

# ביורפואה חישובית

## בדיקת הבדיקות | לתלמיד

# ניהול סיכונים - מגפת הקורונה כמקרה בוחן

## ההבדלים בין בדיקות PCR לבדיקות אנטיגן וקבלת החלטות במגפת COVID19

מגפת COVID19 העולמית שפרצה בשנת 2019 כבר מאחורינו. אמנם הנגיף SARS-Cov2 איתנו לתמיד, וגורם לתחלואה מסוימת, אבל הזנים פחות אלימים מהקודמים, גלי התחלואה אינם גדולים וקשים כמקודם ויש חיסון. היחידה שלפניכם עוסקת בחישובי טעויות ודיוק של בדיקות ככלי לקבלת החלטות. במקרה זה עדיין מדובר בבדיקות לנגיף SARS-Cov2, אך בגישה שמתאימה לכל בדיקה של מחלה מדבקת, מתוך הבנה שחשוב להפיק לקחים וליצור נהלים להתמודדות טובה יותר עם המגפה הבאה.

קראו את [הכתבה](#) וענו על השאלות:

בינואר 2022 עברה מדיניות בדיקות הקורונה במדינת ישראל מבדיקות PCR לבדיקות אנטיגן לרוב האוכלוסיה. המעבר לבדיקות האנטיגן גרר ביקורת רבה.

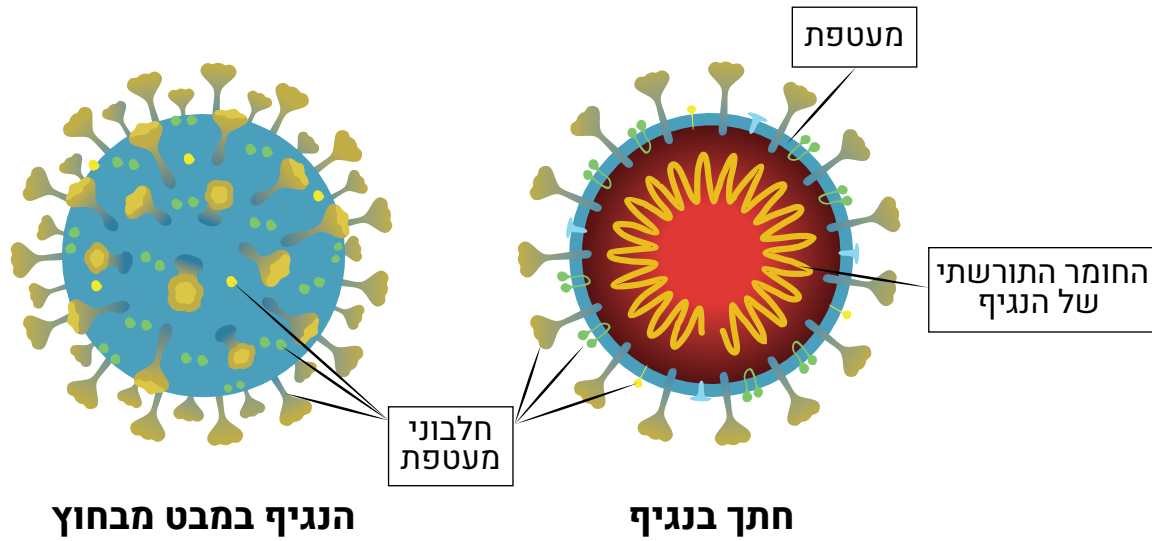
1. אילו בעיות מוזכרות בכתבה בהקשר לבדיקות האנטיגן?

2. בהמשך הכתבה חוזה פרופסור דורון גזית שבעקבות המעבר לבדיקות אנטיגן תהיה ירידה באחוז המאומתים ועליה בתחלואה הקשה. איך אפשר להסביר את התחזית הזאת?

בפעילות זאת תאספו מידע על הבדיקות השונות לקורונה שיעזור לכם למצוא הסבר לדבריו, ובסיומה תתבקשו להוציא פניה לציבור בשם משרד הבריאות המסבירה את יתרונות המעבר מבדיקות PCR לבדיקות אנטיגן בגל האומיקרון, ואת הסיכונים שנלקחו בחשבון במעבר אליהן.

# איך בודקים אם נדבקנו בנגיף הקורונה?

כל נגיף קורונה מורכב ממעטפת עשויה חלבונים העוטפת את החומר התורשתי של הנגיף.



