



Proposal for an Innovative Point-of-Care Device to Detect Hypersensitivity to Pertussis-Containing Vaccines in Children

Jila Ayubi*

Assistant professor of the non-profit institution
Meraj Elm Salmas, Salmas, Iran

Ali Azimi Soureh

Bachelor of Science in Biomedical Engineering,
Meraj Institute of Higher Education, Salmas, Iran

Ozra Azimi Soureh

Public Health Expert, Tabriz University of
Medical Sciences, Faculty of Public Health,
Tabriz, Iran

Abstract

Vaccines containing pertussis components, such as the pentavalent vaccine, can cause severe, life-threatening allergic reactions like anaphylaxis in some children. Timely identification of this hypersensitivity prior to vaccination remains a significant clinical challenge. This paper presents an innovative concept for the design and development of a rapid point-of-care (POC) diagnostic device capable of predicting this risk using just a single drop of capillary blood from a child's fingertip. The device's operational principle is inspired by glucometers and is based on quantifying the level of specific Immunoglobulin E (sIgE) against pertussis vaccine antigens on a biosensor test strip. In operation, the blood sample interacts with immobilized antigens on the strip. If sIgE is present, an electrochemical signal is generated. This signal is processed by the device and compared against a predefined clinical cut-off value. The result is then displayed qualitatively and user-friendly (as "Negative," "Caution," or "Positive") on a screen, providing immediate and reliable guidance for clinical decision-making regarding the safety of administering the pertussis-containing vaccine or the necessity of switching to a pertussis-free alternative (e.g., DT vaccine). This technology holds significant potential for drastically reducing severe adverse events, maintaining optimal vaccination coverage, and enhancing safety within national childhood immunization programs.

Keywords: point-of-care testing (POCT), vaccine hypersensitivity, pertussis, specific immunoglobulin E (sIgE), immunosensor, electrochemical biosensor, safe immunization

Received: 21/April/2026

Accepted: 08/June/2026

eISSN: 3115-7610

ISSN: 3115-7572

* Corresponding Author: Jilaayubi@gmail.com

ارائه ایده دستگاه نوآورانه تشخیص حساسیت کودکان به واکنش‌های حاوی سیاه‌سرفه

ژیلا ایوبی*

استادیار مؤسسه غیرانتفاعی معراج علم سلماس، سلماس، ایران

علی عظیمی سوره

دانشجوی کارشناسی مهندسی پزشکی، مؤسسه آموزش عالی معراج، سلماس، ایران

عذری عظیمی سوره

کارشناس رشته بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت، تبریز، ایران

چکیده

واکنش‌های حاوی سیاه‌سرفه، مانند پنتاوالان، در برخی کودکان می‌توانند موجب واکنش‌های حساسیتی شدید و تهدیدکننده‌ای مانند شوک آنافیلاکسی شوند. تشخیص به موقع این حساسیت پیش از تزریق واکنش چالش بالینی مهمی است. این مقاله ایده‌ای نوآورانه به منظور طراحی و ساخت یک دستگاه تشخیص سریع (Point-of-Care) را ارائه می‌دهد که قادر است با استفاده از تنها یک قطره خون از نوک انگشت کودک، خطر این واکنش را پیش‌بینی کند. اساس کار این دستگاه، الهام گرفته از گلوکومتر و بر پایه سنجش سطح ایمونوگلوبولین E اختصاصی (sIgE) علیه آنتی‌ژن‌های واکنش سیاه‌سرفه بر روی یک نوار تست بیوسنسور است. عملکرد دستگاه به این صورت است که نمونه خون با آنتی‌ژن‌های ثابت شده روی نوار واکنش داده و در صورت وجود sIgE، یک سیگنال الکتروشیمیایی تولید می‌شود. این سیگنال توسط دستگاه پردازش و با یک حد آستانه (Cut-off) تعریف شده بالینی، مقایسه می‌شود. سپس نتیجه به صورت کیفی و کاربرپسند («منفی»، «هشدار» یا «مثبت») روی نمایشگر نشان داده می‌شود تا راهنمای سریع و مطمئن به منظور تصمیم‌گیری درباره ایمن بودن تزریق واکنش حاوی سیاه‌سرفه یا لزوم استفاده از جایگزین فاقد این جزء (واکنش دوگانه) باشد. این فناوری پتانسیل کاهش قابل توجه عوارض شدید، حفظ پوشش واکسیناسیون و افزایش ایمنی در برنامه ملی ایمن‌سازی کودکان را داراست.

کلیدواژه‌ها: تشخیص سریع، حساسیت به واکنش، سیاه‌سرفه، ایمونوگلوبولین E، بیوسنسور، واکسیناسیون ایمن

