



COVID-19 Hastalarında Semptomatik Reenfeksiyonlar: Aşılama Öncesi Dönemde Retrospektif Bir Çalışma

Symptomatic Reinfections in COVID-19 Patients: A Retrospective Study in the Pre-Vaccination Period

Ayten GÜNDÜZ¹ [ID], Gamze TÜRKÖĞLU² [ID], Yusuf YAKUPOĞULLARI³ [ID]

¹Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Malatya Turgut Özal University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey].

²Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Malatya Training and Research Hospital, Malatya, Turkey].

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye [Department of Medical Microbiology, İnönü University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey].

Makale geçmişi [Article Info]: Geliş Tarihi (Received): 08.08.2021. Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 24.08.2021.

İletişim [Correspondence]: Ayten Gündüz; Dr.Öğr.Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye. E-posta: aytengunduz@hotmail.com [Ayten Gündüz; Asst.Prof., Department of Medical Microbiology, Malatya Turgut Özal University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey. E-mail: aytengunduz@hotmail.com]

Özet

Bu çalışmada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) hastalığına neden olan yeni koronavirus (SARS-CoV-2; *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) tanısı için yapılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan hastalarda reenfeksiyon oranlarını ve bu enfeksiyonların özelliklerini irdelemek ve literatür bilgileriyle karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışmada 01.03.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında COVID-19 şüphesi ile hastanemize başvuran ve SARS-CoV-2 RT-PCR test sonucu pozitif çıkan 27.354 kişinin laboratuvar testi sonuçları ve hastalık bilgileri geriye dönük olarak tarandı. Hastaların ilk SARS-CoV-2 RT-PCR test pozitiflik tarihleri kaydedildi. Daha sonra ilk pozitifliği izleyen süreçte art arda en az birer hafta arayla yapılan iki kez test sonucu negatif çıkan olgular tespit edildi ve bu olgulardan tekrar test sonucu pozitif olanlar saptandı (%0.19; 36/18.726). İlk pozitiflik ile ikinci pozitiflik arasındaki sürenin en az 3 ay (90 gün) olduğu vakalar reenfeksiyon olguları olarak (18/18.726, %0.096) çalışmaya dahil edildi. Olguların 10'u (%55.6) kadın ve 8'i (%44.4) erkek hasta iken, yaş ortalaması 40.44 ±17.42 (18-74) idi. Birinci SARS-CoV-2 pozitifliği ile ikinci pozitiflik arasındaki ortalama süre 123.33 ±31.62 (90-190) gün olarak saptandı. Hastaların akciğer bilgisayarlı tomografi pozitiflik ve negatiflik oranları sırasıyla %16.7 (3/18) ve %83.3 (15/18) olarak tespit edildi. Kronik hastalığı olanların oranı %50 (9/18) iken, olmayanların oranı %50 (9/18) idi. Hastaların %11.1'i (2/18) sağlık çalışanı iken %88.9'u (16/18) sağlık çalışanı değildi. İlk ve ikinci enfeksiyonlar için laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein, nötrofil, lenfosit, ferritin ve prokalsitonin değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$), lökosit sayıları (*azalma*) ve D-dimer değerlerinde (*artış*) anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.035$). Reenfeksiyon olgularının üçü %16.7 (3/18) ölümle sonuçlandı. Çalışmamız COVID-19 hastalığında iyileşme sonrası ilk 3-6 aylık dönemde reenfeksiyonların oldukça düşük oranda olduğunu, ancak kalıcı bir bağışıklık gelişmediğini göstermektedir. Prospektif ve çok merkezli çalışmaların yapılması reenfeksiyon oranlarının ve bu hastalarda klinik seyrin değerlendirilmesi için önemli olacaktır. Sunulan bu verilerin hastalığa yönelik tedavi süreçlerine ve koruyucu önlemlerin alınması için yapılacak planlamalara katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anhtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, RT-PCR, Reenfeksiyon.

