

ฉบับแปลไทย (Thai Translation)

Assessing the feasibility and effectiveness of household-pooled universal testing to control COVID-19 epidemics

<https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1008688>

การประเมินความเป็นไปได้และประสิทธิภาพของวิธีการตรวจแบบ universal testing สำหรับตัวอย่างส่งตรวจแบบรวมตัวอย่างจากครัวเรือนในการควบคุมการระบาดของโรคโควิด 19

- Pieter J. K. Libin,
- Lander Willem,
- Timothy Verstraeten,
- Andrea Torneri,
- Joris Vanderlocht,
- Niel Hens

บทคัดย่อ

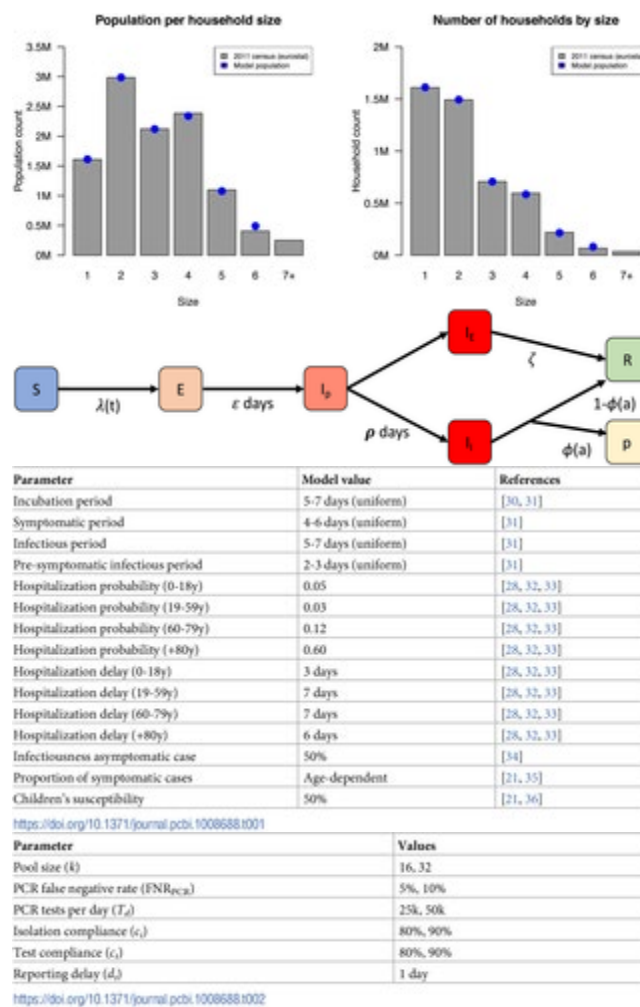
การระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 กำลังคุกคามระบบการดูแลสุขภาพของบรรดาประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก การควบคุมในเบื้องต้นสำหรับการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ต้องพึ่งพา **intervention** ที่ไม่ใช่เป็นการรักษาด้วยยา (**non-pharmaceutical interventions**) เช่น การรักษาระยะห่างทางสังคม การทำงานจากที่บ้าน การสวมหน้ากาก ตลอดจนการติดตามการสัมผัสติดต่อ อย่างไรก็ตาม ด้วยเหตุว่าการแพร่กระจายเชื้อในระยะก่อนที่ผู้แพร่เชื้อจะแสดงอาการยังคงเป็นตัวขับเคลื่อนที่สำคัญของการระบาด ความพยายามในการติดตามการสัมผัสติดต่อจึงต้องมีการฝ่าฝืนใช้ความพยายามอย่างหนัก เพื่อที่จะควบคุมการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างเต็มที่ ด้วยเหตุนี้ในงานของเราจึงได้ทำการตรวจสอบหาความจริงว่าวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เช่นวิธีการที่เราใช้ในการตรวจคัดกรองประชากรทั้งหมดนี้ จะสามารถใช้ในการบรรเทาการระบาดนี้ได้มากน้อยแค่ไหน เพื่อที่จะให้บรรลุเป้าหมายนี้เราอาศัยการตรวจแบบรวมตัวอย่างโดยวิธี PCR (**PCR test pooling**) สำหรับผู้ที่อยู่ในครอบครัวเดียวกัน เพื่อให้สามารถใช้วิธีการตรวจแบบ **universal testing** ซึ่งมีความเป็นไปได้กับขีดความสามารถการตรวจที่มีอยู่จำกัด เราได้ทำการประเมินวิธีการแยกกักตัวผู้ป่วย (**isolation**) 2 วิธีคือ ด้านหนึ่งเป็นการกักตัวรวมกัน (**pool isolation**) ซึ่งเราทำการกักตัวทุกคนที่อยู่ใน **pool** ที่มีผลการตรวจของ **pool** โดยวิธี PCR เป็นบวก ส่วนอีกด้านหนึ่งคือการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) ซึ่งเราระบุในจำนวนผู้ที่อยู่ใน **pool** ที่มีผลการตรวจของ **pool** เป็นบวกนั้นมีรายใดบ้างที่มีผลการตรวจรายบุคคลเป็นบวกในขั้นตอนการตรวจเพิ่มเติม เราได้ประเมินวิธีการตรวจแบบ **universal testing** นี้ในแบบจำลองทางระบาดวิทยาที่อิงบุคคล (**individual-based**) STRIDE ในบริบทของการระบาดของโรคโควิด 19 ในประเทศเบลเยียม ด้วยเหตุว่าการบริหารจัดการสำหรับวิธีการตรวจแบบ **universal testing** นี้มีความท้าทาย เราจึงได้อภิปรายแลกเปลี่ยนความคิดเห็นเกี่ยวกับแง่มุมต่าง ๆ ในด้าน**การสกัดตัวอย่าง (sample extraction)** และการตรวจโดยวิธี PCR เพื่อแสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ของวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เมื่อใช้วิธีการตรวจแบบกระจายอำนาจ (**decentralized testing**) โดยอาศัยการจำลองนี้เราแสดงให้เห็นว่าวิธีการตรวจแบบ **universal testing** สัปดาห์ละครั้งสามารถควบคุมการระบาดได้ แม้แต่เมื่อการลดลงของการสัมผัสติดต่อจำนวนมากจะได้รับการบรรเทาผ่อนคลาย (**relieved**) ในที่สุดแบบจำลองของเราได้แสดงให้เห็นว่าวิธีการตรวจแบบ **universal testing** ร่วมกับการลดการสัมผัสติดต่อที่เข้มงวดนั้นจะได้รับการพิจารณาให้เป็นกลยุทธ์ในการกำจัดเชื้อไวรัส

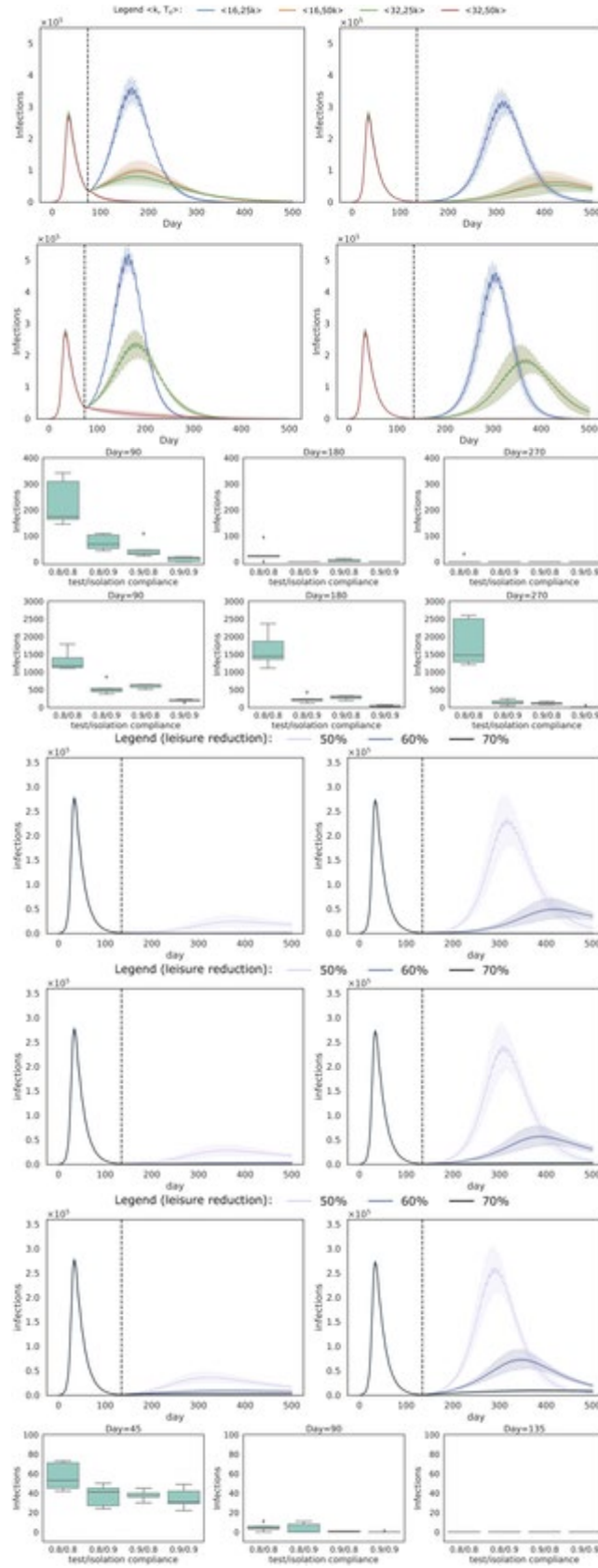
บทสรุปจากผู้เขียน

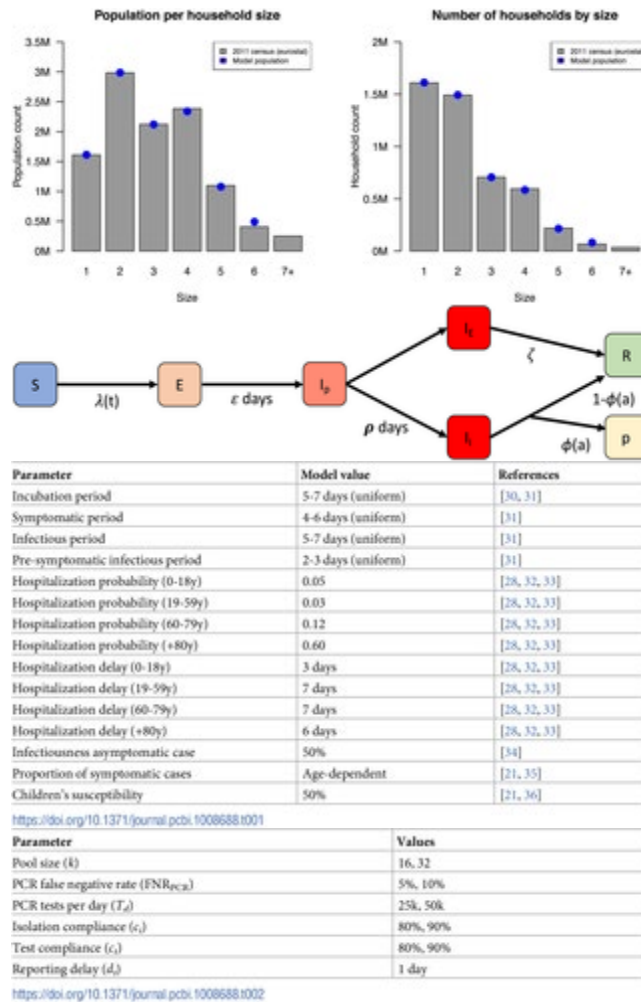
ด้วยเหตุที่การแพร่กระจายเชื้อในระยะก่อนที่ผู้แพร่เชื้อจะแสดงอาการเป็นตัวขับเคลื่อนที่สำคัญของการระบาดของโรคโควิด 19 (กล่าวคือเชื้อไวรัสถูกแพร่กระจายก่อนที่ผู้ติดเชื้อจะรู้ว่าตัวเองติดเชื้อ) ความพยายามในการติดตามการสัมผัสติดต่อจึงต้องมีการฝ่าฝืนใช้ความพยายามอย่างหนัก เพื่อที่จะควบคุมการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างเต็มที่ ด้วยเหตุผลข้อนี้จึงมีการแนะนำให้ใช้วิธีการตรวจแบบ **universal testing**

ซึ่งแต่ละคนในชุมชนจะได้รับการตรวจเป็นปรกติสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามการตรวจโดยวิธี PCR ครอบคลุมมาก ๆ ซึ่งเป็นสิ่งจำเป็นในการเฝ้าระวังความสะอาดและการนี้ยังคงเป็นอุปสรรคสำคัญ ด้วยเหตุนี้เราจึงได้เสนอให้ใช้วิธีการตรวจแบบ universal testing แบบใหม่ซึ่งมีความเป็นไปได้กับขีดความสามารถของการตรวจในปัจจุบันซึ่งต้องพึ่งพาอาศัยการตรวจโดยวิธี PCR สำหรับตัวอย่างแบบรวมตัวอย่าง (pool) ของผู้ที่อยู่ในครอบครัวเดียวกัน เราได้ประเมินวิธีการตรวจแบบ universal testing นี้ในแบบจำลองทางด้านระบาดวิทยาที่ละเอียด (fine-grained epidemiological model) หรือแบบจำลองที่อิงตัวบุคคล (individual-based model) ซึ่งครอบคลุมประชากรชาวเบลเยียม โดยในการประเมินนี้เราได้ทำการประเมินสมรรถนะของวิธีการในการที่จะทำให้การระบาดอยู่ภายใต้การควบคุมในขณะที่ยอมให้มีการลดการติดต่อสัมผัสต่าง ๆ เราได้ประเมินความแข็งแกร่ง (robustness) ของแบบจำลองโดยการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของชุมชนในระดับต่าง ๆ กัน และเราแสดงให้เห็นว่าวิธีการตรวจแบบ universal testing สัปดาห์ละครั้งสามารถพิสูจน์ได้ว่าเป็นกลยุทธ์ที่ประสบผลสำเร็จในการควบคุมการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2

ภาพประกอบ







การอ้างอิง: Libin PJK, Willem L, Verstraeten T, Torneri A, Vanderlocht J, Hens N (2021)

การประเมินความเป็นไปได้และประสิทธิภาพของวิธีการตรวจแบบ universal testing

สำหรับตัวอย่างส่งตรวจแบบรวมตัวอย่างจากครัวเรือนในการควบคุมการระบาดโรคโควิด 19. PLoS Comput Biol 17(3): e1008688.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688>

บรรณาธิการ: Alex Perkins, University of Notre Dame, UNITED STATES

วันที่ได้รับ: 16 ตุลาคม 2563 ; วันที่ยอมรับ: 9 มกราคม 2564 ; วันที่ตีพิมพ์เผยแพร่: 9 มีนาคม 2564

ลิขสิทธิ์: © 2021 Libin et al. นี่เป็นบทความที่สามารถเข้าถึงได้โดยเสรีซึ่งเผยแพร่ภายใต้เงื่อนไขของ [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ซึ่งอนุญาตให้ใช้ประโยชน์ การแจกจ่าย และการทำซ้ำในสื่อบันทึกใด ๆ อย่างไม่จำกัด ตราบเท่าที่มีการอ้างอิงผู้เขียนและแหล่งที่มา

ความพร้อมใช้งานของข้อมูล: การศึกษาวิจัยของเราประกอบด้วยแบบจำลองคอมพิวเตอร์ซึ่งใช้ในการสร้างผลลัพธ์ทั้งหมด เพื่อวัตถุประสงค์ในการเก็บประวัติข้อมูล

เราได้เพิ่ม snapshot of the code ลงใน Zenodo ซึ่งสามารถใช้ในการทำซ้ำผลลัพธ์ต่าง ๆ ที่สร้างขึ้นในการศึกษาวิจัยนี้

: <https://zenodo.org/record/4386507#X-OO1ulKhZ1>. source code เต็มของแบบจำลองนี้ซึ่งอยู่ภายใต้การพัฒนาสามารถหาได้ (GPLv3) on

GitHub โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ ที่: <https://github.com/lwillem/stride>.

