

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

Saliva is more sensitive than nasopharyngeal or nasal swabs for diagnosis of asymptomatic and mild COVID-19 infection

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-82787-z>

น้ำลายมีความไวมากกว่าตัวอย่างจากโพรงจมูกหรือลำคอในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อโควิด 19 ที่ไม่แสดงอาการหรือมีอาการน้อย ๆ (Saliva is more sensitive than nasopharyngeal or nasal swabs for diagnosis of asymptomatic and mild COVID-19 infection)

- [Alvin Kuo Jing Teo](#),
- [Yukti Choudhury](#),
- [Iain Beehuat Tan](#),
- [Chae Yin Cher](#),
- [Shi Hao Chew](#),
- [Zi Yi Wan](#),
- [Lionel Tim Ee Cheng](#),
- [Lynette Lin Ean Oon](#),
- [Min Han Tan](#),
- [Kian Sing Chan](#) &
- [Li Yang Hsu](#)

บทคัดย่อ (Abstract)

เรามีวัตถุประสงค์ในการตรวจหาความไวของน้ำลายจากบริเวณส่วนบนของคอหอยที่ต่อกับจมูก (naso-oro-pharyngeal saliva) และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (self-administered nasal (SN) swab) เปรียบเทียบกับตัวอย่างจากโพรงจมูก (nasopharyngeal (NP) swab) สำหรับการตรวจโควิด 19 ในกลุ่มคนงานอพยพกลุ่มใหญ่ที่ประเทศสิงคโปร์ และเราได้ทดสอบการใช้งานของวิธี next-generation sequencing (NGS) สำหรับการตรวจวินิจฉัยโควิด 19 ด้วย ในการนี้มีการเก็บตัวอย่างน้ำลาย ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) จากผู้ป่วยที่มีอาการของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน จากเพื่อนร่วมห้องพักที่ไม่แสดงอาการ รวมทั้งจากผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันก่อนหน้านี้ซึ่งกำลังได้รับการกักตัวอยู่ที่สถานที่สำหรับกักตัวในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2563 ตัวอย่างทั้งหมดได้รับการตรวจโดยวิธี RT-PCR

และมีการตรวจวิเคราะห์หาซาร์โคโรนาไวรัส 2 โดยวิธี amplicon-based NGS และการวิเคราะห์ทาง phylogenetic สำหรับตัวอย่างจำนวนทั้งสิ้น 30 ตัวอย่าง เราทำการรับสมัครผู้ป่วย (อาสาสมัคร) จำนวน 200 คน ซึ่งในจำนวนนี้มีอยู่ 91 คนและ 46 คนที่ได้รับการตรวจ 2 ครั้งและ 3 ครั้งตามลำดับ โดยเบ็ดเสร็จทั้งหมดนี้พบว่า 62.0% ของตัวอย่างน้ำลาย 44.5% ของตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP) และ 37.7% ของตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN) มีผลการตรวจเป็นบวก และ Cycle threshold (Ct) มีค่าต่ำ ๆ ในระหว่างระยะแรก ๆ ของการติดเชื้อสำหรับตัวอย่างทุกประเภท

เปอร์เซ็นต์ของตัวอย่างน้ำลายที่มีผลการตรวจเป็นบวกมีสูงกว่าในตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP) และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN) เราพบว่ามีความสัมพันธ์กันสูงระหว่าง coverage ของจีโนมไวรัสโดยวิธี NGS กับค่า Ct สำหรับซาร์โคโรนาไวรัส 2

การตรวจวิเคราะห์ด้าน Phylogenetic เผยให้เห็น Clade O และ lineage B.6 ซึ่งเป็นที่รับรู้กันว่าได้แพร่กระจายไปทั่วในสิงคโปร์

และเราพบว่าตัวอย่างน้ำลายมีความไวและใช้การได้ในการตรวจวินิจฉัยโควิด 19

บทนำ (Introduction)

เชื้อไวรัสโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 (SARS-CoV-2) อุบัติขึ้นในมณฑลหูอัน ประเทศจีน ในช่วงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562 และจากนั้นมาก็เป็นสาเหตุการระบาดไปทั่วโลกโดยที่มียอดจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคโควิด 19 นับถึงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2563 มากกว่า 25 ล้านคน และผู้เสียชีวิตจำนวน 850,000 ราย สำหรับกรณีของประเทศสิงคโปร์มีผู้ป่วยโรคนี้จำนวนมากกว่า 56,000 คน และยอดผู้เสียชีวิต 27 ราย นับตั้งแต่มีการรายงานผู้ติดเชื้อรายแรก ณ วันที่ 23 มกราคม พ.ศ. 2563 เป็นต้นมา โดยที่ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นแรงงานอพยพซึ่งอาศัยในหอพักที่แออัด

ในแรกเริ่มส่วนใหญ่ โรคโควิด 19 ได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยวิธี reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) เพื่อตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัส แต่อย่างไรก็ตามเมื่อได้พิจารณาถึงช่องทางในการแพร่กระจายเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 ซึ่งมีอยู่ 3 ช่องทางหลัก ๆ ได้แก่ การสัมผัสติดต่อ ผ่านทางละอองฝอยและทางละอองลอย จึงได้มีการเสนอแนะให้ใช้ตัวอย่างประเภทต่าง ๆ ในการตรวจหาเชื้อ ในสิงคโปร์และประเทศอื่น ๆ มีการใช้วิธีการเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP) เป็นหลักในการตรวจ

อย่างไรก็ตามขั้นตอนวิธีการเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP) สามารถทำให้เกิดความไม่สะดวกสบายและต้องใช้เจ้าหน้าที่ด้านการดูแลสุขภาพที่ได้รับการฝึกฝน

ในหลายด้าน ๆ น้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN) เป็นตัวอย่างส่งตรวจที่ดีเลิศสำหรับการตรวจคัดกรองโควิด 19 ตัวอย่างทั้งสองประเภทนี้สามารถเก็บได้อย่างปลอดภัยโดยไม่ต้องมีเจ้าหน้าที่ที่ได้รับการฝึกอบรม การใช้ น้ำลายในการตรวจโควิด 19 ได้รับการทดสอบในดินแดนและประเทศต่าง ๆ มากมาย การศึกษาวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ในปัจจุบันส่วนใหญ่แล้วทำในอาสาสมัครหรือผู้ป่วยจำนวนน้อย การวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) แนะนำว่าอย่างดีที่สุด น้ำลายมีความไวน้อยกว่าหรือใกล้เคียงกับตัวอย่างส่งตรวจอื่น ๆ รวมทั้งตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP) อย่างไรก็ตามมีเงื่อนไขอย่างหนึ่งเกี่ยวกับวิธีการเก็บตัวอย่างน้ำลาย โดยที่น้ำลายเป็นของผสมทางชีววิทยาที่มีความสลับซับซ้อน ซึ่งอาจจะสามารถประกอบไปด้วยสารคัดหลั่งจากค่อน้ำลาย น้ำเหลือง เหงือก เสมหะ และ/หรือของเหลวจากเยื่อช่องปากในสัดส่วนที่ต่าง ๆ กัน ขึ้นอยู่กับวิธีการในการเก็บตัวอย่าง การศึกษาวิจัยบางชิ้นก็ทำการตรวจวิเคราะห์เฉพาะสารคัดหลั่งจากช่องปากเท่านั้น ส่วนการศึกษาวิจัยบางชิ้นก็ทำการตรวจวิเคราะห์อย่างชัดเจนกับน้ำลายจาก “คอหอยส่วนหลัง (posterior oropharyngeal)” พร้อมกับสารคัดหลั่งจากคอหอยส่วนปาก (oropharynx) ในขณะที่ที่เหลือไม่ได้รับ

เราต้องการที่จะทดสอบหาความไวของน้ำลายจาก “ส่วนบนของคอหอยที่ต่อกับจมูก (nasoro-pharyngeal)” และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) เปรียบเทียบกับตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ในแรงงานอพยพกลุ่มใหญ่ ๆ ในประเทศสิงคโปร์โดยวิธี RT-PCR นอกจากนี้เรายังใช้วิธี direct-from-RNA amplicon-based next-generation sequencing (NGS) สำหรับการตรวจยืนยันสัญญาณของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในระดับต่ำ ๆ และสร้าง phylogeny สำหรับตัวอย่างที่ตรวจวิเคราะห์

วิธีการ (Methods)

ประชากรที่ศึกษาวิจัย

ในระหว่างวันที่ 2 – 26 มิถุนายน พ.ศ. 2563 มีการลงทะเบียนรับสมัครอาสาสมัคร (ผู้ป่วย) เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยจากสองที่ด้วยกัน คือจากหอพักขนาด 5400 เตียงที่สร้างเป็นการเฉพาะสำหรับเป็นที่พักแรงงานอพยพพักรวมกัน แต่ละห้องสำหรับคนงาน 7–20 คน และจากสถานที่สำหรับกักตัวในชุมชนซึ่งแรงงานอพยพผู้ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด 19 แต่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการดูแลรักษาตัวอย่างฉบับล้นทันทีในโรงพยาบาลถูกส่งไปกักตัวและติดตามอาการ

อาสาสมัครทั้งหมดจากสถานที่สำหรับกักตัวในชุมชนเป็นผู้ที่เคยได้รับการยืนยันมาก่อนว่าเป็นโรคโควิด 19 (โดยการตรวจวิธี RT-PCR) ในขณะที่อาสาสมัครจากหอพักประกอบด้วย 2 กลุ่ม — กลุ่มที่ 1 เป็นแรงงานอพยพที่แสดงอาการของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน (acute respiratory tract infection (ARI)) และกลุ่มที่ 2 เป็นเพื่อนร่วมห้องพักที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ ๆ ว่าเป็นโรคโควิด 19 ที่ไม่แสดงอาการ

คำแถลงด้านจริยธรรม (Ethics statement)

