



کمیته ساماندهی تحقیقات کووید-۱۹

و گروه اپیدمیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

گزاره برگ به روز شده: بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک موارد با تجربه عفونت مجدد، بستری مجدد و بازگشت (عود) ناشی از کووید-۱۹: مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز

پیام اصلی گزاره برگ

با توجه به عدم اطمینان در مورد ایمنی طولانی مدت پس از عفونت کووید-۱۹، احتمال عفونت مجدد و عود بیماری پس از بهبودی دور از انتظار نیست. علاوه بر این، احتمال بستری مجدد در بیمارستان به دلیل عوارض جانبی کووید-۱۹ پس از ترخیص نیز وجود دارد. بنابراین، بهتر است با ایجاد تعاریف مناسب و استفاده از تست‌های تشخیصی با دقت بالا، از تخمین کم یا بیش از حد و برآوردهای کاذب جلوگیری شود تا این شاخص‌ها به صورت دقیق تر گزارش شوند.

پاندمی کووید-۱۹، از بیش از یک و نیم سال پیش به عنوان یک بیماری نوپدید و تهدید جهانی برای سلامتی بشر ظاهر شده است. این بیماری بسیاری از کشورها و جوامع را مجبور به انجام اقدامات بی‌سابقه‌ای در جهت مهار و کنترل آن کرده و هزینه‌های هنگفتی را به بخش بهداشت و درمان و اقتصاد کشورها تحمیل نموده است. عفونت با کووید-۱۹ منجر به پاسخ ایمنی قابل تشخیص می‌شود، اما میزان حساسیت افرادی که قبلاً به عفونت کووید-۱۹ آلوده شده‌اند به خوبی شناخته نشده است. بیش از ۹۰٪ افراد آلوده به کووید-۱۹ حدود یک هفته پس از شروع علائم، آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند که حداقل برای سه ماه در بدن ماندگاری دارد. نیاز فوری به درک بهتر این موضوع وجود دارد که آیا افرادی که از کووید-۱۹ بهبود یافته‌اند در مقابل عفونت مجدد کووید-۱۹ محافظت می‌شوند؟ عفونت مجدد و گاهی در پی آن بستری مجدد یک مشکل اساسی و پرهزینه در این پاندمی می‌باشد. این موضوع علاوه بر چرخش، پویایی و جهش‌های متعدد ویروس در کشورها، متعاقب آن ممکن است مقاومت به درمان و واکسن را نیز در پی داشته باشد. تلاش برای تعریف دقیق و میزان عفونت مجدد، عود و بستری مجدد و عوامل مؤثر بر آن‌ها می‌تواند راهکارهای مؤثری را برای سیاست‌گذاری در جهت پیشگیری از ابتلای مجدد و بهینه‌سازی ارائه خدمات بهداشتی و درمان بیماران داشته باشد. از این رو در این گزاره برگ سعی شده است، با استفاده از نتایج یک مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز به بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک موارد با تجربه عفونت مجدد، بستری مجدد و بازگشت (عود) ناشی از کووید-۱۹، پرداخته شود.

مقدمه

برای به دست آوردن این برآوردها، ابتدا جست‌وجوی نظام مند بر اساس استراتژی جست‌وجو تا ۶ مارس ۲۰۲۱ در پایگاه‌های داده پابمد، اسکوپوس، Web of science و Google Scholar صورت گرفت. در مرحله بعد ۲۱۷ مقاله بر اساس عنوان و چکیده، بررسی شدند. سپس مقالات غیر مرتبط و مقالاتی که فاقد داده‌های واجد شرایط برای جمع‌آوری بودند، حذف شدند. در نهایت پس از حذف مقالات غیر مرتبط، ۲۵ مقاله واجد شرایط تحت بررسی بیشتر قرار گرفتند. اطلاعات و داده‌های مربوط به این مقالات استخراج و از نظر تعاریف شاخص‌ها (عفونت مجدد، بستری مجدد بعد از بهبودی، بازگشت (عود) بیماری)، میزان هر یک از شاخص‌ها بر اساس گزارشات (میزان بستری مجدد، میزان عفونت مجدد و میزان بازگشت بیماری)، خصوصیات دموگرافیک و سوابق بالینی بیماران (سن، جنس، بیماری‌های زمینه‌ای) و علائم بالینی گزارش شده بیماران بعد از عفونت یا بستری مجدد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند که در ادامه به بررسی آن‌ها می‌پردازیم.