แหล่งเงินทุนสนับสนุนการศึกษาวิจัย: PJKL, LW, TV และ NH ขอขอบคุณสำหรับการสนับสนุนจาก the Fonds voor Wetenschappelijk

Onderzoek (FWO) (PJKL: post-doctoral fellowship 1242021N, LW: post-doctoral fellowship 1234620N, TV: doctoral

fellowship 1S47617N, และ RESTORE project – G0G2920N) ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจาก the European

Research Council (ERC) ภายใต้โครงการ the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (NH, AT:

grant number 682540 – TransMID project; NH, PL: grant number 101003688 – EpiPose project) AT

ขอขอบคุณสำหรับการสนับสนุนจาก the special research fund of the University of Antwerp สำหรับทรัพยากรและบริการต่าง ๆ ในการศึกษาวิจัยนี้เราได้รับจากศูนย์ VSC (Flemish Supercomputer Center) ซึ่งได้รับเงินสนับสนุนจาก the Research Foundation – Flanders (FWO) and the Flemish Government ผู้สนับสนุนเงินทุนในการศึกษาวิจัยนี้ไม่ได้มีบทบาทใด ๆ ในการออกแบบ เก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล การตัดสินใจตีพิมพ์เผยแพร่หรือการจัดทำต้นฉบับผลงานการศึกษานี้

ผลประโยชน์เชิงแข่งขัน: ผู้เขียนได้อ่านรายละเอียดนโยบายของวารสารเกี่ยวกับผลประโยชน์เชิงแข่งขัน นอกเหนือจากเป็นลูกจ้างของมหาวิทยาลัย Hasselt University แล้ว JV ยังเป็นส่วนหนึ่งของทีมลงทุนของ Bioqube Ventures ซึ่ง Bioqube Ventures ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องใด ๆ ในงานนี้ รวมทั้งไม่ได้ประสบความสำเร็จทางการเงินอันเนื่องมาจากการศึกษาวิจัยนี้ ผู้เขียนคนอื่น ๆ ประกาศว่าไม่มีผลประโยชน์เชิงแข่งขันใด ๆ

1 บทนำ (Introduction)

การระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ได้ทำให้มีผู้เสียชีวิตโรคโควิด 19 มากกว่า 10 ล้านคนและผู้เสียชีวิตมากกว่า

0.5 ล้านรายทั่วโลกนับตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2563 เป็นต้นมา [1] น่าจะเป็นไปได้มากกว่าจำนวนผู้ติดเชื้อที่ว่าเป็นตัวเลขที่ประเมินต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากสัดส่วนที่สูงของผู้ติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการ [2] ในปัจจุบันมีวัคซีนทดลอง (vaccine candidate) และยาทดลอง (treatment candidate) ชนิดต่าง ๆ ที่ยังอยู่ระหว่างการพัฒนาและการศึกษาวิจัยทางคลินิกในระยะต่าง ๆ รวมทั้งวัคซีนที่กำลังได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานภาครัฐ [3-5]

แต่กระนั้นก็ตามการควบคุมการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ก็ยังคงต้องพึ่งพาอาศัย intervention ที่ไม่ใช่เป็นการรักษาด้วยยา (non-pharmaceutical intervention) เสียเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ตอนเริ่มต้นการระบาดมีการใช้มาตรการเชิงรุก เช่น การล็อกดาวน์อย่างเต็มที่เพื่อหลีกเลี่ยงสถานการณ์ที่ผู้ป่วยล้นห้องไอซียู [6] ต่อมาหลายประเทศที่มุ่งจะควบคุมการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในท้องถิ่นโดยใช้การผสมผสานหลายมาตรการเข้าด้วยกัน ทั้งการเว้นระยะห่างทางสังคม การทำงานจากที่บ้าน การสวมหน้ากาก และการติดตามการสัมผัสติดต่อ

แต่กระนั้นก็ตามในขณะที่มาตรการเหล่านี้มีศักยภาพในการลดจำนวนการติดเชื้อที่สามารถตรวจพบได้ต่ำกว่า 20 รายต่อประชากร 100,000 คน ต่อวันเท่านั้น (<https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>) นั้นหมายถึงว่ายังคงมีความเสี่ยงในการระบาดในท้องถิ่น

ซึ่งก็จำเป็นต้องมีมาตรการบรรเทาที่เข้มงวดอีก ซึ่งก็อาจจะตามมาด้วยผลกระทบทางด้านสังคมและเศรษฐกิจ ในฤดูใบไม้ร่วงของปี พ.ศ. 2563

หลายประเทศประสบกับปัญหาในการควบคุมการแพร่กระจายเชื้อไวรัสนี้ ซึ่งรวมทั้งสเปน [7] เบลเยียม [8] อิสราเอลและสหราชอาณาจักร

ดูเหมือนว่าการในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและการเสียชีวิตเนื่องมาจากโควิด 19 เป็นแรงกระตุ้นหลักในการลดจำนวนผู้ติดเชื้อ ต่ออย่างไรก็ตามการทำให้จำนวนผู้ติดเชื้อลดลงเท่าที่สามารถจะเป็นไปได้ก็เป็นผลประโยชน์ของประชากรโดยรวมเมื่อพิจารณาถึงรายงานความเจ็บป่วยเกี่ยวกับโรคโควิด

19 ในทุกกลุ่มอายุ รวมทั้งสภาวะทางประสาท อาการที่ยังคงอยู่หลังจากการฟื้นตัว การบาดเจ็บบริเวณทรวงอก และการเป็นพังผืดที่เนือปอด [9-12]

อย่างไรก็ตามด้วยเหตุที่การแพร่กระจายเชื้อในระยะก่อนที่ผู้ป่วยจะแสดงอาการยังคงเป็นตัวขับเคลื่อนที่สำคัญของการระบาด

จึงไม่น่าประหลาดใจที่ความพยายามในการติดตามการสัมผัสติดต่อจึงต้องมีการฝ่าฝืนใช้ความพยายามอย่างหนัก เพื่อที่จะควบคุมการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างเต็มที่ [13-15] นี่เป็นเรื่องที่มีความยุ่งยากซับซ้อนยิ่งกว่า

ด้วยเหตุว่าการติดตามการสัมผัสติดต่อเป็นสิ่งที่อ่อนไหวต่อจำนวนของผู้ที่ได้รับการสัมผัสติดต่อที่ถูกรายงาน

ซึ่งขึ้นอยู่กับกรยินยอมปฏิบัติตามในการรายงานของผู้ที่ถูกติดตามการสัมผัสติดต่อนั้น ๆ [14, 15] การใช้วิธีการตรวจแบบ universal testing

(คือการตรวจกับประชากรทั้งหมดในพื้นที่หนึ่ง) จึงได้รับการแนะนำให้ป็นทางออกในการปราบปรามการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 [16-18]

แต่แม้กระนั้นก็ตามจำนวนของการตรวจซึ่งจำเป็นในการตรวจประชากรทั้งหมดของประเทศในห้วงเวลาที่สมเหตุสมผลยังคงเป็นอุปสรรคสำคัญสำหรับวิธีการนี้

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้เราใช้วิธีการตรวจโดยวิธี PCR สำหรับตัวอย่างส่งตรวจแบบรวมตัวอย่าง (PCR test pooling)

กล่าวคือเราได้รวมตัวอย่างส่งตรวจจำนวนหนึ่งเข้าด้วยกันและทำการตรวจตัวอย่างที่รวมกันนี้โดยวิธี PCR (ครั้งเดียว)

ด้วยเหตุที่ว่าเป็นการสะดวกที่สุดในการตรวจสอบซ้ำครั้งเดียวกันในเวลาเดียวกัน เราจึงได้รวมสมาชิกในครอบครัวเดียวกันเข้าด้วยกัน

นอกจากนี้การตรวจสอบซ้ำครั้งเดียวกันพร้อมกันยังสอดคล้องกับความจริงที่ว่าสมาชิกในครอบครัวมีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดการติดเชื้อซึ่งกันและกัน [19]

เราได้พิจารณาการรวมตัวอย่างในขนาดจำนวน 16 และ 32 ตัวอย่าง ซึ่งสอดคล้องกับความไวของการตรวจโดยวิธี PCR (PCR test sensitivity scores) ในปัจจุบัน [20]

วิธีการนี้เป็นการอำนวยความสะดวกต่อการกักตัวสองแบบ แบบแรกคือการกักตัวรวมกัน (pool isolation) ซึ่งเรากักตัวทุกคนใน pool

ที่มีผลการตรวจของตัวอย่างส่งตรวจแบบรวมตัวอย่างโดยวิธี PCR เป็นบวก โดยไม่คำนึงว่าสถานะของการติดเชื้อ (infection status) ในแต่ละคนจะเป็นอย่างไร แบบที่ 2 คือการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation) ซึ่งเราระบุว่ามีจำนวนผู้ที่อยู่ใน pool ที่มีผลการตรวจแบบรวมตัวอย่างโดยวิธี PCR

เป็นบวกนั้นมีรายได้บ้างที่มีผลการตรวจรายบุคคลเป็นบวกในขั้นตอนการตรวจเพิ่มเติม ในการกักตัวรวมกันนี้ผู้ที่มีผลการตรวจแบบรวมตัวอย่างโดยวิธี PCR (PCR pool) เป็นบวกจะถูกกักตัวจนกว่าผลการตรวจเพิ่มเติมสำหรับแต่ละคนจะออกมา ซึ่งตอนนี้ผู้ที่มีผลการตรวจเพิ่มเติมเป็นลบจะได้รับการเลิกกักตัว ดังนั้นในการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation) นั้นเฉพาะผู้ที่เป็สาเหตุต้นตอของผลการตรวจแบบรวมตัวอย่าง (pooled sample) เป็นบวกเท่านั้นที่จะถูกกักตัว การกักตัวทั้งสองแบบนี้มีทั้งข้อดีและข้อด้อย ในด้านหนึ่งเมื่อแต่ละคนในกลุ่มที่มีผลการตรวจแบบรวมตัวอย่างเป็นบวกถูกกักตัว (ถูกกักตัวรวมกัน) นั้นหมายถึงว่าผู้ที่มีผลการตรวจเป็นลบก็ถูกรวมอยู่ในกลุ่มนั้นด้วย ซึ่งอาจจะมีผลกระทบที่ตามมาต่อการยินยอมปฏิบัติตามของชุมชนในเรื่องการกักตัว วิธีการกักตัวแบบรวมกันนั้นเป็นการลดความจำเป็นในการตรวจเพิ่มเติม ทำให้เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมเมื่อมีความซุกซนของโรคสูงและการตรวจเพิ่มเติมไม่อาจจะทำได้ แต่ในอีกด้านหนึ่งเมื่อมีความซุกซนต่ำจำนวนของการตรวจเพิ่มเติมที่จำเป็นต้องใช้ก็คาดว่าจะต่ำไปด้วยเช่นกัน และในช่วงระยะการระบาดเช่นนั้นการตรวจเพิ่มเติมที่จำเป็นสำหรับวิธีการแยกกักตัวเป็นแต่ละรายก็อาจจะได้รับการพิสูจน์ว่ามีความคุ้มค่า เพราะสามารถช่วยส่งเสริมให้มีการยินยอมปฏิบัติตามมาตรการกักตัวได้

สำหรับทั้งสองวิธีการนี้ เป็นสิ่งจำเป็นที่การตรวจแบบรวมตัวอย่างนั้นจะต้องมี**จำนวนครอบครัว**ที่ใกล้เคียงกัน กล่าวคือมีความแตกต่างของ**จำนวนครอบครัว**แต่ละกลุ่มน้อยที่สุด เพื่อลด**จำนวนครอบครัว**ที่ได้รับผลกระทบเมื่อผลการตรวจเป็นบวกให้น้อยที่สุด เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์นี้เราได้สร้างอัลกอริทึม (heuristic allocation algorithm) ในการ**กำหนดครอบครัวสำหรับแต่ละชุดที่มีขนาดเท่ากัน**

เราได้ทำการประเมินวิธีการตรวจแบบ **universal testing** นี้ในแบบจำลองทางระบาดวิทยาที่อิงบุคคล (individual-based) ในบริบทของการระบาดโรคโควิด 19 ที่ประเทศเบลเยียม [21] และแสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่จะตรวจประชากรทั้งหมดของประเทศเบลเยียม (ประชากร 11 ล้านคน) ในระยะเวลา 1-4 สัปดาห์ ในการนี้เราต้องพึ่งพาอาศัยขีดความสามารถในการตรวจที่มีในประเทศเบลเยียมในช่วงฤดูใบไม้ร่วงและฤดูหนาว [22, 23] เพื่อรองรับอุปสรรคของการติดเชื้อทางเดินหายใจที่คาดไว้ [24] ในขณะที่เราทำการทดลองเกี่ยวกับการนำวิธีการตรวจแบบ **universal testing** ไปใช้ในการตรวจประชากรทั้งหมดของประเทศเบลเยียมอยู่นั้น เราได้สังเกตเห็นว่ากรอบงานนี้สามารถนำมาใช้ในการออกแบบนโยบายเชิงรับในการควบคุมการระบาดในท้องถิ่นได้ (เช่น ในระดับเมือง) [25] เพื่อที่จะประเมินความแข็งแกร่ง (robustness) ของวิธีการตรวจแบบ **universal testing** ของเรานี้ เราได้มีการพิจารณาถึงระดับต่าง ๆ ของการยินยอมปฏิบัติตามมาตรการการตรวจหาเชื้อและการแยกกักตัว ยิ่งไปกว่านั้นเราได้พิจารณาถึงอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ในระดับต่าง ๆ ของการตรวจแบบรวมตัวอย่างโดยวิธี PCR รวมทั้งผลกระทบของขนาดการรวมตัวอย่าง (pool size) ด้วย

ในงาานนี้เราได้แสดงผ่านการจำลองว่าวิธีการตรวจแบบ **universal testing** สามารถควบคุมการระบาดได้ แม้แต่เมื่อการลดลงของการสัมผัสติดต่อกันจำนวนมากจะได้รับการบรรเทาผ่อนคลายลง นอกจากนี้วิธีการตรวจแบบ **universal testing** ยังเป็นการดำเนินการเฝ้าระวังที่มีความละเอียดสูงโดยปริยาย ส่งผลให้เกิดการประมาณการที่ดีสำหรับอุบัติการณ์จริง ๆ ตลอดจนความแตกต่างของอุบัติการณ์นี้เกี่ยวกับสภาพภูมิศาสตร์และอายุ ภาพรายละเอียดของสถานการณ์การระบาดนี้จะช่วยประกันว่าสัญญาณฉุกเฉินจะได้รับการรับรู้เร็วขึ้น ซึ่งทำให้การตอบสนองสามารถกระทำได้เร็วขึ้นซึ่งอาจจะช่วยลดความเสี่ยงให้ไม่ต้องใช้มาตรการการควบคุมที่เป็นการรุกร้าเสรีภาพมากขึ้น

เราบริหารว่าการนำวิธีการตรวจแบบ **universal testing** ไปใช้เป็นสิ่งที่ท้าทายในการบริหารจัดการ ด้วยเหตุนี้เราจึงได้มีการอภิปรายในแง่มุมต่าง ๆ เกี่ยวกับการสุ่มตัวอย่างและการตรวจโดยวิธี PCR เพื่อแสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ ของวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เมื่อใช้วิธีการตรวจแบบกระจายอำนาจ (decentralized testing) ในที่สุดแบบจำลองของเราก็ได้แสดงให้เห็นว่าในกรณีที่ไม่สามารถจัดหาวัดขึ้นได้ตามเวลาที่กำหนด การใช้วิธีการตรวจแบบ **universal testing** ร่วมกับการลดการสัมผัสติดต่อย่างเข้มงวดน่าจะได้รับพิจารณาให้เป็นกลยุทธ์ในการกำจัดเชื้อไวรัส

2 วิธีการ (Methods)

2.1 การจัดสรรจากครอบครัวไปสู่การรวมตัวอย่าง (Household-to-pool allocation)

พิจารณาชุดของครอบครัว (set of households) \mathcal{H} โดยที่แต่ละครอบครัว $h \in \mathcal{H}$ คือชุดย่อย ๆ ที่ประกอบด้วยแต่ละคนในครอบครัวหรือสมาชิกของครอบครัว จาก \mathcal{H} เราได้ขนาดของประชากรทั้งหมด
$$N = \sum_{h \in \mathcal{H}} |h|$$
 (1) เราต้องการจัดสรรครอบครัว (households) ไปสู่ลำดับ (sequence) ของ pools ซึ่งมีค่า fixed

capacity k : $\theta = \langle \theta_i \rangle_{i=1}^{\lceil \frac{N}{k} \rceil}$ (2) โดยที่แต่ละ pool θ_i เป็น subset ของ \mathcal{H} สำหรับแต่ละ $\sum_{h \in \theta_i} |h| \leq k$ (3) ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นก่อนหน้านี้ว่าเราต้องการสร้าง pool ที่มีจำนวนครอบครัวใกล้เคียงกัน เพื่อที่จะลดความแตกต่างของจำนวนครอบครัวระหว่าง pools ให้น้อยที่สุด:

$\arg \min_{\theta} [\max |\theta_i| - \min |\theta_i|]$ (4) เพื่อที่จะให้บรรลุเป้าหมายนี้ เราได้กำหนดอัลกอริทึม (a greedy heuristic algorithm) ขึ้นมา (Algorithm

1) สังเกตว่าเรากำหนด heuristic เพราะว่าการ executing อัลกอริทึมในการค้นหาที่เหมาะสม (optimal search algorithm) เป็นเรื่องที่ยาก (intractable) เหตุผลก็คือว่าการ allocate setting แบบนี้เกี่ยวข้องกับปัญหาที่เรียกกันว่าปัญหา bin-packing ซึ่งเป็น NP hard [26]

ก่อนอื่นแรกสุด ครอบครัว (household) จะได้รับการจัดเรียงลำดับจากมากไปหาน้อยตามขนาดของครอบครัว ส่งผลให้เกิดชุด (set) \mathcal{H}_s ในการเริ่มต้นเราสร้าง

allocation θ ของ empty pools ต่อจากนั้นในแต่ละขั้นตอนของอัลกอริทึมเราจะเอารายการที่อยู่บนสุดของ \mathcal{H}_s ไปใส่ใน pool ที่มีจำนวนครอบครัวและสมาชิกน้อยที่สุด สังเกตว่าเพื่อเป็นการให้แน่ใจว่ามี realistic logistic setting เราควร run อัลกอริทึมนี้เป็นชุด ๆ ของครอบครัวที่อาศัยอยู่ใกล้กัน ตามที่ได้แจกแจงรายละเอียดไว้ในข้อที่ 2.3 เราได้ run อัลกอริทึมนี้สำหรับครอบครัวที่อยู่ในจังหวัดเดียวกัน (เขตการปกครองในเบลเยียม)

