

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

• دکتر شهروز همتی

دکترای علوم آزمایشگاهی، رییس انجمن دکترای علوم

آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

drhemmatilab@yahoo.com



چکیده

همه گیری جهانی بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) بیشتر کشورهای جهان را تحت تأثیر خود قرار داده است. اطلاعات ما از آزمایش‌های تشخیصی سندرم تنفسی حاد شدید کروناویروس - ۲ (SARS-CoV-2) در حال تحول بوده و مهم است که درک روشنی از ماهیت آزمون‌ها و تفسیر یافته‌های آن‌ها داشته باشیم. در اینجا چگونگی تفسیر دو نوع آزمایش تشخیصی که معمولاً جهت عفونت‌های SARS-CoV-2 استفاده می‌شود، را بررسی می‌کنیم.

میزان مثبت شدن آنتی‌بادی به طور معمول بعد از علائم اولیه و به طور کلی ۱۰ روز است و ۸۰ درصد بیماران آنتی‌بادی را ده روز بعد از شروع علائم بالینی در سرم خود خواهند داشت.

سرولوژی با حساسیت و ویژگی مناسب که بتواند تعداد زیادی از بیماران با علائم خفیف و ناقلین بدون علامت را برای قرنطینه سریع و درمان به موقع شناسایی کند، ضروری است.

براساس اطلاعاتی که از سایر بیماری‌های عفونی شناخته شده داریم، این احتمال وجود دارد که افراد مبتلا حداقل نوعی مصونیت کوتاه مدت نسبت به کووید-۱۹ به دست آورند.

از آنجا که دولت‌ها 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 یافته‌اند گذرنامه ایمنی و یا گواهی ایمنی دیجیتال داده شود. که به ما می‌گوید مصون هستید و دیگر ویروس را گسترش نمی‌دهید.

کلمات کلیدی: آنتی بادی، RT-PCR، ایمونوگلوبولین M، ایمونوگلوبولین G، ایمنی، شیوع، گذرنامه ایمنی، گواهینامه ایمنی

آزمایش‌های تشخیصی در شناسایی بیماری کووید-۱۹

همه گیری جهانی بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) بیشتر کشورهای جهان را تحت تأثیر خود قرار داده است. اطلاعات ما از آزمایش‌های تشخیصی سندرم تنفسی حاد شدید کروناویروس - ۲ (SARS-CoV-2) در حال تحول بوده و مهم است که درک روشنی از ماهیت آزمون‌ها و تفسیر یافته‌های آن‌ها داشته باشیم. در اینجا چگونگی تفسیر دو نوع آزمایش تشخیصی که معمولاً جهت عفونت‌های SARS-CoV-2 استفاده می‌شود، را بررسی می‌کنیم. واکنش زنجیره‌ای 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، می‌پردازیم.



□ روش RT-PCR

در حال حاضر رایج‌ترین و قابل اطمینان‌ترین آزمایش برای تشخیص کووید-۱۹، آزمایش RT-PCR است که با استفاده از سواب‌های بینی و سایر نمونه‌های دستگاه تنفسی فوقانی از جمله سواب گلو و اخیراً بزاق انجام می‌شود. قطعات مختلفی از اجزا ویروسی توسط سازندگان مختلف در این آزمایش مورد استفاده قرار می‌گیرند که بیشتر مربوط به یک یا چند آنتی‌ژن از آنتی‌ژن‌های ویروسی مانند پوشش (env)، نوکلئوکپسید (N)، اسپایک (S) (RdRp) و ژن‌های ORF1 می‌باشد. حساسیت آزمایش‌ها به ژن‌های خاص با یکدیگر قابل مقایسه است و فقط کاوشگر آغازگر RdRp-SARS مربوط به شرکت (Charité)، دارای حساسیت پایین‌تری 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 اندازه‌گیری آستانه چرخه (Ct) از روز اول علائم تشخیص داده شده و در هفته اول شروع علائم به پیک می‌رسد. Ct تعداد چرخه‌های 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 می‌شود. این نتیجه مثبت در هفته ۳ به آرامی کاهش یافته و بعد از هفته چهارم غیرقابل شناسایی می‌گردد. با این حال، مقادیر Ct به دست آمده از بیماران بستری بدحال پایین‌تر از مقادیر Ct در موارد خفیف‌تر 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 می‌دهد 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 پی‌پی 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.

روش PCR رایج‌ترین 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 آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس، بیماران به آرامی بهبود یافته و در بیشتر موارد تا هفته سوم ویروس‌های فعال در بدن کاهش یافته و در نهایت حذف می‌گردند.

چهار دلیل موجب مثبت شدن مجدد آزمایش PCR در نمونه بیماران بهبود یافته کووید-۱۹ می‌گردد که به طور خلاصه شرح داده می‌شوند:

□ 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 می‌گردد که عبارتند از:

- جمع‌آوری نامناسب نمونه
- نوع نمونه استفاده شده
- ذخیره‌سازی نامناسب و حمل نمونه‌ها
- نقص در مواد شیمیایی و روش‌های 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 نمونه‌گیری از نازوفارنکس). علاوه بر این، جدول زمانی مثبت شدن PCR در انواع نمونه‌های مورد استفاده نیز متفاوت است. مثبت بودن PCR در نمونه‌های دستگاه تنفسی تحتانی مانند خلط در مقایسه با نمونه‌های دستگاه تنفسی فوقانی مانند سواب‌های نازوفارنژال به آرامی کاهش می‌یابد (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 می‌کند که در یک بیمار بهبود یافته از کووید-۱۹ قبل از ترخیص از بیمارستان باید دو بار 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 شده‌اند، آنتی‌بادی و سایر مکانیسم‌های دفاعی سلولی ایجاد می‌کنند که در صورت مواجهه مجدد می‌توانند با ویروس مقابله کنند. همانطور که در تصویر نشان داده شده است، در طی هفته‌های اول و دوم عفونت، بدن ما آنتی‌بادی‌هایی علیه کرونا ویروس تولید می‌کند که حداقل برای چند ماه در خون باقی مانده و مصونیت کوتاه مدت ایجاد می‌کند.