۱- مقدمه

واکسن پنتاوالان در سال ۱۳۹۳ به برنامه واکسیناسیون کودکان ایرانی افزوده شده است [۱] که در سه نوبت ۲ ماهگی، ۴ ماهگی و ۶ ماهگی به کودکان ایرانی تزریق می‌شود. ماهیت این واکسن شامل توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری، باکتری کشته شده سیاه‌سرفه، آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت ب، پروتئین کنژوگه با پلی‌ساکارید کپسول هموفیلوس آنفولانزای تیپ ب می‌باشد. در واقع این واکسن کودک را در برابر پنج نوع بیماری محافظت می‌کند. بخش سیاه‌سرفه که در واقع یک بیماری عفونی دستگاه تنفسی بوده و تهدیدکننده زندگی است [۲]، در بعضی از کودکان حساسیت شدید همچون آنافیلاکسی، از دست دادن هوشیاری و حتی تشنج را باعث می‌شود که در نهایت با تشخیص دیر هنگام می‌تواند حتی باعث مرگ کودک شود. واکسن‌های حاوی اجزای سیاه‌سرفه سلول کامل (wp)^۱ یا حتی اجزای بدون سلول (ap)^۲، اگرچه در پیشگیری از یک بیماری بالقوه کشنده بسیار مؤثرند، اما از علل شناخته شده واکنش‌های حساسیتی فوری در جمعیت کودکان محسوب می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهند که این واکنش‌ها می‌تواند از کھیر و آنژیوادم محدود تا شوک آنافیلاکسی تهدیدکننده حیات متغیر باشند. شناسایی کودکان در معرض خطر پیش از تزریق، چالش عمده‌ای در برنامه واکسیناسیون همگانی است، زیرا عدم تشخیص به‌موقع می‌تواند عواقب جدی در پی داشته باشد [۵].

ایمونوگلوبولین‌ها^۳ به‌طور معمول در بدن همه افراد وجود دارد. این پروتئین‌ها توسط سیستم ایمنی بدن تولید می‌شوند و نقش مهمی در شناسایی و مبارزه با میکروارگانیسم‌ها مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها دارند. در ارزیابی کودکانی که حساسیت شدید به این واکسن‌ها دارند، تعیین مقدار ایمونوگلوبولین‌ها نظیر IgE ضروری به نظر می‌رسد [۳] که با اندازه‌گیری IgE می‌توان تصمیم‌گیری درستی در مورد حساسیت یا عدم حساسیت‌پذیر بودن کودک گرفت. همان‌طور که در بالا گفته شد، بخشی از واکسن پنتاوالان جز سیاه‌سرفه می‌باشد که در واقع یک باکتری از نوع کوکوباسیل گرم منفی، هوازی، بیماری‌زا و دارای پوشینه از سرده بوردتلا و عامل ایجاد سیاه‌سرفه است [۲]. عملکرد دستگاه پیشنهادی ما شبیه عملکرد دستگاه پایش قندخون است، به‌طوری که در دستگاه تشخیص حساسیت، قطره خون گرفته شده از کودک بر روی نوار تست که حاوی آنتی‌ژن‌های سیاه‌سرفه می‌باشد، قرار می‌گیرد. اگر مقدار Ig تولید شده علیه این آنتی‌ژن‌ها از حد آستانه^۴ زیاد یا کم شود، دستگاه حساسیت یا عدم حساسیت فرد را نسبت به واکسن مورد نظر نمایش خواهد داد. در صورتی که سطح IgE در خون کودک از حد آستانه پایین‌تر باشد، واکسیناسیون کودک طبق دستورالعمل روتین کشوری بلامانع است. ولی چنان‌چه سطح IgE در خون کودک از حد آستانه بیشتر باشد، برای جلوگیری از عوارض شدید واکسن به جای واکسن پنتاوالان یا ثلاث، از واکسن کم عارضه‌تر، واکسن دوگانه خردسال^۵، که بخش سیاه‌سرفه در آن حذف شده است، استفاده خواهد شد.

واکنش‌های آلرژیک شدید به واکسن‌ها، به‌ویژه آنافیلاکسی، اگرچه نادر هستند، اما به‌عنوان عارضه‌ای بالقوه تهدیدکننده حیات، نگرانی جدی در برنامه‌های ایمن‌سازی همگانی محسوب می‌شوند. مطالعه [۵] بر روی ۲۵ میلیون دوز واکسن نشان داد که نرخ بروز آنافیلاکسی پس از واکسیناسیون ۱/۳۱ در میلیون دوز است و واکسن‌های حاوی اجزای سیاه‌سرفه و دیفتری-کزاز^۶ با نرخ بالاتر از میانگین (۲/۰۷ تا ۲/۸۹ در میلیون دوز)، از عوامل خطر مهم به‌شمار می‌روند. نکته قابل توجه این است که ۸۵٪ از این موارد در افرادی با سابقه بیماری‌های آتوپیک رخ داده است. از منظر

1. whole-cell pertussis
2. acellular pertussis
3. Immunoglobulin (Ig)
4. cut off
5. DT (Diphtheria, Tetanus)
6. DTaP/Tdap

