

การศึกษาประสิทธิภาพของแบบคัดกรองการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

สุณี สุวรรณพสุ พย.ด.*

นงลักษณ์ อนันตอาจ พย.ด.

จิตรรา จันชนะกิจ พย.ม.

ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์การวิจัย เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของแบบคัดกรองความเสี่ยงโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ระเบียบวิธีวิจัย คือ การศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้เสี่ยงโรค COVID-19 ที่เข้ารับการตรวจรักษาในคลินิกโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 16 มกราคม – 30 เมษายน 2563 กลุ่มตัวอย่างแบบมีระบบ จำนวน 593 ราย วิเคราะห์ข้อมูลด้วย diagnostic test โดยใช้ค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวกและผลลบ และประเมินความถูกต้องในการจำแนกของแบบคัดกรองโดยใช้กราฟอาร์ไอซี

ผลการศึกษา คือ ความซุกของผู้ป่วยโรค COVID-19 คือ ร้อยละ 25.3 มีการติดเชื้อมากที่สุดในกลุ่มอายุ 22 – 40 ปี (52%) โมเดลการคัดกรองโดยใช้ประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรค COVID-19, มีไข้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียส, ประวัติไอ และอาการไอ มีความถูกต้องในการจำแนกผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ระดับพอใช้ (AUC=0.755) โดย cut-point ที่ 4 มีประสิทธิภาพการจำแนกสูงสุด (AUC=0.681) มีค่าความไว ร้อยละ 76.7 และความจำเพาะร้อยละ 59.6 การทำนายผลบวกร้อยละ 39.1 และการทำนายผลลบร้อยละ 88.3 การคัดกรองจากอาการสงสัยโรค COVID-19 และปัจจัยเสี่ยงแต่ละตัวพบว่า มีไข้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียสมีค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวก และการทำนายผลลบ ร้อยละ 42.0, 79.0, 40.4 และ 80.1 และประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรค COVID-19 ร้อยละ 54.7, 75.8, 43.4 และ 83.2 ตามลำดับ โดยประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันถูกต้องในการจำแนกผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สูงสุด (AUC=0.653) ในขณะที่ชุดการคัดกรองมาตรฐานทำนายโอกาสที่ผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR เป็นบวกร้อยละ 24.1

สรุปผลการศึกษาการใช้ Triage SOP คัดกรองผู้เสี่ยงโรค COVID-19 ควรใช้หลายตัวแปรร่วมกันไม่ใช่อาการเดียว และช่วงการวิจัยในประเทศไทยเป็นการติดเชื้อระลอกที่ 1 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้ ไอ มีน้ำมูก

คำสำคัญ: การคัดกรอง, โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019, ประสิทธิภาพ

Efficacy of Coronavirus 2019 Screening Form

Sunee Suwanpasu Ph.D.*

Nongluk Ananta-ard Ph.D.

Chitra Chanchanakit M.N.S.

Department of Nursing, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

ABSTRACT

Objective: to assess the efficacy of using a screening form to detect SARS-CoV-2 infection **Method:** In a retrospective study of electronic medical records and databases, this study used the screening form proposed by the Ministry of Public Health. The risk for COVID-19 samples included 593 patients who received service at the EID clinic at King Chulalongkorn Memorial Hospital during 16 January – 30 April 2020. Random sampling without replacement was applied. Of the patients screened, 150 confirmed PCR tests for SARS-CoV-2 while 443 did not meet the confirmation. Data were analyzed using a descriptive statistic, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value. A receiver operating characteristic curve was also performed to determine the diagnostic accuracy of the screening form.

Results: The prevalence of SAR-CoV-2 infection was 25.30%. There were 56.7% of females and 52% of the age group 22–40 years. The diagnostic accuracy of the screening form was 75.5%. When considering the optimal cut-off point, the highest AUC was 4 (AUC=0.681) with the sensitivity and specificity of the screening form were 76.7% and 59.6%, respectively. Using a history of close contact to confirmed cases of COVID-19 within 14 days before symptoms, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 54.7%, 75.8%, 43.4%, and 83.2%, and the high temperature was 42.0%, 79.0%, 40.4%, and 80.1% respectively. In comparison, close contact showed the highest diagnostic accuracy (AUC=65.3). The screening form by itself can explain only 24.1% of the variability of results for SARS-CoV-2.

Conclusion: When Triage SOP is used for screening people at risk of COVID-19, screening should use multiple factors, not just one. The risk screening form of coronavirus disease 2019 during this study was the first wave of SARS-CoV-2 outbreak in Thailand, most of which were patients who came to the hospital with fever, cough, runny nose. However, further studies will need to be conducted if importation and local transmission of COVID-19 in the future.