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

□ ۳- فعال شدن مجدد (Reactivation)

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

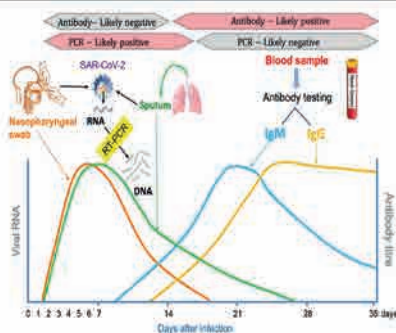
این پدیده در ویروس‌های خاصی رایج است. به عنوان مثال، ویروس آبله مرغان در برخی از بیماران ممکن است برای مدت طولانی از دسترس سیستم ایمنی بدن مخفی باقی بماند و وقتی سیستم ایمنی بدن ضعیف شود و موجب واریسلا زوستر شود (هرپس-زوستر). اگر کرونا ویروس به همین شیوه عمل کند، چون فرد به دلیل بیماری قبلی در مقابل ویروس ایمن شده است، بنابراین علائم بیماری به طور کلی خفیف‌تر 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 سوآب نازوفارنژیال ممکن است بهبود یافته تلقی شوند. ممکن است آزمایش نمونه‌هایی مانند مدفوع و ادرار هنوز مثبت باشد. بسیاری از دانشمندان معتقدند که فعال شدن مجدد می‌تواند 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)

مهم‌ترین دلیلی که می‌تواند 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 می‌شود، اما ذرات ویروسی مرده ممکن است به مدت چند هفته در سلول باقی بمانند و هنگامی که بیمار در فاز بهبودی است سلول‌های مرده ریوی که حاوی RNA ویروسی هستند از طریق سرفه و عطسه خارج شده و نمونه‌های نازوفارنژیال یا حلقی را به طور کاذب مثبت کنند. علاوه بر این، در گزارشی از مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های کره جنوبی (KCDC) در این زمینه آمده است که آن‌ها قادر به جدا کردن ویروس زنده از نمونه افرادی که بهبودی پیدا کرده‌اند نبوده، اما همچنان نتایج 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. همان طور 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 برونکوالوئولار (۹۳٪) خلط (۷۲٪)، سواب بینی (۶۳٪) و سواب حلق (۳۲٪) بود. نتایج منفی کاذب عمدتاً به دلیل زمان نامناسب جمع آوری 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، به طور غیرمستقیم بررسی نمود. تشخیص سرولوژیک به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری خفیف تا متوسط ممکن است دیر هنگام رخ داده و عموماً دو هفته بعد از شروع بیماری است. اکنون آزمایش‌های سرولوژی به عنوان ابزاری مهم در بررسی میزان شیوع کووید-۱۹ در جامعه و شناسایی افراد مصون از آلودگی تبدیل شده است.

حساس‌ترین نشانگر سرولوژیک آنتی‌بادی‌های تام (Total antibodies) است، سطح آن‌ها از هفته دوم شروع علائم افزایش می‌یابد. اگرچه IgM و IgG به روش الایزا حتی در روز چهارم پس از شروع علائم مثبت هستند، اما بالاترین سطح آن‌ها در هفته دوم و سوم بیماری دیده می‌شود.

سرورکانورژن IgM و IgG 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 می‌رود، در حالی که IgG بیش از ۷ هفته مثبت باقی می‌ماند. در مطالعه ۱۴۰ بیمار، حساسیت ترکیبی PCR و IgM ELISA به آنتی ژن نوکلئوکپسید (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 بیشتر می‌باشد. کیت‌های آنتی‌بادی IgM و IgG مبتنی بر ELISA بیش از ۹۵٪ ویژگی را برای تشخیص کووید-۱۹ دارند. آزمایش نمونه‌های دوتایی سرم با PCR اولیه و ۲ هفته بعد می‌تواند دقت تشخیصی را افزایش دهد. به طور معمول، آنتی‌بادی‌ها بر علیه فراوان‌ترین پروتئین ویروس که نوکلئوکپسید ویروسی است، تولید می‌شوند. بنابراین، آزمایش‌هایی که آنتی‌بادی‌های ضد NC را شناسایی می‌کنند، حساس‌تر هستند. با این حال، آنتی‌بادی‌های ضد RBD-S اختصاصیت بیشتری داشته و انتظار می‌رود خنثی‌کننده نیز باشند. بنابراین، استفاده از یک یا هر دو آنتی ژن برای تشخیص IgM و IgG منجر به حساسیت بالایی می‌شود. با این وجود، ممکن است آنتی‌بادی‌ها واکنش متقابل با SARS-CoV و احتمالاً سایر کروناویروس‌ها داشته باشند.

با استفاده از شواهد موجود، یک جدول زمانی بالینی مفید از نشانگرهای تشخیصی برای تشخیص کووید-۱۹ ابداع شده است. بیشتر داده‌های موجود مربوط به جمعیت بالغینی است که دچار نقص ایمنی نیستند. دوره زمانی مثبت بودن PCR و سرورکانورژن ممکن است در کودکان و گروه‌های دیگر، از جمله جمعیت زیادی از افراد بدون علامت که بدون نظارت فعال تشخیص داده نمی‌شوند 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؟

■ محدودیت‌های آزمایش‌های سرولوژیک در

شناسایی عفونت کووید-۱۹

۱- نتایج حاصل از آزمایش‌های سرولوژیک معیاری جهت

تأیید تشخیص یا رد 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.

۳- در صورتی که آنتی‌بادی 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 آزمایش‌های سرولوژیک نشان دهنده برخورد قبلی فرد با ویروس بوده و دلیلی بر ایمنی فرد یا عدم ابتلای مجدد وی نمی‌باشد.

۵- آنتی‌بادی IgM در چند روز اول شروع عفونت در سرم بیماران قابل شناسایی نیست.

۶- نتایج مثبت کاذب آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ممکن است به دلیل واکنش متقاطع آنتی‌بادی‌های از قبل موجود یا سایر دلایل احتمالی رخ دهد. در حال حاضر، مشخص نیست که چه مدت ممکن است آنتی‌بادی‌های IgM یا IgG به دنبال عفونت پایدار باقی بمانند.

۷- نمونه‌هایی که نتایج مثبت دارند باید با استفاده از روش (های) آزمایشگاهی جایگزین و یافته‌های بالینی قبل از گذاشتن تشخیص قطعی، تأیید شوند.