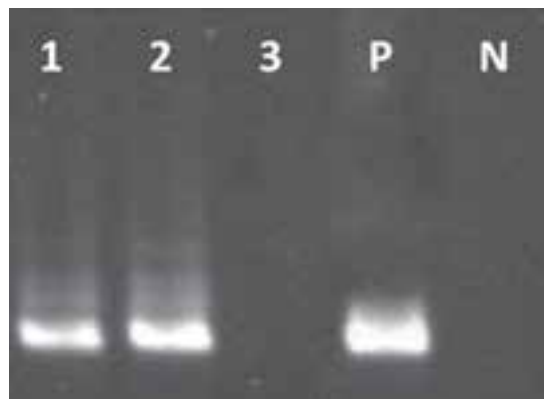
אירוע הדבקה בנגיף הקורונה מתרחש באמצעות נחיתה של רסס רוק או אדי מים מאדם מדבק על מערכת הנשימה של אדם אחר. בעקבות הדבקה אפשר לאתר נגיפים ברירית האף ובלוע של האדם שנדבק. כיצד מאתרת הבדיקה את נגיפי הקורונה ברירית האף? נבחין בין שני טיפוסים בבדיקות לאיתור נגיף קורונה: בבדיקות המאתרות את החומר התורשתי של הנגיף (בדיקות PCR) ובדיקות לאיתור חלבוני המעטפת של הנגיף (בדיקות אנטיגן).

## שיטה ראשונה: בבדיקות של נוכחות החומר התורשתי של הנגיף (בדיקות PCR)

אחת התכונות המאפיינות את החומר התורשתי היא יכולתו להשתכפל. בבדיקות שמאתרות אם בדגימה מרירית האף יש חומר תורשתי של נגיף הקורונה, מתבצע תהליך של הגברה: במבחנה מתבצע חיקוי של תהליך שכפול ה-DNA שמתרחש בתאים מתחלקים. התהליך מתרחש לפי השלבים הבאים:

1. הדגימה מרירית האף מוכנסת למבחנה שבה יש את כל ארבעת אבני הבניין של החומר התורשתי (ה-DNA; T, C, G, A), ואנזים שיכול לייצר מהם שרשרת DNA (שרשרת של החומר התורשתי).
2. אם בדגימה יש חומר תורשתי של נגיף קורונה, האנזים ישכפל אותו פעמים רבות ויתקבלו ממנו הרבה מאוד עותקים. אם בדגימה אין חומר תורשתי של נגיף קורונה לא ייווצרו עותקים של ה-DNA הנגיפי.

בדגימה שיש בה חומר תורשתי, מתקבלת כעבור כ-6 שעות כמות חומר תורשתי (DNA) גדולה, כך שאפשר באמצעים מיוחדים לראות אותה. בבדיקה היא מתקבלת בצורת פסים, כמו בתצלום:



בתצלום, דגימה P היא דגימה שמראש יודעים שיש בה נגיפי קורונה. מטרתה להראות שהכל עובד כשורה עם החומרים שבהם השתמשו לבדיקה, ואפשר לקבל הגברה של החומר התורשתי (ה-DNA) הנגיפי. דגימה N היא דגימה שבה היה חומר תורשתי (DNA) אחר, לא של הנגיף, ומטרתה להראות שהחומרים שבהם השתמשו ייחודיים לנגיף הקורונה ולא משכפלים חומר תורשתי כלשהו.

1. בדגימות 1-3 נבדקו ריריות האף של אנשים שנחשפו לחולי קורונה. האם לדעתכם הם נושאים את הנגיף? נמקו את תשובתכם בעזרת דגימות P ו-N.

נשים לב שהבדיקה אינה מבחינה בין אנשים שיש להם תסמינים אופייניים לקורונה, לבין אנשים שיש בגופם DNA נגיפי למרות שאינם חשים כל תסמין (אסימפטומטיים). לכן לאורך כל הפעילות נעסוק באנשים בריאים ובנשאים, בלי להבחין בין נשאים עם סימפטומים לבין נשאים ללא סימפטומים.

