ESCMID MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

گزارشی کوتاه از

سی و دومین کنگره

انجمن میکروبیولوژی و بیماری های عفونی اروپا

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

32nd Conference

Lisbon, Portugal

23-26 April 2022

مرکز تحقیقات ویروس شناسی بالینی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

شبکه تحقیقات بیماری های
ویروسی ایران

انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
IRANIAN SOCIETY FOR SUPPORT OF PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES

انجمن علمی
بیماری های عفونی و گرمسیری ایران

جامعه علمی
آزمایشگاهیان ایران

ESCMID MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

پیش گفتار

خوانندگان گرامی

متن پیش رو گزیده‌ای از سی و دومین (۳۲) کنگره بین المللی ESCMID در شهر لیسبون پرتغال است که از تاریخ ۲۳ الی ۲۶ آپریل ۲۰۲۲ (۳ تا ۶ اردیبهشت) برگزار گردید.

اینجانب به صورت مجازی از ابتدا تا انتهای کنگره با انتخاب پانل های مختلف سخنرانی ، مطالب مهم و مفید را یادداشت برداشتم. پس از انجام ویرایش و سایر مراحل گرافیکی توسط کارگروه دانشجویی عضو ESCMID و به صورت کتابچه در اختیار علاقه‌مندان خصوصاً متخصصین عفونی و متخصصین علوم پایه در حوزه میکروبیولوژی و ویروس شناسی قرار گرفته است.

ذکر چند نکته ضروری به نظر می رسد:

۱-عناوین انتخاب شده صرفاً از مواردی انتخاب شده که به عقیده اینجانب دارای بیشترین شکاف دانشی بین دنیای غرب و کشور مان در زمینه تشخیصی بیمارهای عفونی و میکروبیولوژی می باشد؛

۲-اگر مطالب پراکنده ، ناقص و بعضاً نامفهوم می باشد به دلیل سرعت بالای ارائه مطالب و اسلایدها توسط سخنرانان و نیز زمان بسیار کوتاه برای آماده سازی موارد دست نوشته و انتقال مطالب به مخاطبین می باشد. لیکن به یاد داشته باشید که مندرجات کتابچه حاضر صرفا اشاراتی به دستاوردها و حتی عامدا به برخی ترمینولوژی صرفاً اشاره گردیده تا علاقه مندان با جستجو در سایت های علمی شخصا درک دقیق و عمیق نسبت به مفاهیم داشته باشند.

امید است این اثر برای خوانندگان مفید واقع گردد.

«لطفا در صورت بروز هرگونه ایراد و اشکال در این کتابچه و نیز هرگونه سوال با ایمیل amirfazely99@gmail.com (امیر ابوفاضلی) مطرح فرمایید تا در اسرع وقت رسیدگی گردد.»

دکتر سید محمد جزایری

نماینده و رابط انجمن میکروبیولوژی بالینی و بیماریهای عفونی (ESCMID) در ایران

ESCMID MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

کارگروه دانشجویی همکاری با اکمید:

امیر ابوفاضلی

شیرین رشتیان

مطهره شفیعی

سارا افتخاری

محمد علی مالکی

سمانه میرزائی

محمد حسین عطائی فر

پارسا نوباوه

می گل میرزائی رضائی

روبن سهیلی

ESCMID MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

فهرست

عنوان	صفحه
بخش اول– متاژنومیک	۱
بخش دوم– میکروبیوم	۱۴
بخش سوم– هوش مصنوعی	۱۹
بخش چهارم– تشخیص	۲۸
بخش پنجم– سندروم پس از کووید	۳۳
بخش ششم– واکسیناسیون کووید	۳۶
بخش هفتم– مقالات منتشر شده در لانست	۴۱
–منابع و مآخذ	۴۴

ESCMID MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

جدول اختصارات

۱	AMR	Anti Microbial Resistance
۲	Dry Lab	مرحله ای که شامل عملیات نرم افزاری و سخت افزاری است و در خارج آزمایشگاه انجام می شود
۳	HCW	Health Care Worker
۴	LRTI	Lower Respiratory Tract Infection
۵	MSM	Men Who Have Sex With Men
۶	NAT	Nucleic Acid Amplification Technology
۷	NGS	Next Generation Sequencing
۸	NPV	Negative Predictive Value
۹	POCT	Point Of Care Testing
۱۰	PPV	Positive Predictive Value
۱۱	Reads	خوانش (توالی خوانده شده توسط تکنولوژی ان جی اس)
۱۲	URTI	Upper Respiratory Tract Infection
۱۳	UTI	Urinary Tract Infection
۱۴	Wet Lab	کلیه مراحلی که مستلزم فعالیت های بیولوژیک در داخل آزمایشگاه است.
۱۵	WGS	Whole Genome Sequencing

ESCMID
MANAGING INFECTIONS
PROMOTING SCIENCE

بخش اول «متاژنومیک»

متاژنومیکس برای شناسایی AMR در Food Supply Chain

Thi Thuy Do (Celbridge, Ireland)

چون متاژنومیکس تمام Genetic Source را در نمونه نمایان می کند، لذا می توان از آن در میکروبیولوژی Food Supply هم استفاده نمود. اهداف اصلی بررسی متاژنومیکس بر AMR (Resistome) شامل: آب، خاک، محصولات کشاورزی و کامپوست هستند. تمامی این ها می تواند با AMR آلوده شوند. با استفاده از روش Shot Gun پروفایل میکروبیوم (Resistome) این محصولات را تعیین می نمایند. نظریه این است که AMR با پروفایل میکروبیوم خود از منابع مختلف محیطی قابلیت انتقال به Food Supply و از آن طریق به انسان را دارند.

یکی از نکات قابل توجه وجود Strainهای AMR و در زمینه های کشاورزی حاوی چمن است. لذا در مطالعاتی در ارتباط میکروبیوم خاک و چمن از نظر AMR مورد بررسی قرار گرفته است. تهدید AMR عبارت است از ورود میکروبیوم AMR به خاک گیاه و غیره و Interacting میکروبیوم ها با یکدیگر است.

Problem	AMR	Pathogen	Nitrogen	Combination
Action	**Anaerobic digestion (1)** Storage (-1) Composting (-1)	**Anaerobic digestion (-1)** Storage (1) Composting (1)	**Anaerobic digestion (-1)** Storage (-1) Composting (1)	**Anaerobic digestion (1)** Storage (1) Composting (-1)
Outcome	**Reduced AMR**	**Reduced Pathogen**	**Reduced Nitrogen Pollution**	**Increased Nitrogen**

Reduced Nitrogen
Anaerobic digestion (-1)
Storage (-1)
Composting (1)

Increased Nitrogen
Anaerobic digestion (1)
Storage (1)
Composting (-1)

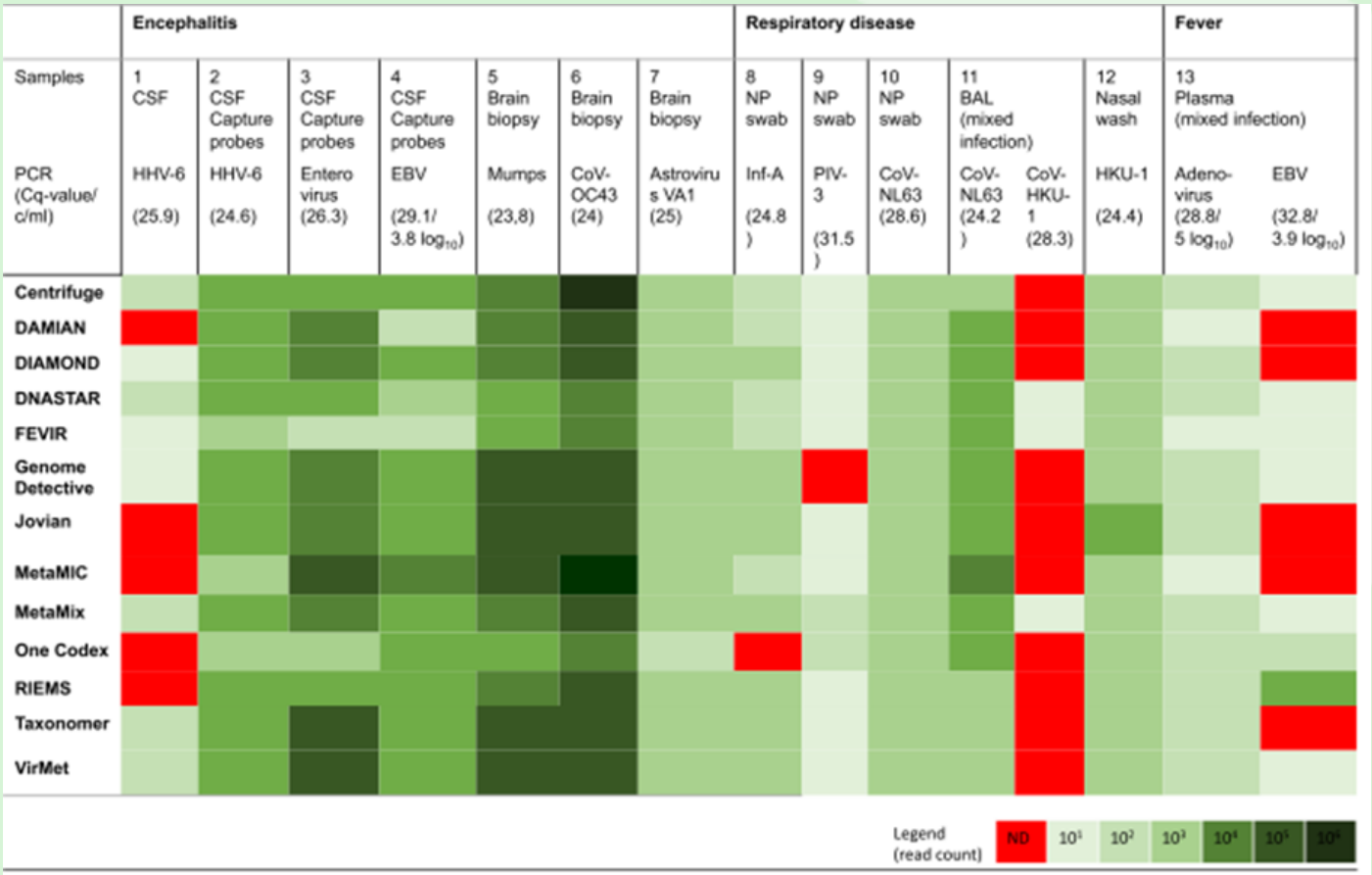
شکل۱– Decision Tree بر اساس دیتاهای ارائه شده توسط هوش مصنوعی.(Thi Thuy Do,2021)

Viral Metagenomics

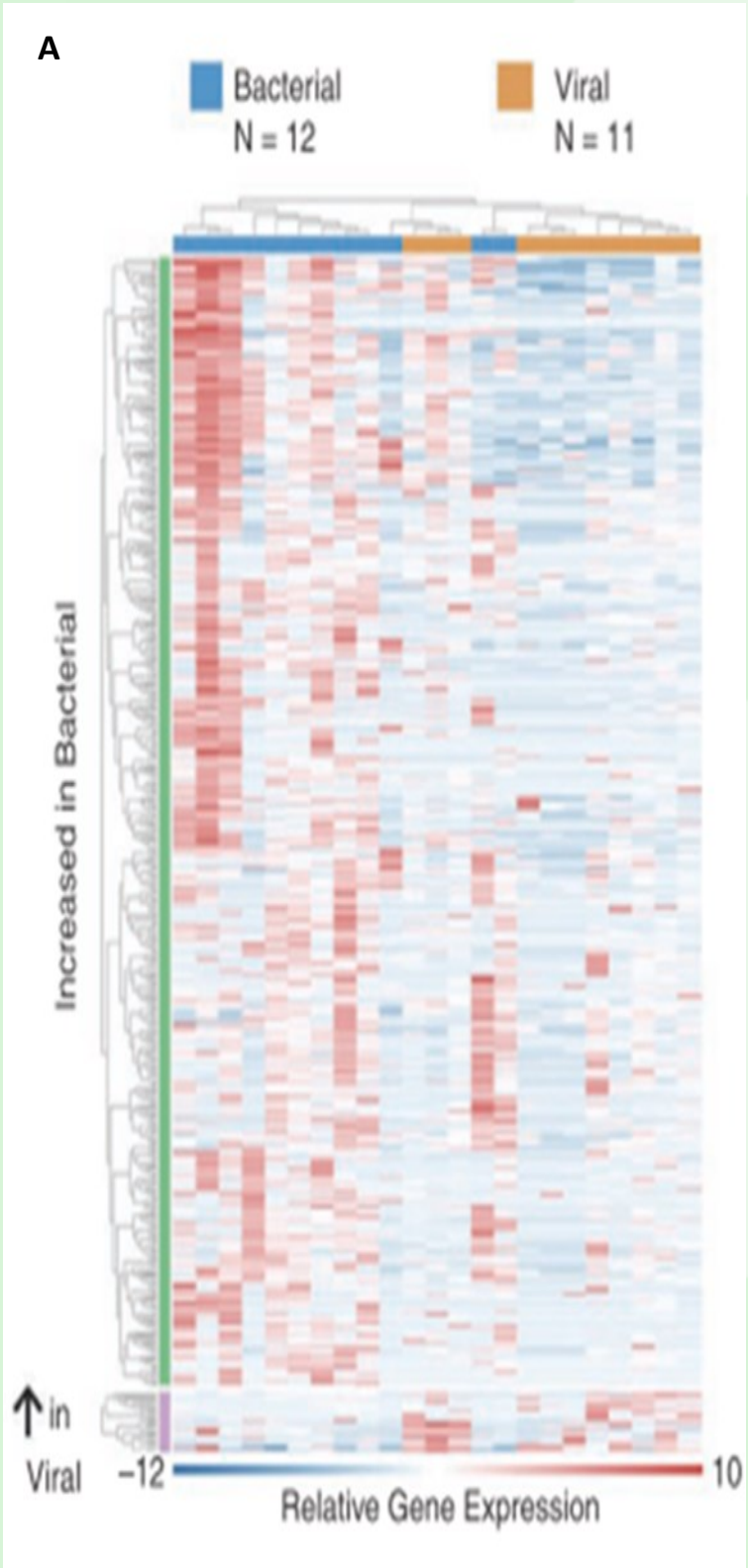
Jutte De Vries (Leiden, Netherlands)

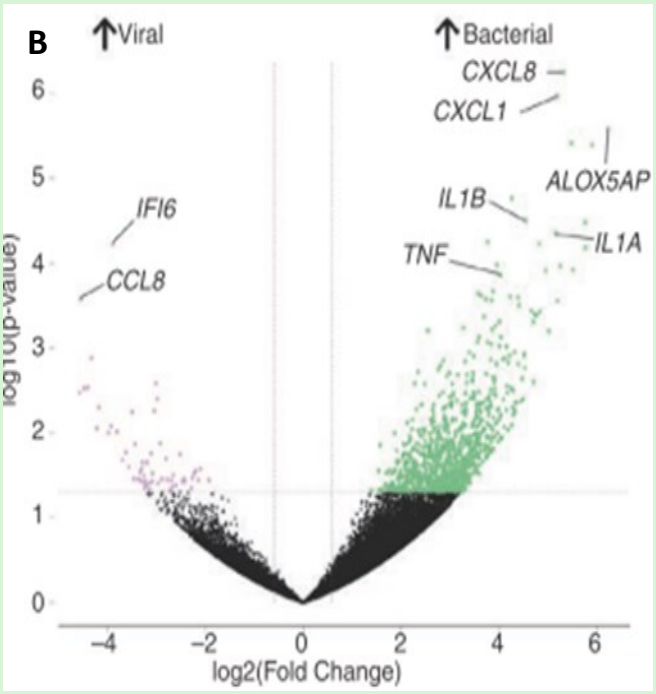
گزارشی از Eurosurveillance نشان می دهد که حدودا یک پنجم حجم مقالات منتشره در حوزه متاژنومیکس مربوط به ویرال است. دو مثال از کاربرد های رایج متاژنومیکس در حوزه ویروسی در بیمارستانها عبارتند از مننگوآنسفالیت های نامشخص و دیگری هپاتیت های Unknown Origin.

ویرال متاژنومیکس به صورت مونوپلکس، دوپلکس و سندرومیک (مولتی پلکس) و Untargeted انجام می گردد. در حال حاضر نوع سندرومیک آن در حال گسترش و Improvement است. یکی از مشکلات در استفاده از ویرال متاژنومیکس ، عدم دسترسی به اندازه گیری کمی است. لیکن در تلاش است که با استفاده از Reads Count این Correlation را نشان دهند. یعنی بدین صورت که ۳۰ درصد از Reads را به عنوان آستانه در نظر گرفته همچنین Reads Coverage را محاسبه و نتایج به صورت Semi-Quantitative ارائه می گردد. برای ارتقا این نوع ارزیابی نیمه کمی، از Hybrid-Capture Probes استفاده می کنند که سبب افزایش Reads Coverage به میزان ۱۰۰ تا ۱۰۰۰۰ برابر بیشتر شده، همچنین سبب افزایش تعداد Reads و به دنبال آن هم Range شناسایی ویروس را افزایش می یابد و هم احتمال شناسایی واریانت ها بالا می رود.[اصطلاح این روش (Hybrid Capture Probe) یک نوع Viral Enrichment است که اصطلاح شایعی در آماده سازی نمونه برای بررسی با NGS در حوزه ویروس شناسی است]. یک نوع ارتقا یافته از متاژنومیکس بنام Parametagenomics است که از طریق Trancriptome پاسخ ایمنی را در میزبان بررسی می نماید. یک کیت تجاری هم برای آن در بازار موجود است. بنام Explify. در حال حاضر چالش در ویرال متاژنومیکس عبارت است از معدود بودن تعداد Pipeline ها و برنامه های بیوانفورماتیک که برای میکروبیوم بسیار فراوان تر و متنوع تر می باشد.