□ آنتی‌بادی ضد SARS-CoV-2 و مصونیت

تا کنون، اکثر محققین پزشکی که کرونا ویروس‌های پاتوژن ناشی از کووید-۱۹ و SARS، MERS و سرماخوردگی را مورد مطالعه قرار داده‌اند بر اساس مطالعات اولیه اعتقاد دارند که افرادی که از بیماری بهبود می‌یابند، نسبت به SARS-CoV-2 مصونیت پیدا خواهند کرد. اما براساس گزارش‌های مربوط به ویروس جدید هنوز نمی‌دانند که این ایمنی چند ماه، چند سال یا یک عمر ادامه خواهد یافت. مارتین هیبرد، متخصص بیماری‌های 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 زیست‌شناسان در مرکز تحقیقات سرطان فرد هچینسون، SARS-CoV-2 دارای میزان جهش کمتر از ۲۵ جهش در سال است، در حالی که میزان جهش آنفلانزا تقریباً ۵۰ جهش در سال است.

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

اکنون محققان در سراسر جهان برای تعیین میزان آنتی‌بادی‌های مورد نیاز برای تولید ایمنی در برابر SARS-CoV-2 در حال تحقیق و پژوهش هستند و می‌خواهند به این سؤالات پاسخ دهند که:

- آیا شدت عفونت بر قدرت سیستم ایمنی انسان تأثیر می‌گذارد؟

- چه مدت سیستم ایمنی بدن می‌تواند دفاع خود را در برابر کووید-۱۹ حفظ کند؟

در مرحله اول، تیم‌های 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، آنتی‌بادی‌های محافظت‌کننده در برابر ویروس کرونا تولید می‌کند. مطالعات انجام شده با نمونه‌های سرم می‌تواند درک ما از شیوع کووید-۱۹ را دگرگون کند، اما آنچه آنتی‌بادی‌ها به تنهایی درباره ایمنی می‌گویند هنوز مشخص نیست.

ماه‌ها است که از همه‌گیری ویروس کرونا می‌گذرد و هنوز مسئولان بهداشت عمومی نمی‌دانند 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



دانشمندان تا کنون پاسخ قانع کننده‌ای به این سؤالات نداده‌اند. اگرچه بررسی آنتی‌بادی جوامع در سرتاسر جهان می‌تواند اطلاعاتی را در مورد درک شیوع این پاتوژن بسیار مهم به دست دهد، اما برخی ایده «گذرنامه ایمنی» را زودرس می‌دانند.

□ پاسخ آنتی‌بادی به SARS-CoV-2

شواهد محکمی وجود دارد که نشان می‌دهد بیماران کووید-۱۹ در حال تولید آنتی‌بادی 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 می‌کند که آنتی‌بادی‌هایی پروتئین اسپایک ویروس را هدف قرار می‌دهند. لینچ می‌گوید: «آنچه ما می‌بینیم این است که بیماران دو تا پانزده روز بعد از شروع علائم، آنتی‌بادی تولید می‌کنند.» در بیشتر بیماران، پاسخ آنتی‌بادی به طور گسترده یادآور واکنش معمولی در برابر بسیاری از عوامل بیماری‌زای دیگر است: اول، تولید IgM و بعداً آنتی‌بادی‌های IgG که ماندگارتر هستند.

با این حال، داده‌ها به سمت موارد شدید سوق داده شده‌اند، باید توجه داشت که اکثر افرادی که مورد آزمایش قرار گرفته‌اند در بیمارستان بستری بوده و دارای علائم شدیدی هستند و هنوز مشخص نیست که آیا موارد خفیف‌تر یا بدون علامت پادتن تولید می‌کنند یا خیر؟ اخیراً محققان دانشگاه فودان در شانگهای پلاسمای ۱۷۵ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که پس از علائم خفیف بهبود یافته‌اند را بررسی کردند. آن‌ها گزارش دادند که اکثر بیماران آنتی‌بادی‌هایی را ساخته‌اند که پروتئین اسپایک را حدود ۱۰ تا ۱۵ روز پس از شروع علائم هدف قرار داده‌اند. محققان نتوانستند آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی تولید نکرده یا اگر تولید کرده باشند آنتی‌بادی تولید شده

مورد آزمایش قرار نگرفته‌اند 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 نشده‌اند. دولت‌ها، شرکت‌ها و گروه‌های تحقیقاتی در حال حاضر مشغول توسعه آزمایش‌های آنتی‌بادی جهت بررسی شیوع SARS-CoV-2 هستند. در حالی که آزمایش‌های PCR برای تشخیص موارد ژنتیکی ویروس مورد استفاده قرار می‌گیرد، آزمایش‌های سرولوژیک می‌توانند آنتی‌بادی‌های ضد ویروس که اندکی پس از عفونت اولیه تشکیل می‌شود را شناسایی نمایند. آنتی‌بادی‌ها معمولاً مدت طولانی پس از بین رفتن ویروس در خون باقی می‌مانند.

در دنیا مطالعاتی برای شناسایی آنتی‌بادی‌ها به منظور جمع‌آوری داده‌ها برای مدل‌های اپیدمیولوژیک آغاز شده است. اولین بررسی که از آزمایش آنتی‌بادی در بین مردم استفاده شد ساکنین شهری در آلمان بودند و گزارش شد که ۱۴ درصد از افراد آن شهر به دلیل وجود آنتی‌بادی احتمالاً به SARS-CoV-2 آلوده شده‌اند.

سیاست‌گذاران دلیل دیگری برای استفاده از آزمایش‌های آنتی‌بادی دارند: آنتی‌بادی‌ها می‌توانند 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 هفته‌های اخیر، تعداد زیادی از سیاستمداران ایده «گذرنامه ایمنی» یا «گواهی ایمنی» برای شناسایی افرادی که به ویروس مبتلا شده‌اند را پیشنهاد داده‌اند. بر این اساس افرادی که مصونیت دارند می‌توانند 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.

