین ویروس که نوکلئوکسید ویروسی است، تولید می شوند. بنابراین، آزمایش هایی که آنتی بادی های ضد NC را شناسایی می کنند، حساس تر هستند. با این حال، آنتی بادی های ضد RBD-S اختصاصیت بیشتری داشته و انتظار می رود خنثی کننده نیز باشند. بنابراین، استفاده از یک یا هر دو آنتی ژن برای تشخیص IgG و IgM منجر به حساسیت بالایی می شود. با این وجود، ممکن است آنتی بادی ها واکنش متقابل با SARS-CoV و احتمالاً سایر کروناویروس ها داشته باشند.

با استفاده از شواهد موجود، یک جدول زمانی بالینی مفید از نشانگرهای تشخیصی برای تشخیص کووید-۱۹ ابداع شده است. بیشتر داده های موجود مربوط به جمعیت بالغینی است که دچار نقص ایمنی نیستند. دوره زمانی مثبت بودن PCR و سروکانورژن ممکن است در کودکان و گروه های دیگر، از جمله جمعیت زیادی از افراد بدون علامت که بدون نظارت فعال تشخیص داده نمی شوند متفاوت باشد. سؤالات بسیاری باقی مانده است، به خصوص این که ایمنی بالقوه در افراد بدون علامت و علامت دار، که به SARS-CoV-2 آلوده هستند، تا چه مدتی دوام خواهد داشت؟

### محدودیت های آزمایش های سرولوژیک در شناسایی عفونت کووید-۱۹

- ۱- نتایج حاصل از آزمایش های سرولوژیک معیاری جهت تایید تشخیص یارد بیماری کووید-۱۹ نیست.
- ۲- نتایج منفی سرولوژیک عفونت ناشی از SARS-CoV-2 را رد نکرده و در تفسیر آزمایش بایستی مواردی چون علائم بالینی بیمار، تماس قبلی با افراد آلوده، سفر به مناطق با شیوع بالای عفونت، فاصله زمانی بین شروع علائم و اخذ نمونه خون، عدم پاسخ ایمنی ناشی از داروهای سرکوبگر ایمنی و یا نقص سیستم ایمنی مورد توجه قرار گیرد.

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

- ۳- در صورتی که آنتی بادی در نمونه بیمار زیر حد شناسایی کیت قرار گیرد و یا موتاسیون و تغییر ساختار ژنتیکی در ویروس ایجاد گردد، ممکن است نتایج منفی کاذب ایجاد شود.
- ۴- نتایج آزمایش های سرولوژیک نشان دهنده برخورد قبلی فرد با ویروس بوده و دلیلی بر ایمنی فرد یا عدم ابتلای مجدد وی نمی باشد.
- ۵- آنتی بادی IgM در چند روز اول شروع عفونت در سرم بیماران قابل شناسایی نیست.
- ۶- نتایج مثبت کاذب آنتی بادی های IgM و IgG ممکن است به دلیل واکنش متقاطع آنتی بادی های از قبل موجود یا سایر دلایل احتمالی رخ دهد. در حال حاضر، مشخص نیست که چه مدت ممکن است آنتی بادی های IgM یا IgG به دنبال عفونت پایدار باقی بمانند.
- ۷- نمونه هایی که نتایج مثبت دارند باید با استفاده از روش (های) آزمایشگاهی جایگزین و یافته های بالینی قبل از گذاشتن تشخیص قطعی، تأیید شوند.

### آنتی بادی ضد SARS-CoV-2 و مصونیت

تا کنون، اکثر محققین پزشکی که کرونا ویروس های پاتوژن ناشی از کووید-۱۹ و SARS، MERS و سرماخوردگی را مورد مطالعه قرار داده اند بر اساس مطالعات اولیه اعتقاد دارند که افرادی که از بیماری بهبود می یابند، نسبت به SARS-CoV-2 مصونیت پیدا خواهند کرد. اما براساس گزارش های مربوط به ویروس جدید هنوز نمی دانند که این ایمنی چند ماه، چند سال یا یک عمر ادامه خواهد یافت.

مارتین هیبرد، متخصص بیماری های عفونی در حال ظهور در دانشکده بهداشت و پزشکی گرمسیری لندن اظهار داشت: "این استدلال وجود دارد که پاسخ محافظتی به SARS-CoV-2 بین ۶ ماه تا ۶۰ سال باقی خواهد ماند." براساس تجزیه و تحلیل زیست شناسان در مرکز تحقیقات سرطان فرد هچینسون، SARS-CoV-2 دارای میزان جهش کمتر از ۲۵ جهش در سال است، در حالیکه میزان جهش آنفولانزا تقریباً ۵۰ جهش در سال است.

ویروس SARS-CoV-2 به قدری جدید است که هیچ گونه شواهدی از پاسخ ایمنی طولانی مدت در بیماران انسانی در دسترس نیست و اطلاعات ما فقط در مورد نمونه های حیوانی است. در ماه مارس، محققان در چین دو میمون را آلوده کرده و به آن ها اجازه داده بودند تا بهبود یابند و پس از ۳۰ روز تلاش کردند تا آن ها را دوباره با همان ویروس آلوده کنند. براساس گزارش منتشر شده، حیوانات دوباره بیمار نشدند.

اکنون محققان در سراسر جهان برای تعیین میزان آنتی بادی های مورد نیاز برای تولید ایمنی در برابر SARS-CoV-2 در حال تحقیق و پژوهش هستند و می خواهند به این سوالات پاسخ دهند که:

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

- آیا شدت عفونت بر قدرت سیستم ایمنی انسان تأثیر می گذارد؟
- چه مدت سیستم ایمنی بدن می تواند دفاع خود را در برابر کووید-۱۹ حفظ کند؟

در مرحله اول، تیم های تحقیقاتی مستقل در ایالات متحده و اروپا که نمونه خون بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را آزمایش کردند، نشان دادند که سیستم ایمنی بدن از ۲ تا ۱۵ روز پس از ظهور علائم، آنتی بادی های محافظت کننده در برابر ویروس کرونا تولید می کند. مطالعات انجام شده با نمونه های سرم می تواند درک ما از شیوع کووید-۱۹ را دگرگون کند، اما آنچه آنتی بادی ها به تنهایی درباره ایمنی می گویند هنوز مشخص نیست.