Keyword: Triage, SARS-CoV-2 infection, efficacy

*corresponding: Sunee Suwanpasu

บทนำ

องค์การอนามัยโลกได้ประกาศเมื่อวันที่ 30 มกราคม 2563 ให้การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) เป็นภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุขระหว่างประเทศ (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)¹ ในประเทศไทยพบว่า ผู้ติดเชื้อ 1 ราย สามารถแพร่เชื้อโรค SAR-CoV-2 ให้คนอื่นได้เฉลี่ย 2-4 คน (Basic Reproduction Number, $R_0 = 2.2$ คน, 95% CI 1.4-3.9 คน)² ดังนั้น กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดนิยามผู้สงสัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้าเกณฑ์สอบสวนโรค (Patient Under Investigation, PUI) ตามอาการและอาการแสดงร่วมกับปัจจัยเสี่ยง และนำมาเป็นแบบการคัดกรองความเสี่ยงโรคติดเชื้อ COVID-19 ณ วันที่ 3 เมษายน 25633 ดังต่อไปนี้ อุณหภูมิร่างกายตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียสขึ้นไป หรือประวัติมีไข้ ร่วมกับอาการของระบบทางเดินหายใจอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ ไอ น้ำมูก เจ็บคอ หายใจเหนื่อย หรือหายใจลำบาก หรือผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ ร่วมกับมีประวัติในช่วง 14 วัน ก่อนวันเริ่มป่วยอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้ 1) ประวัติเดินทางหรือแวะผ่านมาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคไวรัสโคโรนา 2019 2) ประวัติเดินทางไปยังหรือมาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคไวรัสโคโรนา 2019 3) ประวัติไปสถานที่ชุมนุมหรือสถานที่ที่มีการรวมกลุ่มคน เช่น ตลาดนัด ห้างสรรพสินค้า สถานพยาบาล หรือขนส่งสาธารณะ 4) ผู้ป่วย/สมาชิกในบ้าน เป็นผู้ประกอบอาชีพที่สัมผัสใกล้ชิดกับนักท่องเที่ยว/ประชาชนที่มาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และ 5) ประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 นำมาค้นหาผู้สงสัยโรค COVID-19 และส่งตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อ SAR-CoV-2³

รายงานลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรค COVID-19 จากสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย พบว่า ผู้ป่วยมีอาการไอ (83%-100%) ไอ (58%-82%) อ่อนเพลียหรือปวดเมื่อยตัว (11%-80%) หอบเหนื่อย (20%-60%) อาการอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ ปวดศีรษะ เจ็บคอ

คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 มีหลายอาการร่วมกัน ในขณะที่อาการทางเดินหายใจส่วนบน เช่น น้ำมูกหรือคัดจมูกพบน้อยมาก⁴ รายงานการศึกษาของ Larsen และคณะ (2020) พบว่า อาการจะเริ่มต้นด้วยอาการไอ และต่อมาจะมีอาการไอ (อาการทางระบบทางเดินหายใจ) หลังจากนั้นจึงจะมีอาการของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการคลื่นไส้/อาเจียน, ท้องเสีย⁵ ในทางตรงกันข้ามรายงานข้อมูลอาการการติดเชื้อของยุโรป พบอาการใช้น้อยที่สุด (45.4%) ส่วนใหญ่จะพบปวดศีรษะร้อยละ 70.3 รบกวนการนอนร้อยละ 70.2 คัดจมูกร้อยละ 67.8 อาการไอร้อยละ 63.2 อาการอ่อนเพลียร้อยละ 63.3 ปวดกล้ามเนื้อร้อยละ 62.5 น้ำมูกร้อยละ 60.1 การรับรสลดลงร้อยละ 54.2 และเจ็บคอร้อยละ 52.96 ในขณะที่การวิเคราะห์ห่อภิมาณข้อคำถามสากลที่ใช้ในการคัดกรองผู้สงสัยโรค COVID-19 (universal screening) ของ Viswanathan และคณะ พบว่า อาการไอ มีประวัติการเดินทางต่างประเทศ หรือ มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรค COVID-19 มีความไว (sensitivity) อยู่ในช่วง 0.00-0.23 และความจำเพาะ (specificity) อยู่ในช่วง 0.90-1.00 ในขณะที่อาการและอาการแสดงอื่นๆ ร่วมกับการวัดอุณหภูมิร่างกายโดยตรงมีความไว (sensitivity) อยู่ในช่วง 0.12-0.69 และความจำเพาะ (specificity) อยู่ในช่วง 0.90-1.007 อีกทั้งการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Buitrago-Gacia และคณะ และ Byambasuren, Bell และ McLaws พบว่า ผู้ติดเชื้อ SAR-CoV-2 ไม่แสดงอาการ (asymptomatic cases) ร้อยละ 14-17 8-9 ดังนั้น การซักถามอาการสงสัยโรค COVID-19 ร่วมกับประวัติเสี่ยงจะช่วยชะลอการแพร่กระจายเชื้อ SARS-CoV-2 แต่ไม่สามารถหยุดการแพร่กระจายเชื้อนี้ได้ อย่างไรก็ตามการทบทวนวรรณกรรมนี้พบความลำเอียงของข้อมูลที่น่ามาทบทวนและการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการคัดแยกอาการยังไม่เพียงพอที่จะสรุปประสิทธิภาพของข้อคำถามสากลที่ใช้ในคัดกรองผู้สงสัยโรค COVID-19⁷

จากความสำคัญและปัญหาดังกล่าว ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะทำการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของแบบการคัดกรองโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ตามอาการ

และอาการแสดงร่วมกับปัจจัยเสี่ยง ที่เข้าได้กับนิยามผู้ป่วยเข้าเกณฑ์สอบสวนโรคของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข เพื่อนำข้อมูลมาปรับปรุงแบบคัดกรองนี้ให้แม่นยำและน่าเชื่อถือยิ่งขึ้นและเหมาะสมกับบริบทประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของแบบคัดกรองความเสี่ยงโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยเปรียบเทียบกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันเชื้อ SARS-CoV-2