موفقیت چنین برنامه‌ای بستگی به جواب این سؤالات دارد:

- آیا هرکسی که با SARS-CoV-2 آلوده شده باشد، واقعاً آنتی‌بادی تولید می‌کند؟
- آیا آنتی‌بادی‌ها فرد را نسبت به عفونت‌های ثانویه محافظت می‌کنند؟
- و اگر چنین باشد، چه مدت آنتی‌بادی‌ها در جریان خون وجود خواهند داشت؟

زیر حد شناسایی کیت است.

این در حالی است که سال‌ها پیش، تقریباً همه افراد آلوده به SARS پاسخ آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی نمی‌تواند آن‌ها را تشخیص دهد.

در بسیاری از عفونت‌های ویروسی، «میزان پاسخ آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی 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 خفیف‌تر SARS-CoV-2 احتمالاً پاسخ آنتی‌بادی قابل ردیابی را ایجاد نکرده یا با تأخیر ایجاد می‌کنند، این امر می‌تواند از مفید بودن تست‌های آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی مورد توجه قرار گیرد.

□ آیا آنتی‌بادی‌ها محافظ‌کننده هستند؟

محققان چینی آنتی‌بادی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را استخراج کرده و آزمایش‌هایی را انجام داده‌اند تا ببینند آیا آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی و واکنش‌های خنثی‌کنندگی بسیار خوبی داشتند. این مطالعه با یک مطالعه جدید در ماکاها و برخی از مطالعات دیگر که آنتی‌بادی را از بازماندگان کووید-۱۹ استخراج کرده‌اند، سازگار است. این محققین همچنان دریافتند که آنتی‌بادی‌ها 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 دلگرم

کننده است، اما یک سؤال وجود دارد که آیا فعالیت خنثی‌کنندگی در آزمایشگاه با مصونیت در داخل بدن برای SARS-CoV-2 در ارتباط است. حتی اگر آنتی‌بادی‌ها 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 آنتی‌بادی در طول عفونت اولیه نقش حفاظتی داشته باشد. همچنین ما اطلاعات کافی در مورد این که آنتی‌بادی‌های تولید شده در هنگام عفونت اولیه در عفونت ثانویه نیز نقش حفاظتی داشته باشند نیز نداریم. حتی اگر این آنتی‌بادی‌ها محافظ‌کننده باشند، ممکن است در همه افراد این امر صورت نگیرد. زیرا پاسخ آنتی‌بادی می‌تواند از فردی به فرد دیگر بسیار متفاوت باشد.

□ چه مدت سطح آنتی‌بادی دوام خواهد داشت؟

در حالت ایده آل، پاسخ آنتی‌بادی انسان به SARS-CoV-2 می‌تواند مشابه بیماری سرخک باشد. یعنی یکبار در معرض ویروس قرار گرفتن و تولید آنتی‌بادی‌های IgG قوی و خنثی‌کننده در خون برای ایجاد محافظت مادام‌العمر کافی است.

اما به نظر می‌رسد که پاسخ‌های ایمنی به کرونا ویروس‌ها متفاوت است. مطالعات بر روی بازماندگان اپیدمی SARS در سال ۲۰۰۳ حاکی از آن است که غلظت آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تا سه سال دوام داشته است. اگرچه گزارش‌های منتشر نشده‌ای نیز وجود دارد که نشان می‌دهد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در بازماندگان SARS ۱۷ سال پس از این بیماری همه‌گیری هنوز هم وجود دارند.

در حال حاضر، تمام آزمایش‌های آنتی‌بادی فقط برای کمک به جمع‌آوری داده‌ها کار می‌کنند و اگر تعداد داده‌ها



به اندازه کافی زیاد باشد می‌توانیم ارزیابی ریسک انجام دهیم. در بیماری MERS، مشاهده شد که سطح آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده بعد از سه سال از بین می‌رود. در مورد کرونا ویروسی‌های کمتر کشنده، مثل سرما خوردگی، سطح آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده نیز در همان محدوده دو تا سه ساله قرار می‌گیرد. یک مطالعه در سال ۱۹۹۰ در مورد تعدادی داوطلب نشان داد که افرادی که دو بار در معرض کرونا ویروس E ۲۲۹ قرار گرفته‌اند، در مقایسه با افرادی که اولین بار در معرض آن قرار گرفته‌اند، علائم بسیار خفیف‌تری داشتند که نشان می‌دهد عفونت مجدد رخ می‌دهد اما با علائم خفیف‌تری ممکن است همراه باشد. وینت مناچری از شعبه پزشکی دانشگاه تگزاس یادآور می‌شود که سطح آنتی‌بادی برای کرونا ویروس‌ها با گذشت زمان محو می‌شود زیرا سلول‌های سازنده آنتی‌بادی «برای ده‌ها سال مانند سایر پاتوژن‌ها حفظ نمی‌شوند.» با این حال، وی تاکید می‌کند این که چه مدت این سلول‌ها یا آنتی‌بادی‌هایی 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 می‌شود سلول‌های به نام پلاسما بلاست در خون به سلول‌های پلاسمایی که آنتی‌بادی‌های اختصاصی تولید می‌کنند تبدیل شوند بلکه باعث تحریک سلول‌های B حافظه می‌شود. این سلول‌های حافظه B می‌توانند چندین دهه باقی بمانند و در غدد لنفاوی، طحال، مغز استخوان و ریه‌ها پنهان شوند، در حالی که برخی از آن‌ها در خون گردش می‌کنند. پس از عفونت مجدد توسط همان پاتوژن، آن‌ها دوباره فعال می‌شوند و دو تا چهار روز طول می‌کشد تا به سلول‌هایی که آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ترشح می‌کنند، تبدیل شوند. او حدس می‌زند که ممکن است فرد پس از پشت سر گذاشتن بیماری اولیه و تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (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 خفیف‌تر خواهد بود. در یک مطالعه در سال ۲۰۱۱، محققان موفق به

جداسازی سلول‌های حافظه B از بیماران بهبود یافته SARS شش سال پس از همه‌گیری در هنگ کنگ شدند. جالب اینجاست که این تیم دریافتند که سلول‌های حافظه B نسبت به پروتئین‌های ویروس زنده واکنش نشان نمی‌دهند، اما سلول‌های T حافظه در ۶۰ درصد از بیماران بهبود یافته از خود واکنش نشان می‌دهند.

