



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت تحقیقات و فناوری

دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بازنوردان

کمیته ساماندهی تحقیقات کووید-۱۹ در کشور

بررسی ارزش تشخیصی تست رپید آنتی ژنی کووید-۱۹ و ارائه پیشنهادات جهت کاربرد آن برای غربالگری

دانسته‌ها

- انجام تست، ردیابی افراد در تماس، ایزولاسیون و قرنطینه افراد علامتدار و بدون علامت در افراد مبتلا به کووید-۱۹ از مهمترین موارد مدیریت اپیدمی بیماری کووید-۱۹ حداقل تا زمان واکسیناسیون وسیع جامعه می باشد.
- برای انجام تست در ایران فعلاً سه دسته تست وجود دارد: تست مولکولی PCR، تست سرولوژیک و تست رپید آنتی ژن.
- تست مولکولی PCR دارای روانی و پایایی خوبی بوده و به عنوان استاندارد طلایی محسوب می شود، بنابراین از این تست برای تشخیص قطعی بیماری استفاده می گردد.
- از تست سرولوژیک برای بررسی سطح آنتی بادی (انواع IgM و IgG) و ردیابی ابتلای قبلی افراد استفاده می شود. کاربرد آن برای بررسی وضعیت سطح ابتلای جامعه به عفونت و انجام مطالعات سرواپیدمیولوژیک به منظور مدلسازی و پیشگویی شرایط آینده گسترش بیماری در جامعه است.
- از تست رپید برای تشخیص سریع بیماری استفاده می شود. ارزش تشخیصی این تست در مقایسه با استاندارد طلایی یعنی تست مولکولی PCR، مورد بررسی قرار گرفته است. حساسیت (احتمال مثبت شدن تست رپید در افرادی که تست PCR آنها مثبت است) این تست ۷۱ درصد (۸۲-۵۷ CI: ۹۵٪) می باشد. ویژگی این تست (احتمال منفی شدن تست رپید در کسانی که تست PCR آنها منفی می باشد) ۹۸ درصد (۹۶-۹۷ CI: ۹۵٪) می باشد. خوشبختانه این تست در داخل کشور تهیه و به صورت انبوه در اختیار وزارت بهداشت قرار گرفته است. وزارت بهداشت، حساسیت و ویژگی تست رپید مورد استفاده را ۸۰ و ۹۷ درصد اعلام نموده است (با فرض انجام تست در زمان ۵-۷ روز پس از علامتدار شدن).
- تعرفه انجام تست PCR در بخش دولتی و خصوصی ایران، به ترتیب ۲۳۰۲۸۰۰ و ۵۸۶۵۸۰۰ ریال اعلام شده است.
- برای تست رپید، هنوز تعرفه ای اعلام نشده ولی برآوردها حاکی از آنست که قیمت کیت آن برای هر آزمایش رپید، حدود ۸۰۰۰۰۰ ریال می باشد.
- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مواردی را تحت عنوان «سناریوهای پیشنهادی که استفاده از کیت تشخیص سریع در آنها مناسب محسوب می شود» را اعلام نموده است.