Abstract

In this study, it was aimed to examine reinfection rates and the characteristics of these infections in patients with positive real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test performed for the diagnosis of new coronavirus (SARS-CoV-2; *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), which causes COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), and compare with the literature. The study included 27,354 people who applied to our hospital due to suspected COVID-19 between 01.03.2020 and 31.12.2020 and had a positive SARS-CoV-2 RT-PCR test result. The laboratory test results and disease status of these people were investigated retrospectively. The first SARS-CoV-2 RT-PCR test positivity dates of the patients were recorded. Then, after the first positivity, the cases that were tested at least one week apart and the test results were negative twice were determined and positive retest results were detected (0.19%; 36/18.726) among these. Cases in which the time between the first positivity and the second positivity was at least 3 months (90 days) were included in the study as reinfection cases (18/18,726, %0.096). Ten (55.6%) of the cases were female and 8 (44.4%) were male and the mean age was 40.44 ±17.42 (18-74). The average time between the first and the second SARS-CoV-2 positivity was 123.33 ±31.62 (90-190) days. The number of patients with lung computed tomography positivity was 16.7% (3/18), and the negative was 83.3% (15/18). While the rate of those with chronic disease was 50% (9/18), the without chronic disease was 50% (9/18). While 11.1% (2/18) of the patients were healthcare workers, 88.9% (16/18) were not. When the laboratory findings of the first and second infection were compared, no statistically significant difference between the lactate dehydrogenase, C-reactive protein, neutrophil, lymphocyte, ferritin and procalcitonin values ($p>0.05$). Significant differences were found in leukocyte (*decrease*) and D-dimer (*increase*) values ($p=0.043$ and $p=0.035$, respectively). Three of the reinfection cases resulted in death of 16.7% (3/18). Our study shows that reinfection rate in COVID-19 disease is very low within the first 3-6 months after recovery, but does not develop a permanent immunity. Conducting prospective and multicenter studies will be more important in terms of evaluation of reinfection rates and the clinical course of these patients. We believe that the data presented will contribute to the treatment processes for the disease and the plans to be made for taking preventive measures.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, RT-PCR, Reinfection.

Giriş

Yeni tip koronavirus (SARS-CoV-2; *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) 2019 yılı Aralık ayının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde deniz ürünleri ve canlı hayvan satan pazar yerinde 4 kişide ve aynı dönemde pazarda bulunmuş olan kişilerde pnömoni bulgularının ortaya çıkmasıyla hızla tüm dünyanın gündemine yerleşmiştir [1]. Hastalardan alınan örneklerin incelenmesi sonucunda hastalığa neden olan virüsün SARS-CoV ve MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) gibi *Coronaviridae* ailesinin yeni bir üyesi olduğu belirlenmiştir [2].

SARS-CoV-2 virion yüzeyinde bulunan spike (S) proteinleri aracılığıyla hücre membranı yüzeyinde bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE-2) reseptörüne bağlanarak hücre içerisine girer. Damlacık enfeksiyonu ve temas yoluyla yayıldığı düşünülen virüs ilk olarak nazofarenkse yerleşir. Burada replike olmaya başlayan virüs daha sonra alt solunum yolları ve akciğerlere yayılır [3]. Virüs esas olarak solunum yollarını

hedef alır ve ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik gibi belirtilere yol açar. Enfekte bireylerin büyük bir kısmında hastalık tablosu yoktur ya da hafif seyreder. Ağır hastalık tablosu ise olguların %10-20'sinde gelişir [4]. Viral enfeksiyon akciğerlerde başlıca atipik viral pnömoni yapmakta ve yaygın alveolar hasara neden olabilmektedir [5-6].

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezinin (CDC) tanımına göre "reenfeksiyon" tamamen iyileşen bir enfeksiyonun belli bir süre sonra farklı bir etkenle tekrar oluşmasıdır [7]. Genel anlamıyla hasta olan kişinin tamamen iyileştikten sonra tekrar aynı hastalığa yakalanmasıdır.

Çalışmamızda COVID-19 şikayetleri ile hastanemize başvuran ve hastalık tanısı pozitif bir RT-PCR testi ile doğrulanıp tedavi edilen kişilerden PCR testleri negatifleşen ve klinik olarak iyileşen olgular reenfeksiyon açısından tarandı. Yeniden COVID-19 şikayetleri ile hastaneye başvuran ve test sonucu pozitif çıkan hastaların genel özellikleri incelendi ve elde edilen veriler literatür bilgileriyle karşılaştırıldı. Bu çalışma enfeksiyona