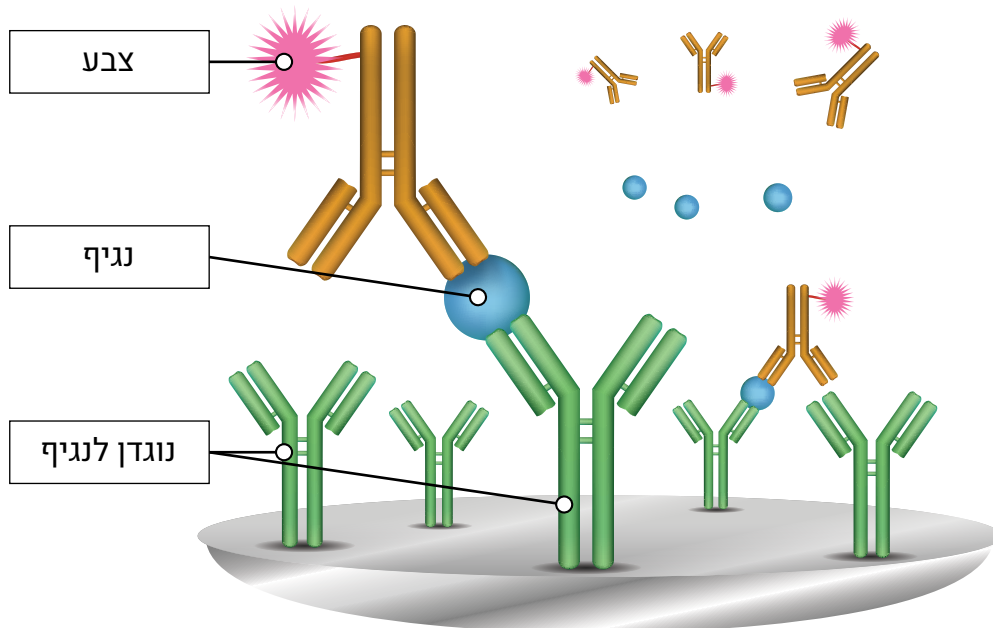
## שיטה שנייה: בדיקות של נוכחות חלבוני המעטפת של הנגיף (מבוססות נוגדנים)

גישה אחרת לבדיקה היא איתור חלבונים של מעטפת הנגיף באמצעות נוגדנים המזהים אותם. נוגדנים אלה אינם של האדם הנבדק אלא נוצרו במעבדה. התוצאה מתקבלת תוך כרבע שעה.

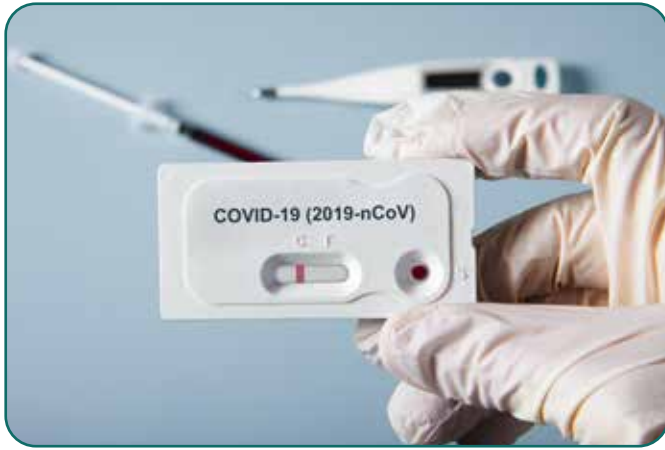
הנוגדנים לחלבוני המעטפת של הנגיף (ירוק באיור) מודבקים אל נייר סופג. לקצה הנייר הסופג מכניסים את הדגימה מרירית האף של אדם מסוים.

אם בדגימה יש נגיפים (עיגולים כחולים באיור), הם ייקשרו לנוגדנים (ירוק באיור), ויישארו קשורים גם לאחר שכל נוזל הדגימה יעבור את הנוגדנים. אפשר לראות אם יש נגיפים בדגימה באמצעות צבע (ורוד באיור), הקשור לנוגדנים אחרים (חום בהיר באיור) שמזהים רק נוגדנים קשורים לחלבוני נגיף.

אם בדגימה אין נגיפים, חומרים מרירית האף שבדגימה לא ייקשרו לנוגדנים, הם יעברו הלאה, ולא תהיה תגובת צבע.