กรอบแนวคิด

การคัดกรองผู้สงสัยโรค COVID-19 เป็นกลยุทธ์สำคัญในการตรวจหาผู้ป่วยให้ได้โดยเร็ว (early recognition) และควบคุมแหล่งแพร่เชื้อ (source control) การแยกผู้ป่วยที่สงสัยโรคติดเชื้อจำเป็นต้องมีแบบคัดกรองที่มีประสิทธิภาพจากการเปรียบเทียบกับ การทดสอบมาตรฐานหรืออ้างอิงได้ (gold standard หรือ reference test) การทดสอบมาตรฐานมักเป็นการทดสอบที่มีผลการทดสอบที่มีความน่าเชื่อถือมาก ได้แก่ การเพาะเชื้อ แต่มีราคาแพงมากหรือมีความยุ่งยากในการทำ จึงไม่สามารถใช้ได้ทั่วไปในการวินิจฉัยผู้ป่วย จึงต้องอาศัยซึ่งการตรวจคัดกรองโรคที่ราคาถูกลงกว่าทำได้ง่ายและรวดเร็วกว่า แต่ต้องเปรียบเทียบกับ การทดสอบมาตรฐานนั้น ๆ ว่ามีความน่าเชื่อถือเพียงใดซึ่งประเมินได้จากค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวกและทำนายผลลบ

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ผู้สงสัยโรค COVID-19 ที่ได้รับการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR เพื่อทำการศึกษาประสิทธิภาพของแบบคัดกรองความเสี่ยงโรค COVID-19 ณ คลินิกโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 16 มกราคม ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2563 โดยมีเกณฑ์คัดเข้า ดังนี้ 1) ผู้เข้าเกณฑ์สอบสวนโรค

(Patient Under Investigation, PUI) 2) ได้รับการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 และเกณฑ์คัดออกดังนี้ 1) เวชระเบียนของผู้เข้าเกณฑ์สอบสวนโรคไม่มีข้อมูลการวัดอุณหภูมิร่างกาย 2) ในกรณีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรค COVID-19 ไม่พบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันเชื้อ SARS-CoV-2 ครั้งที่ 2 การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบไม่มีการแทนที่/ใส่คืน (sampling without replacement) กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่าง ตามวิธีการจาก 90% of confidence, Margin of Error 2%, prevalence of 9%¹⁰ (ได้ sample size = $[1.6452 \times 0.09 / (1 - 0.09)] / 0.022$) ได้กลุ่มตัวอย่าง 554 ราย และประมาณการสูญหายของกลุ่มตัวอย่าง (Attrition Rate) ร้อยละ 7 ดังนั้น กลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยเท่ากับ 593 ราย

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง ผู้วิจัยขอรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รหัสโครงการเลขที่ 372/2563 และขออนุมัติให้เก็บข้อมูลจากงานสนับสนุนศูนย์ความเป็นเลิศและงานวิจัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รหัสโครงการเลขที่ 110/2563

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและเก็บข้อมูล ได้แก่ แบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้สงสัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้าเกณฑ์สอบสวนโรค (Patient Under Investigation, PUI) แบ่งข้อมูลออกเป็น 2 ส่วน ประกอบด้วยส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติเสี่ยง และอาการและอาการแสดง ส่วนที่ 2 ผลตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปทางสถิติ (The Statistical Package for Social Science (SPSS version 21.0) ข้อมูลทั่วไปนำเสนอในรูปแบบของค่าเฉลี่ย ร้อยละ สำหรับข้อมูลจากแบบคัดกรองผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 นำมาวิเคราะห์ด้วยแบบโลจิสติกแบบไบนารี (Binary Logistic regression) หาค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value; PPV) ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value; NPV) และวิเคราะห์ Receiver-Operating Characteristic (ROC) พิจารณาร่วมกับพื้นที่ใต้กราฟ (area under curve: AUC)

ผลการศึกษา

1. ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้สงสัยโรค COVID-19 ตามนิยามผู้สงสัยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้าเกณฑ์สอบสวนโรค จำนวน 593 คน เป็นเพศหญิงร้อยละ 58.5 อายุเฉลี่ย 36.65 ปี (3-76 ปี) พบความชุกของโรค COVID-19 ในช่วง 16 มกราคม - 30 เมษายน 2563 ร้อยละ 25.3 โดยมีลักษณะทั่วไปปัจจัยเสี่ยงตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 593)

ต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการ และอาการและอาการแสดงของผู้สงสัยโรค COVID-19 แสดงในตารางที่ 1

2. ผลการคัดกรองโรค COVID-19 พบว่า กลุ่มมีประวัติเสี่ยงร่วมกับอาการและอาการแสดงโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันมีผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR เป็นบวก

