

ابتلای مجدد (Reinfection)

طی ماه‌های گذشته بحث‌های متعددی در خصوص Reinfection در بیماری کووید-۱۹ در جامعه علمی کشور جریان دارد و بنظر می‌رسد میزان کم و قابل مقایسه Reinfection ویروس SARS-CoV-2 با سایر عوامل ویروسی تنفسی (در بازه زمانی حدود ۱ ساله) که در بسیاری از کشورهای دنیا موضوعی حل شده است و نیز بر اساس بدیهیات علم ویروس‌شناسی کاملاً مورد انتظار می‌باشد، در کشور ما همچنان مورد بحث است و عموماً بزرگنمایی می‌شود. از اینرو در تحلیل حاضر ابتدا به بررسی مقالات معتبر اخیر انجام شده در دنیا در خصوص میزان رخداد Reinfection می‌پردازیم و سپس تلاش می‌شود که علت این عدم انطباق ریشه‌یابی گردد:

الف) بررسی متون

۴

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832116/>

این مقاله که در تاریخ ۶ ژانویه ۲۰۲۱ در مجله Journal of Infection به چاپ رسیده، با بررسی ۱۰۳۸ نفر از کارکنان نظام بهداشتی، طی یک بازه زمانی ۷ ماهه در انگلستان، میزان Reinfection را صفر (۰) اعلام کرده است.

۵

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.13.21249642v1>

در این مطالعه که در ۱۵ ژانویه ۲۰۲۱ در medRxiv سامیت شده، طی یک کوهورت چندمرکزی بر روی ۲۰۷۸۷ نفر از کارکنان بهداشت و درمان بیمارستان‌های انگلستان در بازه زمانی حدود ۵ ماهه صورت گرفته و نشان داد که میزان کلی Reinfection کمتر از ۰/۵ درصد است.

۶

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034545>

در این مقاله که در ۲۳ دسامبر ۲۰۲۰ در نشریه معتبر New England Journal of Medicine به چاپ رسیده، مطالعه کوهورت آینده نگر بر روی ۱۲۵۴۱ نفر از کارکنان بهداشت و درمان بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه آکسفورد انگلستان در بازه زمانی ۷ ماهه صورت گرفته و نشان داده شده میزان Reinfection کمتر از ۰/۲ درصد است.

۷

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5038413>

در این مطالعه که در اکتبر ۲۰۱۶ در مجله Emerging Infectious Diseases انتشار یافته، در بررسی‌ای که در اردن بر اساس آنتی‌بادی‌های ضد ویروس MERS-CoV (بعنوان یکی از پسر عموهای SARS-CoV-2) صورت گرفته، نتیجه‌گیری شده که اکثریت افراد تا بیش از ۲ سال و نیم مصونیت بواسطه آنتی‌بادی دارند.

۱

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00575-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00575-4/fulltext)

این مقاله که جدیدترین و یکی از کاملترین مطالعات صورت گرفته با حجم نمونه بزرگ که در تاریخ ۱۷ مارس ۲۰۲۱ در نشریه معتبر Lancet به چاپ رسیده، با بررسی نتایج تعداد ۱۰/۶ میلیون تست بر روی حدود ۴ میلیون نفر از جمعیت ۵/۸ میلیون نفری دافمارک، در دو موج بزرگ این کشور میزان عفونت مجدد در بازه زمانی حدود ۱۰ ماهه بررسی شده و نشان داد که بطور کلی میزان Reinfection در جمعیت، کمتر از ۱ درصد است (افراد جامعه حدود ۰/۲ درصد و کارکنان بهداشت و درمان حدود ۰/۲ درصد). یکی از نکات قابل توجه این مطالعه این است که در کل کشور دافمارک هیچکس بیش از ۲ بار PCR مثبت نشده است.

۲

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13520>

در یکی از کامل‌ترین مطالعات صورت گرفته که در تاریخ ۱۰ فوریه ۲۰۲۱ در مجله European Journal of Clinical Investigation به چاپ رسیده، کل جمعیت حدود ۷/۹ میلیون نفری اتریش طی دو موج بزرگ این کشور طی بازه زمانی حدود ۹ ماه، بررسی شده است و میزان Reinfection کمتر از ۰/۳ درصد محاسبه گردیده است. در این مطالعه با این حجم نمونه نیز هیچکس بیش از ۲ بار مثبت نشده است. این مقاله efficacy ایمنی طبیعی ناشی از ویروس SARS-CoV-۲ را معادل واکسن‌هایی با بالاترین efficacy موجود محاسبه نموده است.

۳

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7804382/>

در این مقاله که در تاریخ ۱۳ ژانویه ۲۰۲۱ در مجله Journal of Infection به چاپ رسیده، با بررسی ۶۶۰۰۱ نفر طی یک بازه زمانی ۸ ماهه در انگلستان، میزان Reinfection را کمتر از ۰/۱ درصد (بطور دقیق ۰/۰۵۷ درصد) محاسبه نموده است.