ایمونولوژیک، افزایش IgE اختصاصی (sIgE) علیه آنتی‌ژن‌های سیاه‌سرفه به‌عنوان یک بیومارکر کلیدی در شناسایی افراد مستعد این واکنش‌ها مطرح است. با این حال، نگرانی در مورد امکان افزایش گذرا و بی‌خطر sIgE در اثر تزریق واکسن‌های قبلی وجود دارد که می‌تواند تفسیر نتایج تست را پیچیده کند [۹]. خوشبختانه، اسعد و لیرل^۱ [۱۰] در یک کارآزمایی بالینی تصادفی نشان دادند که تزریق واکسن بدون سلول سیاه‌سرفه (APV) منجر به افزایش پایدار و معنی‌دار sIgE علیه آلرژن‌ها نمی‌شود؛ بنابراین وجود sIgE بالا پیش از واکسیناسیون، به‌احتمال قوی نشان‌دهنده یک استعداد ذاتی برای واکنش آلرژیک است و نه صرفاً پاسخ ایمنی خوش‌خیم به واکسن. در حوزه فناوری‌های تشخیصی نیز، پیشرفت‌های چشمگیری در توسعه بیوسنسورهای مبتنی بر نانوذرات طلا برای اندازه‌گیری sIgE حاصل شده است. گومز و اریباس و همکاران^۲ [۱۱] در یک مقاله مروری جامع، تأکید کردند که این نانوبیوسنسورها امکان تشخیص سریع، گزینشی، حساس و مقرون‌به‌صرفه را حتی در ماتریس‌های پیچیده زیستی فراهم می‌کنند. هم‌سو با این رویکرد، لیو و همکاران^۳ [۱۲] با تثبیت پپتیدهای آلرژن بر روی فیلمی از نانوذرات طلا و استفاده از آنتی‌بادی ثانویه نشاندار، موفق به تشخیص آنتی‌بادی‌های هدف در سرم خام با حساسیت استثنایی ۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر شدند. بوس و همکاران^۴ [۱۳] نیز با بهره‌گیری از پدیده پلاسمونیک تجمع نانوذرات طلا، یک روش تشخیصی بصری برای sIgE علیه آلرژن‌های غذایی ابداع کردند که در آن نتیجه تست (سالم یا آلرژیک) با تغییر رنگ از قرمز به آبی و با استفاده از تنها ۵ میکرولیتر نمونه قابل تشخیص بود. با وجود این پیشرفت‌ها، شکاف قابل توجهی در تبدیل این فناوری‌های آزمایشگاهی به یک دستگاه تشخیص سریع^۵ به‌منظور غربالگری حساسیت به واکسن سیاه‌سرفه پیش از تزریق وجود دارد. از این رو، مقاله حاضر ایده‌ای نوآورانه برای پر کردن این شکاف ارائه می‌دهد: طراحی دستگاهی مشابه گلوکومتر که قادر است با یک قطره خون مویرگی و با دقت بالا، خطر آنافیلاکسی به واکسن‌های حاوی سیاه‌سرفه را پیش‌بینی کند.

۲- مراحل کلی ساخت دستگاه

روش استاندارد طلایی فعلی برای بررسی حساسیت دارویی، انجام تست چالش دارویی^۶ تحت نظارت دقیق است. با این حال، این روش برای واکسیناسیون روتین میلیون‌ها کودک عملی، ایمن یا مقرون‌به‌صرفه نیست، چراکه خود می‌تواند محرک واکنش شدید باشد و نیاز به محیط فوق‌تخصصی و پرهزینه دارد. بنابراین، نیاز مبرمی به توسعه یک ابزار تشخیصی سریع، غیرتهاجمی و با قابلیت استفاده در مراکز بهداشتی درجه اول وجود دارد تا بتوان به‌صورت عملی خطر را پیش‌بینی کرد [۶]. برای تشخیص میزان حساسیت کودکان واجد شرایط واکسیناسیون، نیاز به طراحی یک دستگاه سبک، کاربردی و با فرمولاسیون دقیق داریم. بدین‌گونه که ابتدا باید برای طراحی نوار تست آنتی‌ژن‌های سیاه‌سرفه روی نوار تعبیه و ثابت شده باشد. پس از گرفتن قطره خون کامل از کودک، اگر کودک نسبت به این آلرژن‌ها حساسیت شدید داشته باشد، IgE خاص علیه آنتی‌ژن از مقدار حد آستانه تعیین شده بیشتر خواهد بود. بدین‌گونه که برای تعیین مقدار IgE خاص با استفاده از آنتی‌بادی ثانویه نشاندار که به‌وسیله نانوذرات طلا یا آنزیم پوشانده شده‌اند و از قبل روی نوار تعبیه شده است، به این IgE خاص متصل شده و از طریق ارسال سیگنال الکتریکی یا تغییر رنگ (متناسب با نوع دستگاهی که خواهیم ساخت) میزان حساسیت کودک نسبت به این واکسن مشخص خواهد شد. مراحل کلی ساخت دستگاه پیشنهادی مد نظر به شرح ذیل می‌باشد:

1. Assa'ad Lierl
2. Gómez-Arribas et al.
3. Liu et al.
4. Bose et al.
5. point-of-care
6. drug provocation test

۲-۱- شناسایی آنتی‌ژن‌های هدف

واکنش سیاه‌سرفه حاوی آنتی‌ژن‌های مختلفی مانند توکسین سیاه‌سرفه، فیلامنتوس هماگلوتنین، پرتاکتین و افزودنی‌هایی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها (نئومایسین، استرپتومایسین) یا مخمر است. برای شناسایی آنتی‌ژن‌های سیاه‌سرفه از آنتی‌بادی ثانویه نشاندار که بر روی نوار تعبیه شده که بر روی IgE خاص حساس هستند، استفاده می‌شود.

۲-۲- طراحی نوار تست (بیوسنسور)

همه بیوسنسورهایی که پایه مولکولی دارند، به یک سیستم اختصاصی برای ردیابی مولکول هدف خود، وابسته می‌باشند. این بیوسنسورها به‌عنوان یک تکیه‌گاه برای اتصال مولکول هدف و ایجاد سیگنال الکتریکی قابل خوانش عمل می‌کنند [۴]. نوار تست باید مشابه نوار دستگاه قندخون باشد اما به جای آنزیم گلوکز اکسیداز که در دستگاه قندخون به کار رفته، باید حاوی آنتی‌ژن‌های واکنش سیاه‌سرفه باشد که به‌صورت خشک شده روی یک بستر مانند پلاستیک یا نیتروسلول^۱ ثابت شده‌اند.