karşı gelişen doğal koruyucu bağışıklığın derecesini anlamak ve bu bilgiler ışığında ileriye dönük yapılacak tedavi ve korunma önlemlerine katkı sunmak için planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif olarak planlandı ve yürütüldü. Bu çalışma, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (Form adı: 2020-10-26T09_17_35) ve İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar sayısı: 2020/1364, tarih 22.12.2020) tarafından onaylanmış ve çalışmanın tüm aşamalarında Helsinki Deklarasyonuna bağlı kalmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu iyileşme kriterleri; SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitifliğini takiben uygulanan tedavi sırasında en az 3 gün süre ile ateşin normal olması, akciğer bulgularının ve semptomlarının olmaması ve en az 24 saat arayla yapılan RT-PCR testinin negatif gelmesi olarak kabul edildi. Çalışmamızda 01.03.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında COVID-19 ilişkili şikayetler nedeniyle hastanemize (*Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi*) başvuran ve SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan 27.354 kişinin verileri incelendi. Bu kişilerin geriye dönük bilgileri Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS), Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LBYS) ve hastane otomasyon sistemi üzerinden tarandı. Hastaların ilk SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitiflik tarihleri kaydedildi. İlk pozitifliği takiben art arda en az birer hafta arayla yapılan iki test sonucu negatif çıkan olgular çalışmaya alındı. Bu olgulardan tekrar test sonucu pozitif olanlar tespit edildi. İlk pozitiflik ile ikinci pozitiflik arasındaki sürenin CDC'nin belirlediği kriterler doğrultusunda minimum 90 gün olduğu vakalar "reenfeksiyon olguları" olarak çalışmaya dahil edildi [7]. Bu vakaların demografik özellikleri, birinci ve ikinci test pozitiflikleri arasında geçen süre, tomografik akciğer tutulumu, sağlık çalışanı bilgisi, kronik hastalık verileri ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Veriler bir yazılım programına (Excel, Microsoft, USA) aktarıldı ve istatistiksel analizleri yapıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Hastaların laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi

Wilcoxon Signed Rank testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel veriler sayı olarak, sürekli değişkenler için istatistiksel veriler ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler olarak rapor edildi.

Bulgular

Çalışmamızda iyileşen hastalarda RT-PCR testi tekrar pozitifliği %0.19 (36/18.726) ve CDC kriterlerine göre reenfeksiyon oranı %0.096 (18/18.726) olarak bulundu. Reenfeksiyon olgularının 10'u (%55.6) kadın ve 8'i (%44.4) erkek idi ve bu hastaların yaş ortalaması 40.44 ± 17.42 (18-74) olarak tespit edildi. Bu hastalarda birinci SARS-CoV-2 pozitifliği ile ikinci SARS-CoV-2 pozitifliği arasında geçen ortalama süre 123.33 ± 31.62 (90-190) gün olarak bulundu.

Kronik hastalığı olanlar %50 (9/18), kronik hastalığı olmayanlar %50 (9/18) olarak bulundu. Yeniden enfekte olan hastaların bilgisayarlı akciğer tomografisi (BT) pozitiflik oranı %16.7 (3/18) idi. BT bulgusu pozitif olan 3 hastada ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon ve astım vardı ve bu hastalar takiplerinde ex oldular. Hastaların %11.1'i (2/18) sağlık çalışanı iken, %88.9'u (16/18) değildi. Hastalara ait demografik veriler **Tablo 1**'de ve kronik hastalık verileri **Şekil 1**'de verilmiştir.

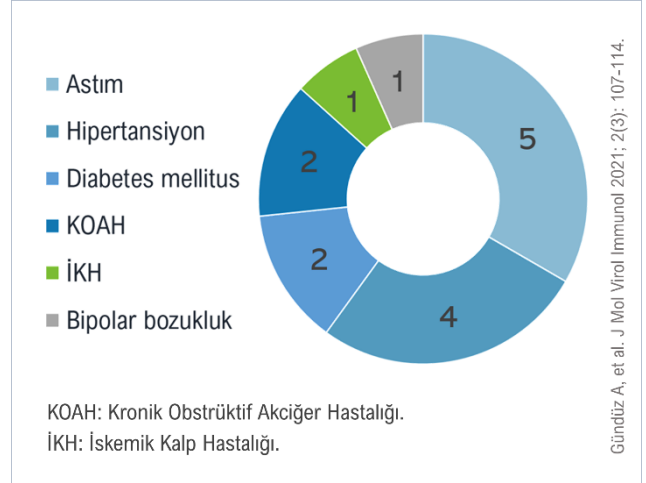
Reenfeksiyon olgularında birinci ve ikinci enfeksiyonlar sırasındaki laboratuvar verilerinden laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), lökosit, nötrofil, lenfosit, ferritin, D-dimer ve prokalsitonin bulguları değerlendirmeye alındı. İlk ve ikinci enfeksiyonlar için LDH, CRP, nötrofil, lenfosit, ferritin ve prokalsitonin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p > 0.05$), lökosit (*azalma*) ve D-dimer (*artış*) değerlerinde anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla $p = 0.043$ ve $p = 0.035$). Birinci ve ikinci enfeksiyonlarda hastalara ait laboratuvar verileri **Tablo 2**'de detaylı olarak gösterilmektedir.