จากมุมมองที่พื้นฐานมากที่สุด อัลกอริทึมนี้จะเพิ่มครอบครัวลงใน pool ที่มีจำนวนครอบครัวน้อยที่สุดเสมอ ซึ่งเป็น heuristic ที่จะก่อให้เกิด optimal allocation เกี่ยวกับวัตถุประสงค์ที่กำหนดไว้ใน Eq 4 heuristic นี้ทำให้เราสามารถสร้าง optimal allocation สำหรับประชากรที่เราพิจารณาในการทดลองของเรา (ข้อที่ 3)

อัลกอริทึม 1: อัลกอริทึมในการ allocate ครอบครัวไปสู่ pool

ค่าที่มีให้: \mathcal{H} , N และ k

ผลลัพธ์: หา pool allocation θ

1 เราจัดเรียง \mathcal{H} เป็น \mathcal{H}_s ตามลำดับจากมากไปหาน้อยตามขนาดของครอบครัว

2 เราสร้างลำดับของ empty pools $\theta = \langle \theta_i \rangle_{i=0}^{\lceil \frac{N}{k} \rceil}$

3 สำหรับ $h \in \mathcal{H}_s$ ให้ทำดังนี้

4 หา index ของ pool ที่จะใส่ครอบครัว (h) ลงไป :

5 $I_{\min} \leftarrow \arg \min_i |\theta_i|$

6 $I'_{\min} \leftarrow \arg \min_{i \in I_{\min}} \sum_{h \in \theta_i} |h|$

7 $j \leftarrow$ สุ่มเลือกตัวอย่างด้วยวิธีการเดียวกันจาก I'_{\min}

8 เพิ่มครอบครัว (h) ลงใน pool θ_j :

9 $\theta_j \leftarrow \theta_j \cup h$

2.2 แบบจำลองที่อิงบุคคล (Individual-based model)

เราใช้แบบจำลองที่อิงบุคคล (individual-based

model) *STRIDE* เพื่อจำลองครอบครัวและปฏิสัมพันธ์ทางสังคมที่เกิดขึ้นภายในครอบครัวและระหว่างครอบครัวเหล่านี้ [27] แบบจำลองที่อิงบุคคล (individual-based model) *STRIDE* นี้ถูกใช้ในการจำลองการระบาดของโรคโควิด 19 ในเบลเยียมและการประเมินผลกระทบวิธีการต่าง ๆ เพื่อที่จะค่อย ๆ

คลายการปิดเมืองหรือปิดประเทศ (lock-down) [21] แบบจำลองนี้สามารถเข้ากันได้อย่างใกล้ชิด (closely match)

กับข้อมูลที่สังเกตพบในระหว่างการระบาดที่เบลเยียม เช่น การเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ความชุกของระดับภูมิคุ้มกัน (serial sero-prevalence)

[21, 28, 29]) เราได้นำเสนอภาพรวมรูปแบบของการติดเชื้อและระยะต่าง ๆ ของโรคที่แต่ละคนสามารถประสบในแบบจำลองตามภาพประกอบที่ 1

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้เราใช้ parametrization ซึ่งแสดงในตารางที่ 1 การทำ parametrization แบบนี้ทำให้เกิด generation interval ที่ 5.16 วัน ซึ่งเป็น doubling time ของระยะเวลา 3 วัน และ basic reproduction number ที่ 3.41 (ช่วงความเชื่อมั่นใน [21])



ภาพประกอบที่ 1. เราพิจารณาว่าแต่ละคนเข้าสู่ระยะต่าง ๆ กันของการติดเชื้อ/ระยะต่าง ๆ กันของโรคซึ่งแทนที่ด้วย **SEIR-like state machine**

แต่ละคนที่อ่อนแอ (S) สามารถติดเชื้อได้เมื่อมีความเป็นไปได้ในการติดเชื้อซึ่งขึ้นอยู่กับระยะเวลา (time-dependent infection probability) $\lambda(t)$

ความเป็นไปได้ขึ้นอยู่กับศักยภาพในการแพร่กระจายเชื้อไวรัสและพฤติกรรมการสัมผัสติดต่อในสังคมซึ่งต้องอาศัยเวลาเนื่องมาจากนโยบายการลดการสัมผัสติดต่อ

เมื่อเกิดการติดเชื้อขึ้นแสดงว่าบุคคลนั้นได้มีการรับสัมผัสเชื้อแล้ว (E) และทันทีที่มีการรับสัมผัสเชื้อ (E) บุคคลนั้นก็ได้รับการเข้าสู่ระยะฟักตัวเป็นเวลา ϵ วัน

ซึ่งหลังจากนั้นคนนั้นก็จะสามารถแพร่กระจายเชื้อได้ก่อนที่จะมีการพัฒนาอาการของโรค (I_p) ผู้ที่ติดเชื้อในระยะก่อนแสดงอาการ (I_p) อาจจะไม่มีอาการ (I_o) หรือมีอาการ

(I_s) ก็ได้หลังจากระยะเวลา ρ วัน ในระหว่างที่ยังไม่แสดงอาการอยู่นั้น (I_o) ผู้นั้นก็ยังคงสามารถแพร่กระจายเชื้อได้เป็นเวลา ζ วัน ก่อนที่จะฟื้นตัวต่อมาภายหลัง (R)

ในช่วงที่มีอาการรุนแรงผู้นั้นก็เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยที่มีความเป็นไปได้ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุ $\phi(a)$ หรือฟื้นตัวได้เองโดยไม่ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.g001>

Parameter	Model value	References
Incubation period	5-7 days (uniform)	[30, 31]
Symptomatic period	4-6 days (uniform)	[31]
Infectious period	5-7 days (uniform)	[31]
Pre-symptomatic infectious period	2-3 days (uniform)	[31]
Hospitalization probability (0-18y)	0.05	[28, 32, 33]
Hospitalization probability (19-59y)	0.03	[28, 32, 33]
Hospitalization probability (60-79y)	0.12	[28, 32, 33]
Hospitalization probability (>80y)	0.60	[28, 32, 33]
Hospitalization delay (0-18y)	3 days	[28, 32, 33]
Hospitalization delay (19-59y)	7 days	[28, 32, 33]
Hospitalization delay (60-79y)	7 days	[28, 32, 33]
Hospitalization delay (>80y)	6 days	[28, 32, 33]
Infectiousness asymptomatic case	50%	[34]
Proportion of symptomatic cases	Age-dependent	[21, 35]
Children's susceptibility	50%	[21, 36]

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.t001>

ตารางที่ 1. ลักษณะเฉพาะของโรคและการอ้างอิง

Transition parameters ได้รับการ discretize ตามขั้นตอนระยะเวลา modelling 1 วัน

ความเป็นไปได้ของการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นไปตามเงื่อนไขว่าต้องมีอาการของโรค คำอธิบายโดยละเอียดเกี่ยวกับสัดส่วนตามอายุ (age dependent proportion) ของรายที่มีอาการของโรคสามารถหาได้ใน Supplementary section เรื่อง “Age-specific proportion symptomatic cases”

ของต้นฉบับผลงานการศึกษาวิจัยซึ่งเขียนโดย Willem และคณะ [21]

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.t001>

เราได้ขยายการทำแบบจำลอง *STRIDE* เพื่อรวมวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เข้าด้วยกัน ตามที่อธิบายไว้ในข้อที่ 2.3 ซึ่ง Source code ของแบบจำลอง *STRIDE* นี้สามารถหาได้ในรูปโปรแกรม GPLv3 จาก GitHub โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ที่เว็บไซต์ <https://github.com/lwillem/stride>

2.3 การตรวจแบบรวมตัวอย่างจากครอบครัว โดยวิธี **universal testing (Pooled-households universal testing)**

เราตั้งสมมติฐานว่ามี **fixed set** สำหรับการตรวจโดยวิธี PCR ที่มีตัวคือ T_d การตรวจโดยวิธี PCR แต่ละครั้งใช้ในการตรวจหนึ่ง **pool** ซึ่งมาจากหลายคน (θ_i) ตามที่ได้ให้คำนิยามไว้ในข้อที่ 2.1 เพราะว่าเราตั้งสมมติฐานว่า **pool** มี **fixed capacity** คือ k นั้นหมายความว่าเราสามารถตรวจได้มากถึง $k \cdot T_d$ คนต่อวัน เรากำหนด **testing sweep** เป็นช่วงเวลา (เช่น เป็นจำนวนวัน) ที่ใช้ในการตรวจประชากรทั้งหมด โดยที่มีความสามารถตรวจจำนวน $k \cdot T_d$ คนต่อวัน เรากำหนดให้วิธีการตรวจแบบ **universal testing** เป็นการซ้ำ ๆ (repetition) ของ **testing sweeps** เพื่อตรวจประชากรทั้งหมด

เพื่อที่จะวางแผนว่ามีครอบครัวใดบ้างที่จะได้รับการตรวจในวันไหนบ้างของการทำ **testing sweep** เราได้ดำเนินการตาม 2 ขั้นตอน ขั้นตอนแรกเราใช้ **allocation algorithm** ในการเลือกครอบครัวเข้าสู่ **pool** (ดูในข้อที่ 2.1) เพื่อที่จะปรับปรุงความเป็นไปได้เกี่ยวกับการสนับสนุนด้านโลจิสติกส์สำหรับขั้นตอนการตรวจ เราจึงได้ทำการสร้างลำดับของ **pool** (sequence of pools) ต่อจังหวัด (เขตการปกครองในเบลเยียม, NUTS-2 level) ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่เว็บไซต์ <https://ec.europa.eu/eurostat/web/nuts/background> ขั้นตอนที่ 2 สำหรับแต่ละจังหวัดเรากำหนด (assign) **pool** ที่ได้รับเข้ากับวันที่ **sweep** ดังนั้นในแต่ละวันที่ทำ **testing sweep** จึงมีส่วนหนึ่งของจังหวัดนั้นที่ได้รับการตรวจ ซึ่งเป็นสัดส่วนกันกับขนาดประชากรทั้งหมดของจังหวัดนั้น เราใช้การกำหนด (assignment) แบบนี้ในการทำ **testing sweep** แต่ละครั้ง (ทำซ้ำ ๆ)

โดยการตรวจสมาชิกในครอบครัวพร้อมกันนี้ วิธีการของเราจึงเป็นการอำนวยความสะดวกให้กับกลยุทธ์การกักตัว 2 วิธีคือ การกักตัวรวมกัน (**pooled isolation**) ซึ่งเป็นการกักตัวสมาชิกทุกคนของ **pool** ที่ติดเชื้อ และการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อระบุว่าครอบครัวไหนบ้างที่มีผลการตรวจเป็นบวก ในกรณีการกักตัวรวมกัน (**pooled isolation**) เราจะกักตัวแต่ละคนเป็นเวลา 7 วัน [37] ส่วนในกรณีการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) เราแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย จนกระทั่งการตรวจในแต่ละคนมีผลออกมาชัดเจนว่าคนไหนบ้างที่มีผลการตรวจเป็นบวก ต่อจากนั้นผู้ที่มีการตรวจเป็นบวกเหล่านี้จะถูกแยกกักตัวจนครบ 7 วัน [37]

เพื่อให้มีกรอบงานการจำลองที่เหมือนจริงสำหรับวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เราจึงได้พิจารณาใช้พารามิเตอร์ต่อไปนี้ คือ **testing compliance** c_t (เศษส่วนของครอบครัวที่จะให้ความร่วมมือและยินยอมให้ตรวจ) **isolation compliance** c_i (เศษส่วนของครอบครัวที่จะทำตามที่ได้รับการร้องขอเมื่อได้รับการขอให้แยกกักตัวเอง) จำนวนวันที่ใช้จนกว่าจะทราบผลการตรวจ d_t และอัตราการเกิดผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นแบบลบลง ๆ FNR_{PCR} ตอนที่ประเมินผลกระทบการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) เราได้พิจารณาอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลบลง ๆ อย่างเดียวกันสำหรับการตรวจแต่ละรายบุคคล ซึ่งทำให้เกิดอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลบลง ๆ ในแต่ละรายที่สอดคล้องกันกับการศึกษาวิจัยของ Firth และคณะ [38]

ทันทีที่การวางแผนในการทำ **test sweep** แล้วเสร็จ แบบจำลองจะย้ายกับทุก **pool** และระบุตัดสินว่า **pool** นั้น ๆ มีผลการตรวจเป็นบวกหรือไม่สำหรับในแต่ละวันที่มีการจำลองวิธีการตรวจแบบ **universal testing**

สำหรับแต่ละ **pool** θ_i ในขั้นแรกเรากำหนดว่ามีครอบครัวไหนบ้างใน **pool** ที่ยินยอมให้ตรวจโดยใช้การทดลองแบบ **Bernoulli** experiment $Bern(c_t)$ สำหรับแต่ละครอบครัวใน θ_i

ต่อจากนั้นเราจะระบุตัดสินว่าหนึ่งในครอบครัวที่ยินยอมให้ตรวจเหล่านั้นมีสมาชิกในครอบครัวที่ติดเชื้อเป็นเวลาอย่างน้อย PCR_{delay} วันหรือไม่ ดังนั้นการติดเชื้อจึงสามารถรับทราบได้โดยการตรวจ PCR

นี่เป็นการระบุโดยอ้างอิงสถานะของการติดเชื้อของแต่ละคนซึ่งประกอบกันเป็นครอบครัวซึ่งได้รับการใส่รหัสในสถานะของแบบจำลองที่อิงบุคคล (**individual-based model**) เราเลือกความล่าช้าให้อยู่ที่ 2 วัน ($PCR_{delay} = 2$) ซึ่งได้รับการแจ้งโดยเวลาเริ่มต้นของช่วงเวลาการติดเชื้อก่อนมีอาการ (ดูจาก ตารางที่ 1)

และสอดคล้องกันกับการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ [14, 39] เมื่อผลการตรวจเป็นบวกเราใช้การตรวจแบบ **Bernoulli** $Bern(1 - FNR_{PCR})$

เพื่อระบุว่าผลการตรวจโดยวิธี PCR จะสามารถตรวจพบหรือไม่ เมื่อมีการตรวจพบเราจะทำการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละรายที่ติดเชื้อ (**individual isolation**)

strategy) หรือไม่ก็ใช้วิธีกักตัวครอบครัวยุติกันหมดรวมกันใน pool i ; ที่แต่ละครอบครัวมีการปฏิบัติตามซึ่งได้รับการระบุโดยการตรวจแบบ Bernoulli test $Bern(c_i)$

ขั้นตอนการปฏิบัตินี้จึงมีการพิจารณาการยินยอมปฏิบัติตาม (compliance) 2 อย่าง อย่างแรกเราตัดสินว่าแต่ละคนยินยอมที่จะรับการตรวจหรือไม่ และต่อมาหลังจากนั้นเมื่อการตรวจแล้วเสร็จและพบว่า pool ที่เขารวมอยู่นั้นมีผลการตรวจเป็นบวก แต่ละคนใน pool นั้นก็จะถูกกักตัวตามการปฏิบัติตามในการกักตัว (isolation compliance) ซึ่งแต่ละคนมีการยินยอมปฏิบัติตามการกักตัวที่แตกต่างกันเป็นราย ๆ ไป (individually variable isolation compliance) เกี่ยวกับขั้นตอนการตรวจแบบ universal screening นี้เราตั้งสมมติฐานว่าแต่ละคนจะเข้าสู่การกักตัวก็ต่อเมื่อภายหลังได้รับแจ้งผลการตรวจเป็นบวกแล้ว

เราทำการทดลองโดยใช้แบบจำลองที่มี 5 stochastic trajectories สำหรับแต่ละการรวมกันของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่เราตรวจสอบเพื่อประเมิน stochastic variation ของแบบจำลอง

3 ผลการศึกษาวิจัย (Results)

เราได้ทำการทดลองเป็นชุด ๆ เพื่อที่จะตรวจสอบวิธีการตรวจแบบ universal testing ที่ได้รับการเสนอภายใต้สมมติฐานต่าง ๆ กัน การทดลองทั้งหมดนี้พิจารณาการระบาดของโรคโควิด 19 ในประเทศเบลเยียมซึ่งเหมาะสมเข้ากันได้กับข้อมูลจากการสังเกตระหว่างการระบาด [21] เราตั้งสมมติฐานว่าแต่ละคนจะสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อได้น้อยในขณะที่ยังไม่แสดงอาการ (ความสามารถในการทำให้เกิดเชื้อลดลง 50%) [34] ยิ่งกว่านั้นเรายังตั้งสมมติฐานว่า 7% ของเด็ก ๆ (อายุระหว่าง 0-19 ปี) มีอาการ [21] เราใช้แบบจำลองการแพร่กระจายเชื้อ (transmission model) ของ Willem และคณะ ซึ่งได้รับการสอบเทียบ (calibrated) โดยตั้งสมมติฐานว่าเด็ก ๆ มีความอ่อนแอเพียงครึ่งหนึ่งของผู้ใหญ่ [21] โดยมีสมมติฐานเหล่านี้เราได้ทำการจำลองประวัติศาสตร์ของการปิดเมือง (lock-down) เพื่อที่จะได้โพรไฟล์ภูมิคุ้มกันที่เฉพาะตามกลุ่มอายุ (age-specific immunity profile) เพื่อที่จะจำลองสถานการณ์การปิดเมืองที่สอดคล้องเข้ากันได้กับข้อมูลที่ได้จากการสังเกตระหว่างการระบาดของโรคโควิด 19 ในเบลเยียม (คือข้อมูลการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลและความชุกของระดับภูมิคุ้มกัน) [21] เราได้กำหนดให้มีการลดการสัมผัสติดต่อในที่ทำงานลง 75% และลดการสัมผัสติดต่อในเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนลง 90%) นอกจากนี้เรายังตั้งสมมติฐานว่ามีการปิดโรงเรียน (รวมทั้งสถานศึกษาระดับอุดมศึกษา) ในระหว่างการปิดเมือง