ماه ها است که از همه گیری ویروس کرونا می گذرد و هنوز مسئولان بهداشت عمومی نمی دانند که چه تعداد از افراد واقعاً درگیر SARS-CoV-2 هستند. در بسیاری از کشورها ظرفیت آزمایش از گسترش ویروس عقب مانده است. تعداد زیادی از افراد علائم کووید-۱۹ را دارند اما مورد آزمایش قرار نگرفته اند و اکثریت قریب به اتفاق افرادی که به ویروس آلوده بوده ولی علائم بالینی نداشته و مورد آزمایش قرار نگرفته و بنابراین در آمارهای رسمی منعکس نشده اند. دولت ها، شرکت ها و گروه های تحقیقاتی در حال حاضر مشغول توسعه آزمایش های آنتی بادی جهت بررسی شیوع SARS-CoV-2 هستند. در حالی که آزمایش های PCR برای تشخیص موارد ژنتیکی ویروس مورد استفاده قرار می گیرد، آزمایش های سرولوژیک می توانند آنتی بادی های ضد ویروس که اندکی پس از عفونت اولیه تشکیل می شود را شناسایی نمایند. آنتی بادی ها معمولاً مدت طولانی پس از از بین رفتن ویروس در خون باقی می مانند.

در دنیا مطالعاتی برای شناسایی آنتی بادی ها به منظور جمع آوری داده ها برای مدل های اپیدمیولوژیک آغاز شده است. اولین بررسی که از آزمایش آنتی بادی در بین مردم استفاده شد ساکنین شهری در آلمان بودند و گزارش شد که ۱۴ درصد از افراد آن شهر به دلیل وجود آنتی بادی احتمالاً به SARS-CoV-2 آلوده شده اند. سیاست گزاران دلیل دیگری برای استفاده از آزمایش های آنتی بادی دارند: آنتی بادی ها می توانند نشان دهند که آیا کسی نسبت به SARS-CoV-2 مصون است یا خیر.

فشار برای بازگشایی دوباره اقتصاد در کشورها در حال افزایش است. در هفته های اخیر، تعداد زیادی از سیاستمداران ایده "گذرنامه ایمنی" یا "گواهی ایمنی" برای شناسایی افرادی که به ویروس مبتلا شده اند را پیشنهاد داده اند. بر این اساس افرادی که مصونیت دارند می توانند دوباره به سر کار خود برگردند. مقامات رسمی در آلمان، انگلیس، ایتالیا و ایالات متحده در حال حاضر در مورد چنین پیشنهادی در حال گفتگو هستند.



## انجمن علمی دکتراهای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

موفقیت چنین برنامه ای بستگی به جواب این سوالات دارد:

- آیا هر کسی که با SARS-CoV-2 آلوده شده باشد، واقعاً آنتی بادی تولید می کند؟
- آیا آنتی بادی ها فرد رانسبت به عفونت های ثانویه محافظت می کنند؟
- و اگر چنین باشد، چه مدت آنتی بادی ها در جریان خون وجود خواهند داشت؟

دانشمندان تا کنون پاسخ قانع کننده ای به این سؤالات نداده اند. اگرچه بررسی آنتی بادی جوامع در سرتاسر جهان می تواند اطلاعاتی را در مورد درک شیوع این پاتوژن بسیار مهم به دست دهد، اما برخی ایده "گذرنامه ایمنی" را زودرس می دانند.

### پاسخ آنتی بادی به SARS-CoV-2

شواهد محکمی وجود دارد که نشان می دهد بیماران کووید-۱۹ در حال تولید آنتی بادی ضد ویروس هستند. کارا لینچ، شیمی دان بالینی در دانشگاه کالیفرنیا، سانفرانسیسکو و همکارانش در بیمارستان عمومی زوکربرگ سان فرانسیسکو حدود ۵۰۰ نمونه سرم از تقریباً ۱۰۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ را مورد آزمایش قرار دادند. در آزمایشگاه این تیم از سنجشی استفاده می کند که آنتی بادی هایی پروتئین اسپایک ویروس را هدف قرار می دهند. لینچ می گوید: "آنچه ما می بینیم این است که بیماران دو تا پانزده روز بعد از شروع علائم، آنتی بادی تولید می کنند." در بیشتر بیماران، پاسخ آنتی بادی به طور گسترده یادآور واکنش معمولی در برابر بسیاری از عوامل بیماری زای دیگر است: اول، تولید IgM و بعداً آنتی بادی های IgG که ماندگارتر هستند.

با این حال، داده ها به سمت موارد شدید سوق داده شده اند، باید توجه داشت که اکثر افرادی که مورد آزمایش قرار گرفته اند در بیمارستان بستری بوده و دارای علائم شدیدی هستند و هنوز مشخص نیست که آیا موارد خفیف تر یا بدون علامت پادتن تولید می کنند یا خیر؟

اخیراً محققان دانشگاه فودان در شانگهای پلاسما ی ۱۷۵ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که پس از علائم خفیف بهبود یافته اند را بررسی کردند. آن ها گزارش دادند که اکثر بیماران آنتی بادی هایی را ساخته اند که پروتئین اسپایک را حدود ۱۰ تا ۱۵ روز پس از شروع علائم هدف قرار داده اند. محققان نتوانستند آنتی بادی را در ۱۰ بیمار تشخیص دهند. در این خصوص دو احتمال وجود دارد: اول آن که آزمایش PCR برای SARS-CoV-2 مثبت کاذب باشد. دوم، ممکن است که برخی از بیماران به راحتی آنتی بادی تولید نکرده یا اگر تولید کرده باشند آنتی بادی تولید شده زیر حد شناسایی کیت است.

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

این در حالی است که سال‌ها پیش، تقریباً همه افراد آلوده به SARS پاسخ آنتی بادی را ایجاد کردند. برخی از مطالعات در مورد MERS نشان داد که عفونت‌های خفیف یا بدون علامت PCR مثبت می‌توانند موجب ایجاد پاسخ‌های ایمنی متنوعی شوند که روش‌های شناسایی آنتی بادی نمی‌تواند آن‌ها را تشخیص دهد. در بسیاری از عفونت‌های ویروسی، "میزان پاسخ آنتی بادی با شدت ابتلا به این عفونت ارتباط مستقیم دارد." به عبارت دیگر، عفونت‌های شدید، در سیستم ایمنی بدن به یاد ماندنی‌تر است. جالب توجه است که در چین نیز در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ رابطه مستقیم بین میزان آنتی بادی و سن بیماران وجود داشت، که این به نوبه خود، با شدت علائم کووید-۱۹ ارتباط دارد. اگر این مورد وجود داشته باشد که عفونت‌های خفیف تر SARS-CoV-2 احتمالاً پاسخ آنتی بادی قابل ردیابی را ایجاد نکرده یا با تاخیر ایجاد می‌کنند، این امر می‌تواند از مفید بودن تست‌های آنتی بادی در تشخیص موارد بدون علامت یا خفیف بکاهد. البته در این مورد بایستی ویژگی‌های ساختاری کیت مورد استفاده از جمله حساسیت و ویژگی و نوع آنتی ژن به کار رفته در شناسایی آنتی بادی مورد توجه قرار گیرد.