۳

- حساسیت تست برای شناسایی افراد مبتلا به عفونت در افراد علامتدار، کاملاً بسته به زمان انجام تست بعد از علامتدار شدن است. اگر این تست تا قبل از روز ۵ پس از علامتدار شدن انجام شود حساسیت حدود ۷۰ درصدی (یا مطالعه وزارت بهداشت حدود ۸۰ درصدی) خواهد داشت. اما پس از آن به شدت افت کرده و به زیر ۴۰-۳۰ درصد خواهد رسید.
- حساسیت تست برای شناسایی افراد مبتلا به عفونت در افراد فاقد علامت در تماس با افراد مبتلا به عفونت، کاملاً بسته به زمان انجام تست بعد از تماس با ایشان می باشد. اگر این تست تا قبل از روز ۵-۷ پس از تماس انجام شود حساسیت حدود ۷۰ درصدی خواهد داشت. اما پس از آن به شدت افت کرده و به زیر ۴۰-۳۰ درصد خواهد رسید.
- ارزش اخباری مثبت این تست (مانند هر تست تشخیصی دیگر) به شیوع عفونت در جامعه هدف و جمعیت مورد بررسی (علامتدار یا فاقد علامت) بستگی دارد. هر چقدر شیوع این عفونت بیشتر باشد، ارزش اخباری مثبت آن بیشتر خواهد بود و برعکس (یعنی فقط در موارد با شیوع بالا است که می توان احتمال ابتلا به عفونت واقعی بودن را در افرادی که تست رپیدشان مثبت باشد، تصور نمود). از طرف دیگر ارزش اخباری منفی با افزایش شیوع کاهش می یابد (یعنی اگر شیوع بالا باشد، احتمال مبتلا نبودن به عفونت در کسانی که تست رپیدشان منفی هم است را نمی توان به سادگی رد نمود).
- به این ترتیب به نظر می رسد برای تصمیم گیری جهت اندیکاسیون گذاری برای انجام این تست در کشور حداقل ۵ فاکتور دخیل می باشد: شیوع بیماری، وضعیت علامتدار بودن، مدت زمان طی شده پس از علامتدار شدن در افراد علامتدار، مدت زمان سپری شده پس از تماس با فرد مبتلا به عفونت در افراد فاقد علامت و دسترسی و ممکن بودن انجام آزمایش PCR (بسته به امکانات و بروز بیماری در منطقه). بدیهی است اگر لود بروز بیماری در زمانی زیاد باشد و امکانات انجام PCR در منطقه ای جوابگو نباشد (جواب آزمایش بیش از ۴۸ ساعت به طول انجامد)، می بایست در اندیکاسیون های تست رپید و PCR تجدید نظر نمود. بر عکس اگر لود بروز بیماری کم باشد، نظام سلامت منطقه از پس انجام تست PCR بر می آید.
- بر اساس این فاکتورها و لحاظ کردن حالات مختلف شیوع بیماری (نماینده همزمان شیوع بیماری در جامعه هدف و وضعیت علامتدار بودن افراد در جمعیت مورد بررسی)، حساسیت (نماینده همزمان ارزش تشخیصی تست، مدت زمان سپری شدن پس از علامتدار شدن در افراد علامتدار و مدت زمان سپری شدن پس از تماس نزدیک با فرد مبتلا به عفونت)، ۳۰ سناریو به شرح ذیل طراحی شده است:

ملاحظات کاربردی

۳۰ سناریوی مختلف مربوط به تست رپید

شماره سناریو	شیوع عفونت در جمعیتی که تست رپید اخذ می شود	حساسیت تست رپید (وابسته به زمان انجام تست)	ویژگی رپید (وابسته به زمان انجام تست)	احتمال ابتلا به عفونت در صورتیکه تست رپیدش مثبت است. (ارزش اخباری مثبت تست رپید)	احتمال عدم ابتلا به عفونت فرد در صورتیکه تست رپیدش منفی است. (ارزش اخباری منفی تست رپید)
۱	۱۵ درصد	۸۰	۹۷	۸۲/۴۷	۹۶/۴۹
۲	۱۵ درصد	۷۰	۹۷	۸۰/۴۶	۹۴/۸۲
۳	۱۵ درصد	۶۰	۹۷	۷۷/۹۲	۹۳/۲۲
۴	۱۵ درصد	۵۰	۹۷	۷۴/۶۳	۹۱/۶۶
۵	۱۵ درصد	۴۰	۹۷	۷۰/۱۸	۹۰/۱۶
۶	۱۵ درصد	۴۳	۹۷	۶۳/۸۳	۸۸/۷
۷	۱۵ درصد	۸۰	۹۷	۷۴/۷۷	۹۷/۷۶
۸	۱۵ درصد	۷۰	۹۷	۷۲/۱۶	۹۶/۶۸
۹	۱۵ درصد	۶۰	۹۷	۶۸/۹۷	۹۵/۶۲
۱۰	۱۵ درصد	۵۰	۹۷	۶۴/۹۴	۹۴/۵۸
۱۱	۱۵ درصد	۴۰	۹۷	۵۹/۷	۹۳/۵۷
۱۲	۱۵ درصد	۳۰	۹۷	۵۲/۶۳	۹۲/۵۸
۱۳	۱۵ درصد	۸۰	۹۷	۵۸/۳۹	۹۸/۹۳
۱۴	۱۵ درصد	۷۰	۹۷	۵۵/۱۲	۹۸/۴
۱۵	۱۵ درصد	۶۰	۹۷	۵۱/۲۸	۹۷/۸۸
۱۶	۱۵ درصد	۵۰	۹۷	۴۶/۷۳	۹۷/۳۶
۱۷	۱۵ درصد	۴۰	۹۷	۴۱/۲۴	۹۶/۸۵
۱۸	۱۵ درصد	۳۰	۹۷	۳۴/۴۸	۹۶/۳۴
۱۹	۱۵ درصد	۸۰	۹۷	۳۵/۲۴	۹۹/۵۸
۲۰	۱۵ درصد	۷۰	۹۷	۳۲/۲۶	۹۹/۳۷
۲۱	۱۵ درصد	۶۰	۹۷	۲۸/۹۹	۹۸/۱۷
۲۲	۱۵ درصد	۵۰	۹۷	۲۵/۲۸	۹۸/۹۶
۲۳	۱۵ درصد	۴۰	۹۷	۲۱/۳۹	۹۸/۷۵
۲۴	۱۵ درصد	۳۰	۹۷	۱۶/۹۵	۹۸/۵۵
۲۵	۱۵ درصد	۸۰	۹۷	۲۱/۲۲	۹۹/۷۹
۲۶	۱۵ درصد	۷۰	۹۷	۱۹/۰۷	۹۹/۶۹
۲۷	۱۵ درصد	۶۰	۹۷	۱۶/۸۱	۹۹/۵۹
۲۸	۱۵ درصد	۵۰	۹۷	۱۴/۴۱	۹۹/۴۸
۲۹	۱۵ درصد	۴۰	۹۷	۱۱/۸۷	۹۹/۳۸
۳۰	۱۵ درصد	۳۰	۹۷	۹/۱۷	۹۹/۲۸

۲ توصیه‌های اولیه ابلاغی وزارت بهداشت جهت استفاده از تست رپید

- در پاسخ به طغیان بیماری (فاقد دستیابی به PCR)، غربالگری و ارزیابی مداخلات انجام شده در مناطقی که طغیان بیماری با روش PCR تأیید شده باشد.
 - پایش سیر بروز در جوامع و خصوصاً کارکنان (با شرط دارا بودن ارزش اخباری مثبت و منفی مطلوب در مواقعی که شیوع بیماری بالا باشد).
 - ردیابی تماس‌های افراد مبتلا (توصیه به انجام تکرار تست رپید و همچنین تست PCR در مواقع منفی بودن تست رپید نوبت اول).
- همانطور که ملاحظه می‌شود تکلیف مراکز به خوبی مشخص نشده است. اینکه برای چه کسانی (اندیکاسیون) باید این نوع تست را انجام دهند، بخوبی معلوم نیست. آیا این معیارهای کلی بسته به نظر افراد و مسئولین نمی‌تواند تغییر نماید؟ آیا بر اساس این توصیه‌های کلی و انجام تست‌های رپید متعاقب آن، مراکز می‌توانند استنتاج صحیحی از انجام این کار و صرف هزینه‌های صرف شده برای آن داشته باشند؟ اگر این نحوه انجام کار، منجر به این شود که فرد مبتلا به عفونت شناسائی نشود (منفی کاذب)، نتیجه‌اش چه می‌شود؟ در سناریوهای و حالات مختلف، ارزش اخباری مثبت (احتمال ابتلای واقعی به عفونت در صورتی که تست رپیدش مثبت است) و ارزش اخباری منفی (احتمال عدم ابتلای به عفونت در صورتی که تست رپیدش منفی است)، چقدر است؟

همانطور که مشاهده می‌شود:

وقتی شیوع بیماری به کمتر از ۱۰ درصد می‌رسد، عملاً ارزش اخباری مثبت تست (احتمال ابتلای واقعی فرد به عفونت در کسانی که تست رپیدشان مثبت می‌شود) به زیر ۵۰ درصد می‌رسد. به عبارت دیگر عملاً کاربردی نخواهد داشت.