کروتی می‌گوید: «بخش‌های مختلف سیستم ایمنی در حفاظت از بیماری‌های مختلف از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند.» در بسیاری از بیماری‌های عفونی، آنتی‌بادی‌ها و همچنین سلول‌های T می‌توانند در این بیماری نقش داشته باشند. وی می‌گوید: «اگر شخصی پاسخ آنتی‌بادی خوبی ندارد، ممکن است پاسخ ایمنی سلولی [سلول کمک‌کننده] و [سلول‌کننده] خوبی داشته باشد و بالعکس.»

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

به نظر می‌رسد ژنوم RNA SARS-CoV-2 نسبتاً پایدار باشد، به این معنی که سیستم ایمنی بدن در مقایسه با ویروس‌های آنفلوآنزا که اغلب در حال جهش هستند و محققان نیاز به طراحی جدید هر ساله واکسن برای آن‌ها دارند، می‌تواند شانس بهتری برای ایجاد ایمنی طولانی مدت داشته باشد.

اما سؤال این است که آیا پادتن‌ها به تنهایی در ارزیابی ایمنی کفایت می‌کنند و اساس «گذرنامه‌های ایمنی» را تشکیل می‌دهند؟ و تعیین می‌کند چه کسی می‌تواند قرنطینه را ترک کند و به کار خود برگردد؟

اگر چه می‌دانیم که قرار گرفتن در معرض پاتوژن‌های خطرناک منجر به ایمنی می‌شود، اما از نظر علمی نمی‌توان ادعا کرد که در فردی اگر آنتی‌بادی به میزان معینی برسد، در مقابل این ویروس مصون است. زیرا چنین پیش‌بینی‌هایی دارای موضوعات مختلف حقوقی و اخلاقی خواهد بود.

این موضوع همچنین می‌تواند 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 می‌تواند 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 آنتی‌بادی] زیاد باشد. آنچه که مهم است این است که آیا افرادی که قبلاً مثبت بوده و دارای آنتی‌بادی هستند، دوباره آلوده می‌شوند یا خیر؟

نتایج پلاسما درمانی (که در آنتی‌بادی‌ها را از بیماران بهبود یافته استخراج می‌کنند و آن‌ها را برای درمان بیمارانی که اشکال شدید کووید-۱۹ دارند، تجویز می‌کنند) در کوتاه مدت ممکن است سرخ‌هایی در مورد مصونیت ناشی از آنتی‌بادی‌ها ارائه دهد. یک مطالعه کوچک در چین نتایج آزمایشی مثبتی داشته است. وانگ می‌افزاید: او انتظار دارد که پاسخ‌های قاطعی که از مطالعات اپیدمیولوژیک در مقیاس بزرگ حاصل می‌شود به این سؤال پاسخ دهند که آیا افرادی که آنتی‌بادی‌های خنثی کننده زیادتری در خون خود دارند به احتمال کمتری دوباره با ویروس آلوده می‌شوند؟ وی گفت: «در این مرحله، تمام آزمایش‌های آنتی‌بادی فقط برای کمک به جمع آوری داده‌ها کار می‌کنند و سپس در یک نقطه خاص، که تعداد داده‌ها به اندازه کافی زیاد باشد می‌توانیم ارزیابی ریسک را انجام دهیم.» این ممکن است پاسخی برای سؤالات زیر باشد:

* آیا وجود آنتی‌بادی IgG، خطر ابتلا به عفونت را تغییر می‌دهد؟

* آیا خطر ابتلا کاهش می‌یابد؟

* آیا آنتی‌بادی‌ها محافظ کننده هستند یا خیر؟

□ استراتژی نظارت سرولوژیک

مرکز کنترل بیماری‌ها در حال همکاری با شرکای ایالتی، محلی، دانشگاهی و تجاری برای درک بهتر روند بیماری کووید-۱۹ در ایالات متحده است. مرکز کنترل بیماری‌ها 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 آزمایش‌های سرولوژیک برای نظارت بهتر بر تعداد عفونت‌های SARS-CoV-2:

* در زمان‌های مختلف

* در مکان‌های مختلف

* و در بین جمعیت‌های مختلف است

آزمایش‌های سرولوژی به دنبال آنتی‌بادی در خون است. اگر آنتی‌بادی پیدا شود، بدان معنی است که عفونت قبلی وجود داشته است. بررسی شیوع این بیماری مرکز کنترل بیماری‌ها به منظور کسب اطلاعات بیشتر در مورد کووید-۱۹ در حال انجام بوده که شامل بررسی‌های جغرافیایی در مقیاس بزرگ، در سطح جامعه و در مقیاس کوچک‌تر با تمرکز بر روی جمعیت‌های خاص است.

اهداف نظارت سرولوژیک در ایالات متحده:

* ارائه 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 بیماری‌ها از انواع سیستم‌های نظارتی برای ردیابی موارد کووید-۱۹ مبتنی بر افراد که به دنبال مراقبت‌های پزشکی هستند استفاده می‌کند. با این حال، این سیستم‌ها می‌توانند افراد مبتلا به بیماری خفیف یا بدون علامت که به دنبال مراقبت پزشکی نبوده و یا تحت آزمایش قرار نگرفته‌اند را از دست بدهند.

با استفاده از بررسی شیوع بیماری، می‌توان اطلاعات مهمی در مورد کل افراد آلوده، از جمله عفونت‌هایی که احتمالاً از دست رفته‌اند، کسب نمود. این بررسی‌ها همچنین می‌تواند میزان جمعیتی که هنوز آلوده نشده‌اند را تخمین زده و به مقامات بهداشت عمومی کمک کند تا برای نیازهای مراقبت‌های بهداشتی آینده برنامه ریزی کنند. با این بررسی‌ها همچنین می‌توان چگونگی پیشرفت عفونت‌ها را در طول زمان در بین جمعیت مشاهده کرد.

همچنین بررسی‌های شیوع بیماری می‌تواند عوامل خطر برای بیماری مانند سن، محل زندگی یا شرایط بهداشتی فرد را بررسی کند. سرانجام، برخی از بررسی‌های شیوع‌یابی می‌تواند تعیین کنند که آنتی‌بادی در افراد پس از ابتلا تا



چه مدت ماندگار است.