### آیا آنتی بادی‌ها محافظ‌کننده هستند؟

محققان چینی آنتی بادی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را استخراج کرده و آزمایش‌هایی را انجام داده‌اند تا ببینند آیا آنتی بادی از ورود SARS-CoV-2 به سلول‌های میزبان انسانی جلوگیری می‌کند یا خیر. آن‌ها ۱۷۵ نفر را آزمایش کرده و مشاهده نمودند که تقریباً همه آن‌ها پاسخ آنتی بادی و واکنش‌های خنثی‌کننده‌گی بسیار خوبی داشتند. این مطالعه با یک مطالعه جدید در ماکاها و برخی از مطالعات دیگر که آنتی بادی را از بازماندگان کووید-۱۹ استخراج کرده‌اند، سازگار است. این محققین همچنان دریافته‌اند که آنتی بادی‌ها خنثی‌کننده هستند، یعنی قادر به اتصال به ویروس بوده و از ورود آن‌ها به سلول میزبان جلوگیری می‌کنند.

این آزمایش‌ها مهم بوده و نتایج آن‌ها دلگرم‌کننده است، اما یک سوال وجود دارد که آیا فعالیت خنثی‌کننده‌گی در آزمایشگاه بامصونیت در داخل بدن برای SARS-CoV-2 در ارتباط است. حتی اگر آنتی بادی‌ها خنثی نمی‌شوند (و مانع از ورود ویروس به سلول‌های میزبان نمی‌گردند) باز هم می‌توانند با جذب سایر مؤلفه‌های سیستم ایمنی بدن نقش مهمی در ایمنی بدن داشته باشند؟ وانگ می‌گوید: "در داخل بدن، سلول‌های بیشتری وجود دارند که می‌توانند ویروس‌ها و سلول‌های آلوده به ویروس را پاک کنند." چه بسا سایر اجزای سیستم ایمنی بدن مانند سلول‌های T کمکی یا سلول‌های T کشنده نیز نقش مهمی در محافظت در برابر SARS-CoV-2 ایفا می‌کنند.

وی همچنین گفت ما نمی‌دانیم که تولید آنتی بادی در طول عفونت اولیه نقش حفاظتی داشته باشد. همچنین ما اطلاعات کافی در مورد این که آنتی بادی‌های تولید شده در هنگام عفونت اولیه در عفونت ثانویه نیز نقش حفاظتی داشته باشند نیز نداریم. حتی اگر این آنتی بادی‌ها محافظ‌کننده باشند، ممکن است در همه افراد این امر صورت نگیرد. زیرا پاسخ آنتی بادی می‌تواند از فردی به فرد دیگر بسیار متفاوت باشد.

### چه مدت سطح آنتی بادی دوام خواهد داشت؟

در حالت ایده آل، پاسخ آنتی بادی انسان به SARS-CoV-2 می تواند مشابه بیماری سرخک باشد. یعنی یکبار در معرض ویروس قرار گرفتن و تولید آنتی بادی های IgG قوی و خنثی کننده در خون برای ایجاد محافظت مادام العمر کافی است.

اما به نظر می رسد که پاسخ های ایمنی به کرونا ویروس ها متفاوت است. مطالعات بر روی بازماندگان اپیدمی SARS در سال ۲۰۰۳ حاکی از آن است که غلظت آنتی بادی های خنثی کننده تا سه سال دوام داشته است. اگرچه گزارش های منتشر نشده ای نیز وجود دارد که نشان می دهد آنتی بادی های خنثی کننده در بازماندگان SARS ۱۷ سال پس از این بیماری همه گیر ی هنوز هم وجود دارند.

در حال حاضر، تمام آزمایش های آنتی بادی فقط برای کمک به جمع آوری داده ها کار می کنند و اگر تعداد داده ها به اندازه کافی زیاد باشد می توانیم ارزیابی ریسک انجام دهیم.

در بیماری MERS، مشاهده شد که سطح آنتی بادی های خنثی کننده بعد از سه سال از بین می رود. در مورد کرونا ویروس های کمتر کشنده، مثل سرما خوردگی، سطح آنتی بادی های خنثی کننده نیز در همان محدوده دو تا سه ساله قرار می گیرد. یک مطالعه در سال ۱۹۹۰ در مورد تعدادی داوطلب نشان داد که افرادی که دو بار در معرض کرونا ویروس E 229 قرار گرفته اند، در مقایسه با افرادی که اولین بار در معرض آن قرار گرفته اند، علائم بسیار خفیف تری داشتند که نشان می دهد عفونت مجدد رخ می دهد اما با علائم خفیف تری ممکن است همراه باشد.

وینت مناچری از شعبه پزشکی دانشگاه تگزاس یادآور می شود که سطح آنتی بادی برای کرونا ویروس ها با گذشت زمان محو می شود زیرا سلول های سازنده آنتی بادی "برای ده ها سال مانند سایر پاتوژن ها حفظ نمی شوند." با این حال، وی تاکید می کند این که چه مدت این سلول ها یا آنتی بادی هایی در خون پایدار هستند و این که فرد تا چه اندازه از عفونت ثانویه مصون باشد به طور قطع مشخص نیست.

این امر شاید بدین دلیل است که برخورد اولیه با یک پاتوژن نه تنها باعث می شود سلول های به نام پلاسما بلاست در خون به سلول های پلاسمائی که آنتی بادی های اختصاصی تولید می کنند تبدیل شوند بلکه باعث تحریک سلول های B حافظه می شود. این سلول های حافظه B می توانند چندین دهه باقی بمانند و در غدد لنفاوی، طحال، مغز استخوان و ریه ها پنهان شوند، در حالی که برخی از آن ها در خون گردش می کنند. پس از عفونت مجدد توسط همان پاتوژن، آن ها دوباره فعال می شوند و دو تا چهار روز طول می کشد تا به سلول هایی که آنتی بادی های خنثی کننده ترشح می کنند تبدیل شوند. او حدس می زند که ممکن است فرد پس از پشت سر گذاشتن بیماری اولیه و تولید آنتی بادی های خنثی کننده (که به نظر او ممکن است بعد از یک یا دو سال باشد) اگر مجدداً به SARS-CoV-2 مبتلا شود عفونت دوم به لطف حافظه ایمنی خفیف تر خواهد بود.