علاوه بر آنتی‌ژن‌های سیاه‌سرفه که روی نوار تست باید قرار داشته باشد، روی نوار تست باید آنتی‌بادی‌های ثانویه نشاندار نیز تعبیه شده باشد که بتواند مقدار IgE خاص را تعیین کند تا براساس مقدار تعیین شده، سیگنال الکتریکی تولید و به واحد پردازنده دستگاه جهت پردازش ارسال کند.

۲-۳- مکانیسم تشخیص

هنگامی که یک قطره خون روی نوار تست قرار می‌گیرد، اگر IgE خاص علیه آنتی‌ژن‌های واکنش در خون وجود داشته باشد، به آنتی‌ژن‌های روی نوار متصل می‌شود. برای تشخیص این اتصال از یک آنتی‌بادی ثانویه نشاندار علیه IgE انسان استفاده می‌شود. این آنتی‌بادی ثانویه معمولاً با نانوذرات طلا، آنزیم (مانند پروکسیداز) یا فلوروفورها نشاندار می‌شود. در صورت وجود IgE یک سیگنال (نوری یا الکتروشیمیایی) تولید می‌شود که توسط دستگاه خوانده می‌شود. اندازه‌گیری سیگنال به روش الکتروشیمیایی بسیار مناسب است و نیاز به دستگاه مبدل نیست چون واکنش‌های الکتروشیمیایی به‌صورت مستقیم سیگنال الکتریکی تولید می‌کنند [۴].

۲-۴- نحوه خواندن سیگنال

دستگاه می‌تواند یک اپتیکال سنسور (برای تشخیص تغییر رنگ) یا الکتروشیمیایی سنسور (برای تشخیص جریان الکتریکی) داشته باشد. برای سادگی نسخه رنگ سنجی می‌تواند مانند دستگاه‌های قندخون قدیمی عمل کند، جایی که شدت رنگ با غلظت IgE مرتبط است. دستگاه باید طوری کالیبره شود که یک آستانه مشخص برای نتیجه مثبت (حساسیت) یا منفی (عدم حساسیت) تعریف کند.

۳- معرفی اجزای دستگاه پیشنهادی

بعد از معرفی مراحل کلی ساخت دستگاه، به معرفی اجزای دستگاه که شامل دو بخش مهم است پرداخته می‌شود:

۱. یک ترکیب شیمیایی پر کاربرد که از واکنش سلولز با اسید نیتریک و سولفوریک تولید می‌شود. نیتروسلولز به‌دلیل توانایی منحصربه‌فردش در جذب و تثبیت پروتئین‌ها (آنتی‌ژن‌های واکنش) ماده کلیدی و غیرقابل جایگزین محسوب می‌شود که امکان انجام واکنش ایمنولوژیک و ظهور نتیجه را فراهم می‌کند.

۳-۱- اجزای فیزیکی دستگاه

برای طراحی ساختار کلی دستگاه ابتدا نیاز به طراحی بدنه دستگاه است که باید شامل یک اسلات به منظور قرار گرفتن نوار تست باشد. بخش بعدی دستگاه، پردازش کننده‌ها هستند که در واقع مغز دیجیتالی دستگاه بوده و برای پردازش و تحلیل سیگنال خام دریافتی از سیستم الکتروشمیایی و تبدیل آن به یک مقدار معنادار به کار می‌رود. برای طراحی این قسمت از دستگاه، نیاز به طراحی مدار مجتمع، حافظه و مبدل آنالوگ به دیجیتال است. در نهایت طراحی یک نمایشگر برای نشان دادن نتیجه آزمایش مورد نیاز می‌باشد. البته برای انجام این مراحل نیاز به منبع تغذیه نیز است که شامل باتری‌های کوچک می‌باشند.

۳-۲- اجزای شیمیایی نوار تست

برای طراحی نوار تست باید یک لایه پایه از جنس پلاستیک مانند پلی‌وینیل کلرید^۱ یا پلی‌اتیلن ترفتالات^۲ یا نیتروسولوز در دسترس باشد. لازم است در قسمتی از نوار سیستم الکتروشمیایی طراحی شود که الکترون‌های تولید شده از بخش شیمیایی نوار تست (که حاصل برهم کنش خون، آنتی ژن و آنتی‌بادی ثانویه نشاندار هستند) را بتواند بخواند و سیگنال الکتریکی آنالوگ تولید کند که بر روی آن، ناحیه‌های مختلفی باید تعبیه شود. یکی از این نواحی، ناحیه نمونه بوده، در واقع جایی که خون اعمال می‌شود. ناحیه بعدی که بلافاصله بعد از ناحیه نمونه باید باشد، جایی است که حاوی آنتی‌بادی ثانویه نشاندار (علیه IgE) است که با نانوذرات طلا پوشانده شده است و در آخر ناحیه تست؛ جایی که آنتی‌ژن‌های واکسن سیاه‌سرفه در آن ثابت شده‌اند.

۴- چالش‌های کلیدی

۴-۱- حساسیت و ویژگی

منظور از حساسیت، توانایی دستگاه در مثبت کردن نتیجه برای افراد واقعاً حساس و هدف از ویژگی توانایی دستگاه در منفی کردن نتیجه برای افراد واقعاً غیرحساس است. دستگاه باید قادر به تشخیص سطوح بسیار پایین IgE باشد (مثلاً در محدوده IU/mL) و نباید با IgE علیه سایر آلرژن‌ها تداخل داشته باشد.