شکل۲–ویرال متاژنومیکس. یک HeatMap که نشان دهنده مقایسه بین دیتاهای سکانس (Reads) در مقایسه با PCR کمی است.
(Vries, 2021)





شکل ۳– پارامتاژنومیکس برای یافتن افتراق بین پاتوژن های باکتریال و ویروسی(A) و در ضمن پروفایل پاسخ ایمنی میزبان(B) با استفاده از سیستم Explify. (Ramchandar, 2021)

MALDI-Toff (MT) In Clinical Microbiology for AMR Detection & Typing

از اوایل ۲۰۰۰ به کار گیری MT در حوزه تشخیص بیماری های عفونی آغاز گردید. اساس تکنولوژی آن پروتئومیکس است و بر اساس Mass/Charge Ratio توسط تابش لیزر اندازه گیری می شود. روشی ارزان، سریع و دقیق است. چون پاسخ در عرض ۶ ساعت آماده می شود. روش شناسایی به صورت Semi-Quantitative است. روش کار برای شناسایی AMR این است که از پلیت حاوی کشت که به آن آنتی بیوتیک اضافه شده، نمونه از Medium آن نمونه گیری کرده و به دستگاه داده می شود. پتانسیل اتوماسیون شدن و ارتباط با Machine Learning برای استفاده در حوزه هوش مصنوعی دارد. حساسیت MT در شناسایی و تشخیص در حوزه میکروبیولوژی از Whole Genome Sequencing پایین تر است. عوامل زیر سبب Variation در پاسخ MT می گردد:

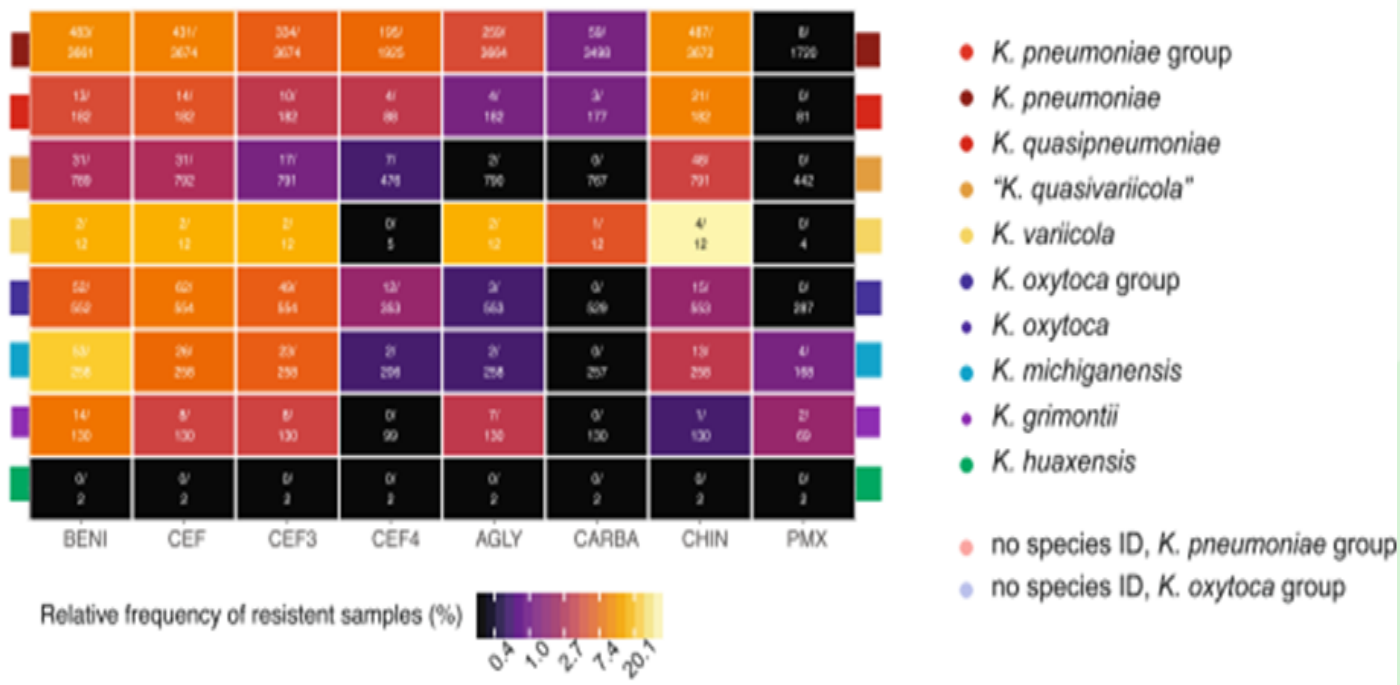
۱ نوع پلیت های آگار (اگر از نواحی متفاوت باشند نتایج MT متغیر خواهد بود)

۲ مقدار باکتری موجود در محیط کشت

۳ طریقه استخراج پروتئین

۴ Hard ware های موجود در آزمایشگاه [وسائل و تجهیزاتی که قبل و بعد از استفاده از دستگاه از آنها استفاده می شود؛ مانند: انواع پیپیت، آماده سازی نمونه، کامپیوتر ها و غیره]

بکارگیری هوش مصنوعی در MT برای AMR به این گونه است که دیتا های MT از سیستم دستگاه گرفته شده (در حدود سیصد هزار دیتا) و سپس توسط ML به دو گروه تقسیم می شوند:Susceptible و یا Resistant. پس از کالیبراسیون کل اسپکترا به صورت یک دیتا ست ۶۰۰۰ پارامتری تهیه شده و سپس Strain های مختلف باکتریایی با این دیتا ست Justify می گردند. در این مرحله Label حساس (Susceptible) و یا مقاوم (Resistant) توسط ML تفکیک و دیتا ها خارج می شوند و با این روش حدود ۸۰۳ گونه باکتری قابل شناسایی است. همچنین در حال حاضر در حوزه AMR هوش مصنوعی برای ارزیابی توان و ارتقا توانمندی MT برای شناسایی ۴۲ سویه مقاوم علیه آنتی بیوتیک بکارگرفته شده است. بیشترین موارد استفاده از در حوزه تشخیصی برای بیماران مبتلا و یا مشکوک به سپسیس است.



شکل۴– بررسی AMR مربوط به کلبسیلا توسط MALDI-TOF (Egli 2021)

Genomics For Infection Control in Hospitals
Resistant follow up in hospitals for infection counter surveillance

Claire Gorrie (Melbourne, Australia)

به کارگیری (WGS Wide Genomic Sequencing) در حوزه کنترل عفونت:

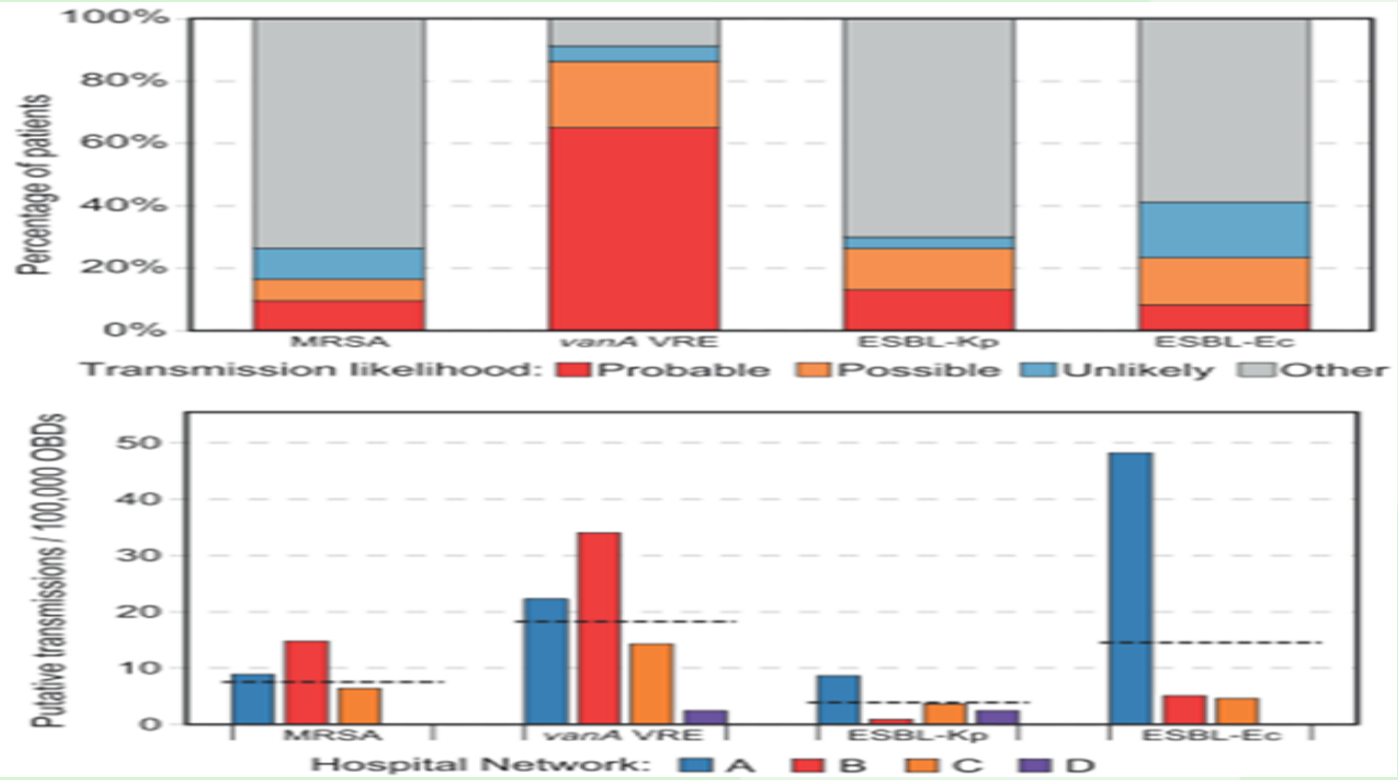
۱.شناسایی آلودگی در بیمارستان و در سطح جامعه

۲.بررسی AMR در سطح بیمارستان و جامعه

۳.آنالیز outbreak ها، اتیولوژی موجود در بیمارستان ها و جامعه

در حال حاضر تکنیک های سنتی و معمولی برای بررسی های اپیدمیولوژیک خصوصاً برای outbreakها استفاده می شود که کافی نیست. اخیراً یکی از کاربردهای فراوان WGS در بیمارستان ها بررسی آلودگی میکروبیولوژیک بر روی سطح، وسایل مصرفی، تجهیزات بیماران و خصوصاً بررسی AMR است. این نمونه ها به دو دسته تقسیم می شوند: ۱.نمونه های انسانی (کلینیکال) ۲.نمونه های محیطی (environmental)

در روش آماده کردن نمونه WGS ممکن است اختلاف مختصری بین این دو نمونه وجود داشته باشد ولی برای انجام WGS و آنالیز آماری تقریباً تفاوتی با یکدیگر ندارند. نهایتاً هم جداول و درخت های فیلوژنی و غیره همان روند مشابه را طی می نماید. مثلاً در برخی گزارشات یک یا چند strain محدود در سرتاسر بیمارستان و در بسیاری از سطح جامعه به عنوان منبع آلودگی شناسایی می گردد. مثلاً در مطالعه ی موجود از کشور نامیبیا در آفریقا، کلبسیلا مسئول آلودگی در اکثر بیمارستان ها و سطوح مختلف جامعه شناسایی شده است. راه به دست آوردن چنین نتایجی تحت عنوان controlling superbug data subset در سطح کشوری، صرفاً از طریق WGS به دست می آید



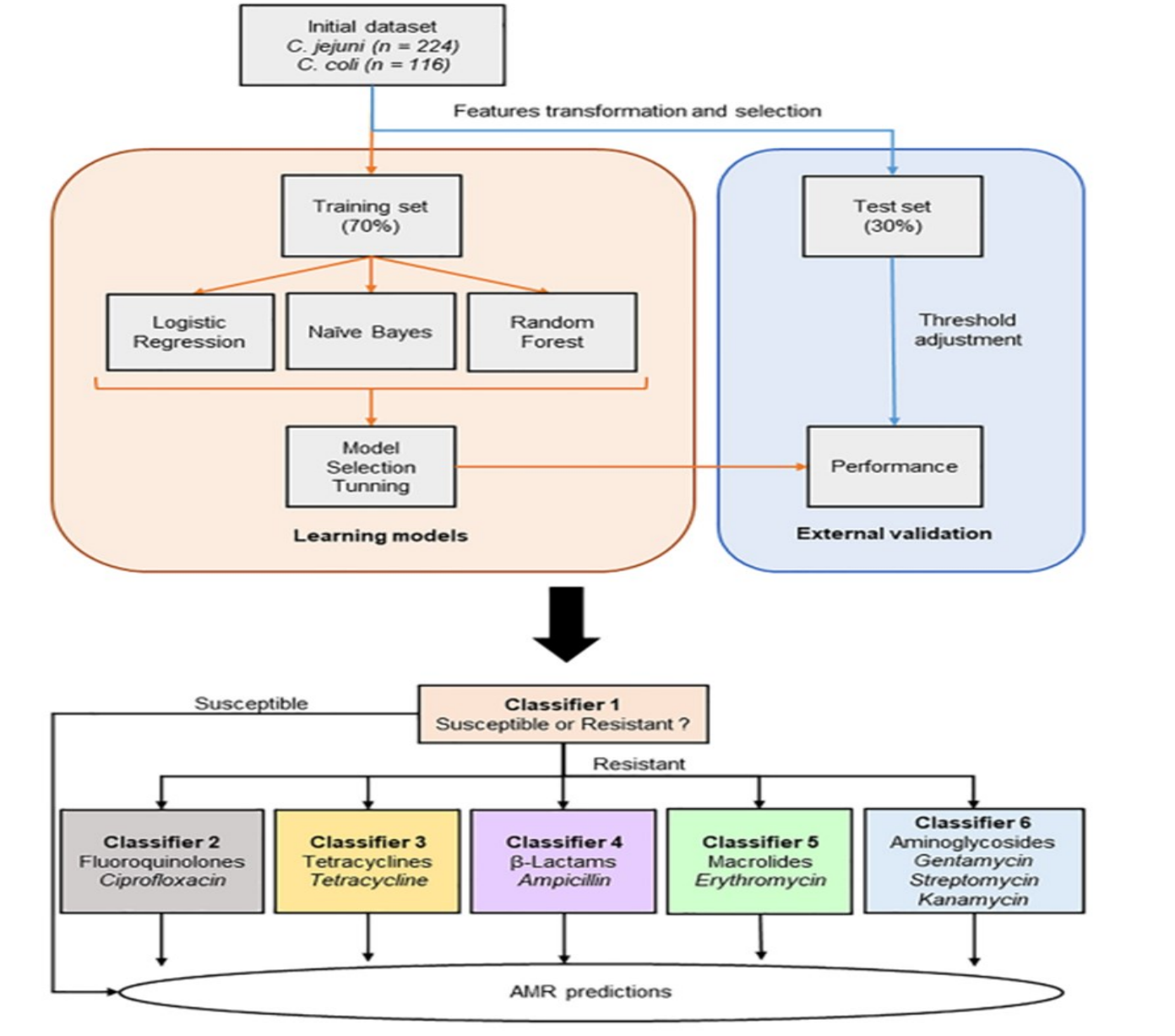
شکل۵– نتایج حاصله از بررسی نمونه های مختلف در یک بیمارستان از محیطهای مختلف. شناسایی راههای سرایت MDRO با تلفیق دیتاهای متاژنومیکس و اپیدمیولوژیک (تصویر بالا). میزان شیوع به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر در Network های مختلف در بیمارستان (تصویر پایین، هر Network نشاندهنده بخش و یا محیطی از همان بیمارستان است). (Gorrie-2022)

۴.شناسایی راه های سرایت

در بررسی WGS در outbreak ها، دو گزینه از طریق نرم افزار به دست می آید: distant isolate و close isolates. آنچه آنالیز را برای محققین پیچیده می نماید، بروز بسیار بالای وقایع ریکامبیناسیون و intermixing بین ایزوله هاست.

Accuracy، speed، reproducibility و stability از نکات مهم در بررسی های اپیدمیولوژیک مبتنی بر WGS است. یکی از محاسن استفاده از WGS در مطالعات اپیدمیولوژیک این است که در آنالیزهای نهایی افراد و یا ایزوله هایی که distant هستند کاملاً close به یکدیگر قرار گرفته که این نشان دهنده قرابت ژنومیک و SNP ایزوله ها و خصوصاً AMR است. WGS به سادگی و قابل فهم این ارتباطات را با visualization approach به نحوی نشان می دهد که برای محققین و تصمیم گیرندگان نظام بهداشت و سلامت کاملاً قابل درک و فهم است.

در یک چرخه environment و غذا- میزبان و بیمارستان با استفاده از WGS، پروسه ی interaction این عوامل برابر AMR بررسی و آنالیز می نمایند.



شکل۶– دیاگرامی از روش استقرار و عملکرد متاژنومیکس در کنترل عفونت در بیمارستان ها (Feucherolles, 2022)

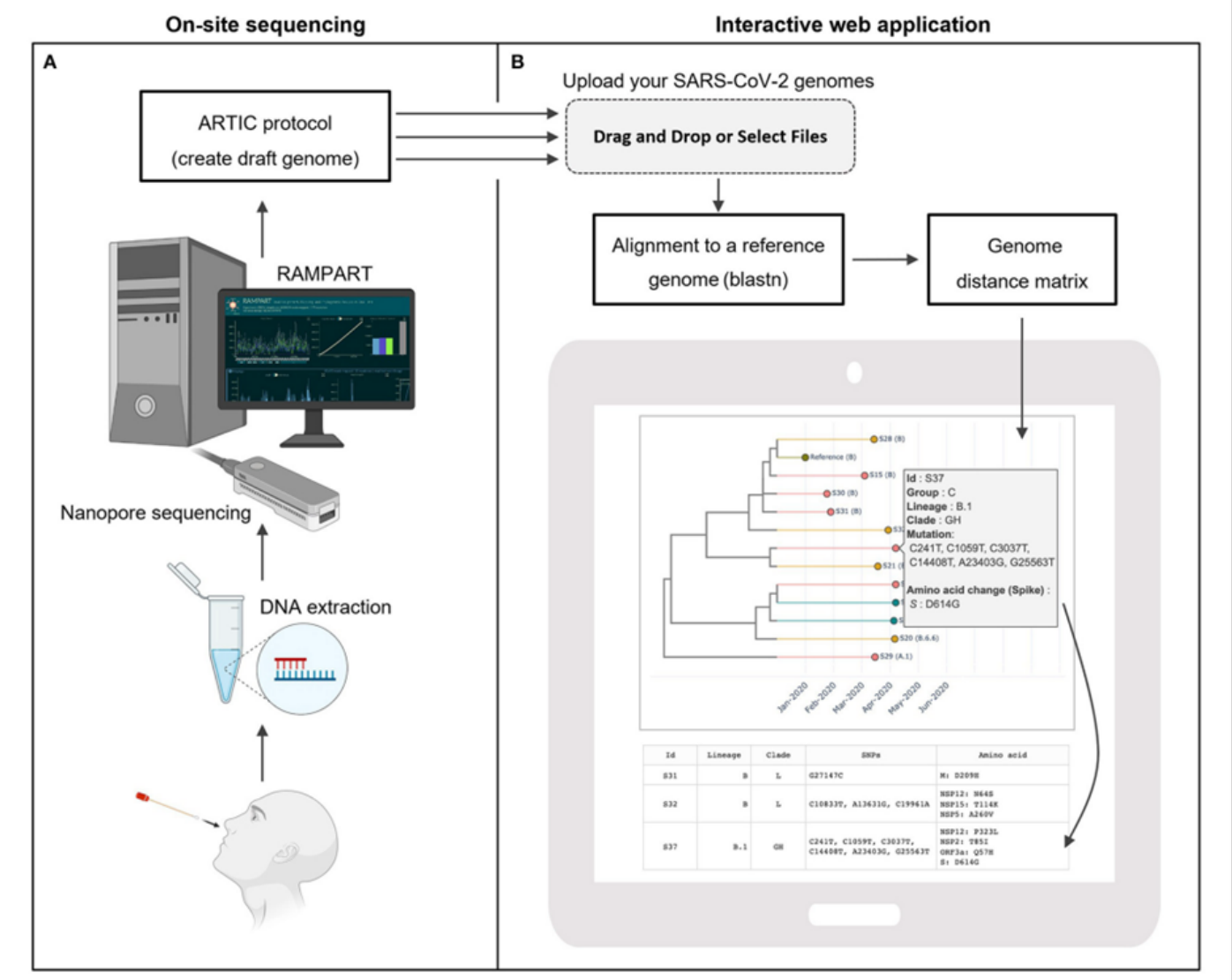
Hospital Microbiome surveillance

Mapping the resistome in the hospital environment and implications for infection prevention

Niranjan Nagarajan (Singapore, Singapore)

این سیستم مراقبتی بر دو پایه استوار است: اولی، بیمار- بیمار و دومی، بیمار- بیمارستان- بیمار که تحت عنوان Hospital Ecology با استفاده از روش 16S برای بررسی پروفایل AMR توسط WGS عمل می نماید. بخش دیگر آن تمرکز بر ICU بیمارستان هاست که با روش Shotgun بررسی می شود. یکی از سریع ترین و پرطرفدارترین پلت فرم های مورد استفاده در Infection Control با استفاده از NGS، تکنولوژی Oxford Nanopore است. چنین بیمارستان هایی تحت عنوان Smart Hospital محسوب شده و در آنها تمام بیماران، وسایل و تجهیزات، مواد و بخش های فیزیکی از نقطه نظر موارد بالا چک و بررسی و کنترل می گردند. تحقیقات بالا نشان داده در بیمارستان ها Ecologic Niche برای ایزوله های مختلف AMR در برخی بخش ها و نقاط فیزیکی بیمارستان مشاهده شده که عمدتاً از نواحی [High Human Contact Site نقاطی از بیمارستان که بیشتر از بقیه نقاط در معرض تماس با بدن پرسنل بهداشتی- درمانی و نیز بیماران هستند.]

در مطالعات انجام شده حداقل ۵۰ درصد از سطوح فیزیکی بررسی شده در بیمارستان ها آلوده به AMR بوده است. بسیاری از ایزوله های شناسایی شده از انواع Multidrug Resistant هستند ولی توزیع این ایزوله ها از نظر آلودگی روی سطوح بیمارستانی بسیار متفاوت از یکدیگر می باشد. بسیاری از این ایزوله های AMR از نظر ژنتیکی شبیه به یکدیگر هستند (Shared Pattern). این گروه از ایزوله های شبیه به هم خود را به صورت Cassetteها در درختان فیلوژنی نشان می دهند و چه بسا در یک بیمارستان کست های مختلفی از ایزوله های متفاوت از یکدیگر ولی در عین حال در داخل کست بسیار شبیه به یکدیگر دیده شوند .در مطالعات اخیر AMR با WGS، پلاسمیدهای Novel یافت شده اند که بعضاً محققین را به حیرت وادار کرده است. یافتن این پلاسمیدها سبب نگرانی شده است زیرا طبیعتاً عمر پلاسمید بر روی سطوح آلوده نسبتاً طولانی است. خبر جالب اینکه در Smart Hospital Imaging قرار است تمام نقاط فیزیکی آلوده به صورت تصویری در صفحات کامپیوتری برای پنل و مدیران نمایان و قابل رؤیت باشند. هم چنین در نظر است در فاز بعدی این مطالعات، پس از یافتن ایزوله های AMR و پلاسمیدها، اقدامات ضدعفونی اعمال و مجدداً نمونه گیری و سایر مراحل WGS انجام گیرد تا نتایج با یکدیگر مقایسه شوند. گزارشات این فاز هنوز در دنیا منتشر نشده است.