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

در یک مطالعه در سال ۲۰۱۱، محققان موفق به جداسازی سلول های حافظه B از بیماران بهبود یافته SARS شش سال پس از همه گیری در هنگ کنگ شدند. جالب اینجاست که این تیم دریافتند که سلول های حافظه B نسبت به پروتئین های ویروس زنده واکنش نشان نمی دهند، اما سلول های T حافظه در ۶۰ درصد از بیماران بهبود یافته از خود واکنش نشان می دهند.

کروتی می گوید: "بخش های مختلف سیستم ایمنی در حفاظت از بیماری های مختلف از اهمیت ویژه ای برخوردار هستند." در بسیاری از بیماری های عفونی، آنتی بادی ها و همچنین سلول های T می توانند در این بیماری نقش داشته باشند. وی می گوید: "اگر شخصی پاسخ آنتی بادی خوبی ندارد، ممکن است پاسخ ایمنی سلولی [سلول کمک کننده] و [سلول کشنده] خوبی داشته باشد و بالعکس."

بسیاری از محققان، از جمله مدیر انستیتوی ملی آلرژی و بیماری های عفونی آمریکا، آنتونی فوچی، می گویند: براساس اطلاعاتی که از سایر بیماری های عفونی شناخته شده داریم، این احتمال وجود دارد که افراد مبتلا حداقل نوعی مصنوعیت کوتاه مدتی نسبت به SARS-COV-2 به دست آورند.

به نظر می رسد ژنوم RNA SARS-CoV-2 نسبتاً پایدار باشد، به این معنی که سیستم ایمنی بدن در مقایسه با ویروس های آنفلوآنزا که اغلب در حال جهش هستند و محققان نیاز به طراحی جدید هر ساله واکنس برای آن ها دارند، می تواند شانس بهتری برای ایجاد ایمنی طولانی مدت داشته باشد.

اما سؤال این است که آیا پادتن ها به تنهایی در ارزیابی ایمنی کفایت می کنند و اساس "گذرنامه های ایمنی" را تشکیل می دهند؟ و تعیین می کند چه کسی می تواند قرنطینه را ترک کند و به کار خود برگردد؟

اگرچه می دانیم که قرار گرفتن در معرض پاتوژن های خطرناک منجر به ایمنی می شود، اما از نظر علمی نمی توان ادعا کرد که در فردی اگر آنتی بادی به میزان معینی برسد، در مقابل این ویروس مصون است. زیرا چنین پیش بینی هایی دارای موضوعات مختلف حقوقی و اخلاقی خواهد بود.

این موضوع همچنین می تواند رفتارهای خطرناکی، مانند امتناع از پوشیدن ماسک یا تلاش عمدی برای بیمار شدن و ورود مجدد به زندگی عادی را ترغیب کند. از نظر تئوری، شخص می تواند به ویروس آلوده شده و ویروس قبل از این که سیستم ایمنی بدن آن را متوقف کند منتشر شود حتی اگر در خون بیمار [سطح خنثی کننده سطح آنتی بادی] زیاد باشد. آنچه که مهم است این است که آیا افرادی که قبلاً مثبت بوده و دارای آنتی بادی هستند، دوباره آلوده می شوند یا خیر؟

نتایج پلاسما درمانی (که در آنتی بادی ها را از بیماران بهبود یافته استخراج می کنند و آن ها را برای درمان بیمارانی که اشکال شدید کووید-۱۹ دارند، تجویز می کنند) در کوتاه مدت ممکن است سرخ هایی در مورد مصنوعیت ناشی از آنتی بادی ها ارائه دهد. یک مطالعه کوچک در چین نتایج آزمایشی مثبتی داشته است. وانگ می افزاید: او انتظار دارد که پاسخ های قاطعی که از مطالعات اپیدمیولوژیک در مقیاس بزرگ حاصل می شود به این سوال پاسخ دهند که آیا

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

افرادی که آنتی بادی های خنثی کننده زیادتری در خون خود دارند به احتمال کمتری دوباره با ویروس آلوده می شوند؟ وی گفت: "در این مرحله، تمام آزمایش های آنتی بادی فقط برای کمک به جمع آوری داده ها کار می کنند و سپس در یک نقطه خاص، که تعداد داده ها به اندازه کافی زیاد باشد می توانیم ارزیابی ریسک را انجام دهیم." این ممکن است پاسخی برای سؤالات زیر باشد:

\* آیا وجود آنتی بادی IgG، خطر ابتلا به عفونت را تغییر می دهد؟

\* آیا خطر ابتلا کاهش می یابد؟

\* آیا آنتی بادی ها محافظ کننده هستند یا خیر؟

### استراتژی نظارت سرولوژیک

مرکز کنترل بیماری ها در حال همکاری با شرکای ایالتی، محلی، دانشگاهی و تجاری برای درک بهتر روند بیماری کووید-۱۹ در ایالات متحده است. مرکز کنترل بیماری ها دارای یک استراتژی مهم برای دست یافتن به اطلاع بیشتر در مورد تعداد افراد آلوده به SARS-CoV-2 و نحوه انتشار آن در جمعیت آمریکا است. این استراتژی شامل استفاده از آزمایش های سرولوژیک برای نظارت بهتر بر تعداد عفونت های SARS-CoV-2:

\* در زمان های مختلف

\* در مکان های مختلف

\* و در بین جمعیت های مختلف است

آزمایش های سرولوژی به دنبال آنتی بادی در خون است. اگر آنتی بادی پیدا شود، بدان معنی است که عفونت قبلی وجود داشته است. بررسی شیوع این بیماری مرکز کنترل بیماری ها به منظور کسب اطلاعات بیشتر در مورد کووید-۱۹ در حال انجام بوده که شامل بررسی های جغرافیایی در مقیاس بزرگ، در سطح جامعه و در مقیاس کوچک تر با تمرکز بر روی جمعیت های خاص است.

### اهداف نظارت سرولوژیک در ایالات متحده:

\* ارایه یک تخمین کامل از میزان شیوع کووید-۱۹ (یا بروز عفونت)

\* راهنمایی در مورد اقدامات کنترلی، مانند فاصله گذاری اجتماعی

اولویت اصلی ایالات متحده پیگیری عفونت کووید-۱۹ برای تعیین میزان آلودگی به مرور زمان است. مرکز کنترل بیماری ها از انواع سیستم های نظارتی برای ردیابی موارد کووید-۱۹ مبتنی بر افراد که به دنبال مراقبت های پزشکی هستند استفاده می کند. با این حال، این سیستم ها می توانند افراد مبتلا به بیماری خفیف یا بدون علامت که به دنبال مراقبت پزشکی نبوده و یا تحت آزمایش قرار نگرفته اند را از دست بدهند.