เพื่อที่จะประเมินวิธีการตรวจแบบ universal testing สำหรับ pool ของครอบครัว เราได้พิจารณาให้มีการผ่อนคลายจากการปิดเมือง ซึ่งในช่วงเวลานั้นเรารับดำเนินการทำ testing sweep (การหาซ้ำ ๆ ตามที่อธิบายในข้อที่ 2.3) เราได้พิจารณาการผ่อนคลายนี้เป็นสองช่วงเวลา คือช่วงวันที่ 1 พฤษภาคมซึ่งมี active infection ประมาณ 50,000 ราย และช่วงวันที่ 1 กรกฎาคมซึ่งมี active infection ประมาณ 1,000 ราย สังเกตว่าเราพิจารณาให้ผู้ที่ติดเชื้อรายใด ๆ ก็ตามเป็น active case ทั้งสิ้น ซึ่งรวมทั้งผู้ติดเชื้อในระยะต่าง ๆ กัน (ระยะก่อนแสดงอาการ ระยะที่แสดงอาการ ระยะที่ไม่แสดงอาการ) รวมทั้งผู้ที่ไม่ทราบสถานะของการติดเชื้อ จุดเริ่มต้นสองจุดนี้ทำให้เราสามารถแยกความแตกต่างระหว่างการระบาดที่มีแนวโน้มขาลงซึ่งก็ยังมีจำนวน active case มากอยู่และการระบาดที่อยู่ภายใต้การควบคุมที่ยังมีแนวโน้มที่จะระบาดต่อไป เมื่อการปิดเมืองสิ้นสุดลงเราตั้งสมมติฐานว่าการลดการสัมผัสติดต่อในที่ทำงานจะอยู่ที่ 50% (เปรียบเทียบกับ 75% ระหว่างการปิดเมือง) [40] และการลดการสัมผัสติดต่อในเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนอยู่ที่ 70% (เปรียบเทียบกับ 90% ระหว่างการปิดเมือง) นอกจากนี้แล้วเราได้มีการเปิดโรงเรียนทั้งหมดยกเว้นสถานศึกษาในระดับอุดมศึกษา เกี่ยวกับกรณีการเปิดโรงเรียนนี้เราไม่ได้คำนึงถึงวันหยุดใด ๆ เพื่อให้เวลาเป็นค่าคงที่ (time-invariant) และดังนั้นจึงทำให้การทดลองของเราเป็น generic มากเท่าที่จะเป็นไปได้ สังเกตว่าการลดการสัมผัสติดต่อทั้งหมดทั้งในระหว่างการปิดเมืองและภายหลังการปิดเมืองมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกันกับข้อมูลที่สังเกตพบในช่วงก่อนปิดเมืองซึ่งได้มาจากการสำรวจการสัมผัสติดต่อทางสังคม [41]

เพื่อที่จะสำรวจหาประสิทธิภาพ (effectiveness) และความแข็งแกร่ง (robustness) ของวิธีการตรวจแบบ universal testing ของเรา เราได้พิจารณาค่าต่าง ๆ สำหรับพารามิเตอร์ของแบบจำลองวิธีการตรวจแบบ universal testing นี้ อันดับแรกเราพิจารณาขนาดของ pool (pool size) $k \in \{16, 32\}$ ขนาดของ pool มีผลกระทบต่อนโยบายการกักตัวผู้ป่วย ด้วยเหตุว่าเป็นตัวกำหนดจำนวนครอบครัวที่จำเป็นต้องได้รับการกักตัวเมื่อมีการใช้วิธีการกักตัวรวมกัน (pool isolation) เราได้พิจารณาอัตราการเกิดผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นแบบสุ่ม ๆ $FNR_{PCR} \in \{0.1, 0.05\}$

เราเลือกค่านี้เพราะได้รับแรงบันดาลใจมาจากการศึกษาวิจัยของ Yelin และคณะซึ่งรายงานอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นแบบสุ่ม ๆ อยู่ที่ 10% เมื่อใช้ PCR pool สูงถึงขนาด 32 แต่แม้กระนั้นก็ตามเราก็ได้พิจารณาถึงอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นแบบสุ่ม ๆ ที่ต่ำกว่านี้คือที่ 5% ด้วย โดยคำนึงถึงโอกาสที่จะมี test pool protocol ที่ได้รับการปรับปรุงให้ดีกว่านี้หรือการใช้ขนาดของ pool ที่เล็กกว่านี้ (เช่น $k =$

16) ประการที่ 2 เราได้พิจารณาถึงการมีพร้อมใช้ (availability) ของการตรวจวิธี PCR ต่อวัน $T_d \in \{25k, 50k\}$ (สังเกตว่า k หมายถึง kilo คือ 10^3) ตามที่ได้รับแรงบันดาลใจใน [บทหน้า](#) และอภิปรายต่อมาใน [ข้อที่ 7](#) ประการที่ 3 เราพิจารณาถึงความยินยอมปฏิบัติตามของครอบครัวในการตรวจ $c_t \in \{0.8, 0.9\}$ และในการกักตัว $i_t \in \{0.8, 0.9\}$ เพื่อที่จะประเมินความแข็งแกร่ง (robustness) ของกรอบงานการตรวจของเราเมื่อความร่วมมือในนโยบายวิธีการตรวจแบบ universal testing นี้ไม่สมบูรณ์ ประการสุดท้ายเราตั้งสมมติฐานว่าผลการตรวจโดยวิธี PCR ใน pool สามารถรายงานไปยังแต่ละคนได้ภายใน 1 วัน ($d_t = 1$) เราตั้งสมมติฐานว่าช่วงเวลาแล้วเสร็จ (turn-around time) 1 วันนี้มีความสมเหตุสมผลเมื่อการสกัดตัวอย่าง (extraction of samples) และการตรวจโดยวิธี PCR สำหรับตัวอย่างเหล่านี้สามารถได้รับการจัดการโดยวิธีการกระจายอำนาจ (decentralized) ซึ่งโดยวิธีการนี้เราสามารถวางแผนการตรวจได้อย่างรอบคอบ แทนที่จะทำการตรวจตามที่ได้รับการร้องขอ (เช่นในกรณีการติดตามการสัมผัสติดต่อ) และสามารถจัดเก็บตัวอย่างและตรวจวิเคราะห์ในทีเดียวกัน [ในข้อที่ 5](#) เราได้อภิปรายถึงรายละเอียดด้าน

โลจิสติกส์ นอกจากนี้เราได้ทำการวิเคราะห์ความไว (sensitivity) โดยพิจารณาให้ $d_t = \{1, 2, 3, 4\}$ ใน [ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1](#) ข้อย่อย 1.3. เราได้นำเสนอภาพรวมของค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ไว้ใน [ตารางที่ 2](#)

Parameter	Values
Pool size (k)	16, 32
PCR false negative rate (FNR_{PCR})	5%, 10%
PCR tests per day (T_d)	25k, 50k
Isolation compliance (c_i)	80%, 90%
Test compliance (c_t)	80%, 90%
Reporting delay (d_t)	1 day

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.t002>

ตารางที่ 2. ภาพรวมของโมเดลพารามิเตอร์เกี่ยวกับกรอบงานวิธีการตรวจแบบ universal testing

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.t002>

เพื่อที่จะตรวจสอบผลกระทบของวิธีการตรวจแบบ universal testing สำหรับ pool จากครอบครัว เราได้รับ

5 stochastic trajectories ของแบบจำลองสำหรับการรวมกันแต่ละชุดของพารามิเตอร์เหล่านี้ ตอนที่วิเคราะห์ผลที่ได้เหล่านี้

เราสังเกตเห็นว่าแนวโน้มหลักของผลที่ได้จากแบบจำลองมาจากจำนวนวันที่ใช้ในการตรวจแบบ sweep แต่ละครั้ง ด้วยเหตุว่าสิ่งนี้ถูกกำหนดโดยขนาดของ pool (k)

และจำนวนการตรวจวิธี PCR ที่มีใช้ต่อวัน T_d , เราจึงแสดงแนวโน้มเหล่านี้โดยการรวมผลที่ได้จากแบบจำลองทั้งหมด

(ซึ่งก็คือการยินยอมให้ตรวจและการปฏิบัติตามการกักตัว) ต่อการรวมกันของ $\langle k, T_d \rangle$ สำหรับแต่ละอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลง ๆ ที่พิจารณา FNR_{PCR}

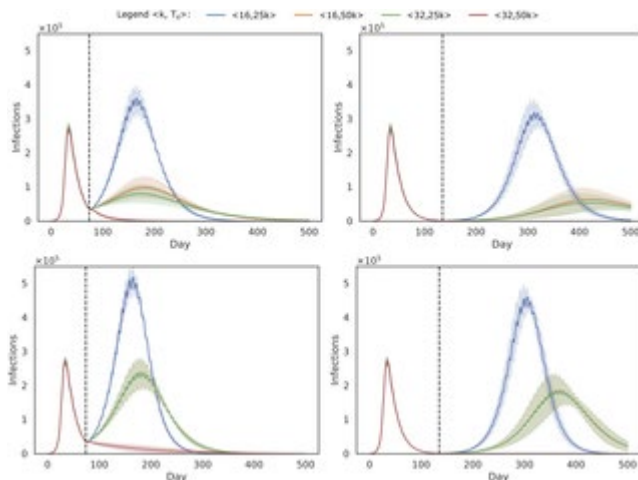
ในภาพบน ของ [ภาพประกอบที่ 2](#) เราแสดงแนวโน้มเหล่านี้สำหรับจุดเริ่มต้นทั้ง 2 ช่วง (พฤษภาคมและกรกฎาคม) รวมทั้งอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลง ๆ

$FNR_{PCR} = 0.1$ (อัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลง ๆ ที่ optimistic น้อยที่สุดที่พิจารณา) และเราได้ทำตามกลยุทธ์การกักตัวรวมกัน (pool-isolation strategy) ซึ่งเรากักตัวทุกคนที่เป็นส่วนหนึ่งของ pool ที่ติดเชื้อ ภาพประกอบนี้แสดงให้เห็นว่าในการจำลองของเรา

เราสามารถบรรลุผลการควบคุมการระบาดได้ดีก็ต่อเมื่อค่า $k = 32$ และ $T_d = 50000$ การรวมกันของค่าพารามิเตอร์นี้ทำให้เราสามารถตรวจคนจำนวนสูงที่สุดต่อวัน (ประชากรทั้งหมดในหนึ่งสัปดาห์) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการลดลงอย่างรวดเร็วของจำนวนการติดเชื้อ

แนวโน้มที่คล้ายคลึงกันนี้ถูกสังเกตพบเมื่ออัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลง ๆ อยู่ที่ 5% และผลเหล่านี้ได้แสดงไว้แล้วใน [ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1](#) ข้อย่อยที่ 1.1.

เพื่อที่จะแสดง performance gradient ระหว่างการตรวจสัปดาห์ละครั้งกับสองสัปดาห์หนึ่งครั้ง เราได้แสดงผลที่ได้สำหรับ $k = 32$ และ $T_d \in \{25k, 30k, 35k, 40k, 45k, 50k\}$ ด้วยใน [ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1](#) ข้อย่อย S1.5



ภาพประกอบที่ 2. แนวโน้ม (เฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) สำหรับการรวมพารามิเตอร์ทั้งหมด (all combinations of parameters) $\langle k, T_d \rangle$, for FNRPCR = 0.1.

วิธีการตรวจแบบ universal testing เริ่มในวันที่ 1 พฤษภาคม (ภาพด้านซ้าย) และในวันที่ 1 กรกฎาคม (ภาพด้านขวา)

ซึ่งแสดงเป็นเส้นประในแนวดิ่งซึ่งแสดงจุดสิ้นสุดของการปิดเมืองด้วย ในภาพบนเราทำตามกลยุทธ์การกักตัวรวมกัน (pool isolation strategy)

ซึ่งเรากักตัวทุกคนที่เป็นส่วนหนึ่งของ pool ที่ติดเชื้อ ส่วนในภาพล่างเราทำตามกลยุทธ์การแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation strategy)

ซึ่งเราระบุตัวผู้ที่ติดเชื้อใน pool ที่มีผลการตรวจเป็นบวก

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.g002>

เราเปรียบเทียบผลที่ได้เหล่านี้กับกลยุทธ์การแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละรายในภาพด้านล่างของภาพประกอบที่ 2 ที่ซึ่งเราระบุใน pool

ที่มีผลการตรวจเป็นบวกนั้นมีผู้ใดบ้างที่มีผลการตรวจเป็นบวกจริง ๆ โดยรวมแล้วผลที่ได้กับการกักตัวรวมกัน (pool isolation) และการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย

(individual isolation) มีความคล้ายคลึงกัน อย่างไรก็ตามเนื่องจากการตรวจเพิ่มเติมซึ่งจำเป็นสำหรับแต่ละคนที่อยู่ใน pool

ที่มีผลการตรวจเป็นบวกและอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ซึ่งก็เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการตรวจเพิ่มเติมอีก ดังนั้นสมรรถนะของการตรวจในแต่ละคนจึงต่ำกว่า

เราสังเกตเห็นแนวโน้มที่คล้ายคลึงกันสำหรับอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ที่ 5% และเราได้แสดงผลที่ได้เหล่านี้ไว้ใน [ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1](#) ข้อย่อย S1.1

เพื่อที่จะแสดงถึงอิทธิพลของการยินยอมและปฏิบัติตามในการตรวจและการกักตัวที่มีต่อการลดลงของการติดเชื้อ เราจึงได้แสดง box-plots (ภาพประกอบที่ 3)

ซึ่งแสดงถึงจำนวนการติดเชื้อ ณ จุดเวลาต่าง ๆ กัน 3 จุด (90 วัน 180 วัน และ 270 วันหลังจากเริ่มขั้นตอนการตรวจวิธี universal testing)

สำหรับการทดลองเมื่อการปิดเมืองสิ้นสุดลงในวันที่ 1 กรกฎาคม ใน [ภาพประกอบที่ 3](#) เราได้แสดงผลที่ได้สำหรับกลยุทธ์วิธีการกักตัว 2 แบบตามลำดับ

คือการกักตัวรวมกัน (pool isolation) (ภาพบน) และการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation) (ภาพล่าง) สำหรับขั้นตอนการตรวจแบบ

universal testing สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง ($k = 32$ และ $T_d = 50000$) ใน [ภาพประกอบที่ 3](#) นี้เราได้แสดงผลที่ได้สำหรับอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ

ที่ 10% เราได้สังเกตเห็นแนวโน้มที่คล้ายคลึงกันสำหรับอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ที่ 5% และเราได้แสดงผลที่ได้เหล่านี้ไว้ใน [ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1](#)

ข้อย่อย S1.1. ผลที่ได้เหล่านี้แสดงให้เห็นว่าเราพบเข้าหาจุดที่การติดเชื้อเป็นศูนย์ (zero cases) สำหรับกลยุทธ์การกักตัวทั้งสองแบบ

ยกเว้นเมื่อมีการใช้การแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation) และการยินยอมปฏิบัติตามทั้งการตรวจและการกักตัวต่ำกว่า 80%

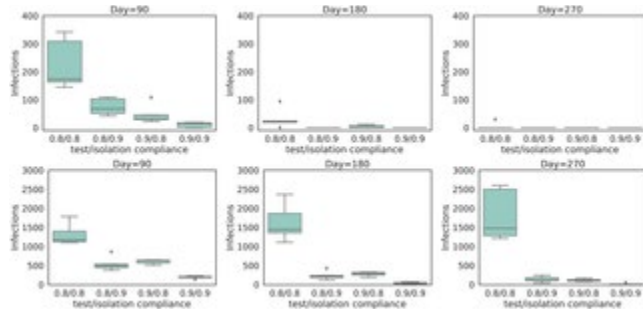
เนื่องจากการตรวจเพิ่มเติมซึ่งจำเป็นสำหรับแต่ละคนที่อยู่ใน pool ที่มีผลการตรวจเป็นบวกและอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ

ซึ่งก็เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการตรวจเพิ่มเติมอีก ดังนั้นการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation) จึงแสดงอัตรา convergence ที่ต่ำกว่า

สิ่งสำคัญอีกอย่างหนึ่งที่ควรพิจารณาในที่นี้คือ ความแตกต่างกันในเรื่องการยินยอมปฏิบัติตามระหว่างกลยุทธ์วิธีการกักตัวสองประเภทนี้

ตามที่เรารู้ได้ให้เหตุผลว่าแต่ละคนมีความเป็นไปได้ที่จะยินยอมปฏิบัติตามมากกว่าเมื่อรู้ตัวตนติดเชื้อ

เราสังเกตว่าเมื่อการยินยอมปฏิบัติตามมีมากขึ้นผลของการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation) จะมีความเด่นชัดน้อยลง



ภาพประกอบที่ 3. การกระจายของจำนวนการติดเชื้อสำหรับการทดลองเมื่อการปิดเมืองสิ้นสุดลงในวันที่ 1 กรกฎาคม

