

نظام مراقبت سرولوژیک کووید ۱۹ در ایران

پروتکل اجرایی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت بهداشت

همکاران طرح

دکتر علیرضا رئیسی	متخصص داخلی	معاون بهداشت وزارت بهداشت
دکتر افشین استوار	متخصص اپیدمیولوژی	مدیر دفتر مدیریت بیماری های غیرواگیر وزارت بهداشت
دکتر سیامک میراب سمیعی	متخصص بیوتکنولوژی پزشکی	رئیس آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت
دکتر جعفر صادق تبریزی	متخصص علوم اجتماعی	رئیس مرکز مدیریت شبکه وزارت بهداشت
دکتر کاظم خلجی	متخصص اپیدمیولوژی	پساکترا، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر صفورا غریب زاده	متخصص آمار زیستی	عضو هیات علمی انستیتو پاستور ایران
دکتر سید محمود مسیحا هاشمی	متخصص ایمونولوژی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر داوود خلیلی	متخصص اپیدمیولوژی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر هنگامه نامداری تبار	پزشک	کارشناس مرکز مدیریت بیماریهای واگیر وزارت بهداشت
دکتر کتابون طائری	متخصص عفونی	کارشناس مرکز مدیریت بیماریهای واگیر وزارت بهداشت
دکتر سعیده آقامحمدی	پزشک	کارشناس مرکز مدیریت شبکه وزارت بهداشت
خانم مریم رودکی		کارشناس آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت

فهرست مطالب

مقدمه	۵
اهمیت موضوع	۵
پیشینه مطالعه	۶
اهداف	۱۰
هدف کلی	۱۰
اهداف اختصاصی	۱۰
روش اجرا	۱۱
جمعیت هدف	۱۱
معیارهای ورود و عدم ورود به مطالعه	۱۱
روش نمونه گیری	۱۲
انتخاب تصادفی حجم نمونه محاسبه شده در هر استان	۱۲
تعداد نمونه	۱۲
دعوت از افراد منتخب به پایگاههای بهداشتی منتخب	۱۳
تعیین پرفورمنس کیت های تشخیص آنتی بادی IGM و IGG	۱۵
نمونه گیری خون از افراد منتخب و انتقال نمونه به آزمایشگاه	۱۵
انجام تست سرولوژی با استفاده از روش الایزا بر روی نمونه های خون	۱۶
ثبت نتیجه تست در پایگاه داده ای سامانه سیب	۱۶
اندازه گیری سایر متغیرها	۱۶
روش های تجزیه و تحلیل داده ها	۱۷
برآورد شیوع ابتلا به کووید ۱۹ در هر استان و کشور	۱۸
برآورد بروز ماهانه ابتلا به کووید ۱۹ در هر استان و کشور	۱۹
نمایش شیوع و بروز ماهانه ابتلا به کووید ۱۹ در داشبورد سامانه سیب	۲۰
ملاحظات اخلاقی	۲۰
مقدمه	۲۰
تأییدیه کمیته اخلاق	۲۰
رضایتنامه کتبی آگاهانه	۲۰
روش اخذ رضایت آگاهانه	۲۰

مدیریت داده ها	۲۲
آموزش	۲۴
دعوت‌گیری	۲۴
خون‌گیری و انتقال نمونه ها	۲۴
انجام تست‌های آزمایشگاهی	۲۴
نظارت	۲۵
فرآیند های مورد نظارت	۲۵
ابزار نظارت	۲۵
مسئولیت نظارت	۲۶
منابع	۲۷
پیوست ها	۲۹
پیوست ۱ حدود اطمینان حساسیت و ویژگی کیت آزمایشگاهی شرکت پیشتاز طب محاسبه شده توسط شرکت	۲۹
پیوست ۲ محاسبه حجم نمونه مورد نیاز جهت برآورد حساسیت و ویژگی تست	۳۱
پیوست ۳ راهنمای جمع‌آوری، جداسازی، نگهداری و ارسال نمونه سرم	۳۳
روش جمع‌آوری نمونه خون وریدی	۳۳
پیوست ۴ راهنمای انتقال امن و ایمن نمونه‌های عفونی	۳۶
پیوست ۵ راهنمای محاسبه نتایج IGG و IGM	۳۹
راهنمای محاسبه نتایج IGG	۳۹
راهنمای محاسبه نتایج IGM	۳۹
پیوست ۶ فرم ثبت نتایج آزمایشگاه	۴۱
پیوست ۷ فرم رضایت نامه آگاهانه	۴۲
پیوست ۸ فرم نمونه گیری و انتقال نمونه ها	۴۹
پیوست ۹ راهنمای بهورز/مراقب سلامت (سامانه سیب)	۵۰
پیوست ۱۰ راهنمای نمونه گیر خون (سامانه سیب)	۵۱
پیوست ۱۱ راهنمای کاردان/کارشناس آزمایشگاه (سامانه سیب)	۵۲
پیوست ۱۲ چک لیست نظارت	۵۳

مقدمه

از ابتدای ژانویه ۲۰۲۰ که طغیان بیماری کووید ۱۹ در ووهان چین گزارش شد تاکنون این بیماری به سرعت در سراسر جهان گسترش یافته و به یکی از بزرگترین معضلات سلامت در دهه های اخیر تبدیل شده است. در ایران نیز از زمان گزارش اولین مورد یعنی ۳۰ بهمن ۱۳۹۸ تا کنون بیش از ۱۲۰۰۰۰ مورد ابتلا و بیش از ۷۰۰۰ مورد مرگ ناشی از این بیماری گزارش شده است.

روشهای فعلی تشخیص COVID-19 شامل؛ تشخیص با استفاده از تکنیکهای ژنومی مانند PCR و Sequencing است. در حال حاضر، تشخیص RNA ویروس توسط تکنیکهای بر پایه RNA با استفاده از سوآپ گلو یا نازوفارنکس، تقریباً تنها روش تأیید عفونت SARS-CoV2 است. از طرفی، در این روشها، مواردی از منفی کاذب به دلایلی از جمله؛ زمان و روش نمونه گیری دیده شده است. در مورد بسیاری از ویروسهای بیماریزای شناخته شده، یافته های سرولوژیک یک روش معمول برای بررسی برخورد با پاتوژن بوده اند. در مقایسه با PCR، آزمایش سرولوژی به دلیل زمان کوتاهتر و هزینه و حجم کار کمتر مورد توجه است.

استفاده از تست های سرولوژی (سروپروالانس) می تواند ابزارهای ارزشمندی برای تعیین شیوع و رصد تغییرات بروز و شیوع در مناطق جغرافیائی مختلف در اختیار سیاست گذاران قرار دهد به طوریکه بتوان مداخلات انجام شده را ارزیابی نموده و مداخلات هزینه اثربخش را طراحی نمود.

هر چند با تلاش همه دست اندرکاران در نظام سلامت کشور و ایثار کارکنان بخش سلامت در همه رده ها، منحنی های اپیدمی بیماری رو به نزول می باشد، همه شواهد حاکی از این است که تبعات این اپیدمی محدود به دوره نسبتاً کوتاه کنونی نخواهد ماند و نظام سلامت بایستی برای مدیریت بیماری در ماهها و شاید سالهای روبه رو برنامه ریزی نماید. سیاست گذاری صحیح در مورد اجرای مداخلات اثربخش پیشگیری و کنترل اپیدمی مستلزم وجود اطلاعات دقیق در خصوص توزیع بیماری در کشور می باشد.

اهمیت موضوع

اندازه گیری دقیق میزان کشندگی و محاسبه تعداد مرگ، وابسته به تعداد کل افراد آلوده می باشد. تا کنون، بدلیل عدم وجود مطالعات سروپروالانس، برآورد میزان کشندگی بر اساس تعداد موارد تایید شده ضربدر پارامتری که نشان دهنده تعداد موارد نامعین و یا بدون علامت برای رسیدن به تعداد مشخص بیمار می باشد، محاسبه شده است [۱، ۲]. اندازه این فاکتور قطعی نمی باشد. با توجه به عواقب و نتایج متعدد میزان کشندگی و همچنین پیش بینی تعداد مرگ، میزان شاخص کم شماری (ضریب مورد استفاده برای محاسبه تعداد افراد آلوده بر اساس موارد بیماری) یکی از چالش های اصلی می باشد، در مطالعات مختلف تعداد افراد آلوده ۱ تا ۶ برابر تعداد بیماران برآورد شده است [۳-۵].

در شرایط موجود مطالعات سرواپیدمیولوژی و مراقبت سرولوژیک جهت هدایت و بررسی پاسخ های SARS-CoV-2، و همچنین جهت کاهش اثرات پسا پاندمی بسیار ضروری می باشد. نظارت سرولوژیک یکپارچه و هماهنگ، امکان ادغام اقدامات

کنترلی بیماری‌های مختلف در یک برنامه جامع را فراهم می‌آورد، و همچنین امکان تعیین اثر بحران کووید-۱۹ بر برنامه‌های روتین ایمن‌سازی را نیز امکان‌پذیر می‌سازد [۶]. علیرغم مطالعات مختلفی که در زمینه بررسی واکنش ایمنی به کووید-۱۹ در شرایط خاص بالینی انجام شده و یا در حال اجرا می‌باشد، اطلاعات جامعی در زمینه میزان و همچنین مدت زمان واکنش آنتی-بادی (IgM, IgG, and IgA) پس از آلودگی بدون علامت، متوسط، و شدید در دسترس نمی‌باشد.

انجام مطالعات سرولوژیک مقطعی که معرف جامعه مورد نظر باشد، می‌تواند اطلاعات جامعی از تاریخچه آلودگی و ایمنی جامعه را فراهم سازد. بر اساس یافته‌های قبلی، به علت پراکندگی و تفاوت نتایج تست، زمان نمونه‌گیری و طیف بالینی بیماری (به عنوان مثال آلودگی بدون علامت)، درصد افراد آلوده به SARS-CoV-2 به تنهایی و بر اساس موارد تایید شده PCR قابل تعیین نمی‌باشد. بر خلاف داده‌های موردی، داده‌های مطالعات اپیدمیولوژیک سرولوژی، تصویر ناآرایی از خطر مرگ (میزان کشندگی عفونت) و نوسانات انتقال در جوامع مختلف ارائه می‌دهد و همچنین عدم توافق در میزان عفونت بدون خطاهای متعارف ناشی از health-seeking behavior را مشخص می‌سازد.

تعیین توزیع سنی و مکانی استعداد ابتلا به بیماری با پاسخ به سوالات زیر، می‌تواند سیاست‌گذاران سلامت را در تعیین زمان و میزان مداخله هدایت کند: چه میزان شیوع سرمی در کودکان جهت بازگشایی مدارس قابل قبول است؟ و آیا میزان آلودگی در کودکان و بزرگسالان به یک اندازه است؟ همچنین با استفاده از نتایج این مطالعات، تخمین احتمال و زمان موج‌های آتی بیماری، که وابسته به دوره ایمنی، میزان اثر مداخلات مختلف مانند فاصله‌گذاری اجتماعی و یا واکسیناسیون، و یا در مراحل پایانی تایید عدم انتقال می‌باشد، امکان‌پذیر خواهد بود [۶].

پیشینه مطالعه

از ابتدای پاندمی کووید-۱۹ تا کنون اجرای مطالعات اپیدمیولوژیک در زیرگروه‌های مختلف در دستور کار محققین در نقاط مختلف دنیا و از جمله در کشورمان قرار گرفته است. در این بخش به بررسی برخی از این مطالعات می‌پردازیم:

تنها مطالعه سرولوژیکی که نتیجه آن در کشور منتشر شده است، مطالعه ای است که در استان گیلان صورت گرفته است. در این مطالعه، با استفاده از نمونه‌گیری خوشه‌ای افراد به صورت تصادفی تلفنی به مطالعه دعوت شدند. ۱۹۶ خانوار شامل ۵۵۲ نفر در این مطالعه شرکت کردند که شیوع آنتی‌بادی کووید ۱۹ در این نمونه برابر با $(95\% \text{ CI: } 14, 29\%)$ و شیوع وزنی $21\% (95\% \text{ CI: } 14-29)$ گزارش شده است. بر این اساس تعداد افراد آلوده به ویروس بین ۵۱۸۰۰۰ تا ۷۷۷۰۰۰ نفر برآورد شده است [۷].

مطالعات اپیدمیولوژیک با استفاده از مدلسازی نیز تلاش کرده اند که برآوردی از گسترش بیماری در کشور ارائه کنند. در مطالعه ای که در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام گرفت، با استفاده از داده‌های موارد قطعی اعلام شده از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مدل‌های پیش‌بینی جهت برآورد تعداد موارد بستری در فاصله ۳ آوریل تا ۱۳ ماه مه برازش داده شد. بر اساس نتایج این مطالعه R_0 برابر با ۴.۷ در زمان مطالعه بود و بر اساس سه سناریوی مختلف، پیش‌بینی موارد بستری بر اساس

روش‌های Von Bertalanffy, Gompertz و LSE به ترتیب برابر با ۴۸۲۰۰، ۵۲۵۰۰ و ۵۸۰۰۰ نفر برآورد شد. تعداد موارد فوت‌نیز با استفاده از این سه مدل ۴۲۰۰، ۳۶۰۰ و ۴۸۵۰ برآورد شد [۸].

در مطالعه دیگری که توسط شریفی و همکاران صورت گرفت، تعداد افراد آلوده، مرگ و بستری در ایران با استفاده از ۵ سناریوی فاصله‌گذاری فیزیکی و ایزوله‌کردن، پیش‌بینی شده است [۹]. بر اساس بدترین سناریو (۰٪ ایزولاسیون) موارد آلوده 5,196,000 (UI 1,753,000 - 10,220,000)، موارد بستری (1,702,000 - 467,800 UI) 966,000 و تعداد مرگ 111,000 (UI 53,400 - 200,000) برآورد شده است و بر اساس بهترین سناریو (ایزوله کردن ۴۰٪ تمامی موارد آلوده) تعداد موارد آلوده ۹۰٪ (۵۵۰۰۰۰ مورد)، موارد بستری ۹۲٪ (۷۴۵۰۰ مورد) و تعداد مرگ ۹۳٪ (۷۸۰۰ نفر) کاهش خواهد داشت [۹].