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากผู้อำนวยการระบบบริการการแพทย์ (Director of Medical Services) กระทรวงสุขภาพ ภายใต้พระราชบัญญัติที่ 17 ของประเทศสิงคโปร์ว่าด้วยโรคติดต่อ (Singapore's Infectious Disease Act17)

ภายใต้พระราชบัญญัตินี้มีการกำหนดไว้ว่าในกรณีที่มีการระบาดครั้งใหญ่

ผู้อำนวยการอาจจะจำเป็นต้องได้รับข้อมูลหรือตัวอย่างส่งตรวจ (รวมทั้งตัวอย่างจากมนุษย์)

ตามที่พิจารณาว่ามีความเหมาะสมหรือมีความจำเป็น

อันเป็นประโยชน์ที่สำคัญในด้านการสาธารณสุขของประเทศ

เราได้รับเอกสารแสดงความยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าว (Informed consent)

จากอาสาสมัครผู้เข้าร่วมทั้งหมด

และวิธีการทั้งหมดที่เราใช้เป็นไปตามระเบียบข้อบังคับในการศึกษาวิจัยทางด้านชีวการแพทย์ของประเทศสิงคโปร์

การเก็บตัวอย่าง (Sample collection)

แรงงานอพยพจากหอพัก (ที่สร้างขึ้นเป็นการเฉพาะ)

ที่แสดงอาการของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน (acute respiratory tract infection (ARI)) ได้รับการตรวจประเมินโดยแพทย์ที่สถานพยาบาล (medical post)

ซึ่งเป็นผู้ตัดสินใจว่าจำเป็นต้องมีการตรวจโควิด 19 จากตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab)

หรือไม่ แรงงานอพยพที่จำเป็นต้องมีการเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab)

จะได้รับการทบทวนติดต่อให้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยทันที

และดำเนินการในเรื่องเอกสารการยินยอมหากพอใจตกลงเข้าร่วม

สำหรับการเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab)

อาสาสมัครผู้เข้าร่วมได้รับการแนะนำให้สอดใส่ก้านสำหรับเก็บตัวอย่าง (ประมาณ

1 เซนติเมตร) เข้าไปภายในรูจมูก (1 ครั้งต่อ 1 ข้าง)

เอียงศีรษะไปทางด้านหลังเล็กน้อยและหมุนก้านสำลีนั่นเป็นวงกลม 3 ครั้งรอบ ๆ ผนังโพรงจมูก

จากนั้นให้ใส่ก้านสำลีสําหรับเก็บตัวอย่างนั้นลงไปไหลอดเก็บตัวอย่าง

สำหรับการเก็บตัวอย่างน้ำลายจากบริเวณส่วนบนของคอหอยที่ต่อกับจมูก (nasoro-pharyngeal saliva samples)

อาสาสมัครผู้เข้าร่วมได้รับการขอให้เอียงศีรษะไปทางด้านหลังเล็กน้อย

กระแอมและบ้วนน้ำลายลงในขวดสำหรับเก็บตัวอย่าง ทำซ้ำ ๆ

จนกระทั่งได้ตัวอย่างน้ำลายปริมาณ 2 มิลลิลิตรตามที่ต้องการ

สำหรับวิธีการเก็บตัวอย่างน้ำลายจากบริเวณส่วนบนของคอหอยที่ต่อกับจมูก (“nasoro-pharyngeal” saliva) นี้เราได้เปิดวิดีโอสอน

(ลิงค์วิดีโอภาคภาษาอังกฤษ: <https://youtu.be/4jGrjUbjBBs>) ในภาคภาษาท้องถิ่นภาษาต่าง ๆ สำหรับแรงงานอพยพเหล่านั้น

ตามมาด้วยการสาธิตวิธีการตัวอย่างน้ำลายภายใต้การกำกับดูแลโดยผู้วิจัยที่ได้รับการฝึกอบรม

ในการขอความยินยอมอาสาสมัครจากสถานที่สำหรับกักตัวในชุมชนและเพื่อนร่วมห้องพักที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ ๆ ว่าเป็นโรคโควิด 19 ที่ไม่แสดงอาการจากหอพัก มีการเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) โดยผู้วิจัยที่ได้รับการฝึกอบรม ทั้งตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) และตัวอย่างน้ำลายได้รับการเก็บในคราวเดียวกัน

อาสาสมัครแต่ละคนได้รับการตรวจมากถึง 3 ครั้งในช่วงเวลา 2–3 วันเมื่อมีความเป็นไปได้ เพื่อที่จะเปรียบเทียบความไว (sensitivity) ของตัวอย่างชนิดต่าง ๆ ในห้วงเวลาต่าง ๆ กัน อาสาสมัครจากหอพัก (ที่สร้างเป็นการเฉพาะ) ที่มีผลการตรวจจากทั้ง

3 ตัวอย่างเป็นลบในระหว่างการตรวจรอบแรกไม่ได้รับการตรวจซ้ำ

อาสาสมัครจากสถานที่สำหรับกักตัวในชุมชนไม่ได้รับการตรวจซ้ำถ้าหากว่าตัวอย่างทั้งหมดจาก

2 รอบแรกมีผลการตรวจเป็นลบ

ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab)

จากอาสาสมัครที่แสดงอาการของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน (acute respiratory tract infection (ARI))

ถูกส่งแบบแห้งในกล่องเก็บความเย็นไปยังห้องปฏิบัติการชีวโมเลกุล (molecular laboratory) ของโรงพยาบาลสิงคโปร์ (Singapore General Hospital (SGH))

เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการตรวจประจำทางคลินิก ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab)

และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) จากอาสาสมัครคนอื่น ๆ

ได้รับการส่งโดยใส่ใน viral transport medium ปริมาณ 3 มิลลิลิตร

ในขณะที่ตัวอย่างน้ำลายมากถึง 2 มิลลิลิตรได้รับการเก็บใน container พร้อมกับ viral RNA stabilization fluid (SAFER-Sample Stabilization Fluid, Lucence, Singapore)

ในปริมาณ 2 มิลลิลิตร ก่อนส่งต่อไปที่ Lucence ตัวอย่างทั้งหมดได้รับการ process ภายในวันเดียวกัน ห้องปฏิบัติการทั้ง 2 แห่งนี้ได้รับการรับรองคุณภาพจาก the College of American Pathologists (CAP) และ Lucence ได้รับอนุญาตให้ใช้สิทธิ์โดย CLIA (CLIA-licensed)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory testing)

การตรวจโดยวิธี RT-PCR ที่โรงพยาบาลสิงคโปร์ (SGH) ทำโดยใช้ชุดตรวจ automated cobas 6800 system (Roche, Branchburg, NJ, USA)

ซึ่งผลการตรวจวิเคราะห์จะได้รับการอนุมัติตาม specifications ของบริษัทผู้ผลิต

ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) และตัวอย่างน้ำลายที่ส่งไปที่ห้องปฏิบัติการของ Lucence

ได้รับการสกัดอาร์เอ็นเอ (RNA extraction) (ปริมาณ 200 μ L ของตัวอย่าง) (ใช้เทคนิคของ

GeneAid Biotech Ltd) และได้รับการตรวจโดยวิธี RT-PCR (ใช้ชุดตรวจของ CDC-LDT)

ที่ทางห้องปฏิบัติการนั้นพัฒนาขึ้นมาเอง โดยอิง primers ที่เผยแพร่โดย the Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

ในขณะที่ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab)

ได้รับการตรวจเพิ่มเติมโดยใช้ชุดตรวจ Fortitude 2.1 kit (MiRXES, Singapore)

ข้อจำกัดในการตรวจวิเคราะห์โดยเทคนิคของ CDC-LDT นี้ได้รับการกำหนดอยู่ที่ 25 copies

ต่อ reaction โดยอิงตาม synthetic SARS-CoV-2 genome (Twist Bioscience)

ตัวอย่างน้ำลายได้รับการ pre-processed โดยการเติมสาร dithiothreitol (DTT) ปริมาณ 0.4-0.85%

ของปริมาตรตัวอย่างทั้งหมด จากนั้นได้รับการ vortex และ incubate ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา

15 นาที พบว่า Solubilization สามารถสังเกตเห็นได้ชัดเจนหลังจาก treatment ที่อุณหภูมิห้อง

และอาร์เอ็นเอได้รับการสกัด (extract) ทันทีหลังการ treatment

ตัวอย่างในปริมาณจำกัดถูกเลือกสำหรับระยะขั้นต้นของการกำหนดหา performance

specifications สำหรับการตรวจวิเคราะห์ซาร์โคโรนาไวรัส 2 ที่อิงวิธี NGS

ทั้งตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab)

ได้รับการรวมอยู่ด้วยเพื่อแสดง compatibility ของ RNA extract จากตัวอย่างที่เก็บใน viral RNA

stabilization fluid ตัวอย่างจำนวน 30 ตัวอย่างได้รับการเลือก

ซึ่งรวมทั้งตัวอย่างที่มีปริมาณไวรัสสูงและที่มีปริมาณไวรัสต่ำและตัวอย่างที่มีผลการตรวจขัดแย้งกัน

จากการตรวจวิเคราะห์โดยวิธี RT-PCR สองครั้ง ในจำนวน 30 ตัวอย่างนี้มีอยู่ 6

ตัวอย่างที่เป็นการจับคู่กันระหว่างตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง

(SN swab) ที่เก็บในเวลาเดียวกันของอาสาสมัคร 3 คน และมี 6 ตัวอย่าง (ตัวอย่างน้ำลาย 4

ตัวอย่างและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) 2 ตัวอย่าง)

ที่เก็บในเวลาต่างกันจากอาสาสมัครอื่น ๆ 3 คน ตัวอย่างที่เหลือจำนวน 18
ตัวอย่างประกอบไปด้วยตัวอย่างน้ำลาย 10 ตัวอย่าง
ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) 7 ตัวอย่างและตัวอย่างจากโพรงจมูก
(NP swab) 1 ตัวอย่างจากอาสาสมัครคนละคนกัน