**ب) تجربه دانش ویروس
شناسی بشر و ادله علمی
احتمال رخداد پاپیین
Reinfection**

بر اساس شناخت ما از عوامل عفونی تنفسی ویروسی از جمله آنفلوانزا (تیپ خاصی)، پارا آنفلوانزا، RSV، hMPV و سایر کرونا ویروس های فصلی، بوکاو ویروس ها، آدنو ویروس ها و غیره، زمانی که انسان اولین بار با این ویروس ها مواجه می شود، معمولاً عفونت شدیدتر است و بواسطه آن یک ایمنی نسبی (نه مطلق) ایجاد می شود که طی یک مدت چندین ماهه و یا چندین ساله، اکثریت افراد را از عفونت مصون می دارد و بعد از چند سال هم اگر فرد دچار عفونت شد، یا عفونت بدون علامت است یا خیلی خفیف. از اینرو ویروس SARS-CoV-2 نیز از این مساله مستثنی نیست و رفتارش دقیقاً منطبق با سایر کرونا ویروس های تنفسی انسانی و دامی است. فقط در نبود یک ایمنی قبلی در جامعه، مدتی در دنیا جولان داده تا همچون سایرین به تعادل برسد.

در حقیقت این ویروس SARS-CoV-2 نیست که اینگونه است، بلکه این توان سیستم ایمنی جانوران است که طی صدها هزار سال اینگونه تکامل یافته تا ما و اجدادمان منقرض نشویم.

از سوی دیگر چطور می توان توجیه نمود که واکسن هایی که تنها از یک پروتئین S ویروس SARS-CoV-2 تهیه شده می تواند ایمنی مناسب با efficacy های بالای ۹۰ درصد ایجاد نمایند ولی تکثیر طبیعی خود ویروس که علاوه بر پروتئین S حدود ۲۸ پروتئین دیگر دارد، نتواند ایجاد ایمنی کند؟ شاید شما به توانایی ژن های ایمنومودولاتوری برخی ویروس ها اشاره کنید که از برانگیخته شدن مناسب سیستم ایمنی جلوگیری می کنند، ولی این مطلب در مورد برخی از خانواده های ویروسی مصداق دارد، بویژه هرپس ویریده، رتروویریده، پولیوما و پاپیلوماویریده و غیره. به بیان دیگر چنین مکانیسم های مؤثری را در مورد اعضا خانواده کروناویریده همچون بسیاری از عوامل تنفسی وایرال دیگر نداریم.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851497/>

در این مقاله که در اکتبر ۲۰۰۷ در مجله Emerging Infectious Diseases انتشار یافته، تعداد ۱۷۶ نفر از مبتلایان به ویروس SARS (بعنوان نزدیکترین ویروس انسانی به ویروس SARS-CoV-2) از نظر بقا پاسخ آنتی بادی مطالعه شدند و نتیجه گیری شده که افراد مبتلا به SARS تا ممکن است تا بیش از ۳ سال در برابر Reinfection مصون باشند.



<https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker/>

در نهایت در این مقاله که حدود ۷ ماه پیش انتشار یافت و بطور روزانه آپدیت می شود، موارد Reinfection قطعی کشورهای جهان ثبت می شود. موارد قطعی براساس معیارهای تعریف شده علمی برای Reinfection که هم فاصله بین دو نتیجه مثبت را در نظر می گیرد و هم بر اساس روش sequencing توالی ماده ژنتیکی ویروس های موجود در دو نمونه مثبت یک بیمار را چک می کند، تعیین می شود.

نکته حائز اهمیت این است که تا تاریخ ۲۶ مارس ۲۰۲۱ تنها ۶۶ مورد Reinfection قطعی در کل دنیا اثبات شده است. حال با عنایت به حجم انبوهی از full genome sequencing که در بسیاری از کشورهای دنیا انجام می شود (مثلاً تا ۱۰ درصد نمونه های مثبت UK و آلمان و ۳ تا ۵ درصد نمونه های مثبت امریکا و درصد بالاتری از نمونه های مثبت برخی از کشورهای کوچک و متمول اروپایی)، همکاران ما در ایران حقیقتاً گمان می کنند که از چشم دنیا موارد Reinfection دور می ماند و فقط ما هستیم که در کشورمان چنین اکتشافاتی می کنیم که افراد دوباره و سه باره مثبت می شوند؟

سخن پایانی

اکنون با عنایت به بررسی مبتنی بر شواهد فوق می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تاچه میزان نقش پاراکلینیک از جمله آزمایشگاه در قضاوت همکاران بالینی مهم است و شاید پیش از آن برای برخی این مساله کمتر مورد توجه قرار میگرفت و نیز تا چه میزان کنترل کیفیت و GLP در آزمایشگاه‌ها و پاراکلینیک برای به درسر نینداختن پزشک و بیمار و حتی خود ما اهمیت دارد.