جدول تمامی حالات در زمان‌های مختلف در زیر نمایش داده شده است:

	Scenario A		Scenario B		Scenario C		Scenario D		Scenario E	
	Iran	Tehran	Iran	Tehran	Iran	Tehran	Iran	Tehran	Iran	Tehran
Infected cases										
Peak date	9-Jun	19-Jun	30-Apr	30-May	31-Mar	20-Apr	1-Mar	31-Mar	1-Mar	11-Mar
Number (95% UI*) of new cases per day on peak	66,000 (15,600, 145,000)	19,000 (5,000, 36,000)	16,500 (5,400, 35,000)	4,600 (1,000, 11,000)	10,700 (4,600, 20,000)	2,200 (700, 4,700)	9,400 (5,600, 15,000)	1,700 (700, 3,300)	9,400 (5,600, 15,000)	1,600 (900, 2,600)
Total number (95% UI*) until 19 June 2020	5,196,000 (1,753,000, 10,220,000)	1,228,000 (416,400, 2,407,000)	1,643,300 (603,400, 3,380,000)	398,600 (131,000, 852,000)	949,600 (368,000, 1,960,000)	211,800 (71,700, 467,700)	689,000 (286,000, 1,363,000)	142,000 (51,200, 309,800)	550,000 (243,500, 1,070,200)	106,400 (41,200, 225,000)
Hospitalized cases										
Peak date	19-Jun	19-Jun	12-May	10-Jun	14-Apr	28-Apr	15-Mar	10-Apr	14-Mar	15-Mar
Number (95% UI*) of the existing cases on peak	67,800 (25,100, 131,000)	19,000 (7,800, 34,200)	14,600 (5,800, 28,100)	4,000 (1,200, 8,600)	7,800 (3,200, 14,500)	1,600 (550, 3,400)	6,600 (3,500, 10,900)	1,100 (400, 2,100)	6,500 (3,400, 10,600)	1,000 (500, 1,800)
Total number	966,000 (467,800, 1,702,000)	228,000 (108,800, 400,800)	279,500 (119,200, 527,700)	65,500 (26,100, 127,700)	147,000 (56,200, 292,300)	32,000 (11,000, 67,700)	98,700 (38,100, 195,600)	20,000 (6,700, 42,700)	74,500 (29,400, 146,500)	14,000 (4,900, 29,700)
Deaths										
Total number	111,000 (53,400, 200,000)	25,800 (12,000, 47,000)	32,900 (14,700, 62,000)	7,600 (3,100, 15,000)	17,700 (7,300, 34,400)	3,800 (1,400, 7,900)	11,000 (4,500, 21,700)	2,200 (800, 4,600)	7,800 (3,200, 15,000)	1,500 (500, 3,000)
Total Case fatality rate	2.2%	2.1%	2.0%	1.9%	1.9%	1.8%	1.6%	1.5%	1.4%	1.3%
* UI: Uncertainty Intervals										

مطالعات سروپروالانس کووید ۱۹ در سایر نقاط مختلف دنیا نیز انجام شده است. در زیر به بعضی از آنها اشاره گردیده است:

سروپروالانس آنتی بادی کووید ۱۹ بر روی ۳۳۳۰ نفر در شهرستان Santa Clara, ایالت کالیفرنیا اندازه گیری شده است [2]. در این مطالعه افراد شرکت کننده بر اساس تبلیغات گسترده در فیسبوک به مطالعه دعوت شدند. شرکت کنندگان به ۶ سوال پاسخ دادند: کدپستی، سن، جنس، نژاد/قومیت، comorbidities و علائم بالینی. هر فرد بزرگسال مجاز به همراه داشتن یک کودک از خانوار خود بوده است. (۸۸۹ کودک وارد مطالعه شدند). شیوع خام آنتی بادی SARS-CoV-2 در این نمونه: 1.5% (95%ci: 1.1, 2%) گزارش شده است با حساسیت و ویژگی به ترتیب، ۹۹.۵٪ و ۸۲.۸٪. پس از وزن دهی بر اساس ویژگی های دموگرافیک این شهرستان، شیوع برابر (95CI 1.3-4.7%)، 2.8% برآورد شد. برآوردهای ارائه شده به معنای شیوع غیروزی ۲۳۰۰۰ (با فاصله اطمینان ۹۵٪: ۳۵۰۰۰ و ۱۴۰۰۰) و شیوع وزنی ۵۴۰۰۰ (با فاصله اطمینان ۹۵٪: ۹۱۰۰۰ و ۲۵۰۰۰) می باشد که بسیار بالاتر از ۱۰۰۰ مورد تایید شده کووید ۱۹ در زمان انجام مطالعه بود.

در مطالعه دیگری سروپروالانس آنتی بادی کووید ۱۹ در بزرگسالان لوس آنجلس، کالیفرنیا اندازه گیری شده است [۱۰]. ساکینین لوس آنجلس در شعاع ۲۴ کیلومتری مراکز نمونه گیری جمعیت هدف مطالعه بودند. نمونه تصادفی از ساکینین با رعایت نسبت های جمعیتی سن، جنس، نژاد و قومیت به مطالعه دعوت شدند، با شرط ۱ نفر بزرگسال از هر خانوار. از ۱۹۵۲ نفر دعوت شده به مطالعه ۱۷۰۲ نفر فرم رضایت نامه را امضا کردند که در نهایت برای ۸۶۵ نفر تست انجام شد که از این بین ۳۵ نفر مثبت اعلام شدند. (95%CI: 2.84%, 5.60%)، 4.06%. بعد از لحاظ کردن ویژگی و حساسیت تست، شیوع غیروزی و وزنی کووید ۱۹ به ترتیب برابر با (Bootstrap CI, 2.76%-6.07%) و (bootstrap CI, 2.52%-4.65%)، 4.65% (7.07% گزارش شد [۱۰]).

مطالعه مشابهی در برزیل با استفاده از نمونه گیری چند مرحله ای در ۵۰ ناحیه سرشماری صورت گرفته است. در این مطالعه، از هر خانوار تنها یک نفر به صورت تصادفی به مطالعه دعوت شده است. حجم نمونه مورد بررسی بر اساس شیوع بین ۳ تا ۱۰٪ و میزان خطای ۰.۵ و ۱٪ برابر با ۴۵۰۰ نفر انتخاب شد، در هر یک از ۹ شهر منتخب ۵۰۰ نفر انتخاب شد. در مرحله اول نمونه گیری ۴۱۸۸ نفر مورد آزمایش قرار گرفتند. دو مرحله نمونه گیری دوهفته فاصله زمانی داشتند [11]. شیوع مرحله اول: 0.1333%; 95% CI (0.0477%; 0.2900%) و شیوع مرحله دوم: 0.0058%; 95% confidence interval (CI) (0.0489%; 0.1724%) گزارش شده است.

در شمال فرانسه در فاصله زمانی بین ۳۰ مارس تا ۴ آوریل، مطالعه کوهورت گذشته نگر متشکل از دانش آموزان، والدین و خواهر/ برادران ایشان و همچنین معلمان و کارکنان دبیرستانی واقع در Oise نمونه گیری صورت گرفت. از ۶۶۱ شرکت کننده این مطالعه ۱۷۱ نفر، آنتی بادی کووید ۱۹ را داشتند. میزان عفونت (IAR) در این افراد برابر است با: 25.9% (22.6, 29.4). نسبت افراد آلوده بدون علامت بالینی برابر با (95%CI: 11.2, 23.4) 17% گزارش شد [۱۲].

هلند: نمونه های پلاسما و سرم ۷۳۶۱ اهداکننده خون و ۱۵۳ اهداکننده پلاسما از سراسر هلند از ۱ تا ۱۵ آوریل جمع آوری شد. گروه های سنی - جنسی شرکت کننده در مطالعه با توزیع سنی - جنسی جمعیت کل هلند تطابق دارند. شیوع آنتی بادی کووید ۱۹

در کل نمونه برابر با (3.1, 5.4%) 4.2% گزارش شده است و شیوع آنتی بادی بین زنان و مردان تفاوت معناداری نداشته است. نتایج رگرسیون لوژیستیک نشان‌دهنده شیوع بالاتر آنتی‌بادی در گروه سنی ۱۸ تا ۳۰ سال می‌باشد[۱۳].

مرکز مدیریت بیماری‌های ایالات متحده آمریکا، مطالعه سرولوژیک ملی برای ماکزیمم ۳۲۵۰۰۰ نفر برای ابتدای ژوئن و یا جولای طراحی کرده است. نمونه‌های خون ۱۰۰۰ نفر اهداکننده در ۲۵ منطقه شهری (metropolitan areas) برای ۱۲ ماه. و در فاز بعد ۲۵۰۰۰ نفر دیگر انتخاب خواهند شد.

جدول مطالعات سروپروالانس انجام شده کووید ۱۹ تا تاریخ ۱۲ می [۱۴]:

مکان	زمان	نمونه‌گیری
ایران (گیلان)	April	نمونه گیری تصادفی خوشه‌ای، تماس تلفنی با خانوار
Idaho (Boise)	Late April	ساکنان Boise
Switzerland (Geneva)	April 20-27	انتخاب تصادفی افراد شرکت کننده در مطالعه قبلی، دعوت بوسیله ایمیل
Japan (Kobe)	March 31-April 7	نمونه تصادفی از افراد مراجعه کننده به کلینیک که به هر دلیلی آزمایش خون داده‌اند.
Denmark blood donors ¹²	April 6-17	تمامی نمونه‌های خون افراد سالم اهدا شده در گروه سنی ۱۷-۶۹. افراد با تب یا علائم تنفسی از مطالعه خارج شدند.
France (Oise)	March 30-April 4	دانش‌آموزان، والدین، خواهر/ برادر و کارکنان آموزشی و غیرآموزشی دبیرستان.
Netherlands blood donors	April 1-15	اهداکنندگان خون کاملاً سالم و یا با سابقه بیماری که حداقل دو هفته قبل بهبود یافتند.
Germany (Gangelt)	March 30-April	۶۰۰ نفر بر اساس فامیلی به صورت تصادفی انتخاب شدند و از تمامی افراد خانواده این افراد برای شرکت در مطالعه دعوت شده است.
Scotland blood donors	March 21-23	
California (Santa Clara)	April 2-3	تبلیغ از طریق فیسبوک

اهداف

هدف کلی

- ارزیابی روند شیوع و بروز ابتلا به کووید ۱۹ در ایران به عنوان بخشی از نظام مراقبت همه گیری بیماری در کشور

اهداف اختصاصی

۱. تعیین شیوع نقطه ای ابتلا به کووید ۱۹ در کشور در فواصل زمانی یکماهه
۲. تعیین شیوع نقطه ای ابتلا به کووید ۱۹ در فواصل زمانی یکماهه به تفکیک استان
۳. تعیین غیرمستقیم میزان بروز ماهانه ابتلا به کووید ۱۹ در کشور
۴. تعیین غیرمستقیم میزان بروز ماهانه ابتلا به کووید ۱۹ به تفکیک استان
۵. تعیین روند تغییر شیوع و بروز ابتلا به کووید ۱۹ در طول زمان در سطح کشور و به تفکیک هر استان

روش اجرا

مراقبت سرولوژیک کووید ۱۹ در ایران از طریق اجرای پیمایش های مکرر با فواصل زمانی یکماهه انجام خواهد شد. در هر پیمایش جزئیات روش کار از قرار زیر است:

جمعیت هدف

جمعیت هدف شامل کلیه افراد ایرانی ۶ ساله و بالاتر ساکن کشور خواهد بود. اتباع غیر ایرانی ساکن کشور نیز جزء جمعیت هدف محسوب می شوند.

معیارهای ورود و عدم ورود به مطالعه

معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از:

- ۱- افراد دارای کد ملی
- ۲- اتباع غیرایرانی بدون کد ملی که در سامانه سیب ثبت شده اند
- ۳- سن ۶ سال و بالاتر
- ۴- توانایی جسمی کافی برای حضور در پایگاه سلامت جهت نمونه گیری خون
- ۵- افراد بستری یا ایزوله بدلیل ابتلای قطعی به کووید ۱۹ (در صورتیکه این افراد در دوره واگیری بیماری قرار دارند در صورت امکان، نمونه گیری خون با رعایت کامل اصول بهداشتی در محل اسکان این افراد انجام خواهد شد. در غیر اینصورت، دلیل عدم ورود آنها به مطالعه، در فرم مربوطه ثبت می شود اما در محاسبه شیوع آنها هم به حساب آورده می شوند).

معیارهای عدم ورود به مطالعه عبارتند از:

- ۱- سن زیر ۶ سال
- ۲- داشتن کتراندیکاسیون برای خونگیری وریدی
- ۳- عدم رضایت برای شرکت در مطالعه
- ۴- نداشتن توانایی جسمی لازم برای حضور در پایگاه سلامت جهت نمونه گیری خون

روش نمونه گیری

روش نمونه گیری به صورت نمونه گیری طبقه بندی شده تصادفی (Stratified random sampling) می باشد. طبقات نمونه گیری استانهای کشور هستند. تعداد نمونه برای سطح استان محاسبه می شود و در همه استانها به جز استان تهران با هم برابر است. در استان تهران، برای هر یک از سه دانشگاه علوم پزشکی آن، تعداد نمونه برابر با سایر استانها خواهد بود. بنابراین در نمونه گیری طبقه بندی شده، اندازه نمونه طبقات متناسب با جمعیت استانها نیست. این مساله در هنگام برآورد شیوع و بروز کشوری از طریق وزن دهی متناسب با جمعیت استانی مرتفع خواهد شد. اتباع غیر ایرانی فاقد کد ملی نیز به عنوان یک طبقه مجزا از استانهای کشور در نظر گرفته می شوند. تعداد نمونه محاسبه شده برای هر استان متناسب با جمعیت تحت پوشش دانشگاه/دانشکده های علوم پزشکی آن بین آنها توزیع خواهد شد. از سامانه سیب به عنوان چارچوب نمونه گیری برای هر دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی و طبقه اتباع غیر ایرانی فاقد کد ملی، استفاده خواهد شد. فهرست افراد ۶ ساله و بالاتر هر دانشگاه / دانشکده و طبقه اتباع غیر ایرانی فاقد کد ملی از سامانه سیب استخراج می گردد. سپس با استفاده از روش تصادفی ساده، تعداد نمونه مورد نظر از فهرست فوق بدست می آید. این فرایند از طریق برنامه نویسی برای سامانه سیب انجام می شود.

لازم به ذکر است فرایند نمونه گیری در هر مقطع زمانی به طور مستقل از مقاطع زمانی قبلی انجام خواهد شد.

انتخاب تصادفی حجم نمونه محاسبه شده در هر استان

برای هر پیمایش، در اول تا سوم هر ماه، پس از تهیه فهرست افراد ۶ ساله و بالاتر هر دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی از سامانه سیب، از طریق الگوریتم نمونه گیری تصادفی ساده که برای سامانه سیب نوشته می شود و اجرای آن، لیست افراد نمونه به همراه مشخصات شناسنامه ای، آدرس و شماره تماس آنها استخراج می گردد. الگوریتم نمونه گیری تصادفی ساده به این صورت است که به هر فرد موجود در لیست جمعیت افراد ۶ ساله و بالاتر هر دانشگاه / دانشکده و طبقه اتباع غیر ایرانی فاقد کد ملی، کدی منحصر به فرد اختصاص داده می شود. تعداد ارقام این کد برابر با تعداد ارقام جمعیت موجود در لیست خواهد بود. به عنوان مثال اگر جمعیت لیست در دانشگاهی ۲ میلیون نفر باشد کدها ۷ رقمی خواهند بود. کد نفر اول لیست در چنین دانشگاهی ۰۰۰۰۰۰۰ و کد نفر آخر لیست ۱۹۹۹۹۹۹ می شود. آنگاه با استفاده از الگوریتم های انتخاب تصادفی بدون جایگزاری، از میان کدهای موجود در لیست جمعیت، به طور تصادفی و به تعداد نمونه مورد نیاز، کد انتخاب خواهد شد.