การตรวจหาหัตถพันธุกรรมของซาร์โคโรนาไวรัส 2 โดยใช้ amplicon-based NGS ทำโดยใช้
primer pairs จำนวน 330 คู่ในการสร้าง amplicons (ขนาดระหว่าง 130 – 178 bp)
ซึ่งครอบคลุมจีโนมไวรัสทั้งหมด (ยกเว้นรหัสนิวคลีโอไทด์ 25 ตัวแรก และ
นิวคลีโอไทด์ 30 ตัวสุดท้ายก่อนตำแหน่งที่ polyA tail) ในการสร้าง workflow
จากตัวอย่างโดยตรง และเพื่อที่จะตัดทั้ง non-specific amplification ที่เป็นไปได้จากไวรัสอื่น ๆ
ที่เกี่ยวข้องใน sequence นั้น amplicons ทั้งหมดจึงได้รับการตรวจสอบ (verify)
ว่ามีความใกล้เคียงจำกัด (limited similarity) กับ sarbecoviruses
นอกเหนือไปจากโคโรนาไวรัสที่สัมพันธ์กับซาร์ (อนุมานว่าไม่มีอยู่ใน circulation)
เปอร์เซ็นต์ของ threshold coverage สำหรับการมีผลการตรวจเป็นบวกโดยวิธี NGS
ได้จากการใช้วิธี NGS ทำการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างจำนวน 5
ตัวอย่างจากการศึกษาวิจัยนี้ที่มีผลการตรวจเป็นลบ (จากการตรวจวิเคราะห์โดยวิธี RT-PCR)
รวมทั้งตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) จำนวน 11
ตัวอย่างที่มีผลการตรวจในชุมชนเป็นลบและ no-template controls (NTC) จำนวน 10 ตัวควบคุม
สำหรับตัวอย่างที่มีจีโนมไวรัสครบถ้วน (100% coverage $\geq 1 \times$ coverage) จะมีการตรวจวิเคราะห์ด้าน
phylogenetic เพื่อที่จะระบุ lineages อิงตาม sequence variants

วิธีการทางสถิติ (Statistical methods)

เราได้บรรยายนำเสนอข้อมูลโดยใช้ความถี่/เปอร์เซ็นต์ และมัธยฐาน/พิสัยควอไทล์
เราประเมินความเปรียบเทียบกันได้ (comparability) ระหว่างวิธีในการเก็บตัวอย่าง
วิธีต่าง ๆ กัน โดยใช้ kappa-statistic และ percent agreement และใช้โปรแกรม STATA 13.1
(StataCorp, Texas, USA) ในการคำนวณค่าสถิติทั้งหมด

ผลที่ได้จากการศึกษาวิจัย (Results)

เรารับสมัครอาสาสมัครจำนวน 200 คน – 149 คนจากหอพักและ 51
คนจากสถานที่สำหรับกักตัวในชุมชน มีอาสาสมัครจำนวน 45
คนที่แสดงอาการของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน (acute respiratory tract infection (ARI))
และอาสาสมัครจำนวน 104
คนที่เป็นผู้ที่สัมผัสใกล้ชิดแต่ไม่มีอาการซึ่งรับสมัครจากหอพักที่สร้างเป็นการเฉพาะ

ในขณะที่อาสาสมัครจำนวน 51 คนที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโควิด 19 (8 รายไม่มีอาการระหว่างการตรวจวินิจฉัย) รับสมัครที่สถานที่สำหรับกักตัวในชุมชน

ตารางที่ 1 ลักษณะเฉพาะของอาสาสมัคร (Characteristics of recruited subject)

ลักษณะเฉพาะ (Characteristics)	หอพักที่สร้างเป็นการเฉพาะ (Purpose-built dormitory) (n = 149)	CCF (n = 51)
เพศชาย (Male sex) (%)	149 (100)	51 (100)
ค่ากลางมัธยฐานอายุ (Median age (IQR)) เป็นปี	32 (28-37)	38 (36-41)
มีอาการ (Symptomatic) (%)	45 (30.2)	43 (84.3)
จำนวนอาสาสมัครที่ได้รับการตรวจ (Number of subjects tested)		
รอบที่ (Round) 1	149	51
รอบที่ (Round 2)	40	51
รอบที่ (Round 3)	1	45
จำนวนอาสาสมัครที่มีผลการตรวจเป็นบวกและมีอาการ (Number of symptomatic subjects with any positive test) (%)		
รอบที่ (Round 1)	30/74 (40.5)	37/42 (88.1)
รอบที่ (Round 2)	15/32 (46.9)	37/41 (90.2)
รอบที่ (Round 3)	0 (0)	37/41 (90.2)
จำนวนอาสาสมัครที่มีผลการตรวจเป็นบวกแต่ไม่มีอาการ (Number of asymptomatic subjects with any positive test) (%)		
รอบที่ (Round 1)	44/74 (59.5)	5/42 (11.9)
รอบที่ (Round 2)	17/32 (53.1)	4/41 (9.8)

ลักษณะเฉพาะ (Characteristics)	หอพักที่สร้างเป็นการเฉพาะ (Purpose-built dormitory) (n = 149)	CCF (n = 51)
รอบที่ (Round 3)	1/1 (100)	4/41 (9.8)
ค่ากลางมัธยฐานของระยะเวลา (เป็นวัน) จากวันที่เริ่มมีอาการถึงวันที่ตรวจ - สำหรับอาสาสมัครที่มีอาการ (Median (IQR) duration from symptom onset to test date, days—symptomatic subjects)		
รอบที่ (Round 1)	3 (2–4)	7 (6–8)
รอบที่ (Round 2)	5 (4–6)	10 (9–11)
รอบที่ (Round 3)	–	13 (12–14)
ค่ากลางมัธยฐานของระยะเวลา (เป็นวัน) จากวันที่ตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นถึงวันที่ตรวจ - สำหรับอาสาสมัครที่ไม่มีอาการ (Median (IQR) duration from date of initial diagnosis^a to test date, days—asymptomatic subjects)		
รอบที่ (Round 1)	0 (0–0)	5.5 (5–6)
รอบที่ (Round 2)	4 (3–6)	8.5 (8–9)
รอบที่ (Round 3)	11 (11)	11.5 (11–12)

- สำหรับอาสาสมัครที่ไม่มีอาการที่รับสมัครที่หอพักที่สร้างเป็นการเฉพาะมีการเก็บตัวอย่างครบทั้ง 3 ประเภท (ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) และตัวอย่างน้ำลาย) ในเวลาเดียวกันระหว่างรอบที่ 1 สำหรับอาสาสมัครที่ไม่มีอาการที่รับสมัครที่สถานที่สำหรับกักตัวในชุมชน อาสาสมัครได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโควิด 19 โดยการตรวจวิธี RT-PCR ก่อนหน้านั้น และเฉพาะตัวอย่าง 2 ประเภทเท่านั้น (ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) และตัวอย่างน้ำลาย) ที่เก็บระหว่างรอบที่ 1

ในจำนวนอาสาสมัคร 200 คน มีอยู่ 91 คนที่ได้รับการตรวจครบ 2 รอบ และมีอยู่ 46

คนที่ได้รับการตรวจครบ 3 รอบ ส่งผลให้มีการตรวจจำนวน 337 ครั้ง (ตารางที่ 2)

เนื่องจากว่าแรงงานอพยพที่มีผลการตรวจหาโควิด 19

เป็นบวกถูกย้ายออกจากหอพักอย่างรวดเร็วไปยังสถานที่สำหรับกักตัวในชุมชน

อาสาสมัครทั้งหมดจากหอพัก (ยกเว้นหนึ่งราย) จึงไม่ได้รับการตรวจครบตามที่วางแผนไว้

ค่ากลาง (มัธยฐาน)

ของระยะเวลาระหว่างวันที่ตรวจวินิจฉัยและการตรวจรอบแรกในอาสาสมัครที่ไม่มีอาการ คือ 0 วัน

(ค่าพิสัย 0 - 6 วัน) ในขณะที่ค่ากลาง (มัธยฐาน)

ของระยะเวลาระหว่างเริ่มต้นมีอาการและการตรวจรอบแรกอยู่ที่ 5.5 วัน (ค่าพิสัย 0 - 28 วัน)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจตัวอย่างโดยวิธี RT-PCR (Results of RT-PCR testing on samples)

	การตรวจอาสาสมัครที่มีอาการ (Tests on symptomatic individuals) (n = 188)	Tests on asymptomatic individuals (n = 149)
ผลการตรวจเป็นบวก (Positive results) จำนวน (%)		
ตัวอย่างน้ำลาย (Saliva) - CDC-LDT	145 (77.1)	64 (43.0)
ตัวอย่างน้ำลาย (Saliva) - Fortitude 2.1	123 (65.4)	44 (29.5)
ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) - CDC-LDT	123 (65.4)	27 (18.1)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) - CDC-LDT	96 (51.1)	31 (20.8)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) - Fortitude 2.1	98 (52.1)	21 (14.1)
ความสอดคล้องกันของผลการตรวจระหว่างตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) - (CDC-LDT) ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) - (CDC -LTD) และตัวอย่างน้ำลาย - (CDC - LDT) จำนวน (%) (Concordance of results among NP swabs (CDC-LDT), SN swabs (CDC-LDT), and saliva (CDC-LDT), n (%))		
ตัวอย่างน้ำลายเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva only positive)	24 (12.8)	35 (23.5)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (NP swab only positive)	6 (3.2)	1 (0.7)

	การตรวจอาสาสมัครที่มีอาการ (Tests on symptomatic individuals) (n = 188)	Tests on asymptomatic individuals (n = 149)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (SN swab only positive)	2 (1.1)	8 (5.4)
ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่มีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva and NP swab positive)	29 (15.4)	8 (5.4)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองมีผลการตรวจเป็นบวก (NP and SN swab positive)	2 (1.1)	2 (1.3)
ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองมีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva and SN swab positive)	6 (3.2)	5 (3.4)
ตัวอย่างทั้ง 3 ประเภทมีผลการตรวจเป็นบวกตามกัน (All three swabs positive in-tandem)	86 (45.7)	16 (10.7)
<p>ความสอดคล้องกันของผลการตรวจระหว่างตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) – (CDC-LDT) ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) – (Fortitude 2.1) และตัวอย่างน้ำลาย - (CDC – LDT) จำนวน (%) (Concordance of results among NP swabs (CDC-LDT), SN swabs (Fortitude 2.1), and saliva (CDC-LDT), n (%))</p>		
ตัวอย่างน้ำลายเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva only positive)	25 (13.3)	39 (26.2)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (NP swab only positive)	5 (2.7)	1 (0.7)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (SN swab only positive)	1 (0.5)	4 (2.7)