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มติดเชื้อ COVID-19 (n = 150)		กลุ่มไม่ติดเชื้อ COVID-19 (n = 443)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ				
ชาย	54	36.0	192	43.3
หญิง	96	64.0	251	56.7
อายุ (ปี) (เฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	36.68 ± 16.01		36.64 ± 13.0	
p=0.360 ^a				
ประวัติเสี่ยงภายใน 14 วันก่อนมีอาการ				
- มีประวัติเดินทางไปยังหรือมาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	26	17.3	62	14.0
- มีประวัติเดินทางหรือแวะผ่านมาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	6	4.0	54	12.2
- มีประวัติไปสถานที่ชุมนุมหรือสถานที่ที่มีการรวมกลุ่มคน เช่น ตลาดนัด ห้างสรรพสินค้า สถานพยาบาล หรือขนส่งสาธารณะ	20	13.3	121	27.3
- ผู้ป่วย/สมาชิกในบ้าน เป็นผู้ประกอบอาชีพที่สัมผัสใกล้ชิดกับนักท่องเที่ยว/ประชาชนที่มาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	37	24.7	139	31.4
- มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	82	54.7	107	24.2
อาการสงสัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019/โรคติดเชื้อทางเดินระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน ภายใน 5 วัน				
- มีไข้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียส	63	42.0	93	21.0
- ประวัติใช้ร่วมกับอาการไอ น้ำมูก เจ็บคอ หายใจเหนื่อย หรือหายใจลำบาก	109	72.7	237	53.5
- ไอ	96	64.0	247	55.8
- น้ำมูก	55	36.7	132	29.6
- เจ็บคอ	66	45.3	251	56.7
- หายใจเร็ว/หอบเหนื่อย/ลำบาก	40	26.7	113	25.5

^a Independent sample t-test

ร้อยละ 76.7 กลุ่มไม่มีประวัติเสี่ยงแต่มีอาการและอาการแสดงมีผลการตรวจเป็นบวก ร้อยละ 5.3 และกลุ่มมีประวัติเสี่ยงสูงแต่ไม่มีอาการมีผลการตรวจเป็นบวก ร้อยละ 18 แสดงในตารางที่ 2

3. การประเมินประสิทธิภาพเพื่อทำนายโอกาสที่จะเกิดโรค COVID-19 จากแบบคัดกรองมาตรฐาน ประกอบด้วย ปัจจัยความเสี่ยงและอาการสงสัยโรค COVID-19 พบว่าสามารถทำนายโอกาสที่ผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR เป็นบวกได้ ร้อยละ 24.1 ($R^2=0.241$) โดยปัจจัยเสี่ยงและอาการที่สามารถทำนายโอกาสที่จะเกิดโรค COVID-19 อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับ 0.05 ได้แก่ มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ภายใน 14 วัน ตารางที่ 2 ผู้สงสัยโรค COVID-19 และผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ($n = 593$)

ก่อนมีอาการ ($OR=4.404$, $P<0.001$), ใช้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียส ($OR=2.914$, $P<0.001$), มีประวัติไข้ ($OR=1.954$, $P=0.006$) และอาการไอ ($OR=1.652$, $P=0.026$) โดยมีโมเดลพยากรณ์โอกาสติดเชื้อไวรัสโคโรนา = $0.951+4.404$ (ประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019) + 2.914 (มีไข้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียส) + 1.954 (ประวัติไข้) + 1.652 (อาการไอ) ดังแสดงในตารางที่ 3

4. การวิเคราะห์อาการสงสัยโรค COVID-19 พบว่าใช้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียสมีค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวก และการทำนายผลลบ ร้อยละ 42.0, 79.0, 40.4 และ 80.1 ตามลำดับ และสามารถคัดกรองผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้ถูกต้องร้อยละ 60.5

ผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR	ผลการคัดกรอง		
	ประวัติเสี่ยงร่วมกับมี อาการและอาการแสดง	ไม่มีประวัติเสี่ยง แต่มีอาการและอาการแสดง	มีประวัติเสี่ยงสูง แต่ไม่มีอาการ
ผลบวก ($n = 150$) (%)	76.7	5.3	18.0
ผลลบ ($n = 443$) (%)	51.2	9.9	38.8

ตารางที่ 3 อาการและปัจจัยเสี่ยงของแบบคัดกรองโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในการทำนายผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2

	B	OR	95% CI (OR)	Wald	df	Sig
ประวัติเสี่ยงภายใน 14 วันก่อนมีอาการ						
- มีประวัติเดินทางไปยังหรือมาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	0.350	1.419	0.770-2.613	1.258	1	0.262
- มีประวัติเดินทางหรือแวะผ่านมาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	-0.702	0.496	0.187-1.313	1.995	1	0.158
- มีประวัติไปสถานที่ชุมนุมหรือสถานที่ที่มีการรวมกลุ่มคน เช่น ตลาดนัด ห้างสรรพสินค้า สถานพยาบาล หรือขนส่งสาธารณะ	-0.584	0.557	0.311-1.000	3.836	1	0.050
- ผู้ป่วย/สมาชิกในบ้าน เป็นผู้ประกอบอาชีพที่สัมผัสใกล้ชิดกับนักท่องเที่ยว/ประชาชนที่มาจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	-0.027	0.974	0.571-1.660	0.001	1	0.922
- มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	1.483	4.404	2.641-7.345	32.282	1	<0.001*

*110-value < 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติระดับ 0.05

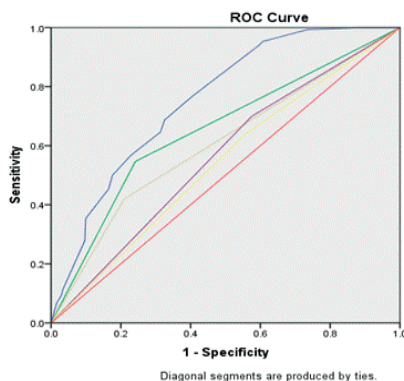
ตารางที่ 3 อาการและปัจจัยเสี่ยงของแบบคัดกรองโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในการทำนายผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 (ต่อ)