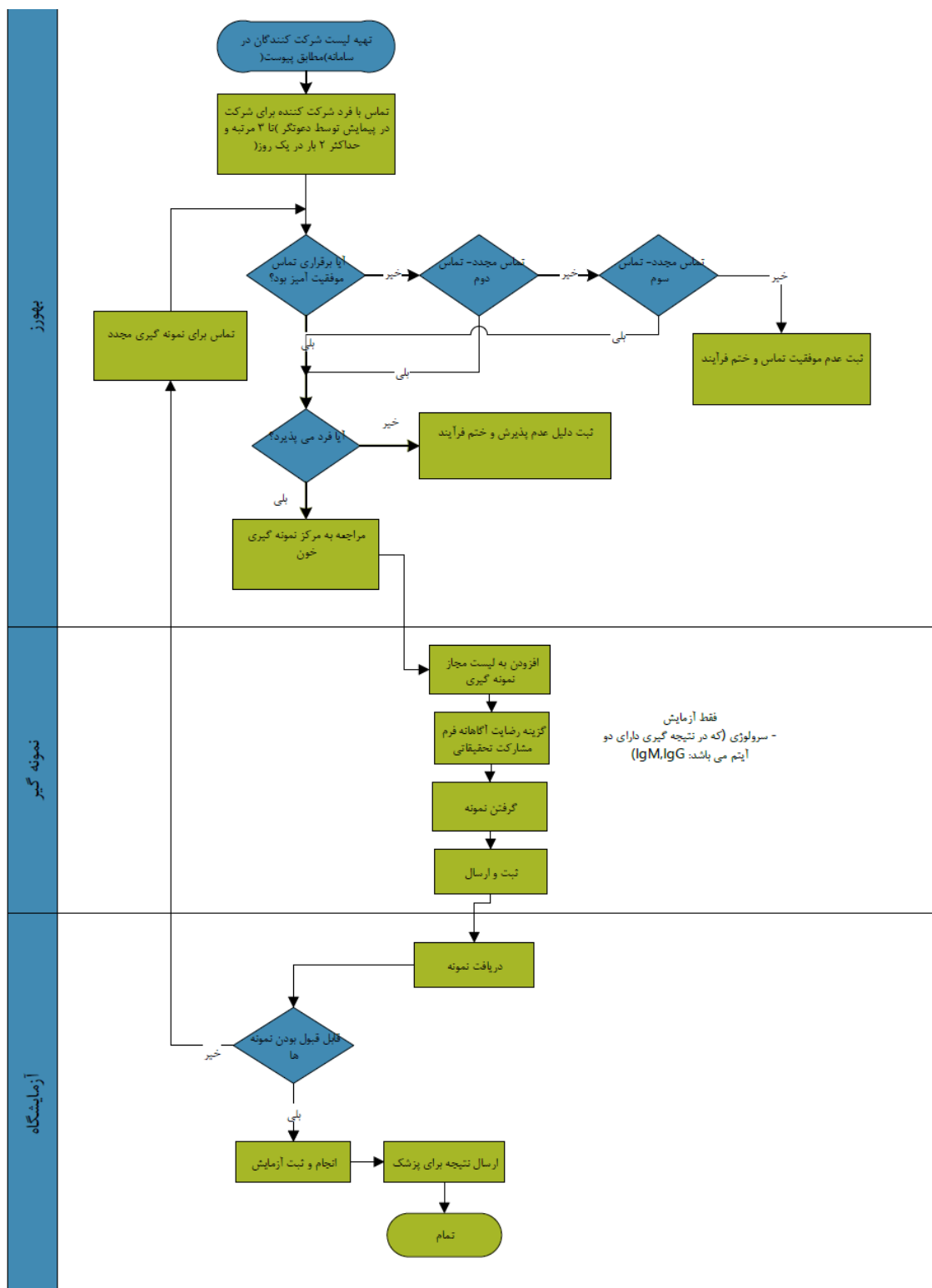
تعداد نمونه

در مطالعه Seroprevalence عفونت کووید ۱۹ در گیلان، شیوع عفونت ۳۳٪ برآورد شده است [۷]. براین اساس، در هر استان، سه دانشگاه علوم پزشکی تهران و طبقه اتباع غیر ایرانی فاقد کد ملی و برای هر پیمایش ماهانه، تعداد نمونه با استفاده از فرمول برآورد نسبت در جمعیت نامحدود و با در نظر گرفتن شیوع ابتلا ۳۳٪، خطای نسبی برآورد ۱۰٪، شیوع و سطح اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید. بدین ترتیب تعداد نمونه مورد نیاز در هر پیمایش برای هر استان، سه دانشگاه علوم پزشکی تهران و طبقه اتباع غیر ایرانی فاقد کد ملی، ۷۸۰ نفر بدست می آید. با در نظر گرفتن ۱۰٪ ریزش نمونه، حجم نمونه نهایی برای برآورد شیوع در هر

استان، سه دانشگاه علوم پزشکی تهران و طبقه اتباع غیر ایرانی فاقد کد ملی، ۸۵۸ نفر و در مجموع ۳۱ استان کشور ۲۹۱۷۲ نفر در ماه خواهد شد. حجم نمونه مورد نیاز در هر استان، سه دانشگاه علوم پزشکی تهران و طبقه اتباع غیر ایرانی فاقد کد ملی در پیمایش های دوم به بعد، بر اساس برآورد شیوع در اولین پیمایش محاسبه خواهد شد.

دعوت از افراد منتخب به پایگاههای بهداشتی منتخب

در شکل ۱ فلوچارت فرایند اجرایی مطالعه در هر ماه ارائه شده است. در فاصله زمانی چهارم تا نهم هر ماه، پس از انتخاب افراد وارد شده به مطالعه در هر دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی، مشخصات نمونه مطالعه در اختیار خانه های بهداشت محل اقامت هر فرد قرار خواهد گرفت. از دهم تا چهاردهم ماه، مراقبین سلامت با هماهنگی ستاد شبکه بهداشت هر شهرستان، با افراد منتخب تماس گرفته و آنها را به مراکز نمونه گیری خون منتخب شهرستان جهت نمونه گیری خون دعوت می نمایند. در صورت ناموفق بودن تماس تلفنی با فرد منتخب، این اقدام تا سه مرتبه و حداکثر دو بار در یک روز قابل تکرار می باشد. در صورت عدم پاسخ دهی یا نداشتن شرایط ورود به مطالعه یا عدم رضایت فرد برای نمونه گیری و ... چنین افرادی در دسته Nonresponse ها طبقه بندی می شوند و دلیل عدم پاسخ دهی آنها باید در فرم مربوطه ثبت گردد. مراقبین سلامت می توانند آگاه شدن از ابتلا به کووید ۱۹ را به عنوان فاکتور برانگیزاننده برای شرکت کنندگان مطرح نمایند. از افرادی که برای مشارکت در طرح رضایت شفاهی می دهند درخواست می شود حداکثر تا ۳ روز غیر تعطیل آینده به مرکز منتخب نمونه گیری خون مراجعه نمایند. در صورت عدم مراجعه شرکت کننده به مرکز نمونه گیری در این بازه زمانی، از طریق سامانه سیب مراقب سلامت مطلع شده و مجدداً با شرکت کننده تماس می گیرد و از او می خواهد طی سه روز آینده مراجعه کند. در صورت عدم مراجعه، این فرایند یکبار دیگر هم تکرار خواهد شد. طبیعتاً در صورت عدم مراجعه بدنبال دو بار پیگیری، چنین فردی جزء گروه Nonresponse ها طبقه بندی می شود و باید علت عدم مراجعه وی در سامانه ثبت شود.



شکل ۱ فلوجارت فرایند اجرایی مطالعه

تعیین پرفورمنس کیت های تشخیصی آنتی بادی IgM و IgG

برای انجام آزمایش سرولوژی جهت اندازه گیری آنتی بادی های علیه کووید ۱۹، از کیت های آزمایشگاهی پیشتاز طب استفاده خواهد شد. از بروشور های ارائه شده توسط تولید کننده کیت ارزیابی اولیه پرفورمنس (حساسیت و ویژگی) تست خواهد شد.

در مورد کیت آزمایشگاهی پیشتاز طب، بر اساس ارزیابی های انجام شده توسط تولید کننده کیت که در بروشور کیت آمده است، حساسیت و ویژگی تست های پیشتازطب برای اندازه گیری کیفی IgM به ترتیب $79/4\%$ (95% CI: 65.8%, 93.0%) و $97/3\%$ (95% CI: 95.7%, 98.8%) و برای اندازه گیری کیفی IgG به ترتیب $94/1\%$ (95% CI: 90.0%, 98.1%) و $98/3\%$ (95% CI: 96.9%, 99.4%) گزارش شده است (پیوست ۱).

با وجود گزارش ارزش تشخیصی تست توسط شرکت، از آن جایی که صحت روش اندازه گیری از اهمیت محوری در تعیین سروپروالانس برخوردار است، ارزش تشخیصی تست های مورد استفاده قبل از انجام پیمایش در یک مطالعه جداگانه مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. برای محاسبه حساسیت تست اندازه گیری IgM و IgG بر روی نمونه سرم، به ترتیب تعداد ۲۸۰ و ۱۲۸ نفر که وجود بیماری کووید ۱۹ در آنها با استفاده از روش مولکولی اثبات شده است، آزمایش انجام خواهد شد. این افراد ترکیبی از میان بیماران بستری و سرپایی که حداقل ۳ هفته از شروع علائم آنها نگذشته باشد {To, 2020 #3}، و افراد بدون علامت خواهند بود. نمونه ها از بیماران مثبت بستری شده در بیمارستان، بیماران مثبت در کلینیک های سرپایی و نمونه های مثبت افراد در تماس با بیماران که علامتی نداشته اند به نسبت مساوی انتخاب خواهند شد. برای محاسبه ویژگی تست اندازه گیری IgM و IgG بر روی نمونه سرم، به ترتیب ۳۷۰ و ۲۹۰ نفر که عدم وجود بیماری برای آنها محرز است استفاده می گردد. از نمونه های سرم موجود در بیوبانک های مطالعات مبتنی بر جمعیت مثل کوهورت TLGS یکسال قبل از آغاز پاندمی کووید ۱۹ برای این منظور استفاده خواهد شد. نمونه های سرم فوق، ترکیبی از نمونه های اخذ شده در همه فصول سال به نسبت مساوی خواهد بود. چون امکان مثبت شدن نتیجه تستهای سرولوژیک در مواجهه با چهارکرونا و ویروس دیگر شایع در ایجاد سرماخوردگی ها وجود دارد و شیوع این کرونا ویروس ها در فصول مختلف سال متفاوت است، لذا نمونه های لازم برای محاسبه ویژگی از هر چهار فصل انتخاب می شوند. در پیوست ۲ جزئیات محاسبه حجم نمونه این بخش موجود است.

نمونه گیری خون از افراد منتخب و انتقال نمونه به آزمایشگاه

از افراد دعوت شده، در مراکز نمونه گیری منتخب شهرستان در فاصله زمانی دهم تا نوزدهم هر ماه، نمونه خون اخذ خواهد شد. نمونه گیری خون، بعد از اخذ رضایت آگاهانه کتبی از فرد و با رعایت کامل پروتکل های بهداشتی انجام می شود. نمونه گیر و شرکت کننده در مطالعه هر دو از وسایل حفاظت فردی استفاده خواهند نمود. محل نمونه گیری در هر شهرستان به گونه ای انتخاب می شود که قبلاً هیچ بیمار مشکوک به کووید ۱۹ به آن تردد ننموده باشد. از هر فرد، ۱۰ میلی لیتر خون وریدی لخته اخذ می شود و بر روی لوله های نمونه، کد یکتای فرد در سامانه سیب، نام شهرستان و استان و تاریخ نمونه گیری برچسب می خورد (پیوست ۳).

نمونه های خون هر شهرستان با رعایت اصول انتقال (پیوست ۴) به آزمایشگاه منتخب استان منتقل خواهند شد.

انجام تست سرولوژی با استفاده از روش الایزا بر روی نمونه های خون

بلافاصله پس از دریافت نمونه های خون از شهرستانهای استان، تست سرولوژی جهت تعیین آنتی بادی های IgM و IgG علیه کووید ۱۹ با استفاده از کیت آزمایشگاهی پیشتاز طب با روش الایزا و بر اساس پروتکل آزمایشگاه مرجع سلامت (پیوست ۵) بر روی نمونه ها انجام خواهد شد.

ثبت نتیجه تست در پایگاه داده ای سامانه سیب

پس از مشخص شدن نتیجه تست ها، نتایج مستقیماً توسط پرسنل آزمایشگاه در فرم مخصوص مطالعه در سامانه سیب ثبت خواهد شد (پیوست ۶). فرایند انجام تست و ثبت نتیجه آن در آزمایشگاه نباید از بیست و دوم هر ماه فراتر رود. اطلاعات مربوط به افراد دارای تست مثبت می تواند در مراقبت از بیماری نیز مورد استفاده قرار گیرد. نتایج تست ها از طریق پایگاه های سلامت به صورت شفاهی به اطلاع شرکت کنندگان در مطالعه هم رسانیده می شود. افرادی که نتیجه تست آنها مثبت شده است به پزشک ارجاع خواهند شد. در مورد این افراد، مطابق پروتکل های وزارت بهداشت و با راهنمایی پزشک معالج مرکز بهداشتی درمانی، مراقبت های لازم انجام خواهد گرفت. شرکت کنندگان در مطالعه می توانند جهت دریافت پرینت جواب آزمایش خود به آزمایشگاه محل انجام مطالعه مراجعه نمایند. آماده شدن نتیجه تست و آدرس محل دریافت پرینت جواب آزمایش بوسیله پیامک به اطلاع شرکت کننده خواهد رسید.

اندازه گیری سایر متغیرها

علاوه بر نتیجه آزمایش های انجام شده، متغیرهای زیر نیز از پروفایل فرد از سامانه سیب استخراج و به داده های این پیمایش افزوده خواهد شد:

- تاریخ تولد به تاریخ شمسی (برای محاسبه سن)
- جنسیت (مرد/زن)
- استان محل سکونت
- شهرستان محل سکونت
- محل زندگی (شهر/روستا)
- تعداد اعضای خانوار
- ایرانی یا غیر ایرانی بودن
- سابقه مثبت شدن تست PCR کووید ۱۹ (در صورت موجود بودن در سیب)
- سابقه بستری شدن به خاطر ابتلا به کووید ۱۹ (در صورت موجود بودن در سیب)

روش های تجزیه و تحلیل داده ها

پس از تکمیل اطلاعات ماهانه، داده های استان های مختلف ادغام شده و جهت رعایت حریم شخصی شرکت کنندگان در این مرحله، نام و نام خانوادگی، کد ملی افراد و اطلاعات تماس افراد از لیست حذف خواهد شد. نتایج آزمایشگاهی به همراه داده های دیگر درخواستی از سامانه سیب جهت محاسبه شیوع و بروز مورد استفاده قرار خواهد گرفت. یک کد منحصر به فرد برای هر شرکت کننده بر اساس کد ملی فرد ولی متفاوت با آن که هویت فرد غیر قابل شناسائی باشد، ایجاد و برای تبادل و ارتباط داده ها از کد مزبور استفاده خواهد شد.