	การตรวจอาสาสมัครที่มีอาการ (Tests on symptomatic individuals) (n = 188)	Tests on asymptomatic individuals (n = 149)
ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกมีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva and NP swab positive)	26 (13.8)	10 (6.7)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองมีผลการตรวจเป็นบวก (NP and SN swab positive)	3 (1.6)	2 (1.3)
ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองมีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva and SN swab positive)	5 (2.7)	1 (0.7)
ตัวอย่างทั้ง 3 ประเภทมีผลการตรวจเป็นบวกตามกัน (All three swabs positive in-tandem)	89 (47.3)	14 (9.4)
<p>ความสอดคล้องกันของผลการตรวจระหว่างตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) – (CDC-LDT) ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) – (CDC-LDT) และตัวอย่างน้ำลาย - (Fortitude 2.1) จำนวน (%) (Concordance of results among NP swabs (CDC-LDT), SN swabs (CDC-LDT), and saliva (Fortitude 2.1), n (%))</p>		
ตัวอย่างน้ำลายเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva only positive)	14 (7.5)	20 (13.4)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (NP swab only positive)	12 (6.4)	4 (2.7)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (SN swab only positive)	4 (2.1)	9 (6.0)
ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกมีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva and NP swab positive)	22 (11.7)	5 (3.4)

	การตรวจอาสาสมัครที่มีอาการ (Tests on symptomatic individuals) (n = 188)	Tests on asymptomatic individuals (n = 149)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองมีผลการตรวจเป็นบวก (NP and SN swab positive)	6 (3.2)	3 (2.0)
ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองมีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva and SN swab positive)	4 (2.1)	4 (2.7)
ตัวอย่างทั้ง 3 ประเภทมีผลการตรวจเป็นบวกตามกัน (All three swabs positive in-tandem)	82 (43.6)	15 (10.1)
<p>ความสอดคล้องกันของผลการตรวจระหว่างตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) – (CDC-LDT) ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) – (Fortitude 2.1) และตัวอย่างน้ำลาย - (Fortitude 2.1) จำนวน (%)</p> <p>(Concordance of results among NP swabs (CDC-LDT), SN swabs (Fortitude 2.1), and saliva (Fortitude 2.1), n (%))</p>		
ตัวอย่างน้ำลายเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva only positive)	14 (7.5)	23 (15.4)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (NP swab only positive)	9 (4.8)	5 (3.4)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองเท่านั้นที่มีผลการตรวจเป็นบวก (SN swab only positive)	2 (1.1)	4 (2.7)
ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกมีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva and NP swab positive)	21 (11.2)	6 (4.0)
ตัวอย่างจากโพรงจมูกและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองมีผลการตรวจเป็นบวก (NP and SN swab positive)	8 (4.3)	2 (1.3)

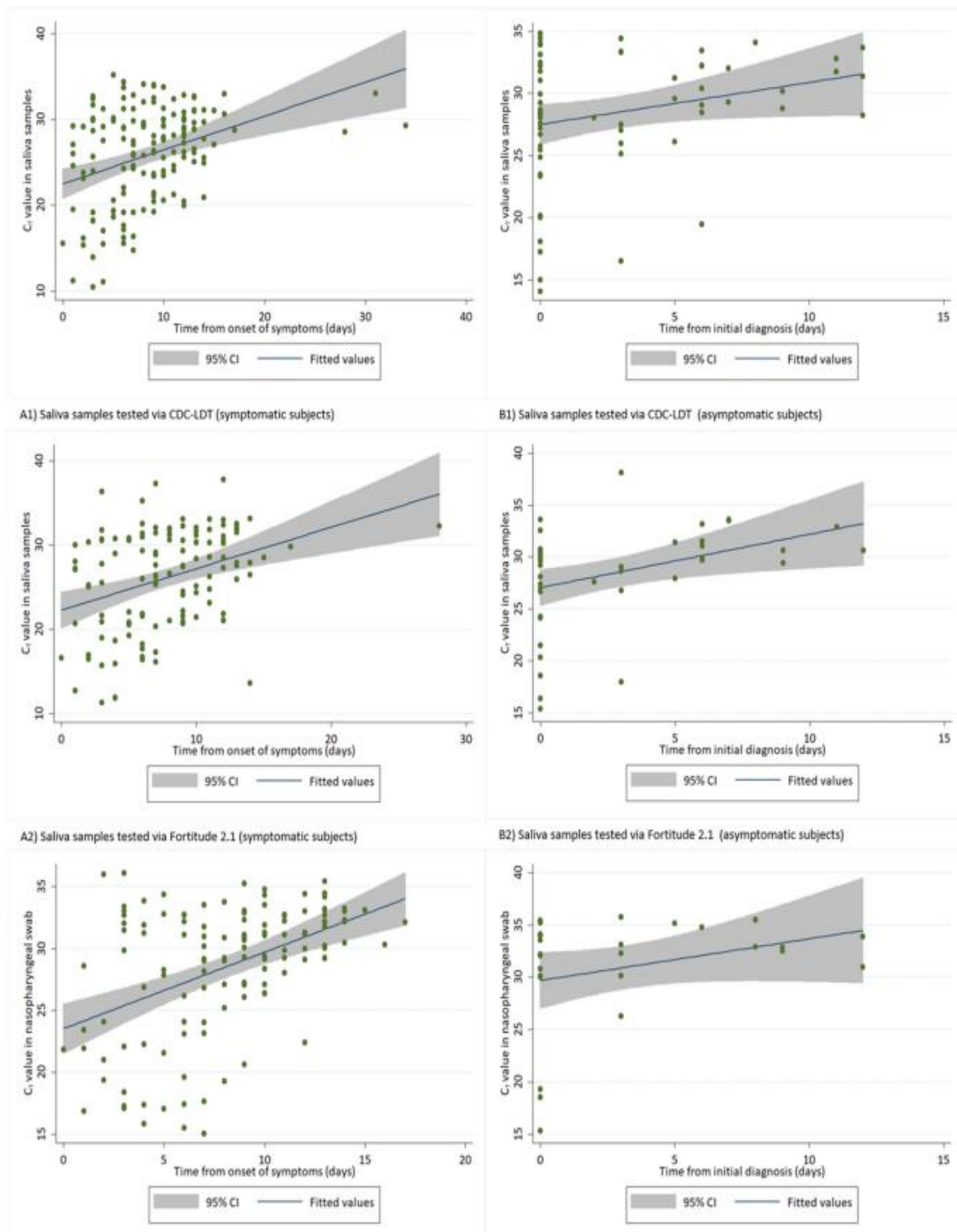
	การตรวจอาสาสมัครที่มีอาการ (Tests on symptomatic individuals) (n = 188)	Tests on asymptomatic individuals (n = 149)
ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองมีผลการตรวจเป็นบวก (Saliva and SN swab positive)	4 (2.1)	1 (0.7)
ตัวอย่างทั้ง 3 ประเภทมีผลการตรวจเป็นบวกตามกัน (All three swabs positive in-tandem)	84 (44.7)	14 (9.4)

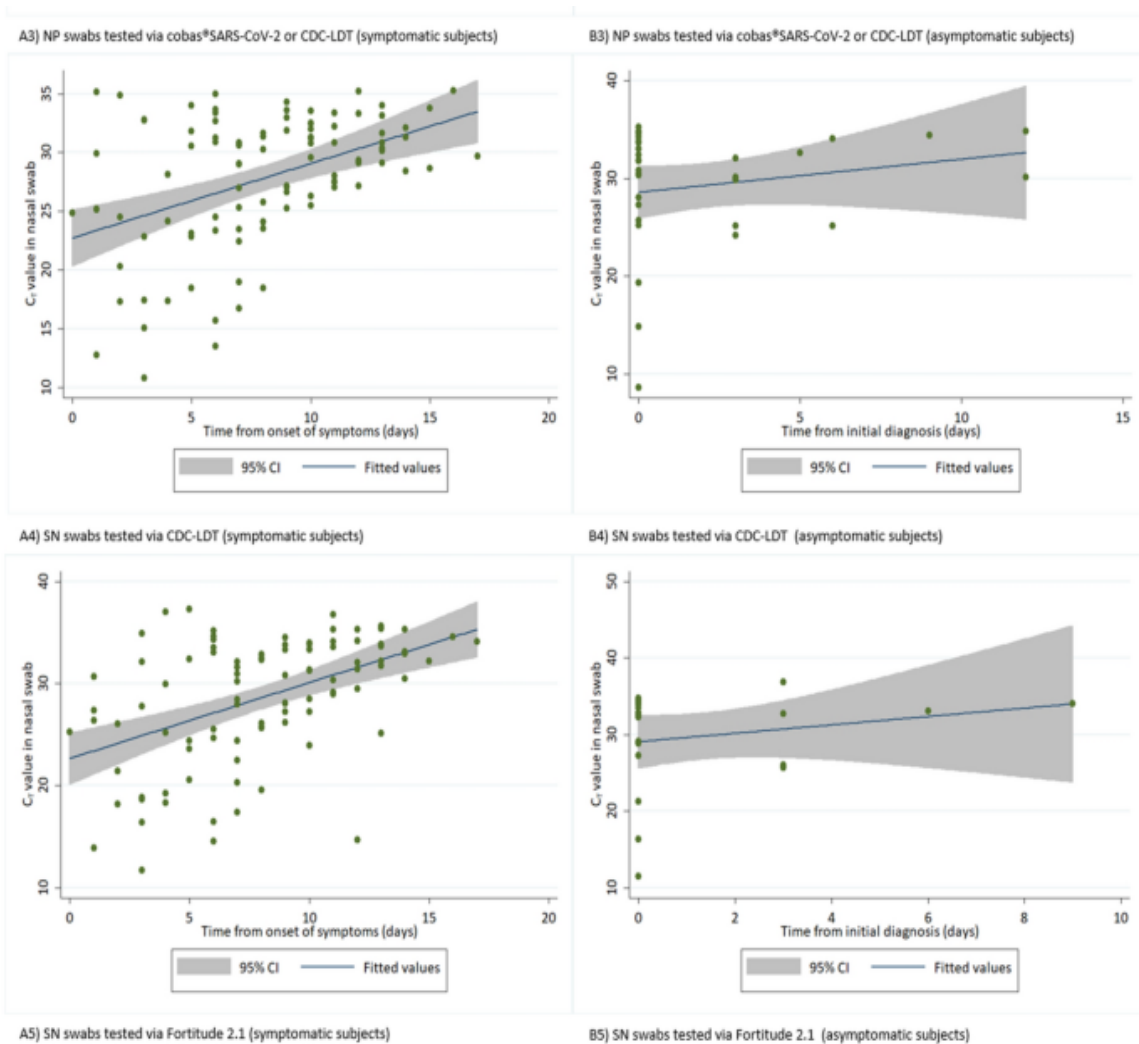
1. *NP* nasopharyngeal (ตัวอย่างจากโพรงจมูก), *SN* self-administered nasal (ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง), *CDC-LDT* Centers for Disease Control and Prevention-Laboratory Developed Test (การตรวจวินิจฉัยที่พัฒนาโดยห้องปฏิบัติการของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา)