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

با استفاده از بررسی شیوع بیماری، می توان اطلاعات مهمی در مورد کل افراد آلوده، از جمله عفونت هایی که احتمالاً از دست رفته اند، کسب نمود. این بررسی ها همچنین می تواند میزان جمعیتی که هنوز آلوده نشده اند را تخمین زده و به مقامات بهداشت عمومی کمک کند تا برای نیازهای مراقبت های بهداشتی آینده برنامه ریزی کنند. با این بررسی ها همچنین می توان چگونگی پیشرفت عفونت ها را در طول زمان در بین جمعیت مشاهده کرد.

همچنین بررسی های شیوع بیماری می تواند عوامل خطر برای بیماری مانند سن، محل زندگی یا شرایط بهداشتی فرد را بررسی کند. سرانجام، برخی از بررسی های شیوع یابی می تواند تعیین کنند که آنتی بادی در افراد پس از ابتلا تا چه مدت ماندگار است.

وقتی آنتی بادی وجود دارد (نتیجه آزمایش مثبت است)، به این معنی است که فردی به SARS-CoV-2 آلوده شده و سیستم ایمنی بدن آن ها در گذشته به ویروس پاسخ داده است. این آنتی بادی ها را می توان در خون افرادی که قبلاً به آن بیماری آلوده شده اند، خواه علائم بیماری را داشته باشند یا خیر، شناسایی نمود.

**توجه:** ممکن است ۱-۲ هفته بعد از ظاهر شدن اولین علائم برای تولید آنتی بادی ها در بدن طول بکشد. از آنجا که اغلب حدود یک هفته طول می کشد تا علائم پس از آلوده شدن به SARS-CoV-2 ظاهر شوند، آنتی بادی ها حدود ۲-۳ هفته پس از ورود ویروس به بدن ایجاد می شوند. این بدان معنی است که آزمایش های سرولوژی ممکن است عفونت های فعلی SARS-CoV-2 را تشخیص ندهد و نباید از آن برای تشخیص کووید-۱۹ استفاده کرد.

### نتایج منفی آزمایش های سرولوژیک به چه معنی است؟

\* گاهی اوقات یک نتیجه سرولوژی منفی بدان معنی است که فرد آلوده نبوده است.  
 \* با این حال، فرد می تواند آلوده بوده و پاسخ سیستم ایمنی بدن آنقدر کافی نیست که آنتی بادی تولید کند.  
 \* یا این که زمان کافی برای تولید آنتی بادی وجود ندارد (که ۱-۲ هفته بعد از آلوده شدن فرد ممکن است طول بکشد).

سوالات اصلی در مورد این بیماری که مرکز کنترل بیماری ها می خواهد از طریق نظارت سرولوژیک به آن ها پاسخ دهد:

\* چه تعداد از جمعیت ایالات متحده به ویروس عامل (SARS-CoV-2) کووید-۱۹ آلوده شده اند؟  
 \* با گذشت زمان عفونت چگونه تغییر می کند؟  
 \* آیا عوامل خطر عفونت SARS-CoV-2 مانند سن، محل زندگی یا شرایط بهداشتی و درمانی با شیوع بیماری در ارتباط است؟

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

\* چه تعداد از ساکنین ایالات متحده بیماری کووید-۱۹ خفیف یا بدون علامت را تجربه کرده اند؟

\* تا چه مدت می توان آنتی بادی ها را پس از عفونت کووید-۱۹ در خون شناسایی نمود؟

سؤالاتی که مرکز کنترل بیماری ها نمی تواند از طریق نظارت سرولوژیک به آن ها پاسخ دهد:

\* چه تعداد از جمعیت ایالات متحده از کووید-۱۹ مصون هستند و دوباره آلوده نمی شوند؟

\* سطح آنتی بادی مورد نیاز برای محافظت از کووید-۱۹ چقدر است؟

\* چه مدت شخص مبتلا توسط آنتی بادی از کووید-۱۹ محافظت می شود؟

\* آیا یک فرد می تواند دوباره به کووید-۱۹ مبتلا شود؟

\* آیا افراد دارای آنتی بادی می توانند به سر کار برگردند؟

### بررسی های شیوع جغرافیایی در مقیاس بزرگ

بزرگ ترین بررسی و نظارت که توسط CDC در حال انجام است "بررسی های شیوع جغرافیایی در مقیاس بزرگ" نامیده می شود. این بررسی ها در مناطقی در سراسر ایالات متحده انجام می شود و برای اولین بار در مناطقی که توسط کووید-۱۹ تحت تأثیر قرار گرفته اند، مانند ایالت های واشنگتن و نیویورک از جمله شهر نیویورک متمرکز شده اند. بررسی ها و نظارت در مقیاس بزرگ ممکن است آزمایش سرولوژی را بر روی نمونه های خونی انجام دهد که در ابتدا برای مقاصد دیگر مورد استفاده قرار گرفته اند (مثلاً تست معمول کلسترول). هیچ اسمی با نمونه های خونی مورد استفاده در این بررسی ها پیوند ندارد. این به معنای حفظ هویت و حریم خصوصی افرادی است که خون آن ها آزمایش شده است. یکی از محدودیت های این نوع بررسی ها این است که افرادی که آزمایش شده اند لزوماً نماینده جمعیت آن منطقه نیستند.

### بررسی های شیوع بیماری در سطح جامعه

این بررسی مناطق کوچک تر از "بررسی جغرافیایی در مقیاس بزرگ" را در بر می گیرد. آن ها از استان های منتخب نمونه می گیرند و در این منطقه، انتخاب شرکت کنندگان به روشی منظم تکمیل می شود. این امکان را فراهم می آورد تا جمعیتی مورد آزمایش قرار بگیرند که نتایج آن در مورد سایر جمعیت های مشابه اعمال شود. مرکز کنترل بیماری ها در حال همکاری با ادارات بهداشتی ایالتی برای آشنایی بیشتر با شیوه انتشار کووید-۱۹ توسط آزمایش های سرولوژی در خانوارها و در جوامع مختلف است.

### بررسی شیوع در جمعیت های خاص

این بررسی به شیوع بیماری در جمعیت های خاص، مانند کارمندان مراقبت های بهداشتی یا زنان باردار و ... می پردازد. از آنجا که نمونه هایی از یک جمعیت خاص را بررسی می کنند، یافته های آن ها لزوماً نمی تواند برای سایر جمعیت ها اعمال شود. با این حال، چنین بررسی هایی کمک می کند تا به سوالات مهمی در مورد فاکتورهای خطر در جمعیت های خاص پاسخ گو باشیم .