برآورد شیوع ابتلا به کووید ۱۹ در هر استان و کشور

تحلیل های آماری هر پیمایش ماهانه در بازه زمانی ۲۳ تا ۲۸ هر ماه انجام می شود. با توجه به نتایج تست های انجام شده در هر ماه، شیوع نقطه ای ابتلا به کووید ۱۹ در هر استان با در نظر گرفتن دقت برآورد (حساسیت و ویژگی) کیت آزمایشگاهی مورد استفاده برآورد می گردد و با فاصله اطمینان ۹۵٪ گزارش خواهد شد. در برآورد شیوع، کسی مثبت تلقی می شود که پس از تطبیق برای خطای اندازه گیری کیت آزمایشگاهی، برای حداقل یکی از آنتی بادیهای IgM یا IgG مثبت شود. فرمول مورد استفاده جهت تطبیق برای خطای اندازه گیری کیت آزمایشگاهی به صورت زیر می باشد [۲]:

$$\pi = p(COVID+)$$

$$q = p(Test+)$$

$$sen = p(Test+ | COVID+)$$

$$spe = p(Test- | COVID-)$$

$$ppv = p(COVID+ | Test+)$$

$$npv' = 1 - npv = p(COVID+ | Test-)$$

Baye's Rule :

$$p(COVID+ | Test+) = \frac{p(Test+ | COVID+)p(COVID+)}{p(Test+ | COVID+)p(COVID+) + p(Test- | COVID-)p(COVID-)}$$

$$p(COVID+ | Test-) = \frac{p(Test- | COVID+)p(COVID+)}{p(Test- | COVID+)p(COVID+) + p(Test- | COVID-)p(COVID-)}$$

so :

$$p(COVID+) = p(COVID+ | Test+)p(Test+) + p(COVID+ | Test-)p(Test-)$$

$$\pi = \frac{q + spe - 1}{sen + spe - 1}$$

جهت تطبیق برای خطای اندازه گیری کیت های آزمایشگاهی از روش Probabilistic Bias Modeling استفاده خواهد شد. بدین ترتیب که برای حساسیت و ویژگی کیت آزمایشگاهی، از توزیع احتمال بتا استفاده می شود. برای توزیع بتای حساسیت، پارامتر آلفای توزیع بتا برابر با تعداد افراد تست مثبت در گروه بیماران به علاوه یک و پارامتر بتای توزیع بتا مساوی با تعداد افراد تست منفی در گروه بیماران به علاوه ۱ در نظر گرفته می شود. برای توزیع بتای ویژگی، پارامتر آلفای توزیع بتا برابر با تعداد افراد تست منفی در گروه سالم به علاوه یک و پارامتر بتای توزیع بتا مساوی با تعداد افراد تست مثبت در گروه سالم به علاوه ۱ در نظر گرفته می شود. سپس از طریق تکنیک های نمونه گیری Monte Carlo، از مقادیر گوناگون توزیع احتمال بتا ۱۰۰۰۰۰ بار نمونه گیری تصادفی می شود. مقادیر بدست آمده از هر بار نمونه گیری در فرمول بالا قرار داده می شوند و شیوع های تطبیق یافته برای خطای اندازه گیری به همراه توزیع احتمال آنها بدست خواهد آمد. آنگاه میانه این توزیع بدست آمده و صدک ۲/۵ و ۹۷/۵ آن به ترتیب به عنوان برآورد نقطه ای و ۹۵٪ فاصله اطمینان شیوع گزارش خواهند شد {Lash, 2011 #4}.

برآورد شیوع ابتلای کشوری، از میانگین وزن داده شده شیوع های استانی متناسب با جمعیت های آنها بدست خواهد آمد. برای هر یک از شرکت کنندگان در پیمایش، وزنی محاسبه خواهد شد. این وزن دارای سه بخش است که از حاصل ضرب این سه بخش بدست می آید: بخش اول؛ وزن مربوط به روش نمونه گیری، به این ترتیب که متناسب با عکس سهم نمونه گیری برای هر استان، وزن متناسب داده می شود. به عبارت دیگر، وزن نمونه گیری برای هر فرد، برابر است با نسبت تعداد جمعیت استان بر اساس آخرین برآورد مرکز آمار ایران به تعداد نمونه محاسبه شده برای آن استان. بخش دوم؛ وزن پاسخ دهی، به این ترتیب که برای هر فرد، تعداد نمونه محاسبه شده برای استان محل اقامت وی تقسیم بر تعداد نمونه هایی که در آن استان وارد مطالعه می شوند به عنوان وزن دوم در نظر گرفته می شود. بخش سوم؛ وزن دهی **Post stratification**، برای هر فرد از هر استان براساس جنس، زیرگروه های سنی و شهری/روستایی بودن، وزن خاصی محاسبه می گردد. به این ترتیب که ابتدا تعداد افراد وارد شده به مطالعه در هر گروه سنی-جنسی-شهری/روستایی در هر استان تعیین می گردند. سپس از تقسیم تعداد افراد جمعیت در هر گروه سنی-جنسی-شهری/روستایی هر استان بر اساس آخرین برآورد مرکز آمار ایران به تعداد افراد وارد شده به مطالعه در این زیر گروه های سنی-جنسی-شهری/روستایی، وزن **Post stratification** تعیین می گردد. وزن نهایی هر فرد از حاصل ضرب این سه وزن به دست خواهد آمد.

برآورد های شیوع به تفکیک جنس و گروه های سنی (۶ تا ۱۷ سال - ۱۸ تا ۳۹ سال - ۴۰ تا ۵۹ سال - ۶۰ سال و بالاتر) نیز محاسبه می گردند.

برآورد بروز ماهانه ابتلا به کووید ۱۹ در هر استان و کشور

با تکرار ماهانه پیمایش های Sero-prevalence، امکان تخمین میزان های بروز ماهانه نیز فراهم می گردد [۱۵]. میزان تقریبی بروز ماهانه بوسیله برآوردهای شیوع نقطه ای ماه اول و دوم و با کمک فرمول زیر [۱۵] محاسبه خواهد شد:

$$۲ * \{ \text{تعداد مبتلایان در ماه دوم} - (\text{تعداد مبتلایان در ماه اول} * \text{نسبت مبتلایان ماه اول که تا ماه دوم زنده مانده اند}) \}$$

= **میزان بروز ماهانه**

$$(\text{تعداد کل نمونه در ماه اول} - \text{تعداد مبتلایان در ماه اول}) + (\text{تعداد کل نمونه در ماه دوم} - \text{تعداد مبتلایان در ماه دوم})$$

فاصله اطمینان برای برآوردهای بروز ماهانه نیز با روش Bootstrap برآورد می گردد.

همه تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار STATA نسخه ۱۵ و نرم افزار R انجام می شوند.

همچنین با در دست داشتن آدرس محل سکونت افراد مبتلا می توان با استفاده از نرم افزارهای GIS توزیع دقیق جغرافیایی مبتلایان در کشور را ماهانه ترسیم نمود و تغییرات آنرا در طول زمان رصد کرد.

نمایش شیوع و بروز ماهانه ابتلا به کووید ۱۹ در داشبورد سامانه سیب

در پایان هر ماه (بیست و نهم تا پایان ماه) نتیجه برآورد شیوع نقطه ای و بروز ماهانه کشوری و استانی به طور کلی و بر حسب جنس و گروه های سنی در داشبورد سامانه سیب نمایش داده خواهند شد. همچنین توزیع مکانی شاخص های بروز و شیوع در کشور و روند تغییرات آنها در طول زمان هم بر روی سامانه فوق به نمایش گذاشته می شود.

ملاحظات اخلاقی

مقدمه

این مطالعه از نوع پیمایش مقطعی است. تنها مداخله ای که در این مطالعه انجام خواهد شد، اخذ ۱۰ میلی لیتر خون وریدی برای انجام آزمایش های سربولوژیک موضوع این مطالعه است. شرکت در این مطالعه حادثه یا عارضه ای برای مشارکت کننده در بر ندارد و در صورت بروز هر گونه مشکل، تماس با مجری پروژه در نظر گرفته شده که در فرم رضایت نامه به آن اشاره شده است. نتایج آزمایش از طریق مراکز بهداشتی به اطلاع شرکت کنندگان رسانیده خواهد شد. نمونه های خون اخذ شده بی نام خواهند بود. اطلاعات افراد کاملاً محرمانه باقی مانده و تنها مجموعه اطلاعات افراد به صورت جمعی مورد تجزیه و تحلیل قرار میگیرد. از این رو محدودیتی در انتشار نتایج وجود ندارد.

تأییدیه کمیته اخلاق

این مطالعه مطابق کدهای اخلاق در پژوهش کمیته ملی اخلاق در پژوهش کشور انجام خواهد شد. پروپوزال به موسسه ملی تحقیقات سلامت ارسال و تأییدیه کمیته اخلاق آن موسسه اخذ خواهد شد. به منظور کسب تأییدیه کمیته اخلاق برای پیمایش، ضمن اختصاص بخش ویژه ای در پروپوزال مطالعه به این امر، فرم کسب رضایت آگاهانه نیز به کمیته اخلاق آن مؤسسه ارائه شده و تأییدیه آن اخذ خواهد شد.

رضایتنامه کتبی آگاهانه

اخذ رضایت آگاهانه از شرکت کنندگان در پژوهش از ضروریات پژوهش هایی است که بر روی انسان انجام می شود. رضایت آگاهانه از جمله کلیدی ترین مفاهیم مطرح اخلاق پزشکی و حقوق بیمار در جهان بوده و توجه به نحوه صحیح اخذ آن، منتج به نتایج مثبت اخلاقی و بالینی خواهد شد. بر اساس اصول ملاحظات اخلاقی از کلیه شرکت کنندگان در پیمایش ها رضایت کتبی آگاهانه اخذ خواهد شد. برای شرکت کنندگان ۱۲ تا ۱۸ سال علاوه بر رضایت از فرد، از ولی قانونی هم رضایت اخذ خواهد شد. در کودکان زیر ۱۲ سال، رضایتنامه کتبی آگاهانه تنها از ولی یا قیم قانونی فرد اخذ می شود.

روش اخذ رضایت آگاهانه

برای انجام آزمایش ها، لازم است فرد به محل نمونه گیری دعوت و خونگیری در آنجا انجام شود. محل نمونه گیری سعی می شود به نوعی انتخاب شود که از نظر خطر انتقال کووید ۱۹ بسیار ایمن باشد. رضایت فرد برای شرکت در مطالعه و انجام

آزمایش سرولوژیک ضروری است. برای جلب رضایت افراد هیچگونه وعده‌ای بجز آگاه نمودن فرد از نتیجه آزمایش به او داده نمی‌شود. مجری مطالعه هنگام تماس با شرکت کننده باید برای وی روشن کند که فقط خود فرد است که صلاحیت تصمیم‌گیری درباره شرکت در پیمایش را دارد. در نهایت، اگر دعوت شونده قانع نشد و همکاری نکرد؛ دعوتگر از اصرار خودداری و با احترام، با وی خداحافظی و مراتب را در فرم مربوطه ثبت می‌نماید. در صورت تمایل به همکاری و مشارکت افراد، دعوتگر زمان خونگیری را مشخص و آدرس محل خونگیری را به شرکت کننده می‌دهد.

فرم رضایت آگاهانه در زمان خونگیری توسط فرد تکمیل و امضا می‌شود. در صورتی که به هر دلیل اعم از بی‌سوادی، کم سوادی، ناتوانی در دیدن و خواندن فرم، شرکت کننده نتواند در جریان مفاد فرم رضایت آگاهانه قرار گیرد؛ ایشان، فرد مورد اعتماد خود را معرفی می‌کند و در این صورت، وجود امضای این فرد نیز در کنار اثر انگشت شرکت کننده در تمامی نسخ فرم رضایت آگاهانه الزامی است. لازم است اطلاعات خواسته شده در فرم‌ها به دقت در دو نسخه تکمیل شود و پس از امضا و گرفتن اثر انگشت فرد، یک نسخه نزد فرد شرکت کننده در مطالعه باقی بماند. نسخه دیگر فرم‌ها پس از جمع‌آوری در مرکز بهداشت شهرستان نگهداری شده و در پایان هر ماه به ستاد معاونت بهداشت دانشگاه ارسال خواهد شد. در صورتی که شرکت کننده سن زیر ۱۸ سال داشته باشد ولی یا قیم قانونی فرد نیز فرم رضایتنامه را امضا خواهد کرد. فرم رضایت آگاهانه مطالعه در پیوست ۷ آمده است.

مدیریت داده ها

برای داشتن نتایج صحیح، باید جمع آوری صحیح داده، پاکسازی و به روز رسانی داده برای افزایش اعتبار آن مد نظر قرار گیرد. کنترل کیفیت در طی جمع آوری داده (quality assurance) و در انتها (quality control) امکان خطا را کاهش خواهد داد.

در این مطالعه داده ها از طریق نرم افزار و به صورت آنلاین وارد خواهد شد که بسیاری از خطاها در طی ورود اطلاعات شناسایی و پیشگیری خواهد شد. از جمله تطبیق کد شناسایی (در این مطالعه کد ملی) ورودی با کد ملی مورد نظر برای نمونه گیری، جلوگیری از عدم ورود داده های ضروری و عدم ورود داده های پرت و خارج از محدوده منطقی. در انتها نیز غربالگری داده ها با استفاده از مرتب سازی (sort) و طبقه بندی های از پیش تعیین شده و چک توزیع داده ها انجام خواهد شد.

از آنجاییکه در این مطالعه حداقل متغیرهای پرسشگری وجود دارد و فقط از داده های موجود در سامانه سیب برای اطلاعات استفاده خواهد شد لینک صحیح داده ها و تعریف متغیرهای جدید بر اساس داده های موجود اهمیت زیادی خواهد داشت. پس از نهایی شدن فایل داده ها تعاریف و کدینگ کلیه متغیرها مجدد بازبینی و استاندارد سازی خواهد شد. (Controlled Vocabulary).

جهت تسهیل استفاده از داده ها، نام و برچسب (label) متغیرها و نحوه کدینگ آنها و توضیح مختصری از تعاریف و نحوه جمع آوری آنها تهیه خواهد شد. (Data Dictionary & Meta Data)

در تمامی مراحل پاک سازی داده ها هیچ فایلی تغییر نکرده و هیچ متغیری پاک نخواهد شد بلکه فایل ها با متغیرهای تغییر یافته و یا جدید شماره گذاری خواهند شد. (Version controlling and tracking)

نمونه گیری تصادفی و تهیه لیست شرکت کنندگان

در ابتدای هر ماه با استفاده از الگوریتم تولید اعداد تصادفی بدون جایگذاری، از جمعیت هر دانشگاه/دانشکده و طبقه اتباع غیرایرانی فاقد کد ملی به تعداد ۸۶۴ کد به طور تصادفی انتخاب خواهد شد. این لیست به همراه اطلاعات مورد نیاز دیگر از پروفایل و سوابق فرد انتخاب شده در سامانه سیب ایجاد خواهد شد.