תוצאות הבדיקה נראות כפס צבעוני על הנייר שבערכה. בצד האחד של הערכה (בתצלום - מימין) נראית גומה שלתוכה מכניסים את הדגימה מרירית האף. במרכז הערכה נראה חלון ובו פסים:



הפס המסומן באות C (בתצלום – הפס השמאלי) נועד לבדוק שכל החומרים בערכה תקינים, ומתקבל צבע כנדרש. כאשר מתקבל פס במקום המסומן באות T (בתצלום – הפס הימני), הוא מעיד על נוכחות נגיפי קורונה בדגימה. כאשר לא מתקבל פס במקום זה, לא היו נגיפי קורונה בדגימה.

2. איזה תצלום (הימני או השמאלי) מראה תוצאה חיובית, שלפיה האדם שנבדק אכן נושא את נגיף הקורונה?

תוצאות בדיקות האנטיגן מהירות, ומאפשרות תשובה תוך כרבע שעה. אם כך, מדוע עדיין משתמשים בבדיקות PCR? בטבלה הבאה רוכזו ההבדלים בין הבדיקות. כל הכתוב תקף לבדיקה שנלקחה כראוי.

בדיקות אנטיגן בדיקה לזיהוי חלבוני מעטפת של הנגיף		בדיקות PCR בדיקה לזיהוי החומר התורשתי של הנגיף	
במקרה של נבדק נשא קורונה	במקרה של נבדק בריא	במקרה של נשא קורונה	במקרה של נבדק בריא
בימים הראשונים לאחר ההדבקה כמות הנגיפים קטנה יחסית. בימים ראשונים אלה, אדם שנבדק עלול לקבל תוצאה שלילית. למרות זאת, גם בדיקות אנטיגן מזהות את הנשאים בהסתברות גבוהה מאד.	תוצאה חיובית מתקבלת רק כאשר מזהה בבדיקה חלבון מעטפת של הנגיף. לכן נדיר מאד שאדם בריא יזוהה כנשא קורונה.	מכמות זעומה של החומר בדגימה אפשר לקבל כמות חומר גדולה שניתנת לזיהוי בבדיקה. לכן כל נשא קורונה, גם אם הוא נושא מעט נגיפים יחסית, יזוהה כמעט תמיד כנשא. נדיר מאד שנשא לא יזוהה בבדיקת PCR.	תוצאה חיובית מתקבלת רק כאשר מזהה בבדיקה DNA נגיפי. לכן נדיר מאד שאדם בריא יזוהה כנשא קורונה.

מן הטבלה אפשר להבין, שיש שני מאפיינים חשובים לבדיקות:

1. **רגישות:** היכולת של בדיקה לזהות את **כל מי שהיא אמורה לזהות** (במקרה שלנו את כל נשאי הקורונה)
  2. **ספציפיות:** היכולת של בדיקה לזהות **רק את מי שהיא אמורה לזהות** (במקרה שלנו רק את נשאי הקורונה).
- ההבדל ברגישות בין בדיקות אנטיגן לבדיקות PCR נובע מכך שכל בדיקה מזהה נוכחות של הנגיף בעזרת מרכיב אחר שלו. השיטה בבדיקת PCR היא כזאת, שמאפשרת להגביר גם כמויות מזעריות של DNA נגיפי וכך לאתר אותן. לעומת זאת בבדיקת אנטיגן אין הגברה של כמות חלבוני המעטפת שבדגימה, ולכן אם יש כמות מזערית הבדיקה עלולה לא לזהות אותה. לכן, בדיקת PCR נחשבת לבדיקה עם רגישות גבוהה יותר מאשר בדיקת אנטיגן.

# נבדקתי וקיבלתי תשובה – עד כמה אפשר לסמוך עליה?

## טעויות מסוגים שונים – על מי הן יכולות להשפיע?

אנחנו מכירים שני סוגים של טעויות בתוצאת הבדיקה:  
אדם בריא מקבל תשובה חיובית (נאמר לו שהוא נשא)  
נשא מקבל תשובה שלילית (נאמר לו שהוא בריא)  
בכל אחת מהטעויות טמונות סכנות.

3. סווגו כל אחת מהסכנות שברשימה הבאה (לאחר הטבלה) לעמודה המתאימה בטבלה.  
הוסיפו סכנות נוספות שיש לדעתכם בכל אחת מהטעויות.