روش انجام مطالعه

عفونت مجدد به مفهوم عفونی شدن مجدد بدن با سویه جدید و یا میکروب جدید می‌باشد (۱). مطابق با تعریف CDC، دو معیار جهت ارزیابی موارد مشکوک به عفونت مجدد کووید-۱۹ وجود دارد: (۱) افرادی که قبل از ترخیص حداقل یک تست PCR منفی مبنی بر بهبودی از بیماری داشته اما در زمان بیشتر از ۹۰ روز از ابتلای اولیه، صرف‌نظر از دارا بودن یا عدم وجود نشانه‌های بالینی بیماری، تست PCR مثبت داشته باشد. (۲) افرادی که ۸۹-۴۵ روز بعد از ابتلای اولیه علاوه بر نتیجه مثبت تست PCR، علائمی شبیه عفونت کووید-۱۹ را داشته باشند و شواهدی مبنی بر تماس نزدیک با بیمار تأییدشده و قطعی مبتلا به کووید-۱۹ را ذکر کرده و ابتلا به سایر عفونت‌های مشابه نیز رد شده باشد (۲). مطابق نتایج متآنالیز، مشاهده شد که **میزان عفونت مجدد در میان افراد، ۳ در هر هزار نفر بوده** است که این میزان در جمعیت مردان (۳/۲ در هر هزار نفر) نسبت به زنان (۲/۱ در هر هزار نفر) بیشتر بوده است. همچنین مشاهده شد که طیف سنی افراد مبتلا به عفونت مجدد کووید-۱۹، ۱۵ تا ۹۹ سال بوده است. حداقل و حداکثر زمان بروز عفونت مجدد از زمان اولین عفونت، ۶۲ تا ۱۷۲ روز گزارش شده است. همچنین مطابق سایر گزارشات بیشترین میانگین زمان رخداد عفونت مجدد از زمان اولین عفونت 25 ± 212 بوده است. اغلب این بیماران بدون نشانه بالینی و یا با نشانه‌های خفیف بالینی بوده‌اند و همه موارد نیز بهبود یافته‌اند. در برخی از مطالعات موارد بستری شده در بیمارستان در زمان عفونت مجدد گزارش شده است (۱۲٪). البته بر اساس یافته‌های مطالعات مورد بررسی در بین بیماران با عفونت مجدد SARS-Cov-2 تنها دو نفر فوت شده‌اند، یک خانم با سن حدود ۸۰ سال متعاقب بستری در بیمارستان به دلیل نارسایی ریوی فوت شده و یک خانم ۷۲ ساله با سابقه رابدومیولیز و انسداد حاد عروق اندام بوده که دلیل اصلی فوت او ابتلا به عفونت مجدد ناشی از SARS-Cov-2 نبوده است. بیماری‌های زمینه‌ای در این نوع بیماران شیوع بالایی نداشته است اما شایع‌ترین آن‌ها ابتلا به دیابت و نقص سیستم ایمنی مثل HIV و مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی به دلیل ابتلا به بیماری‌های خاص بوده است.

۱. عفونت مجدد (Re-infection)

عود یا بازگشت بیماری (ظهور مجدد) یا رجعت بیماری (Relapse) به مفهوم ظهور مجدد علائم بیماری بعد از بهبودی یا پایان یافتن بیماری می‌باشد. عود ممکن است به دلیل درمان ناکافی نوبت اول بیماری اتفاق بیفتد (۱). مطابق تعاریف مختلف، عود بیماری به معنای رخداد تظاهرات مجدد بیماری به دلیل ابتلا به همان‌گونه و سویه قبلی ویروس کووید-۱۹ می‌باشد که ممکن است به دلیل نقص ایمنی میزبان رخ دهد (۳، ۴). اما مطابق تعریف دیگر، عود بیماری کووید-۱۹، مبنی بر مثبت شدن تست PCR تا ۹۰ روز از اولین عفونت بدون شواهدی از تماس نزدیک با فرد تأییدشده و قطعی مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد (۱). در برخی از متون، نتیجه مثبت تست تشخیصی (Re-positivity) را نیز مشابه مفهوم عود مجدد بیماری در نظر گرفته‌اند و مطابق تعریف، به مواردی اشاره دارد که علیرغم بهبودی از عفونت اولیه و دارا بودن تست منفی PCR، در بیماران بدون علائم بالینی تا ۹۰ روز از زمان اولین عفونت، نتیجه تست PCR مثبت شود. به نظر می‌رسد این موارد، عامل تکثیر ویروس نباشند و نیازی به جداسازی از سایر افراد را نیز ندارند. بار ویروسی کم معمولاً از ویژگی‌های مثبت بودن مجدد تست می‌باشد (۱). به‌طور کلی علاوه بر در نظر گرفتن زمان بروز از اولین عفونت، آنچه عود بیماری را از عفونت مجدد مجزا می‌کند، تشخیص سویه و گونه ویروس می‌باشد. یعنی اینکه آیا فرد به همان سویه قبلی مبتلا شده است یا دلیل ابتلا، مواجهه با سویه جهش‌یافته ویروس بوده است، که این موضوع باید در محاسبه میزان هر شاخص مدنظر قرار گیرد. مطابق نتایج متآنالیز، **میزان عود بیماری، ۱۳۳ در هر هزار نفر بوده** که این میزان در جمعیت زنان (۱۴۹ در هر هزار نفر) نسبت به جمعیت مردان (۱۳۲ در هر هزار نفر) شایع‌تر بوده است. به‌طور کلی بعد از بررسی اپیدمیولوژیک موارد گزارش شده، طیف سنی افراد مبتلا ۴ تا ۸۰ سال بوده است. حداقل و حداکثر زمان عود بیماری از زمان ترخیص از اولین عفونت ۷ تا ۴۷ روز با بیشترین میانگین ۱۷/۲۵ روز گزارش شده است. اغلب این بیماران بدون نشانه بالینی و یا با نشانه‌های خفیف تا متوسط بالینی بوده‌اند که همه این نوع موارد بهبود یافته‌اند. اما در برخی از مطالعات موارد شدید بیماری و نیازمند به ونتیلاتور نیز گزارش شده است. در میان افراد با عود بیماری، بیماری‌های زمینه‌ای شایع بوده (۳۵٪) که پرفشاری خون، دیابت، بیماری مزمن ریوی، کبدی و قلبی-عروقی از شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در این افراد بوده است.