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

توجه: ممکن است ۱-۲ هفته بعد از ظاهر شدن اولین علائم برای تولید آنتی‌بادی‌ها در بدن طول بکشد. از آنجا که اغلب حدود یک هفته طول می‌کشد تا علائم پس از آلوده شدن به SARS-CoV-2 ظاهر شوند، آنتی‌بادی‌ها حدود ۲-۳ هفته پس از ورود ویروس به بدن ایجاد می‌شوند. این بدان معنی است که آزمایش‌های سرولوژی ممکن است عفونت‌های فعلی SARS-CoV-2 را تشخیص ندهد و نباید از آن برای تشخیص کووید-۱۹ استفاده کرد.

□ نتایج منفی آزمایش‌های سرولوژیک به چه معنی است؟

* گاهی اوقات یک نتیجه سرولوژی منفی بدان معنی است که فرد آلوده نبوده است.

* با این حال، فرد می‌تواند آلوده بوده و پاسخ سیستم ایمنی بدن آنقدر کافی نیست که آنتی‌بادی تولید کند.
* یا این که زمان کافی برای تولید آنتی‌بادی وجود ندارد (که ۱-۲ هفته بعد از آلوده شدن فرد ممکن است طول بکشد).

سؤالات اصلی در مورد این بیماری که مرکز کنترل بیماری‌ها می‌خواهد از طریق نظارت سرولوژیک به آن‌ها پاسخ دهد:

* چه تعداد از جمعیت ایالات متحده به ویروس عامل (SARS-CoV-2) کووید-۱۹ آلوده شده‌اند؟

* با گذشت زمان عفونت چگونه تغییر می‌کند؟

* آیا عوامل خطر عفونت SARS-CoV-2 مانند سن، محل زندگی یا شرایط بهداشتی و درمانی با شیوع بیماری در ارتباط است؟

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

* تا چه مدت می‌توان آنتی‌بادی‌ها را پس از عفونت

کووید-۱۹ در خون شناسایی نمود؟

سؤالاتی که مرکز کنترل بیماری‌ها نمی‌تواند از طریق نظارت سرولوژیک به آن‌ها پاسخ دهد:

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

* سطح آنتی‌بادی مورد نیاز برای محافظت از کووید-۱۹ چقدر است؟

* چه مدت شخص مبتلا توسط آنتی‌بادی از کووید-۱۹ محافظت می‌شود؟

* آیا یک فرد می‌تواند دوباره به کووید-۱۹ مبتلا شود؟

* آیا افراد دارای آنتی‌بادی می‌توانند به سر کار برگردند؟

□ بررسی‌های شیوع جغرافیایی در مقیاس بزرگ

بزرگ‌ترین بررسی و نظارت که توسط CDC در حال انجام است «بررسی‌های شیوع جغرافیایی در مقیاس بزرگ» نامیده می‌شود. این بررسی‌ها در مناطقی در سراسر ایالات متحده انجام می‌شود و برای اولین بار در مناطقی که توسط کووید-۱۹ تحت تأثیر قرار گرفته‌اند، مانند ایالت‌های واشنگتن و نیویورک از جمله شهر نیویورک متمرکز شده‌اند. بررسی‌ها و نظارت در مقیاس بزرگ ممکن است آزمایش سرولوژی را بر روی نمونه‌های خونی انجام دهد که در ابتدا برای مقاصد دیگر مورد استفاده قرار گرفته‌اند (مثلاً تست معمول کلسترول). هیچ اسمی با نمونه‌های خونی مورد استفاده در این بررسی‌ها پیوند ندارد. این به معنای حفظ هویت و حریم خصوصی افرادی است که خون آن‌ها آزمایش شده است. یکی از محدودیت‌های این نوع بررسی‌ها این است که افرادی که آزمایش شده‌اند لزوماً نماینده جمعیت آن منطقه نیستند.

□ بررسی‌های شیوع بیماری در سطح جامعه

این بررسی مناطق کوچک‌تر از «بررسی جغرافیایی در مقیاس بزرگ» را در بر می‌گیرد. آن‌ها از استان‌های منتخب نمونه می‌گیرند و در این منطقه، انتخاب شرکت کنندگان به روشی منظم تکمیل می‌شود. این امکان را فراهم می‌آورد تا جمعیتی مورد آزمایش قرار بگیرند که نتایج آن در

مورد سایر جمعیت‌های مشابه اعمال شود. مرکز کنترل بیماری‌ها در حال همکاری با ادارات بهداشتی ایالتی برای آشنایی بیشتر با شیوه انتشار کووید-۱۹ توسط آزمایش‌های سرولوژی در خانوارها و در جوامع مختلف است.

□ بررسی شیوع در جمعیت‌های خاص

این بررسی به شیوع بیماری در جمعیت‌های خاص، مانند کارمندان مراقبت‌های بهداشتی یا زنان باردار و ... می‌پردازد. از آنجا که نمونه‌هایی از یک جمعیت خاص را بررسی می‌کنند، یافته‌های آن‌ها لزوماً نمی‌تواند برای سایر جمعیت‌ها اعمال شود. با این حال، چنین بررسی‌هایی کمک می‌کند تا به سؤالات مهمی در مورد فاکتورهای خطر در جمعیت‌های خاص پاسخگو باشیم.

□ گذرنامه یا گواهینامه ایمنی

گفته می‌شود آلمان برای صدور «گواهی ایمنی» در نظر دارد تا به افرادی که از این ویروس بهبود یافته‌اند اجازه دهد آزادانه فعالیت کنند. از آنجا که دولت‌ها 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 یافته‌اند گذرنامه ایمنی و یا گواهی ایمنی دیجیتال داده شود. که به ما می‌گوید مصون هستید و دیگر ویروس را گسترش نمی‌دهید، به مردم اجازه می‌دهد دوباره به سر کار بیایند، وارد مغازه‌ها شوند و دوباره در کنار هم مشغول به کار شوند. که در ظاهر ایده خوبی به نظر می‌رسد.

