

سؤالات رایج در تست کووید از عفونت مجدد تا مثبت باقی ماندن تست ها

منبع: Medscape Public Health – 10 June 2020

مترجم: دکتر مجتبی صداقت
متخصص پزشکی اجتماعی و پیش گیری

در چند ماه اول اپیدمی کووید ۱۹ سر درگمی در موضوع تست های آن همچنان ادامه دارد و بسیاری از پزشکان با سؤالات زیادی دست به گریبان هستند.

" بیمار من هنوز و بعد از یک ماه و نیم تست کووید مثبت دارد. چرا؟"

" آیا بیمار من دوباره آلوده شده است یا این مسئله تنها بهبود با تاخیر است؟"

بسیاری از این سؤالات به آنچه تست دنبال آن است، تفاوت های ظریف در تفسیر نتایج و مثبت ماندن نتایج در بیماران بی علامت بر می گردد. **Medscape** با دکتر Paul Auwaerter, MD برای رسیدن به پاسخ این سؤالات صحبت کرده که به صورت ویرایش شده در اینجا ارائه می گردد:

چه تست های تشخیصی و سرولوژی / تست های آنتی بادی در حال حاضر در دسترس هستند و چه

تفاوت هایی دارند؟ هر کدام از این تست ها چقدر قابل اعتمادند؟

رایج ترین تست های در دسترس ارزیابی های مولکولی هستند که از تکنولوژی PCR برای شناسایی قطعاتی از RNA ویروس کرونای جدید استفاده می کنند. نمونه ها از دستگاه تنفسی فوقانی که با سوآب هایی که از سوراخ بینی تا نازوفارنکس برده می شود تهیه می گردد. همچنین بعضی از آزمایشگاه ها تست های معتبری را درست کرده اند که می تواند از سوآب های اوروفارنکس، خلط و حتی بزاق استفاده کنند. تست مثبت بسیار دقیق است و نشان دهنده حضور SARS-CoV-2 RNA می باشد.

تعداد موارد نتایج منفی این تست ها به درستی مشخص نیست. تجزیه و تحلیل هفت مطالعه پیشنهاد می کند که این میزان تقریباً برابر ۲۰ درصد است اما این بستگی به این دارد که نمونه چه زمانی نسبت به زمان بیماری گرفته شود. در بیماری با شک بالا به کووید ۱۹، یک تست منفی عفونت را رد نمی کند. همچنین بین تست ها در کارخانه های مختلف و ارزیابی های در منزل و اینکه آیا نمونه درست تهیه شده باشد، تفاوت وجود دارد.

تست های سرولوژی مشخص می کنند که آیا آنتی بادی هایی که تصور می شود اختصاصی برای کرونا ویروس جدید هستند وجود دارند یا خیر. مطالعات نشان می دهند تولید آنتی بادی ها در حدود ۷ روز پس از شروع علائم شروع می شود و بین روزهای ۱۴ تا ۲۸ اکثر بیماران آنتی بادی های قابل شناسایی

را تولید کرده اند. آنچه که هنوز به خوبی روشن نیست این است که آیا این آنتی بادی ها نشانه ایمنی حفاظتی هستند و اینکه آیا واقعا سابقه ابتلا به عفونت را در افرادی که علائم کووید ۱۹ نداشته اند را نشان می دهد.

CDC از پیک های پروتئین خالص شده در توالی آزمون ELISA استفاده می کند. آنها حس می کنند که این تست ۹۹ درصد ویژگی و ۹۸ درصد حساسیت دارد. بقیه کارخانه ها هم نتایجی با همین دقت گزارش می کنند که هیچکدام در نمونه های بالینی بزرگ تست نشده اند.

CDC مصر است که از تست هایی که توسط FDA تأیید شده استفاده شود. راهنمای CDC انجام تست را فقط در کسانی پیشنهاد می کند که احتمال معقولی از ابتلا به کووید ۱۹ داشته باشند یا بخواهیم دو تست سرولوژی مختلف را برای کم کردن احتمال مثبت کاذب انجام دهیم. تست های سرولوژی بیشترین سودمندی را در تشخیص دیرنگام کووید ۱۹، وقتی تست های مولکولی با سوآب منفی شده اند دارند.

آیا تست مثبت PCR نشان دهنده اینست که فرد آلوده کننده است؟

از آنجائیکه تست PCR تنها قطعات RNA ویروس را شناسائی می کند، یک تست مثبت به معنی وجود ویروس آلوده کننده نیست. در یک مطالعه کوچک که در افراد بدون علامت یا با علائم کم از عفونت ویروس جدید کرونا، انجام شده بود، ویروس پس از ۱۰ روز از بیماری در کشت شناسائی نشد ولی شناسائی اجزاء ویروس تا ۸۰ روز بعد از عفونت اولیه توسط PCR ادامه داشت. در یک مطالعه که توسط CDC کره انجام شد، کسانی را که با تشخیص کووید بستری شده بودند ولی بعدا PCR آنها منفی و مرخص شده بودند را بررسی کردند. ۲۸۵ نفر از این افراد بعدا در آزمون مجدد نتیجه مثبت ویروس داشتند. اما در ۷۹۰ نفر افرادی که در خانواده با این افراد تماس داشتند هیچ کس عفونت را نشان نداد. این امر قویا پیشنهاد می کند که وقتی در این مرحله RNA ویروس شناسائی شد، افراد آلوده کننده نیستند. بر همین اساس، CDC کره ایزولاسیون را در این حالت درخواست نمی کند.