נשא קורונה מקבל תשובה שהוא בריא	אדם בריא מקבל תשובה לפיה הוא נשא קורונה

- האיש ייכנס לבידוד שלא לצורך ויפסיד ימי עבודה או לימודים.
- האדם יפתח חוסר אמון כלפי בדיקות ויימנע מהן בעתיד.
- נשא ימשיך להתנהל כרגיל (יפגוש אנשים אחרים) וימשיך את שרשרת ההדבקה.
- כיתות ייכנסו לבידוד בגלל זיהוי שגוי של תלמידים כנשאים.
- תלמיד נשא שלא זוהה יוצר שרשרת הדבקה של ילדים בבית ספר ושל בני משפחותיהם.
- אדם חושב שנדבק בקורונה בעבר והחלים ולכן אינו נוקט באמצעי זהירות ועלול לחלות באופן קשה בהמשך.

## מה בין מצב התחלואה לבין אחוז האנשים שמקבלים תשובה כוזבת בבדיקה?

בחלק זה של היחידה נעסוק בהבדל בין התשובות לשתי שאלות שבמבט ראשון יכולות להיראות דומות:

- א. מה הסיכוי שנבדק בריא יקבל תשובה חיובית בבדיקת קורונה?
  - ב. מה הסיכוי שנבדק שמקבל תשובה חיובית לקורונה הוא בעצם בריא?
- בדומה לכך נעסוק בהבדל בין התשובות לזוג השאלות הבאות, שגם הן נראות במבט ראשון דומות:
- ג. מה הסיכוי שנבדק הנושא DNA נגיפי של קורונה יקבל תשובה שלילית בבדיקת קורונה?
  - ד. מה הסיכוי שנבדק שמקבל תשובה שלילית בבדיקת קורונה הוא בעצם נשא של המחלה?
- את המידע לגבי השאלות א ו- ג אנחנו מקבלים מהחברה המייצרת את הבדיקות:  
95% מהאנשים שיש בגופם DNA נגיפי מקבלים תשובה חיובית בבדיקת PCR. השאר (5% מהנשאים) מקבלים בטעות תשובה שלילית.  
כמו כן 99% מהאנשים הבריאים, שאין בגופם DNA נגיפי, מקבלים תשובה שלילית והשאר (1% מהבריאים) מקבלים בטעות תשובה חיובית. (הנתונים משתנים מעט בפרסומים השונים).

נתבונן בשתי דוגמאות. **בשתייהן מדובר באותה בדיקת PCR**, ולכן הנתונים הרשומים למעלה נכונים לשתי הדוגמאות. **ההבדל ביניהן הוא רמת התחלואה באוכלוסייה הנבדקת.**

בשתי הדוגמאות נחשב תחילה את מספרי הנבדקים שקיבלו תוצאות נכונות ואת מספרם של מקבלי תשובה שגויה. על בסיס התוצאות שנקבל נחקור מדוע החברות המייצרות את התרופות לא יכולות לפרסם נתונים שיתנו מענה לשאלות ב ו-ד.

#### דוגמה א:

נניח שרמת התחלואה באוכלוסייה היא 3%.  
ביום מסוים ערכו בדיקת סקר ל-10,000 איש בבדיקת PCR.

4. א. כמה מהם (בערך) בריאים?

$$\frac{10,000 \times 97}{100} = 9700$$

ב. כמה מהם (בערך) נשאים?

על פי אחוז התחלואה אוכלוסיית הסקר שלנו מורכבת מ-9700 אנשים בריאים (אינם נושאים את נגיף הקורונה), ו-300 חולים (נשאים של הנגיף).

כדי להבין לעומק את הסיכויים לטעות בתוצאות הבדיקה, נעזר בטבלה הבאה. נוסיף לטבלה בשורה התחתונה את המספר הצפוי של הבריאים, ואת המספר הצפוי של נשאי קורונה בבדיקת סקר שנעשתה ל-10,000 נבדקים.

סה"כ	נשאים	בריאים	
	נשאים שקיבלו תשובה שלילית כוזבת	בריאים שקיבלו תשובה שלילית	- הבדיקה קובעת שהנבדק בריא
	נשאים שקיבלו תשובה חיובית	בריאים שקיבלו תשובה חיובית כוזבת	+ הבדיקה קובעת שהנבדק נשא
	300	9700	סה"כ

על פי המידע מייצרני הבדיקות, בבדיקות PCR:  
99% מהבריאים מקבלים תשובה שלילית  
95% מהנשאים מקבלים תשובה חיובית

5. נתמקד תחילה ב-9700 הנבדקים שאין בגופם DNA נגיפי:

א. 99% מהם יקבלו תשובה שלילית. נחשב את מספרם:  $9700 \times \underline{\hspace{2cm}} =$

ב. 1% מהם יקבלו תשובה חיובית כוזבת (תשובה חיובית שמקורה בטעות). חשבו את מספרם.