وقتی شیوع عفونت بیشتر از ۱۰ درصد باشد و این تست به موقع انجام شود و حساسیت آن بالای ۶۰-۵۰ درصد باشد، می‌توان ارزش اخباری مثبت این تست را قابل اعتنا دانست.

بر این اساس اندیکاسیون های ذیل جهت انجام تست رپید در موارد غربالگری مطرح می‌گردد:

الف در شرایط شیوع بالا (بیشتر از ۱۰ درصد)، در افراد دارای علامت، مدت زمان شروع علائم کمتر از ۵ روز، دسترسی سخت به تست PCR (مناطق محروم و یا لود بروز بیماری بالاست): اگر نتیجه تست رپید مثبت باشد، کاملاً قابل اتکا می‌باشد. اگر نتیجه تست رپید منفی باشد، می‌بایست دو روز دیگر تکرار شود. اگر باز هم منفی بود، برای انجام تست PCR ارجاع یا اقدام نمود.

تذکر: در صورت دسترسی به تست PCR، این تست بر تست رپید ارجح است.

ب در شرایط شیوع بالا، در افراد دارای علامت، مدت زمان شروع بیشتر از ۵ روز باشد: تست رپید ارزش تشخیصی نداشته و می‌بایست از تست PCR استفاده نمود.

ج در شرایط شیوع بالا، در افراد فاقد علامت، مدت زمان سپری شده از تماس با فرد علامتدار کمتر از ۷ روز، دسترسی سخت به تست PCR (مناطق محروم و یا لود بروز بیماری بالاست): اگر نتیجه تست رپید مثبت باشد، فرد را تحت نظر گرفته، قرنطینه شده و در صورت شروع علائم با تست PCR تشخیص قطعی داده خواهد شد. اگر نتیجه تست رپید منفی باشد، می‌بایست قرنطینه شده و دو روز دیگر تست رپید تکرار شود. اگر نتیجه تست رپید دوم مثبت بود با تست PCR تشخیص قطعی داده خواهد شد و اگر باز هم منفی بود، دوره قرنطینه ۱۴ روزه را کامل خواهد کرد و در صورت علامتدار شدن برای انجام تست PCR ارجاع یا اقدام می‌گردد.

د در شرایط شیوع بالا، در افراد فاقد علامت، مدت زمان سپری شده از تماس با فرد علامتدار بیشتر از ۷ روز: تست رپید ارزش تشخیصی مناسبی نداشته و می‌بایست تست PCR انجام شود. در صورت دسترسی سخت به تست PCR، به مدت ۱۴ روز قرنطینه می‌گردد.

ه در شرایط شیوع پایین: تست رپید ارزش تشخیصی نداشته و می‌بایست از تست PCR استفاده نمود.

۴

خلاصه اندیکاسیون‌های پیشنهادی جهت استفاده از تست رپید برای غربالگری در جمعیت‌های با شیوع احتمالی عفونت بالای ۱۰ درصد