به طور کلی، افرادی که برای ۱۰ تا ۱۴ روز عفونت را داشته اند احتمالا انتقال دهنده عفونت نیستند، به هر حال این مسئله ممکن است برای همه گروه ها نظیر افراد با ضعف ایمنی یا افراد با بیماری شدید بستری در بیمارستان صدق نکند.

گزارش هایی وجود دارد مبنی بر اینکه ویروس پس از ۸ تا ۹ روز از عفونت قابل کشت نیست. آیا این امر بدلیل اتصال آنتی بادی های خنثی کننده است یا اینکه چون قطعات باقی مانده اند این امر رخ می دهد؟

به نظر می رسد سیستم ایمنی انطباقی بدن نقش اصلی را در پاک سازی ویروس بازی می کند. تولید آنتی بادی های خنثی کننده در این میان عاملی مهمند ولی احتمالا تنها بازیگر ماجرا نیستند. پاسخ T CELL ها مثلا CD8 (T CELL های کشنده) و CD4 ها کمک می کنند تا سلول های آلوده پاک شوند یا پاسخ های سیستم ایمنی را هماهنگ می کنند. تولید قدرتمند اپی توپ های T CELL ها در برابر پروتئین های ویروس نقش برجسته این سلولها را در برخورد با این پاتوژن مشخص می کند. شناسائی RNA ویروس پس از ۱۰ روز در افراد کمتر بیمار که کشت آنها منفی شده است نشان می دهد که تنها قسمتهایی از RNA شناسائی شده یا اینکه آنها توسط سلولها درست شده اند ولی نمی توانند ویروس مولد و سالم تولید کنند.

آیا تست های موجود می توانند بین کووید ۱۹ و سایر کرونا ویروس های مشابه تفاوت قائل شوند؟ این امر چگونه بر دقت و تکرارپذیری تست اثر می گذارد؟

بیشتر پانل های PCR تجاری چندگانه موجود در بازار کووید ۱۹ را تشخیص نمی دهند، به جز BioFire® panel ۲,۱ Respiratory که FDA آن را تایید کرده است. بسیاری از شرکت ها در حال تولید پانل های جدیدی هستند که این کرونا ویروس جدید را هم شناسائی کنند ولی هنوز تایید FDA را دریافت نکرده اند. تست PCR کووید ۱۹ کرونا ویروس های روتین تنفسی یا کرونا ویروس MERS را شناسائی نمی کند. تست های آنتی بادی های تجاری موجود تغییر پذیری چشمگیری را نشان می دهند. بعلاوه حتی هنگامی که ۹۶ تا ۹۸ اختصاصی هستند، اگر احتمال پیش از آزمون pretest probability کووید ۱۹ زیر ۵ درصد باشد احتمال مثبت کاذب بودن بیش از مثبت واقعی است و این یکی از دلایل اصلی عدم توصیه به غربالگری سرولوژیک دست جمعی است زیرا ممکن است در مردم حس ایمنی کاذب را ایجاد کند. دلایل پاسخ مثبت کاذب شامل واکنش متقاطع با سایر کرونا ویروسها، تولید آنتی بادی با سایر ساز و کارها یا عملکرد ضعیف تست ها می باشند.

یک مطالعه در Annals of Internal Medicine توصیف می کند که چگونه میزان منفی کاذب در سیر بیماری، از ۱۰۰ درصد در ۴ روز قبل از شروع علائم تا ۲۰ درصد ۳ روز پس از شروع علائم، تفاوت می کند. با این تغییر پذیری بالا، دکتر ها چگونه می توانند نتایج را تفسیر کنند؟ چه می شود اگر بیماری، پنجره ای را که در آن پاسخ های منفی کاذب از بقیه ایام کمتر است را از دست بدهد؟ اگر شک بالینی بالایی به کووید ۱۹ وجود دارد، تست مجدد پیشنهاد می شود. اگر بیمار ارزیابی دیگری بعدا دارد، احتمالا در هفته دوم یا سوم، تست سرولوژی ممکن است، اگر پاسخ PCR یا نمونه های تنفسی منفی باشند، کمک کنند.