فراخوان شرکت کنندگان

در هر شهرستان، هماهنگی های لازم برای فراخوان افراد منتخب توسط مراقبین سلامت، نمونه گیری خون وریدی از شرکت کنندگان و انتقال نمونه ها به آزمایشگاه منتخب توسط شبکه بهداشت و درمان شهرستان و هماهنگی های انجام آزمایش و ثبت نتایج آزمایش در سامانه سیب توسط مدیر امور آزمایشگاههای دانشگاه انجام خواهد شد. کلیه اقدامات انجام شده در هر قسمت از فرایند مطالعه در سامانه سیب ثبت می شوند. پس از برقراری تماس های اولیه (طبق دستورالعمل دعوتگری)، افرادی که تمایل به شرکت در مطالعه ندارند به عنوان "عدم پاسخ" - جهت محاسبه درصد مشارکت- ثبت خواهند شد. از کلیه شرکت کنندگان قبل از خونگیری رضایتنامه آگاهانه کتبی گرفته خواهد شد. کلیه فرم های رضایتنامه کتبی پس از امضاء در زونکن مخصوصی

نگهداری و در پایان هر ماه به مدیریت امور آزمایشگاههای دانشگاه/دانشکده منتقل و در آنجا بایگانی می شوند. دسترسی به فرم های امضاء شده بایستی برای مجریان و ناظرین مطالعه حسب درخواست آنها به سهولت فراهم باشد.

خونگیری، جدا سازی سرم و انتقال نمونه ها

انجام فرآیند خونگیری در مراکز مشخصی که توسط مدیریت امور آزمایشگاههای بهداشت دانشگاه/دانشکده و با هماهنگی مدیریت شبکه شهرستان تعیین خواهد شد انجام می گردد. حجم خون گرفته شده، زمان و مکان خونگیری، زمان و مکان جدا سازی سرم و حجم سرم تهیه شده، محل و مشخصات محل نگهداری سرم تا زمان انجام آزمایش، زمان انتقال به آزمایشگاه و ... در فرم مربوطه در سامانه ثبت خواهد شد.

انجام آزمایش ها

آزمایش های مورد نظر در این مطالعه در محل آزمایشگاههایی که توسط مدیر امور آزمایشگاهها دانشگاه/دانشکده پیشنهاد و مورد تأیید مدیریت امور آزمایشگاههای بهداشت در ستاد وزارت بهداشت قرار خواهد گرفت انجام خواهد شد. زمان دریافت نمونه های سرم، مشخصات وضعیت نمونه های دریافت شده، زمان انجام آزمایش، مشخصات آزمایش کننده، نتیجه آزمایشها و نتیجه آزمون های کنترل کیفی در فرم مربوطه در سامانه ثبت خواهد شد (پیوست ۸).

نتیجه آزمایش های انجام شده، تفسیر نتیجه و اقدام مورد نظر متناسب با نتیجه مورد نظر در محیط بهورز/مراقب سلامت در سامانه سیب در دسترس قرار گرفته و بهورز/مراقب سلامت موظف است نتیجه را به اطلاع شرکت کننده در پیمایش برساند. فایل نتیجه آزمایش های انجام شده نیز به صورت فایل pdf توسط سامانه تولید شده و در محیط آزمایشگاه منتخب در دسترس قرار می گیرد. پرینت کاغذی نتیجه آزمایش، پس از اطلاع رسانی آماده شدن آن بوسیله پیامک، در محل آزمایشگاه تحویل شرکت کننده در مطالعه خواهد شد.

تجزیه و تحلیل داده ها:

پس از تکمیل اطلاعات ماهانه، داده های استان های مختلف ادغام شده و جهت رعایت حریم شخصی شرکت کنندگان در این مرحله، نام و نام خانوادگی، کد ملی افراد و اطلاعات تماس افراد از لیست حذف خواهد شد. نتایج آزمایشگاهی به همراه داده های دیگر درخواستی از سامانه سیب جهت محاسبه شیوع و بروز مورد استفاده قرار خواهد گرفت. یک کد منحصر به فرد برای هر شرکت کننده بر اساس کد ملی فرد ولی متفاوت با آن که هویت فرد غیر قابل شناسائی باشد، ایجاد و برای تبادل و ارتباط داده ها از کد مزبور استفاده خواهد شد.

آموزش

دعوت‌گری

جهت آموزش بهورزان و مراقبین سلامت درگیر در مطالعه برای دعوت و پیگیری شرکت کنندگان، راهنمای مربوطه مطابق پیوست ۹ از طریق سامانه سیب در اختیار آنان قرار خواهد گرفت.

خونگیری و انتقال نمونه ها

دستورالعمل های روش نمونه گیری خون، جداسازی سرم و انتقال نمونه ها (پیوست های ۳، ۴ و ۸)، از طریق مدیر امور آزمایشگاه سلامت شبکه بهداشت، در اختیار کارکنان مراکز نمونه گیری منتخب شهرستان قرار خواهد گرفت و مدیران آزمایشگاههای سلامت شهرستان، آموزش هایی را که به صورت آشنایی از مدیران آزمایشگاههای دانشگاه ها دریافت کرده اند به کارکنان مراکز نمونه گیری منتقل خواهند نمود. همچنین راهنمای نمونه گیری خون از طریق سامانه سیب مطابق پیوست ۱۰ در دسترس کارکنان مراکز نمونه گیری خون می باشد.

انجام تستهای آزمایشگاهی

مدیران آزمایشگاههای دانشگاه ها، طی جلسه ای توجیهی با مدیر و کارشناسان آزمایشگاه مرجع سلامت در ستاد مرکزی مطالعه، جزئیات کامل روش نمونه گیری خون، جداسازی سرم، انتقال نمونه ها، انجام تستهای آزمایشگاهی و ثبت نتیجه آنها را دریافت و به صورت آشنایی به مدیران و کارکنان آزمایشگاهها و مراکز نمونه گیری دانشگاهها منتقل خواهند نمود. همچنین راهنمای انجام تستهای آزمایشگاهی (پیوست ۵) و ثبت نتایج آن در سامانه سیب (پیوست ۱۱) نیز در اختیار کارکنان آزمایشگاههای منتخب دانشگاهها قرار خواهد گرفت.

نظارت

فرآیندهای مورد نظارت

در طول مطالعه، بر کلیه فرآیندهای اجرای مطالعه نظارت می گردد. این فرایندها شامل موارد زیر می باشند:

- دعوتگری از نمونه های تصادفی انتخاب شده برای شرکت در مطالعه
- اخذ رضایت نامه آگاهانه کتبی
- اخذ نمونه خون
- جدا سازی سرم از نمونه های گرفته شده
- انتقال نمونه ها از محل خونگیری به آزمایشگاه
- انجام آزمایش های سرولوژی
- ثبت نتایج آزمایش ها
- تفسیر نتایج و تحویل نتیجه آزمایش به شرکت کنندگان
- اقدام به پیگیری افراد بر اساس نتیجه آزمایش مطابق پروتکل های مرکز مدیریت بیماری های واگیر

ابزار نظارت

نظارت بر حسن اجرای مطالعه به دو صورت انجام می گیرد:

۱- پایش مداوم گزارش پیشرفت فرایند مطالعه از روی داشبورد سامانه سیب:

در سامانه سیب، جهت پایش مداوم میزان پیشرفت طرح در هر پیمایش، شاخص های جدول زیر به صورت لحظه ای در قالب نمودار میله ای و جدول برای کل کشور و به تفکیک استان، دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی، شبکه بهداشت و درمان شهرستان و زیرگروه اتباع غیر ایرانی نمایش داده شود:

ردیف	نام شاخص	تعریف شاخص	روش محاسبه درصد		سطح گزارش
			صورت کسر	مخرج کسر	
۱	عملکرد دعوتگری	تعداد افرادی که به طور موفق توسط مراقب سلامت برای نمونه گیری خون دعوت شده اند	تعداد افرادی که به طور موفقیت آمیز	تعداد کل نمونه تعیین شده در هر	کل کشور، به تفکیک استان، دانشگاه و شبکه بهداشت و

		و درصد آنها از تعداد کل افرادی که باید دعوت می شدند (تعداد نمونه تعیین شده).	بهروز با آنها تماس گرفته و آنها را دعوت به مطالعه کرده است.	سطح گزارش	درمان شهرستان و در زیر گروه اتباع غیر ایرانی
۲	عملکرد نمونه گیری خون	تعداد افرادی که از آنها نمونه گیری خون انجام شده است و درصد آنها از تعداد افرادی که دعوت برای آنها انجام شده است.	تعداد افرادی که نمونه گیری خون برای آن انجام شده است.	تعداد افرادی که دعوت برای آنها انجام شده است.	کل کشور، به تفکیک استان، دانشگاه و شبکه بهداشت و درمان شهرستان و در زیر گروه اتباع غیر ایرانی
۳	عملکرد آزمایشگاه	تعداد افرادی که آزمایش سرولوژی آنها انجام و نتیجه آن ثبت شده است و درصد آنها از تعداد افرادی که نمونه گیری خون برای آنها انجام شده است.	تعداد افرادی که آزمایش سرولوژی آنها انجام و نتیجه آن ثبت شده است.	تعداد افرادی که نمونه گیری خون برای آن انجام شده است.	کل کشور، به تفکیک استان، دانشگاه و شبکه بهداشت و درمان شهرستان و در زیر گروه اتباع غیر ایرانی
۴	عملکرد کلی	تعداد افرادی که آزمایش سرولوژی آنها انجام و نتیجه آن ثبت شده است و درصد آنها از تعداد کل افرادی که باید در مطالعه شرکت می نمودند (تعداد نمونه تعیین شده).	تعداد افرادی که آزمایش سرولوژی آنها انجام و نتیجه آن ثبت شده است.	تعداد کل نمونه تعیین شده در هر سطح گزارش	کل کشور، به تفکیک استان، دانشگاه و شبکه بهداشت و درمان شهرستان و در زیر گروه اتباع غیر ایرانی

۲- نظارت بوسیله چک لیست ارزیابی آزمایشگاهی: با استفاده از چک لیست مخصوصی که به طور اختصاصی برای این منظور تدوین شده است (پیوست ۱۲)، عملکرد مراکز نمونه گیری خون و آزمایشگاههای منتخب مورد پایش قرار می گیرد.

مسئولیت نظارت

مسئولیت نظارت بر انجام بهینه فرآیند های این مطالعه به عهده مدیر امور آزمایشگاههای بهداشت دانشگاه/دانشکده می باشد و چک لیست های نظارت زیر نظر آن مدیریت تکمیل خواهند شد.

١. Spychalski, P., A. Błażyńska-Spychalska, and J. Kobiela, *Estimating case fatality rates of COVID-19*. The Lancet Infectious Diseases, 2020.
٢. Bendavid, E., et al., *COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California*. MedRxiv, 2020.
٣. Kimball, A., *Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility—King County, Washington, March 2020*. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2020. **69**.
٤. Mizumoto, K., et al., *Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020*. Eurosurveillance, 2020. **25**(10): p. 2000180.
٥. Li, R., et al., *Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2)*. Science, 2020. **368**(6490): p. 489-493.
٦. Bryant, J.E., et al., *Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward*. Science Immunology, 2020. **5**(47): p. eabc6347.
٧. Shakiba, M., et al., *Seroprevalence of COVID-19 virus infection in Guilan province, Iran*. medRxiv, 2020.
٨. Ahmadi, A., et al., *Modeling and forecasting trend of COVID-19 epidemic in Iran until May 13, 2020*. Medical Journal of the Islamic Republic Of Iran, 2020. **34**(1): p. ١٩٥–١٨٣.
٩. Sharifi, H., et al., *Estimating the number of COVID-19-related infections, deaths and hospitalizations in Iran under different physical distancing and isolation scenarios: A compartmental mathematical modeling*. medRxiv, 2020.
١٠. Sood, N., et al., *Seroprevalence of SARS-CoV-2—Specific Antibodies Among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020*. JAMA.
١١. Silveira, M., et al., *Repeated population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil*. medRxiv, 20٢٠.
١٢. Fontanet, A., et al., *Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study*. medRxiv, 2020.
١٣. Ed Slot, B.M.H., Chantal B.E.M. Reusken, Johan H. Reimerink, Michel Molier, Jan H.M. Karregat, Johan IJlst, Věra M.J. Novotný, René A.W. van Lier, Hans L. Zaaijer, *Herd immunity is not a realistic exit strategy during a COVID-19 outbreak*. Research Square, 2020.
١٤. Ioannidis, J., *The infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data*. medRxiv, 2020: p. 2020.05.13.٢٠١٠١٢٥٣.

- .۱۵ Hallett, T.B., et al., *Estimating incidence from prevalence in generalised HIV epidemics: methods and validation*. PLoS medicine, 2008. **5**(4).
- .۱۶ Hess, A., et al., *Methods and recommendations for evaluating and reporting a new diagnostic test*. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2012. **31**(9): p. 2111-2116.

پیوست ها

پیوست ۱ حدود اطمینان حساسیت و ویژگی کیت آزمایشگاهی شرکت پشترز طب محاسبه شده

توسط شرکت

محاسبه فاصله اطمینان ویژگی و حساسیت تست های تشخیصی:

۱. IgM

حساسیت : ۳۴ عدد سرم مثبت تایید شده با روش مولکولی ، علائم بالینی و تصویر برداری ریه با این کیت آزمایش شدند که ۲۷ مورد مثبت بودند . با توجه به نتایج بدست آمده حساسیت کیت جهت اندازه گیری آنتی بادی IgM علیه 79.4% ، SARS-CoV-2 درصد بوده و با کیتها و روشهای تاییدی معتبر قابل مقایسه می باشد.

$$sen = 27 / 34 = 0.7941$$

$$sen \pm 1.96 \sqrt{\frac{sen(1-sen)}{n}}$$

$$0.7941 \pm 1.96 * 0.0693$$

$$95\% CI : (65.82\% - 93.0\%)$$

ویژگی: ۱۱۱ عدد سرم منفی اخذ شده مربوط به دوسال قبل که در شرایط مناسب نگهداری شده بود آزمایش شدند که با روش این کیت ۱۰۸ نمونه منفی بودند . بر اساس نتایج بدست آمده ویژگی این کیت 97.4% می باشد.

$$spe = 108 / 111 = 0.9729$$

$$spe \pm 1.96 \sqrt{\frac{spe(1-spe)}{n}}$$

$$0.9729 \pm 1.96 * 0.0153$$

$$95\% CI : (95.75\% - 98.83\%)$$

۲. IgG

حساسیت : ۳۴ عدد سرم مثبت تائید شده با روش مولکولی، علائم بالینی و تصویربرداری ریه با این کیت آزمایش شدند که ۳۲ مورد مثبت بودند . با توجه به نتایج بدست آمده حساسیت کیت جهت اندازه گیری آنتی بادی IgG علیه ۱/۹۴ ، SARS-CoV-2 درصد می باشد.

$$sen = 32 / 34 = 0.9411$$

$$sen \pm 1.96 \sqrt{\frac{sen(1-sen)}{n}}$$

$$0.9411 \pm 1.96 * 0.0403$$

$$95\% CI : (90.0\% - 98.1\%)$$

ویژگی: ۱۱۱ عدد سرم منفی اخذ شده مربوط به دو سال قبل که در شرایط مناسب نگهداری شده بود آزمایش شدند که با روش این کیت ۱۰۹ نمونه منفی بودند. بر اساس نتایج بدست آمده ویژگی این کیت ۹۸ / ۳ درصد می باشد.