### گذرنامه یا گواهینامه ایمنی

گفته می شود آلمان برای صدور "گواهی ایمنی" در نظر دارد تا به افرادی که از این ویروس بهبود یافته اند اجازه دهد آزادانه فعالیت کنند. از آنجا که دولت ها به دنبال برداشتن اقدامات محدود کننده اعمال شده برای کرونا ویروس هستند، یکی از ژانرهای پیشنهادی این است که به افرادی که از کووید-۱۹ بهبود یافته اند گذرنامه ایمنی و یا گواهی ایمنی دیجیتال داده شود. که به ما می گوید مصون هستید و دیگر ویروس را گسترش نمی دهید، به مردم اجازه می دهد دوباره به سر کار بیایند، وارد مغازه ها شوند و دوباره در کنار هم مشغول به کار شوند. که در ظاهر ایده خوبی به نظر می رسد.

جهان نمی تواند به مدت زمان طولانی با هزینه های اجتماعی و اقتصادی به این بزرگی به روند خود ادامه دهد. مردم می خواهند به زندگی عادی خود بازگردند. اما در حال حاضر انجام این کار به روش عادی امکان پذیر نیست. گواهینامه ایمنی ، براساس آزمایش های گسترده تر، باعث می شود دریچه یک جهان شبه عادی به روی مردم باز شود و این موضوعی است که مورد توجه قانون گذاران است.

دانشمندان در حال بررسی این موضوع هستند که افرادی که از ویروس بهبود می یابند دارای آنتی بادی هایی هستند که ممکن است برای مدت زمانی مصونیت ایجاد کند. ایده این است که شخص آزمایش شود ، نتایج آزمایش را دریافت کند و در صورت داشتن آنتی بادی، کد QR یا رمز عبور دیجیتالی را که می تواند اسکن شود و یا در تلفن هوشمند ثبت می شود، برایش صادر شود. این گذرنامه توسط یک آژانس بهداشتی صادر می شود و در صورت دقیق بودن به تصویب رسیده و تأیید می شود.

اکنون چندین کشور در حال اجرای یا برقراری گذرنامه ایمنی هستند. در گذرگاه های شیلی، افرادی که از کووید-۱۹ بهبود یافته اند و یا از نظر وجود آنتی بادی مثبت هستند، از قرنطینه شدن معاف بوده و اجازه بازگشت به کارشان را دارند. ساکنین شیلی می توانند در صورت عدم وجود علائمی از بیماری و در صورت تمایل به آزمایش، این گذرنامه ها را درخواست کنند.

آلمان و انگلیس در حال انجام گسترده آزمایش آنتی بادی هستند و ایالت های ایالات متحده آمریکا اقدامات مشابهی در دست انجام دارند، که پیش زمینه صدور این نوع گذرنامه ها است.



## انجمن علمی دکتراي علوم آزمایشگاهی تشخيص طبي ايران

چین قبلاً نوعی از گذرنامه سلامتی را اعمال کرد، که حرکت شهروندان را محدود می نمود، براین اساس افرادی که پاس آن ها به رنگ سبز، زرد یا قرمز باشد. مبتنی بر نوع رنگ پاسپورت یا اجازه نامه، موقعیت مکانی، تاریخچه سفر و اطلاعات مربوط به سلامتی آن ها قابل ردیابی بودند. که این کار به دلیل عدم شفافیت مورد انتقاد قرار گرفت. احتمالاً مصونیت ایمنی صرفاً بر مبنای آزمایش استوار خواهد بود.

در مرحله اول، آزمایش انجام می شود، که پایه و اساس هر سیستم ردیابی یا گذرنامه است. ایالات متحده حتی با انجام هزاران تست در آزمایشگاه ها، هنوز هم در حال آزمایش است. گرچه سازمان غذا و داروی آمریکا استانداردهای دقیقی را نسبت به آزمایش ها مبدول می کند، اما نگرانی هایی درباره وجود منفی های کاذب وجود دارد. اخیراً، هیأتی متشکل از بیش از ۴۵ دانشمند، متخصص بهداشت و اقتصاددان تخمین زدند که آمریکا برای باز کردن اقتصاد به روشی ایمن باید روزانه ۲۰ میلیون آزمایش انجام دهد.

آن ها همچنین ابراز داشتند که در شرایطی که شیوع مبتلایان به آنتی بادی در جمعیت بسیار اندک باشد (احتمالاً کمتر از ۱۰ درصد از افراد) حتی اگر یک آزمایش با ویژگی بسیار بالا وجود داشته باشد، هنوز هم ممکن است مثبت کاذب وجود داشته باشد و این بدان معناست که دولت نمی تواند به مردم بگوید چون نتیجه این آزمایش را گرفتید، آنتی بادی دارید. کسانی که از نتایج آزمایش آنتی بادی استفاده می کنند، باید از محدودیت های آن آگاهی داشته و از نتایج آزمایش فقط به عنوان قطعه ای از یک داده جهت تصمیم گیری استفاده کنند. تمام آزمایش ها می توانند حداقل برخی از نتایج نادرست را داشته باشند. حتی آزمایش ها آنتی بادی با عملکرد بالا هنگام استفاده در یک جمعیت که بسیاری به کووید-۱۹ مبتلا نیستند (جمعیتی که شیوع آن کم است) ممکن است به همان اندازه نتایج کاذب را به عنوان نتیجه واقعی شناسایی کند زیرا احتمال یافتن کسی که آلوده شده است بسیار کم است. این بدان معنا نیست که آزمایش کارآیی ندارد، بلکه به دلیل محدودیت های ذاتی این نوع آزمایش ها است. بنابراین، ممکن است لازم باشد در برخی از افراد دو آزمایش سرولوژی در فواصل زمانی مناسب انجام شود تا نتایج قابل اعتماد کسب شود. به همین دلیل است که آزمایش های آنتی بادی فقط باید به عنوان بخشی از یک برنامه به خوبی تدوین شده بوده و نتایج همیشه باید توسط متخصصان مجرب تفسیر شود.

سوال دوم این است که مصونیت چه مدت ممکن است دوام داشته باشد؟

جواب این سوال نیز مشخص نیست. با این وجود، گذرنامه های ایمنی ممکن است در صورت عدم مصونیت فرد بدترین گزینه برای بازگشت به کار باشند.