آیا تفاوتی بین میزان نتایج منفی کاذب در افراد بی علامت (بار ویروسی پائین) نسبت به بیماران علامتدار (بار ویروسی بالا) وجود دارد؟

احتمالا نتایج منفی کاذب در بیماران بی علامت با این کرونا ویروس بیشتر باشد، به هر حال مطالعه بزرگ قطعی که هم تغییر در سرم و هم PCR را ارزیابی کرده باشند، وجود ندارد. باید یادآور شد که بیماران بی علامت ممکن است ویروس را در تیتراهای بالا دفع کنند. این پیمایش های سرمی یا سایر ارزیابی های طولی جمعیتی در حال انجام هستند. تحلیل در موارد مراقبت در منزل و کشتی های تفریحی نشان داده است که تعداد چشمگیری از افراد بی علامت، تا ۶ روز قبل از شروع علامت، ویروس قابل کشت عفونی داشتند.

اگر حساسیت تست در افراد پیش از علامت دار شدن که ریزش ویروس دارند، پائین است، این تست ها به چه درد می خورند؟ مثلا اگر بیماری قبل از جراحی یا یک پروسیجر انتخابی تست شود و اتفاقا منفی کاذب باشد، این آزمایش کمکی به ما نخواهد کرد.

پیمایش با تست PCR در بسیاری از مؤسسات به عنوان ارزیابی پیش از جراحی و یا در سایر موارد انجام می شود. در هر فرد بی علامتی، یک تست مثبت ضرورتا نشان دهنده آلوده کننده بودن نیست. همچنین میزان منفی کاذب در افراد بی علامت بالاتر است. به همین دلیل، بعضی ها پیشنهاد می کنند که توصیه های اجتناب از قطرات تنفسی در تمام بیماران، بدون توجه به دوران اپیدمی رعایت شود.

آیا تست های آنتی بادی به ما به جز اینکه فرد در معرض ویروس قرار گرفته و پاسخ ایمنی در وی ایجاد شده چیزی می گویند؟(مثلا آیا در مورد ایمن شدن یا اینکه ایمنی چقدر باقی می ماند هم خبر می دهند؟)

ما از چالش های مطالعات انسانی از سایر کرونا ویروس ها در دهه ۱۹۹۰ می دانیم که وقتی کسی از عفونت بهبود می یابد و شواهد واکنش ایمنی را نشان می دهد، می تواند بعد از یک سال مجددا مبتلا شود. در خصوص SARS-CoV-1 ، به طور متوسط، آنتی بادی ها برای دو سال کفایت می کردند ولی طی سال سوم و بعد از آن ایمنی در حدی بود که احتمال عفونت مجدد وجود داشت. مدت ایمنی SARS-CoV-2 هنوز مشخص نیست، گرچه در بررسی های اولیه به نظر زیر ۶ ماه می رسد.

کی می توانید اعلام کنید که بیمار بهبود یافته است؟

در اینجا با دو موضوع مواجه هستیم:

اول اینکه آیا بیمار آلوده کننده است. CDC معیار خود را از آوریل ۲۰۲۰ در جهت استراتژی مبتنی بر علامت تغییر داده است تا مشخص کند آیا بیمار می تواند عفونت را به دیگری منتقل کند. بیمار علامتدار با کووید - ۱۹ باید به مراقبت برای عدم انتقال ادامه دهند تا یا :

۱- استراتژی مبتنی بر علامت: حداقل ۳ روز از ریکاوری گذشته باشد یعنی بدون مصرف دارو تب نداشته

باشد و علائم تنفسی بهبود داشته باشد و حداقل ۱۰ روز از اولین روز شروع علائم گذشته باشد

۲- استراتژی مبتنی بر تست: بدون استفاده از تب بر ها تب قطع شده باشد و بهبودی در علائم تنفسی و پاسخ منفی دو تست SARS-CoV-2 RNA معتبر از دو نمونه پشت سر هم با فاصله حداقل ۲۴ ساعت بدست آمده باشد.

موضوع دوم اینست که فرد بی علامت که ابتلا وی با تست آزمایشگاهی کووید - ۱۹ تایید شده است باید توصیه ها را **یا** تا ۱۰ روز پس از اولین جواب مثبت آزمایشگاه (با فرض اینکه در این فاصله علامت پیدا نکرده باشد) **یا** جواب منفی تست معتبر ارزیابی مولکولی کووید - ۱۹ در دو نمونه پشت سر هم با فاصله حداقل ۲۴ ساعت داشته باشد.

چنانچه قبلا اشاره شد گزارش هایی از شناسائی طولانی مدت RNA بدون ارتباط با کشت ویروس وجود دارد. شناسائس RNA ویروس از طریق PCR ضرورتا به معنی وجود ویروس عفونی نیست.

در خصوص درمان، با توجه به آنچه که ما از سندروم التهابی چند سیستمی در کودکان multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) آموخته ایم، گزارش هایی از بیماران با تب توجیه نشده ۳ تا ۶ هفته پس از بهبودی اولیه از کووید - ۱۹ داریم که ممکن است بدلائل ایمنولوژیک، بعد از اینکه

پاسخ ایمنی میزبان ویروس را غیر زنده کرد، مشکلات سلامتی جدیدی ایجاد گردد. خوشبختانه به نظر می رسد که درصد کمی از کودکان و بالغین درگیر چنین مشکلی می شوند، اما عواملی که باعث بروز چنین مشکلاتی می شوند بخوبی شناخته نشده اند.