$$spe = 109 / 111 = 0.9819$$

$$spe \pm 1.96 \sqrt{\frac{spe(1-spe)}{n}}$$

$$0.9819 \pm 1.96 * 0.0126$$

$$95\% CI : (96.93\% - 99.46\%)$$

پیوست ۲ محاسبه حجم نمونه مورد نیاز جهت برآورد حساسیت و ویژگی تست

محاسبه حجم نمونه جهت تعیین حساسیت و ویژگی تست‌های تشخیصی مورد استفاده: [۱۶]

IgG	IgM	
128	280	حساسیت
290	370	اختصاصیت

* حاشیه خطای ۰.۵٪ و توان ۹۰٪

۱. IgM

$$sen = 0.7941$$

$$d = 0.05$$

$$\beta = 0.1$$

$$n_1 = \left(\frac{1.96}{0.05}\right)^2 * 0.7941 * (1 - 0.7941) \approx 252$$

$$sen' = 0.7941 - 1.282 * \sqrt{\frac{0.7941 * (1 - 0.7941)}{252}} = 0.7614$$

$$n^* = \left(\frac{1.96}{0.05}\right)^2 * 0.7614 * (1 - 0.7614) \approx 280$$

$$spe = 0.9729$$

$$d = 0.02$$

$$\beta = 0.1$$

$$n_1 = \left(\frac{1.96}{0.02}\right)^2 * 0.9729 * (1 - 0.9729) \approx 253$$

$$spe' = 0.9729 - 1.282 * \sqrt{\frac{0.9729 * (1 - 0.9729)}{253}} = 0.9598$$

$$n^* = \left(\frac{1.96}{0.02}\right)^2 * 0.9598 * (1 - 0.9598) \approx 370$$

$$sen = 0.9411$$

$$d = 0.05$$

$$\beta = 0.1$$

$$n_1 = \left(\frac{1.96}{0.05}\right)^2 * 0.9411 * (1 - 0.9411) \approx 86$$

$$sen' = 0.9411 - 1.282 * \sqrt{\frac{0.9411 * (1 - 0.9411)}{86}} = 0.9085$$

$$n^* = \left(\frac{1.96}{0.05}\right)^2 * 0.9085 * (1 - 0.9085) \approx 128$$

$$spe = 0.9819$$

$$d = 0.02$$

$$\beta = 0.1$$

$$n_1 = \left(\frac{1.96}{0.02}\right)^2 * 0.9819 * (1 - 0.9819) \approx 171$$

$$spe' = 0.9819 - 1.282 * \sqrt{\frac{0.9819 * (1 - 0.9819)}{171}} = 0.9688$$

$$n^* = \left(\frac{1.96}{0.02}\right)^2 * 0.9688 * (1 - 0.9688) \approx 290$$

پیوست ۳ راهنمای جمع‌آوری، جداسازی، نگهداری و ارسال نمونه سرم

نمونه انتخابی برای انجام آزمایش‌های پروژۀ سرم است. نمونه‌گیری، در یک مرکز نمونه‌گیری ایمن در شهرستان انجام می‌شود و نمونه به آزمایشگاه ارسال می‌گردد. در مورد بیماران با تشخیص قطعی کووید ۱۹ به روش مولکولی، نمونه‌گیری در محل بستری یا ایزوله افراد ضمن رعایت کامل پروتکل‌های بهداشتی انجام خواهد شد.

با توجه به احتمال ابتلای مراجعه‌کنندگان به COVID-19، استفاده از وسایل حفاظت فردی مانند ماسک، عینک، دستکش و روپوش مناسب برای فرد نمونه‌گیر و کارشناسان آزمایشگاه الزامی است. ماسک، عینک، دستکش و گان یکبار مصرف در اختیار شرکت‌کنندگان در مطالعه هم قرار خواهد گرفت. محل نمونه‌گیری در فواصل بین مراجعه شرکت‌کنندگان در مطالعه، با محل ضدعفونی‌کننده مناسب، ضدعفونی خواهد شد.

روش جمع‌آوری نمونه خون وریدی

الف) وسایل مورد نیاز جهت نمونه‌گیری

- پد الکلی
- بازوبند (گارو)
- لوله درپوش دار – لوله پروپیلن
- برچسب
- رک پلاستیکی
- چسب ضد حساسیت نمونه‌گیری
- دستکش لاتکس
- ماسک
- سیفتی باکس
- سرنگ ده میلی‌لیتری سیفتی باکس

ب) مراحل کار:

ابتدا باید از هویت فرد مورد آزمایش اطمینان حاصل نمائید. بیمار را روی صندلی نشانده و از او بخواهید دست خود را مشت نماید. بازوبند (گارو) را ۷-۱۰ سانتی متر بالاتر از محل نمونه گیری ببندید. پس از ضد عفونی کردن محل با پد الکلی و خشک شدن الکل، نمونه گیری را در وضعیت نشسته، از ورید مدین کویتال و سفالیک دست انجام دهید. توجه داشته باشید که به محض ورود خون به داخل سرنگ، بازوبند را باز کنید. همچنین، پس از جاری شدن خون به داخل سرنگ، از بیمار بخواهید مشت خود را باز کند (حداکثر به مدت یک دقیقه می توان از بازوبند استفاده کرد).

ده میلی لیتر خون وریدی بیمار در لوله درپوش دار جمع آوری گردد. پس از خونگیری موضع را از نظر بند آمدن خون کنترل نمایید و با چسب ضد حساسیت بپوشانید.

بدون گذاشتن درپوش، سرسوزن را در ظرف سیفتی باکس مقاوم دفع و از هرگونه بریدن و یا خم کردن آنها خودداری نمائید. برچسب دارای کد شناسایی را بر روی لوله ها بچسبانید و با چسب شیشه ای آن را فیکس نمائید. سپس لوله ها را در جالوله ای (رک) قرار دهید.

جهت جداسازی سرم، لوله های حاوی نمونه خون، حداکثر تا دو ساعت پس از خونگیری، به مدت پانزده دقیقه، در ۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ دور در ثانیه سانتریفیوژ گردند و سپس، سرم به میکروتیوب های درپیش دار پلاستیکی دارای برچسب شناسایی (کد ملی، نام شهرستان، نام استان و تاریخ نمونه گیری) منتقل شود. نمونه سرم به مدت ۷۲ ساعت، قبل از انجام آزمایش سرولوژی، قابل نگهداری در دمای یخچال (۴ تا ۸ درجه سانتی گراد) است. اگر قرار نیست در این بازه مورد آزمایش قرار گیرند، باید در دمای منفی بیست درجه سانتی گراد نگهداری شوند.

انتقال نمونه سرم باید حداکثر تا ۲۴ ساعت بعد از نمونه گیری در بسته بندی سه لایه و در دمای ۸-۴ درجه سانتی گراد انجام شود. در صورت استفاده از لوله های ژل دار جهت جداسازی بهتر سرم، سانتریفیوژ نمونه الزامی است و به هیچ عنوان نباید قبل از جداسازی فریز گردند.

ج) موارد عمومی رد نمونه (نمونه مورد نیاز سرم است) :

۱. هرگونه نشت نمونه به بیرون از لوله؛
۲. مخدوش بودن مشخصات برچسب نمونه؛
۳. عدم همخوانی مشخصات ذکر شده در فرم با مشخصات برچسب و کد نمونه؛
۴. حجم ناکافی نمونه؛
۵. جمع آوری نمونه در لوله های نامناسب (لوله حاوی ضد انعقاد هپارین جهت آزمون های مولکولی)؛

۶. استفاده از لوله نامناسب (بدون درپوش ، لوله شیشه‌ای)؛

۷. نگهداری و انتقال در دمای نامناسب.

پیوست ۴ راهنمای انتقال امن و ایمن نمونه‌های عفونی

انتقال نمونه‌های آلوده یا نمونه‌هایی که احتمال آلودگی آنها وجود دارد، از یک آزمایشگاه به آزمایشگاه دیگر، از بخش‌های مختلف بیمارستان به آزمایشگاه بیمارستان یا آزمایشگاه خارج از بیمارستان، و همچنین، از مطب پزشکان به آزمایشگاه، باید تحت شرایط استاندارد صورت گیرد.

این روند باید با استفاده از ظروف مناسب، بسته‌بندی استاندارد با درج علائم و برچسب‌های لازم روی بسته، رعایت اصول ایمنی جهت انتقال نمونه، و با حفظ شرایط مناسب به نحوی که کیفیت و تمامیت نمونه‌ها مخدوش نشود، صورت پذیرد. حمل و نقل نمونه‌ها می‌تواند از راه هوا، دریا، جاده و راه آهن، طبق قوانین موجود در کشور و دستورالعمل‌های مربوطه، با رعایت شرایط صحیح بسته‌بندی و انتقال انجام شود.

بسته‌بندی نمونه‌ها

بسته‌بندی کلیه نمونه‌ها می‌بایست به روش استاندارد و با استفاده از سه محفظه صورت گیرد. با توجه به نوع نمونه‌ای که منتقل می‌شود، اطلاعات درج شده در برچسب الصاق شده روی محفظه خارجی نمونه متفاوت است.

روش بسته‌بندی

جهت بسته‌بندی نمونه‌ها طبق شرایط استاندارد، باید از سه محفظه که واجد شرایط ذیل باشند، استفاده گردد:

۱. نمونه ابتدا باید داخل یک ظرف درپوش دار غیرقابل نفوذ به مایعات، و همچنین، غیر قابل نشت قرار داده شود، که در اغلب موارد، لوله آزمایش است.
۲. در صورتی که تعداد نمونه‌ها و یا تعداد لوله‌ها زیاد باشد، می‌توان برای جلوگیری از تماس، آنها را با جداکننده‌های مقوایی ضخیم یا جداکننده‌هایی با جنس‌های دیگر مانند اسفنج، از یکدیگر جدا کرد و بسته‌بندی نمود.
۳. در صورتی که نمونه مایع باشد، باید اطراف هر لوله ماده جاذب رطوبت مانند تکه‌های اسفنج و یا سایر مواد مشابه گذاشت، و سپس آنها را در محفظه دوم قرار داد. در واقع این مواد جاذب بین محفظه اول و دوم قرار می‌گیرند تا در صورت شکستن لوله‌ها یا آسیب محفظه اول، مواد آلوده به محفظه بیرونی نشت نکنند. مقدار و حجم ماده جاذبی که بین محفظه اول و دوم قرار می‌گیرد، باید متناسب با حجم نمونه باشد، به طوری که بتواند در صورت شکسته شدن یا آسیب لوله، کل حجم نمونه مایع را جذب کند تا رطوبت به خارجی‌ترین محفظه نرسد.
۴. پس از قراردادن محفظه اول در داخل محفظه دوم که باید مقاوم، غیرقابل نشت و غیرقابل نفوذ به مایعات باشد، می‌باید مشخصات نمونه روی محفظه دوم درج گردد.

۵. در مرحله بعد، محفظه دوم در داخل محفظه سومی مقاوم به ضربه و شرایط محیطی نامساعد قرار داده شود. پیشنهاد می‌شود از فلاسک (cold box) به عنوان محفظه سوم استفاده شود تا شرایط مناسب انتقال برای نمونه‌هایی که به رعایت زنجیره سرد نیاز دارند، فراهم شود.

علامت گذاری

کلیه بسته‌ها باید قبل از انتقال به‌طور مناسب علامت‌گذاری شوند، به طوری که اطلاعات لازم در خصوص ماهیت نمونه، خطرات آن و استانداردهای رعایت شده جهت بسته بندی را شامل شود.

علائم روی بسته‌ها باید واضح و خوانا باشند، به گونه‌ای کاملاً قابل مشاهده قرار گیرند و توسط برچسب یا علامت دیگری پوشانده نشوند. روی محفظه خارجی (محفظة سوم) باید اطلاعات زیر درج گردد:

۱. نام و آدرس فرستنده یا ارسال کننده نمونه‌ها؛

۲. نام و آدرس حمل کننده نمونه‌ها؛

۳. شماره تلفن شخص مسئول تأیید شرایط بسته‌بندی نمونه‌ها؛

۴. نوع نمونه؛

۵. شماره UN.

برای انتقال نمونه‌هایی که در گروه‌های خطر مختلف قرار می‌گیرند، نامگذاری ویژه‌ای (Proper Shipping Name) وجود دارد که بر روی محفظه بیرونی درج می‌گردد:

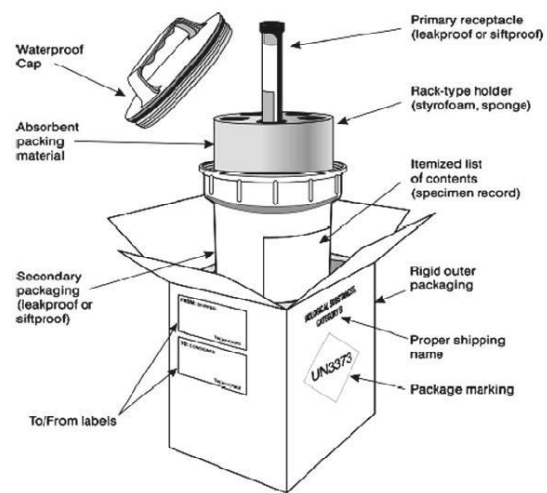
۱. بر روی Diagnostic Specimens و یا Clinical Specimens باید عبارت UN3373 B برای انتقال نمونه های گروه بسته مربوطه درج شود.

۲. برچسب علامت خطر زیستی (مربوط به مواد عفونی) باید به صورت لوزی شکل بر روی محفظه بیرونی الصاق شود، به طوری که عبارت "گروه 6" در قسمت پایین آن درج شده باشد.

۳. انتقال نمونه‌های عفونی به صورت شخصی و از طریق هوایی کاملاً غیر قانونی است. انتقال این نمونه‌ها صرفاً از طریق سیستم ارجاع و مطابق دستور العمل آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی قابل قبول است.

۴. در صورت آسیب دیدن بسته‌بندی و یا نشت مواد، باید بلافاصله به مسئولین مربوطه اطلاع داده شود. هنگامی مسئولیت ارسال کننده نمونه به پایان می‌رسد که نمونه عفونی تحت شرایط استاندارد، نگهداری و منتقل شده باشد و ارسال کننده از دریافت آن توسط گیرنده اطمینان حاصل کند.

نمونه سیستم بسته بندی سه گانه یا سه لایه و برجیب گذاری برای مواد عفونی گروه B



پیوست ۵ راهنمای محاسبه نتایج IgM و IgG

راهنمای محاسبه نتایج IgG

از هر دستگاه الیزاریدری با قابلیت سنجش جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر می‌توان استفاده نمود .

۱. جذب نوری کنترل‌ها و نمونه‌ها را با دستگاه الیزاریدر در طول موج ۴۵۰ نانومتر، و در صورت امکان، در مقابل فیلتر رفرانس ۶۳۰ نانومتر بخوانید .

۲. جذب نوری بلانک را از کنترل‌ها و نمونه‌ها کم کنید.