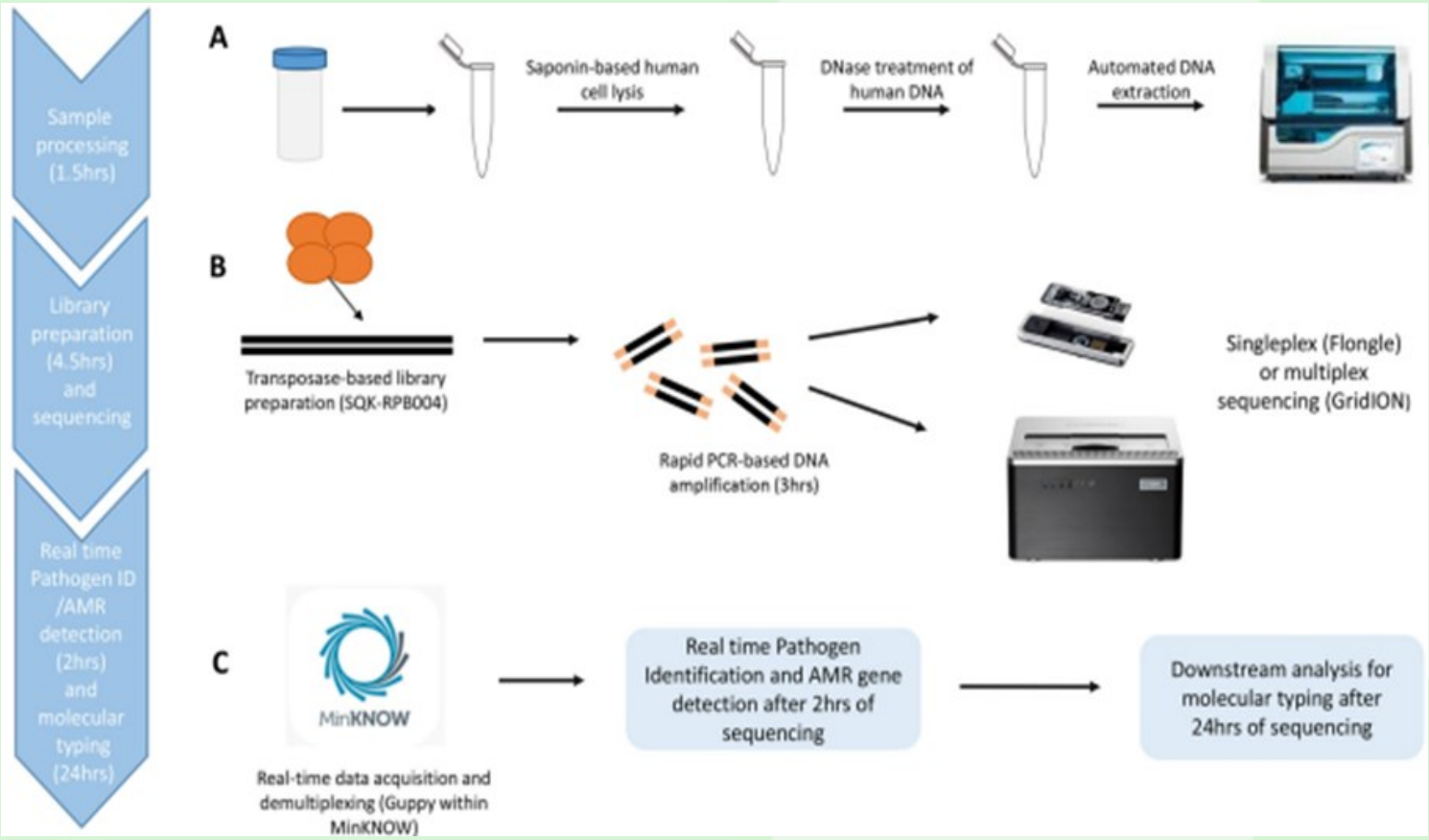
شکل۷– تلفیق متاژنومیکس و دیتاهای بالینی برای شناسایی عوامل AMR . (Nagarajan-2021)

سؤال اینجاست: چقدر این دیتاها از نظر بالینی مهم هستند؟ دیتاست های به دست آمده از WGS به خوبی قابل پردازش و طبقه بندی هستند. لذا یافته های بالینی که در حد پایین و یا غیر قابل استفاده هستند، با استفاده از هوش مصنوعی به راحتی در دیتاست های دیگر قرار گرفته و آن دسته از دیتاهایی که ارزش بالینی دارند، در اختیار محققین و تصمیم گیرندگان قرار می گیرند.

Metagenomics in Respiratory Infectious Disease

Themoula Charalampous (London, United Kingdom)

چون PCR و اکثر تکنیک های NAT مبتنی بر پرایمر و پروب هستند (Target Specific)، بنابراین پاتوژن ها را به صورت اختصاصی شناسایی می نمایند. ولی بسیاری از دیگر از پاتوژن ها و خصوصا انواع ناشناخته و یا نادر در پیگیریهای تشخیصی Missed می شوند. در حال حاضر از بین پلتفرم های NGS ، فقط پلتفرم Oxford Nanopore امکان تشخیص سریع متاژنومیک را برای AMR، ویروس، باکتری و قارچ را در کمتر از ۲۴ ساعت امکان پذیر ساخته است. در متاژنومیک چون تکنیک Unbiased (در مقابل Target Specific) است، لذا قادر به شناسایی تقریبا همه موارد نادر و ناشناخته در نمونه های بالینی می باشد. تکنیک ارائه شده توسط ظرف ۸ ساعت پاسخ می دهد و بیشتر به این صورت است که ابتدا یک Spin به نمونه داده پس سوپرتانت را دور ریخته و پلت (Pellet) را با محلول Lysis مخلوط و پس از اضافه کردن Saponin برای خلاص شدن از ژنوم سلولی (انسانی)، ژن را استخراج و Library Preparation انجام داده و با یکی از دو روش NGS انجام می دهند: Singleplex و یا Multiplex . در مقایسه با کشت و Quantitative PCR ، حساسیت و اختصاصیت این روش بالاتر بوده است. در حالا حاضر با بکارگیری متودولوژی فوق، Pipeline جدیدی با Turn Around Time (TAT) ۵ ساعته در حال طراحی است. در این روش آنالیز نرم افزاری در حد ۳۰ دقیقه و برای AMR در حد ۲ ساعت است. با این مدت زمان کوتاه در حقیقت یک Real time برای شناسایی پاتوژن ها می باشد. حساسیت ۹۳ درصد و اختصاصیت ۸۸ درصد در مقایسه با کشت معمولی گزارش شده است.



شکل۸–تصویری شماتیک از مراحل شناسایی AMR توسط متاژنومیکس. (Charalampous-2021)

دترمننتها (Determinant) و تعیین کننده ها در آنالیز نرم افزاری:Abundance Threshold -Alignment Threshold و Contamination Threshold تعریف شده که بر اساس این آستانه ها پاسخ آنالیز میگردد. علت تعریف این آستانه ها این است که خصوصا در عفونت های قارچی، موارد مثبت و یا منفی پزشکان را قانع نکرده و برای بسیاری از پزشکان در صورت اظهار این حدود آستانه ای مهم می باشد.

QCMD

External Quality Assurance (EQA) in microbial Metagenomics Quality Control for Molecular Diagnosis (QCMD)

Anciella Lebrand

توضیح:[QCMD موسسه ای است که در اوائل ۲۰۰۰ برای ارزیابی در تستهای مولکولی در شهر گلاسگو - اسکاتلند توسط دکتر Bill Carman ایجاد شد. ابتدا روش کار و متدولوژی بر روی تستهای مبتنی بر Real Time PCR استوار بود. لیکن با ورود همه جانبه NGS به عرصه تشخیصی در حوزه میکروبیولوژی، انجام ارزیابی خارجی برای این حوزه در دستور کار QCMD قرار گرفت. لیکن اساس کار و متدولوژی ارزیابی برای تکنولوژیهای جدید تفاوت اساسی با یکدیگر ندارند.

اساس کار به این شیوه است که برای انجام Proficiency Testing آزمایشگاه های تشخیص مولکولی در دنیا بعد از ثبت تام در این موسسه، درخواست ارزیابی شدن را ارائه می نمایند. سپس بر اساس درخواست آزمایشگاه متقاضی، پانلی متشکل از نمونه های بالینی که برای آزمایشگاه درخواست کننده مجهول بوده ولی QCMD آنها را از قبل تست کرده و در جریان می باشد ارسال می گردد. آزمایشگاه بر اساس پروتکلی که از سوی QCMD ارسال شده پانل ها را تست و پاسخ را به صورت الکترونیک می فرستد. پس از بررسی پاسخ ها توسط QCMD در صورت موفقیت به آزمایشگاه گواهی اعطا می گردد. با این گواهی ها آزمایشگاه ها امکان اخذ ISO و نیز ارتباط با سازمان بهداشت جهانی به عنوان آزمایشگاه های رفرال هموار می گردد. QCMD همه ساله EQA را در سطح گلوبال و خصوصا اروپا انجام میدهد. ارگانیزاسیون دیگر با ماموریتی مشابه National Measurement Laboratory(NML) است که در پایین به آن اشاره شده است.]

EQA برای تست های متانوژنومیک از سال ۲۰۱۴ پایه ریزی شد. ابتدا در مورد پاتوژنهای خاصی متمرکز بود (مانند کمپیلوباکتر، E.coli، ...) به تدریج لیست شروع به تکمیل شدن نمود. انجام Sequencing و Typing از ارکان اصلی در این Proficiency Testing است.

ابتدا نمونه های بیولوژیک بر اساس نمونه های بیمار و یا غالبا از طریق تکثیر به کشت سلولی توسط ارگانیزالیسیون های QCMDو NML تهیه و به دلایل مختلف انجام Proficiency Testing برای آنها انجام می گیرد.

در مرحله بعد حساسیت- اختصاصیت NPV و PPV کنترل های مثبت و منفی تعیین می گردند.

نمونه های آماده شده با پلتفرم های مختلف NGS تست و ارزیابی میگردند.

از این مرحله به بعد، نمونه ها برای ارسال به آزمایشگاه ها برای برای Proficiency Testing آماده است.

هدف اساسی از انجام EQA توسط QCMD و NML، عبارت است از بررسی performance آزمایشگاه ها در Microbial Metagenomics بین متدولوژی پلتفرم های مختلف در دو سطح Wet Labو Dry Lab است. در حال حاضر بیشترین تقاضا برای آزمایشگاه های درخواست کننده EQA که به QCMD/ NML ارسال می گردد، عبارت است از: ISO 15189 / ISO 17025 / ISO 17043 .

معمولا در یک پانل برای باکتریها ۱۰ Species و برای ویروس ها ۵ ویروس ارسال می گردد. آزمایشگاه ها باید جداولی را تکمیل نمایند. در ارزیابی، برای پانلهای باکتریایی و ویروسی، آزمایشگاه ها علاوه بر تعیین موارد مثبت، باید اطلاعات Typing و فیلوژنتیک را بر اساس جداول خواسته شده دقیقا بررسی نمایند. یکی از چالش های آزمایشگاه ها برای ارسال فیدبک، متاژنومیک در حوزه Resistome(بررسی متاژنومیک مقاومت آنتی بیوتیکی) است.

Piplineهای متعددی از QCMD برای بررسی های متانوژنومیک بر اساس raw dataset تهیه شده اند. در حال حاضر ۱۳ Pipline تهیه و اپتیمراز شده اند. البته غیر از QCMD و NML، ارگانیزالیسیون های دیگری نیز EQA را نیز انجام می دهند ولی بسیاری از آنها هنوز به صورت Accredited body در نیامده اند.

در مورد ویروس ها، آزمایشگاه ها باید پاسخ و فیدبک را در سطوح زیر ارائه نمایند:

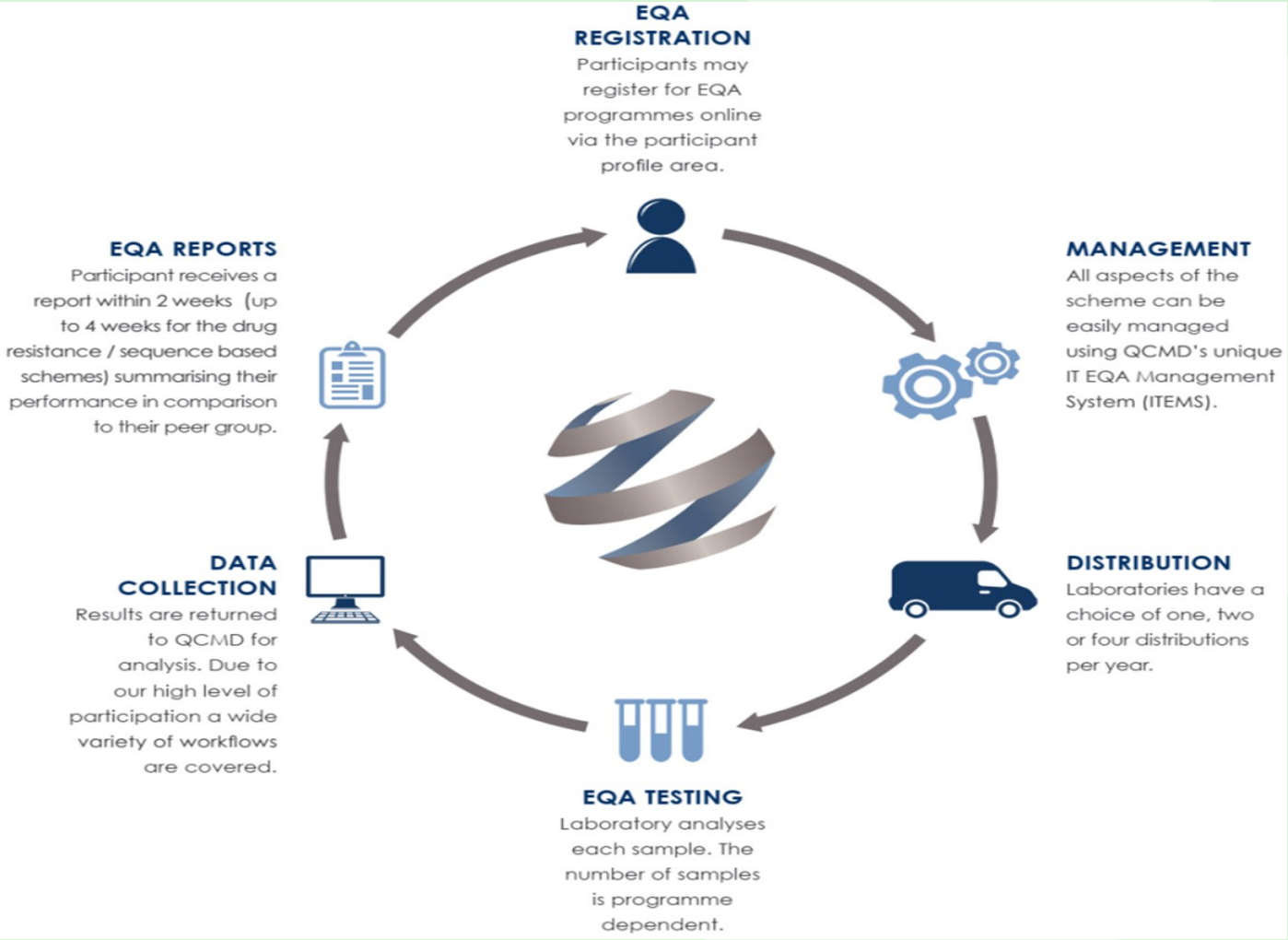
Family → Genus → Species → Subtype

در حال حاضر بدلیل نقصان در تهیه نمونه های بالینی مناسب و مختلف این ارگانیزاسیون ها در حال بررسی Artificial Specimen (نمونه های مصنوعی) نموده اند. در حال حاضر تهیه CSF مصنوعی در دستور کار قرار دارد.

برای اثبات مشکل بودن پروسه Wet lab bioinformatics در این روند ذکر همین مثال کافی است که در برخی از موارد، آزمایشگاه ها پاسخ های شبیه یکدیگر را برای QCMD ارسال کرده و بدلیل تناقض با پروفایل QCMD، موارد بررسی و معلوم شده که حق با آزمایشگاه ها بوده و نقص در نمونه های ارسالی از QCMD بوده است!

در رابطه با انجام مراحل EQA، آزمایشگاه ها ۳ مشکل اساسی دارند:

I. آماده سازی نمونه ها برای انجام Sequencing بر اساس متدولوژی QCMD
II. Time line برای آزمایشگاه ها بسیار مشکل است. آنها درگیر تست های روتین روزانه هستند و انجام EQA وقت زیادی برای آنها می برد.
III. ارسال پاسخ (Submission) با استفاده از نرم افزار و نحوه پاسخ دادن به QCMD بسیار مبهم و درهم برهم است.



شکل۹– پروسه همکاری با موسسه QMCD

National Measurement Laboratory (NML)

Denis O'sullivan

یکی از نکات مهم در EQA، پروسه آنالیتیکال در نمونه گیری، ذخیره و کیفیت آن است یعنی در مراحل: نمونه گیری، Library Preparations ، Amplification اولیه و Sequencing می باشد. بنابراین قبل از خود مرحله Sequencing ، مراحل کنترل کیفیت نمونه و کنترل کیفیت library از اهم مراحل برای آزمایشگاه بوده و مراحل مختلف کنترل کیفیت برای ارزیابی داخلی پروسه در آزمایشگاه یا به صورت In House و یا در داخل کیت وجود دارد. بعد از این مراحل، نحوه استفاده از نرم افزارهاست. ابتدا باید مراحل ذیل مشخص شوند:

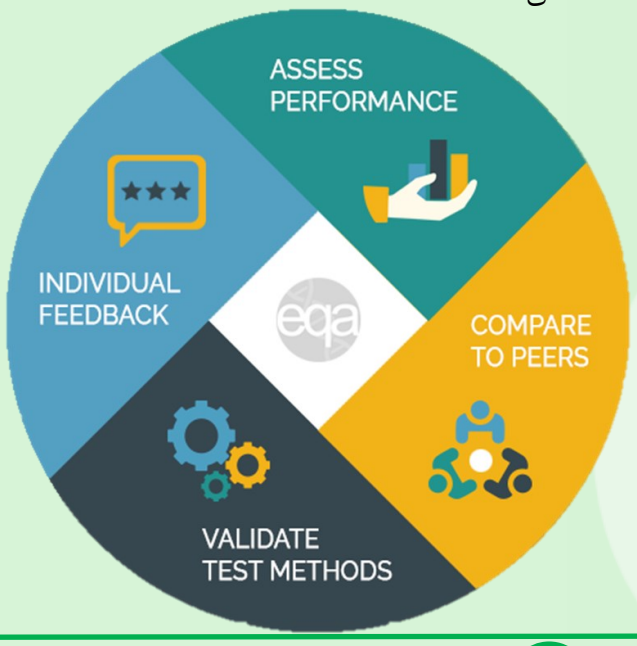
- **Identity**: (وجود یا عدم وجود ارگانیسم ها) مشخص شوند.
- **Quantity**: باید Abundance و نیز Relative Abundance نمونه معلوم شوند.
- **Confidence**: دقت آنالیز دیتاها با ساب تایپینگ و فیلوژنی معلوم گردد.

بیشترین نرم افزار مورد استفاده برای آنالیز نرم افزاری بعد از Sequencing عبارت است از: FASTQ در آنالیز نرم افزاری دیتاهای آزمایشگاه. به طور مثال در مرحله QC مربوط به Reads : coverage-depth -number -format-frequency بررسی می گردند. برای جزییات coverage-depth -number -format-frequency برای هر روش جداول مخصوصی وجود دارد مثلا 16S، RNA ، و WGS ...

در بررسی های انجام شده اکثر آزمایشگاه ها، پاسخ های قابل قبول به Pipeline های مختلف BQA داده اند.

یکی از مهم ترین چالشها برای NML/QCMD ، یافتن آلودگی در دیتاهای آزمایشگاهی است یعنی اینکه آزمایشگاه مربوطه در حین پروسه انجام EQA دچار آلودگی قبلی بوده یا خیر؟ اگرچه در مراحل مختلف انجام تست Internal Controls های متعدد تعبیه شده است، لیکن پارامترهای مختلف دیگری نیز برای این ارزیابی وجود دارد. مثلا استفاده از پرایمرهای مختلف برای region های متفاوت در ژنوم ارگانیسم هدف در یک species .

در حال حاضر بحث مهم بین المللی عبارت است از اینکه آیا میشود مراحل wet lab و dry lab (منظور بیشتر بیوانفورماتیک است) را کاهش داده و برای آزمایشگاه ها تنها بخشهای بسیار تعیین کننده در پروسه انجام تستهای مورد ارزیابی قرار گیرد زیرا همانگونه که ذکر گردید، روند بسیار پیچیده، وقت گیر و مستعد به noise های متعدد است.