	B	OR	95% CI (OR)	Wald	df	Sig
อาการสงสัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019/โรคติดเชื้อทางเดินระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน ภายใน 5 วัน						
- มีไข้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียส	1.070	2.914	1.849–4.595	21.207	1	<0.001*
- มีประวัติไข้	0.670	1.954	1.211–3.154	7.536	1	0.006*
- ไอ	0.502	1.652	1.061–2.573	4.942	1	0.026*
- น้ำมูก	0.233	1.262	0.813–1.959	1.076	1	0.300
- เจ็บคอ	-0.498	0.608	0.397–0.931	5.239	1	0.022*
- หายใจเร็ว/หอบเหนื่อย/ลำบาก	0.051	0.950	0.585–1.545	0.042	1	0.837

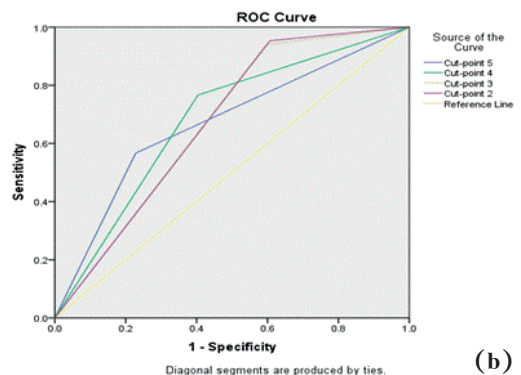
* p-value < 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติระดับ 0.05

(AUC=0.605), ประวัติไข้มีค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวก และการทำนายผลลบ ร้อยละ 72.7, 46.5, 31.50 และ 83.4 ตามลำดับ และสามารถคัดกรองผู้ติดเชื้อ SAR-CoV-2 ได้ถูกต้องร้อยละ 56.2 (AUC=0.562), และอาการไอ มีค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวก และการทำนายผลลบ ร้อยละ 64.0, 44.2, 28 และ 78.4 ตามลำดับ และสามารถคัดกรองผู้ติดเชื้อ SAR-CoV-2 ได้ถูกต้องร้อยละ 54.1 (AUC=0.541) เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงโรค COVID-19 พบว่าประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรค COVID-19 มีค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวก และการทำนายผลลบ ร้อยละ 54.7, 75.8, 43.4 และ 83.2 ตามลำดับ และสามารถคัดกรองผู้ติดเชื้อ SAR-CoV-2 ได้ถูกต้องสูงสุดร้อยละ 65.3 (AUC=0.653) ดังตารางที่ 3 และ (รูปที่ 1a)

เมื่อเปรียบเทียบผลการนำมาตราฐานการคัดกรอง (Triage SOP) ผู้สงสัยโรค COVID-19 กับผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR พบว่าประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการ, มีไข้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียส, ประวัติไข้ และอาการไอ ร่วมกันจำแนกผู้ติดเชื้อ SAR-CoV-2 และผู้ไม่ติดเชื้อ SAR-CoV-2 ได้ร้อยละ 75.5 (Area under ROC curve, AUC) = 0.755 (รูปที่ 1a) เมื่อนำจุดตัดที่ 4 มาจำแนกผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR ได้ร้อยละ 68.1 (AUC) = 0.681 มีค่าความไวร้อยละ 76.7 ความจำเพาะร้อยละ 59.6 การทำนายผลบวกร้อยละ 39.1 และการทำนายผลลบร้อยละ 88.3 (รูปที่ 1b)



(a)



(b)

ภาพที่ 1 Receiver Operating Characteristics (ROC) curves of score ของ (a) อาการและปัจจัยเสี่ยงที่สงสัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (b) จุดตัดที่ 2, 3, 4 และ 5

ตารางที่ 4 ความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวก และการทำนายผลลบ ของอาการและปัจจัยเสี่ยงที่สงสัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Triage SOP	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %	AUC	95% CI	P
Prevalence 25.3%							
คะแนนความเสี่ยง > 4	76.7	59.6	39.1	88.3	0.681	0.633–0.729	<0.001*
มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการ	54.7	75.8	43.4	83.2	0.653	0.600–0.705	<0.001*
มีไข้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียส	42.0	79.0	40.4	80.1	0.605	0.551–0.659	<0.001*
มีประวัติไอ	72.7	46.5	31.50	83.4	0.562	0.510–0.614	0.023*
มีไอ	64.0	44.2	28.0	78.4	0.541	0.488–0.594	0.027*

*P <.001

การอภิปรายผล

ในการศึกษาประสิทธิภาพของการคัดกรองโรค COVID-19 ด้วยอาการและอาการแสดงร่วมกับปัจจัยเสี่ยงตามมาตรฐานเกณฑ์ PUI สอบสวนโรค COVID-19 เมื่อเปรียบเทียบกับผลการตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Real-time PCR พบว่าประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรค COVID-19 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการ ใช้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียส ประวัติไอและอาการไอร่วมกัน จำแนกผู้ป่วยโรค COVID-19 และไม่เป็นโรคได้อย่างถูกต้องร้อยละ 75.5 (AUC=0.755 95% CI 0.714–0.796) ซึ่งถือว่าเป็นเครื่องมือคัดกรองที่มีอำนาจในการจำแนกคนที่ป่วยเป็นโรค COVID-19 ได้ในระดับพอใช้ได้ (Fairtest)