ในสถานการณ์ที่มีการยินยอมปฏิบัติตามในการตรวจและการกักตัวต่าง ๆ กัน

เราแสดงผลที่ได้สำหรับกลยุทธ์การกักตัวรวมกัน (pool isolation strategy) (ภาพบน) และกลยุทธ์การแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual based isolation strategy) (ภาพล่าง) เราแสดงจำนวนการติดเชื้อ ณ จุดเวลาต่าง ๆ กัน 3 จุด คือ 90 วัน (ภาพซ้าย) 180 วัน (ภาพกลาง) และ 270 วัน (ภาพขวา) หลังจากเริ่มขั้นตอนการตรวจแบบ universal testing ผลที่ได้เหล่านี้เป็นการพิจารณาถึงวิธีการตรวจแบบ universal testing สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง ($k = 32$ และ $T_d = 50000$) และ $FNR_{PCR} = 0.1$. แต่ละ box แทนการยินยอมและปฏิบัติตามในการตรวจรวมกับการยินยอมและปฏิบัติตามในการกักตัว <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.g003>

สังเกตว่าภายใต้การลดการสัมผัสติดต่อก่อนเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนและการลดการสัมผัสติดต่อกับที่ทำงานที่เราตั้งสมมติฐานนั้น

กว่าที่จำนวนการติดเชื้อจะเป็นศูนย์ได้ต้องใช้เวลานานหลายเดือนมาก ใน ข้อที่ 4

เราได้แสดงให้เห็นว่าจำนวนผู้ติดเชื้อสามารถลดลงได้อย่างรวดเร็วเมื่อการลดการสัมผัสติดต่อกับความเข้มข้นมากขึ้น

ในการทดลองก่อนหน้านี้ เราพิจารณาให้การลดการสัมผัสติดต่อก่อนเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อน (หลังการปิดเมือง) คงอยู่ที่ 70%

เพื่อที่จะประเมินจำนวนการสัมผัสติดต่อยอมให้ได้ในระหว่างวิธีการตรวจแบบ universal testing สัปดาห์ละหนึ่งครั้งนั้น

เราได้ตรวจสอบหาค่าการลดการสัมผัสติดต่อก่อนเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนต่าง ๆ กัน ในขณะที่กำหนดให้การลดการสัมผัสติดต่อกับที่ทำงานคงอยู่ที่ 50%

เพื่อที่จะให้บริบทเป้าหมายนี้ใน ภาพประกอบที่ 4 เราจึงได้แสดงผลของการจำลองสำหรับการลดการสัมผัสติดต่อก่อนเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนอยู่ที่ 50%, 60% และ

70% สำหรับกลยุทธ์การกักตัวทั้งสองแบบ เพื่อที่จะขยาย (extend) การตั้งค่า (setting) แบบนี้เพื่อให้สามารถเดินทางได้ เราจึงได้พิจารณาการ import

จำนวน n รายต่อวัน (หมายถึงจำนวนคน n คนที่เคยติดเชื้อระหว่างการเดินทางและกลับบ้าน) เราแสดงผลที่ได้เหล่านี้สำหรับ $n = 10$ และ $n = 50$ ใน

ภาพประกอบที่ 5 และ ภาพประกอบที่ 6 ตามลำดับ ใน ภาพประกอบที่ 4 ภาพประกอบที่ 5 และ ภาพประกอบที่ 6

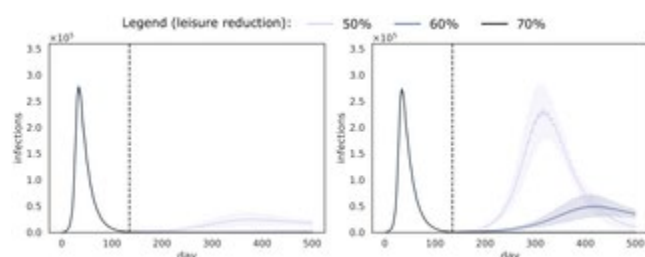
เราได้แสดงผลที่ได้สำหรับอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ที่ 10% และสังเกตพบแนวโน้มที่คล้ายคลึงกันสำหรับอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ที่

5% (ข้อมูลเพิ่มเติมที่ ข้อย่อย S1.2) จากการจำลอง

ผลที่ได้เหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการควบคุมการระบาดสามารถบรรลุได้เมื่อการลดการสัมผัสติดต่อก่อนเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนสูงถึง 60% เมื่อใช้การกักตัวรวมกัน (pool isolation) แต่กับการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation)

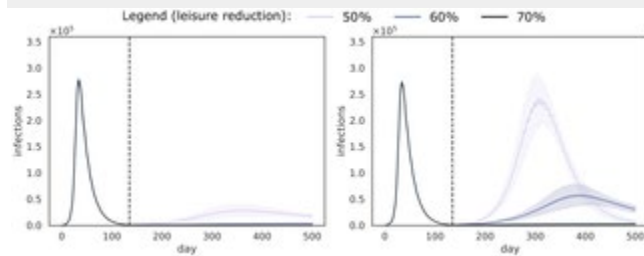
สมรรถนะจะต่ำกว่านั้นเนื่องจากการตรวจเพิ่มเติมซึ่งจำเป็นต้องมีและอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ที่เกี่ยวข้อง กลยุทธ์วิธีการกักตัวรวมกัน (pool isolation strategy) สามารถช่วยให้การระบาดอยู่ในระดับที่สมเหตุสมผลสำหรับการลดการสัมผัสติดต่อกับที่ 50% แต่แม้ว่าที่ระดับอุปการณระดับนี้

กลยุทธ์วิธีการกักตัวแบบนี้ก็ยังต้องมีการกักตัวผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อเป็นจำนวนมาก ซึ่งมีผลกระทบต่อการยินยอมปฏิบัติตามของชุมชน



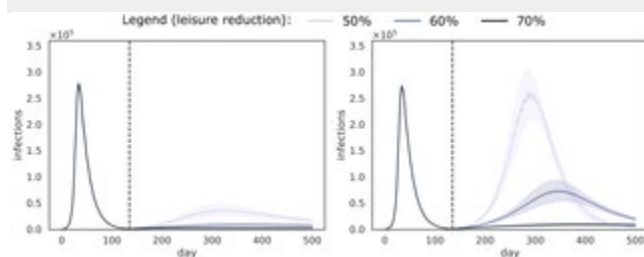
ภาพประกอบที่ 4. แนวโน้มสำหรับการลดการสัมผัสติดต่อก่อนเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนต่าง ๆ กัน เมื่อดำเนินวิธีการตรวจแบบ universal testing สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง

เราตั้งสมมติฐานว่าวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เริ่มต้น (ขณะที่การปิดเมืองสิ้นสุดลง) ในวันที่ 1 กรกฎาคม ซึ่งแสดงด้วยเส้นประในแนวดิ่งและ $FNR_{PCR} = 0.1$ เราพิจารณากลยุทธ์การกักตัวทั้งสองแบบ คือ การกักตัวรวมกัน (**pool isolation**) (ภาพซ้าย) และการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) (ภาพขวา) เส้นโค้งแสดงถึงเส้นที่อธิบายค่าเฉลี่ยเหนือ **trajectories** ของ **result aggregations** และบริเวณแรเงาซึ่งแสดงส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.g004>



ภาพประกอบที่ 5. แนวโน้มสำหรับการลดการสัมผัสติดต่อกันในเวลากลางหรือเวลาพักผ่อนต่าง ๆ กัน เมื่อดำเนินการตรวจแบบ **universal testing** ัปดาห์ละหนึ่งครั้งและมีการ **import** ผู้ป่วย 10 รายต่อวัน

เราตั้งสมมติฐานว่าวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เริ่มต้น (ขณะที่การปิดเมืองสิ้นสุดลง) ในวันที่ 1 กรกฎาคม ซึ่งแสดงด้วยเส้นประในแนวดิ่งและ $FNR_{PCR} = 0.1$ เราพิจารณากลยุทธ์การกักตัวทั้งสองแบบ คือ การกักตัวรวมกัน (**pool isolation**) (ภาพซ้าย) และการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) (ภาพขวา) เส้นโค้งแสดงถึงเส้นที่อธิบายค่าเฉลี่ยเหนือ **trajectories** ของ **result aggregations** และบริเวณแรเงาซึ่งแสดงส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.g005>



ภาพประกอบที่ 6. แนวโน้มสำหรับการลดการสัมผัสติดต่อกันในเวลากลางหรือเวลาพักผ่อนต่าง ๆ กัน เมื่อดำเนินการตรวจแบบ **universal testing** ัปดาห์ละหนึ่งครั้งและมีการ **import** ผู้ป่วย 50 รายต่อวัน

เราตั้งสมมติฐานว่าวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เริ่มต้น (ขณะที่การปิดเมืองสิ้นสุดลง) ในวันที่ 1 กรกฎาคม ซึ่งแสดงด้วยเส้นประในแนวดิ่งและ $FNR_{PCR} = 0.1$ เราพิจารณากลยุทธ์การกักตัวทั้งสองแบบ คือ การกักตัวรวมกัน (**pool isolation**) (ภาพซ้าย) และการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) (ภาพขวา) เส้นโค้งแสดงถึงเส้นที่อธิบายค่าเฉลี่ยเหนือ **trajectories** ของ **result aggregations** และบริเวณแรเงาซึ่งแสดงส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.g006>

สังเกตว่าเราเลือกอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบलग ๆ อย่างเดียวกันสำหรับการตรวจเป็น **pool** และการตรวจเป็นรายบุคคล ซึ่งเป็นสมมติฐานแบบอนุรักษ์นิยม (**conservative assumption**) โดยที่ว่าการตรวจเป็นรายบุคคลสามารถดำเนินการได้โดยใช้ **RNA extract** ที่ได้จากการตรวจเป็น **pool**

เนื่องจากว่าอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบलग ๆ เป็นส่วนผสมของข้อผิดพลาดเกี่ยวกับการเก็บตัวอย่างส่งตรวจและความไว (**sensitivity**) ของการตรวจโดยวิธี **PCR** [42] ดังนั้นจึงเป็นการสมเหตุสมผลที่จะตั้งสมมติฐานว่าการตรวจติดตามผลโดยวิธี **PCR test** จะมีอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบलग ๆ ต่ำลง

เพราะว่าเชื้อไวรัสได้รับการสกัด (**extracted**) อย่างประสบความสำเร็จแล้วจากแต่ละรายที่เป็นส่วนหนึ่งของ **pool** ที่มีผลการตรวจเป็นบวก แต่อย่างไรก็ตามเป็นสิ่งที่ท้าทายในการเลือกการลดลงของอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบलग ๆ ที่เหมือนจริงสำหรับการตรวจเพิ่มเติม

เพราะว่ามีความซับซ้อนยุ่งยากเมื่อ **pool**

นั้นมาจากการรวมกันของตัวอย่างจำนวนมากที่มีผลการตรวจเป็นบวกและแต่ละตัวอย่างเหล่านี้ก็สามารถทำให้เกิดข้อผิดพลาดได้อย่างเป็นอิสระต่อกัน การทดลองของเราใน

ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1 ได้แสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบलग ๆ ที่ต่ำลงทำให้เกิดสมรรถนะที่ดีขึ้นเมื่อใช้การแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย

(**individual isolation**) ด้วยเหตุนี้เราจึงเชื่อว่าควรมีการศึกษาวิจัยติดตามในเรื่องนี้ต่อไป เพื่อให้ได้ค่าประมาณที่ดีขึ้นของอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบलग

ๆ สำหรับการตรวจเป็นรายบุคคลที่ใช้ตัวอย่างอาร์เอ็นเอที่ได้มาจากการตรวจเป็น **pool** โดยวิธี **PCR** (**pooled PCR test**)

ผลที่ได้ของเรายังบ่งชี้ว่าการ **import** ผู้ป่วยมีผลกระทบ ซึ่งจะเด่นชัดมากขึ้นสำหรับการลดการสัมผัสติดต่อกันในเวลากลางหรือเวลาพักผ่อนที่ต่ำ ๆ และเมื่อมีการใช้การแยกตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) โดยรวมแล้วเมื่อการลดการสัมผัสติดต่อกันอยู่ที่ **70%** กลยุทธ์วิธีการกักตัวทั้งสองแบบสามารถควบคุมการระบาดได้

ในการทดลองเหล่านี้เราตั้งสมมติฐานว่าเมื่อมีการกำหนดให้ใช้มาตรการการกักตัว

แต่ละคนจะสามารถแยกตัวออกจากสมาชิกในครอบครัวด้วยเมื่อแต่ละคนทราบถึงสถานะการติดเชื้อของตนเอง เช่นเดียวกันกับในการแยกตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) สมมติฐานนี้มีความสมเหตุสมผลและสอดคล้องกับการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ [21]

แต่อย่างไรก็ตามเราได้ให้เหตุผลว่าเรื่องนี้มีความตรงไปตรงมาน้อยกว่าที่จะบรรลุผลในการกักตัวรวมกัน (**pool isolation**)

ด้วยเหตุนี้เราจึงได้คัดค้านสมมติฐานนี้ใน **ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1** ข้อย่อย S1.3. การทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าแนวโน้มของแบบจำลองมีความแข็งแกร่ง (**robust**)

ต่อปรากฏการณ์นี้เมื่อการลดการสัมผัสติดต่อกันอยู่ที่ **70%** แต่อย่างไรก็ตามปรากฏการณ์นี้จะมีความเด่นชัดขึ้นเมื่อจำนวนการสัมผัสติดต่อกันเพิ่มขึ้น (**50%** และ **60%**) สิ่งนี้เน้นย้ำให้เห็นถึงความสำคัญของการเว้นระยะห่างทางสังคมในครอบครัวเมื่อพบว่าสมาชิกในครอบครัวคนหนึ่งมีอาการตรวจเป็นบวก

เพื่อที่จะประเมินผลกระทบของความล่าช้าในการรายงานผลการตรวจวิธี **PCR** (d_t) เราได้ทำการวิเคราะห์ค่าความไว (**sensitivity**) โดยพิจารณาให้ $d_t = \{1, 2, 3, 4\}$ ใน **ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1** ข้อย่อย S1.4 และมีผลที่ได้สอดคล้องกันกับการศึกษาวิจัยของ Larremore และคณะ [43]

ในด้านหนึ่งการวิเคราะห์ความไวนี้ได้แสดงให้เห็นว่ากลยุทธ์วิธีการกักตัวรวมกัน (**pool isolation strategy**) มีความแข็งแกร่ง (**robust**)

ที่เดียวเกี่ยวกับเวลาในการรอคอยที่นานถึง **4** วัน แต่ในอีกด้านหนึ่งการทดลองของเราได้แสดงให้เห็นว่าสำหรับการแยกตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) แล้วผลของความล่าช้านี้มีความเด่นชัดกว่ามากสำหรับกรณี $d_t \geq 3$

เหตุผลสำหรับปรากฏการณ์ที่มีกำลังมากเช่นนี้ก็คือว่าในขณะที่แต่ละคนยังคงไม่ทราบสถานะของการติดเชื้อของตนเองและกำลังรอผลการตรวจอยู่นั้นมีความเป็นไปได้ว่าพวกเขาได้ทำให้เกิดการติดเชื้อสมาชิกในครอบครัวคนอื่น ๆ ไปแล้ว ดังนั้นในขณะที่ผู้ติดเชื้อคนแรก ๆ ได้รับการระบุตัวและถูกกักตัว ผู้ที่เพิ่งติดเชื้อใหม่ ๆ

ซึ่งยังตรวจหาไม่เจอก็สามารถทำให้ติดเชื้อในรายใหม่ ๆ นอกครอบครัวได้แล้ว ปรากฏการณ์นี้จะถูกทำให้ลดลงเมื่อมีการใช้วิธีการกักตัวรวมกัน (**pool isolation**)

เพราะว่าสมาชิกในครอบครัวทุกคนเป็นส่วนหนึ่งของ **pool** เดียวกันนั้นและดังนั้นจึงได้รับการกักตัวด้วยเช่นเดียวกัน

เมื่ออิงตามข้อมูลจากการสังเกตนี้เราจึงตั้งสมมติฐานว่าการใช้วิธีการกักตัวทั้งครอบครัว (**household**

isolation) (มีการตรวจแต่ละคนเพื่อระบุสถานะของการติดเชื้อของแต่ละคน และครอบครัวทั้งหมดที่มีผู้ติดเชื้อจะถูกกักตัวรวมกัน)

น่าจะสามารถลดการเกิดปรากฏการณ์นี้ ซึ่งได้รับการยืนยันจากการทดลองใน **ข้อมูลเพิ่มเติมที่ S1** ข้อย่อย S1.4.