شکل۹– پروسه همکاری با موسسه NML

بخش دوم «میکروبیوم»

ESGHAMI (ESCMID Study group for Genomic Host and Microbiota Interactions) Meeting
ESGHAMI Meeting: Molecular- guided Therapy for STI's M. genitalium

Catriona Bradshaw (Carlton, Australia)

در ترمینولوژی پزشکی شخصی در STI، عبارت Resistant-guided Therapy بسیار مفهوم و در عین حال کاربرد دارد. در حقیقت با دریافت اطلاعات Sequencing و تشخیص AMR براساس (M gene) داروها را تنظیم و تجویز می نمایند. مثلا در سویه های مقاوم به ماکرولید ها از Azithromycin, Doxycyclin و یا Moxifloxacin + Doxycyclin استفاده می گردد، خصوصا option دوم تاثیرات بهتری دارد. مطالعات مبتنی بر متاژنومیک ثابت کرده که در غیاب موتاسیون S83I، درمان با Moxifloxacine دچار failure می گردد. این دارو با موتاسیون های S83I، S83R، S83C و S83N پروفایل متفاوت درمانی را نشان می دهند: بدترین پیش آگهی با S83I و بهترین پیش آگهی به دنبال درمان بیماران با S83N به دست می آید.

NGS سبب افزایش خدمت Point of Care و Next Patient گردیده است. برای شناسایی M-gene Variants دارای حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۹۶.۳٪ است. در حقیقت روش شناسایی مقاومت ها بر اساس NGS (Resistome) در حال حاضر حساس ترین و بهترین است. قرار است در آینده نزدیک، حوزه عفونی و میکروبیولوژی با استفاده از این تکنولوژی به سمت و سوی Sequence-based Monotherapy پیش رود.

روزانه ۱ میلیون STI در دنیا رخ می دهد. یکی از مشکلات در حوزه STI، درمان پروکتیت ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس است. عامل بعدی نیسریا گونوروئه (Ng) است. گونه های مقاوم به Ceftriaxone در کل دنیا مرتبا در حال گسترش است. WHO به شدت به دنبال سیستمهای POCT برای شناسایی Ng مقاوم به درمان است. اگر POCT دقیق نباشد سبب انتشار Ng مقاوم می گردد. مشکل Ng این است که پروفایل مقاومت علیه آنتی بیوتیک در آن پیچیده و وابسته به موتاسیون در ژن های متعدد می باشد. یکی از روش های آلترناتیو متاژنومیک استفاده از پلت فرم های مبتنی بر PCR برای ژن های مختلف مقاوم به دارو است. SpeeDXو SpeeDX Resistance Plus برای ارزیابی مقاومت به داروهای مختلف در Ng کاربرد دارد. ولی گذشته از این کیتها و پلتفرم ها، حسن استفاده از اطلاعات ژنومیک در این است که به دلیل وجود Multidrug Resistant Clones در پاره ای از پاتوژنها، که تشخیص موارد مقاومت فوق العاده پیچیده می شود(Cefixime، Azithromycin، Ciprofloxacin، هر کدام پروفایل ژنتیکی مقاومت علیه خود را در ژنوم NG دارد) اطلاعات را به روشنی در اختیار کادر پزشکی-آزمایشگاهی قرار می دهد. بر اساس اطلاعات سازمان بهداشت جهانی،در دنیا به دلیل New Clonal Expansion، گونه های Ng مقاوم خصوصا علیه Azithromycin در حال گسترش است به جز قاره آفریقا که فاقد دیتا است. در اکثر نقاط جهان نقشه WHOحاکی از گسترش سویه های مقاوم است. نقشه اروپا نشان می دهد که سویه G12352 از ۱٪ در ۲۰۱۳ به ۵.۶٪ در سال ۲۰۱۸ گسترش یافته (دراتحادیه اروپا) است. هنوز برای تشخیص NG Azithromycin Resistant مشکل جهانی وجود دارد. فعلا بهترین راه برای تشخیص انجام WGS برای این گونه است.

ده ها ژن مقاوم علیه آنتی بیوتیک ها در Ng توسط NGS شناسایی و در مقالات منتشر شده اند. WGS بیشترین پلتفرم استفاده شده Miseq، Miniseq، ION Torrent، Oxford Nanopore بوده اند. از بین این ها Oxford Nanopore با حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۱۰۰٪ بهترین انتخاب بوده است.

Urinary microbiome (Urobiome)

Tomislav Mestrovic (Seattle, United States) / Maria Vehreschild (Frankfurt am Main, Germany)

از ۲۰ سال قبل تحقیقات مبتی بر میکروبیوم بدن انسان سبب حیرت دانشمندان متخصص گردیده است. خصوصا با ظهور تکنولوژی NGS و مطالعات WGS، نقش میکروبیوم بود. در سلامت و بیماری ها در انسان بیش از پیش معلوم گردیده است. میکروبیوت های روده نه تنها عملکرد سیستم ایمنی را در بدن تنظیم می نماید، بلکه اثران درمانی کانسر را اپتیمایز کرده و از این طریق سبب کاهش عوارض درمانی در این بیماران می گردد. لذا انتظار می رود دستکاری میکروبیوت های روده سبب افزایش تاثیر سرطان درمانی و کاهش عوارض جانبی و نیز ایجاد تحول در ایمونوتراپی کانسر خواهد گردید. اگرچه نقش میکروبیوم در دفاع علیه عفونت های باکتری و ویروسی تقریبا به خوبی بیان گردیده، لیکن نقش میکروبیوتال دستگاه ادراری (یوروبیوم) هنوز ناشناخته است.

برای تشخیص میکروبیوم سه راه موجود است: انجام Amplicon- base یا 16S که Relative-Abundance را نشان می دهـد. دوم، روش Shotgun که Taxonomic Profileو Communicating Structure؛ و روش سوم با استفاده از روش Enhanced Urine couture (EUC) است. از بین این روش‌ها بیشتر 16S مورد استفاده قرار می گیرد. روش سوم در مقایسه با روش سنتی و استاندارد (کشت معمولی) است.روش Enhanced urine Couture بیشـتـر بـرای پـاتـوژنـهـای Slow Growing Fastidious و Non-cultivative استفاده می شود. در روش استاندارد ۲۳ درصد و در روش EUC ۸۴ درصد ارگانیسم های UTI تشخیص می دهند.

در مقام مقایسه Urobiome در زنان و مردان، شباهت بسیار زیادی وجود دارد. تفاوت در این است که در زنان لاکتوباسیل و در مردان کورینوباکتر و استرپتوکوک غالب هستند . یوروبیوم در مردان ناشناخته تر از زنان است. شاید به این دلیل که UTI مخصوصاً نوع Recurrence آن در زنان شایع تر از مردان بوده و به همین دلیل مراجعه زنان به کلینیک‌ها بیشتر است.

جالب این نکته است که یوروبیوم در کاتیزالیسیون از بخش های های مختلف سیستم ادراری از اورتر-مثانه اورترا و کلید پروفایل میکروبیوم متفاوتی را نشان داده است. یعنی هر بخش کوچک سیستم ادراری، پروفایل یوروبیوم مخصوص به خود را داراست.

یکی از موارد جالب تحقیقات در کشورهای غربی نوروبیوم در همجنس بازان است. (MSM) در این افراد دخول آلت تناسلی در دهان و مقعد سبب تغییر در پروفایل میکروبیوم روده در فرد گیرنده (Receptive) و تاثیر آن بر یوروپیوم دارد. با استفاده از روش EUCنتایج جالبی در این افراد به دست آمده. نتایج نشان داده که پروفایل یوروپیوم در داخل بدن همجنس بازان (Within Population) خیلی شبیه به یکدیگر است ولی Between Individuals (در بین افراد MSM) تفاوت زیادی با هم دارند ضمنا الگوی یوروبیوم ها در MSM ها بیش تر از انواع پاتوژنهای موکوزال می باشد.

پروتوکل های درمانی در برابر UTI با استفاده از پزشکی شخصی (Personalized Medicine)

I. urinary microbiome transfusionروش جدید
II. Fecal microbiome transplantation(FMT)
III. next generation probiotics

اندیکاسیون این نوع درمان برای Recurrence UTI خصوصا توسط , E-coli کاندیدا و عفونتهای Polymicrobial و به ویژه در بیماران با سن بالا و بیمار همراه با کاتتر است. به سه روش انجام میابد:

الف- Fecal Microbiome Transplantation (FMT)

۱) سبب از بین رفتن Reservoirاصلی یورو پاتوژن در روده می شود.
۲) سبب Colonization Restorationدر بدن فرد بیمار می شود.
۳) سبب کاهش Antibiotic Resistance Genesمی گردد.

اولین FMT برای UTI در دنیا در سال ۲۰۱۵ در هلند صورت گرفت . Follow up بیماران نشان می دهد که غیر از E-coli مابقی پاتوژن ها خصوصا سودوموناس مقاوم به درمان در این افراد Eradicate گردیده (E-coli حذف نشده است). با توجه به اولین تجربه در این مورد احتمال دادند که اشکال در Donor بود و پروفایل مدفوع وی نتوانسته E-coli را درگیر و Suppress کند. این مشاهده سبب شد که از آن به بعد احتمال تکرار و تجدید FMT با Donor دیگر مطرح و مرسوم گردد. اساسا FMT به عنوان یک روش بسیار موثر برای درمان عفونتهای مکرر کلستریدیوم دیفسیل در ۹۰ درصد بیماران سبب فروکش کردن علائم گردیده است. لیکن، در بسیاری از کشورهای جهان به دلیل عدم دسترسی به منبع مورد اعتماد مدفوع یا عدم وجود یک دستورالعمل ملی به صورت اسپورادیک استفاده می شود.

نتیجه ی درمانی FMT در UTI هنوز Conclusive نیست، ولی ۴۰٪ سبب Decolonization Efficiency گردیده است. اساسا هدف ایده ال در FMT عبارت از Decolonization پاتوژن است ولی در اکثر موارد فقط Preventive بوده و قادر به تغییر کلونیزاسیون پاتوژن بیماریزای اصلی نداشته و همچنین ندرتا ممکن است FMT سبب انتقال یوروپاتوژن گردد (البته در حد Case Report). لذا در مراکزی که FMT برای یوروبیوم انجام میدهند، . انجام NGS قبل و بعد از درمان با FMT توصیه میشود.

ب) Urine Transfusion for UTI Prevention.

مشابه پیوند میکروبیوتال مدفوع (پیوند مدفوع FMT) برای درمان عفونت های مکرر کلستریدیوم دیفسیل، پیوند ادرار یا Urinary Transplant نیز در درمان این بیماری در افراد مونث در حال انجام است.

در این روش Instillation with Polymicrobial Inoculum در حد ۱۰۰ میلی لیتر در عرض ۲ ساعت ۲ بار در روز به مدت ۵ روز انجام می گیرد.

ج) با استفاده از پروبیوتیک های لاکتوباسیل که سبب کاهش کلونوزاسین یورو پاتوژن ها می گردد. در حال حاضر در فاز ۲ مطالعات بالینی است . مصرف آن به صورت شیاف های واژینال می باشد. با این روش پروفایل یوروبیوم به سمت لاکتو باسیل شیفت پیدا می کند. مطالعات زیادی در حال بررسی اثرات پروبیوتیک و مفید بودن انها در UTIدر دست انجام است. مقاله ای چند ماه قبل در نیچر انتشار یافت که پیشنهاد نموده به دلیل احتمال ایجاد موتاسیون در پروفایل ژنتیک بیماران رگولاتوری پروبیوتیک مانند دارو های معمولی باید مسیر مطالعات بالینی و سایر الزامات دارویی جدید را پیروی کند.

Pathogen competition and co-evolution in the microbiome

Tracy Palmer (Newcastle, Unite Kingdom)

نتایج حاصله از WGS نشان داده که پاتوژنهای گروه ESKAPE که شامل Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, and Enterobacter sp*p* می شوند در پروفایل میکروبیوم بدن انسان (به عبارتی دیگر در داخل AMR) پنهان شده اند. برای مقایسه AMR باید اقدامات زیر را انجام داد:

۱. Precision Probiotics

۲. Specific Decolonization

۳. برایا واکسن در این زمینه تحقیقات قابل قبولی انجام نمی شود.

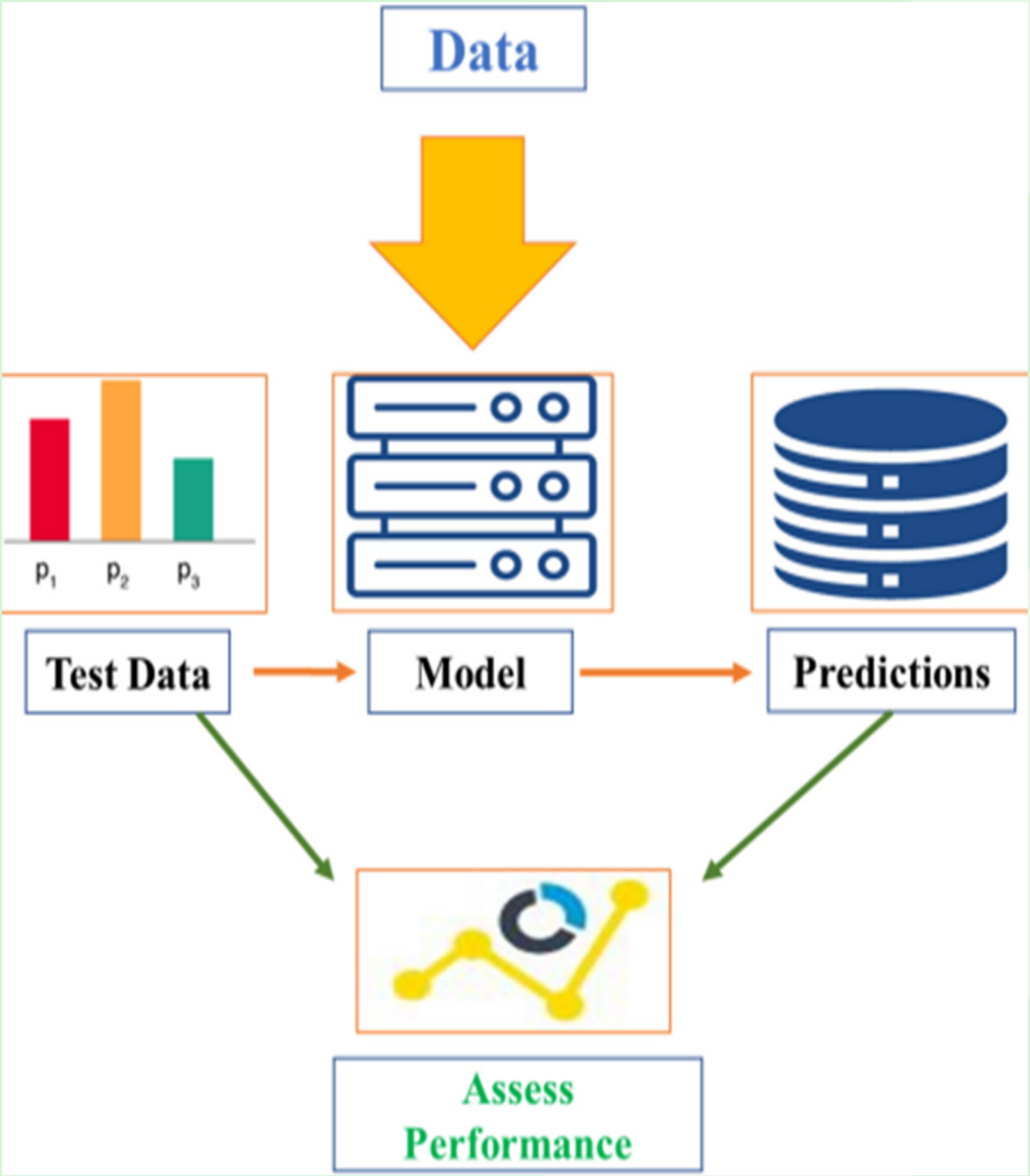
Colistin و Mupirocin علیرغم مفید بودن سبب آسیب به جمعیت میکروبیوم های بدن می گردند. در تلاش است که با استفاده از Precision Probiotic بتوان Colonization Resistant را از بین برد. این اقدام فعلاً در فاز آزمایشگاهی است.

در داخل جمعیت میکروبیوم های بدن انسان ایزوله های مختلف برای اتصال به گیرنده و آلوده کرده سلول با یکدیگر رقابت می کنند. باکتری های سودمند با ترشح مواد (در اینجا اصطلاح توکسین به کار می رود) باکتری های مضر را از از بین برده و یک حالت Microbiome Optimization را ایجاد می کنند. اساس استفاده از پروبیوتیک ایجاد یک حالت Optimization در جمعیت میکروبیوم است. متأسفانه آنچه که این بالانس را بر هم می زند، استفاده از آنتی بیوتیک هاست. یکی از ترکیبات پروبیوتیک به نام Lugdunin مشتق شده از استاف lugdunesis است که یک باکتریسید می باشد. که سبب از بین رفتن استاف اورئوس و ممانعت از کلونیزاسیون آن میگردد. WGS توانسته توانایی ludunin را در برابر لیستی از باکتری های مضر نشان دهد. البته برخی از باکتری ها در برابر اثرات این پروبیوتیک مقاوم هستند.

در چنین فضای رقابتی در جمعیت میکروبیومی، پروبیوتیک ها توسط ژن های Attacker (حمله کننده) ژن هایی از باکتری های مضر را به عنوان Prey Genes (ژنهای شکار و یا ژنهای طعمه) مورد هدف قرار داده و از طریق Gene Knockout یا آن را ناتورالیزه کرده و یا توسط عمل نوکلئاز آن ژن ها را قطعه قطعه می کند. در این سناریو به Attacker توکسین نیز اطلاق می گردد. یکی از ژن ها Attacker این توکسین قادر به از بین بردن تعداد زیادی از باکتری های مضر در جمعیت میکروبیوم است. در مقابل باکتری های سرکشی مانند استاف اورئوس دارای Immunity Genes هستند که دقیقاً به عنوان آنتاگونیست توکسین عمل می کنند. جالب این نکته است که گونه های مختلف استاف Immunity Genes های مختص به خود را دارا هستند. البته در تمام جمعیت میکروبیوم شاهد چنین تراکنش هایی نیستیم و تنها باکتری های Competitive در این فرآیند نقش دارند. هم چنین هنوز تکلیف Interaction ژن های Immunity با اینترفرن میزبان مشخص نشده. ژن های Immunity جزو ژن های House Keeping باکتری ها محسوب می شوند.

اصطلا به پره بیوتیک یک Smart Molecule می گویند که با پپتیدهای آنتی میکروبیال انسانی سازگاری دارد.

بخش سوم «هوش مصنوعی یا Artificial Intelligence»



شکل۱۰– تصویری شماتیک از روند و مراحل بکارگیری هوش مصنوعی در پزشکی (Wani, 2022)

آینده AI در پزشکی

AI Revolution In Medicine

Saria S. (Baltimore, United States)

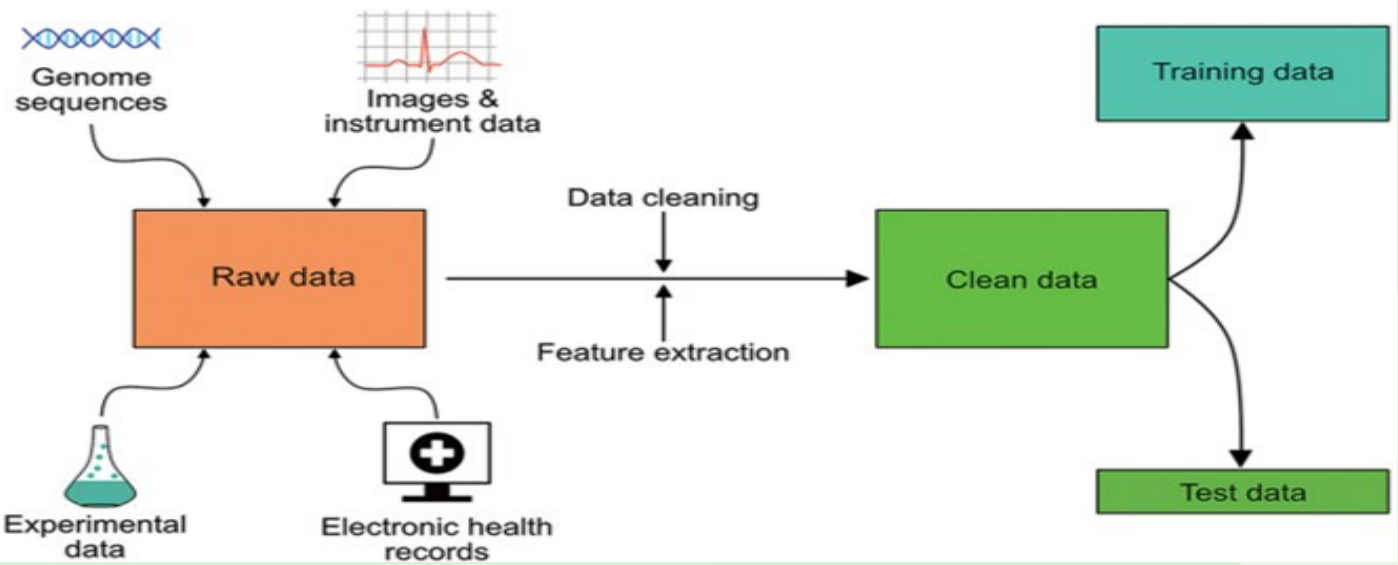
قرار است در آینده ای نزدیک:

الف- اطلاعات دموگرافیک

ب- اطلاعات بالینی

ج- اطلاعات آزمایشگاهی بیمار که توسط پزشک درخواست شده؛

در اختیار پزشک قرار گرفته، سپس با ارائه این اطلاعات به ML تمام احتمالات تشخیصی، Differential Diagnosis ، انتخاب بهترین پروتکل درمانی، انتخاب رژیم دارویی با قابلیت انتخاب به ترتیب اولویت و غیره تحت عنوان Smart Digital Health در اختیار پزشک قرار می گیرد. در حوزه بیماری های عفونی، انتخاب آنتی بیوتیک مناسب از اهمیت خاصی برخوردار است. هوش مصنوعی سبب کاهش Therapy Second Line به میزان ۶۷ درصد برای بیماران گردیده است.