6. מה המצב בקבוצת 300 הנבדקים הנשאים (כלומר הנבדקים שבגופם יש DNA נגיפי)?  
 א. 95% מהם יקבלו תשובה חיובית.

חשבו את מספרם: \_\_\_\_\_

ב. 5% מהם יקבלו תשובה שלילית כוזבת.

חשבו את מספרם: \_\_\_\_\_

7. א. השלימו בטבלה את חלוקת הנבדקים ל-4 הקבוצות (היעזרו בדוגמה ובחישובים שערכתם עד כה):  
 בריאים שקיבלו תשובה שלילית/ נשאים שקיבלו תשובה חיובית/ נשאים שקיבלו תשובה שלילית כוזבת/  
 בריאים שקיבלו תשובה חיובית כוזבת.

סה"כ	נשאים	בריאים	
	נשאים שקיבלו תשובה שלילית כוזבת	בריאים שקיבלו תשובה שלילית	- הבדיקה קובעת שהנבדק בריא
	נשאים שקיבלו תשובה חיובית	בריאים שקיבלו תשובה חיובית כוזבת	+ הבדיקה קובעת שהנבדק נשא
	<b>300</b>	<b>9700</b>	<b>סה"כ</b>

ב. השלימו בעמודה השמאלית את הטבלה:

כמה אנשים יקבלו תשובה חיובית?

כמה אנשים יקבלו תשובה שלילית?

8. נתמקד עכשיו במידע שהחברות המייצרות את התרופות לא יכולות לספק:

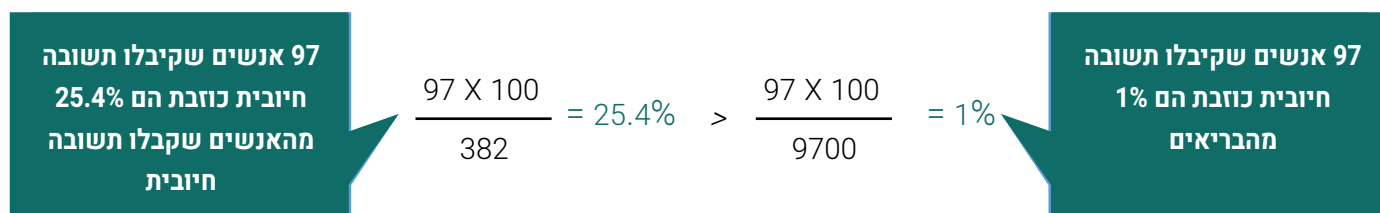
א. כמה אחוזים מבין אלה שקיבלו תשובה שלילית הם בעצם נשאים?

ב. כמה אחוזים מבין אלה שקיבלו תשובה חיובית הם בעצם בריאים?

9. איזו תופעה יותר שכיחה בדוגמה שלנו:

"אדם שמקבל תשובה שלילית הוא בעצם נשא קורונה" או "אדם שמקבל תשובה חיובית הוא בעצם בריא"?

10. בדיקת PCR נחשבת לבדיקה אמינה ביותר. איך ייתכן שבבדיקה כל כך אמינה חלק גדול ממקבלי תשובה חיובית הם בעצם בריאים? היעזרו באיור והסבירו אותו במילים שלכם.



נניח מצב קיצוני של אוכלוסייה של 10,000 נבדקים שמחצית מהם נושאים את נגיף (תסריט כזה אפשרי כאשר בודקים אנשים מתוך ישוב עם תחלואה רבה, כאשר נבדקים רק אנשים שבאו במגע עם מאומת, או כשבודקים אנשים עם תסמינים): תסריט כזה אפשרי כאשר בודקים אנשים מתוך יישוב עם תחלואה רבה, כאשר נבדקים רק אנשים שבאו במגע עם מאומת או כשבודקים אנשים עם תסמינים.