โดยรวมเบ็ดเสร็จมีตัวอย่างน้ำลายจำนวน 209 ตัวอย่าง (หรือ 62.0%) ที่มีผลการตรวจโดยชุดตรวจ *CDC-LDT* เป็นบวก จำนวน 167 ตัวอย่าง (หรือ 49.6%) ที่มีผลการตรวจโดยชุดตรวจ *Fortitude 2.1* เป็นบวก มีตัวอย่างจากโพรงจมูกจำนวน 150 ตัวอย่าง (หรือ 44.5%) ที่มีผลการตรวจโดยชุดตรวจ *cobas SARS-CoV-2* หรือ *CDC-LDT* เป็นบวก มีตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเองจำนวน 127 ตัวอย่าง (หรือ 37.7%) ที่มีผลการตรวจโดยชุดตรวจ *CDC-LDT* เป็นบวก และจำนวน 119 ตัวอย่าง (หรือ 35.3%) ที่มีผลการตรวจโดยชุดตรวจ *Fortitude 2.1* เป็นบวก ค่า Cycle threshold (Ct value) ของตัวอย่างทุกประเภทมีค่าต่ำ ๆ ในระหว่างระยะแรก ๆ ของการติดเชื้อ โดยมีความโดดเด่นสำหรับการติดเชื้อที่มีอาการซึ่งการเริ่มต้นของการเจ็บป่วยสามารถได้รับการประมาณได้ดีกว่า (ภาพประกอบที่ [1](#))

ความเป็นไปได้ของการมีผลการตรวจเป็นบวกในตัวอย่างน้ำลายมีสูงกว่าในตัวอย่างจากโพรงจมูก (*NP swab*) และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (*SN swab*) ที่เก็บตัวอย่างภายในสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 2 นับจากการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น เปอร์เซ็นต์ของผลการตรวจซาร์โคโรนาไวรัส 2 ที่เป็นบวกจากตัวอย่างทั้งหมดล้วนเกิน 14 วันนับจากเริ่มมีอาการในอาสาสมัครที่มีอาการ หรือนับจากการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นในอาสาสมัครที่ไม่มีอาการ ถึงแม้ว่าเรื่องนี้มีความสำคัญน้อยกว่าสำหรับการตรวจตัวอย่างน้ำลายโดยชุดตรวจ *CDC-LDT* (ภาพประกอบที่ [2](#))

ภาพประกอบที่ 1





ค่า cycle threshold (Ct value) จากการตรวจโดยวิธี RT-PCR

ในตัวอย่างน้ำลายที่เก็บจากบริเวณส่วนบนของคอหอยที่ต่อกับจมูก (naso-oro-pharyngeal saliva samples) ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab)

และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ที่ได้จากอาสาสมัครที่ติดเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 (A) (ซ้าย) แสดงให้เห็นค่า cycle threshold (Ct value)

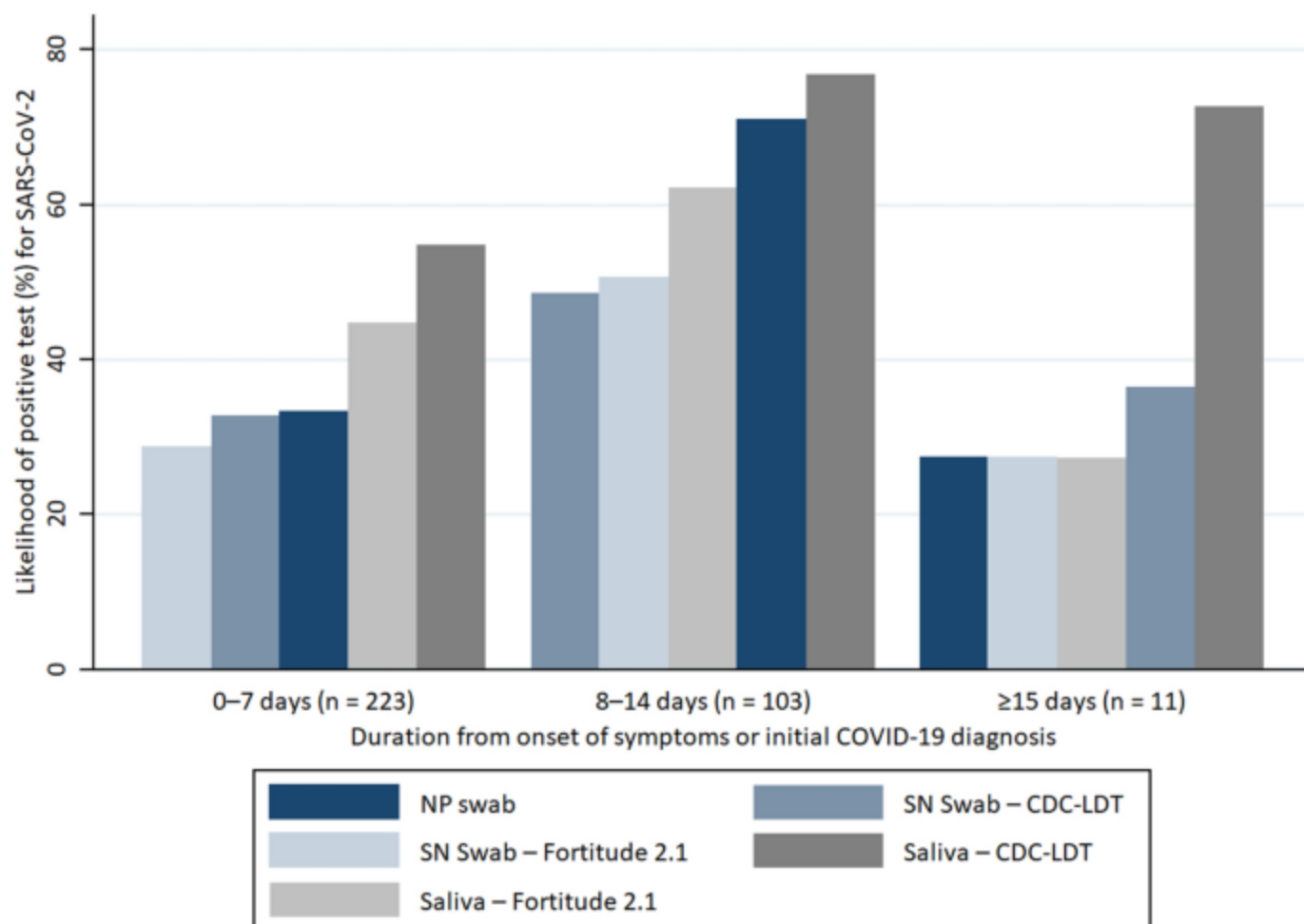
ของตัวอย่างที่ได้มาจากอาสาสมัครที่มีอาการในช่วงเวลาต่าง ๆ ตั้งแต่เริ่มมีอาการ (B) (ขวา)

แสดงให้เห็นค่า Ct ของตัวอย่างที่ได้มาจากอาสาสมัครที่ไม่มีอาการในช่วงเวลาต่าง ๆ

ตั้งแต่การตรวจวินิจฉัยโควิด 19 เบื้องต้น ตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ได้รับการตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT และชุดตรวจ Fortitude 2.1 ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ทั้งหมดได้รับการตรวจโดยชุดตรวจ cobas ซาร์โคโรนาไวรัส 2 (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ)

หรือชุดตรวจที่พัฒนาโดยห้องปฏิบัติการของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (CDC-LDT)

ภาพประกอบที่ 2



ความน่าจะเป็นของการมีผลการตรวจเป็นบวกเมื่อเวลาผ่านไปในอาสาสมัครที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโควิด 19

ภาพประกอบแสดงให้เห็นถึงความน่าจะเป็นของการมีผลการตรวจหาสารโคโรนาไวรัส 2

เป็นบวกสำหรับตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง

(SN swab) และตัวอย่างน้ำลายที่เก็บจากบริเวณส่วนบนของคอหอยที่ติดกับจมูก (nasopharyngeal saliva samples) ที่เก็บในระหว่างวันที่ 0 - 7 ระหว่างวันที่ 8 - 14 และ ≥ 15

วันนับจากที่เริ่มมีอาการ (กรณีอาสาสมัครที่มีอาการ) หรือนับจากการตรวจวินิจฉัยโควิด 19 เบื้องต้น