4 วิธีการตรวจแบบ universal testing และการลดการสัมผัสติดต่อกัน (the hammer)

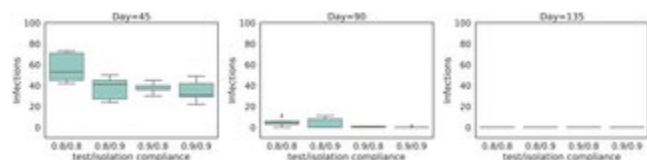
ใน **ข้อที่ 3** กว่าที่จำนวนการติดเชื้อจะเป็นศูนย์ได้ต้องใช้เวลานานหลายเดือนมาก

โดยที่มีการลดการสัมผัสติดต่อกันในเวลากลางหรือเวลาพักผ่อนและการลดการสัมผัสติดต่อกันที่ทำงานที่เราตั้งสมมติฐาน ในที่นี้เราตรวจสอบผลกระทบของวิธีการตรวจแบบ **universal testing**

ที่ตรวจสัปดาห์ละหนึ่งครั้งเมื่อดำเนินการภายใต้การลดการสัมผัสติดต่อกันที่เหมือนกันกับระหว่างกาปิดเมืองซึ่งเกิดขึ้นที่เบลเยียมในระหว่างการระบาดระลอกแรก

คือการลดการสัมผัสติดต่อกันที่ทำงานอยู่ที่ **75%** และการลดการสัมผัสติดต่อกันในเวลากลางหรือเวลาพักผ่อนอยู่ที่ **90%** ซึ่งเป็นที่รู้จักกันในชื่อว่า “the hammer” ใน **ภาพประกอบที่ 7** ผลจากการจำลองของเราแสดงให้เห็นว่าจำนวนการติดเชื้อลดลงเป็นศูนย์อย่างรวดเร็ว

แม้ว่าเมื่อพิจารณาถึงการยินยอมและปฏิบัติตามการกักตัวและการตรวจซึ่งอยู่ในระดับต่ำก็ตาม



ภาพประกอบที่ 7. การกระจายของจำนวนการติดเชื้อสำหรับการทดลองระหว่างที่มาตรการการจำกัดต่าง ๆ ในช่วงการปิดเมืองยังเป็นที่

เราได้แสดงสถานการณ์ของการยินยอมปฏิบัติตามในการตรวจและการกักตัวต่าง ๆ กัน เราได้แสดงจำนวนการติดเชื้อ ณ จุดเวลาต่าง ๆ กัน 3 จุด คือ 45 วัน (ภาพซ้าย) 90 วัน (ภาพกลาง) และ 135 วัน (ภาพขวา) หลังจากเริ่มขั้นตอนวิธีการตรวจแบบ universal testing ผลที่ได้เหล่านี้เป็นการพิจารณาถึงขั้นตอนวิธีการตรวจแบบ universal testing สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง ($k = 32$ และ $T_d = 50000$) และ $FNR_{PCR} = 0.1$ เมื่อกลยุทธ์วิธีการกักตัวที่ใช้คือการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation) แต่ละ box เป็นตัวแทนของการยินยอมปฏิบัติตามในการตรวจรวมกับการยินยอมปฏิบัติตามในการกักตัว สังเกตว่า 135 วันหลังจากเริ่มขั้นตอนวิธีการตรวจแบบ universal testing (ไม่ได้แสดงไว้ในภาพประกอบนี้) จำนวนผู้ติดเชื้อลดลงเป็นศูนย์สำหรับทุกสถานการณ์ของการยินยอมปฏิบัติตามในการตรวจและในการกักตัว <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.g007>

ในขณะที่การต่อต้านต่อมาตรการการปิดเมืองเพิ่มขึ้นในหลายประเทศทั่วโลกในระหว่างการระบาดของโรคโควิด 19 เจตนาของเราในที่นี้ไม่ใช่เพื่อสนับสนุนการต่อต้านเหล่านั้น แม้กระนั้นก็ตามการตรวจสอบของเราไม่ได้แสดงว่าการกักตุนการระบาดในท้องถิ่น (อย่างรวดเร็ว) อาจจะเป็นไปได้เมื่อมีการดำเนินวิธีการตรวจแบบ universal testing สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง นอกจากนี้เป็นการเน้นย้ำศักยภาพของกลยุทธ์วิธีการตรวจแบบ universal testing ในฐานะที่เป็นกลไกในการบรรเทาสำหรับโรคติดเชื้ออุบัติใหม่อื่น ๆ (ในอนาคต) ซึ่งควรที่จะได้มีการศึกษาวิจัยต่อไป

5 โลจิสติกส์ของวิธีการตรวจแบบ universal testing สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง

ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจประชากรทั้งหมด (หรือที่เรียกว่า sweep time) เป็นสัดส่วนกันโดยตรงกับเวลาที่แต่ละคนควรได้รับการตรวจ การทดลองของเราได้แสดงให้เห็นว่า sweep time ที่ 1 สัปดาห์สำหรับประชากร 11 ล้านคน (ใช้ขนาดของ pool คงที่ $k = 32$ และจำนวนการตรวจคงที่ $T_d = 50k$) จะให้ผลที่ทำให้มั่นใจได้มากที่สุด เรายอมรับว่าการตรวจแต่ละคนเป็นประจำทุก ๆ สัปดาห์จำเป็นต้องอาศัยความพยายามที่สำคัญจากชุมชน แต่แม้กระนั้นผลจากการจำลองของเราได้แสดงจริง ๆ ว่าการดำเนินการตรวจนี้อาจจะส่งผลต่อการควบคุมการระบาด แม้ว่าเมื่อการลดการสัมผัสติดต่อได้รับการบรรเทาผ่อนคลายเป็นมากแล้วก็ตาม ซึ่งอาจจะทำให้แต่ละคนได้ตระหนักว่ามาตรการเหล่านี้ให้ผลคุ้มค่าต่อความพยายาม ถึงกระนั้นก็ตามเพื่อที่จะให้นโยบายเช่นนั้นประสบผลสำเร็จในบริบทของการสาธารณสุข เป็นสิ่งสำคัญว่าความตระหนักของสังคมและการสนับสนุนนโยบายเหล่านี้ต้องได้รับการกระตุ้นส่งเสริมโดยผ่านการสื่อสารจากภาครัฐอย่างรวดเร็วฉับไว

ถัดจากความพยายามที่จำเป็นต้องได้จากประชากรในการตรวจทุก ๆ สัปดาห์แล้วก็ยังมีความท้าทายด้านโลจิสติกส์ที่สำคัญในการได้รับตัวอย่างส่งตรวจและต้องทำให้มั่นใจว่าตัวอย่างส่งตรวจเหล่านั้นสามารถได้รับการตรวจภายในช่วงระยะเวลาที่สมเหตุสมผล เรามองเห็นประเด็นที่ควรพิจารณาหลัก ๆ 4 เรื่องด้วยกันเกี่ยวกับโลจิสติกส์ในวิธีการตรวจแบบ universal testing ประการแรกเพื่อที่จะให้สามารถวางแผนเกี่ยวกับพื้นที่ในการสกัด (extract) ตัวอย่างและการตรวจโดยวิธี PCR ได้อย่างเหมาะสม เราให้เหตุผลว่าวิธีการกระจายอำนาจ (decentralized approach) มีความเหมาะสมมากที่สุด ในการทดลองของเรา เราได้วางแผนการตรวจในระดับจังหวัด ในจังหวัดเหล่านี้เราสามารถแบ่งจัดสรรออกเป็นพื้นที่ส่วนย่อย ๆ ที่มีศักยภาพในการตรวจโดยวิธี PCR ดังนั้นจึงเป็นการสะดวกต่อวิธีการกระจายอำนาจ (decentralized approach) เราจึงให้เหตุผลว่าการทำตามวิธีการกระจายอำนาจ (decentralized approach) จะทำให้เราสามารถเพิ่มโครงสร้างพื้นฐานในการตรวจ (testing infrastructure) โดยที่ไม่ทำให้ช่วงเวลาแล้วเสร็จที่สั้น (fast turn-around time) ของการตรวจโดยวิธี PCR ได้รับความเสียหาย ประการที่ 2 ในการสกัด (extract) ตัวอย่างเราจำเป็นต้องมีเจ้าหน้าที่พยาบาลในจำนวนที่มากพอซึ่งเราคำนวณเป็นตัวเลขประมาณ เพื่อความชัดเจนเราแสดงการคำนวณนี้สำหรับประชากร 1,000 คนซึ่งสามารถใช้คาดการณ์สำหรับประชากรทั้งหมดได้อย่างตรงไปตรงมา เมื่อเราตั้งสมมติฐานว่าการตรวจจะใช้เวลา 8 ชั่วโมงต่อวันและตรวจทุกวัน (รวมเสาร์อาทิตย์ด้วย) เราจำเป็นต้องตรวจผู้ป่วย 18 รายต่อชั่วโมงเพื่อให้สามารถตรวจหนึ่งชุด ๆ ละ 1000 คนได้ในหนึ่งสัปดาห์ เมื่อเราพิจารณาการใช้วิธีการสกัด (extract) ตัวอย่างแบบไคร์ฟ-ทู (drive-through) ก็มีความสมเหตุสมผลในการตั้งสมมติฐานว่าเจ้าหน้าที่พยาบาล 1 คนสามารถตรวจได้ 9 รายต่อชั่วโมง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเศษส่วนที่สำคัญของคนเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งของครอบครัวเดียวกัน เมื่อเราตั้งสมมติฐานว่าเจ้าหน้าที่พยาบาลทำงาน 5 วันต่อสัปดาห์และ 8 ชั่วโมงต่อวัน เราก็คงสรุปได้ว่าเราต้องการเจ้าหน้าที่พยาบาลเฉลี่ย 2.8 คนต่อประชากร 1,000 คนในการสนับสนุนช่วงเวลาแล้วเสร็จที่สั้น (rapid turn-around time) ของการตรวจโดยวิธี PCR ประการที่ 3 เมื่อตัวอย่างส่งตรวจได้รับการสกัด (extract) แล้วจะต้องถูกนำไปรวมกัน (pooled) และตรวจโดยวิธี PCR โดยใช้โครงสร้างพื้นฐานที่มีอยู่ ในการทดลองของเรา เราตั้งสมมติฐานว่าสามารถตรวจโดยวิธี PCR ได้ 50 พัน (50k) ต่อวันในการตรวจแบบรวมตัวอย่าง (sample pools) สมมติฐานนี้สอดคล้องกันกับขีดความสามารถของรัฐบาลเบลเยียมในการทำการตรวจโดยวิธี PCR จำนวน 70 พัน (70k) ต่อวัน [22, 23] นอกจากนี้ยังมีการตรวจโดยวิธี PCR จำนวน 20 พัน (20k) ในการระบุตัวผู้ที่เป็นสาเหตุของการที่การตรวจแบบรวมตัวอย่างมีผลเป็นบวก ประการที่ 4 เราถือว่าเป็นสิ่งสำคัญที่ตัวอย่างแบบรวมตัวอย่างจะต้องได้รับการตรวจในระยะเวลาที่สมเหตุสมผล ในขณะที่มีข้อร้องเรียนจากประเทศต่าง ๆ (ระหว่างการระบาดรอบใหม่ของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในยุโรปและอเมริกาเมื่อเร็ว ๆ นี้ ช่วงฤดูใบไม้ร่วงและฤดูหนาวของปี พ.ศ. 2563) ว่าช่วงเวลาแล้วเสร็จ (turn-

around time) ของการตรวจโดยวิธี PCR ในบริบทของการติดตามการสัมผัสติดต่อมีความล่าช้าเกินไป เราเชื่อว่าการใช้วิธีการตรวจแบบ universal testing นั้นจะสามารถช่วยปรับปรุงในส่วนนี้ได้ นี่เป็นในกรณีที่สามารถวางแผนการตรวจได้ ไม่ใช้การตรวจตามการร้องขอ (ในกรณีการติดตามการสัมผัสติดต่อ) ดังนั้นการในการตรวจจึงมีการกระจายอย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้ในขณะที่ในบริบทของการติดตามการสัมผัสติดต่อ การสกัด (extract) ตัวอย่างโดยปกติทั่วไปจะกระทำโดยแพทย์และตัวอย่างที่ถูกสกัด (extract) มานั้นจะต้องส่งไปที่ห้องปฏิบัติการที่ตรวจโดยวิธี PCR ซึ่งทำให้ต้องใช้เวลาในการขนส่งตัวอย่าง ในทางกลับกันการใช้วิธีการตรวจแบบไดรฟ์-ทรู (drive-through) ซึ่งการเก็บตัวอย่างและการ processing เกิดขึ้นในที่เดียวกันจะช่วยลดช่วงเวลาแล้วเสร็จ (rapid turn-around time) ในการตรวจให้สั้นลงโดยรวม ๆ ดังนั้นเราจึงเชื่อว่าการวางแผนที่รัดกุมจะมีอัตราจะทำให้สามารถรายงานผลการตรวจได้ภายในหนึ่งวัน

เรายอมรับว่าวิธีที่ปฏิบัติกันในปัจจุบันซึ่งใช้ไม้พ่นสเปรย์เข้าไปในโพรงจมูกเป็นวิธีการที่ล่วงล้ำเข้าสู่ร่างกาย (invasive) ที่เดียวในเรื่องนี้วิธีการทางเลือกในการเก็บตัวอย่าง เช่น การเก็บตัวอย่างน้ำลาย [44] ควรได้รับการพิจารณา เพราะเหตุว่าการตรวจน้ำลายเป็นวิธีการตรวจที่ล่วงล้ำเข้าสู่ร่างกายน้อยกว่าจึงมีความเป็นไปได้ที่จะได้รับความยินยอมร่วมมือน้อยมากขึ้น นอกจากนี้การใช้วิธีการเก็บตัวอย่างจากน้ำลายยังสามารถทำได้โดยตัวผู้ป่วยเอง ซึ่งสามารถช่วยลดความยุ่งยากซับซ้อนของเรื่องโลจิสติกส์ในการตรวจ

6 การศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เราติดตามการศึกษาวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับวิธีการของเรา

การศึกษาวิจัยโดย de Wolff และคณะก็มีการตรวจสอบวิธีการรวมตัวอย่าง (pooling) ในฐานะที่เป็นทางเลือกที่รวดเร็วกว่าและเป็นการใช้ทรัพยากรที่มีได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าการตรวจรายบุคคล และนำเสนอวิธีการในการระบุว่าตัวอย่างไหนใน pool ที่มีผลการตรวจเป็นบวกโดยใช้การตรวจน้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ [45] ถึงแม้ว่าในการศึกษาวิจัยของเราส่วนใหญ่เรามุ่งความสนใจไปที่ช่วงระยะ (phase) ของการระบาดซึ่งมีจำนวนการติดเชื้อต่ำ แต่วิธีการนี้ก็ยังสามารถนำไปใช้ร่วมกับกับวิธีการที่เราเสนอ

การศึกษาวิจัยโดย Taipale และคณะเป็นการพิจารณาวิธีการตรวจที่สามารถเข้าถึงได้ง่ายกว่า ราคาเยือกกว่าแต่ก็เชื่อถือได้น้อยกว่าในการอนุมานว่ามีการติดเชื้อหรือไม่ [46] วิธีการนี้ต้องพึ่งพาอาศัยน้ำยาเคมีต่าง ๆ นอกเหนือจากที่รัฐบาลประเทศต่าง ๆ มีการเก็บไว้ใช้ในปัจจุบัน ด้วยเหตุนี้ในการใช้วิธีการนี้จึงจำเป็นต้องมีการปรับเปลี่ยนขั้นตอนวิธีการตรวจ ในขณะที่โดยหลักการแล้ววิธีการที่เราเสนอสามารถใช้ได้ทันที [46] โดยการใช้ขั้นตอนวิธีการตรวจที่ปฏิบัติกันอยู่แล้วและดังนั้นจึงอาจจะนำไปใช้ได้เลยโดยไม่ต้องมีการดัดแปลงแก้ไขใด ๆ อีก

เมื่อไม่นานมานี้มีแพลตฟอร์มชื่อ Swab-Seq สำหรับการตรวจหาเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในปริมาณมาก ๆ ซึ่งได้รับการแนะนำเข้ามาโดย Bloom และคณะ [47] วิธีการนี้สามารถตรวจตัวอย่างจำนวนเป็นพัน ๆ ได้พร้อมกันโดยการรวมตัวอย่างในหลุม วิธีการใหม่นี้มีความน่าสนใจแต่แม้กระนั้นก็ยังจำเป็นต้องตรวจในห้องปฏิบัติการเพื่อให้สามารถใช้ได้อย่างกว้างขวาง ในขณะที่ความสามารถในการรองรับการเพิ่มขยายจะน่าประทับใจ เราเชื่อว่าวิธีการตรวจแบบรวมตัวอย่างจากครอบครัวน่าจะช่วยให้ช่วงเวลาแล้วเสร็จ (turn-around time) ที่เร็วกว่า ในด้านหนึ่ง สำหรับการใช้ Swab-Seq ในวิธีการตรวจแบบ universal testing จำเป็นจะต้องมีการเก็บตัวอย่างจำนวนนับพันตัวอย่างก่อนที่จะใส่ตัวอย่างเหล่านั้นรวมกันในหลุม และตามที่ Bloom และคณะได้รายงานไว้ การ process แต่ละหลุมจะต้องใช้เวลาระหว่าง 12-24 ชั่วโมง ส่งผลให้มีช่วงเวลาแล้วเสร็จ (turn-around time) โดยรวมที่ยาวนาน แต่ในอีกด้านหนึ่งวิธีการรวมตัวอย่างที่เราเสนอทำให้สามารถสกัด (extract) ตัวอย่างสำหรับ pool นั้น ๆ (เช่น $k \in \{16, 32\}$) ซึ่งหลังจากนั้นก็ยังสามารถจะส่ง pool นั้นไปตรวจโดยวิธี PCR ได้โดยตรง