11. א. כמה אנשים (בערך) נושאים את הנגיף בקבוצה זו?  
 ב. הוסיפו לטבלה אומדן למספר הבריאים ואומדן למספר הנשאים.  
 ענו שוב על השאלות:
- ג. כמה אנשים יקבלו תשובה חיובית? כמה אנשים יקבלו תשובה שלילית? השלימו בטבלה.
- ד. כמה אחוזים מבין אלה שקיבלו תשובה חיובית הם בעצם בריאים?

סה"כ	נשאים	בריאים	
	נשאים שקיבלו תשובה שלילית כוזבת _____	בריאים שקיבלו תשובה שלילית _____	- <b>הבדיקה קובעת שהנבדק בריא</b>
	נשאים שקיבלו תשובה חיובית _____	בריאים שקיבלו תשובה חיובית כוזבת _____	+ <b>הבדיקה קובעת שהנבדק נשא</b>
	<b>5000</b>	<b>5000</b>	<b>סה"כ</b>

12. א. בדוגמה זו, מהו אחוז החולים מבין אלו שקיבלו תשובה שלילית?  
 ב. בדוגמה זו, מהו אחוז הבריאים מבין אלה שקיבלו תשובה חיובית?

13. מה ההבדל בין התוצאות שקיבלתם באוכלוסייה שבה אחוז התחלואה הוא 50% לבין אלו שקיבלתם באוכלוסייה שבה אחוז התחלואה הוא 3%?

## נקודת המבט של מקבלי ההחלטות: איך לנהל את הסיכונים?

חזרו לכתבה. איך אפשר להסביר את התחזית של פרופסור דורון גזית שבעקבות המעבר לבדיקות אנטיגן תהיה ירידה באחוז המאומתים ועליה בתחלואה הקשה? התחלואה הגבוהה בגל האומיקרון הובילה לתורים ארוכים לבדיקות ה-PCR שנמשכו שעות. כפי שקראתם בכתבה, על הממשלה הופעל לחץ לפעול בעניין, והיא החליטה על מעבר לבדיקות האנטיגן. גם על החלטה זו הוטחה ביקורת. משרד הבריאות נערך להסביר לציבור את המעבר לבדיקות אנטיגן, וכאן אתם נכנסים לתמונה. בתהליכי ניהול סיכונים מנסים לצפות מראש מהן הבעיות שקיימות בכל דרך פעולה רלבנטית לבעיה. הנחת היסוד היא שהבעיות קיימות והן תתרחשנה באופן וודאי. בשלב הבא בתהליך ניהול סיכונים מנסים לבדוק מהו הסיכון בכל פעם שבעיה מתרחשת, ואיזה סיכון אפשר "לספוג", כלומר עם איזה סיכון אפשר יהיה להתמודד.



14. ערכו השוואה בין בדיקות PCR ובין בדיקות אנטיגן במצב שבו קיימת תחלואה רבה באוכלוסייה, כמו בגל האומיקרון. היעזרו בטבלה הבאה (תוכלו להוסיף שורות נוספות):

בדיקות אנטיגן	בדיקות PCR	קריטריון להשוואה
		זמן עד לקבלת התשובה
		מקום ביצוע הבדיקה
		ספציפיות (היכולת של הבדיקה לגלות אדם בריא כבריא)
		רגישות (היכולת של הבדיקה לגלות אדם הנושא את הנגיף כנשא)

- א. מהו הסיכון (הנזק) שהחברה לוקחת במקרה שאדם בריא יאובחן כנשא?
- ב. מהו הסיכון (הנזק) שהחברה לוקחת במקרה שנשא יאובחן כבריא?
- ג. בגלי התחלואה הראשונים של מגפת COVID19 גרמו הנגיפים לתחלואה קשה מאוד אך יכולת ההדבקה הייתה נמוכה יחסית וניתנת לשליטה מסוימת. לעומתם, הנגיפים בגל האומיקרון גרמו לתחלואה פחות קשה אבל יכולת ההדבקה גבוהה מאוד. עם איזה סיכון (סעיף א או ב) אפשר להתנהל בכל גל?

15. עזרו לשר הבריאות לנסח הסבר לציבור שאותו יקרא במסיבת העיתונאים. ההסבר צריך לכלול את השיקולים שהובילו אותו למעבר לבדיקות אנטיגן בתקופת גל האומיקרון ואת הסיכונים שנלקחו בחשבון. אתם יכולים להיות יצירתיים ולהעביר את המסר בסרטון, בפוסטר במצגת או בכל דרך שבה תבחרו.