شکل۱۱– تصویری شماتیک از نحوه آنالیز کردن دیتا توسط Machine Learning . این سیستم قادر به اینتگراسیون دیتاهای بسیار عظیمی از منابع مختلف با تنوع فراوان میباشد. این دیتاهای خام سپس Clean شده و بخش Training آن در دو رده "با نظارت" و "بدون نظارت" دو نوع Option برای پی آمد در اختیار کاربر (پزشک، میکروبیولوژیست، ویروس شناس) قرار می دهد.

Personalized Medicine:

یکی از بستر های بسیار مساعد و مناسب در حوزه پزشکی برای ورود هوش مصنوعی بخش های ICU برای بیماران سپسیس است. بسیاری از مقالات در این زمینه و مدلسازی در Management بیماران شامل: اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیمار به طور دقیق به ML داده شده و هوش مصنوعی برای بیماران که به هر دلیلی در ICU پذیرش شده اند، (حتی غیر عفونی) نیز قادر به Prediction می باشد. اصطلاحا این مدل تحت عنوان :Sepsis Prediction Model In Hospitalized Patients نامیده شده است.

همچنین بستگی به پاسخ کشت میکروب، وضعیت بیمار پیش بینی و بر اساس آن رژیم درمانی آنتی بیوتیکی توسط هوش مصنوعی توصیه می گردد. در ML 4 Category برای بیمار توصیف می گردد: آلفا، بتا، گاما و دلتا. این ۴ احتمال برای Sepsis Prediction است. سپس در طرح های مختلف به صورت جدول و با تصاویر Outcome بیمار مشخص میگردد. عنوان این مدل:

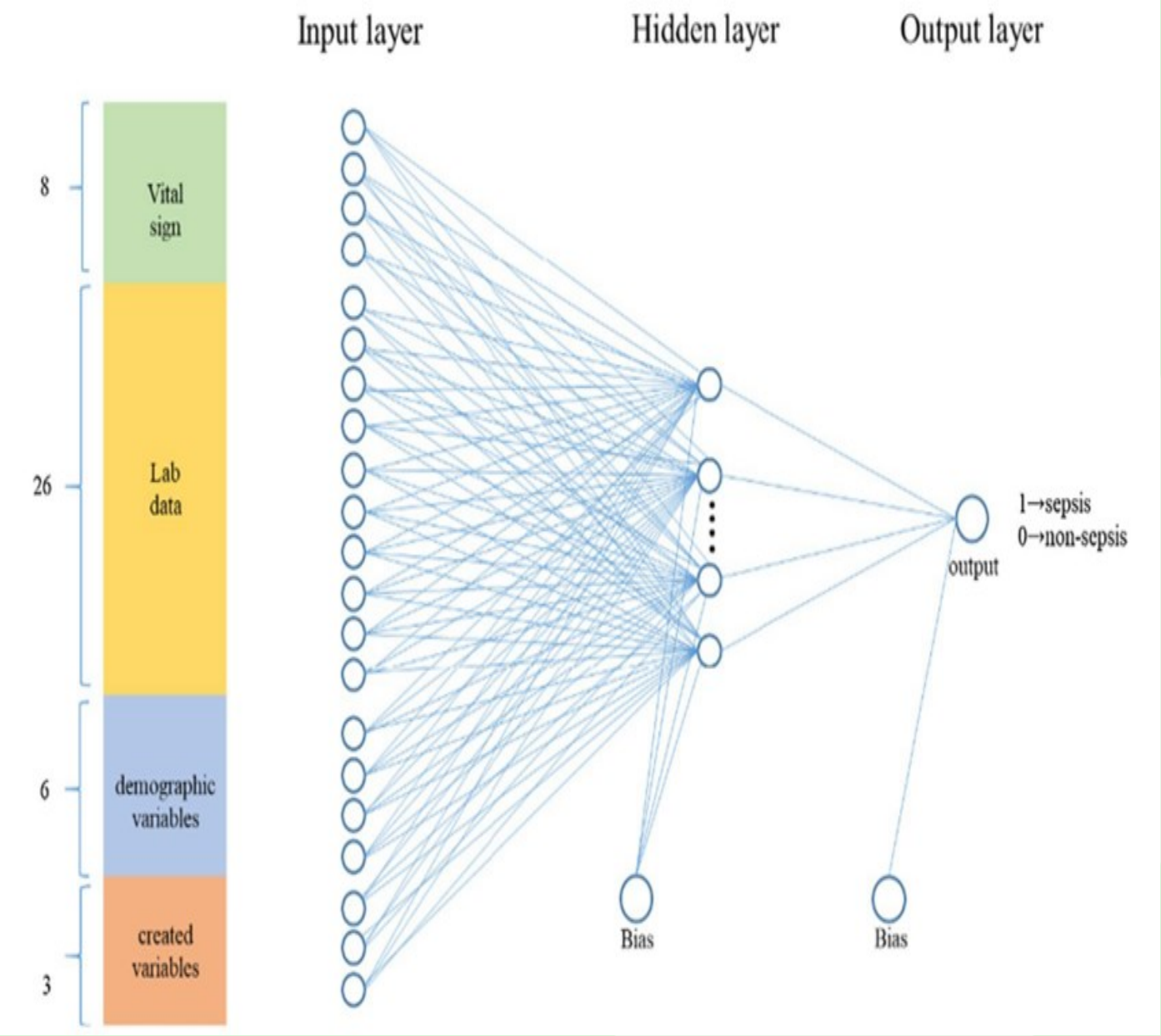
Prediction Of Blood Cultures In Hospitalazed Patients By Machine Learning; Prediction Of Antibiotocs Resistant

پس ML بر اساس پزشکی شخصی بهترین Option را برای آنتی بیوتیک درمانی (و یا عدم تجویز آن) به پزشک می دهد. لذا آنتی بیوتیک درمانی در ICU در آینده ای نزدیک متحول خواهد شد. این اصطلاحات در حال شکل گیری و استفاده در ICU ها در بسیاری از مراکز گردیده است:

Personalized Antibiotic Dosing In Sepsis Patients By Machine Learning

و یا پیش بینی ترخیص و یا مرگ بیمار را در ICU ارائه میکند:

Machine Learning For ICU Patients Discharge Decision



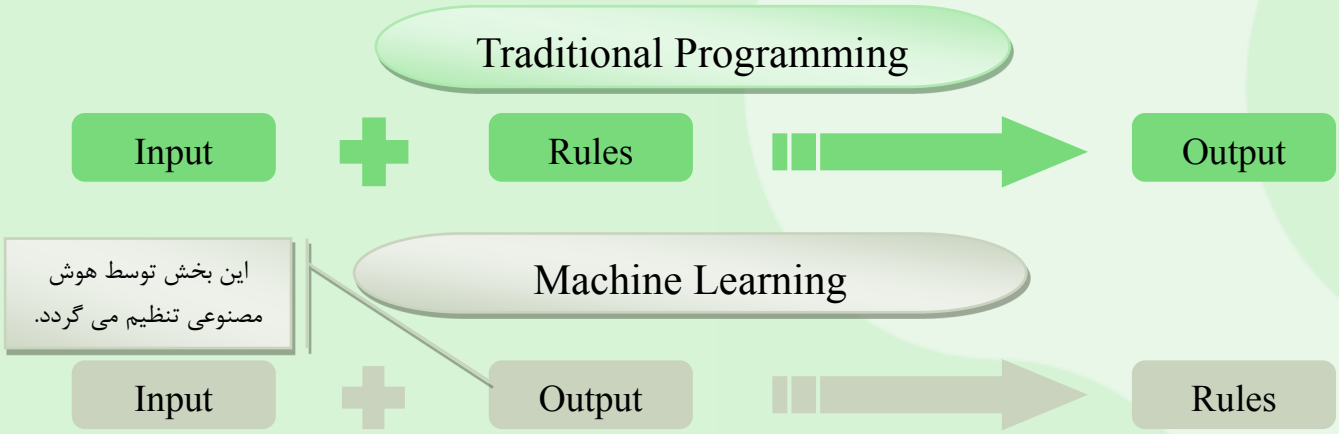
شکل۱۲– تصویری شماتیک از Artificial Neural Network Model در پیشگویی سپسیس. نظریه مدیریت دیتا در حوزه های بهداشتی–درمانی با استفاده از مدلینگ هوش مصنوعی. دیتاهای پراکنده در داخل سیستم طبقه بندی شده و با تفسیر هوش مصنوعی نهایتا فیلتر شده و نهایتا آنهایی که دارای ارزش بالینی هستند به صورت Output در اختیار تیم پزشکی قرار می گیرد. (Kuo, 2021)

هوش مصنوعی در پزشکی؛ سپسیس (Sepsis)

Saria S. (Baltimore, United States)

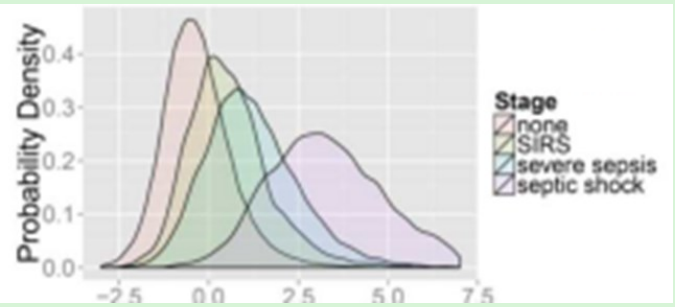
از ۲۰ سال قبل فرضیه هوش مصنوعی Artificial intelligence یا AI در پزشکی مطرح گردیده و گسترش یافت. در ۱۰ تا ۱۲ سال اخیر انتشار مقالات در این خصوص رو به افزایش گذارده است. ایده اصلی هوش مصنوعی در ۱۹۷۰ در مجله New England Journal of Medicine تحت عنوان Medicine & Computer مطرح شد. عمدتا کاربرد AI در رشته پزشکی در حوزه های زیر به ترتیب عبارتند از :

- رادیولوژی (اسکن)
- پاتولوژی (اسلایدها)
- درماتولوژی
- افتالمولوژی
- کاردیولوژی
- روانپزشکی
- گوارشی
- انکولوژی
- ژنتیک



شکل۱۳– مقایسه برنامه ریزی به روش سنتی و استاندارد رایج با مدلینگ هوش مصنوعی

در حوزه هوش مصنوعی یکی از مشکلات، ورود افراد خبره در عرصه ی تکنولوژی (AI) به حوزه ای است که اصولا از آن اطلاع ندارند (علم پزشکی). این مشکل بین المللی است که همیشه در استقرار اولیه و تداوم AI در مراکز ایجاد اشکال می کند. از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۸ پیشرفت های برق آسا را در ورود AI به حوزه پزشکی شاهد هستیم. در ابتدای ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۰ در مراکز متعدد deployment هوش مصنوعی در پزشکی صورت گرفت. در همین فاصله زمانی کارهای Experimental صورت گرفت و از ۲۰۲۰ مطالعات Multi-site outcome آغاز گردید و از این به بعد شاهد انتشار مقالات فراوان در زمینه کاربرد AI در حوزه پزشکی هستیم. ارزیابی کلی دانشگاه Johns Hopkins در مطالعات مختلف منتشره از همین دانشگاه که در این زمینه از سال ۲۰۰۰ پیشرو بوده است نشان داده ۱۶ تا ۲۱ درصد کاهش مورتالیتی، ۱۹ ساعت کاهش زمان بستری در بیمارستان، ۲ ساعت کاهش زمان تصمیم گیری در مورد تجویز آنتی بیوتیک در ICUها و نجات جان بیماران مبتلا به سپسیس گردیده است. همچنین ۸۹ درصد از پرسنل بهداشتی-درمانی که مخاطب استقرار این سیستم در بخشهای مربوط به Sepsis بوده اند، این روش را متناسب برای اجرا دانسته اند. نام این سیستم TREW Score System (Targeted Real early Warning) می باید. دانشگاه J.H یکی از فعالترین مراکز دنیا در زمینه بکارگیری هوش مصنوعی در management بیماران مبتلا به Sepsis است.



شکل۱۴– امتیازات ارائه شده برای پیش بینی سپسیس در بیماران با استفاده از هوش مصنوعی بر اساس استیجهای مختلف سپسیس.
(Saria, 2013)

استفاده از هوش مصنوعی بر اساس نتایج Real Time PCR

Baddal B. (Nicosia, Cyprus)

اهداف استفاده از این روش:

i) تشخیص سریع
ii) مانیتورینگ درمان
iii) پیش بینی Mortality Rate
iv) جلوگیری از بروز خطا و افزایش دقت (Accuracy) در آنالیز نتایج

اساس انجام این Assay ، آنالیز دیتاهای فلوئورسانس در نرم افزار دستگاه PCR توسط سیستم (MobileNetV2) است. سپس اطلاعات با استفاده از Deep Neural Network (DNN) نتایج RT-PCR از آزمایشگاه اخذ می گردد و سپس بر اساس نتایج به ۴ category تقسیم می شود:

i) مثبت
ii) منفی
iii) مثبت ضعیف
iv) RE-run (Non-specific Fluorescence)

اطلاعات فلوئورسانس به ماشین داده شده (منظور Amplification curves می باشد). کانال ها شامل FAM و HEX (IC) می باشند. سیستم را به دستگاه PCR اتصال می دهند و به شرح ذیل پروسه طی می شود:

Information → Transfer to Learning Machine → Classification

- **Positive**
- **Negative**
- **Weak Positive**
- **Re-run**

دستگاه sigmoidal Curve را از Non-sidmoidal جدا می کند.

از هر category در این مطالعه، ۲۰ نمونه جدا کرده (جمعا ۸۰ نمونه) و بررسی انجام شده نتایج تستهای PCR انجام شده قبلی را ۱۰۰٪ دقیق اعلام نمود.

سیستم هوش مصنوعی با دقت بالا نتایج را به صورت کاملاً automated بر اساس Fluorescent data فراهم کرده است. این بررسی بر روی فایل های خام (Row Data)دستگاه صورت گرفته و نتایج با نتایج فایل های Amplify و آنالیز شده قبلی توسط نرم افزار دستگاه و هم کاربر مطابقت داشته است. این مطالعه بر روی تستهای مشابه بر روی ویروس آنفولانزا نیز در حال انجام است. برای مولتی پلکس هم قابلیت اجرا دارد. البته برای این موارد جدید باید DNN را اصطلاحاً train نمود .

کاربرد هوش مصنوعی در Management تب دانگ

B. Hernandez (London, United Kingdom)

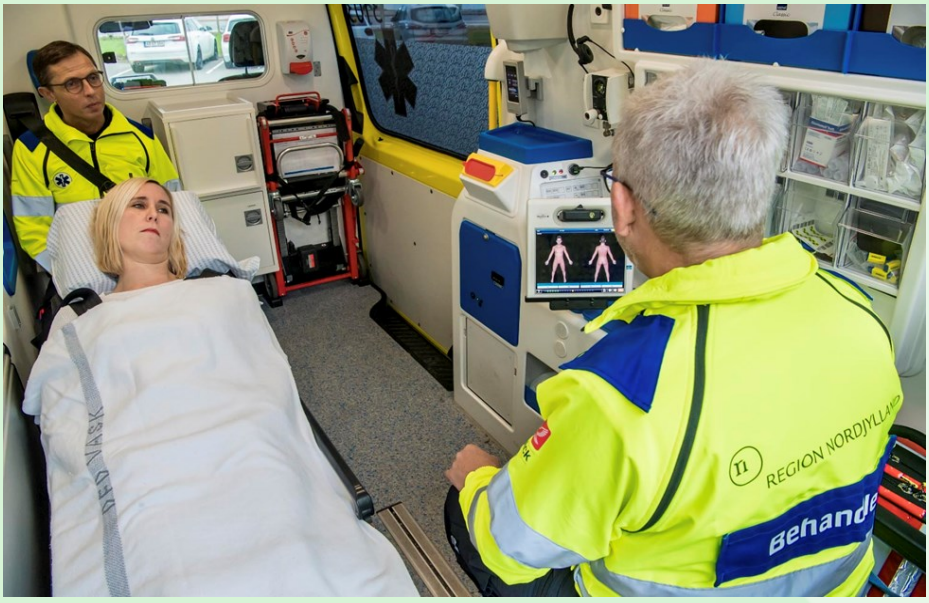
مطالعه در انگلستان انجام شده است. برای Stratification بیماری بدین صورت که برای هر بیمار و برای هر روز بستری، یک ردیف (Row) در dataset در نظر گرفته می شود از از ماشین approach و مدل آنالیز انتخاب می شود. در ارزیابی ۳ فاز وجود دارد: Mild, Severe و Critical (شوک .....) که بر اساس دمای بدن و دیگر پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی ارزیابی می گردند. هوش مصنوعی با بررسی انجام گرفته، برخی از پارامترها را به صورت warning ارائه و هشدار داده و سیر بالینی را از فاز ملایم تا critical برابر هر بیمار بر اساس اطلاعات dataset ارائه شد، پیش بینی می نماید. در این مدل بر روی صفحه مانیتور تصویری شبیه Heat Map توسط هوش مصنوعی ارائه خواهد شد (support tools) که با حرکت ماوس پزشک می تواند برای هر بیمار تمام وضعیت های ممکن را بر روی صفحه مشاهده کرد.

Medical Decision Support in Ambulance System by Artificial Intelligence

M.L. Mogensen (Aalborg, Denmark)

ورژن جدیدی از هوش مصنوعی برای بیماران عفونی قبل از بستری شدن می باشد. نام این ورژن هوش مصنوعی AmPHiTips است. یکی از پرطرفدارترین این ورژن برای بیماران مبتلا به Sepsis است. یعنی این مدل پیش بینی می کند که آیا این بیماری که در حال حاضر در آمبولانس حضور دارد اساسا بستری خواهد شد؟ و یا صرفا در بخش اورژانس تحت نظر خواهد بود و نهایتا مرخص خواهد گردید و یا اگر در بخش بستری گردد، ، آیا نیاز به ICU خواهد داشت؟ روند انجام کار به این صورت است:

در حقیقت، این مدل هوش مصنوعی، بیماران را ابتدا به Low Risk و High Risk تقسیم بندی کرده پس بر این اساس انتقال بخش اورژانس را پیش‌بینی می نماید. ابتدا پارامدیک در آمبولانس علائم حیاتی بیمار را چک کرده و علائم بالینی اولیه را به بخش اورژانس ارسال می کند (از طریق الکترونیک). عمده اطلاعات در بخش اورژانس بیمارستان توسط پزشک و با کمک هوش مصنوعی انجام می گیرد و این در حالی است که بیمار هنوز در آمبولانس به مقصد بیمارستان است. در ابتدا بر اساس این اطلاعات اولیه، بیمار به بخش اورژانس مراجعه و با انجام معاینه توسط پزشک و انجام تست های اولیه نیاز به بستری در بخش و یا ICU و نیز و مورتالیتی ۳۰ روزه تعیین می گردد. عملکرد این هوش مصنوعی با Clinical Performance یعنی روش سنتی موجود مقایسه شده با بررسی بیش از ۲۷ هزار بیمار معلوم گردید ۱۷ درصد بیماران در بستری ICU و ۶٪ مرگ و میر توسط هوش مصنوعی Predict شد که با Clinical Performance همخوانی داشت.