(กรณีอาสาสมัครที่ไม่มีอาการ) ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ได้รับการตรวจโดยใช้ชุดตรวจ cobas ซาร์โคโรนาไวรัส 2

หรือชุดตรวจที่พัฒนาโดยห้องปฏิบัติการของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (CDC-LDT)

สำหรับในตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ที่มีผลการตรวจเป็นบวกจำนวน 63 ตัวอย่างที่มีค่า Ct ต่ำ ๆ (< 30) (ผลที่ได้ต่ำของ 2 เป้าหมายนั้น) ตัวอย่างน้ำลายที่มีผลการตรวจเป็นบวกมีจำนวน 62 ตัวอย่าง (98.4%) และจำนวน 61 ตัวอย่าง (96.8%)

ในขณะที่ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab)

ที่มีผลการตรวจเป็นบวกควบคู่กันไม่มีจำนวน 57 ตัวอย่าง (90.5%) และจำนวน 60 ตัวอย่าง (95.2%) เมื่อตรวจโดยใช้ชุดตรวจ CDC-LDT และชุดตรวจ Fortitude 2.1 ตามลำดับ

สำหรับในตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ที่มีผลการตรวจเป็นบวกจำนวน 87 ตัวอย่างที่มีค่า Ct สูง ๆ (≥ 30) ตัวอย่างน้ำลายที่มีผลการตรวจเป็นบวกมีจำนวน 77 ตัวอย่าง (88.5%)

และจำนวน 64 ตัวอย่าง (73.6%) ในขณะที่ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ที่มีผลการตรวจเป็นบวกควบคู่กันไม่มีจำนวน 49 ตัวอย่าง (56.3%) และจำนวน 48 ตัวอย่าง (55.2%) ตามลำดับ

ความน่าจะเป็นของการมีผลการตรวจเป็นบวกที่สอดคล้องกันในตัวอย่างอื่น ๆ

ก็สูงเช่นเดียวกันเมื่อค่า Ct ต่ำ (< 30) ในตัวอย่างน้ำลายที่ตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT คือ 76.9% ของตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) 64.0%

ของตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ที่ตรวจโดยใช้ชุดตรวจ CDC-LDT และ 62.6% ของตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab)

ที่ตรวจโดยใช้ชุดตรวจ Fortitude 2.1 มีผลการตรวจเป็นบวกควบคู่กันไป อย่างไรก็ตามมีเพียง 41.9% ของตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) 30.7%

ของตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ที่ตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT และ 27.4% ของตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ที่ตรวจโดยชุดตรวจ Fortitude 2.1 ที่มีผลการตรวจเป็นบวกควบคู่ไปกับตัวอย่างน้ำลายที่ตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT เมื่อค่า Ct สูง (≥ 30)

มีความสอดคล้องที่ดีของผลการตรวจระหว่างสถานที่ที่เก็บตัวอย่าง โดยมีค่าสถิติ kappa อยู่ที่ 0.616 สำหรับตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab)

และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ที่ตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT (ตามข้อตกลงอยู่ที่ 81.3%) ค่าสถิติ kappa อยู่ที่ 0.675 สำหรับตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab)

ที่ตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab)

ที่ตรวจโดยชุดตรวจ Fortitude 2.1 (ตามข้อตกลงอยู่ที่ 84.3%) ค่าสถิติ kappa อยู่ที่ 0.537

สำหรับตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ที่ตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT (76.2%) และ 0.602 สำหรับตัวอย่างน้ำลายที่ตรวจโดยชุดตรวจ Fortitude 2.1

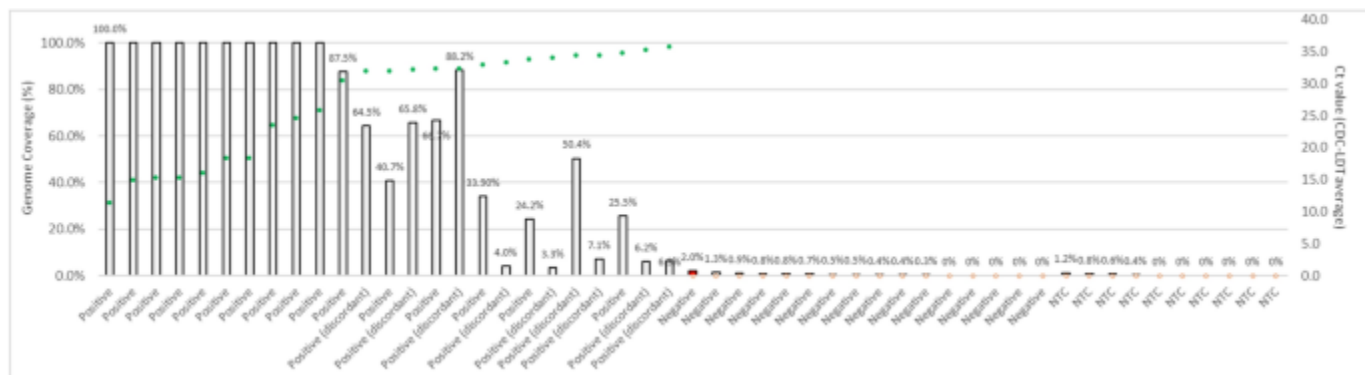
และตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ที่ตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT (80.1%).

มีความสอดคล้องที่ดีเยี่ยมของผลการตรวจระหว่างตัวอย่างน้ำลาย (87.2%)

และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) (91.0%) โดยมีค่าสถิติ kappa อยู่ที่ 0.745 และ 0.806 ตามลำดับ

ในบรรดาตัวอย่างจำนวน 30 ตัวอย่าง (ตัวอย่างน้ำลาย ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ที่ตรวจโดยวิธี NGS พบว่ามีความสัมพันธ์กันสูงระหว่าง viral genome coverage โดยใช้วิธี NGS กับค่า Ct สำหรับซาร์โคโรนาไวรัส 2 มีอยู่ 10 ตัวอย่างที่แสดง 100% coverage (อาสาสมัคร 7 คน) (ภาพประกอบที่ 3) และมีอยู่ 10 ตัวอย่าง (ตัวอย่างน้ำลาย 4 ตัวอย่าง ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง 6 ตัวอย่าง) ที่มีผลการตรวจขัดแย้งกันระหว่างการตรวจโดยวิธี RT-PCR (มีผลการตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT เป็นบวก แต่มีผลการตรวจโดยชุดตรวจ Fortitude เป็นลบ) มีผลการตรวจเป็นบวกโดยวิธี NGS การวิเคราะห์ Phylogenetic ของ sequences ของอาร์เอ็นเอซาร์โคโรนาไวรัส 2 จากตัวอย่างน้ำลายที่มี high coverage ของอาสาสมัคร 7 คนนั้นแสดง Clade O โดย GISAID nomenclature และ lineage B.6 โดยระบบ PANGOLIN system of nomenclature

ภาพประกอบที่ 3



ความสัมพันธ์กันระหว่าง viral genome coverage (%) โดยวิธี next generation sequencing (NGS) กับค่า cycle threshold (Ct value) สำหรับซาร์โคโรนาไวรัส 2 NGS เป็นวิธีการที่มีความไวสูงในการตรวจหาเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 ที่มีปริมาณต่ำ ๆ

ในตัวอย่างทางคลินิก และ coverage (%) ของจีโนมมีความสัมพันธ์กับค่า Ct ที่ระบุโดยวิธีการตรวจแบบ RT-PCR มีตัวอย่างจำนวน 30 ตัวอย่าง (ตัวอย่างน้ำลาย 17 ตัวอย่าง ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) 11 ตัวอย่าง และ ตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) 1 ตัวอย่าง) ที่ได้รับการตรวจโดยวิธี NGS มีตัวอย่างจำนวน 10 ตัวอย่าง (ตัวอย่างน้ำลาย 4 ตัวอย่าง ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) 6 ตัวอย่าง) ที่มีผลการตรวจโดยวิธี RT-PCR ขัดแย้งกันได้รับการตรวจยืนยันโดย NGS

ว่ามีผลการตรวจเป็นบวก (ค่ามัธยฐานของ genome coverage อยู่ที่ 29.7% ค่าพิสัยระหว่าง 3.3–88.2%) Genome coverage (%) คือสัดส่วนของจีโนมซาร์โคโรนาไวรัส 2 ที่มี $> 1 \times \text{depth of coverage}$ และ threshold coverage (%) สำหรับการเรียกว่ามีผลการตรวจเป็นบวกโดยวิธี NGS เกิดจากการ run ตัวอย่างที่มีผลการตรวจโดยวิธี RT-PCR เป็นลบจำนวน 5 ตัวอย่างจากการศึกษาวิจัยนี้ ตัวอย่างจากโพรงจมูกที่มีผลการตรวจเป็นลบจำนวน 11 ตัวอย่างจากการตรวจในชุมชน และ no-template controls (NTC) จำนวน 10 ตัว สำหรับ threshold ได้รับการกำหนดว่าตรวจหา 5 amplicons ที่สอดคล้องกันกับ coverage ประมาณ $\sim 1.7\%$ ของจีโนมซาร์โคโรนาไวรัส 2 ในบรรดาตัวอย่างน้ำลาย 5 ตัวอย่างที่มีผลการตรวจ (โดยวิธี RT-PCR ทั้ง 2 วิธี) เป็นลบมีอยู่หนึ่งตัวอย่างที่มีผลการตรวจโดยวิธี NGS เป็นบวก (มีแถบสีแดง) โดยมี coverage ของจีโนมอยู่ที่ 2.0% ตัวอย่างน้ำลายตัวอย่างนี้มาจากผู้ป่วยรายหนึ่งที่มีผลการตรวจตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) และตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) ซึ่งเก็บในเวลาเดียวกันเป็นบวกโดยการตรวจวิธี RT-PCR ซึ่งเป็นการเพิ่มความเป็นไปได้ของสัญญาณระดับต่ำ ๆ ที่ตรวจพบโดยวิธี NGS ค่า Ct สำหรับตัวอย่างที่มีผลการตรวจเป็นบวก (ตรวจวิธี RT-PCR โดยใช้ชุดตรวจ Fortitude 2.1 หรือ CDC-LDT อย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้งสองชุดตรวจ) ถูกแทนด้วยวงกลมสีเขียวในกราฟ และตัวอย่างที่มีผลการตรวจซาร์โคโรนาไวรัส 2 เป็นลบ (โดยวิธีการตรวจแบบ RT-PCR ทั้งสองแบบ) รวมทั้ง NTC ถูกแทนด้วยวงกลมเปิด ค่า Ct เฉลี่ย (กรณีมี 2 targets) หรือค่า Ct เดียว ๆ (กรณีตรวจพบแค่เพียง 1 target) จากการตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT ถูกพล็อตบนแกนที่สอง