Hastalarda ateş, öksürük, miyalji-artralji, kırınglık-yorgunluk ve boğaz ağrısı her iki enfeksiyonda da görülürken, "bel ağrısı, karın ağrısı ve burun akıntısı sadece birinci" ve "bulantı-kusma belirtileri ise sadece ikinci" enfeksiyonlarda görülmüştür. Çalışmaya alınan olguların klinik semptomları **Tablo 3**'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 reenfeksiyon hastalarının (n=18) demografik verileri ve klinik özellikleri.

Yaş	40.44 ±17.42 (18-74)
Cinsiyet	
Kadın	10 (%55.6)
Erkek	8 (%44.4)
Süre*	123.33 ±31.62 (90-190)
BT bulguları**	
Negatif	15 (%83.3)
Pozitif	3 (%16.7)
Kronik Hastalık	
Var	9(%50)
Yok	9(%50)
Sağlık çalışanı	
Evet	2 (%11.1)
Hayır	16 (%88.9)

*İki pozitiflik arası süre, **Bilgisayarlı Akciğer Tomografisi

**Şekil 1.** İkinci kez COVID-19 hastalığına yakalanan vakaların kronik hastalık durumları.**Tablo 2.** COVID-19 reenfeksiyon hastalarında (n=18) ilk enfeksiyonlar ve reenfeksiyonlarda laboratuvar değerleri.

Parametre	Birinci enfeksiyon [ortalama ±SD]	İkinci enfeksiyon [ortalama ±SD]	p değeri
Serum LDH (laktat dehidrogenaz)	254.89 ±66.36	247.39±69.26	0.653
Serum CRP (C-reaktif protein)	0.471 ±0.060	1.181 ±1.615	0.118
Serum ferritin	50.32 ±48.52	74.78 ±73.37	0.133
Serum D-dimer	0.155 ±0.164	0.328 ±0.278	0.035
Serum prokalsitonin	0.148 ±0.227	0.084 ±0.144	0.542
Kan lökosit	8.54 ±4.90	7.22 ±2.90	0.043
Kan nötrofil	5.42 ±4.66	4.93 ±2.47	0.983
Kan lenfosit	2.20 ±1.25	1.82 ±1.03	0.408

Laboratuvar parametrelerinin referans aralıkları; Lökosit: 4.6-10.2 10³/µl, Nötrofil: 2-6.9 10³/µl, Lenfosit: 0.6-3.4 10³/µl, CRP: 0-0.5 mg/dl, D-dimer: 0-0.55 µgFEU/ml, Prokalsitonin:0-0.5 ng/ml, LDH: 90-250 IU/L, Ferritin: 30-400 ng/ml, olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3. COVID-19 reenfeksiyon hastalarında (n=18) ilk enfeksiyonlar ve reenfeksiyonlarda görülen semptomlar.

Semptom	Sadece birinci enfeksiyonda % (n)	Sadece ikinci enfeksiyonda % (n)	Birinci ve ikinci enfeksiyonlarda % (n)
Ateş	5.56 (1)	5.56 (1)	5.56 (1)
Öksürük	16.7 (3)	11.1 (2)	22.2 (4)
Dispne	16.7 (3)	0	11.1 (2)
Bel ağrısı	5.56 (1)	0	0
Miyalji-artralji	22.2 (4)	0	22.2 (4)
Kırgınlık-yorgunluk	5.56 (1)	5.56 (1)	27.8 (5)
Bulantı-kusma	0	5.56 (1)	0
Karın ağrısı	5.56 (1)	0	0
Göğüs ağrısı	5.56 (1)	0	5.56 (1)
Burun akıntısı	5.56 (1)	0	0
Boğaz ağrısı	5.56 (1)	5.56 (1)	5.56 (1)