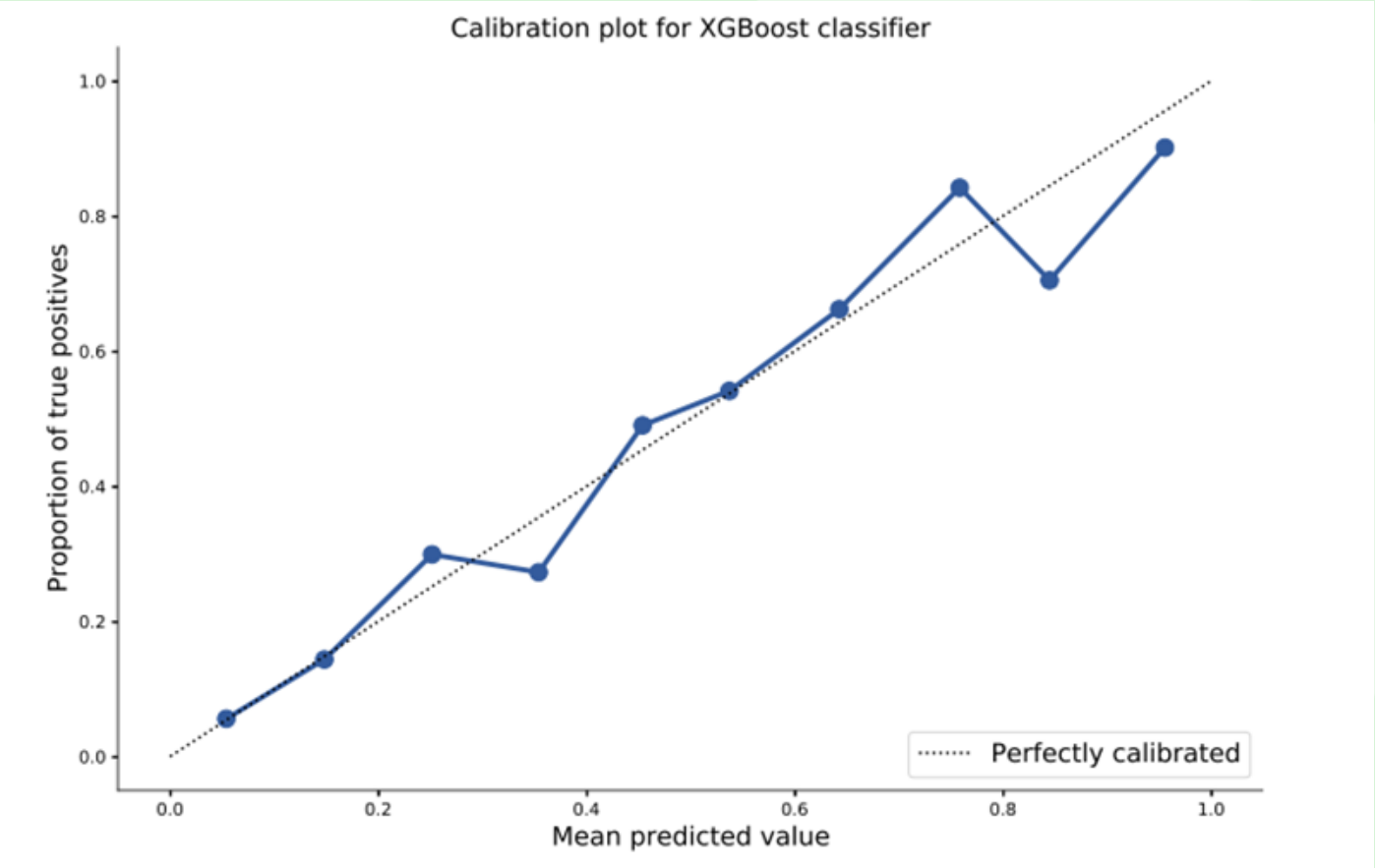
شکل ۱۵– کاربرد Amphi System در آمبولانس

هوش مصنوعی در تشخیص افتراقی تب دانگ (Dengue Fever) از دیگر بیماریهای تب زای ناشناخته در ویتنام

D. Ming (London, United Kingdom)

۸۰۰ نمونه کودک بیمار ویتنامی مشکوک به DF در لندن بررسی گردیدند؛

بیماران بر اساس شک اولیه ابتلا به تب دانگ بستری گردیدند. توسط مدل هوش مصنوعی XGBoost اطلاعات دموگرافیک (سن و جنس) و اندکس های اصلی ازمایشگاهی DF (هماتوکریت ،لنفوسیت ، ،پلاکت و سرولوژی IgM) به انضمام علائم و نشانه های بالینی بیماری را آنالیز نموده و ضمن پیش بینی و تشخیص موارد DF میزان NPV بالایی را برای پیش بینی بیماری ارائه نموده است . نهایتا ،۲۷٪ بیماران تشخیص قطعی DF را داشته اند، اخر الامر مشخص شده Raining Pattern در ویتنام اصلی ترین فاکتور تعیین کننده در وقوع DF بوده است.



شکل۱۶- مقایسه عملکرد سیستم XGBoost با میزان تعداد واقعی موارد مثبت تب دانگ.

هوش مصنوعی در AMR

H. Wisplinghoff (Cologne, Germany)

افزایش میزان و تنوع مقاومت میکروبی در کنار کاهش سنتز آنتی بیوتیک های جدید در دو دهه اخیر تهدیدی برای بشر محسوب می گردد. ارتقا عملکرد MT با استفاده از هوش مصنوعی:

۱- Vision:

در حقیقت بخشی از توان هوش مصنوعی در خوانش می باشد که به دو صورت کاربرد دارد:

الف: محیطهای کشت: هوش مصنوعی قادر به خوانش محیط های کشت است و قادر به تعیین کردن این نکته است که آیا رشد میکروب در محیط کشت Significant است و یا Insignificant این روش به نام Automatic Plate Reading سبب Lable زدن به پلیت ها می گردد.

ب: اسلاید: هوش مصنوعی قادر به خوانش اسلاید ها در حوزه پاتولوژی و هماتولوژی، پارازیتولوژی و غیره بوده و به راحتی قادر به تشخیص انواع میکروب ها در اسلاید ها می باشد. (Computer-Aided Diagnosis) در این موارد از هر اسلاید حداقل ۱۰۰۰ عدد تصویر یا Image توسط ML اسکن می شود. از طریق Neural Network دیتا ها مدلسازی می شوند. تمام این عملیات ظرف چند دقیقه انجام میشود. CAD درحال Improvement است:

۲- Identification:

در این مرحله بستگی به پلتفرم های موجود در آزمایشگاه :

الف- در پلیت: دیتا ها بررسی و به MT ارائه می گردد.

ب- در میکروسکوپ: در ورژن Real time Dark field Microscopy توانایی تصویر سازی زنده از باکتری ها را دارد.

ج- در NGS : مرحله نرم افزاری NGS در اختیار ML قرار می گیرد، تا با مدلسازی بتواند Toxsonomic Classification را نشان دهد. تجربیات نشان داده استفاده از هوش مصنوعی سرعت و دقت آنالیز نرم افزاری Post-Sequencing (مرحله آنالیز نرم افزاری) را در تکنولوژی NGS بسیار سرعت می بخشد. ML خصوصا در مواردی که لود اولیه پاتوژن در نمونه پایین است و یا Reads کیفیت لازم را ندارد، سبب ارتقا کیفیت آنالیز نرم افزاری می گردد.

بخش چهارم «تشخیص»

مقایسه لود ویروس در نمونه های ماسک و نازوفارنکس بیماران

D. Pan (Leicester, United Kingdom)

در مطالعه ای در کشور انگلستان به روی کارکنان بهداشتی-درمانی (HCW) مبتلا به کووید، مقایسه بین نمونه های NP و نمونه گرفته شده از ماسک همان بیماران از نظر Viral load انجام گرفته است. طریقه نمونه گیری ماسک به این صورت بوده که بخشی از ماسک که تماس با بینی و دهان دارد را بریده و آن را در Biological Solvent، گذارده و سپس از مایع آن نمونه گیری کرده اند.

در ابتدای عفونت load در نمونه های ماسک بالاتر از نمونه های NP در همان بیماران بوده است. خصوصا در مقادیر 10,000 Copy/ml به بالا تفاوت چشمگیرتر بوده است. یکی از شاخصه ها عبارت بود از اینکه در مواردی که بیمار، عفونت را به house hold سرایت داده اعداد کپی بالاتر از نمونه های NP بوده است. در روز پنجم بیماری، نمونه NP منفی ولی نمونه های ماسک مثبت بوده اند.

- این یافته ها صرفا در افراد علامت دار مشاهده شده است.
- در بیماران نمونه گیری به صورت روزانه و علاوه بر گرفتن NP، نمونه از ماسکی که حداقل ۱ ساعت بر صورت بیمار بوده است انجام شده است. در تمامی این بررسی ها به طور همزمان ویروس از نمونه ماسک را دو محیط کشت تست کرده و کماکان نمونه ها مثبت بوده اند.

مقایسه شناسایی ویروس سارس توسط Rapid Ag Detection Test به صورت Self-testing و تایید آن با تست های NAT

V. Zwart (Breda, Netherlands)

در هلند بر روی پرسنل بهداشتی درمانی در ابتدای پاندمی کووید، تست Rapid Antigen Detection (RAD) از نمونه های اوروفارنکس و نیز به طور همزمان از بینی Midturbinate (MT) انجام شده است. بیش از ۷۰۰ نمونه جمع آوری شده و در ۳ گروه تقسیم بندی گردیدند:

- فقط اوروفارنکس (OP)
- فقط MT
- هر دو MT/OP

بیشترین میزان حساسیت برای گروه ۳ با حساسیت بالای ۹۰٪ و اختصاصیت بالای ۹۳٪، بوده است. NAT نتایج هر ۳ گروه را تایید نموده است. البته در افراد علامت دار حساسیت MT بالاتر از ۲ گروه دیگر بوده است. بهترین کیت Ag detection از نوع Roche بوده است.

استفاده از نمونه های بزاق به جای نمونه‌های نازوفارنژیال (NP)در کودکان

G. Menchinelli (Rome, Italy)

این مطالعه شامل آنالیز گسترده بر روی مقالات بوده که به صورت متاآنالیز آماده شده است. انجام نمونه گیری نازوفارنژیال (NP) در بزرگسالان نیز یک تکنیک تهاجمی است است چه برسد به کودکان. در بیشتر مطالعات انجام یافته استفاده از بزاق یک تکنیک بسیار مفید خصوصاً در افراد علامت دار معرفی شده است. نکته در اینجاست که در بیشتر مراکز کشورهای دنیا به جای نمونه‌های NP از نمونه های نازال در کودکان استفاده می گردد . CDC آمریکا نیز در دستورالعمل‌های خود نتیجه مشخص و قاطعی را در مورد نمونه های بزاق در کودکان اعلام ننموده است. در این متانالیز از ۱۷۶۴ مقاله، نهایتا ۱۵ مطالعه انتخاب شده. نمونه comparator در مطالعات یاد شده ، نمونه های NP در برابر بزاق در کودکان بوده است. نهایتاً بررسی ها حاکی از حساسیت بالاتر از ۸۴ درصد و اختصاصیت بالاتر از ۹۵٪ برای نمونه های بزاق بوده است. در جمع بندی نهایی حساسیت نمونه‌های NP، ۵ درصد بیشتر از نمونه های بزاق بوده است.

استفاده از نمونه های بزاق به جای NP در بزرگسالان

A. Wyllie (New Haven, United States)

در حال حاضر، استفاده از نمونه های NP به عنوان متد نمونه گیری استاندارد طلایی برای انجام تست های کووید بوده است.
ایرادات نمونه گیری NP عبارتند از:

۱. invasive است؛

۲. ناراحت کننده uncomfortable است؛

۳. shortage سواب های مخصوص NP در برخی مراکز؛

۴. هزینه بالاتر سواب های مخصوص NP نسبت به سواب های عادی.

در مطالعه انجام شده در آمریکا (Ann Wyllie) در آپریل ۲۰۲۰ در کارکنان بهداشتی-درمانی نمونه های بزاق نسبت به نمونه هایNP با استفاده از آنالیز Ct های تستهای Real Time PCR قابل اعتماد و قابل مقایسه بوده است. (P value < 0.001)
لیکن باید دقت نمود که نمونه بزاق:

۱. خلط و یا موکوس نباشد؛

۲. همراه با سرفه و sniff نباشد؛

۳. از سواب استفاده نشود؛

۴. به صورت تف کردن (spitting) نباشد؛

لذا مهم ترین شکل در استفاده از نمونه های بزاق، روش نمونه گیری است .

برای نمونه های بزاق حاوی ویروس کورونا genomic stability (ماندگاری اسید نوکلئیک) با بررسی روزانه تست های RT-PCR و مقایسه CT ها، حاکی از از این دارد که تا ۲۴ روز در دمای یخچال قابل نگهداری است. همچنین در ایرلند، نمونه های بیماران علامت دار و بدون علامت با NAT بررسی گردیده است. پلتفرم مقایسه TaqPath بوده است. این نمونه ها به مدت ۹ ماه در منفی ۲۰ درجه ذخیره و پس از مقایسه CT تست ها ، قبل و بعد از فریز شدن، تفاوت چشمگیری از نظر آماری با یکدیگر نداشتند. این یافته، ماندگاری نسبتا بالای اسید نوکلئیک ویروس را نشان می دهد. در این بررسی تعداد بیماران علامت دار با بیماران بدون علامت یکسان بوده؛ تارگت تست ها ژنهای RdRp و N بوده است. از کل ۵۳۷ نمونه، ۵۲ نمونه منفی بررسی شده که فقط سه نمونه بزاق منفی شده توسط NAT مثبت گزارش شدند.

شرایط آماده سازی نمونه های بزاقی:
بزاق را با پروتئیناز K مخلوط و در ۹۵ درجه آن را غیر فعال نموده سپس PCR انجام می شود . شرایط دمایی به این صورت است:
۱- ۵ دقیقه در ۹۵ درجه؛
۲- یا ۱۵ دقیقه در ۶۰ درجه؛
۳- و یا ۱۰ دقیقه در ۷۰ درجه.

آیا dropout variants در تستهای مولکولی نشان دهنده Selective Advantage است ؟

Hilti. F (Buchs, Switzerland)

(منظور از اصطلاح Selective Advantage این است که ویروس تحت شرایط غیرعادی و مخاطره انگیز، با ایجاد موتاسیون سعی در ایجاد آداپتاسیون با محیط پیرامونی توسط اثر انتخابی مثبت و یا positive Selection Pressure داشته باشد. اگر به طور منحصر در واریانت خاصی چنین خاصیتی مشاهده گردیده ولی برای بقیه خیر، این می تواند نشانه ای از Selective Advantage برای آن واریانت خاص باشد)

واریانت هایی که در آزمون PCR سبب dropout می گردند ، آلفا و آمیکرون هستند. ولی در آمیکرون dropout ژن N هم دیده می شود . این واقعه درکیت های تجاری کمپانی های معروفی چون Cepheid و Thermofisher مشاهده می‌شود. درمورد آمیکرون در هر دو سویه B.A.1 و B.A.2 تقریبا به طور مساوی dropout دیده شده است. تحت اصطلاح (NgTF) N gene Target Failureو یا S gene Target Failure در تست هایی بوده که N, S, OFR1 را شناسایی می کنند. در بررسی های انجام شده در این assay ها، حدود یک درصد میزان NGTF مشاهده شده که این در زمان غالب بودن دلتا بوده است. در زمان غالب بودن آمیکرون این میزان به ۸٪ افزایش یافته است. علت اساسی درNGTF ، موتاسیون G28929T (A217S) در ژن N می باشد. لذا، چون در هر دو وارینت دلتا و آمیکرون مشاهده شده این موتاسیون یک selective advantage محسوب نمی شود.
(توضیح: در کشورمان به استثنا چند هفته اول اپیدمی کووید که در تستهای PCR از ژن S استفاده می گردید، تماما از ژنهای دیگری چون N و RdRp استفاده می شود. لذا در ایران مسئله عدم شناسایی ویروس و واریانتهای آن موضوعی منتفی شده است).

تشخیص افتراقی عامل باکتریال و یا ویرال در بیماران مبتلا به سپسیس توسط کیت MEMed BV

S. Motov (Staten Island, United States)

۴۰ درصد از باکتریال عامل Sepsis از نظر کشت منفی هستند. تعداد دیگری fastidious همچنین slow-growing هستند.
اساس کار این کیت بر اساس ارزیابی پاسخ ۳ فاکتور است:

I. TNF-related Apoptosis (TRIAL)
II. Interferon-gamma included (IP-10)[10]
III. CRP

بیمار بر اساس اطلاعات بالا به دیتاها از صفر تا صد Scone داده می شود. سپس بیمار ان به سه گروه , Moderate Equivocal, High-risk تقسیم می شود. بیشتر استفاده از این تست در کلینیک های عفونی و بخش های ریه می باشد. در بررسی به علل امده در ۳۶۶ بیمار،۹۱ عامل باکتریایی و ۲۷۵ عامل ویروسی شناسایی شدند . بیش تر بیماران URTI و LRTI و به نسبت کمتری UTI داشته اند. بررسی مشخص نمود که حساسیست ۹۸,۸٪ و اختصاصیت ۸۹,۹٪ و : NPV ۹۹,۶٪ بوده است.
در نتیجه گیری نهائی، این کیت به خوبی توانسته افتراق بین باکتری و ویروس را در ایجاد عفونت های ریوی نمایان نموده و ارزش استفاده از تست بیش تر برای Rule- in باکتری بوده است تا برای تجویز آنتی بیوتیک اندیکاسیون معلوم گردد. Comparator اصلی در این انالیز، استفاده از پارامتر Procalcitonin به اضافه ی تست های Comparatorکشت به همراه PCR بوده است.