การอภิปราย (Discussion)

การศึกษาวิจัยของเราสอดคล้องกับการศึกษาวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่จำนวนมากมายที่สนับสนุนให้ใช้ตัวอย่างน้ำลายเป็นตัวอย่างทางเลือกสำหรับการตรวจคัดกรองและการตรวจวินิจฉัยโควิด 19 และการศึกษาวิจัยของเราเป็นหนึ่งในจำนวนการศึกษาวิจัยส่วนน้อยที่แสดงให้เห็นว่าตัวอย่างน้ำลายมีความไว (sensitivity) มากกว่าตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ถึงแม้ว่าผลการศึกษของเราของเฉลี่ยและคณะพบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติก็ตาม (53.7% จากตัวอย่างน้ำลาย เปรียบเทียบกับ 47.4% จากตัวอย่างจากโพรงจมูก โดยศึกษาในอาสาสมัคร 95 คน) มีเหตุผลหลายอย่างที่อาจจะเป็นสาเหตุของความแตกต่างในการศึกษารวมทั้ง enrichment จากสารคัดหลั่งจากโพรงจมูกและคอหอยส่วนปาก (nasal and oropharyngeal secretions) ซึ่งเป็นบริเวณที่อาจจะมีไวรัสในปริมาณสูงหรือตัวอย่างที่เก็บมีปริมาณมากกว่า เช่น เก็บตัวอย่างน้ำลายประมาณ 10 มิลลิลิตรสำหรับการตรวจ เราดำเนินตามขั้นตอนต่าง ๆ เพื่อที่จะลดความลำเอียงและข้อผิดพลาดให้น้อยที่สุด ได้แก่ การเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ที่กระทำโดยเจ้าหน้าที่ด้านการดูแลสุขภาพที่ได้ผ่านการฝึกอบรม การตรวจสภาพแวดล้อมของห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองคุณภาพจาก CAP (ไม่พบหลักฐานของการปนเปื้อน) การตรวจตัวอย่างส่วนใหญ่กระทำในห้องปฏิบัติการเดียวกัน และมีการ pre-

processing ตัวอย่างน้ำตาลที่เติมสาร dithiothreitol ก่อนการสกัดอาร์เอ็นเอเพื่อแก้ปัญหาความหนืด (viscosity) ของตัวอย่างน้ำตาลซึ่งสามารถนำไปสู่การมีผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ได้

ที่น่าสนใจแต่อาจจะไม่น่าประหลาดใจสักเท่าไรก็คือการใช้ชุดตรวจ RT-PCR ที่แตกต่างกันในการศึกษาวิจัยนี้ส่งผลให้เกิดอัตราการมีผลการตรวจเป็นบวกที่ต่างกัน ตัวอย่าง น้ำลาย ซึ่งทำให้น่าเชื่อถือได้ว่าเรื่องนี้สามารถเป็นประเด็นสำคัญที่ควรพิจารณาสำหรับห้องปฏิบัติการทางคลินิกที่ซึ่งควรจะมีการใช้โปรโตคอลวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความไวมากกว่านี้ในการตรวจวินิจฉัยทางคลินิกไม่ใช้การตรวจคัดกรองในคนจำนวนมาก ๆ สำหรับประชากรที่มีความชุกต่ำ จึงน่าจะต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องให้มากกว่านี้เพื่อยืนยันในเรื่องนี้

อย่างไรก็ตามปรากฏว่าตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab) มีความไวต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับทั้งตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swabs) ในการตรวจวินิจฉัยโควิด 19 ถึงแม้ว่าการเก็บตัวอย่างมีความสะดวก ใช้เวลาน้อยกว่าและทำให้เกิดความไม่สบายน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swab) ก็ตามแต่ว่าความไวที่ต่ำกว่าอย่างเห็นได้ชัดก็ควรจัดการใช้ตัวอย่างประเภทนี้ทิ้งไปในกรณีที่สามารถเก็บตัวอย่างประเภทอื่น ๆ ได้

ในการศึกษาวิจัยของเรา การทำ sequencing โดย NGS ทำให้ได้ profiling ของจีโนมทั้งหมดที่มีประสิทธิภาพของซาร์โคโรนาไวรัส 2 สำหรับการวิเคราะห์ phylogenetic โดยตรงจากตัวอย่างทางคลินิกโดยไม่ต้องเพาะเลี้ยงเซลล์ ความไวของการตรวจหาโดย NGS มีความยอดเยี่ยมโดยที่มี threshold ของ genome coverage อยู่ที่ 1.7% หรือ 5 amplicons targets ซึ่งยืนยันผลการตรวจเป็นบวกทั้งหมดที่ตรวจโดยชุดตรวจ CDC-LDT ในกลุ่มอื่น ๆ มีการรายงานประสิทธิภาพความไวอย่างมากของการตรวจโดยวิธี NGS ที่มีขีดจำกัดในการตรวจหาอยู่ระหว่าง threshold ของ genome coverage อยู่ที่ 5% หรือ 84 genome-equivalents ต่อมิลลิลิตร หรืออย่างน้อย 5 SARS-CoV-2 targets ในการตรวจหา สำหรับผลที่ได้ทาง phylogeny มีความตรงกันกับประเภทไวรัส (Clade O, lineage B.6) ซึ่งทราบกันว่าแพร่กระจายในภูมิภาคต่าง ๆ แถบสิงคโปร์และอินเดีย

การศึกษาวิจัยของเรามีข้อจำกัดบางประการ
ประการแรกประชากรที่เราทำการศึกษามีจำกัดอยู่ในเพศชายวัยหนุ่มและวัยกลางคนที่ไม่มีอาการหรือไม่ก็มีอาการน้อย ผลที่ได้ ไม่สามารถนำไปคาดการณ์กับประชากรกลุ่มอื่น ๆ ได้ (เช่น

กลุ่มเด็ก)

ในขณะที่เห็นได้ชัดว่าจำเป็นต้องมีตัวอย่างประเภทอื่นเป็นทางเลือกของตัวอย่างจากโพรงจมูก

(NP swab) ประการที่ 2

เราไม่ได้มีการขยายการตรวจติดตามผลให้เพียงพอในการระบุว่าเมื่อไรที่การแพร่กระจายเชื้อไวรัสได้ยุติลงในอาสาสมัครส่วนใหญ่ ถึงแม้ว่าเรื่องนี้ได้รับการสำรวจในการศึกษาวิจัยชิ้นอื่น ๆ

ประการที่ 3 เราไม่ได้ทดสอบหาความแตกต่าง (หากมี)

ระหว่างตัวอย่างน้ำลายที่เก็บจากบริเวณส่วนบนของคอหอยที่ต่อกับจมูก (naso-oropharyngeal saliva) หรือที่เก็บจากช่องปากเท่านั้น

ถึงแม้ว่าในทางชีววิทยามีความเป็นไปได้ว่าอย่างหลังจะทำให้เกิดความไวต่ำ ๆ

ในการตรวจวินิจฉัยโควิด 19

โดยสรุป การศึกษาวิจัยของเราได้เพิ่มหลักฐานในการสนับสนุนให้ใช้ตัวอย่างน้ำลาย

ในฐานะที่เป็นตัวอย่างที่มีความไวและเป็นการลวงล้าน้อยกว่าในการตรวจวินิจฉัยโควิด 19

นอกจากนี้การศึกษาวิจัยของเราได้ทำให้เห็นถึงบทบาทของสารคัดหลั่งจากบริเวณส่วนบนของค

อหอยที่ต่อกับจมูก (naso-oropharyngeal secretion) ตลอดจนผลกระทบของการใช้ชุดตรวจ

RT-PCR ต่างชนิดกันในการเพิ่มความไวของการตรวจ

ในการศึกษาวิจัยของเราพบว่าตัวอย่างจากโพรงจมูกที่ผู้ป่วยเก็บตัวอย่างเอง (SN swab)

ดีกว่าทั้งตัวอย่างน้ำลายและตัวอย่างจากโพรงจมูก (NP swabs)

การศึกษาวิจัยของเรายังได้ให้หลักฐานสนับสนุนให้ใช้วิธี NGS

ในตัวอย่างที่ทำหายสำหรับการตรวจวินิจฉัยโควิด 19 ทางด้านชีวโมเลกุลที่มีความไว

และนอกจากนี้ workflow ของวิธี NGS ก็ยังทำให้สามารถวิเคราะห์ทางด้าน phylogenetic

ได้โดยตรงจากตัวอย่างสำหรับการตัดสินใจทางด้านสาธารณสุข เช่น

ในการติดตามการสัมผัสติดต่อ (contact tracing) เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง (References)

1. 1.

World Health Organization. *Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report* (2020). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>. Accessed 1 September 2020.

2. 2.

Worldometer. *COVID-19 Coronavirus Pandemic* (2020). <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>. Accessed 1 September 2020.

3. 3.

Ministry of Health Singapore. *COVID-19 Situation Report* (2020). <https://covid19.moh.gov.sg/>. Accessed 1 September 2020.

4. 4.

Priyanka, Choudhary, O. P., Singh, I. & Patra, G. Aerosol transmission of SARS-CoV-2: The unresolved paradox. *Travel Med. Infect. Dis.* **37**, 101869 (2020).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

5. 5.