Tartışma

Halihazırda kullanılan ileri tanı tekniklerine rağmen COVID-19 için reenfeksiyon tanısını koymak zordur. İlk enfeksiyon ile ikinci enfeksiyon arasındaki zaman aralığının uzun olması, tekrar testinde yüksek viral RNA (*ribonükleik asit*) seviyesi ve reenfeksiyon düşünülen zamanda IgG antikorlarının saptanamayacak düzeylere düşmüş olması gibi durumlar reenfeksiyon olasılığını artıran özelliklerdendir. CDC kesin tanı için ilk ve olası tekrar enfeksiyonları sırasında alınan numuneler üzerinde genomik dizileme yapılmasını önermektedir [7]. İki örnekte viral genomlarda yeterli genetik farklılık tespit edilirse reenfeksiyon teşhisi daha kesin olarak konulabilmektedir. COVID-19 hastalarının hastaneden taburcu olmadan önce iyileşme kriterlerini göstermeleri gerekmektedir. Bu kriterler; en az 3 gün ateşin normal olması, akciğer bulgularının ve semptomlarının olmaması, en az 24 saat arayla yapılan RT-PCR testinin negatif gelmesi şeklinde tanımlanmıştır. Bu kriterler sonucu iyileşmiş kabul edilen hastaların RT-PCR testlerinde tekrar pozitiflik görülebildiği yakın zamanda çok sayıda makalede rapor edilmiştir [8-16].

Testlerin neden tekrar pozitifleştiğine ilişkin çeşitli görüşler vardır. Bu görüşlerden bazıları; (i) pozitif bir testten sonra yapılan ardışık iki negatif test sonucunun yanlış olabileceği, (ii) hasta bir kişide test örneğinin alındığı dönemde RT-PCR ile tespit edilemeyecek seviyelerde düşük viral yük varlığının söz konusu olması, (iii) örnek alımı ve PCR testinin çalışma süreçlerinin herhangi bir basamağında hata yapılması, (iv) bir hastadaki yeniden pozitifliğin ölü hücre ve dokulardaki non-enfeksiyöz virüslere ya da viral fragmanlara bağlı olabilmesi, (v) ve hastada var olan diyabet ve immün yetmezlik gibi komorbid faktörlerin viral klerensi etkilemesi ve bu nedenle virüsün temizlenmesinde gecikme olması şeklindedir [17]. Düşük kaliteli örnek tipi, swapların yeterli miktarda örnek içermemesi ve örneklerin uzun süre bekletilmesi gibi parametreler de test sonuçlarını etkileyebilmektedir [18]. Örneğin, bazı hastalarda birinci enfeksiyonu takiben viral yükün tespit edilemeyecek seviyelere inmiş olması nedeniyle test negatif olarak raporlanmış olabilir. Bazı PCR testleri ile düşük viral yük ($<10^6$ kopya/ml) içeren örneklerde pozitif sonuç

alınmayabilir [19]. Reenfeksiyon olgularında ilk enfeksiyonlar sonrası hastalıktan iyileşenlerde kişiyi yeni bir enfeksiyondan koruyacak güçte nötralizan antikorların veya koruyucu bağışıklık yanıtının oluşmaması veya zaman içerisinde bu yetkinliğin kaybedilmesi de olasıdır. Yeniden pozitifleşmenin bir sebebi de alt solunum yollarında kalan ve öksürük ile boğaza ve buruna aktarılan virüs partikülleri olabilir. Bu nedenle taburcu edilme kriterlerinden biri olan art arda iki negatif test materyalinin bronkoalveolar lavaj olması önerilmektedir [20]. Bununla beraber bu uygulama her zaman kolay değildir. Bu tespitlere rağmen gerçekten iyileşip negatif test sonucuyla taburcu edilen kişilerin başka bir SARS-CoV-2 kökeni veya varyantı ile yeniden enfekte olmaları veya var olan enfeksiyonun reaktif olması da göz ardı edilemez. Bu durumun reaktivasyon mu yoksa reenfeksiyon mu olduğu ancak virüsün genetik yapısı incelenerek tespit edilebilir [21].

Vargas-Ferrer ve arkadaşları ACE-2 reseptörlerinin solunum yollarındaki dağılımının yeniden pozitifliği aydınlatmada önemli rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir [22]. Alt solunum yollarındaki yoğun viral replikasyon bu reseptörün alt solunum yollarında üst solunum yollarına oranla daha fazla bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum virüsün balgamda nazofaringeal örneklerle kıyasla daha uzun süre saptanabilir olmasını açıklamaktadır [22]. Bu nedenle hastaneden taburcu edilen bazı hastalarda, virüsün alt solunum yollarında düşük miktarlarda bulunması nedeniyle PCR testinin negatif olarak rapor edilebildiği ve bir süre sonra virüsün yeniden çoğalması ile testin tekrar pozitif hale gelebileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak iyileşen ve sonrasında PCR testi tekrar pozitifleşen hastalarda bu pozitifliğin reenfeksiyon mu yoksa persistan bir enfeksiyon mu olduğu konusu halen tartışılmaktadır. İyileşen hastalarda günler veya haftalar sonra RT-PCR testinin yeniden pozitif olması her zaman aktif bir enfeksiyon varlığını göstermez [23]. Çalışmamıza dahil edilen hastalar iyileşme döneminden en az 90 gün sonra yeniden semptom gösteren (*ateş, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı, öksürük, kırgınlık-yorgunluk, miyalji, artralji gibi*) ve COVID-19 reenfeksiyon tanısı doğrulanarak hastanemizde yeniden tedavi altına alınan kişilerdir.