ความคิดเรื่องวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างรวดเร็วและมีราคาเยือกได้รับการแนะนำเข้ามาโดย Mina และคณะ (<https://www.rapidtests.org>) ซึ่งมีเป้าหมายในการตรวจรายบุคคลเป็นประจำทุกวัน โอกาสที่วิธีการตรวจแบบนี้จะมีความพร้อมใช้ในวงกว้างเป็นสิ่งที่มีความหวัง และเราเชื่อว่ากรอบงานการจำลองของเราสามารถพิสูจน์ได้ว่ามีประโยชน์ในการตรวจสอบการจัดสรรที่เหมาะสมที่สุด (optimal allocation) ของการตรวจโดยวิธีนี้

7 การอภิปราย (Discussion)

ในการศึกษาวิจัยนี้เราได้เสนอวิธีการที่ทำให้วิธีการตรวจแบบ **universal testing** มีความเป็นไปได้ โดยที่จำเป็นต้องมีการตรวจโดยวิธี PCR จำนวนหนึ่งต่อวันซึ่งมีอยู่แล้วในปัจจุบัน หรือจะทำให้มีเพื่อที่จะรองรับการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจในฤดูใบไม้ร่วงที่คาดไว้ [24] เราได้ประเมินผลวิธีการนี้โดยใช้แบบจำลองการระบาดที่อิงบุคคล (**individual-based**) **STRIDE** และตรวจสอบว่าจะใช้วิธีการตรวจแบบ **universal testing** ในการควบคุมการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในท้องถิ่นได้อย่างไร การประเมินผลนี้มุ่งเน้นผลที่ได้ที่สำคัญ 2 อย่าง

อย่างแรกในการจำลองวิธีของเราสำหรับวิธีการตรวจแบบ **universal testing** สามารถทำให้การระบาดอยู่ในความควบคุมเมื่อสามารถตรวจแต่ละคนเป็นประจำทุกสัปดาห์ แม้แต่เมื่อมีการยกเลิกการจำกัดการสัมผัสติดต่อทางสังคมไปมากแล้ว (มีการเปิดโรงเรียน มีการสัมผัสติดต่อกันในที่ทำงานและในเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อน) อย่างที่ 2

ในการจำลองเราแสดงให้เห็นว่าในขณะที่มีมาตรการการลดการสัมผัสติดต่อทางสังคมที่เข้มงวดและห้ามการเดินทาง วิธีการตรวจแบบ **universal testing** ทำให้จำนวนผู้ติดเชื้อเป็นสัดส่วนสูงสุดที่จำนวนการติดเชื้อเป็นศูนย์ ซึ่งทำให้วิธีการนี้มีความเป็นไปได้ในการกำจัดซาร์โคโรนาไวรัส 2

ในการศึกษาวิจัยนี้เราใช้แบบจำลองที่อิงบุคคล (**individual-based**) **STRIDE** ซึ่งเป็นแบบจำลองเครื่องมือ (**mechanistic model**) ซึ่งเข้ากันได้กับข้อมูลที่บันทึกระหว่างการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในเบลเยียม [21] การตรวจสอบรับรองความถูกต้องอย่างกว้างขวางใน [21] ได้แสดงให้เห็นว่า **STRIDE** ทำให้สามารถจำลองการแพร่กระจายเชื้อ ซาร์โคโรนาไวรัส 2 ภายในครอบครัวและระหว่างครอบครัวได้อย่างถูกต้องแม่นยำ การขยาย (**extension**) การใช้แบบจำลอง **STRIDE** ของเรากับวิธีการตรวจแบบ **universal testing** มีเป้าหมายเพื่อที่จะสะท้อนกรอบงานที่เหมือนจริงซึ่งสามารถจำลองผลกระทบของความยุ่งยากและประเด็นปัญหาต่าง ๆ ในการดำเนินการกลยุทธ์ของ **intervention** เช่น อัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ของการตรวจโดยวิธี PCR และความแตกต่างกันในการยินยอมปฏิบัติตามทั้งที่เกี่ยวกับการกักตัวและการตรวจ แต่ถึงอย่างไรเราขอรับว่าแบบจำลองทางด้านระบาดวิทยาของเราเป็นสิ่งที่อยู่ในโลกนามธรรม (**abstraction of the real world**) ซึ่งพึงพอาศัยชุดของสมมติฐานต่าง ๆ และดังนั้นผลที่ได้ที่นำเสนอในต้นฉบับผลงานการศึกษาวิจัยนี้ จึงควรได้รับการตีความแปลผลด้วยความรอบคอบระมัดระวัง

สมมติฐานที่สำคัญอย่างหนึ่งในการศึกษาวิจัยนี้คืออัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ของการตรวจโดยวิธี PCR สำหรับการตรวจแบบรวมตัวอย่าง เราได้พิจารณาค่าพิสัย (**range**) ของค่า **false negative values** (5% และ 10%) ซึ่งได้รับการบอกกล่าวเป็นส่วนมากในการศึกษาวิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้ของ Yelin และคณะ [20] การศึกษาวิจัยนี้เชื่อมโยงอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ เข้ากับขนาดของ **pool** (ยังมีจำนวนตัวอย่างใน **pool** มากก็ยังมีอัตราการเกิดผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ สูง) และเชื่อว่าความแตกต่างเหล่านี้เกิดจากผลกระทบของการเจือจางตัวอย่าง ในขณะที่การศึกษาวิจัยของ Yelin และคณะมีคุณค่าในการรายงานแบบจำลองของเรา [20] แต่เราก็แสดงเหตุผลว่าเพื่อที่จะดำเนินการตรวจแบบรวมตัวอย่างในขอบเขตปริมาณมาก ๆ

ควรมีการประเมินผลที่อิงประชากร (**population-based evaluation**) ของค่าความไว (**sensitivity**) ของการตรวจแบบรวมตัวอย่างโดยวิธี PCR

เพื่อที่จะประเมินนโยบายในกรอบงานเหมือนจริง มีความจำเป็นที่จะต้องพิจารณาเรื่องความยุ่งยากและประเด็นปัญหาต่าง ๆ ในการดำเนินการกลยุทธ์ของ **intervention** เพราะว่าสิ่งเหล่านี้เป็นสิ่งที่ไม้อาจจะหลีกเลี่ยงได้ถ้าหากว่าจะนำนโยบายไปสู่การปฏิบัติ

สิ่งเหล่านี้รวมถึงคุณสมบัติทางเทคนิคของการตรวจตามที่กล่าวถึงข้างบน ตลอดจนความเต็มใจในการเข้าร่วมของแต่ละคน

ในการนี้เราได้ตรวจสอบความถูกต้องของนโยบายของเราโดยพิจารณาถึงระดับของการยินยอมปฏิบัติตามในการตรวจและการกักตัวระดับต่าง ๆ กัน ไม่แปลกใจเลยที่ผลที่ได้จากการจำลองของเราแสดงว่าระดับของการยินยอมปฏิบัติตามที่สูงส่งผลต่อการลดลงที่รวดเร็วขึ้นและเด่นชัดมากขึ้นในเส้นโค้งการระบาด แต่แม้กระนั้นโดยรวม ๆ แล้วกลยุทธ์ที่เราเสนอมีความแข็งแกร่ง (**robust**) ต่อการยินยอมปฏิบัติตามที่ไม่สมบูรณ์ (**imperfect compliance**) ดังที่ได้กล่าวมาแล้วก่อนหน้านี้ (ดูใน **ข้อที่ 5**) เราเน้นย้ำถึงความสำคัญในการที่จะได้รับความสนับสนุนจากชุมชน ในการส่งเสริมกระตุ้นประชากรให้เข้าร่วมในนโยบายนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าหากจำเป็นจะต้องมีการตรวจบ่อย ๆ ถัดจากเรื่องการยินยอมปฏิบัติตามเกี่ยวกับนโยบายการตรวจ

แบบจำลองของเราได้แสดงให้เห็นว่าเป็นสิ่งสำคัญที่แต่ละคนจะต้องปฏิบัติตามนโยบายการกักตัวที่มีการบังคับใช้ ในฐานะที่เป็นผลลัพธ์เราสังเกตเห็นว่าสมมติฐานที่ต่ำ ๆ เกี่ยวกับการยินยอมปฏิบัติตามในการกักตัวจะมีผลกระทบอย่างมากต่อสมรรถนะของวิธีการตรวจแบบ **universal testing**

ในการศึกษาวิจัยนี้เราพิจารณานโยบายการกักตัว 2 แบบ คือ การกักตัวรวมกัน (**pool isolation**) และการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) ในขณะที่การกักตัวรวมกัน (**pool isolation**) ช่วยลดความจำเป็นในการตรวจเพิ่มเติม

เราขอรับว่าอาจจะมีความท้าทายในการที่จะให้แต่ละคนยึดมั่นปฏิบัติตามการกักตัวเมื่อเขายังไม่ทราบสถานะของการติดเชื้อของตัวเอง

จากในอีกมุมมองหนึ่งขณะที่เรามุ่งให้มีจำนวนการติดเชื้อต่ำ ๆ ในแบบจำลองของเรา จำนวนของ **pool** ที่จำเป็นจะต้องได้รับการกักตัวก็จะต่ำไปด้วยเช่นกัน

และการะในการกักตัวรวมกัน (**pool isolation**) ก็อาจจะสามารถยอมรับได้ เมื่อมองจากมุมมองทางด้านโลจิสติกส์ดูเหมือนว่าการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) จะมีความเป็นไปได้เมื่ออุปการณ์ต่ำ ๆ และจำนวนการตรวจที่จำเป็นในการระบุตัวว่าใครบ้างที่มีผลการตรวจเป็นบวกมีอยู่จำกัด

ในกรณีของทะเลเบลเยียมจำนวนการตรวจโดยวิธี PCR ที่มีพร้อมใช้ภายในฤดูใบไม้ร่วงของปี พ.ศ. 2563 อยู่ที่ 70 พัน (70k) [23]

ซึ่งจะทำให้สามารถตรวจประชากรเป็นประจำทุกสัปดาห์ได้ (คือใช้การตรวจโดยวิธี PCR จำนวน 50 พัน (50k) และขนาดของ **pool** อยู่ที่ 32)

และยังมีเหลืออยู่อีกจำนวน 20 พัน (20k) สำหรับการตรวจแต่ละรายที่ติดเชื้อใน **pool** ที่มีผลการตรวจเป็นบวก เราได้แสดงเหตุผลว่าการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย

(individual isolation) จะเป็นผลดีต่อการยินยอมปฏิบัติตามการกักตัว ในทำนองเดียวกับการใช้วิธีการกักตัวรวมกัน (pool isolation)

ก็พิสูจน์ว่าเป็นผลดีในกรณีที่อุบัติการณ์สูง (ดูในภาพช่วยบนของภาพประกอบที่ 2 ใน ข้อที่ 3) และจำนวนของคนใน pool

ที่มีผลการตรวจเป็นบวกนั้นมากเกินจำนวนของการตรวจที่มีอยู่ กลยุทธ์ของ intervention

แบบนี้สามารถใช้ในการหลีกเลี่ยงการปิดเมืองในอนาคตหรือทำให้การปิดเมืองมีระยะเวลาสั้นลง

ในกรณีที่การกักตัวรวมกันเป็นภาระน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการปิดเมืองทั้งเมือง

ทางเลือกอีกอย่างหนึ่งในการลดจำนวนผู้ที่จะต้องถูกกักตัวเมื่อใช้วิธีการกักตัวเป็นกลุ่มรวมกันก็คือการเพิ่มขึ้นของการตรวจเพิ่มเติมเพื่อระบุว่าครอบครัวไหนบ้างที่มีผลการตรวจเป็นบวก ตรงกันข้ามกับการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation)

วิธีการนี้สามารถทำได้โดยการค้นหาจากตัวอย่างส่งตรวจทั้งหมดของครอบครัวเดียวกันและตรวจ pool นี้โดยวิธี PCR เพียงครั้งเดียว

โดยการรวมสมาชิกในครอบครัวเข้าด้วยกันนี้เราสามารถระบุได้ว่าครอบครัวไหนบ้างที่เป็นสาเหตุของการมีผลการตรวจเป็นบวกและแยกกักตัวครอบครัวนั้นเป็นเวลา 7 วัน โดยวิธีการนี้จำนวนการตรวจเพิ่มที่มากเกินพอดีจะลดลงเหลือเท่ากับจำนวนครอบครัวใน pool นั้น ซึ่งเป็นปริมาณที่เราต้องการจะให้น้อยที่สุดสำหรับการ allocation ออกรักษาของเรา (ข้อที่ 2.1)

ต่อมาเราได้อภิปรายในเรื่องความแตกต่างในทางปฏิบัติที่สำคัญมากที่สุดในระหว่างการติดตามการสัมผัสติดต่อกับวิธีการตรวจแบบ universal testing

เพื่อที่จะให้เห็นใจได้ว่าการติดตามการสัมผัสติดต่อกันสามารถใช้ได้จริงแต่ละคนจำเป็นจะต้องได้รับการระบุว่าเป็นผู้ติดเชื้อรายแรก

ผู้ติดเชื้อรายแรกนั้นจะต้องให้ความร่วมมือและให้ข้อมูล (และต้องจดจำด้วย) ว่าได้มีการสัมผัสติดต่อกับใครมาบ้าง

และทั้งหมดนี้จะต้องกระทำภายในระยะเวลาที่เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ [21] ดังนั้นการควบคุมการระบาดของโควิด-19

อย่างเต็มที่โดยใช้ประโยชน์จากการติดตามการสัมผัสติดต่อกันอาจจะเป็นสิ่งที่มีความท้าทาย [13-15] ในทางกลับกันวิธีการตรวจแบบ universal testing

นั้นก็มีความท้าทายในด้านโลจิสติกส์ แต่ทันทีที่เงื่อนไขด้านโลจิสติกส์เหล่านี้มีพร้อมกระบวนการก็จะเห็นได้ชัดและตรงไปตรงมา ข้อควรพิจารณาที่

สำคัญเกี่ยวกับวิธีการตรวจแบบ universal testing คือความเหนื่อยล้าในการยินยอมปฏิบัติตามและเป็นเรื่องที่มีการติดตามตรวจสอบอย่างใกล้ชิด

เราสังเกตว่าเรื่องนี้สามารถติดตามตรวจสอบได้ เพราะว่ามีอัตราความล้มเหลวในเรื่องการยินยอมในการตรวจเป็นผลพลอยได้ของการตรวจวิธี universal testing

ในการศึกษาวิจัยนี้เราไม่ได้รวมถึงประชากรนอกกรอบครอบครัว (non-household populations) อย่างชัดเจน (เช่น ผู้ที่ไม่มีรายชื่อ คนไร้บ้าน

หรือแขกผู้มาเยือน) และเรายอมรับว่าเป็นเรื่องท้าทายในการลงทะเบียนรับประชากรนอกกรอบครอบครัวเหล่านี้ให้รวมอยู่ในการตรวจแบบ universal testing นี้ด้วย

เราแสดงเหตุผลว่าจากมุมมองการจำลองแล้วมันมีความสมเหตุสมผลในการที่จะตั้งสมมติฐานว่าประชากรเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งของสัดส่วนในสังคมที่ไม่ได้ยินยอมปฏิบัติตาม นอกจากนั้นแล้วโดยทั่ว ๆ ไปประชากรนอกกรอบครอบครัวคิดเป็นสัดส่วนเพียงเล็กน้อยของประชากรทั้งหมด [48] และด้วยเหตุนี้ผลกระทบต่อประชากรทั่วไปจึงมีจำกัด

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาถึงความจริงที่ว่าประชากรกลุ่มนี้มีการแบ่งย่อยออกไปมาก [49]

และเป็นส่วนของประชากรที่มีความเปราะบางจึงควรมีการดำเนินการโครงการพิเศษเพื่อหลีกเลี่ยงการระบาดในประชากรกลุ่มนี้

ในระหว่างที่เราแสดงศักยภาพของวิธีการตรวจแบบ universal testing ในการควบคุมการระบาดในท้องถิ่น

เราพบข้อดีอีกอย่างหนึ่งนั่นคือวิธีการนี้เป็นการเฝ้าระวังประชากรทั้งหมดโดยปริยาย

ซึ่งหมายความว่าตัวเลขประมาณการที่ดีของอุบัติการณ์จริงและการกระจายทางภูมิศาสตร์ (geographic distribution) ของอุบัติการณ์นั้นพร้อมใช้อยู่ตลอดเวลา ด้วยวิธีการนี้เราจึงสามารถรับรู้ถึงสัญญาณฉุกเฉินได้อย่างรวดเร็วฉบับพลัน

ซึ่งทำให้สามารถตอบสนองต่อสถานการณ์ได้อย่างรวดเร็วซึ่งอาจจะหลีกเลี่ยงการใช้มาตรการการควบคุมที่เป็นการรุกร้ามากขึ้นได้

เพื่อที่จะให้เกิดการควบคุมที่ยั่งยืน (durable control) การทดลองแบบจำลองของเราแสดงให้เห็นว่าจำเป็นต้องมีการดำเนินวิธีการตรวจแบบ universal testing

ที่ยั่งยืนมากกว่าการตรวจแบบ testing sweep แต่เพียงครั้งเดียวซึ่งใช้ในประเทศสโลวาเกียเมื่อไม่นานมานี้ [50, 51]

ด้วยเหตุนี้ต้นทุนทางด้านเศรษฐกิจของวิธีการตรวจแบบ universal testing ที่ยั่งยืนนี้จึงเป็นปัจจัยกำหนดที่สำคัญ เราสังเกตว่าการตรวจแบบรวมตัวอย่าง (pool-based testing) สามารถลดต้นทุนค่าใช้จ่ายในการตรวจผู้คนจำนวนมากลงได้อย่างมาก ดังนั้นต้นทุนค่าใช้จ่ายส่วนใหญ่จะเกี่ยวกับการรับสมัครเจ้าหน้าที่พยาบาล