جهان نمی‌تواند به مدت زمان طولانی با هزینه‌های اجتماعی و اقتصادی به این بزرگی به روند خود ادامه دهد. مردم می‌خواهند به زندگی عادی خود بازگردند. اما در حال حاضر انجام این کار به روش عادی امکان پذیر نیست. گواهینامه ایمنی، براساس آزمایش‌های گسترده‌تر، باعث می‌شود 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 می‌یابند دارای آنتی‌بادی‌هایی 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 آنتی‌بادی، کد QR یا رمز عبور دیجیتالی را که می‌تواند اسکن شود و یا در تلفن هوشمند ثبت می‌شود، برایش صادر شود. این گذرنامه توسط یک آژانس بهداشتی صادر می‌شود و در صورت دقیق بودن به تصویب رسیده و تأیید می‌شود.

اکنون چندین کشور در حال اجرا یا برقراری گذرنامه ایمنی هستند. در گذرگاه‌های شیلی، افرادی که از کووید-۱۹ بهبود یافته‌اند و یا از نظر وجود آنتی‌بادی مثبت هستند، از قرنطینه شدن معاف بوده و اجازه بازگشت به کارشان را دارند. ساکنین شیلی می‌توانند در صورت عدم وجود علائمی از بیماری و در صورت تمایل به آزمایش، این گذرنامه‌ها را درخواست کنند.

آلمان و انگلیس در حال انجام گسترده آزمایش آنتی‌بادی هستند و ایالت‌های ایالات متحده آمریکا اقدامات مشابهی در دست انجام دارند، که پیش زمینه صدور این نوع گذرنامه‌ها است.

چین قبلاً نوعی از گذرنامه سلامتی را اعمال کرد، که حرکت شهروندان را محدود می‌نمود، بر این اساس افرادی که پاس آن‌ها به رنگ سبز، زرد یا قرمز باشد. مبتنی بر نوع رنگ پاسپورت یا اجازه نامه، موقعیت مکانی، تاریخچه سفر و اطلاعات مربوط به سلامتی آن‌ها 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 می‌شود، که پایه و اساس هر سیستم ردیابی یا گذرنامه است. ایالات متحده حتی با انجام هزاران تست در آزمایشگاه‌ها، هنوز هم در حال آزمایش است. گرچه سازمان غذا و داروی آمریکا استانداردهای دقیقی را نسبت به آزمایش‌ها مبذول می‌کند، اما نگرانی‌هایی درباره وجود منفی‌های 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.

آن‌ها همچنین ابراز داشتند که در شرایطی که شیوع مبتلایان به آنتی‌بادی 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 نمی‌تواند به مردم بگوید چون نتیجه این آزمایش را گرفتید، آنتی‌بادی دارید. کسانی که از نتایج آزمایش آنتی‌بادی استفاده می‌کنند، باید از محدودیت‌های آن آگاهی داشته و از نتایج آزمایش فقط به عنوان قطعه‌ای از یک داده جهت تصمیم‌گیری استفاده کنند. تمام آزمایش‌ها می‌توانند حداقل برخی از نتایج نادرست را داشته باشند. حتی آزمایش‌ها آنتی‌بادی 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 کارایی ندارد، بلکه به دلیل محدودیت‌های ذاتی این نوع آزمایش‌ها 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 آزمایش‌های آنتی‌بادی فقط باید به عنوان بخشی از یک برنامه به خوبی تدوین شده بوده و نتایج همیشه باید توسط متخصصان مجرب تفسیر شود.

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

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

چالش‌های گواهینامه یا گذرنامه ایمنی

* چگونگی محافظت از اطلاعات پزشکی افراد هنگام صدور گواهی ایمنی دیجیتال.

* دیگر این که با صدور آن‌ها اساساً دو طبقه از افراد از هم متمایز می‌شوند، که یک دسته از آن‌ها آزادی‌های بیشتری خواهد داشت.

* ممکن است بازارهای سیاه برای صدور گواهینامه‌های جعلی برای افرادی که ناامیدانه نیاز دارند به کار خود برگردند، ایجاد شود.

* نگرانی دیگر این است که ممکن است سوابق گذرنامه‌های افراد که در یک بانک اطلاعاتی متمرکز نگه داشته شده‌اند برای به دست آوردن اطلاعات شخصی مردم هک شود.

* جدول زمانی مشخص برای ذخیره داده‌های مربوط به این گذرها باید روشن باشد، که مبادا آن‌ها همچنان به طور نامحدود ادامه یابند.

* نگرانی‌هایی نیز درباره دسترسی به گذرنامه‌های دیجیتال وجود دارد. در حالی که ۸۱ درصد از آمریکایی‌ها دارای تلفن هوشمند هستند، این باعث می‌شود میلیون‌ها نفر از کسانی که گوشی هوشمند نداشته یا افراد فاقد تلفن ممکن است مجبور به تهیه گذرنامه‌های کاغذی شوند که این نوع نیز باید ایمن باشد.

* گذرنامه ایمنی می‌تواند موقتی و از فردی به فرد دیگر متفاوت باشد.

این‌ها سؤالاتی هستند که با ادامه حرکت جهانی از طریق مسیر این همه‌گیری، باید در هفته‌ها و ماه‌های آینده پاسخ داده شود.

از آنجایی که بحران بیماری (کووید-۱۹) وارد مرحله بعدی خود می‌شود، توجه به برنامه‌های گسترده آزمایش جهت از سرگیری و حفظ فعالیت‌های زندگی عادی مورد نیاز است.

برای افراد آلوده یک رویکرد ثابت وجود دارد: موارد خفیف ایزوله می‌شوند و موارد شدید تحت درمان قرار می‌گیرند. اما رویکرد مناسب برای افرادی که آزمایش آنتی‌بادی مثبت دارند، چیست؟

برخی از کشورهای اروپایی برای صدور گواهینامه ایمنی (گذرنامه) آزمایش‌های سرولوژی را در نظر می‌گیرند که به دارندگان آن با محدودیت زمانی اجازه کار و آزادی‌های اجتماعی داده می‌شود.

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 می‌شود

تست آنتی‌بادی و باز پرداخت بیمارستان‌ها برای آزمایش بیماران بدون بیمه می‌کند.