Young, B. E. *et al.* Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

6. 6.

Centers for Disease Control and Prevention. Information for Laboratories about Coronavirus (COVID-19). In *Centers for Disease Control and Prevention* (2020). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>. Accessed 15 July 2020.

7. 7.

To, K.K.-W. *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lancet. Infect. Dis* **20**, 565–574 (2020).

[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

8. 8.

Leung, E. C., Chow, V. C., Lee, M. K. & Lai, R. W. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.262> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

9. 9.

Wong, S. C. Y. *et al.* Posterior oropharyngeal saliva for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* **71**, 2939. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa797> (2020).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

10. 10.

Zheng, S. *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ* **369**, m1443 (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

11. 11.

Azzi, L. *et al.* Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J. Infect.* **81**, e45–e50 (2020).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

12. 12.

Williams, E., Bond, K., Zhang, B., Putland, M. & Williamson, D. A. Saliva as a noninvasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J. Clin. Microbiol.* <https://doi.org/10.1128/JCM.00776-20> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

13. 13.

Wyllie, A. L. *et al.* Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

14. 14.

Jamal, A. J. *et al.* Sensitivity of nasopharyngeal swabs and saliva for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa848> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

15. 15.

Nagura-Ikeda, M. *et al.* Clinical evaluation of self-collected saliva by RT-qPCR, direct RT-qPCR, RT-LAMP, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J. Clin. Microbiol.* <https://doi.org/10.1128/JCM.01438-20> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

16. 16.

Czumbel, L. M. *et al.* Saliva as a candidate for COVID-19 diagnostic testing: A meta-analysis. *Front. Med.* <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00465> (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

17. 17.

Singapore Statutes Online, Government of Singapore. *Infectious Diseases Act. Chapter 137* (1977).

18. 18.

Centers for Disease Control and Prevention. Research use only 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) real-time RT-PCR primers and probes. In *Centers for Disease Control and Prevention* (2020). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>. Accessed 15 July 2020.

19. 19.

Han, A. X., Parker, E., Scholer, F., Maurer-Stroh, S. & Russell, C. A. Phylogenetic clustering by linear integer programming (PhyCLIP). *Mol. Biol. Evol.* **36**, 1580–1595 (2019).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

20. 20

Rambaut, A. *et al.* A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat. Microbiol.* <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

21. 21.

Hilaire, B. G. S. *et al.* A rapid, low cost, and highly sensitive SARS-CoV-2 diagnostic based on whole genome sequencing. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.061499> (2020).

[Article Google Scholar](#)

22. 22.

Bhoyar, R. C. *et al.* High throughput detection and genetic epidemiology of SARS-CoV-2 using COVIDSeq next generation sequencing. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.242677> (2020).

[Article Google Scholar](#)

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

เราขอขอบคุณ S Siva Ranjini และ Lenny Indrawati แห่ง Saw Swee Hock School of Public Health; the Department of Hepatopancreatobiliary and Transplant Surgery, SGH; Woodlands Health Campus; ตลอดจน the Singapore Armed Forces Medical Corps สำหรับการสนับสนุนและอำนวยความสะดวกในการปฏิบัติงานที่

หอพักที่สร้างขึ้นเป็นการเฉพาะและสถานที่สำหรับกักตัวในชุมชน

เราขอขอบคุณสำหรับการสนับสนุนและความอดทนของแรงงานอพยพที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัย

นี้ โดยที่ยอมรับความไม่แน่นอนและความยากลำบากที่ได้ประสบอันเป็นผลมาจากโควิด 19

เงินทุนสนับสนุน (Funding)

การศึกษานี้ได้รับเงินสนับสนุนจาก the Changi Airport Group ชุดตรวจ Fortitude 2.1

ได้รับการจัดหาให้โดย the Diagnostics Development Hub (DxD Hub), A*ccelerate, Agency for Science, Technology and Research, Singapore

ผู้สนับสนุนเงินทุนการศึกษานี้ไม่ได้มีบทบาทใด ๆ ในการออกแบบ การดำเนินการ การวิเคราะห์หรือเขียนผลงานการศึกษานี้

ข้อมูลผู้เขียน (Author information)

หน่วยงาน (Affiliations)

- Saw Swee Hock School of Public Health, National University of Singapore, National University Health System, #10-01, 12 Science Drive 2, Singapore, 117549, Singapore**
Alvin Kuo Jing Teo & Li Yang Hsu
- Lucence Diagnostics, Singapore, Singapore**
Yukti Choudhury, Chae Yin Cher, Zi Yi Wan & Min Han Tan
- Department of Medical Oncology, National Cancer Centre, Singapore, Singapore**
Iain Beehuat Tan
- Duke-NUS Graduate Medical School, National University of Singapore, Singapore, Singapore**
Iain Beehuat Tan
- Genome Institute of Singapore, Singapore, Singapore**
Iain Beehuat Tan

6. **Headquarters Army Medical Services, Singapore Armed Forces, Singapore, Singapore**
Shi Hao Chew
7. **Department of Diagnostic Radiology, Singapore General Hospital, Singapore, Singapore**
Lionel Tim Ee Cheng
8. **Department of Molecular Pathology, Singapore General Hospital, Singapore, Singapore**
Lynette Lin Ean Oon & Kian Sing Chan
9. **Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, National University Health System, Singapore, Singapore**
Li Yang Hsu

การมีส่วนช่วยในการศึกษาวิจัย (Contributions)

L.Y.H. และ M.H.T. ริเริ่มโครงการและได้รับเงินทุนสนับสนุน I.B.T., L.T.E.C. และ S.H.C.

อำนวยความสะดวกการบริหารจัดการที่ไซต์ L.Y.H. และ A.K.J.T.

รับสมัครอาสาสมัครเข้าร่วมตลอดจนเก็บข้อมูลและตัวอย่าง Y.C., C.Y.C., Z.Y.W., L.L.E.O., K.S.C. และ M.H.T.

ตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง L.Y.H., A.K.J.T., M.H.T. และ Y.C. วิเคราะห์ข้อมูลและวิเคราะห์ทางด้านสถิติ

L.Y.H., Y.C. และ M.H.T. ร่างผลงานการศึกษาวิจัย ผู้เขียนทุกคนมีส่วนร่วมในการตรวจ

สอบทวนและแก้ไขร่างผลงานการศึกษาวิจัย

คำประกาศด้านจริยธรรม (Ethics declarations)

ผลประโยชน์เชิงแข่งขัน (Competing interests)

Yukti Choudhury, Chae Yin Cher, Zi Yi Wan, และ Min Han Tan

เป็นพนักงานลูกจ้างและอยู่ในสังกัดของ Lucence. Y.C. และ M.H.T. เป็นผู้ถือหุ้นของ Lucence;

M.H.T. เป็นผู้อำนวยการของ Lucence. Lucence

เป็นนิติบุคคลในเครือและเป็นผู้ขอใช้สิทธิในสิทธิบัตรชุดตรวจวินิจฉัยที่เกี่ยวข้อง Y.C., C.Y.C.

และ/หรือ M.H.T. เป็นผู้คิดค้นที่ได้รับการเสนอชื่อสำหรับการร้องขอจดทะเบียนสิทธิบัตรในการประดิษฐ์คิดค้นบางอย่างนี้

ในช่วงเวลาที่เราทำการศึกษาวิจัยนี้สิทธิบัตรเหล่านี้ยังคงอยู่ระหว่างดำเนินการสำหรับวิธี next-generation sequencing approach (SG App. No.10202007270P)

และกระบวนการตรวจตัวอย่างน้ำลาย (SG App. No.10202007826S)

ที่กล่าวถึงในเอกสารผลงานการศึกษาวิจัยนี้

สิทธิและการอนุญาต (Rights and permissions)

การเข้าถึงได้โดยเสรี (Open Access) บทความนี้ได้รับอนุญาตให้ใช้สิทธิภายใต้ Creative Commons Attribution 4.0 International License ซึ่งอนุญาตให้สามารถใช้อย่างไรก็ได้ แบ่งปัน จัดปรับ แจกจ่ายและทำซ้ำในสื่อใด ๆ หรือรูปแบบใด ๆ ได้ ตราบใดที่ท่านให้เครดิตที่เหมาะสมแก่ผู้เขียนและอ้างแหล่งที่มา รวมทั้งทำลิงก์ไปที่ Creative Commons licence และระบุหากมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไข

รูปภาพประกอบหรือข้อมูลเนื้อหาของบุคคลที่ 3 ที่อยู่ในบทความนี้รวมอยู่ใน Creative Commons licence ของบทความนี้

เว้นเสียแต่ว่าได้รับไว้เป็นอย่างอื่นในข้อความที่เป็นการให้เครดิตแก่ข้อมูลหรือเนื้อหาเหล่านั้น ในกรณีที่มีข้อมูลหรือเนื้อหานั้นไม่รวมอยู่ใน Creative Commons licence ของบทความนี้และการใช้ประโยชน์ตามเจตนาของท่านไม่ได้รับอนุญาตจากข้อบังคับทางกฎหมาย หรือเกินเลยการใช้ประโยชน์ที่ได้รับอนุญาต

ท่านจะต้องได้รับอนุญาตโดยตรงจากเจ้าของลิขสิทธิ์ สามารถดูสำเนาใบอนุญาตนี้ได้จาก <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

เกี่ยวกับบทความนี้ (About this article)

การอ้างบทความนี้ (Cite this article)

Teo, A.K.J., Choudhury, Y., Tan, I.B. *et al.* Saliva is more sensitive than nasopharyngeal or nasal swabs for diagnosis of asymptomatic and mild COVID-19 infection. *Sci Rep* **11**, 3134 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82787-z>

- วันที่ได้รับ 23 กันยายน พ.ศ. 2563
- วันที่ยอมรับ 22 ธันวาคม พ.ศ. 2563
- วันที่ตีพิมพ์เผยแพร่ 04 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564
- DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82787-z>