Lu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 619 taburcu edilmiş COVID-19 hastasından 87'sinin (%14.1) testlerinin tekrar pozitifleştiğini bildirmişlerdir [24]. Çin'de yapılan bir çalışmada taburcu edilen 126 hastada yeniden pozitiflik oranı %2.4 (3/126) olarak raporlanmıştır [25]. Zheng ve arkadaşlarının yaptığı ileriye dönük bir çalışmada 285 hastanın 27'sinde (%9.5) test tekrar pozitifleşmiştir [26]. Yuan ve arkadaşları Çinli hastaların 12 yaşın altındaki çocuklar da dahil olmak üzere %14.5'inin (25/172) SARS-CoV-2 testinin taburcu olduktan sonra tekrar pozitifleştiğini bildirmişlerdir [27]. Çalışmamızda yeniden pozitifleşme oranı %0.096 olarak tespit edildi. Bu oranın düşük olma sebebinin çalışmanın retrospektif doğası, incelediğimiz olgu sayısının yüksek olması ve asemptomatik olgulara ait verileri içermemesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Hafif semptomlu tekrarlayan enfeksiyonlarda hastaneye başvuru yapılmamış olması veya farklı merkezlerde takip edilmiş olmaları da diğer olasılıklardır. Bunun dışında yukarıda bahsedilen dört çalışmanın [24-27] tümünde yeniden pozitifleşen test sonuçları taburculuk sonrası 2 ila 20 günlük periyotta yapılan testleri içermekte olup, bu pozitifliklerin reenfeksiyon tanımına uymadığı görülmektedir.

Daha uzun süreli izlem yapılan diğer bir çalışmada ise Habibzadeh ve arkadaşları iyileşen 13 hastanın 9'unda semptomların başlamasından ortalama 29 (22-45) gün sonra ve semptomların tamamen ortadan kalkmasından 18 gün sonra ikinci RT-PCR testinin tekrar pozitifleştiğini tespit etmişlerdir [28]. Çalışmamızda reenfeksiyon tanımına uyan hastaların birinci pozitif RT-PCR testi ile ikinci pozitif RT-PCR testi arasında geçen süreyi ortalama 123.33 (90-190) gün olarak tespit ettik.

Lu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tekrar pozitifliği olan 87 vakanın, hastaneye ilk yatışları sırasında 46'sında hafif, 41'inde orta klinik semptomlar olduğunu tespit etmişlerdir [24]. Aynı çalışmada taburcu olduktan sonra tekrar pozitif olan 87 vakanın 77'sinin asemptomatik olduğu ve olguların 10'unda çoğunlukla geceleri olmak üzere hafif öksürük semptomu varlığı gözlemlenmiştir. Tekrar pozitif olan bu vakalarda şiddetli klinik bulgulara rastlanmamıştır [24]. An ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yeniden enfekte olan

vakaların ilk enfeksiyon ve ikinci pozitiflik evrelerindeki klinik hastalık semptomlarını ve laboratuvar verilerini karşılaştırmış ve yeniden enfekte olan vakalarda hastalık semptomlarının daha hafif olduğunu gözlemlemişlerdir [15]. Sadece semptomatik olguları içeren çalışmamızda kırılganlık-yorgunluk, miyalji-artralji ve öksürük semptomlarının birinci ve ikinci enfeksiyon döneminde en sık görülen semptomlar olduğunu tespit ettik. Bel ağrısı, karın ağrısı ve burun akıntısı sadece birinci enfeksiyonda, bulantı-kusma ise sadece ikinci enfeksiyonda tespit edilen semptomlardır.