۴-۲- استفاده از خون کامل

خون کامل حاوی سلول‌های قرمز است که ممکن است در خوانش تداخل ایجاد کند. بنابراین ممکن است نیاز به یک لایه جداکننده برای فیلتر کردن گلبول‌های قرمز باشد.

۴-۳- پایداری آنتی‌ژن‌ها

آنتی‌ژن‌های روی نوار باید در برابر دما و رطوبت پایدار باشند بنابراین مواد محافظ مانند ترهالوز یا آلبومین استفاده شود.

۴-۴- تأیید رگلاتوری

امکان دارد چنین دستگاهی برای استفاده پزشکی نیاز به تأییدیه‌های سازمان‌های نظارتی مانند سازمان غذا و دارو^۳ داشته باشد که شامل آزمایش‌های بالینی برای تعیین حساسیت و ویژگی است.

1. Poly Vinyl Chloride (PVC)

2. Poly Ethylene Terephthalate (PET)

3. Food and Drug Administration (FDA)

دستگاه پیشنهادی این پژوهش، سطح آنتی‌بادی IgE خاص علیه جز سیاه‌سرفه واکنش را اندازه‌گیری می‌کند بنابراین رنج دستگاه باید براساس غلظت این IgE تعریف شود. آزمایش ایمونولوژیک تشخیص پیش از وقوع، اندازه‌گیری سطح ایمونوگلوبولین E اختصاصی^۱ علیه آنتی‌ژن‌های واکنش است. مطالعات نشان داده‌اند که سطوح قابل تشخیص sIgE علیه اجزای واکنش سیاه‌سرفه (مانند پرتاکتین یا توکسین سیاه‌سرفه) در خون، با افزایش خطر واکنش‌های فوری نوع I مرتبط است. فناوری‌های آزمایشگاهی مبتنی بر آزمایش آلرژیک^۲ قادر به این اندازه‌گیری هستند، اما به نمونه خون وریدی، تجهیزات مرکزی و زمان طولانی نیاز دارند [۷].

۵- پیشنهاد برای تعریف رنج دستگاه

برای سادگی و کاربرپسند بودن دستگاه نباید یک عدد دقیق از IgE را نشان دهد بلکه باید یک نتیجه کیفی براساس حد آستانه مشخص، ارائه دهد.

۵-۱- رنج‌بندی پیشنهادی

دستگاه پس از تحلیل نمونه خون یکی از سه حالت زیر را نمایش دهد:

جدول ۱. تحلیل نمونه خون

وضعیت دستگاه (نتیجه)	تفسیر بالینی	اقدام پیشنهادی
منفی	حساسیت پایین ^۳ : سطح IgE خاص در خون کودک از حد آستانه ایمن پایین‌تر است.	کودک می‌تواند واکنش‌های حاوی سیاه‌سرفه را با خیال راحت دریافت کند.
هشدار	حساسیت مرزی ^۴ : سطح IgE خاص در نزدیکی حد آستانه است.	احتیاط در تزریق واکنش ضروری است. بهتر است واکسیناسیون در محیط بیمارستانی یا تحت نظارت پزشک انجام شود.
مثبت	حساسیت بالا ^۵ : سطح IgE خاص از حد آستانه ایمن بالاتر است.	کودک در معرض خطر واکنش شدید (شوک آنافیلاکسی) است. تزریق واکنش حاوی سیاه‌سرفه منع مصرف مطلق دارد و باید از واکنش جایگزین که فاقد بخش سیاه‌سرفه است (واکنش دوگانه خردسال) استفاده شود.

۵-۲- نحوه تعیین عدد حد آستانه دستگاه

عدد آستانه به‌صورت تئوری مشخص نمی‌شود، بلکه از طریق آزمایش‌های بالینی آماری به‌دست می‌آید.

۵-۳- مراحل تعیین حد آستانه

اولین مرحله جمع‌آوری نمونه‌هاست. در این پژوهش به دو گروه بزرگ از جمعیت کودکان نیاز است که یک گروه، گروه کنترل یا همان بدون حساسیت و گروه دیگر، گروه مورد که دارای سابقه حساسیت می‌باشند. مرحله بعدی بعد از تعیین دو گروه مورد نظر، نمونه‌گیری خون توسط دستگاه پیشنهادی خواهد بود که در واقع سطح IgE خاص همه این نمونه‌ها را با این دستگاه اندازه‌گیری می‌شود. سپس سراغ تحلیل داده‌ها رفته و داده‌های گروه کنترل و گروه مورد

1. Specific Immunoglobulin E (sIgE)
2. ImmunoCAP
3. low risk
4. moderate risk
5. high risk

با هم مقایسه می‌شوند. یک منحنی آماری به نام منحنی ROC^۱ رسم می‌شود. این منحنی به کمک خواهد کرد بازه‌ای به‌عنوان حد آستانه انتخاب شود که بهترین تعادل بین دو معیار داشته باشد.