เมื่อวิเคราะห์เกณฑ์คะแนนความเสี่ยงโรค COVID-19 จุดตัด (cut-point) ที่ 4 พบค่าความไวเท่ากับ 76.7% และความจำเพาะ เท่ากับ 59.6% ซึ่งในทางปฏิบัติควรเลือกใช้การตรวจที่มีค่าความไวสูงในการตรวจคัดกรองสำหรับผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีความรุนแรงมาก แต่สามารถรักษาได้ใช้เป็นการตรวจเบื้องต้น เพื่อลดจำนวนผู้ป่วยที่จะต้องทำการตรวจที่จำเพาะขึ้นเพื่อการวินิจฉัยต่อไป ถ้าผู้ป่วยได้รับการคัดกรองแล้วได้ผลเป็นลบนั้นหมายความว่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะติดเชื้อ SAR-CoV-2 น้อย ในขณะที่ผลของแบบคัดกรองโรค COVID-19 ในการศึกษาที่มีค่าความจำเพาะค่อนข้างต่ำ จะมีผลทำให้ผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ

SARS-CoV-2 จะถูกคัดแยกเป็นผู้สงสัยติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องเสียเวลาและสูญเสียค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัย รวมทั้งอาจทำให้ผู้ป่วยมีความวิตกกังวลจากการถูกสงสัยว่าติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และมีผลกระทบด้านจิตใจรุนแรง^{11,12} สำหรับค่าการทำนายผลลบของแบบคัดกรองในการศึกษานี้พบว่าอยู่ในระดับที่สูงคือ ร้อยละ 88.3 อาจเนื่องจากความซุกของผู้ป่วยโรค COVID-19 ในการศึกษาที่ค่อนข้างน้อย การคัดกรองนี้จึงมีโอกาสมพบคนไม่เป็นโรค COVID-19 สูง ส่งผลให้ทำให้ค่าการทำนายผลลบสูงด้วย ในการศึกษาที่พบว่าใช้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียสมีความจำเพาะค่อนข้างสูง (79%) ในขณะที่ค่าความไวอยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ (42.0%) ดังนั้นการประเมินภาวะใช้จึงมีประโยชน์ในการยืนยันว่า ผู้ป่วยที่มีไข้มีโอกาสที่จะเป็นโรคจริงสูง ในกรณีที่มิข้อมูลจากการตรวจอื่นชี้แนะมาบ้างแล้วว่าผู้ป่วยน่าจะป่วยด้วยโรค COVID-19 เช่น มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรค COVID-19 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการ ผลการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการวิเคราะห์อภิมานของ Viswannathan และคณะ พบว่า การคัดกรองด้วยการวัดไข้โดยตรงมีค่าความไวอยู่ระหว่าง 0.12–0.69 และค่าความจำเพาะอยู่ระหว่าง 0.90–1.007 ค่าการทำนายผลบวกของผู้ที่มีไข้มากกว่า 37.5 องศาเซลเซียสในการศึกษานี้พบว่าค่อนข้างต่ำ (40.4%) อาจเนื่องมาจาก

ความชุกของผู้ป่วยโรค COVID-19 ในการศึกษาเพียง 25.3% ซึ่งความชุกของโรคต่ำส่งผลต่อค่าการทำนายผลบวกด้วย

การทดสอบประสิทธิภาพของใช้ตั้งแต่ 37.5 องศาเซลเซียสในการจำแนกคนที่ป่วยเป็นโรค COVID-19 ได้ถูกต้องอยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ ($AUC=0.605$) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Chen และคณะ พบว่าใช้มากกว่า 37.3 องศาเซลเซียส สามารถจำแนกผู้ป่วยได้ถูกต้องร้อยละ 56 ($AUC=0.56$)¹⁵ และยังพบว่าประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการสามารถจำแนกผู้ป่วยได้ถูกต้องถึงร้อยละ 85 ($AUC=0.85$) ซึ่งค่าความถูกต้องสูงกว่าผลจากงานวิจัยนี้ที่พบว่า ประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรค COVID-19 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการสามารถจำแนกผู้ป่วยได้ถูกต้องเพียงร้อยละ 65.3 ($AUC=0.653$) อาจเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยของ Chen และคณะเป็นผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง¹³

การทำนายโอกาสที่จะเกิดโรค COVID-19 ในผู้ที่มิปัจจัยดังต่อไปนี้ ประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยยืนยันโรค COVID-19 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการมีโอกาสเป็นผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 สูงถึง 4.40 เท่าของผู้ไม่มีประวัติ ($OR=4.40, P<0.001$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Bi และคณะพบว่า ญาติพี่น้องของผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 (household contact) และมีประวัติการเดินทางร่วมกับผู้ติดเชื้อ (travel contact) มีความเสี่ยงติดเชื้อ SARS-CoV-2 สูงกว่าประวัติเสี่ยงต่อโรค COVID-19 อื่นๆ ($OR\ 6.27\ [95\% \text{ CI } 1.49-26.33]$ vs $7.06\ [95\% \text{ CI } 1.43-34.3914$ โดยการศึกษาของ AL-Raei M พบผู้ติดเชื้อ 1 ราย สามารถแพร่เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ให้คนอื่นได้เฉลี่ย 1.00-2.79 คน¹⁵ ในการศึกษาจากกลุ่มอาการและอาการแสดงในงานวิจัยนี้พบว่า ผู้ที่ใช้มากกว่า 37.5 องศาเซลเซียส มีโอกาสเป็นผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 2.91 เท่าของผู้ที่ไม่ใช่ ($OR=2.91, P<0.001$) ผู้มีประวัติใช้มีโอกาเป็นผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 1.95 เท่าของผู้ที่ไม่ใช่ ($OR=1.95, P<0.001$) และผู้มีอาการไอมีโอกาสเป็นโรค COVID-19 1.65 เท่าของผู้ที่ไม่มีอาการไอ ($OR=1.65, P=0.027$) ใกล้เคียง