اشتراک تجربه با همکاران آزمایشگاهی:

نه بعنوان یک قاعده کلی، ولی از آنجایی که آلودگی‌های منجر شونده به مثبت کاذب معمولاً با Cq (یا Ct)‌های بالا تست Real-time PCR رخ میدهند، لطفاً به سابقه نمونه‌های Ct بالا (بعنوان مثال بالای ۳۰) رجوع نمایید و یا به فرم شرح حال بیمار و یا اخذ شرح حال از خود بیمار. در صورتی که فرد سابقه ابتلا ندارد و یا کم علامت است و یا مدت زمان زیر یک هفته از شروع علائم بیمار میگذرد، کار بر روی نمونه از ابتدا تکرار گردد (یعنی مجدداً از مرحله استخراج RNA و پیروس). درست است که این کار زمانبر و هزینه‌بر است ولی ریسک چنین سردرگمی‌هایی را بطرز قابل توجهی کاهش میدهد.

پیشنهاد به همکاران پزشک:

۱. لطفاً عدد Ct value تست PCR بیماران را ملاک قرار دهید و اگر بیماری در بار اول با Cq بیش از ۳۰ مثبت بود و بار دومی که نسبت به Re-infection تردید وجود داشت با Ct پایین مثلاً زیر ۲۰، یا برعکس، احتمالاً در بار اول یا دوم مثبت کاذب بوده.

۲. در صورت عدم تطابق بین نتایج ارزیابی بالینی، CT و تست PCR که وضعیت بیمار را بطور قطعی مشخص نمیکرد، اگر از بیمار درخواست شود که از ۲ تا ۳ هفته بعد تست آنتی بادی دهد، بسیار کمک‌کننده خواهد بود. بطور کلی چک کردن آنتی بادی پس از ابتلا برای بیماران (اگر استطاعت و تمایل داشته باشند) بسیار مناسب است.

درست است که درصد کمی از افراد آنتی بادی نمی‌سازند و در برخی بعد مدتی افت تیترو وجود دارد، ولی اکثر افراد می‌سازند و بقای خوبی دارد.

ریشه‌یابی اعتقاد زیاد به رخداد زیادتر از واقعیت Re-infection در ایران

بطور ساده علت مشکل در اغلب (نه تمام) موارد اشتباه و مثبت کاذب آزمایشگاهی، CT یا تشخیص بالینی در یکی از موارد اول یا دوم است. بهر حال ما آزمایشگاهیان در مورد اینکه بگوییم نتایج مثبت و منفی کاذب در آزمایشگاه تحت تصدی مان ایجاد شده، موضع می‌گیریم. همکاران رادیولوژیست نیز احتمالاً چنین حسی دارند و همکاران بالینی هم در مورد تشخیص بالینی خود دچار چنین پدیده‌ای می‌شوند. حال اینکه تمام روش‌های تشخیصی کلینیک و پاراکلینیک دارای دارای خطا مجاز خود می‌باشند. با ورود کووید-۱۹ نظام درمانی ما به یکباره با سیل عظیمی از نمونه‌ها جهت آزمایش مواجه شد. در هفته‌های نخست تنها مرکز در کشور به تشخیص ویروس می‌پرداختند و پس از آن آزمایشگاه‌های مولکولی زیادی بطور انفجاری در کشور ایجاد شد. بسیاری از افراد از کانتکست تخصص‌های غیر مرتبط آزمایشگاهی، بخش‌های تشخیص مولکولی و ویروس‌شناسی را راه اندازی کردند و برخی از کانتکست تحقیق وارد این حیطه شدند. توسعه کمی آزمایشگاه‌ها توسط افراد کم‌تجربه‌تر می‌تواند کیفیت را قربانی کند. حتی آزمایشگاه‌های تحت تصدی افراد مجرب هم با افزایش تعداد آزمایشات دچار افزایش خطا بطور تصاعدی می‌شود. زمانی که آزمایشگاهی روزی ۳۰۰ تا بیش از ۱۰۰۰ تست و عمدتاً به روش غیر اتومیشن و توسط تعداد زیادی کارشناس مختلف انجام می‌شود، قطعاً میزان خطا بالایی رود و افراد کم‌تجربه‌تر نمی‌توانند آلودگی و مثبت کاذب را جمع کنند.

چنین حالتی را برخی از همکاران کلینیسین کهنه کار در مورد تشخیص بالینی خود دارند. اساتید مجربی که، بر خلاف روند پزشکان کل دنیا و کشورهای برخوردارتر از لحاظ علمی، معتقدند حتی بدون نتایج آزمایشگاه و از روی کلینیک، نه تنها می‌توانند عفونت‌های ویروسی مختلف، عفونت‌های باکتریال، بلکه حتی عفونت‌های هم‌زمان ویروسی و باکتریایی را از هم تمایز دهند.