۳. مقدار Cut Off را طبق فرمول زیر محاسبه نمایید:

$$\text{Cut Off value} = 0.15 + \text{میانگین جذب‌های نوری کنترل منفی}$$

برای تعیین جواب‌های مثبت و منفی، با تقسیم جذب نوری نمونه بر مقدار Cut-off، مقدار ایندکس را به‌دست آورید :

$$\text{Cut-off Index (COI)} = \text{OD of sample} / \text{Cut-off value}$$

بر اساس این فرمول مقادیر بالاتر از ۱/۱ مثبت و مقادیر پایین‌تر از ۰.۹ منفی قلمداد می‌شوند . نمونه‌هایی که مقدار ایندکس آنها بین ۱/۱ - ۰.۹ است، مشکوک بوده و باید پس از مدتی با استفاده از سرم یا پلاسمای تازه تکرار شوند .

راهنمای محاسبه نتایج IgM:

از هر دستگاه الیزاریدری با قابلیت سنجش جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر می‌توان استفاده نمود .

۱) جذب نوری کنترل‌ها و نمونه‌ها را با دستگاه الیزاریدر در طول موج ۴۵۰ نانومتر، و در صورت امکان، در مقابل فیلتر رفرانس ۶۳۰ نانومتر بخوانید .

۲) جذب نوری بلانک را از کنترل‌ها و نمونه‌ها کم کنید .

۳) مقدار Cut Off را طبق فرمول زیر به‌دست آورید:

$$\text{Cut Off value} = 0.25 + \text{میانگین جذب‌های نوری کنترل منفی}$$

برای تعیین جوابهای مثبت و منفی، با تقسیم جذب نوری نمونه بر مقدار Cut-off، مقدار ایندکس را محاسبه نمایید:

بر اساس این فرمول مقادیر بالاتر از ۱/۱ مثبت و مقادیر پایین تر از ۰.۹ منفی قلمداد می شوند. نمونه هایی که مقدار ایندکس آنها

$$\text{Cut-off Index} = \text{OD of sample} / \text{Cut-off value} \quad (\text{COI})$$

بین ۰.۹-۱/۱ است، مشکوک بوده و باید پس از مدتی با استفاده از سرم یا پلاسماي تازه تکرار شوند.

هشدار توصیه ای شرکت سازنده کیت

❖ با توجه به نتایج بدست آمده از اجرای طرح مراقبتهای پس از فروش (PMS) صورت گرفته توسط شرکت پیشتاز طب، بدینوسیله نظر آزمایشگاههای محترم را به نکات ذیل جلب مینماییم.

❖ در کیتهای الایزای COVID-19 این شرکت، سنجش آنتی بادیها به روش غیر مستقیم (Indirect) صورت میگیرد که در این روش طبق دستورالعمل کیت نیاز به رقیق سازی سرمها قبل از انجام آزمایش ضروری است، در این رابطه عدم توجه کافی به آماده سازی نمونه ها طبق دستورالعمل کیت میتواند منجر به ایجاد جوابهای کاذب و بخصوص مثبت کاذب نزدیک به Cut Off گردد.

❖ به علت حساسیت بالای واکنش آنتی ژن و آنتی بادی در کیتهای COVID-19 این شرکت، احتمال ایجاد واکنش سریع در صورت ورود نمونه های مثبت به چاهکهای منفی (Carry Over) وجود دارد، با توجه به احتمال بروز این اتفاق در هنگام شستشو، بخصوص شستشوهایی دستی با استفاده از پیست، سرنگ و یا پپت، توصیه میگردد که نهات دقت برای جلوگیری از این پدیده صورت پذیرد.

"نتیجه گیری"

- ❖ توصیه میشود که در صورت مشاهده موارد مثبت ضعیف نزدیک به Cut Off آزمایش با دقت بیشتری تکرار شود.
- ❖ توصیه میشود که در موارد مثبت ضعیف نزدیک به Cut Off به خصوص در مورد IgM نمونه گیری مجدد حداقل سه روز بعد از زمان آزمایش اول صورت گرفته و آزمایش مجددا همراه با نمونه قبلی به انجام رسیده و افزایش تیر آنتی بادی مورد بررسی قرار گیرد.

پیوست ۶ فرم ثبت نتایج آزمایشگاه

فرم ثبت نتایج آزمایشهای سرولوژی کووید-۱۹											
این فرم، پس از هر نوبت کاری، توسط کارکنان فنی آزمایشگاه مسئول انجام آزمایش سرولوژی کووید-۱۹ تکمیل شده و به تائید مسئول فنی آزمایشگاه میرسد.											
تاریخ انجام آزمایش:											
مسئول فنی آزمایشگاه:											
توضیحات	نتیجه آزمایش IgG				نتیجه آزمایش IgM				کد ملی	نام و نام خانوادگی داوطلب	ردیف
	تفسیر			Cut Off Index	تفسیر			Cut Off Index			
	نامشخص	منفی	مثبت		نامشخص	منفی	مثبت				
											۱
											۲
											۳
											۴
											۵
											۶
											۷
											۸
											۹
											۱۰
											۱۱
											۱۲
											۱۳
											۱۴
											۱۵

رضایت نامه شرکت در طرح نظام مراقبت سرولوژیک کووید ۱۹ در ایران

آقای/ خانم محترم

بدین وسیله از شما جهت شرکت در طرح فوق الذکر دعوت به عمل می‌آید. اطلاعات مربوط به این طرح در این برگه خدمتتان ارائه شده است و شما برای شرکت یا عدم شرکت در آن آزاد هستید.

شما مجبور به تصمیم گیری فوری نیستید و برای تصمیم گیری در این باره می‌توانید سوالات خود را از کارکنان پایگاه سلامت بپرسید و با هر فردی که مایل باشید مشورت نمایید. قبل از امضای این رضایت نامه مطمئن شوید که متوجه تمامی اطلاعات این فرم شده‌اید و به تمام سوالات شما پاسخ داده شده است.

۱. من می‌دانم که هدف این طرح عبارت است از:

تعیین فراوانی ابتلا به بیماری کووید ۱۹ (بیماری کرونا) در ایران و بررسی روند تغییرات آن در طول زمان جهت ارزیابی نتیجه مداخلات انجام شده و گرفتن بهترین تصمیم ها برای کنترل همه گیری آن.

۲. من می‌دانم که شرکت من در این طرح کاملاً داوطلبانه است و مجبور به شرکت در این طرح نیستم.

به من اطمینان داده شد که اگر حاضر به شرکت در این طرح نباشم، از مراقبت‌های معمول تشخیصی و درمانی محروم نخواهم شد و رابطه درمانی من با مراکز بهداشتی درمانی و پزشکان معالجم دچار اشکال نمی‌شود.

۳. من می‌دانم که حتی پس از موافقت با شرکت در طرح می‌توانم هر وقت که بخواهم، پس از اطلاع به دعوت کنندگان، از طرح خارج شوم و خروج من از طرح باعث محرومیت از دریافت خدمات بهداشتی درمانی معمول برای من نخواهد شد.

۴. نحوه‌ی همکاری اینجانب در این طرح به این صورت است:

در صورتی که فردی علاقمند به شرکت در طرح باشد برای دادن نمونه خون جهت آزمایش سرولوژیک ابتلا به عفونت کووید ۱۹ (کرونا) به پایگاه سلامت معرفی شده مراجعه خواهد کرد. از افراد رضایت نامه آگاهانه

کتبی کسب می شود و در آن قید شده است که در هر زمان که می خواهند می توانند از انجام طرح انصراف دهند. فرد فقط یکبار برای دادن نمونه خون به پایگاه سلامت منتخب مراجعه می کند و نیاز به مراجعات پیگیری وجود ندارد.

۵. منافع احتمالی شرکت اینجانب در این مطالعه به این شرح است:

من از طریق نتیجه آزمایش انجام شده از مبتلا شدنم به بیماری کووید ۱۹ (کرونا) مطلع می شوم.

۶. آسیب ها و عوارض احتمالی شرکت در این مطالعه به این شرح است:

تنها از من ۱۰ میلی لیتر خون نمونه گیری می شود. مسائل بهداشتی به طور کامل هنگام نمونه گیری رعایت می گردد. ماسک و دستکش در اختیار من قرار داده می شود و محلول ضد عفونی دست در پایگاه سلامت موجود است. نمونه گیری خون هیچگونه مداخله ای در درمان ها و مراقبت هایی که من در حال استفاده از آنها می باشم ندارد. این طرح هیچگونه عارضه و ضرری برای من ندارد.

۷. در صورت عدم تمایل به شرکت در مطالعه روش معمول درمانی برای من ارائه خواهد شد که منافع و عوارض آن به این شرح است:

در این طرح هیچ گونه مداخله درمانی، دارویی یا غیره برای من انجام نمی شود.

۸. من می دانم که دست اندر کاران این طرح، کلیه اطلاعات مربوط به من را نزد خود به صورت محرمانه نگه داشته و فقط اجازه دارند نتایج کلی و گروهی این پژوهش را بدون ذکر نام و مشخصات اینجانب منتشر کنند.

۹. من می دانم که کمیته اخلاق در پژوهش با هدف نظارت بر رعایت حقوق اینجانب می تواند به اطلاعات من دسترسی داشته باشد.

۱۰. من می دانم که هیچ یک از هزینه های انجام مداخلات طرح به شرح ذیل بر عهده من نخواهد بود:

- هزینه انجام آزمایش سرولوژی کووید ۱۹ (کرونا)

۱۱. آقا/خانم دکتر (معاون بهداشتی شبکه بهداشت) جهت پاسخگویی به اینجانب معرفی شد و به من گفته شد

تا هر وقت مشکلی یا سوالی در رابطه با شرکت در طرح مذکور پیش آمد با ایشان در میان بگذارم و راهنمایی بخواهم.

آدرس و شماره تلفن ثابت ایشان به شرح زیر به من ارائه شد:

• آدرس: معاونت بهداشتی شبکه بهداشت و درمان شهرستان:

• تلفن ثابت:

۱۲. من می‌دانم که اگر در حین و بعد از انجام طرح هر مشکلی اعم از جسمی و روحی به علت شرکت در این

طرح برای من پیش آمد درمان عوارض، و هزینه‌های آن و غرامت مربوطه بر عهده مجری طرح خواهد بود.

۱۳. من می‌دانم اگر اشکال یا اعتراضی نسبت به دست اندرکاران یا روند پژوهش دارم می‌توانم با کمیته اخلاق در

پژوهش موسسه ملی تحقیقات سلامت دانشگاه علوم پزشکی تهران به آدرس: تهران، بلوار کشاورز، خیابان

وصال شیرازی، خیابان بزرگمهر شرقی، پلاک ۷۰ و تلفن ۰۲۱۶۲۹۲۱۰۰۰ تماس گرفته و مشکل خود

را به صورت شفاهی یا کتبی مطرح نمایم.

۱۴. این فرم اطلاعات و رضایت آگاهانه در دو نسخه تنظیم شده و پس از امضا یک نسخه در اختیار من و نسخه

دیگر در اختیار مجری قرار خواهد گرفت.

اینجانب موارد فوق‌الذکر را خواندم و فهمیدم و بر اساس آن رضایت آگاهانه خود را برای شرکت در این طرح اعلام می‌کنم.

امضا و اثر انگشت شرکت کننده

اینجانب **دکتر افشین استوار** خود را ملزم به اجرای تعهدات مربوط به مجری در مفاد فوق دانسته و متعهد می‌گردم در تأمین حقوق و ایمنی شرکت کننده در این پژوهش تلاش نمایم.

مهر و امضای مجری طرح

رضایت نامه شرکت در طرح نظام مراقبت سرولوژیک کووید ۱۹ در ایران

(رضایت نامه ولی یا قیم قانونی افراد زیر ۱۸ سال)

آقای/ خانم محترم

بدین وسیله از "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" شما جهت شرکت در طرح فوق‌الذکر دعوت به عمل می‌آید. اطلاعات مربوط به این طرح در این برگه خدمتتان ارائه شده است و شما برای شرکت یا عدم شرکت "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی تان" در آن آزاد هستید.

شما مجبور به تصمیم‌گیری فوری نیستید و برای تصمیم‌گیری در این باره می‌توانید سوالات خود را از کارکنان پایگاه سلامت بپرسید و با هر فردی که مایل باشید مشورت نمایید. قبل از امضای این رضایت نامه مطمئن شوید که متوجه تمامی اطلاعات این فرم شده‌اید و به تمام سوالات شما پاسخ داده شده است.

۱. من به عنوان ولی یا قیم قانونی شرکت کننده در طرح می‌دانم که هدف این طرح عبارت است از:

تعیین فراوانی ابتلا به بیماری کووید ۱۹ (بیماری کرونا) در ایران و بررسی روند تغییرات آن در طول زمان

جهت ارزیابی نتیجه مداخلات انجام شده و گرفتن بهترین تصمیم‌ها برای کنترل همه‌گیری آن.

۲. من می‌دانم که شرکت "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" من در این طرح کاملاً داوطلبانه است و مجبور به

شرکت در این طرح نیست.

به من اطمینان داده شد که اگر حاضر به شرکت "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام در این طرح نباشم، ایشان از مراقبت‌های معمول تشخیصی و درمانی محروم نخواهد شد و رابطه درمانی او با مراکز بهداشتی درمانی و پزشکان معالجش دچار اشکال نمی‌شود.

۳. من می‌دانم که حتی پس از موافقت با شرکت "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام در طرح می‌توانم هر وقت که بخواهم، پس از اطلاع به دعوت کنندگان، وی را از طرح خارج کنم و خروج وی از طرح باعث محرومیت از دریافت خدمات بهداشتی درمانی معمول برای ایشان نخواهد شد.

۴. نحوه‌ی همکاری "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام در این طرح به این صورت است:
در صورتی که علاقمند به شرکت "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام در طرح باشم او را برای دادن نمونه خون جهت آزمایش سرولوژیک ابتلا به عفونت کووید ۱۹ (کرونا) به پایگاه سلامت معرفی شده خواهم آورد. از ما رضایت نامه آگاهانه کتبی کسب می‌شود و در آن قید شده است که در هر زمان که می‌خواهیم می‌توانیم از انجام طرح انصراف دهیم. "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام فقط یکبار برای دادن نمونه خون به پایگاه سلامت منتخب مراجعه می‌کند و نیاز به مراجعات پیگیری وجود ندارد.

۵. منافع احتمالی شرکت "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام در این مطالعه به این شرح است:
من از طریق نتیجه آزمایش انجام شده از مبتلا شدن ایشان به بیماری کووید ۱۹ (کرونا) مطلع می‌شوم.
۶. آسیب‌ها و عوارض احتمالی شرکت در این مطالعه به این شرح است:

تنها از "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام ۱۰ میلی لیتر خون نمونه گیری می‌شود. مسائل بهداشتی به طور کامل هنگام نمونه گیری رعایت می‌گردد. ماسک و دستکش در اختیار او قرار داده می‌شود و محلول ضد عفونی دست در پایگاه سلامت موجود است. نمونه گیری خون هیچگونه مداخله‌ای در درمان‌ها و مراقبت‌هایی که او در حال استفاده از آنها می‌باشد ندارد. این طرح هیچگونه عارضه و ضرری برای او ندارد.