กับการศึกษาจากการเรียนรู้ของปัญญาประดิษฐ์ของ Ahamad MM และคณะ พบว่า อาการแสดงที่ทำนายการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้มากที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อาการไข้ ร้อยละ 41.1, อาการไอร้อยละ 30.3, มีน้ำมูกร้อยละ 8.4 และมีปอดติดเชื้อร้อยละ 13.1¹⁶ เนื่องจากกลไกการเข้าสู่เซลล์ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 อาศัยโปรตีน Spike protein (S protein) ของไวรัส SARS-CoV-2 (viral structural spike (S) protein) จับกับ ACE2 ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวรับ (angiotensin-converting enzyme 2 receptor) ในการเข้าสู่เซลล์ไวรัสฯ ยังต้องใช้เอนไซม์ transmembrane serine protease (TMPRSS2) เป็นสื่อกลางนำไวรัส SARS-CoV-2 เข้าไปใน host cells โดยการแยก ACE2 ออกและกระตุ้นการทำงานของโปรตีน SARS-CoV-2 ช่วยส่งเสริมการดูดซึมไวรัสฯ ของ host cells โดยเฉพาะส่วนปลายสุดของปอดคือถุงลมเปิดประตูให้เชื้อไวรัสเข้าไปในเซลล์ และบังคับให้เซลล์ในถุงลมผลิตเชื้อเพิ่มจำนวน หลังจากเชื้อไวรัสทำลายเซลล์ เชื้อออกมาเข้าเซลล์ของถุงลมอื่นๆต่อไป ตัวรับ ACE 2 receptor ของเซลล์ในเยื่อจมูก หลังโพรงจมูก และทางเดินหายใจส่วนบน พบได้น้อยกว่าในถุงลมมาก อธิบายว่าทำไมอาการของทางเดินหายใจส่วนบน เช่น น้ำมูกไหล คัดจมูก เจ็บคอถึงได้น้อย และมีไข้ ไอ เหนื่อยเป็นอาการสำคัญจากการอักเสบของถุงลม¹⁷ สอดคล้องกับการศึกษา stochastic progressive model ของ Larsen และคณะ พบว่า โรค COVID-19 เริ่มต้นด้วยอาการและอาการแสดงของไข้ ต่อมามีอาการของระบบทางเดินหายใจส่วนบน (ไอ) และท้ายสุดคืออาการทางระบบทางเดินอาหาร (คลื่นไส้/อาเจียน, ท้องเสีย)⁵ และในการวิจัยนี้พบว่า การคัดกรองโดยประวัติไข้เพียงอย่างเดียวโดยไม่ใช้ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องต่อโรค COVID-19 พบว่ามีค่าความไวเพียงร้อยละ 70 และความจำเพาะร้อยละ 42.40 สอดคล้องกับการวิเคราะห์อภิมานของ Byambasuren และคณะ พบว่าร้อยละ 17 ของผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ไม่มีอาการและอาการแสดง⁹ และการศึกษาของ Viner และคณะ พบว่าผู้ติดเชื้อมีอาการไข้เพียงร้อยละ 46-64¹⁸

ในงานวิจัยนี้พบความชุกของโรค COVID-19 ร้อยละ 25.3 เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (58.5% vs 41.5%) กลุ่มอายุที่พบโรค COVID-19 มากที่สุด คือ กลุ่มวัยทำงานอายุ 22-40 ปี (52%) เนื่องจากแหล่ง การแพร่เชื้อในประเทศไทยมาจากับห้องหล่อและสนามมวย¹⁹ ในการวิจัยนี้แบบคัดกรองผู้สงสัยโรค COVID-19 มาตรฐานสามารถอธิบายโอกาสเกิดโรค COVID-19 ได้ค่อนข้างน้อย (24.1%) เนื่องจากความชุกของโรค COVID-19 เพียงร้อยละ 25.3 และพบผู้เข้ารับการคัดกรอง มีอาการเจ็บคอร้อยละ 53.8 แต่มีค่า OR<1 นั่นคือ กลุ่ม ที่มีอาการเจ็บคอจะตรวจไม่พบว่าเป็น COVID-19 ซึ่ง อาการเจ็บคอส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กับไข้หวัด โดยเฉพาะกลุ่ม Rhinovirus infections โดยทั่วไปจะเริ่มต้น ด้วยอาการเจ็บคอ (sore throat) ต่อมาจึงมีอาการ คัดจมูก (nasal stuffiness) มีน้ำมูก (discharge) และไอ จาม (sneezing, cough)²⁰ สอดคล้องกับการศึกษาของ Pritchard และคณะ พบว่าอาการและอาการแสดงเริ่มต้น ที่ไม่เฉพาะเจาะจงของการติดเชื้อนี้คล้ายคลึงกับ Common cold และหลังจากนั้นประมาณ 5 วัน จึงมีอาการ respiratory symptom หลังจากนั้นผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จึง มีอาการไอ (cough) หายใจลำบาก (dyspnea) และ ไอ เป็นเลือด (hemoptysis)²¹ ดังนั้น อาการเจ็บคอไม่ควร นำมาใช้ในการคัดกรองผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากการศึกษา ข้อมูลย้อนหลังทำให้ข้อมูลบางส่วนขาดความสมบูรณ์ รวมทั้งตัวแปรตามข้อคำถามในแบบคัดกรองผู้ติดเชื้อ ไวรัสโคโรนา 2019 ในส่วนของอาการและอาการแสดง ของการติดเชื้อมีเพียงอาการทางระบบทางเดินหายใจส่วน บน ไม่มีอาการและอาการแสดงเฉพาะอื่นๆ ของการติดเชื้อฯ เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร (คลื่นไส้/อาเจียน, ท้องเสีย) การสูญเสียการได้รับกลิ่น เป็นต้น ถ้าสามารถ นำอาการและอาการแสดงที่เกี่ยวข้องอื่นๆ เข้ามาในตัวแบบ อาจนำไปสู่การสร้างตัวแบบข้อคำถามการคัดกรองผู้ติดเชื้อ SAR-CoV-2 ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น อย่างไรก็ตาม จากผลการวิจัยชี้ให้เห็นได้ว่า การนำ Triage SOP มาใช้ ในการคัดกรอง COVID-19 ควรใช้หลายตัวแปรร่วมกัน