Elzein ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; birinci ve ikinci epizotta artan lenfosit, D-dimer, CRP, LDH gibi inflamatuvar belirteçlerin, uzun süreli viral bulaşmadan çok aktif bir enfeksiyona veya yeniden aktivasyona işaret ettiğini belirttiler [29]. Samimagham ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bir hastada D-dimer, lökosit ve LDH seviyesinin ikinci enfeksiyonda ilk enfeksiyona göre daha fazla arttığını, başka bir hastada ise ikinci enfeksiyonda ilk enfeksiyona göre lökosit ve LDH artarken D-dimer değerlerinin azaldığını bildirmişlerdir [30]. Çalışmamızda hastaların lökosit parametre değerlerinin ikinci enfeksiyonda birinci enfeksiyona göre anlamlı oranda azaldığını, D-dimer değerlerinin ise ikinci enfeksiyonda birinci enfeksiyona göre anlamlı oranda arttığını tespit ettik. D-dimer seviyelerinin özellikle ikinci enfeksiyon sırasında öksürük ve dispne şikayeti olan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Bu hastalardan akciğer BT bulgusu pozitif olan 3 hastada ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon ve astım vardı ve bu hastaların takiplerinde COVID-19 enfeksiyonu ölümle sonuçlandı.

Bütün bu veriler COVID-19 enfeksiyonu geçirip iyileşenlerde doğal bağışıklığın tam koruma sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle, hastalıktan iyileşen bireyler enfeksiyonu geçirmiş ve iyileşmiş olsalar bile, sosyal mesafeyi koruyarak ve maske takarak kendilerini tekrar enfeksiyonlardan korumalı ve aynı zamanda enfeksiyonun duyarlı bireylere yayılmasını engellemeye devam etmelidirler. Taburcu edilen hastalarda yeniden pozitifliğin önlenmesi pandemiyi kontrol altına almanın temel yollarından biridir [31].

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların reenfeksiyon mu yoksa persistan bir enfeksiyon mu olduğu viral genom dizileme sonucu doğrulanabilecekti ki bu da çalışmamızın eksik olan kısmıdır. Bununla beraber koronavirüs enfeksiyonlarında bağışıklık yanıtının zaman içerisinde azalıyor olduğunun bilinmesi ve birinci ve ikinci enfeksiyonlar arasındaki sürenin uzun olması bu hastaların reenfeksiyon gelişen hastalar olma olasılıklarını desteklemektedir. Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması ve birinci ve ikinci enfeksiyon dönemlerinde antikor düzeylerinin ölçülmemiş olması diğer kısıtlılıklardır.

Sonuç

Türkiye’de COVID-19 aşılama programının henüz başlamadığı dönemi kapsayan çalışmamız iyileşme sonrası 3-6 aylık periyotta düşük oranlarda da olsa semptomatik reenfeksiyonların gelişebildiğini ve eşlik eden hastalıkları olan kişilerde COVID-19 reenfeksiyonlarının ölümle sonuçlanabildiğini göstermektedir. Enfeksiyonu geçirip iyileşen kişilerde koruyucu bağışıklık süresinin daha iyi anlaşılması ve iyileşen hastalarda risk analizlerinin yapılabilmesi için reenfeksiyon olgularını antikor düzeyleri gibi farklı parametrelerle birlikte değerlendiren kapsamlı çalışmaların yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Han Q, Lin Q, Ni Z, You L. Uncertainties about the transmission routes of 2019 novel coronavirus. *Influenza Other Respir Viruses* 2020; 14(4): 470-1. [[Crossref](#)]
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. [[Crossref](#)]
3. Duman ZG, İnal AS, Kurtaran B. SARS-CoV-2 Mikrobiyoloji ve Patogenez. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2020; 29(Özel Sayı 1): 11-23. [[Crossref](#)]
4. Bilgiç Z, Güner R. COVID-19: Patogenez, bulaşma yolları ve risk faktörleri. In: Aktaş F (ed), COVID-19: Pandemi Dersleri (1. baskı). 2020, Türkiye Klinikleri, Ankara, Türkiye. pp:14-24.
5. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579(7798): 265-9. [[Crossref](#)]
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): 420-2. [[Crossref](#)]
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA. Investigative Criteria for Suspected Cases of SARS-CoV-2 Reinfection (ICR). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html> [Accessed August 19, 2021].
8. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 2020; 323(15): 1502-3. [[Crossref](#)]
9. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1039-43. [[Crossref](#)]
10. Qu YM, Kang EM, Cong HY. Positive result of Sars-Cov-2 in sputum from a cured patient with COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101619. [[Crossref](#)]
11. Kipkorir V, Cheruiyot I, Ngure B, Misiani M, Munguti J. Prolonged SARS-CoV-2 RNA detection in anal/rectal swabs and stool specimens in COVID-19 patients after negative conversion in nasopharyngeal RT-PCR test. *J Med Virol* 2020; 92(11): 2328-31. [[Crossref](#)]
12. Fu W, Chen Q, Wang T. Letter to the Editor: Three cases of re-detectable positive SARS-CoV-2 RNA in recovered COVID-19 patients with antibodies. *J Med Virol* 2020; 92(11): 2298-301. [[Crossref](#)]
13. Cao H, Ruan L, Liu J, Liao W. The clinical characteristic of eight patients of COVID-19 with positive RT-PCR test after discharge. *J Med Virol* 2020; 92(10): 2159-64. [[Crossref](#)]
14. Chen D, Xu W, Lei Z, Huang Z, Liu J, Gao Z, et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 297-9. [[Crossref](#)]
15. An J, Liao X, Xiao T, Qian S, Yuan J, Ye H, et al. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *Ann Transl Med* 2020; 8(17): 1084. [[Crossref](#)]
16. Huang J, Zheng L, Li Z, Hao S, Ye F, Chen J, et al. Recurrence of SARS-CoV-2 PCR positivity in COVID-19 patients: a single center experience and potential implications. *medRxiv* 2020. 2020.05.06.20089573 [[Crossref](#)]