۷. در صورت عدم تمایل به شرکت در مطالعه روش معمول درمانی برای "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام
ارائه خواهد شد که منافع و عوارض آن به این شرح است:

در این طرح هیچ گونه مداخله درمانی، دارویی یا غیره برای "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام انجام
نمی شود.

۸. من می دانم که دست اندر کاران این طرح، کلیه اطلاعات مربوط به "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام را
نزد خود به صورت محرمانه نگه داشته و فقط اجازه دارند نتایج کلی و گروهی این پژوهش را بدون ذکر نام و
مشخصات ایشان منتشر کنند.

۹. من می دانم که کمیته اخلاق در پژوهش با هدف نظارت بر رعایت حقوق "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی"
ام می تواند به اطلاعات ایشان دسترسی داشته باشد.

۱۰. من می دانم که هیچ یک از هزینه های انجام مداخلات طرح به شرح ذیل بر عهده "کودک" یا "فرد تحت
سرپرستی" ام نخواهد بود:

۱۵. هزینه انجام آزمایش سرولوژی کووید ۱۹ (کرونا)

۱۱. آقا/خانم دکتر (معاون بهداشتی شبکه بهداشت) جهت پاسخگویی به اینجانب معرفی شد و به من گفته شد
تا هر وقت مشکلی یا سوالی در رابطه با شرکت "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام در طرح مذکور پیش
آمد با ایشان در میان بگذارم و راهنمایی بخواهم.

آدرس و شماره تلفن ثابت ایشان به این شرح به من ارائه شد:

- آدرس: معاونت بهداشتی شبکه بهداشت و درمان شهرستان
- تلفن ثابت:

۱۲. من می‌دانم که اگر در حین و بعد از انجام طرح هر مشکلی اعم از جسمی و روحی به علت شرکت در این طرح برای "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام پیش آمد درمان عوارض، و هزینه‌های آن و غرامت مربوطه بر عهده مجری طرح خواهد بود.

۱۳. من می‌دانم اگر اشکال یا اعتراضی نسبت به دست اندرکاران یا روند پژوهش دارم می‌توانم با کمیته اخلاق در پژوهش موسسه ملی تحقیقات سلامت دانشگاه علوم پزشکی تهران به آدرس: تهران، بلوار کشاورز، خیابان وصال شیرازی، خیابان بزرگمهر شرقی، پلاک ۷۰ و تلفن ۰۲۱۶۲۹۲۱۰۰۰ تماس گرفته و مشکل خود را به صورت شفاهی یا کتبی مطرح نمایم.

۱۴. این فرم اطلاعات و رضایت آگاهانه در دو نسخه تنظیم شده و پس از امضا یک نسخه در اختیار من و نسخه دیگر در اختیار مجری قرار خواهد گرفت.

اینجانب ولی یا قیم قانونی موارد فوق‌الذکر را خواندم و فهمیدم و بر اساس آن رضایت آگاهانه خود را برای شرکت "کودک" یا "فرد تحت سرپرستی" ام در این طرح اعلام می‌کنم.

امضا و اثر انگشت ولی یا قیم قانونی

اینجانب **دکتر افشین استوار** خود را ملزم به اجرای تعهدات مربوط به مجری در مفاد فوق دانسته و متعهد می‌گردم در تأمین حقوق و ایمنی شرکت کننده در این پژوهش تلاش نمایم.

مهر و امضای مجری طرح

پیوست ۸ فرم نمونه گیری و انتقال نمونه ها

فرم ارسال نمونه های بالینی نظام مراقبت سرولوژیک کووید-۱۹						
این فرم پس از تکمیل بوسیله مسئول واحد نمونه برداری به همراه نمونه های بالینی به آزمایشگاه مسئول انجام آزمایش سرولوژی کووید-۱۹ ارسال میشود. ستون مربوط به وضعیت نمونه توسط آزمایشگاه مذکور تکمیل میشود.						
ردیف	نام و نام خانوادگی داوطلب	کد ملی	تاریخ نمونه گیری	تاریخ ارسال	وضعیت نمونه	
					قابل قبول	غیر قابل قبول
۱						
۲						
۳						
۴						
۵						
۶						
۷						
۸						
۹						
۱۰						
۱۱						
۱۲						
۱۳						
۱۴						
۱۵						

پیوست ۹ راهنمای بهورز/مراقب سلامت (سامانه سیب)

این راهنما در قالب فایلی جداگانه ای با عنوان "راهنمای سرواپیدمیولوژیک کووید ۱۹-غیرپزشک" ارائه شده است.

پیوست ۱۰ راهنمای نمونه گیر خون (سامانه سیب)

این راهنما در قالب فایلی جداگانه ای با عنوان "راهنمای سرواپیدمیولوژیک کووید ۱۹- نمونه گیر" ارائه شده است.

پیوست ۱۱ راهنمای کاردان/کارشناس آزمایشگاه (سامانه سیب)

این راهنما در قالب فایلی جداگانه ای با عنوان "راهنمای سرواپیدمیولوژیک کووید ۱۹- کاردان یا کارشناس آزمایشگاه" ارائه شده است.

پیوست ۱۲ چک لیست نظارت

چک لیست ارزیابی آزمایشگاهی نظام مراقبت سرولوژیک کووید ۱۹ در ایران و نظارت بر آن				
از این چک لیست به عنوان ابزار در انتخاب واحد نمونه برداری و آزمایشگاه یا آزمایشگاههای مسئول انجام آزمایشهای سرولوژی کووید-۱۹ استفاده میشود. مسئولیت این اقدامات بر عهده مدیر امور آزمایشگاههای بهداشت می باشد.				
ردیف	سنجه	منطبق	نامنطبق	توضیحات
۱	آزمایشگاه دارای مسئول فنی و کارکنان دارای صلاحیت، آموزش دیده و با تجربه برای انجام آزمایشهای سرولوژی می باشد.			
۲	واحد نمونه برداری دارای فضای کاری مناسب و تجهیزات و ملزومات مورد نیاز برای نمونه گیری، نگهداری و انتقال امن و ایمن نمونه (مطابق دستورالعمل اجرایی و پیوستهای مربوطه) بوده، آنها را در شرایط مناسب نگهداری میکند.			
۳	نگهداری و انبارش نمونه های بالینی و همچنین انتقال امن و ایمن آنها مطابق استانداردها و دستورالعملهای اجرایی انجام میشود (رعایت بسته بندی سه لایه و زنجیره سرد و سایر موارد).			
۴	کارکنان واحد نمونه برداری از ریسکهای موجود و اصول ایمنی فرایندهای مربوط به خود مطلع بوده و مطابق با آنها به وظایف خود عمل میکنند.			
۵	کارکنان نمونه برداری به وسایل حفاظت فردی و مواد ضدعفونی کننده مناسب و کافی دسترسی داشته و از نحوه استفاده از آنها و همچنین از روش ثبت و گزارش رخدادهایی مثل ریختن و پاشیدن مواد آلوده، فرورفتن اجسام تیز و برنده به بدن و سایر حوادث شغلی آگاه بوده و در انجام اقدامات اصلاحی مربوط به هر کدام دارای دانش و مهارت کافی هستند.			
۶	واحد نمونه برداری برای ورود داده ها و اطلاعات داوطلبین به سامانه یکپارچه بهداشت دسترسی دارد.			
۷	واحد نمونه برداری برای شناسایی نمونه داوطلبین از روش برچسب گذاری مطابق با دستورالعمل اجرایی تابعیت میکند.			

چک لیست ارزیابی آزمایشگاهی نظام مراقبت سرولوژیک کووید ۱۹ در ایران و نظارت بر آن

از این چک لیست به عنوان ابزار در انتخاب واحد نمونه برداری و آزمایشگاه یا آزمایشگاههای مسئول انجام آزمایشهای سرولوژی کووید-۱۹ استفاده میشود. مسئولیت این اقدامات بر عهده مدیر امور آزمایشگاههای بهداشت می باشد.

ردیف	سنجه	منطبق	نامنطبق	توضیحات
۸	واحد نمونه برداری برای نگهداری نمونه های بالینی، قبل از ارسال به آزمایشگاه محل انجام آزمایش و یا قبل از انجام آزمایش، دارای یخچال و فریزر مناسب می باشد.			
۹	واحد نمونه برداری برای پردازش و ارسال امن و ایمن نمونه های بالینی از دستورالعمل اجرایی مربوطه تابعیت میکند.			
۱۰	واحد نمونه برداری برای دفع و امحاء پسماند مرحله نمونه برداری به تجهیزات لازم دسترسی داشته و دستورالعملهای مربوطه را رعایت میکند.			
۱۱	آزمایشگاه در پذیرش نمونه های بالینی برای انجام آزمایش، از معیارها و موارد عمومی "رد نمونه" استفاده میکند.			
۱۲	آزمایشگاه در صورت مشاهده موارد عدم رعایت دستورالعملهای اجرایی نمونه برداری و ارسال امن این نمونه و همچنین "رد نمونه" آنها را ثبت و ریشه یابی میکند و به نحو مقتضی، ضمن اتخاذ تمهیدات پیشگیرانه و اصلاحی، از وقوع مجدد آنها پیشگیری میکند.			
۱۳	آزمایشگاه برای دسترسی به داده ها و اطلاعات پذیرش داوطلبین و همچنین بارگذاری نتایج آزمایشگاهی به سامانه پکیارچه بهداشت دسترسی دارد.			
۱۴	کارکنان آزمایشگاه از ریسکها و اصول ایمنی فرایندهای مربوط به خود مطلع بوده و مطابق با آنها به وظایف خود عمل میکنند.			
۱۵	آزمایشگاه دارای فضای کاری مناسب و تجهیزات آزمایشگاهی مورد نیاز برای انجام آزمایش سرولوژی کووید-۱۹، مطابق با دستورالعمل کیت مورد استفاده، می باشد.			
۱۶	آزمایشگاه دارای تعداد کافی کیتهای مورد نیاز برای انجام آزمایش سرولوژی بوده و آن را در شرایط مناسب، مطابق با دستورالعمل تولید کننده، نگهداری میکند.			

چک لیست ارزیابی آزمایشگاهی نظام مراقبت سرولوژیک کووید ۱۹ در ایران و نظارت بر آن

از این چک لیست به عنوان ابزار در انتخاب واحد نمونه برداری و آزمایشگاه یا آزمایشگاههای مسئول انجام آزمایشهای سرولوژی کووید-۱۹ استفاده میشود. مسئولیت این اقدامات بر عهده مدیر امور آزمایشگاههای بهداشت می باشد.

ردیف	سنجه	منطبق	نامنطبق	توضیحات
۱۷	آزمایشگاه کارکنان با تجربه ای را برای انجام آزمایش سرولوژی کووید-۱۹ تعیین نموده است که کلیه دستورالعملهای اجرایی مربوطه را مطالعه نموده و با آن تسلط دارند.			
۱۸	آزمایشگاه در انجام آزمایش از دستورالعمل تولید کننده کیت پیروی میکند.			
۱۹	آزمایشگاه در هر نوبت کاری از مواد کنترل موجود در کیت برای کسب اطمینان از اعتبار نتایج خود استفاده میکند.			
۲۰	آزمایشگاه از روش اعلام شده توسط تولید کننده کیت در انجام محاسبات مربوط به نتایج آزمایشگاهی استفاده میکند.			
۲۱	آزمایشگاه برای نگهداری نمونه های بالینی پس از اتمام مراحل آزمایش دارای تجهیزات و ملزومات لازم از جمله فریزر بوده و دستورالعمل اجرایی را برای این مرحله رعایت میکند.			
۲۲	آزمایشگاه برای دفع و امحاء پسماند مربوط به مراحل انجام آزمایش به تجهیزات لازم دسترسی داشته و دستورالعملهای مربوطه را رعایت میکند.			
۲۳	نتایج کنترل کیفی و نتایج آزمایشهای سرولوژی هر نوبت کاری ثبت و قبل از بارگذاری نتایج آزمایشگاهی در سامانه یکپارچه بهداشت، توسط کارکنان فنی و مسئول فنی آزمایشگاه بررسی و تایید میشوند.			
۲۴	در صورت مشاهده نتایج کنترل کیفی و یا نتایج آزمایشگاهی نا معتبر، ضمن ثبت رویداد، از گزارش نتایج آزمایشگاهی خودداری بعمل آمده و موضوع توسط کارکنان فنی و مسئول فنی آزمایشگاه بررسی و ریشه یابی میشود.			
۲۵	آزمایشگاه در صورت وجود برنامه ارزیابی خارجی کیفیت/ هارت آزمایشی معتبر در آن شرکت میکند.			

چک لیست ارزیابی آزمایشگاهی نظام مراقبت سرولوژیک کووید ۱۹ در ایران و نظارت بر آن

از این چک لیست به عنوان ابزار در انتخاب واحد نمونه برداری و آزمایشگاه یا آزمایشگاههای مسئول انجام آزمایشهای سرولوژی کووید-۱۹ استفاده میشود. مسئولیت این اقدامات بر عهده مدیر امور آزمایشگاههای بهداشت می باشد.

ردیف	سنجه	منطبق	نامنطبق	توضیحات
۲۶	کارکنان آزمایشگاه به وسایل حفاظت فردی و مواد ضدعفونی کننده مناسب و کافی دسترسی داشته و از نحوه استفاده از آنها و همچنین از روش ثبت و گزارش رخدادهایی مثل ریختن و پاشیدن مواد آلوده، فرورفتن اجسام تیز و برنده به بدن و سایر حوادث شغلی آگاه بوده و در انجام اقدامات اصلاحی مربوط به هر کدام دارای دانش و مهارت کافی هستند.			
۲۷	مسئول فنی آزمایشگاه از آگاهی کلیه کارکنان (اداری، فنی و خدماتی) از ریسکها و اصول ایمنی فرایندهای اجرایی توسط آنها اطمینان حاصل میکند و بر رعایت اقدامات ایمنی توسط کارکنان نظارت میکند.			
۲۸	کلیه موارد عدم انطباق مربوط به مراحل و فرایندهای مختلف آزمایش (مدیریت نمونه، انجام آزمایش سروئوزی و گزارش نتایج) در فرمهای مشخص ثبت و پس از ریشه یابی، با اتخاذ راهکارهای پیشگیرانه و انجام اقدامات اصلاحی مدیریت شده و از وقوع مجدد آنها پیشگیری میشود.			
۲۹	مسئول فنی آزمایشگاه بر رعایت اصول تضمین کیفیت در کلیه فرایندهای اجرایی فنی (قبل از انجام آزمایش، انجام آزمایش و پس از انجام آزمایش) و اداری آزمایشگاه، خصوصا رعایت دستورالعمل های اجرایی، نظارت کرده و اقدامات خود را ثبت میکند.			
	آزمایشگاه کلیه سوابق مربوط به انجام هر نوبت انجام آزمایش سرولوژی را به مدت ۶ ماه نگهداری میکند.			
۳۰	مدیر امور آزمایشگاهی معاونت بهداشت در انتخاب مراکز نمونه برداری و آزمایشگاه یا آزمایشگاههای مسئول انجام آزمایشهای سرولوژی کووید-۱۹، مشارکت داشته و ضمن ارزیابی و تأیید صلاحیت آنها بر فعالیشان نظارت نموده و نتایج اقدامات خود را ثبت و گزارش میکند.			