ไม่ใช่อาการเดียว และคุณภาพการประเมินคัดกรองอาการ เบื้องต้น โดยเฉพาะในโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ มีความสำคัญ ในการวินิจฉัยและแยกโรค เพื่อความปลอดภัย ทั้งผู้รับ บริการรายอื่นๆและผู้ให้บริการทางการแพทย์และ สาธารณสุขในสถานพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions 2020 [internet] 2020 [cited 2020 may 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
2. Bruminhent J, Ruangsubvilai N, Nabhindhakara J, Ingsathit A, Kiertiburanakul S. Clinical characteristics and risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) among patients under investigation in Thailand. PLoS One. 2020 Sep 15; 15(9): e0239250. doi: 10.1371/journal.pone.0239250. (in Thai)
3. Department of Disease Control Minister of Public Health. Guidelines for Surveillance and Investigation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [internet]. 2020 [cited 2020 May 15]. Available from: https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/eng/file/guidelines/g_surveillance_150520.pdf (in Thai)
4. Infectious Disease Association of Thailand. Clinical features of patients with Coronavirus disease-19 (COVID-19). Bangkok: Infectious Disease Association of Thailand; 2020. (in Thai)
5. Larsen JR, Martin MR, Martin JD, Kuhn P, Hicks JB. Modeling the Onset of Symptoms of COVID-19. Front Public Health 2020 Aug 13; 8: 473. doi: 10.3389/fpubh.2020.00473.
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical

- and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med.* 2020; 288(3): 335–44. doi: 10.1111/joim.13089.
7. Viswanathan M, Kahwati L, Jahn B, Giger K, Dobrescu AI, Hill C, Klerings I, Meixner J, Persad E, Teufer B, Gartlehner G. Universal screening for SARS-CoV-2 infection: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 15; 9(9): CD013718. doi: 10.1002/14651858.CD013718.
 8. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Salanti G, Low N. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020 Sep 22; 17(9): e1003346. doi: 10.1371/journal.pmed.1003346.
 9. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* 2020; 5(4): 223–34. (in Thai)
 10. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. COVID 19 Special Issue [Internet]. 2020 (Cited 2020 Nov 1); 10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.46945/bpj.10.1.03.01>
 11. Al Omari O, Al Sabei S, Al Rawajfah O, Abu Sharour L, Aljohani K, Alomari K, et al. Prevalence and predictors of depression, anxiety, and stress among youth at the time of COVID-19: an online cross-sectional multicountry study. *Depression research and treatment [internet].* 2020 [cited 2020 Oct]; 2020: 1–6. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8887727>
 12. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open* 2020; 3(9): e2019686. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19686
 13. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y, et al. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2020 Sep 1; 3(9): e2019686. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19686.
 14. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Aug; 20(8): 911–919. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
 15. Al-Racei M. The forecasting of COVID-19 with mortality using SIRD epidemic model for the United States, Russia, China, and the Syrian Arab Republic. *American Institute of Physics.* 2020; 10(065325): 5.
 16. Ahamad MM, Aktar S, Rashed-Al-Mahfuz M, Uddin S, Lio P, Xu H, et al. A machine learning model to identify early stage symptoms of SARS-Cov-2 infected patients. *Expert Syst Appl.* 2020; 160: 113661. doi: 10.1016/j.eswa.2020.113661.
 17. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020; 324(8): 782–93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
 18. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward JL, Hudson L, et al. Susceptibility to and transmission of COVID-19 amongst children

- and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv* 2020: 2020.05.20.20108126.
19. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [internet]. 2020 [cite 2020 Oct 4]. Availabel from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1.
20. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
21. Pritchard M, Dankwa EA, Hall M, Baillie JK, Carson G, Docherty A, et al. ISARIC Clinical Data Report 4 October 2020. *MedRxiv* 2020 Jul 17; 20155218. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155218>