۴-۵- بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله، ایده‌ای نوآورانه برای طراحی و ساخت یک دستگاه تشخیص سریع با هدف پیش‌بینی خطر آنافیلاکسی به واکسن‌های حاوی سیاه‌سرفه در کودکان ارائه شد. خروجی مفهومی این مطالعه، طراحی دستگاهی مشابه گلوکومتر است که اساس عملکرد آن بر پایه سنجش سطح ایمونوگلوبولین E اختصاصی (sIgE) علیه آنتی‌ژن‌های باکتری سیاه‌سرفه از طریق یک نوار تست بیوسنسور الکتروشیمیایی مبتنی بر نانوذرات طلا استوار می‌باشد. نمونه مورد نیاز تنها یک قطره خون کامل مویرگی از نوک انگشت کودک است و نتیجه نهایی به‌صورت یک خروجی کیفی و کاربرپسند شامل سه وضعیت «منفی» (ایمن برای تزریق)، «هشدار» (نیاز به احتیاط و نظارت) و «مثبت» (منع مصرف و لزوم استفاده از واکسن جایگزین فاقد جزء سیاه‌سرفه) بر روی نمایشگر دستگاه ظاهر می‌شود. این نتیجه براساس مقایسه سیگنال الکتروشیمیایی حاصل از واکنش ایمونولوژیک با یک حد آستانه از پیش تعریف شده بالینی حاصل می‌گردد. جدول ۲ مقایسه‌ای نظام‌مند میان ویژگی‌های این ایده پیشنهادی و مهم‌ترین مطالعات پیشین ارائه می‌دهد تا جایگاه دقیق این نوآوری در بستر دانش موجود مشخص گردد.

جدول ۲. مقایسه تطبیقی ایده دستگاه پیشنهادی با مطالعات کلیدی پیشین

ویژگی	McNeil et al. [5]	Assa'ad & Lierl [10]	Liu et al. [12]	Bose et al. [13]	Gómez-Arribas et al. [11]	ایده پیشنهادی (مقاله حاضر)
نوع مطالعه/فناوری	اپیدمیولوژیک (مشاهده‌ای)	کارآزمایی بالینی تصادفی	بیوسنسور الکتروشیمیایی آزمایشگاهی	بیوسنسور رنگ‌سنجی آزمایشگاهی	مقاله مروری	طراحی مفهومی دستگاه-Point-of-Care (POC)
آنالیت هدف	موارد بالینی آنافیلاکسی	IgE علیه آلرژن‌های محیطی	مدل IgG علیه Ara h2 (بادام زمینی)	IgE علیه آلرژن‌های غذایی	مرور کلی آلرژن‌های غذایی	sIgE علیه آنتی‌ژن‌های واکسن سیاه‌سرفه
ماتریکس نمونه	مشاهده بالینی	سرم خون	سرم گوساله رقیق‌نشده	سرم خون (۵ میکرولیتر)	مرور مطالعات مختلف	خون کامل مویرگی (یک قطره از نوک انگشت کودک)
مکانیسم تشخیص	تشخیص بالینی	RIA (رادیوایمونواسی)	ایمپدانس/آمپرومتری با آنزیم HRP	تغییر رنگ پلاسمونیک نانوذرات طلا با HRP	مرور روش‌های الکتروشیمیایی، نوری و پیزوالکتریک	ایمونواسی ساندویچی الکتروشیمیایی با نانوذرات طلا
حد تشخیص (LOD)	گزارش نرخ بروز	تغییر معنی‌دار نبود	۵pg/mL فوق‌العاده بالا	کیفی/نیمه‌کمی (تغییر رنگ چشمی)	مروری	در حد Cut-off بالینی (IU/mL) برای تصمیم‌گیری کیفی
نوع نتیجه	نرخ بروز در جمعیت	عدم افزایش معنی‌دار sIgE	عددی (غلظت آنتی‌بادی)	کیفی (قرمز: سالم / آبی: آلرژیک)	—	کیفی کاربرپسند: «منفی»، «هشدار» یا «مثبت» روی نمایشگر

ویژگی	McNeil et al. [5]	Assa'ad & Lierl [10]	Liu et al. [12]	Bose et al. [13]	Gómez-Arribas et al. [11]	ایده پیشنهادی (مقاله حاضر)
قابلیت حمل و POC	ندارد	ندارد	ندارد (دستگاه رومیزی)	نیمه قابل حمل (کیت)	مرور مفاهیم POC	کاملاً قابل حمل (دستی، مشابه گلوکومتر)
هدف نهایی	تخمین خطر در سطح جمعیت	بررسی ایمونونژنسیته واکسن	تشخیص آلرژی در نمونه آزمایشگاهی	غربالگری آلرژی غذایی در آزمایشگاه	ترسیم چشم‌انداز فناوری	پیش‌بینی خطر آنافیلاکسی به واکسن در لحظه تزریق (POC)
شکاف پژوهشی که پر می‌کند	عدم ارائه ابزار غربالگری فردی	عدم توسعه یک تست تشخیصی	عدم هدف‌گیری sIgE انسانی و ماتریکس خون کامل	عدم کاربرد برای واکسن و عدم طراحی دستگاه خوانشگر	عدم معرفی یک محصول مشخص	ترکیب بیومارکر بالینی معتبر با فناوری بیوسنسور POC برای یک نیاز بالینی برآورده‌نشده