โครงสร้างพื้นฐานในการสกัด (extract) ตัวอย่างและโครงสร้างพื้นฐานในการสื่อสารผลการตรวจ เรายอมรับว่าจำนวนผู้ที่จำเป็นต้องได้รับการกักตัวมีความสำคัญ

ทั้งที่เกี่ยวกับการยินยอมปฏิบัติตามและจากมุมมองทางด้านเศรษฐกิจ ในเรื่องนี้เราเชื่อว่าการมีกลยุทธ์การกักตัวสองแบบที่แตกต่างกันชัดเจนเป็นสิ่งสำคัญ

นั่นคือระหว่างการกักตัวรวมกัน (pool isolation) กับการแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation) ในด้านหนึ่งกลยุทธ์การกักตัวรวมกัน (pool isolation strategy) มีข้อดีทางด้านเศรษฐกิจซึ่งคนจำนวนมาก (มีความเป็นไปได้ว่าไม่ได้เป็นผู้ที่ติดเชื้อ) จำเป็นต้องถูกกักตัว

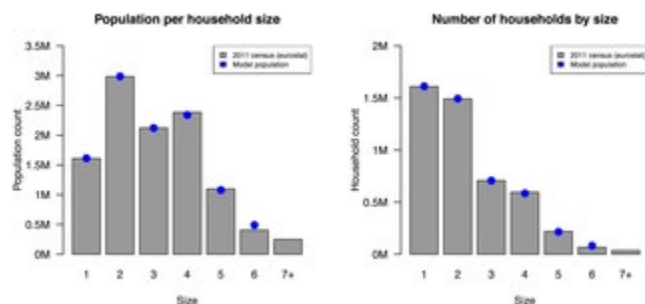
อย่างไรก็ตามเมื่ออุบัติการณ์สูงวิธีการนี้ก็จะทำให้มีการออกมาตรการการควบคุมที่เข้มข้นมากขึ้น ซึ่งก็จะทำให้วิธีการนี้มีความน่าสนใจในด้านเศรษฐกิจอีก

แต่ในอีกด้านหนึ่งกลยุทธ์การแยกกักตัวผู้ป่วยแต่ละราย (individual isolation strategy)

ก็เป็นวิธีการกักตัวที่ตรงไปตรงมามากกว่าดังนั้นจึงมีความน่าสนใจมากกว่าในด้านเศรษฐกิจเมื่อระดับปฏิบัติการมีความเหมาะสมในการใช้กลยุทธ์นี้ โดยทั่ว ๆ ไปแล้วเราขอรับว่าควรมีการประเมินการตรวจแบบ **universal testing** ทางด้านเศรษฐกิจและศักยภาพทางสังคมอย่างละเอียดรอบคอบ

ในการจำลองเราได้แสดงให้เห็นว่าวิธีการของเราที่มีศักยภาพในการกำจัดซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในท้องถิ่นได้ ในขณะที่ในการจำลองของเราเราตรวจหาผลกระทบของการ **import** ผู้ป่วย (เช่นผู้ติดเชื้อที่กลับจากการเดินทาง) เราจำกัดให้มีจำนวนของการ **import** คงที่ในแต่ละวัน การดำเนินการในขอบเขตของการเดินทางที่กว้างขวางขึ้น (เช่น เขตพื้นที่เศรษฐกิจยุโรป สหรัฐอเมริกา) น่าจะมีความท้าทายมากขึ้นเพราะว่าประเทศต่าง ๆ มีสถานะของการระบาดที่แตกต่างกันไป และการเดินทางระหว่างประเทศเหล่านี้ก็ควรได้รับการพิจารณา ถึงกระนั้นก็ดีเมื่อประเทศที่มีการเดินทางระหว่างกันเหล่านั้นมีการประสานงานและดำเนินการตรวจแบบ **universal testing** ในท้องถิ่น การกำจัดซาร์โคโรนาไวรัส 2 ภายในพื้นที่ที่มีการเดินทางระหว่างประเทศเหล่านั้นก็จะสามารถเข้าใจได้เมื่อการ **import** (ผู้ติดเชื้อ) จากภายนอกพื้นที่ (ที่มีการเดินทางระหว่างประเทศเหล่านั้น) ได้รับการติดตามตรวจสอบอย่างรอบคอบระมัดระวัง (เช่น การตรวจที่สนามบิน)

อัลกอริทึมการ **allocate** จากครอบครัวย้ายไปสู่ **pool** ซึ่งเราได้กล่าวในข้อที่ 2.1 มาจาก **heuristic** เรียบง่าย ซึ่งส่งผลให้เกิด **allocation** ที่เหมาะสมที่สุด นั่นคือเติมเต็ม **pool** ได้อย่างเพียงพอและลดความแตกต่างของจำนวนครอบครัวระหว่าง **pool** ต่าง ๆ ให้เหลือน้อยที่สุด (ข้อที่ 2.1, [Eq 4](#)) อย่างไรก็ตามก็ยังมีความ **border cases** ซึ่งการใช้ **heuristic** อาจส่งผลให้เกิดการ **allocation** ที่เกินความจุของบาง **pool** ได้ เราแสดงเหตุผลว่า **border cases** เช่นนั้นมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดขึ้นในประชากรที่มากพอ (คือเกี่ยวกับจำนวนมาก ๆ ของ **bins**) และมีการแจกแจงที่เหมือนจริงของขนาดครอบครัวและสำหรับ **pool** ที่มีความจุเพียงพอ ความรู้สึกซึ่งบังเกิดขึ้นในใจเอง (**intuition**) เนื่องหลังเรื่องนี้ก็คือว่าในระหว่างที่เราใส่ครอบครัวซึ่งเรียงลำดับตามขนาดครอบครัวลงไป ครอบครัวที่มีขนาดใหญ่ที่สุดซึ่งมีความเป็นไปได้มากที่สุดในการทำให้เกิด **overflow** ได้รับการ **assign** ก่อนเป็นอันดับแรกสุด ด้วยเหตุนี้เราพบว่าที่ครอบครัวขนาดที่เล็กกว่าอยู่ในจำนวนที่เพียงพอซึ่งได้รับการคาดหวังและสังเกตเห็นในชุดข้อมูลครอบครัวของเรา (ดูใน [ภาพประกอบที่ 8](#)) ครอบครัวเหล่านี้ก็จะเหมือนสิ่งที่ใส่เข้าไปเพื่อช่วยให้ **pool** เต็มเท่านั้น เราไม่สามารถคิดหาตัวอย่างขัดแย้ง (**counter-example**) ที่เหมือนจริงได้ และเราไม่พบการเกิด **overflows** ในการทดลองของเรา



ภาพประกอบที่ 8. ขนาดประชากรต่อขนาดครอบครัวและจำนวนครอบครัวต่อขนาด: การสำมะโนประชากรในเบลเยียมในปี พ.ศ. 2554 และแบบจำลองประชากร

แสดงจำนวนเป็นหลักล้าน (M). ภาพจาก Willem และคณะ [21]
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008688.g008>

ประเด็นหนึ่งที่เรามีความกังวลก็คือว่าผู้ที่เพิ่งฟื้นตัวใหม่ ๆ ยังคงสามารถมีอนุภาคเชื้อไวรัสและสามารถทำให้ผลการตรวจโดยวิธี PCR มีผลการตรวจเป็นบวกได้ ในขณะที่สิ่งนี้ไม่เป็นปัญหาเมื่อใช้การแยกตัวผู้ป่วยแต่ละราย (**individual isolation**) เพราะว่าแต่ละคนเหล่านี้สามารถเอาออกจาก **pool** ในอนาคตได้ ซึ่งสามารถส่งผลให้เกิดการมีผลการตรวจเป็นบวกแบบลวง ๆ เมื่อใช้การกักตัวรวมกัน (**pool isolation**) ในขณะที่เราแสดงเหตุผลว่าความไม่เที่ยงตรง (**artefact**) นี้มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดน้อยเนื่องมาจากการเจือจางตัวอย่างสูงตรง [20] จึงควรมีการศึกษาวิจัยในเรื่องนี้ต่อไป

เราสังเกตว่าหากเรื่องนี้เป็นประเด็นปัญหาที่สามารถจะบรรเทาได้โดยการ **pool** ครอบครัวเพื่อที่จะระบุว่าครอบครัวไหนมีการติดเชื้อดังที่เราได้อภิปรายมาแล้วก่อนหน้านี้แล้ว

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้เรานำเสนอกรอบงานการจำลองเพื่อที่จะตรวจสอบผลกระทบของวิธีการตรวจแบบ **universal testing** เราใช้กรอบงานนี้ในการทำการตรวจสอบเชิงคุณภาพเกี่ยวกับความเป็นไปได้ของวิธีการตรวจแบบ **universal testing** ในตอนนั้นเราตั้งสมมติฐานว่ามีการแจกแจงแบบเอกรูป (**uniform distribution**) สำหรับโมเดลพารามิเตอร์ของเราตามที่ระบุใน [ตารางที่ 2](#) ในขณะที่การแจกแจงเหล่านี้เป็น **conservative assumption** เพราะว่าการแจกแจงแบบเอกรูป (**uniform distribution**) ทำให้ **entropy** สำหรับช่วงที่ระบุ (**specified interval**) มีค่าสูงสุด เราสังเกตว่าการใช้การแจกแจงแบบ **log-normal** หรือแบบ **gamma**

สำหรับระยะพักตัวน่าจะมีค่าน่าสนใจในการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต [31, 34] การแจกแจงแบบเอกรูป (uniform distribution) ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความสามารถในการแพร่กระจายเชื้อในระหว่างที่อยู่ในระยะก่อนแสดงอาการ ซึ่งมีความเป็นไปได้ในการลดประสิทธิภาพของกลยุทธ์ที่เราเสนอนี้ เพราะหาก่อนที่จะตรวจพบผู้ติดเชื้อ ผู้ติดเชื้อรายนั้นก็จะทำให้เกิดการติดเชื้อในรายใหม่ ๆ ไปแล้ว ในขณะที่เรื่องนี้ไม่มีผลกระทบต่อผลที่ได้ในเชิงคุณภาพของการศึกษาวิจัยนี้แต่ก็อาจจะเปลี่ยนแปลงผลที่ได้ในเชิงปริมาณ

เราแสดงให้เห็นในการทดลองแบบจำลองของเราว่าการลดการสัมผัสติดต่อกันในเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนมีผลกระทบอย่างมากต่อประสิทธิภาพของวิธีการตรวจแบบ universal testing เป็นประจำทุกสัปดาห์ เพื่อการนี้เราได้ทำการวิเคราะห์หาค่าความไว (sensitivity) โดยพิจารณาถึงการลดการสัมผัสติดต่อกันในเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนในระดับต่าง ๆ แต่แม้กระนั้นการที่จะนำผลการลดการสัมผัสติดต่อกันไปดำเนินการในบริบทของการสาธารณสุขอย่างไรรั้นก็ยังเป็นเรื่องที่จะต้องมีการขบคิด ในเรื่องนี้การใช้มาตรการฟองอากาศทางสังคม (social bubbles) ในหมู่คนที่มีเชื้อเสี่ยงต่าง ๆ น่าจะได้รับการตรวจสอบ [21] รวมทั้งผลกระทบของมาตรการด้านสุขอนามัยเพิ่มเติม (เช่น การสวมหน้ากาก) เพื่อลดความเสี่ยงในการสัมผัสติดต่อกันน่าจะได้รับการประเมินด้วย [52, 53]

สุดท้ายนี้เราสังเกตว่าการศึกษาวิจัยนี้ทำในบริบทของการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในประเทศเบลเยียม และผู้อ่านควรจะตระหนักถึงข้อจำกัดในการอนุมานสิ่งที่ค้นพบจากการศึกษาวิจัยเหล่านี้ในบริบทการระบาดที่อื่น ๆ อย่างไรก็ตามเมื่อโครงสร้างประชากร (เช่น การกระจายของครอบครัว) และขนาดมีความคล้ายคลึงกัน เราก็เชื่อว่ามีวิธีการต่าง ๆ ที่นำเสนอในการศึกษาวิจัยนี้สามารถนำไปประยุกต์ให้เข้ากันกับเขตการปกครองของประเทศต่าง ๆ ได้ นอกจากนี้ในการศึกษาวิจัยนี้เราได้ตั้งสมมติฐานการตรวจโดยวิธี PCR ไว้ที่จำนวน 70 พัน (70k) ตัวอย่างสำหรับประชากร 11 ล้านคน (คือใช้การตรวจโดยวิธี PCR จำนวน 50 พัน (50k) สำหรับการตรวจรายสัปดาห์และจำนวน 20 พัน (20k) สำหรับการตรวจแต่ละรายที่ติดเชื้อใน pool ที่มีผลการตรวจเป็นบวก) ซึ่งบอกเป็นนัยว่าในทุก ๆ วัน มีการตรวจที่พร้อมจะใช้งานสำหรับ 0.68% ของประชากรทั้งหมด ตัวเลขนี้เป็นการตั้งสมมติฐานที่สมเหตุสมผลซึ่งหลายประเทศคาดหวังไว้สำหรับฤดูใบไม้ร่วงและฤดูหนาวของปี พ.ศ. 2563 [22, 24] ในขณะที่เงื่อนไขด้านโลจิสติกส์ในวิธีการตรวจแบบ universal testing เป็นประจำทุกสัปดาห์มีความท้าทายเราได้กระตุ้นและแสดงเหตุผล (ข้อที่ 5) ว่าวิธีการกระจายอำนาจ (decentralized approach) มีความเป็นไปได้ นอกจากนี้วิธีการตรวจเช่นการตรวจจากน้ำลายสามารถจะลด threshold เพื่ออำนวยความสะดวกให้กับวิธีการตรวจแบบ universal testing เราขอรับเรื่องความยุ่งยากซับซ้อนเหล่านี้และแสดงให้เห็นว่าผลประโยชน์ของวิธีการตรวจแบบ universal testing มีความสำคัญมากมายและสามารถส่งผลต่อการควบคุมที่ดีขึ้นและการเฝ้าระวังการระบาดซึ่งส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นในการสัมผัสติดต่อกันในเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อนและการผ่อนคลายทางด้านสังคมและเศรษฐกิจโดยรวม

8 บทสรุป (Conclusion)

ในการศึกษาวิจัยนี้เราได้เสนอวิธีการใหม่ในวิธีการตรวจแบบ universal testing ซึ่งเราได้รวมครอบครัวเพื่อสร้าง sample pool ขึ้นมา ดังนั้นด้วยขีดความสามารถในการตรวจที่มีอยู่จึงมีความเป็นไปได้ในการตรวจประชากรทั้งหมดของประเทศเบลเยียมเป็นประจำทุกสัปดาห์ การตรวจแบบ universal testing เป็นประจำทุกสัปดาห์นี้ทำให้สามารถแยกกันตัวเป็น pool (เมื่ออุปติการณสูง) หรือระบุตัวและแยกกันตัวผู้ที่มีผลการตรวจเป็นบวกจริง ๆ โดยการใช้อุปกรณ์ติดตามผล (เมื่ออุปติการณต่ำ) ในด้านหนึ่งวิธีการตรวจแบบ universal testing ได้นำเสนอเกี่ยวกับความท้าทายต่าง ๆ ด้านโลจิสติกส์ซึ่งเราได้อภิปรายและได้กำหนดกรอบงานด้านโลจิสติกส์ไว้รองรับ ในอีกด้านหนึ่งเราได้แสดงในแบบจำลองที่อิงบุคคล (individual-based model) ว่ากลยุทธ์ในการบรรเทาทำให้มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนการสัมผัสติดต่อกัน (เช่น ในที่ทำงาน ในเวลาว่างหรือเวลาพักผ่อน หรือในโรงเรียน) และมีความแข็งแกร่ง (robust) เกี่ยวกับการ import ผู้ที่ติดเชื้อผ่านการเดินทาง เราสรุปว่าวิธีการตรวจแบบ universal testing เป็นประจำทุกสัปดาห์สามารถพิสูจน์ได้ว่าเป็นกลยุทธ์เพิ่มเติมในการควบคุมการระบาดของซาร์โคโรนาไวรัส 2 นอกจากนี้เราได้แสดงให้เห็นว่าการใช้วิธีการตรวจแบบ universal testing ร่วมกับมาตรการการลดการสัมผัสติดต่อกันซึ่งมวดน่าจะได้รับพิจารณาให้เป็นกลยุทธ์ในการกำจัดเชื้อไวรัสนี้ การวิเคราะห์ค่าความแข็งแกร่ง (robustness analysis) ของเราได้แสดงให้เห็นว่าการสนับสนุนเรื่องการยินยอมปฏิบัติตามจากชุมชนและการบริหารจัดการด้านโลจิสติกส์ในการเก็บตัวอย่างล้วนมีความสำคัญ เพื่อที่จะให้สามารถใช้วิธีการตรวจแบบ universal testing เป็นประจำทุกสัปดาห์ในทางปฏิบัติได้

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgments)

ผู้เขียนขอขอบคุณสำหรับข้อมูลจาก the Belgian Scientific Institute for Public Health, Sciensano เราขอขอบคุณ
ศาสตราจารย์ ดร. Koen Pepermans สำหรับการพูดคุยแลกเปลี่ยนข้อมูลที่น่าสนใจ