### چالش های گواهینامه یا گذرنامه ایمنی

- \* چگونگی محافظت از اطلاعات پزشکی افراد هنگام صدور گواهی ایمنی دیجیتال.
- \* دیگر این که با صدور آن ها اساساً دو طبقه از افراد از هم متمایز می شوند، که یک دسته از آن ها آزادی های بیشتری خواهد داشت.
- \* ممکن است بازارهای سیاه برای صدور گواهینامه های جعلی برای افرادی که ناامیدانه نیاز دارند به کار خود برگردند، ایجاد شود.
- \* نگرانی دیگر این است که ممکن است سوابق گذرنامه های افراد که در یک بانک اطلاعاتی متمرکز نگه داشته شده اند برای بدست آوردن اطلاعات شخصی مردم هک شود.
- \* جدول زمانی مشخص برای ذخیره داده های مربوط به این گذرها باید روشن باشد، که مبادا آن ها همچنان به طور نامحدود ادامه یابند.
- \* نگرانی هایی نیز درباره دسترسی به گذرنامه های دیجیتال وجود دارد. در حالی که ۸۱ درصد از آمریکایی ها دارای تلفن هوشمند هستند، این باعث می شود میلیون ها نفر از کسانی که گوشی هوشمند نداشته یا افراد فاقد تلفن ممکن است مجبور به تهیه گذرنامه های کاغذی شوند که این نوع نیز باید ایمن باشد.
- \* گذرنامه ایمنی می تواند موقتی و از فردی به فرد دیگر متفاوت باشد.
- این ها سؤالاتی هستند که با ادامه حرکت جهانی از طریق مسیر این همه گیری، باید در هفته ها و ماه های آینده پاسخ داده شود.
- از آنجایی که بحران بیماری (کووید-۱۹) وارد مرحله بعدی خود می شود، توجه به برنامه های گسترده آزمایش جهت از سرگیری و حفظ فعالیت های زندگی عادی مورد نیاز است.
- برای افراد آلوده یک رویکرد ثابت وجود دارد: موارد خفیف ایزوله می شوند و موارد شدید تحت درمان قرار می گیرند. اما رویکرد مناسب برای افرادی که آزمایش آنتی بادی مثبت دارند، چیست؟
- برخی از کشورهای اروپایی برای صدور گواهینامه ایمنی (گذرنامه) آزمایش های سرولوژی را در نظر می گیرند که به دارندگان آن بامحدودیت زمانی اجازه کار و آزادی های اجتماعی داده می شود.
- برنامه گواهینامه یا گذرنامه ایمنی برای کووید-۱۹ از چند جنبه بی نظیر خواهد بود:
- اول، از آنجا که تاکنون واکسنی برای جلوگیری از عفونت کووید-۱۹ در دسترس نیست، آلودگی حتماً از عفونت قبلی ناشی شده است.
- دوم، احتمالاً این برنامه به صورت گسترده انجام می شود و محدود به شغل یا حرفه خاصی نخواهد بود.
- سوم، "امتیازات" مشروط می تواند طیف بیشتری از آزادی ها و فرصت های اساسی مدنی، مانند آزادی اجتماعی، عبادت، کار، آموزش و مسافرت را شامل شود.

## انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

در حالت ایده آل، رویکرد علمی و مشورت دقیق مقدم بر هرگونه سیاست عمومی یا خصوصی است که به طور انتخابی محدودیت های مبتنی بر آزمایش های مثبت آنتی بادی های SARS-CoV-2 را تشکیل می دهد. با این وجود، یک رویکرد سنجیده و مبتنی بر شواهد برای تصمیم گیری ایده آل به نظر می رسد.

افزایش در دسترس بودن تست های آنتی بادی تقاضای زیادی را ایجاد می کند. افرادی که به بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده اند می خواهند بدانند که اکنون ایمن هستند یا خیر و بسیاری دیگر می خواهند بدانند آیا ایمنی را به دنبال بیماری بدون علامت یا بیماری خفیف کسب کرده اند یا خیر. بنابراین به ناچار، جامعه قبل از بررسی و اجماع فعالان علمی و سیاسی واکنش نشان می دهد.

نتایج آزمایش مثبت آنتی بادی ممکن است باعث تغییر رفتار فرد شده و انطباق با محدودیت ها را کاهش دهد. حتی بدون داشتن مجوز ایمنی، افراد ممکن است برای خود اقدام به صدور گواهی کنند. این وضعیت نگرانی های مهم حقوقی، اخلاقی و سیاسی را در پی خواهد داشت.

### دسترسی ناعادلانه به آزمایش

اعطای مجوز ایمنی برای کار، مدرسه، عبادت و یا سایر تعاملات بسیار ارزشمند انسانی، نیاز به دسترسی عادلانه به آزمایش دارد. در مرحله افزایش سطح درخواست، هنگامی که منابع محدود هستند، آزمایش آنتی بادی قابل اعتماد باید اولویت داشته باشد. در درجه اول برای کارکنان مراقبت های بهداشتی آزمایش و بررسی انجام شده و با گسترش ظرفیت آزمایش، سایر کارکنان در اولویت بعدی قرار گیرند.

هنگامی که تست های قابل اعتماد به طور گسترده تری در دسترس بودند، نباید از قیمت مقرون به صرفه استفاده کرده و به دنبال آزمایش های ارزان قیمت بود. خوشبختانه، قوانین حقوقی بیمه گذاران خصوصی و عمومی را ملزم به پرداخت هزینه تمام تست های SARS-CoV-2 اعم از تست آنتی بادی و باز پرداخت بیمارستان ها برای آزمایش بیماران بدون بیمه می کند.

### تبعیض

در آمریکا علیرغم نگرانی های اخلاقی قابل ملاحظه، به نظر می رسد که موانع قانونی برای تصویب دولت در زمینه صدور گواهینامه ایمنی وجود نداشته باشد، مشروط بر این که با تفکرات علمی و عملی اجرا شوند. صدور گواهینامه سلامت ابزاری برای کنترل بیماری است و مطابق با راهنمایی های ویژه برای مقابله با خطرات اساسی عفونت استفاده می شود. حتی وقتی تمایز قائل شده قانونی است، باز هم می تواند ناعادلانه باشد. صدور گواهینامه ایمنی جهت افرادی که شرایط آن را دارند ممکن است سایرین را ناراحت کند. منتقدین هشدار می دهند که مزایای مصونیت بیش از حد می تواند موجب یک آپارتاید اجتماعی شود. این ها نگرانی های اساسی هستند.

## انجمن علمی دکتراهای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

برخلاف اکثر نابرابری های اجتماعی، بعید نیست که مصونیت ایمنی یک زیرساخت دائمی ایجاد کند. دانشمندان در حال حرکت به سوی ساختن یک واکسن یا درمان مؤثر یا ایمنی جمعی هستند. با این وجود، مزایایی که از مصونیت ایمنی به دست می آید، احتمالاً ویژگی غیرمعمول نابرابری های جزئی را که توسط این بیماری ایجاد شده است را برطرف می کند. به عنوان مثال، افراد سیاه پوست در بسیاری از شهرها بیشتر از افراد سفید پوست آلوده شده اند. انتشار کووید-۱۹ احتمالاً یک گرادیان اقتصادی-اجتماعی را دنبال کرده و بیماری بیشتر افراد کم درآمد را تحت تأثیر قرار می دهد که به دلیل تراکم جمعیتی و مشاغلی است که موجب می شود در معرض خطر بیماری قرار گیرند و باید به این نتیجه رسید که آنتی بادی ها در همین جمعیت شیوع بیشتری دارند.