بحث تحلیلی حاضر نشان می‌دهد که ایده پیشنهادی این مقاله گامی منطقی، ضروری و از نظر علمی کاملاً موجه در مسیر تکامل ابزارهای تشخیصی آلرژی است و هریک از مطالعات پیشین، بخشی از زیربنای علمی و فنی آن را تشکیل می‌دهند. همان‌طور که در جدول ۲ نیز مشهود است، این ایده نه یک جهش بلندپروازانه در خلأ علمی، بلکه یک نوآوری هدفمند و مبتنی بر شواهد است که شکاف حیاتی میان دانش ایمونولوژی، فناوری بیوسنسور و عمل بالینی را هدف قرار داده است. نخستین و مهم‌ترین سنگ بنای این ایده، اثبات وجود یک خطر واقعی و قابل اندازه‌گیری است. مطالعه اپیدمیولوژیک گسترده McNeil و همکاران [۵] با بررسی ۲۵ میلیون دوز واکسن، به‌طور عینی نشان داد که نرخ بروز آنافیلاکسی پس از واکسن‌های حاوی سیاه‌سرفه (DTaP/Tdap) با ۲/۰۷ تا ۲/۸۹ مورد در میلیون دوز، بالاتر از میانگین کل واکسن‌ها (۱/۳۱ در میلیون) است. با این حال، خروجی آن مطالعه صرفاً یک «نرخ بروز» در سطح جمعیت بود و هیچ ابزاری برای شناسایی «فرد در معرض خطر» در اتاق واکسیناسیون ارائه نمی‌داد. ایده ما دقیقاً این شکاف را با تبدیل دانش «خطر در جمعیت» به فناوری «پیش‌بینی خطر در فرد» پر می‌کند. در سطح ایمونولوژیک، اعتبار sIgE به‌عنوان بیومارکر هدف، نیازمند دفاع در برابر یک نقد مهم بود: آیا نتیجه مثبت تست ممکن است صرفاً نشان‌دهنده یک پاسخ ایمنی طبیعی و گذرا به واکسیناسیون قبلی باشد؟ مطالعه Assa'ad و Lierl [۱۰] با طراحی یک کارآزمایی بالینی تصادفی، این نگرانی را برطرف کرد و نشان داد که واکسن بدون سلول سیاه‌سرفه (APV) منجر به افزایش پایدار و معنی‌دار sIgE علیه آلرژن‌ها نمی‌شود. این یافته تلویحاً ثابت می‌کند که وجود sIgE بالا پیش از واکسیناسیون، به‌احتمال قوی نشان‌دهنده یک استعداد ذاتی (آتوپیک) برای واکنش آلرژیک است، نه یک پاسخ خوش‌خیم به ایمن‌سازی قبلی. این استدلال، پایه علمی محکمی برای «ویژگی» (Specificity) تست پیشنهادی فراهم می‌آورد. از منظر فنی و مهندسی، این ایده بر شانه‌های چندین پیشرفت اثبات‌شده استوار است. مطالعه مرووری Gómez-Arribas و همکاران [۱۱] تأکید کرد که آینده تشخیص آلرژن‌ها در گرو توسعه دستگاه‌های «قابل حمل، مینیاتوری، بی‌درنگ و آسان برای استفاده» است و نانوبیوسنسورها دقیقاً چنین ظرفیتی را فراهم می‌کنند. در همین راستا، Liu و همکاران [۱۲] به‌طور تجربی نشان دادند که تثبیت عناصر شناساگر بر روی فیلم نانوذرات طلا و استفاده از آنتی‌بادی ثانویه نشاندار با HRP در یک چیدمان ایمپدانس، می‌تواند به حد تشخیص فوق‌العاده ۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر در سرم خام دست یابد. این حساسیت بالا، تضمین‌کننده توانایی این پلتفرم به‌منظور تشخیص مقادیر کم sIgE است. همچنین، Bose و همکاران [۱۳] با ابداع یک تست بصری مبتنی بر تجمع پلاسمونیک نانوذرات طلا که با تنها

۵ میکرولیتر نمونه سرم کار می‌کرد، امکان‌پذیری طراحی یک تست ساده، سریع و کم‌حجم را به اثبات رساندند. نوآوری کلیدی این ایده در آن است که این فناوری‌های اثبات‌شده را از بستر آلرژن‌های غذایی و محیط آزمایشگاه تحقیقاتی خارج کرده و برای هدفی کاملاً جدید (واکسن سیاه‌سرفه)، در یک ماتریکس پیچیده‌تر (خون کامل) و در قالب دستگاهی یکپارچه و قابل حمل (POC) بازطراحی و یکپارچه‌سازی می‌کند. با وجود این پشتوانه محکم علمی-فنی، مسیر تبدیل این ایده مفهومی به یک محصول پزشکی قابل اطمینان، نیازمند عبور از چالش‌های متعدد است. چالش‌های فنی کلیدی شامل غلبه بر تداخلات ماتریکس خون کامل (مانند اثر گلبول‌های قرمز) و تضمین پایداری طولانی‌مدت آنتی‌ژن‌های تثبیت‌شده بر روی نوار تست می‌باشد. از همه مهم‌تر، تعیین حد آستانه تشخیصی دقیق برای sIgE، کلید موفقیت دستگاه است. این مقدار نمی‌تواند صرفاً نظری باشد و باید از طریق مطالعات کوهورت آینده‌نگر بزرگ‌مقیاس بر روی جمعیت کودکان واکسینه‌شونده تعیین گردد. در چنین مطالعاتی، سطح sIgE کودکان قبل از تزریق اندازه‌گیری شده و سپس وقوع واکنش‌های بالینی به دقت ثبت می‌شود. تحلیل این داده‌ها با استفاده از منحنی ROC به تعیین نقطه‌ای بهینه منجر خواهد شد که بهترین تعادل بین حساسیت (جلوگیری از منفی کاذب و وقوع آنافیلاکسی) و اختصاصیت (جلوگیری از مثبت کاذب و محرومیت غیرضروری از واکسن) را فراهم آورد [۸]. در نهایت، اخذ تأییدیه‌های لازم از مراجع قانونی و نظارتی معتبر مانند سازمان غذا و دارو، پیش‌نیاز اجتناب‌ناپذیر برای تولید انبوه و عرضه این دستگاه به بازار خواهد بود.