۲. عود بیماری (Recrudescence)

از زمان شروع اپیدمی کووید-۱۹، بستری مجدد پس از ابتلا و بهبودی از کووید-۱۹ گزارش شده است. هرچند تاکنون تعریف استاندارد برای دسته‌بندی این نوع بیماران وجود ندارد اما در بعضی از مطالعات، بستری مجدد به دلیل کووید-۱۹ طی ۳۰ روز از ترخیص اولیه از بیمارستان به دلیل ابتلا به کووید-۱۹ تعریف شده است (۵، ۶). اما برخی دیگر، بستری مجدد را براساس مراجعه مجدد به بیمارستان طی دو ماه از ترخیص اولیه به دلیل عوارض کووید-۱۹ و اختلالات ناشی از آن تعریف کرده‌اند (۷). مطابق نتایج متآنالیز، **میزان بستری مجدد در بیمارستان در بیماران کووید-۱۹، ۷۰ در هر هزار نفر بوده** است که شیوع آن به تفکیک جنس یکسان بوده است (۷۰ در هر هزار نفر). به‌طور کلی بیشترین دلیل مراجعه به بیمارستان به دلیل هایپوکسی، دیسترس تنفسی، ترومبوآمبولی، سپسیس، اختلالات روان‌شناختی ناشی از بیماری و نتیجه مجدد مثبت تست PCR بوده است. طیف سنی این بیماران ۲۳ تا ۹۰ سال گزارش شده است. میانگین زمان مراجعه به بیمارستان از زمان ترخیص اولیه، $6/7 \pm 17$ روز و میانه زمان بستری در بیمارستان ۱۲ روز (دامنه میان چارکی: ۷-۱۷) بوده است. اغلب این بیماران بهبودیافته‌اند اما برخی از آن‌ها در بیمارستان فوت شده‌اند. بیشتر این بیماران دارای شرایط خاص پزشکی بوده‌اند و شایع‌ترین آن، ابتلا به پرفشاری خون، دیابت، بیماری مزمن کلیوی، بیماری کرونر قلبی، چربی خون بالا و چاقی بوده است.

۳. بستری مجدد در بیمارستان (Hospital Re-admission)

جدول ۱: میزان برآورد کلی عفونت مجدد، عود و بستری مجدد در بیمارستان در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و به تفکیک جنس

شاخص	تعداد مطالعات	برآورد (در هر هزار نفر)	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	P-value برای هتروژنیته	I ² (%)
عفونت مجدد Re-infection	کل	۵	۰/۸ - ۵	<۰/۰۰۱	۹۲/۰۸
	مرد	۵	۰/۴ - ۶	<۰/۰۰۱	۹۴
	زن	۵	۰/۳ - ۴	۰/۰۰۰۱	۸۲/۴۲
عود Recrudescence	کل	۹	۱۰۵ - ۱۶۰	<۰/۰۰۱	۸۴/۱۷
	مرد	۹	۹۶ - ۱۶۸	<۰/۰۰۱	۷۹/۳۲
	زن	۹	۱۱۲ - ۱۸۷	<۰/۰۰۱	۸۱/۰۹
بستری مجدد Re-admission	کل	۱۱	۵۰ - ۱۰۰	<۰/۰۰۱	۹۷/۴۲
	مرد	۱۱	۵۰ - ۹۰	<۰/۰۰۱	۹۱/۷۶
	زن	۱۱	۵۰ - ۱۰۰	<۰/۰۰۱	۹۶/۹۲