صدور گواهینامه ایمنی نه تنها یک امتیاز بلکه فرصتی برای مسئولیت پذیری بیشتر در تلاش های مداوم برای مقابله با کووید-۱۹ فراهم می کند. حتی بدون گواهینامه ایمنی، برخی از بیمارانی که مبتلا به کووید-۱۹ بوده و بهبود یافته اند مشتاقانه برای اهدا پلاسما و کمک به مطالعات تحقیقاتی و نقش درمانی آن داوطلب می شوند. صدور گواهینامه ایمنی احتمالاً باعث افزایش قابل توجه این نوع اقدامات انسان دوستانه اجتماعی خواهد شد.

گواهینامه ایمنی که اجازه بازگشت به حالت عادی را می دهد ممکن است به دو دلیل کوتاه مدت باشد. اول، ایمنی SARS-CoV-2 ممکن است طولانی مدت نباشد. دوم، احتمالاً طی دو سال یک واکسن در دسترس قرار خواهد گرفت که در این مرحله افرادی که قبلاً آلوده نشده اند باید در اولویت قرار گیرند.

### تقلب و عفونت عمدی

اجرای اندیشمندانه صدور مجوز ایمنی باید از تقلب و انگیزه های عفونت عمدی در امان باشد. یک مجموعه استاندارد از ابزارهای امنیتی تهیه شده برای اسناد مهم می تواند جعل گواهینامه ها را محدود کند. طراحی هوشمند (به عنوان مثال، امضاهای دیجیتالی مرتبط با سوابق عمومی) و تأیید پزشک می تواند به کاهش تقلب کمک کند، به ویژه اگر با آزمایش تأیید تصادفی و مجازات های سخت برای تقلب در صدور گواهینامه ایمنی همراه باشد. انگیزه های خودآزاری عمدی یک مشکل اساسی است. با این حال، بیماری زایی یک ویروس کشنده و غیرقابل پیش بینی مانند کووید-۱۹ با آبله مرغان در کودکان بسیار متفاوت است و اگر افرادی خود یا خانواده خود را در معرض عفونت قرار دهند ممکن است عواقب وحشتناکی در پی داشته باشد.

### گواهینامه استاندارد

اگر نظارت بر ایمنی و استفاده از نتایج آزمون بهبود نیابد، برنامه های صدور گواهینامه در برابر اعتراض جدی و اخلاقی آسیب پذیری خواهند بود. برای عادلانه و مؤثر بودن برنامه ها، حساسیت قابل قبول و اختصاصی بودن آزمایش ها، سیستم هایی جهت جمع آوری نتایج آزمون برای کمک به تحقیقات و نظارت، به استانداردهای خاصی نیاز داریم که

## انجمن علمی دکتراهای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

به طور مناسب تنظیم شده باشند، یک برنامه صدور گواهینامه در واقع می تواند باعث کاهش سوء استفاده از آزمایش ها گردد.

اگر این مسائل برطرف شده و سیاست ها به صورت عادلانه اجرا گردد، نگرانی های اخلاقی و حقوقی مطرح شده ممکن است بی دلیل باشد. برنامه های صدور گواهینامه ایمنی ممکن است مزیت بیشتری برای ترغیب افرادی که به دنبال آزمایش هستند را در پی داشته باشد، در این صورت، امتیازات گواهی ایمنی، گرچه انتخابی است، اما می تواند آزادی های گسترده تر و پیشرفت اقتصادی را برای همگان در پی داشته باشد.

### تهیه و تنظیم:

دکتر شهروز همتی  
دکترای علوم آزمایشگاهی  
اردیبهشت ۱۳۹۹

**References:**

- 1- Lan, Dan X Guangming Ye u, *et: a Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19: JAMA. 2020;323(15):1502-1503.*
- 2- Dr Rojeet Shrestha and Dr Puja Neopane. *Positive PCR results in patients recovered from COVID-19 may not be reinfection. Published On: May 13, 2020 10:24 AM NPT.*
- 3- Yu-Lin Lee , Chia-Hung Liao , Po-Yu Liu , Chien-Yu Cheng , Ming-Yi Chung , Chun-Eng Liu , Sui-Yuan Chang , Po-Ren Hsue. *Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. Journal of Infection. 20-30230-9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.019>*
- 4- Maria Infantino, Arianna Damiani, Francesca Li Gobbi, Valentina Grossi, Barbara Lari, Donatella Macchia. *Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. IMAJ • VOL 22 • April 2020 :203-210*
- 5- Quan-Xin Long , Bai-Zhong Liu, Hai-Jun Deng, Gui-Cheng Wu *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. [www.nature.com/naturemedicine](http://www.nature.com/naturemedicine)*
- 6- Robert D. Kirkcaldy; Brian A. King, ; John T. *COVID-19 and Postinfection Immunity Limited Evidence, Many Remaining Questions. JAMA. Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.7869.*
- 7- *Immunity passports" in the context of COVID-19. Scientific Brief. 24 April 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>*
- 8- *Why We Need Antigen and Antibody Tests for COVID-19. Mar 24, 2020 Coronaviruses, COVID-19, <https://thenativeantigencompany.com/why-we-need-antigen-and-antibody-tests-for-covid-19/>*

9- Mark A. Hall, ; David M. Studdert. *Privileges and Immunity Certification During the COVID-19 Pandemic. JAMA. Published online May 6.*

10 -Nandini Sethuraman, Sundaaraj Stanleyraj Jeremiah, - *Immunity Passes Explained: Should We Worry About Privacy? 2020. doi:10.1001/jama.2020.7712.*

11- Nandini Sethuraman; Sundararaj Stanleyraj Jeremiah; Akihide Ryo. *Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA Published online May 6.2020.*

12-*Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. Published online May 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259.*

13-*serology surveillance strategy. <https://www.cdc.gov/>*

14-*WHO says coronavirus 'immunity passports' are a bad idea. Christian cotroneo. April 27, 2020.*

15- Tang, Y. W., Schmitz, J. E., Persing, D. H. & Stratton, C. W. *The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: current issues and challenges. J. Clin. Microbiol. <https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20> (2020).*

16-*Chen X, Zhou B, Li M, et al. Serology of severe acute respiratory syndrome: implications for surveillance and outcome. J Infect Dis 2004; 189: 1158–63.*

17-*Nisreen MAO, Müller MA, Wentao Li, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medRxiv preprint on March 20, 2020.*