۵-۵- نتیجه‌گیری نهایی

در مجموع، تحلیل تطبیقی انجام شده در این مقاله نشان داد که ایده دستگاه تشخیص سریع حساسیت به واکسن سیاه‌سرفه، یک نوآوری هدفمند، ضروری و دارای پشتوانه علمی مستحکم است که از بلوغ کافی برای ورود به مراحل توسعه عملی برخوردار می‌باشد. این دستگاه با ترکیب یک بیومارکر ایمونولوژیک معتبر (sIgE)، یک پلتفرم بیوسنسوری اثبات‌شده (نانوذرات طلا با خوانش الکتروشیمیایی)، و یک نیاز بالینی برآورده‌نشده (غربالگری سریع پیش از واکسیناسیون)، شکاف حیاتی میان دانش بنیادی و عمل بالینی را پر می‌کند. اجرایی‌سازی موفقیت‌آمیز این دستگاه می‌تواند تأثیرات عمیقی بر نظام سلامت داشته باشد: در سطح فردی، پیشگیری مؤثر از شوک آنافیلاکسی و عوارض تهدیدکننده حیات؛ در سطح خانواده، کاهش بار روانی ناشی از نگرانی والدین و افزایش مشارکت در برنامه ایمن‌سازی؛ برای کادر درمان، افزایش اطمینان، کاهش استرس تصمیم‌گیری و ارتقای استانداردهای ایمنی؛ و در سطح بهداشت عمومی، حفظ پوشش بهینه واکسیناسیون و جلوگیری از بازگشت بیماری‌های خطرناک مانند دیفتری، کزاز و خود سیاه‌سرفه. در صورت پشت‌سر گذاشتن موفقیت‌آمیز مراحل توسعه فنی، اعتبارسنجی بالینی و اخذ تأییدیه‌های نظارتی، این دستگاه نه تنها به عنوان ابزاری ارزشمند در برنامه واکسیناسیون ملی ایران ظاهر خواهد شد، بلکه می‌تواند به عنوان الگویی پیشگامانه به منظور توسعه سیستم‌های تشخیص سریع مشابه جهت غربالگری حساسیت به سایر اجزای واکسن‌ها یا داروها مورد توجه قرار گیرد و گامی مهم در راستای تحقق پزشکی شخصی شده و افزایش ایمنی در مداخلات بهداشت عمومی بردارد.

منابع

۱. حاتمی ح، عرشی ش، شفیعی گنجه ط، ساریخانی ر. بررسی شیوع عوارض زودرس ناشی از تزریق واکسن پنتاوالان در کودکان ۲ تا ۶ ماهه در مناطق تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۹۴. مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران. ۱۳۹۵؛ ۳۴(۲): ۱۳۸-۱۴۲.

۲. رضائی ش، جعفری ساروئی م، اکرامی نوقابی م، حسین‌زاده ف، رضایی م.ص. مروری بر بیماری سیاه‌سرفه و بیماری‌های مشابه آن. تعالی بالینی. ۱۳۹۸؛۹(۱):۲۵-۳۵.
۳. شایگان م، طرآبادی ف، زمانی ق، محمد ک، امینی کافی آبادی ص، طالبیان ع. اندازه‌گیری غلظت سرمی IgE در برخی ساکنین استان تهران. تحقیقات نظام سلامت حکیم (حکیم). ۱۳۸۴؛۸(۲):۲۵-۳۰.
۴. مشرقی م، تولانی ش. نانوبیوسنسور (DNA سنسور) الکتروشیمیایی: اصول و کاربرد. در: همایش ملی بیوتکنولوژی ایران؛ ۱۳۸۴.
5. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-78.
6. Sánchez-Borges M, Ensina LFC, Cardona V. Controversies in drug allergy: Radiocontrast media, vaccines, and chemotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):21-7.
7. Cianferoni A, Muraro A. Food-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):165-95.
8. Leeflang MM, Moons KG, Reitsma JB, Zwinderman AH. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: Mechanisms, magnitude, and solutions. *Clin Chem*. 2008;54(4):729-37.
9. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-78.
10. Assa'ad A, Lierl M. Effect of acellular pertussis vaccine on the development of allergic sensitization to environmental allergens in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 1):170-4.
11. Gómez-Arribas LN, Benito-Peña E, Hurtado-Sánchez MDC, Moreno-Bondi MC. Biosensing based on nanoparticles for food allergens detection. *Sensors (Basel)*. 2018;18(4):1087.
12. Liu H, Malhotra R, Pecuh MW, Rusling JF. Electrochemical immunosensors for antibodies to peanut allergen Ara h2 using gold nanoparticle-peptide films. *Anal Chem*. 2010;82(13):5865-71.
13. Bose PP, Mandal G, Chatterjee U, Singh M, Chatterjee BP. Gold nanoparticle-based novel visual diagnostic method for the detection of specific IgE to test for food allergies. *Anal Methods*. 2016;8(19):3878-84.