UK Consortium for Metagenomics

R. Jansen (Lelystad, Netherlands)

کنسرسیوم متادیتای انگلستان، در ۲سطح بیمارستان و جامعه فعالیت می نماید. از فوریه ۲۰۲۰ تا زمان گزارش شده ۷۱۲/۱۹۳/۳ نمونه کوید ۱۹ توسط این کنسرسیوم بررسی و ژنوتایپینگ شده اند. کل روند تعیین ژنوتیپ ویروس کرونا از ابتدای نمونه گیری تا تایید شدن توسط NGS حداکثر ۳۶ ساعت انجام می پذیرد. اساس تشخیص اومیکرون شناسایی Q493R است. این کنسرسیوم در سطح جامعه و نیز بیمارستان ها فعالیت می کند. اساس تشخیص امیکرون در انگلستان بر پایه شناسایی موتاسیون Q493R است. ما روند ژنوتایپینگ تا تایید شدن توسط NGS (قبل از NGS) حداکثر باید در ۶ ساعت اول بعد از نمونه گیری انجام گیرد. از فوریه ۲۰۲۰ تا زمان ارائه این گزارش، 3,193,712 ژنوم کورونا-سارس توسط این کنسرسیوم مورد بررسی و ژنوتایپینگ قرار گرفته است. در یک پروژه به نام DREAM که پروژه ای بین المللی از قاره های مختلف و کشورهایی که با UK Consortia همکاری می نمایند (البته به جز ایران). اهداف این پروژه که در حال اتمام است عبارتند از انجام WGS بر روی:

I. SARS-Cov-2

II. Mycobacterium tuberculosis

III. Biosys(پروفایل آندسته از جمعیت میکروبیتای بدن که سازگار و غیر پاتوژنیک است)

کمپانی Cephide سیستمی بر اساس POCT برای تشخیص سریع TB ابداع نموده که با خونگیری از نوک انگشتان Finger Stick در عرض چند دقیقه (کمتر از ۲۰ دقیقه) نتیجه را مشخص می نماید

نمونه گیری برای شناسایی پاتوژن ها در Sexually Assault

Amparo Fernández-Rodríguez (Madrid, Spain)

۶۲۰۰۰ کودک در سال ۲۰۱۴ در آمریکا مورد سوء استفاده جنسی قرار گرفتند. این تنها بخشی از واقعیت بوده و آمار ها نشان می دهد ۱ در ۲۰ مورد تجاوزها گزارش می شود. آمار نشان می دهد ٪۸ تا ٪۳۱ دختران و ۳ تا ٪۱۷ پسرها مورد تجاوز قرار می گیرند. در زنان بالغ نیز ۱ در ۱۰ زن حداقل ۱ بار تجاوز را تجربه می کند. در بیشتر مطالعات نشان داده شده که بیشتر افراد در ۷۲ تا ۱۲۰ ساعت اول پس از تجاوز به بیمارستان و یا آزمایشگاه مراجعه می نمایند. بیشترین وقوع STI در کودکان بین ۰ تا ۵ سالگی و پس از آن بین ۱۱ تا ۱۵ سالگی مشاهده می شود. ٪۵ این کودکان از نظر Ng و یا Ct مثبت می شوند. ولی در نگاهی کلی بین ۴ تا ٪۱۴ کودکان پس از تجاوز به STI مبتلا می شوند. هرچه سن کودک بالاتر رود (خصوصا بالاتر از ۱۲ سال و تا ۱۹ سال) میزان STI بالاتر می رود. میزان سیفلیس و بیماری های ویروسی پایین تر از Ng و Ct است. در کودکی که مورد تجاوز قرار گرفته باید علاوه بر پاتوژنهای بالا، HBV، HCV، HIV نیز مورد بررسی قرار گیرند. بسته به نوع تجاوز و یا ضرب و جرح نمونه گیری ممکن است تفاوت کند. معمولا نمونه گیری باید بر اساس سناریوهای زیر مطرح باشد:

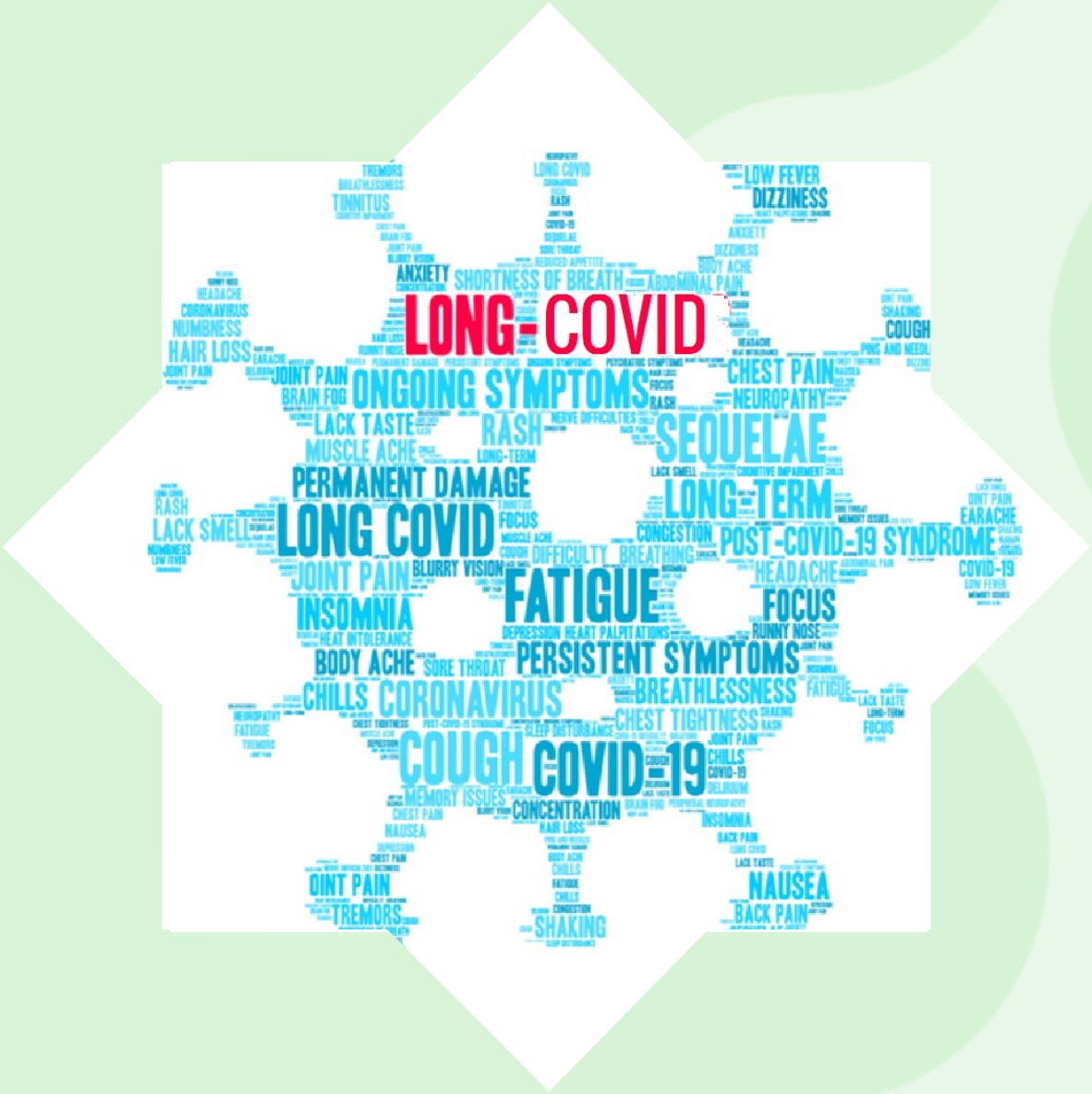
I. Genital-to-Genital،

II. Genital-to-Anal،

III. Genital-to-Oral

IV. Oral-to-Anal ،

V. معمولا Vaginal Discharge نشان دهنده دخول در واژن است. در دخول انگشتان به واژن معمولا ترشح دیده نمی شود. درکودکان بدون علامت هم باید بررسی و تشخیص صورت گیرد. عمدتا در کودکان فقط ۴ تا ٪۱۰ علامت دار می شوند. از فرد تجاوزگر حتما باید نمونه اورترال گرفته شود.



بخش پنجم «سندروم پس از کووید»

Post Covid Syndrome (PCS)

G. Lladós (Badalona, Spain)

باقی ماندن علائم در بیمارانی که سابقه بیماری کووید داشته اند، بیش از ۳ ماه دال بر PCS است. هنوز دلایل PCS کاملا شناخته نشده و هنوز توافق جهانی در مورد این عوامل و تعاریف آن قطعی نگردیده است. قوی ترین فرضیه برای علت PCS، باقی ماندن اثرات مخرب ویروس بر روی عصب واگ است. همچنین، سوال اینجاست که آیا در بیمارانی با سابقه کووید که مبتلا به Long Covid و یا PCS می گردند، آیا بیماری زمینه ای در آن ها تشدید می یابد؟ هنوز به این سوال پاسخ دقیقی داده نشده است.

در این مطالعه، ۴۲۸ بیمار ، ۱۲ هفته پس از ترخیص از بیمارستان به مدت ۱۲ ماه (ژوئن ۲۰۲۰ تا ژوئن ۲۰۲۱) بر اساس تکمیل پرسشنامه از سوی بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد زنان و مردان برابر بوده است. بیشتر بیماران از نظر شدت بیماری در رده Moderate to Severe بستری بوده اند. در ۷۶٪ از بیماران، علائم بعد از ۱۲ ماه باقی مانده بوده است. بیشتر علائم: Dysgeusia، Fatigue، Insomnia و Visual Disorder باقی مانده بوده است. مهم ترین ریسک فاکتورهای تعیین کننده عبارت بودند از:

- Advanced Supplement Oxygen
- استفاده از دارو های ایمونوساپرسیو
- دیابت
- شدید بودن بیماری

در حین مطالعه در جامعه ابتدا واریانت های آلفا و سپس دلتا غالب بوده اند. وقتی بیماران به این ۲ گروه واریانت تقسیم شده اند، از نظر سن و جنس و شدت بیماری و کوموربیدیتی تفاوتی با یکدیگر نداشته اند. وقوع PCS در دوره آلفا ۷۸٪ و در دوره دلتا ۷۲٪ ، بوده که از نظر آماری تفاوت چشمگیری نداشته است. لیکن از نظر symptoms با یکدیگر تفاوت اساسی داشته اند. بدین صورت که Disguise و Anosmia در آلفا غالب تر بوده اند. بر اساس فرضیه، یکی از مهم ترین فاکتورهای تعیین کننده در این اختلالات Genetic make up بیماران احتمالا می باشد.

در مطالعه حاضر بیماران به ۳ دسته تقسیم شده اند: PCS، بهبود یافته و افرادی که سابه عفونت نداشته اند (به عنوان گروه کنترل). در این ۳ گروه فونکسیون عصب واگ، در سرتاسر بدن به توسط سونوگرافی بافت نرم گردن Voice handicap Index، سونوی دیافراگم، رفلکس های مرتبط و MIV و غیره چک آپ دوره ای گردید. در ۲۰٪ افراد PCS تغییرات فونکسیون عصب واگ مشاهده گردید، ولی در دو گروه دیگر اختلال در فونکسیون عصب واگ دیده نشد.

همچنین پریستالتیسم مری و Diaphragmatic Flattening و MIV خصوصا در گروه PCS تفاوت داشته است.

Factors associated with self-reported post-acute COVID- 19syndrome: a real-world data study

A. Thronicke (Berlin, Germany)

۸۰٪ بیماران کوویدی ممکن است PCS را تجربه نمایند. در آلمان در مطالعه بر روی ۹۴۳۰ بیمار در ۳۱.۵٪ PCS مشاهده گردیده است. ۵۵٪ از این افراد واکسینه بوده اند. Median Age: ۴۸ سال و ۷۱.۶٪ مونث بوده اند. این افراد با کل جامعه آلمان که در سیستم Register شده بودند مقایسه گردیدند. مهمترین عوامل تعیین کننده PCS در این افراد عبارت بود از: تپش قلب، Anxiety، Fatigue، سردرد و memory loss. بیشتر علائم شایع در دوره PCS به ترتیب شامل Chest pain، Fatigue، Disguise، سرفه، اختلالات خواب، آرترالژی، سردرد و Insomnia بوده است. نهایتا در این مطالعه PCS بیشتر در جنس مونث، سن بالاتر و افرادی که Comorbidity داشته اند مشاهده گردید.

این مطالعه همچنین نشان داد که واریانت های کووید ممکن است PCSهای متفاوتی را از خود نشان دهند.

سوال اینجاست که آیا در بیمارانی با سابقه کووید که مبتلا به Long Covid و یا PCS می گردند، آیا بیماری زمینه ای در آن ها تشدید می یابد؟ هنوز به این سوال پاسخ دقیقی داده نشده است.

میکروبیوم در Post Covid Syndrome

G. Pircalabioru (Bucharest, Romania)

در مطالعه ای در رومانی ۱۵ بیمار دیابتیک و ۱۵ فرد سالم که همگی بعدا به کووید مبتلا شدند، از نظر پروفایل میکروبیوم مورد بررسی قرار گرفتند. قبل از پاندمی تغییرات میکروبیوتا بین افراد دیابتیک و سالم مختصر بوده است ولی پس از پاندمی تفاوت آشکار در پروفایل و کاملا متفاوتی را بروز داده اند. در افراد دیابتیک پس از پاندمی، کاندیدا و آنتروباکتریاسه به صورت بارزی abundance بالاتری را نشان داده اند.

بخش ششم «واکسیناسیون کووید»

تهدیدات آینده ویروس کرونا

Malik Peiris (Hong Kong)

[سخنران فردی است که SARS-1 را در سال ۲۰۰۳ در هنگ کنگ شناسایی نمود.]

وقایع Spillover و Jumping کرونا ویروس ها از حیوانات مختلف به انسان صورت می پذیرد. این Jumping یا با واسطه و یا بی واسطه مستقیماً قابلیت انتقال به انسان را دارد (مثل خفاش به انسان). کرونا ویروس ها میلیون ها سال قبل در خفاش ها Emerge شده و هزاران سال قبل در ژنوم انسان (آسیای جنوب شرقی) با بروز موتاسیون هایی سبب تغییر در Make Up ژنتیکی افراد خصوصاً در ژن های مخصوص پاسخ ایمنی ذاتی میزان به ویروس گردیده است. این نقاط ژنتیکی که حاکی از اداپتاسیون ویروس با انسان است به صورت Fingerprinting در ژنوم انسان دیده می شود.

در مطالعاتی که کشور چین قبل از ویروس سارس-۱ (قبل از ۲۰۰۳) به روی ۲۱ گونه حیوانی مختلف انجام داد، ۱۰۲ ویروس جدید کشف گردید. این نشان می دهد که در هر نقطه دنیا می توان پیش فرض نمود که یافته های مشابهی مشاهده می شود؛ لذا تهدیدات ویروسی خصوصاً با حیوانات میزبان مختلف انسان ها را مورد تهدید قرار می دهند. خانواده کرونا ویروس با تعداد بالای این حیوانات خطری بالقوه برای نژاد بشر به شمار می آیند. تحقیقات نشان می دهد ویروس کرونا-سارس ۲ قویاً در حال یافتن میزبانان جدید است. یافته های دو سال اخیر حضور کورونا سارس-۲ در سگ های خانگی، گربه ها، گوزن، سمور، سگ دریایی، گوریل، همستر، راسو و غیره که حاوی ویروس سارس ۲ می باشند، تنها نوک کوه یخ را نشان می دهند. در بسیاری از حیوانات بالا شواهد مولکولی فرار ایمنی مشاهده شده است. تلاش سازمان بهداشت جهانی در ارتباط با جامعه تحقیقاتی دنیا یافتن واکسنی است که به صورت Cross-species کرونا ویروس ها را مقابله نماید. منظور از این هدف نه تنها SARS و MERS ، بلکه کرونا ویروس های حیوانات قابل انتقال به انسان را نیز شامل می شود.

در تحقیق جالبی که در مورد MERS انجام شده است، محققین دریافتند که شتر های آفریقایی بر خلاف شتر های عربستانی، به MERS مبتلا نشده و جالب تر اینکه شتر داران آفریقایی بر خلاف شتر داران عربستانی نیز به MERS مبتلا نمی شوند. محققین اروپایی در مؤسسه های تحقیقاتی قاره آفریقا به شکلی متمرکز در پی یافتن علت این دو پدیده، مطالعات مولکولی انجام داده و دریافتند که قابلیت تکثیر ویروس MERS در شتر های آفریقایی به طرز معناداری پایین تر از شتر های عربستانی است. در اقدام بعدی دریافتند که نقشه ژنتیکی این دو نوع شتر با یکدیگر متفاوت بوده و در ژنتیک شتر های آفریقایی نشانه های مواجهه قبلی به MERS مشاهده شده؛ فلذا پاسخ ایمنی ذاتی و سلولی در شتر های آفریقایی در برابر MERS پایین تر از شتر های عربستانی و علائم بالینی حدأکثر subclinical است. این یافته ها در مورد شترداران هر دو کشور هم تفاوتها را در ایمن افراد علاوه شترها نشان داده است این نشان دهنده تغییر رفتار ویروس در خلاف مسیر ترافیک رفتن به سوی ویرولانس است.

برای مواجهه با پاندمی های آینده:

۱.پلتفرم های تولید واکسن باید متنوع و با قابلیت تکنولوژیک از ویروسی به ویروس دیگر قابل سوییچ باشد؛

۲. Genetic Risk Virus Reductive Measurement؛

۳. Pre Eruption Development؛

۴. قابلیت پاسخ در سطح جهانی را داشته باشد.

استراتژی ساخت واکسن بر دو اساس استوار است. واکسن اگر نمی تواند جلوی فرایند ورود ویروس را بگیرد، باید باعث کاهش شدت بیماری گردد. این یک اقدام مفید است ولی بهترین Option استفاده از واکسن های نوترابیزان است که از اساس ورود ویروس به سلول جلوگیری نماید. برای این منظور حدأکثر تلاش موسسات سازنده واکسن معطوف به ایجاد پاسخ مخاطی و ایجاد Mucosal Immunity می باشد. لذا واکسن های موکوزال، اورال و استنشاقی در دستور کار برای مقابله با پاندمی ها قرار گرفته است.

از جنبه نظر واریانت ها، بهترین حالت ایجاد Hybrid Immunity یعنی ترکیبی از واکسن به اضافه پاسخ ایمنی بدن است. یعنی واکسنی که علیه همه واریانت ها مؤثر باشد. تحقیقات نشان داده آنتی بادی علیه آمیکرون سویه BA2 توانسته در بدن علیه آمیکرون سویه BA1 و سایر واریانت ها نگران کننده (Variants Of Concern- VOC) مؤثر باشد. نکته نگران کننده در مورد ویروس های خانواده کرونا عدم وجود اراده ی کافی تولید کنندگان واکسن برای واکسن های غیر SARS-2 در خانواده کرونا است. علیرغم میلیون ها ژنوم دپوزیت شده SARS-2 در بانک های جهانی ژن ، تعداد ژنوم در ویروس های غیر SARS-2 در این خانواده اندک و محدود است. لذا برای تهیه واکسنی مناسب برای همه اعضا خانواده کرونا راه زیادی وجود دارد.

در مورد منشأ ویروس کرونا احتمال دست ساز بودن آن اینگونه مطرح شد که در ابتدای پاندمی ذکر این مسئله توسط سیاستمداران و به دنبال آن پروپاگاندایی ایجاد شد. ولی نزدیکی آزمایشگاه شهر وهان در یک مایلی بازار حیوانات این شهر بیشتر یک co-incidence بود تا یک Causation نه در SARS-1 و نه در MERS، علیرغم چنین قرابت فیزیکی چنین رخدادی روی نداد. سیاست این مسئله را مبهم کرده ولی در دنیای علم این مسئله کاملاً واضح و روشن است.

درجمع بندی نهایی اینگونه عنوان شد که احتمال ظهور مجدد کرونا در قالب پاندمی هنوز برطرف نشده و وجود دارد.

واکسیناسیون گلوبال کووید ۱۹

Chikwe Ihekweazu (Berlin, Germany- The Assistant Director General at WHO for Surveillance and Health Emergency Intelligence

در بهترین حالت، global vaccination در کشور های ثروتمند و برخی از کشورهای جهان سوم (مانند آمریکای جنوبی) ۷۰درصد و در بسیاری از کشورهای فقیر بین ۱۲ تا ۱۶ درصد است. همچنین در بسیاری از کشورهای دنیا هنوز دوز های بوستر آغاز نشده است. در دنیا عمده ی واکسن های تزریق شده عبارتند از : انواع RNA واکسن ها و در درجه بعد آستروزنکا است.

مشکلات واکسیناسیون در دنیا :

I. واکسن های کووید گران هستند. این در مقایسه با واکسن های سرخک و پاپیلوما ارزیابی شده، همچنین در بین خود واکسن ها نیز قیمت ها بسیار هتروژن و نابرابر هستند. طیف وسیعی از اختلاف قیمت در بین خود واکسن ها وجود دارد.

II. در بسیاری از کشورهای دنیا، تنوع غیر معقولی در واکسن ها به چشم می خورد. حتی در برخی از شهرهای اروپایی، بیمارستانهای مختلف، انواع متفاوتی از واکسن را استفاده می کنند که با بیمارستان مجاور تفاوت دارد.

واکسن کووید قادر به کاهش ۵ برابر عفونت با کووید؛ ۱۰ برابر کاهش بستری شدن و بیش از ۱۰ برابر مرگ و میر بوده است.

هر دو بازوی ایمنی هومورال و سلولی با گذشت زمان کاهش (Waning) می یابند. این روند کاهشی در ایمنی سلولی روندی آهسته تر داشته و شواهد و مطالعات حاضر، حاکی از اختلاف در حد چند ماه بین Waning دو بازوی ایمنی به نفع نوع سلولی دارند. باید زمان بیشتری سپری شود تا دامنه این اختلاف به خوبی معلوم گردد. این کاهش برای تمام سایر انواع واکسنهای ویروسی صدق می کند.

بر اساس یک مقاله منتشر شده در Lancet در روز۲۳ آپریل ۲۰۲۲ (چند روز قبل) در مقایسه ۳ واکسن فایزر، آستروزنکا و Coronavac ، برای موارد: کاهش بستری، کاهش پذیرش در ICU و میزان مرگ، اثربخش ترین واکسن آستروزنکا (بالای ۹۷٪)، سپس فایزر (بالای ۹۶٪) و کرونا (بالای ۹۲٪) بوده است.

چالشهای واکسن:

۱. پیش بینی زمان Re-infect: پیش بینی مشکل است ولی CDC اروپا پیشنهاد دوز چهارم را برای افراد Immunocompromised داده است.

۲. اثرات واکسن بر واریانت ها : درحال تحقیق و بررسی است. فعلا ثابت شده آسترونزکا علیه آلفا و بتا موثر است. برای تهیه واکسن های جامع برای تاثیر بر وارانت های نگران کننده (Variants of Concer) مطالعات ongoing هستند.

یکی از ابهامات موجود، تعداد فراوان موارد عفونت و بیماری در آفریقا ولی مرگ و میر پایین کووید در این قاره است. یعنی نسبت infection به مورتالیتی همخوانی ندارد. این مسئله ای است که مجامع بین المللی در حال بررسی آن هستند که آیا واقعا لازم است واکسن کووید به قاره آفریقا Allocate شود؟ چند علت بیان شده برای این پدیده پارادوکس عبارتند از:

۱-شیوع کووید در آفریقا ۸۰ درصد است. شاید herd immunity در آنجا اتفاق افتاده باشد.

۲- وجود Comorbidity های متعدد در آن قاره به نحوی که سبب افزایش قدرت سیستم افریقایی ها در برابر این عفونت گردیده است.