- 17.** Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol* 2020; 92(11): 2263-5. [[Crossref](#)]
- 18.** Zhang Y, Wang C, Han M, Ye J, Gao Y, Liu Z, et al. Discrimination of False Negative Results in RT-PCR Detection of SARS-CoV-2 RNAs in Clinical Specimens by Using an Internal Reference. *Virol Sin* 2020; 35(6): 758-67. [[Crossref](#)]
- 19.** Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581(7809): 465-9. [[Crossref](#)]
- 20.** Tao J, Hu Z, Liu J, Pang P, Fu G, Qian A, et al. Positive RT-PCR Test Results in Discharged COVID-19 Patients: Reinfection or Residual? *Res Square* 2020. In press. [[Crossref](#)]
- 21.** To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Reinfection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* 2020: ciaa1275. [[Crossref](#)]
- 22.** Vargas-Ferrer J, Zamora-Mostacero V. Re-Detectable Positive RT-PCR Test Results in Recovered COVID-19 Patients: The Potential Role of ACE2. *Disaster Med Public Health Prep* 2020; 14(4): e36-e37. [[Crossref](#)]
- 23.** Sah R, Rodriguez-Morales AJ, Jha R, Chu DKW, Gu H, Peiris M, et al. Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Isolated in Nepal. *Microbiol Resour Announc* 2020; 9(11): e00169-20. [[Crossref](#)]
- 24.** Lu J, Peng J, Xiong Q, Liu Z, Lin H, Tan X, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine* 2020; 59: 102960. [[Crossref](#)]
- 25.** Du HW, Chen JN, Pan XB, Chen XL, Yixian-Zhang, Fang SF, et al.; Fujian Medical Team Support Wuhan for COVID-19. Prevalence and outcomes of re-positive nucleic acid tests in discharged COVID-19 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40(2): 413-7. [[Crossref](#)]
- 26.** Zheng J, Zhou R, Chen F, Tang G, Wu K, Li F, et al. Incidence, clinical course and risk factor for recurrent PCR positivity in discharged COVID-19 patients in Guangzhou, China: A prospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(8): e0008648. [[Crossref](#)]
- 27.** Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. Polymerase Chain Reaction Assays Reverted to Positive in 25 Discharged Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; 71(16): 2230-2. [[Crossref](#)]
- 28.** Habibzadeh P, Sajadi MM, Emami A, Karimi MH, Yadollahie M, Kucheki M, et al. Rate of re-positive RT-PCR test among patients recovered from COVID-19. *Biochem Med (Zagreb)* 2020; 30(3): 030401. [[Crossref](#)]
- 29.** Elzein F, Ibrahim A, Alshahrani F, Mahrous M, Murshid E, Aldhehyan T, et al. Reinfection, recurrence, or delayed presentation of COVID-19? Case series and review of the literature. *J Infect Public Health* 2021; 14(4): 474-7. [[Crossref](#)]
- 30.** Samimagham HR, Seddighi K, Daryanavard A, Kazemi Jahromi M. Recurrence of COVID-19 Infection. *Shiraz E-Med J* 2021; 22(8): e110656. [[Crossref](#)]
- 31.** Zou Y, Wang BR, Sun L, Xu S, Kong YG, Shen LJ, et al. The Issue of Recurrently Positive Patients Who Recovered From COVID-19 According to the Current Discharge Criteria: Investigation of Patients from Multiple Medical Institutions in Wuhan, China. *J Infect Dis* 2020; 222(11): 1784-8. [[Crossref](#)]