علامتدار بودن	زمان	دسترس‌ی به تست PCR	تست تشخیصی	اقدامات لازم
افراد دارای علامت	مدت علامتدار شدن کمتر از ۵ روز	خیر	رپید مثبت	قابل قبول و فرد ۱۴ روز ایزوله می‌شود. مراقبت فعال روزانه انجام می‌شود.
		بلی	رپید منفی	تکرار تست رپید دو روز بعد. در صورت مثبت شدن مانند قبل. در صورت منفی شدن لزوم انجام تست PCR
	مدت علامتدار شدن بیشتر از ۵ روز	بلی	PCR مثبت	قابل قبول و فرد ۱۴ روز ایزوله می‌شود. مراقبت فعال روزانه انجام می‌شود.
		خیر	PCR منفی	۱۴ روز ایزولاسیون و مراقبت فعال روزانه
افراد فاقد علامت	از زمان تماس با فرد علامتدار کمتر از ۷ روز گذشته باشد.	خیر	تست رپید مثبت	فرد را تحت نظر گرفته، قرنطینه شده و در صورت شروع علائم با تست PCR تشخیص قطعی داده خواهد شد.
		خیر	تست رپید منفی	تکرار تست رپید. اگر نتیجه تست رپید دوم مثبت بود با تست PCR تشخیص قطعی داده خواهد شد و اگر باز هم منفی بود، دوره قرنطینه ۱۴ روزه را کامل خواهد کرد و در صورت علامتدار شدن برای انجام تست PCR ارجاع یا اقدام می‌گردد.
	از زمان تماس با فرد علامتدار بیشتر از ۷ روز گذشته باشد.	بلی	PCR مثبت	قابل قبول و فرد ۱۴ روز ایزوله می‌شود. مراقبت فعال روزانه انجام می‌شود.
		خیر	PCR منفی	۱۴ روز ایزولاسیون و مراقبت فعال روزانه
علامتدار	از زمان تماس با فرد علامتدار بیشتر از ۷ روز گذشته باشد.	بلی	PCR مثبت	قابل قبول و فرد ۱۴ روز قرنطینه می‌شود. مراقبت فعال روزانه انجام می‌شود.
		بلی	PCR منفی	۱۴ روز قرنطینه و مراقبت فعال روزانه

نتیجه گیری نهایی

تلاش های بسیار خوبی جهت ساخت کیت تست رپید در کشور انجام و همچنین برنامه ریزی ها و اقدامات خوبی جهت استفاده از آن شده است. تست رپید جهت غربالگری بیماری کووید-۱۹ می‌بایست بر اساس شیوع عفونت، مدت سپری شده از زمان علامتدار شدن در افراد دارای علامت، مدت سپری شدن از زمان تماس با فرد مبتلا برای افراد فاقد علامت و در دسترس بودن تست PCR، استفاده شده و سپس تفسیر گردد. تست تأییدی با PCR در مواقع با شیوع بالا، برای افراد علامتدار با نتیجه تست رپید منفی و برای افراد فاقد علامت با نتیجه تست رپید مثبت لازم است. انجام تست های رپید با اندیکاسیون صحیح سبب کاهش چشمگیر هزینه ها و سرعت بخشیدن به کنترل اپیدمی خواهد شد. بدیهی است کارائی غربالگری با این تست به شدت وابسته به انجام صحیح و به موقع آن توسط تیم های مراقبتی می باشد. از دیگر موارد کاربردهای مهم این تست می تواند در زمان شروع اپیدمی و یا کشف اپیدمی در یک خوشه بزرگ باشد که با تعداد زیاد افراد سروکار داشته و عملاً امکان انجام تست PCR برای همه آنها متصور نیست. انجام تست های رپید بدون اندیکاسیون های فوق، هم سبب تلف نمودن اعتبارات اندک در اختیار وزارت بهداشت شده و هم سبب می شود که به علت احتمال منفی کاذب بالای این تست، افراد مبتلا به عفونت شناسائی نشوند. این امر سبب می شود که انجام بدون اندیکاسیون و تفسیر نادرست نتایج این تست، نه تنها در کنترل عفونت در جامعه کمک نکند، بلکه به دلیل اطمینان کاذب، سبب گسترش بیشتر عفونت در جامعه نیز گردد. نکته نهائی اینکه توجه به مراقبت سندرومیک بیماری کووید-۱۹ و شناسائی بیماران در کنار این تست رپید بسیار حائز اهمیت بوده و توصیه اکید به کنترل روزانه علائم، قرنطینه خانگی و رعایت نکات بهداشتی در افراد علامتدار و یا بدون علامت در تماس نزدیک با فرد علامتدار، علیرغم تست منفی رپید می‌شود.

References

- http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/testing-for-covid-19-how-to-best-use-the-various-tests-c76df201/
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293848/pdf/main.pdf
- https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm69s152a3.htm
- Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group (2020), "Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection", Cochrane Database of Systematic Reviews, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013705.