در خصوص بیماری‌های عفونی، احتمال عفونت مجدد (Re-infection)، عود بیماری پس از بهبودی (Recrudescence) و بستری مجدد (Re-admission) به دلیل عوارض ناشی از بیماری دور از انتظار نیست که در این مطالعه این میزان‌ها به ترتیب ۳، ۱۳۳ و ۷۰ در هر هزار نفر برآورد شده است. اما مسئله مهم این است که آیا موارد گزارش شده مطابق با تعاریف استاندارد می‌باشد؟ و یا اینکه آیا ممکن است این موارد دچار کم تخمینی یا بیش تخمینی شده باشد؟ دلایلی مانند عدم وجود معیار و تعریف مناسب در تشخیص موارد، منفی کاذب بودن تست در زمان ترخیص در نتیجه عدم بهبودی کامل در عفونت اولیه و درمان ناکافی نوبت اول بیماری، ترخیص زودهنگام و عدم بهبودی کامل به دلیل کم بودن امکانات بهداشتی-درمانی، عدم شناسایی سویه ویروس و عدم تفکیک درست موارد عود از موارد عفونت مجدد، خطای انسانی در زمان نمونه‌گیری (تست PCR)، جمع‌آوری، حمل و انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه و یا درصد حساسیت و ویژگی تست‌های تشخیصی که باعث نتیجه مثبت یا منفی کاذب می‌گردد و میزان پاسخ ایمنی ایجادشده توسط بیمار در مواجهه با عفونت اولیه می‌تواند میزان عفونت مجدد، عود و بستری مجدد را تحت تأثیر قرار دهد. با این حال، نباید فراموش کرد که تا به امروز دوره زمانی دقیق مصون بودن بیمار پس از ابتلا به کووید-۱۹ مشخص نمی‌باشد و احتمال عفونت مجدد یا عود بیماری وجود دارد، زیرا برخی مطالعات نشان داده‌اند که ایمنی هومورال با گذشت زمان ضعیف می‌شود. اما با واکسیناسیون گسترده افراد، پیروی از اصول پیشگیری و مدیریت صحیح بیماری می‌توان از بروز مکرر و عواقب ناشی از ابتلا به این بیماری جلوگیری کرد.

نتیجه‌گیری

1. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, et al. Definitions for coronavirus disease 2019 re-infection, relapse and PCR re-positivity. Clin Microbiol Infect. 2021 Mar;27(3):315318-. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.028. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33285276; PMCID: PMC7718119.
2. Investigative Criteria for Suspected Cases of SARS-CoV-2 Reinfection (ICR).2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html> Access Apr,2021.
3. Das P, Satter SM, Ross AG, Abdullah Z, Nazneen A, Sultana R, et al. A Case Series Describing the Recurrence of COVID-19 in Patients Who Recovered from Initial Illness in Bangladesh. Tropical Medicine and Infectious Disease. 2021 Jun;6(2):41.
4. Gao G, Zhu Z, Fan L, Ye S, Huang Z, Shi Q, Sun Y, Song Q. Absent immune response to SARS-CoV-2 in a 3-month recurrence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) case. Infection. 2020 Jul 28:1-5. doi: 10.1007/s150106-01485-020-.
5. Atalla E, Kalligeros M, Giampaolo G, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. Readmissions among patients with COVID-19. International Journal of Clinical Practice. 2021 Mar;75(3):e13700.
6. Yeo I, Baek S, Kim J, Elshakh H, Voronina A, Lou MS, et al. assessment of thirty-day readmission rate, timing, causes and predictors after hospitalization with COVID-19. J Intern Med. 2021 Jan 16:10.1111/joim.13241. doi: 10.1111/joim.13241. Epub ahead of print. PMID: 33452824; PMCID: PMC8013754.
7. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, Chevinsky JR, DeSisto CL, Pennington AF, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission—United States, March–August 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020 Nov 13;69(45):1695.

منابع

همکاران: سحر ستوده قربانی، نیلوفر طاهرپور، سحر بیات
مجری طرح: دکتر سید سعید هاشمی نظری