۳- زندگی در روستاها (خارج از شهرها)

۴- و به احتمال قوی underestimation است. مثلا در مقاله ای در نیچر از کشور زامبیا در اتوپسی های انجام شده به تعداد زیادی از مرگ های unknown اشاره شده که قابل تعمیم به کووید بوده ولی به عناوین دیگری از جمله unknown تشخیص داده شده اند.

واکسن کووید

چه افرادی واکسن کووید را تزریق نمی کنند؟ از علل آن: ۱.ترس از عوارض جانبی ۲.عدم تمایل به تزریق واکسن: بررسی های علمی در دوره واکسیناسیون کووید نشان داد برخی از افراد جامعه نه تنها در برابر واکسن کووید بلکه در برابر واکسن های دیگری مانند آنفولانزا نیز مقاومت می کنند. ۳.گروهی از جامعه متشکل از بی خانمان ها، پناهنده ها و افراد دیگری از طبقات پایین اجتماع.(تعداد این گروه سوم مجموعاً در کشورهای دنیا تعداد قابل ملاحظه ای است.)

از بعد بهداشت عمومی واکسیناسیون کووید و خصوصاً مقاومت در برابر تزریق آن، درس های ارزشمندی را به جوامع غربی داده است. باعث شد بدانند: چه افرادی تمایل به واکسن ندارند؟ چرا ندارند؟ کجا هستند؟ چگونه باید با آنها صحبت و احتمالاً آنها را راضی نمود؟ در حقیقت اصطلاح Beyond Vaccination Building Bridge یعنی پلی بین خدمت دهندگان سلامت با گیرندگان آن، پدید آمده است.

در مطالعه جالبی در کاتالونیای اسپانیا، موارد متعددی از شکست اثر واکسن (Vaccine Brekthrough) مشاهده شده. این میزان حدود نیم میلیون نفر بوده است. یکی از دلایل مهم این شکست واکسن، ظهور اومیکرون بوده است. لیکن در بررسی به عمل آمده از این افراد که دو دوز + بوستر گرفته بودند، کمتر از ۲ درصد بستری در بیمارستان (بالای ۶۰ ساله ها) و میزان پذیرش در ICU هفت صدم درصد بوده است. VB بیشتر در زنان و بستری شدن بیشتر در مردان رخ داده است. این مطالعه نشان داد حتی در صورت عدم تأثیر نسبی واکسن، تأثیر مثبت آن بر روند پیشرفت بیماری چشمگیر است.

در مطالعه ای از تایلند، افرادی که دو دوز از واکسن را دریافت کرده بودند، برای بوستر به یک عده IM (داخل عضلانی، روش عادی) و برای عده ای دیگر به صورت اینترادرمال (ID) تزریق شد. نتایج نشان داد هم در سطح ایمنی هومورال (ترشح آنتی بادی) و هم در سطح سلولار بین دو گروه اختلاف مختصر مشاهده شده و از نظر آماری چشمگیر نبوده است. جالب این جاست که گروهی که بوستر را ID گرفته بودند ، بسیار کمتر از گروه IM عوارض جانبی بعد از واکسن داشته اند.

Next Pandemics

پاندمی کووید ثابت نمود که نمی توان مانند دوره قبل از پاندمی آن منتظر وقوع پاندمی های دیگر باشیم. باید شرایط را برای پاندمی و یا اپیدمی های وسیع دیگر آماده و مهیا کرد. پیش بینی می شود که در پاندمی آینده در ۱۰۰ روز اول آن باید واکسن طراحی و آماده تولید انبوه گردد!

هر کشوری باید cluster های بیماری در سطح outbreak را در موقعیت خود شناسایی نماید و این بهترین تمرین برای مواجهه با پاندمی ها از سوی نظام سلامت کشورهای دنیاست.

مطالعات نشان داده اند که در ارتباط با تشخیص تهدیدات اپیدمیک برای دنیا، از ۹ میلیون اطلاعات رسیده به WHO، ۴۳۰۰۰ مورد وارد غربالگری شده و پس از Verify شدن ۴۵۰۰ به صورت Integrated event شناسایی و نهایتا فقط ۳۰ حلقه از نظر گلوبال مهم و قابل تامل اثبات و تایید گردیده اند.

- Integration اقدامات کشورها در حین پاندمی کووید در داخل بسیار مشکل و در پاره ای موارد اصلا Integration بین برخی از کشورهای ثروتمند و کشورهای فقیر تفاوت چشمگیری مشاهده نگردید.
- از عوامل موثر بر پاندمی های آینده: مهاجرت انسان ها، مهاجرت حیوانات، تغییرات اقلیمی، تغییر در رفتار زندگی انسان ها و رخدادهای در حوزه بهداشت عمومی است. این عوامل سبب ایجاد یک Embracing Complexity گردیده است.
- بسیاری از پیش بینی ها در ابتدای پاندمی کووید از سوی صاحب نظران بهداشتی- درمانی و حتی دانشمندان اشتباه و غیر قابل تحقق از آب درآمد.

ESCMID MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

THE LANCET

بخش هفتم «آخرین مقالات منتشر شده در مورد کووید ۱۹ در نشریه لانست»

Late-breaking research from The Lancet group

Chairs Emma Grainger (London, United Kingdom) / Zoe Mullan (London, United Kingdom)

در یک پانل دو ساعته خلاصه مقالات تحقیقاتی کووید در Lancet که در ماه های مارس و اپریل به چاپ رسده اند توسط نویسندگان مسئول در عرض ۱۰ دقیقه ارائه گردید.

تفاوت در علائم بالینی بیماران بستری شده و مقایسه آنها در دوره دلتا و امیکرون:

مقاله ۲ هفته قبل از گزارش Lancet به چاپ رسیده است. تحقیق در انگلستان انجام شده و مقایسه شرایط بیماری در دوره دلتا و امیکرون با یکدیگر مقایسه شده اند. این مطالعه بر اساس یک اپلیکیشن بوده که در اختیار بیماران قرار گرفته پس پرسشنامه Online را تکمیل نموده اند. دوره دلتا بین ژوئن ۲۰۲۱ تا نوامبر ۲۰۲۱ و دوره امیکرون بین دسامبر ۲۰۲۱ تا ژانویه ۲۰۲۲ درنظر گرفته شده. متوسط زمان بستری بیماران دوره دلتا ۸ روز و در بیماران دوره امیکرون ۵ روز بوده است.در بیماران دوره دلتا علائم غالب سردرد، Runny nose و loss of smells بوده، درحالی که در امیکرون سردرد، سرفه مداوم و hoarseness بوده است. لذا علائم کلاسیک امیکرون کمتر دیده شده است. مدت زمان علائم بالینی در بیماران دلتا ۷ روز و در امیکرون به طور متوسط ۳ روز بوده است.

- کووید-۱۹ در دانمارک

مقاله شب قبل از گزارش در Lancet به چاپ رسیده است. تحقیق در دانمارک انجام شده است. زمان مطالعه از ۲۱ نوامبر تا ۱۹ دسامبر ۲۰۲۱ بوده است و جمعا در این دوران که مصادف با شیوع و گسترش امیکرون بوده است ۶۵ میلیون PCR انجام شده است و در حین اپیدمی امیکرون، از هر ۴ فرد تست شده با PCR یک نفر مثبت بوده و کلا ۲۰ درصد جمعیت از نظر امیکرون در آن دوران PCR مثبت گردیده اند، از این تعداد ، ۱۸۹۰۰۰ بیمار مثبت بررسی گردیده اند. ابتدا از طریق National ID card (یا همان شماره ملی) دیتاهای ملی استخراج و سپس با نتایج PCR مقایسه شده اند که از این تعداد ۱۵۰۰۰۰ دلتا و بقیه (۳۹ هزار تن) مبتلا به امیکرون بوده اند. بیماران امیکرون بیشتر از بیماران دلتا در بیمارستان بستری شده اند و Co-morbidity در بیماران امیکرون کمتر از بیماران دلتا بوده است. در مقام مقایسه و علی رغم این یافته ها، ۳۶ درصد کاهش ریسک پذیرش در بیمارستان در دوره امیکرون مشاهده شده که علت آن واکسیناسیون بوده است. در کسانی که ۲ دوز و ۳ دوز دریافت کرده بودند، میزان بستری شدن به طرز معنی داری نسبت به دوره دلتا کاهش نشان داده است.

- کووید-۱۹ در انگلستان

مطالعه Long Covid در انگلستان انجام شده و شب قبل از گزارش به چاپ رسیده است. بیمارانی که سابقه بستری بدلیل کووید را داشته اند توسط تلفن فراخوان شده و در صورت لزوم در داخل منزل ویزیت شده اند و به سوالات پاسخ داده اند . از ۳۲۴۴ بیمار مطالعه، ۲۳۲۰بیمار فقط ۵ ماه و ۹۲۴ بیمار دیگر به مدت ۱۲ ماه ویزیت و بررسی شده اند. . سن متوسط بیماران ۵۹ سال بوده است. در سابقه افرادی که Long Covid داشته اند ۲۰ درصد Very Severe (عوارض Long Covid بیشتر و شدیدتر داشته اند)، ۳۰ درصد Severe ، ۱۱ درصد Moderate، و ۳۹ درصد سابقه بیماری خفیف (Mild)کووید داشته اند. گروه اخیر (Mild) کمترین میزان Long Covid را داشته اند.

از هر ۴ بیمار، ۱ تن سابقه Mechanical Ventilator داشته است. فقط یک سوم بیماران اظهار داشته که پس از ۱۲ ماه مشکلی نداشته اند. ریسک فاکتورها عبارت بوده از: مونث بودن، چاقی و Invasive Mechanical Ventilation .یک چهارم بیماران افسردگی و Anxiety داشته اند؛ PTSD: ۱۰ درصد و Cognitive Impairment در ۱۰ درصد بیماران داشته اند. در مقایسه افراد Very Severe با بیماران mild، ۱۳ پارامتر آزمایشگاهی در بیماران Very Severe غیرعادی و افزایش یافته بود که همه آنها Inflammatory Protein بودند.

افرادی که نوع Mild بیماری را داشته اند از بین ۵ تا ۱۲ ماه زمان Follow Up شدت عوارض نداشته و در پریود ۷ ماهه عوارض جدیدی را نسبت به ۵ ماه اول Follow Up بروز نداده اند ولی افرادی که قبلا بیماری کووید از نوع Very Severe را داشته اند در این پریود ۷ ماهه به طرز چشمگیری دچار شدت عوارض و یا افزایش تعداد عوارض را نشان داده اند. برای دریافت اینکه عوارض و علائم Long Covid آیا واقعا متعلق به این سندروم بوده و یا عوارض بعد از ترخیص از بیمارستان (که در برخی بیماران موقتا رخ میدهد) ، در این مطالعه گروه کنترلی از قبل وجود داشته که از آنها به عنوان کنترل استفاده شده. در بررسی ۵ ماهه، سن فاکتور مهمی در روند Long Covid بوده است ولی Co-morbidity از ۵ یا ۱۲ ماه Follow Up تاثیر Significant نداشته است.

- کووید-۱۹ در چین

کووید در چین، مقاله در ماه گذشته (مارس) به چاپ رسیده. در این مطالعه پاسخ هومورال (آنتی بادی) و سلولار (T cell) یکسال بعد از عفونت در افراد بهبود یافته از بیماری کووید صورت گرفته است. مطالعه متشکل از ۱۹۶۰ بیمار بوده است. بیماران از نظر آنتی بادی علیه پروتئین های ویروسی N، S و RdRp بررسی شدند. پس از ۱ سال میزان آنتی بادی تقریبا در تمامی بیماران کاهش نشان داده ولی این میزان متغیر بوده است: در افرادی که Long Covid داشته اند، میزان آنتی بادی بالاتر بوده (کاهش کمتری داشته اند) همچنین، در بیمارانی که شدت بیماری متوسط تا شدید(Moderate-to- Severe) داشته اند کاهش چشمگیری در سطوح آنتی بادی نداشته اند.

ایمنی سلولار با ELISPOT با بررسی پاسخ اینترفرون گاما علیه پروتئین های N و S بررسی شده. همچنین TNF آلفا و IL-2. تحقیق بر روی ۹۲ نفر از نظر ایمنی سلولی انجام گردید. در بیماران بهبود یافته و بدون عوارض، ایمنی سلولی کافی و Robust بوده است. در بین افرادی که ایمنی سلولی قابل قبول داشته اند، بین بیماران با شدت متوسط و یا Severe و Very Severe تفاوت چشمگیری در میزان پاسخ مشاهده نشده، ارتباطی بین تیتر آنتی بادی های مختلف با پاسخ T-cell مشاهده نشد. در تمام افرادی که فاقد آنتی بادی قابل اندازه گیری بودند، پاسخ T cell قابل شناسایی بود. هیچکدام بیماران مطالعه واکسن دریافت نکرده بودند. همچنین این میزان یافته ها در دوره شیوع واریانتهای مختلف تفاوت قابل ملاحظه ای نداشته اند.

- کووید-۱۹ در آلمان

در ماه مارس در Lancet به چاپ رسیده. بررسی ایمنی پروفایل متشکل از IL-1b که از سایتوکین های غالب (master) در autoinflammation است. در کودکان مبتلا به MISC (Multi-system inflammatory Syndrome) بوده است. گروه کنترل شامل ۳ گروه: کودکان سالم، بهبود یافته از کووید و گروه مبتلا به Kawasaki Disease (KD) بوده اند. در بررسی متاژنومیک نشان دادند که وجود Single Nucleotide Polymorphism (SMP) در پروتئین یادشده سبب افزایش فعالیت آن در برخی بیماران و بروز MISC گردیده است. اما این مطالعه با انجام تحقیقات دقیق، نشان دادند که هیپوفسفریلاسیون IL-1Ra آنتاگونیست IL-1b، سبب اختلال در بالانس IL-1b و تشدید التهاب و بروز MISC می گردد. این مطالعه نشان داد که کودکانی که IL-1Ra آتیپیک (هیپوفسفریله) داشته اند بیشتر در معرض MISC بوده اند.

فهرست منابع و مآخذ

لیست پایین حاوی منابعی است که یا سخنرانان به طور مستقیم برای ارائه تصاویر و اسلایدها از آنها استفاده نموده اند، و یا با استناد به آنها مطالبی پیرامون اسلایدها بیان نموده اند.

- Ming DK, Tuan NM, Hernandez B, Sangkaew S, Vuong NL, Chanh HQ, Chau NV, Simmons CP, Wills B, Georgiou P, Holmes AH. The Diagnosis of Dengue in Patients Presenting With Acute Febrile Illness Using Supervised Machine Learning and Impact of Seasonality. Frontiers in digital health. 2022;4.
- Cuénod A, Wüthrich D, Seth-Smith H, Ott C, Gehringer C, Foucault F, Mouchet R, Kassim A, Revathi G, Vogt DR, von Felten S. Whole-genome sequence-informed MALDI-TOF MS diagnostics reveal importance of Klebsiella oxytoca group in invasive infections: a retrospective clinical study. Genome medicine. 2021 Dec;13(1):1-6.
- Egli A. Digitalization, clinical microbiology and infectious diseases. Clinical Microbiology and Infection. 2020 Oct;26(10):1289.
- Egli A, Schrenzel J, Greub G. Digital microbiology. Clinical Microbiology and Infection. 2020 Oct 1;26 (10):1324-31.
- Wani SU, Khan NA, Thakur G, Gautam SP, Ali M, Alam P, Alshehri S, Ghoneim MM, Shakeel F. Utilization of Artificial Intelligence in Disease Prevention: Diagnosis, Treatment, and Implications for the Healthcare Workforce. InHealthcare 2022 Mar 24 (Vol. 10, No. 4, p. 608). MDPI.
- Dyagilev K, Saria S. Learning a severity score for sepsis: A novel approach based on clinical comparisons. InAMIA Annual Symposium Proceedings 2015 (Vol. 2015, p. 1890). American Medical Informatics Association.
- Kuo YY, Huang ST, Chiu HW. Applying artificial neural network for early detection of sepsis with intentionally preserved highly missing real-world data for simulating clinical situation. BMC Medical Informatics and Decision Making. 2021 Dec;21(1):1-1.
- Junier T, Huber M, Schmutz S, Kufner V, Zagordi O, Neuenschwander S, Ramette A, Kubacki J, Bachofen C, Qi W, Laubscher F. Viral metagenomics in the clinical realm: lessons learned from a Swiss-wide ring trial. Genes. 2019 Sep;10(9):655.
- Weis C, Horn M, Rieck B, Cuénod A, Egli A, Borgwardt K. Topological and kernel-based microbial phenotype prediction from MALDI-TOF mass spectra. Bioinformatics. 2020 Jul 1;36 (Supplement_1):i30-8.
- Feucherolles M, Nennig M, Becker SL, Martiny D, Losch S, Penny C, Cauchie HM, Ragimbeau C. Combination of MALDI-TOF mass spectrometry and machine learning for rapid antimicrobial resistance screening: the case of Campylobacter spp. Frontiers in microbiology. 2021 Jan 1:4371.
- Garrigos T, Dollat M, Magallon A, Chapuis A, Varin V, Bador J, Makki N, Cremet L, Persyn E, Cardot-Martin E, Echahidi F. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Rapid Detection of Isolates Belonging to the Epidemic Clones Achromobacter xylosoxidans ST137 and Achromobacter ruhlandii DES from Cystic Fibrosis Patients. Journal of Clinical Microbiology. 2021 Sep 20;59(10):e00946-21.

- Anahtar MN, Yang JH, Kanjilal S. Applications of machine learning to the problem of antimicrobial resistance: an emerging model for translational research. Journal of clinical microbiology. 2021 Jul;59(7):e01260-20.
- Sherry NL, Gorrie CL, Kwong JC, Higgs C, Stuart RL, Marshall C, Ballard SA, Sait M, Korman TM, Slavin MA, Lee RS. Multi-site implementation of whole genome sequencing for hospital infection control: A prospective genomic epidemiological analysis. The Lancet Regional Health-Western Pacific. 2022 Jun 1;23:100446.
- Yingtaweesittikul H, Ko K, Abdul Rahman N, Tan SY, Nagarajan N, Suphavilai C. CalmBelt: Rapid SARS-CoV-2 Genome Characterization for Outbreak Tracking. Frontiers in medicine. 2021:2600.
- Charalampous T, Alcolea-Medina A, Snell LB, Williams TG, Batra R, Alder C, Telatin A, Camporota L, Meadows CI, Wyncoll D, Barrett NA. Evaluating the potential for respiratory metagenomics to improve treatment of secondary infection and detection of nosocomial transmission on expanded COVID-19 intensive care units. Genome medicine. 2021 Dec;13(1):1-6.
- Yang L, Haidar G, Zia H, Nettles R, Qin S, Wang X, Shah F, Rapport SF, Charalampous T, Methé B, Fitch A. Metagenomic identification of severe pneumonia pathogens in mechanically-ventilated patients: a feasibility and clinical validity study. Respiratory Research. 2019 Dec;20(1):1-2.
- Ramchandar N, Coufal NG, Warden AS, Briggs B, Schwarz T, Stinnett R, Xie H, Schlaberg R, Foley J, Clarke C, Enriquez C. Metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection and transcriptomic analysis in pediatric central nervous system infections. InOpen forum infectious diseases 2021 Jun (Vol. 8, No. 6, p. ofab104). US: Oxford University Press.
- Do TT, Nolan S, Hayes N, O'Flaherty V, Burgess C, Brennan F, Walsh F. Metagenomic and HT-qPCR analysis reveal the microbiome and resistome in pig slurry under storage, composting, and anaerobic digestion. Environmental Pollution. 2022 Apr 8:119271.
- Ulhuq FR, Gomes MC, Duggan GM, Guo M, Mendonca C, Buchanan G, Chalmers JD, Cao Z, Kneuper H, Murdoch S, Thomson S. A membrane-depolarizing toxin substrate of the Staphylococcus aureus type VII secretion system mediates intraspecies competition. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020 Aug 25;117(34):20836-47.
- de Vries JJ, Brown JR, Fischer N, Sidorov IA, Morfopoulou S, Huang J, Munnink BB, Sayiner A, Bulgurcu A, Rodriguez C, Gricourt G. Benchmark of thirteen bioinformatic pipelines for metagenomic virus diagnostics using datasets from clinical samples. Journal of Clinical Virology. 2021 Aug 1;141:104908.

ESCMID MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

انجمن علمی بیماری های عفونی و گرمسیری ایران

انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور

IRANIAN SOCIETY FOR SUPPORT OF PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES

شبکه تحقیقات بیماری های ویروسی ایران

جامعه علمی آزمایشگاهیان ایران

ISACL

Iranian Scientific Association of Clinical Laboratory

مرکز تحقیقات ویروس شناسی بالینی

دانشگاه علوم پزشکی تهران