□ تبعیض

در آمریکا علیرغم نگرانی‌های اخلاقی قابل ملاحظه، به نظر می‌رسد 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 راهنمایی‌های ویژه برای مقابله با خطرات اساسی عفونت استفاده می‌شود. حتی وقتی تمایز قائل شده قانونی است، باز هم می‌تواند ناعادلانه باشد. صدور گواهینامه ایمنی جهت افرادی که شرایط آن را دارند ممکن است سایرین را ناراحت کند. منتقدین هشدار می‌دهند که مزایای مصونیت بیش از حد می‌تواند موجب یک آپارتاید اجتماعی شود. این‌ها نگرانی‌های اساسی هستند.

برخلاف اکثر نابرابری‌های 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 می‌آید، احتمالاً ویژگی غیرمعمول نابرابری‌های جزئی را که توسط این بیماری ایجاد شده است را برطرف می‌کند. به عنوان مثال، افراد سیاه پوست در بسیاری از شهرها بیشتر از افراد سفید پوست آلوده شده‌اند. انتشار کووید-۱۹ احتمالاً یک گرادیان اقتصادی - اجتماعی را دنبال کرده و بیماری بیشتر افراد کم درآمد را تحت تأثیر قرار می‌دهد که به دلیل تراکم جمعیتی و مشاغل است که موجب می‌شود در معرض خطر بیماری قرار گیرند و باید به این نتیجه رسید که آنتی‌بادی‌ها در همین جمعیت شیوع بیشتری دارند. صدور گواهینامه ایمنی نه تنها یک امتیاز بلکه فرصتی برای مسئولیت‌پذیری بیشتر در تلاش‌های مداوم برای مقابله با کووید-۱۹ را فراهم می‌کند. حتی بدون گواهینامه ایمنی، برخی از بیمارانی که مبتلا به کووید-۱۹ بوده و بهبود یافته‌اند مشتاقانه برای اهدا پلاسما و کمک به مطالعات تحقیقاتی و نقش درمانی آن داوطلب می‌شوند. صدور گواهینامه ایمنی احتمالاً باعث افزایش قابل توجه این

و محدود به شغل یا حرفه خاصی نخواهد بود. سوم، «امتیازات» مشروط می‌تواند طیف بیشتری از آزادی‌ها و فرصت‌های اساسی مدنی، مانند آزادی اجتماعی، عبادت، کار، آموزش و مسافرت را شامل شود.

در حالت ایده آل، رویکرد علمی و مشورت دقیق مقدم بر هرگونه سیاست عمومی یا خصوصی است که به طور انتخابی محدودیت‌های مبتنی بر آزمایش‌های مثبت آنتی‌بادی‌های SARS-CoV-2 را تشکیل می‌دهد. با این وجود، یک رویکرد سنجیده و مبتنی بر شواهد برای تصمیم‌گیری ایده‌آل به نظر می‌رسد.

افزایش در دسترس بودن تست‌های آنتی‌بادی تقاضای زیادی را ایجاد می‌کند. افرادی که به بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده‌اند می‌خواهند بدانند که اکنون ایمن هستند یا خیر و بسیاری دیگر می‌خواهند بدانند آیا ایمنی را به دنبال بیماری بدون علامت یا بیماری خفیف کسب کرده‌اند یا خیر. بنابراین به ناچار، جامعه قبل از بررسی و اجماع فعالان علمی و سیاسی واکنش نشان می‌دهد.

نتایج آزمایش مثبت آنتی‌بادی ممکن است باعث تغییر رفتار فرد شده و انطباق با محدودیت‌ها را کاهش دهد. حتی بدون داشتن مجوز ایمنی، افراد ممکن است برای خود اقدام به صدور گواهی کنند. این وضعیت نگرانی‌های 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 آنتی‌بادی قابل اعتماد باید اولویت داشته باشد. در درجه اول برای کارکنان مراقبت‌های بهداشتی آزمایش و بررسی انجام شده و با گسترش ظرفیت آزمایش، سایر کارکنان در اولویت بعدی قرار گیرند.

هنگامی که تست‌های قابل اعتماد به طور گسترده‌تری در دسترس بودند، نباید از قیمت مقرون به صرفه استفاده کرده و به دنبال آزمایش‌های ارزان قیمت بود. خوشبختانه، قوانین حقوقی بیمه‌گذاران خصوصی و عمومی را ملزم به پرداخت هزینه تمام تست‌های SARS-CoV-2 اعم از



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، برنامه‌های صدور گواهینامه در برابر اعتراض جدی و اخلاقی آسیب پذیری خواهند بود. برای عادلانه و مؤثر بودن برنامه‌ها، حساسیت قابل قبول و اختصاصی بودن آزمایش‌ها، سیستم‌هایی جهت جمع آوری نتایج آزمون برای کمک به تحقیقات و نظارت، به استانداردهای خاصی نیاز داریم که به طور مناسب تنظیم شده باشند، یک برنامه صدور گواهینامه در واقع می‌تواند باعث کاهش سوء استفاده از آزمایش‌ها گردد. اگر این مسائل برطرف شده و سیاست‌ها به صورت عادلانه اجرا گردد، نگرانی‌های اخلاقی و حقوقی مطرح شده ممکن است بی دلیل باشد. برنامه‌های 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 می‌تواند آزادی‌های گسترده‌تر و پیشرفت اقتصادی را برای همگان در پی داشته باشد.

نوع اقدامات انسان دوستانه اجتماعی خواهد شد. گواهینامه ایمنی که اجازه بازگشت به حالت عادی را می‌دهد 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 نشده‌اند باید در اولویت قرار گیرند.

□ تقلب و عفونت عمدی

اجرای اندیشمندانه صدور مجوز ایمنی باید از تقلب و انگیزه‌های عفونت عمدی در امان باشد. یک مجموعه استاندارد از ابزارهای امنیتی تهیه شده برای اسناد مهم می‌تواند جعل گواهینامه‌ها را محدود کند. طراحی هوشمند (به عنوان مثال، امضاهای دیجیتالی مرتبط با سوابق عمومی) و تأیید پزشک می‌تواند به کاهش تقلب کمک کند، به ویژه اگر با آزمایش تأیید تصادفی و مجازات‌های سخت برای تقلب در صدور گواهینامه ایمنی همراه باشد. انگیزه‌های خودآزاری عمدی یک مشکل اساسی است. با این حال، بیماری‌زایی یک ویروس کشنده و غیرقابل پیش‌بینی مانند کووید-۱۹ با آبله مرغان در کودکان بسیار

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

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.

