

การติดเชื้อซ้ำในผู้ป่วยโรคโควิด-19: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ภูมิหลัง (Background)

ในขณะที่การแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ยังคงดำเนินไป ผู้ป่วยโรคโควิด-19 บางรายก็ได้มีการติดเชื้อโรคนี้ซ้ำอีก จากการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส (viral gene sequencing) พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้บางรายเป็นการติดเชื้อจากสายพันธุ์อื่นและบางรายก็เป็นการติดเชื้อจากสายพันธุ์เดียวกัน สิ่งนี้ได้เพิ่มความวิตกกังวลเกี่ยวกับประสิทธิผล (effectiveness) ของภูมิคุ้มกันหลังจากการติดเชื้อและความสามารถในการพึ่งพา (reliability) วัคซีน เพื่อการนี้เราจึงได้ดำเนินการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ในการประเมินลักษณะเฉพาะ (characteristics) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำและสาเหตุที่เป็นไปได้

วิธีการ (Methods)

การสืบค้นอย่างเป็นระบบได้รับการดำเนินการตลอดทั่วทั้ง 8 ฐานข้อมูล อันได้แก่ PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, WanFang, VIP และ SinoMed ในระหว่างช่วงวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2564 คุณภาพของงานวิจัยที่รวมไว้ได้รับการประเมินโดยใช้เครื่องมือการประเมินค่างานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณของ JBI (JBI critical appraisal) และ Newcastle–Ottawa Scale

ผลที่ได้จากการศึกษาวิจัย (Results)

การศึกษานี้ได้รวบรวมงานวิจัยจำนวน 50 ชิ้นจาก 20 ประเทศ มีการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) ในผู้ป่วยจำนวน 118 ราย มีการรายงานว่าผู้ป่วย 25 รายมีภาวะแทรกซ้อน (complication) อย่างน้อย 1 อย่าง ช่วงระยะเวลาที่สั้นที่สุดระหว่างการติดเชื้อครั้งแรกจนถึงการติดเชื้อซ้ำคือ 19 วัน และช่วงระยะเวลาที่ยาวที่สุดคือ 293 วัน ในระหว่างการติดเชื้อครั้งแรกและการติดเชื้อซ้ำนี้อาการที่พบมากที่สุดคือการไอ (51.6% และ 43.9%) และมีไข้ (50% และ 30.3%) ตามลำดับ ผู้ป่วย 9 รายมีการฟื้นตัว ผู้ป่วย 7 รายเสียชีวิต และ 5 รายได้รับการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล แต่มีอยู่ 97 รายที่การพยากรณ์โรคไม่ทราบสาเหตุ (unknown prognosis) สายพันธุ์ B.1 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในการติดเชื้อครั้งแรก สายพันธุ์ B.1.1.7 สายพันธุ์ B.1.128 และสายพันธุ์ B.1.351 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในการติดเชื้อซ้ำ ผู้ป่วยจำนวน 33 รายติดเชื้อจากเชื้อต่างสายพันธุ์กัน และมีอยู่ 9 รายที่มีการรายงานว่าติดเชื้อจากสายพันธุ์เดียวกัน

สรุปผลการวิจัย (Conclusions)

การศึกษาวินิจฉัยของเราได้แสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยที่ได้รับการฟื้นฟูสภาพแล้วจะมีการติดเชื้อซ้ำโดยเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 จนถึงขณะนี้สาเหตุและปัจจัยความเสี่ยงต่าง ๆ ของการติดเชื้อโรคโควิด-19 ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างถ่องแท้สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำนี้การตรวจวินิจฉัยและการบริหารจัดการควรจะต้องมีความคงเส้นคงวาสมาเสมอและสอดคล้องกับการรักษาในการติดเชื้อครั้งแรก ผู้คนทั่วไปรวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการฟื้นฟูแล้วควรได้รับวัคซีนครบเข็ม สวมหน้ากากเมื่ออยู่ในสถานที่สาธารณะ และใส่ใจในการรักษาระยะห่างทางสังคมเพื่อหลีกเลี่ยงการติดเชื้อซ้ำจากเชื้อไวรัส

บทนำ (Introduction)

ในขณะที่การแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ยังคงแพร่กระจายออกไปทั่วโลกนี้ นับจนถึงวันที่ 3 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ที่ผ่านมา มีจำนวนผู้ป่วยโรคนี้ที่ได้รับการยืนยันแล้วมากถึง 263,563,622 ราย รวมทั้งผู้ที่เสียชีวิตจากโรคนี้จำนวน 5,232,562 ราย เชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์กลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (ไวรัสซาร์ส-โควิ-2) เป็นเชื้อไวรัสชนิดอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (single-stranded positive-strand RNA virus) ซึ่งอยู่ในตระกูล Coronaviridae ก่อนหน้านี้เชื้อไวรัสโคโรนา (CoVs) เป็นที่ทราบกันว่าอยู่ในสิ่งแวดล้อมและสามารถติดเชื้อในมนุษย์ได้ ตัวอย่างเช่น มีการปรากฏตัวของเชื้อไวรัสโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (ไวรัสซาร์ส-โควิ) และไวรัสโคโรนากลุ่มอาการโรคทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (เมอร์ส) ในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มีลักษณะเด่นคือสามารถแพร่กระจายเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ ถึงแม้ว่าอัตราการเสียชีวิตจากเชื้อชนิดนี้จะอยู่ในระดับต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อไวรัสโคโรนาอีก 2 ชนิดนั้นก็ตาม จากการทดลองจำนวนหนึ่งซึ่งทำในสัตว์ทดลองมีการแสดงให้เห็นถึงการติดเชื้อซ้ำจากเชื้อสายพันธุ์เดียวกันหรือเชื้อต่างสายพันธุ์กันหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ครั้งแรก 21 วันและ 28 วันหรือนานกว่านั้น สิ่งนี้บ่งบอกว่ามนุษย์ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อซ้ำได้เช่นเดียวกัน

ในความเป็นจริงแล้วได้มีการรายงานเกี่ยวกับผู้ที่ติดเชื้อซ้ำในระหว่างการแพร่ระบาดครั้งนี้มาแล้ว มีการอธิบายเกี่ยวกับผู้ติดเชื้อโรคโควิด-19 รายแรกสุดในฮ่องกงเมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2563 ผู้ป่วยรายแรกเป็นชายวัย 33 ปี ซึ่งไม่แสดงอาการในระหว่างการติดเชื้อครั้งที่ 2 และพบว่าติดเชื้อ 2 ครั้งนั้นเกิดจากเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ต่างสายพันธุ์กัน ต่อมาก็มีการรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำซึ่งเกิดขึ้นในหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกาและอิตาลี

เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ยังคงมีการกลายพันธุ์ (mutation) และการกลายพันธุ์ใหม่ ๆ ก็เกิดขึ้นในเนเธอร์แลนด์ สหรัฐอเมริกา อินเดีย และที่อื่น ๆ องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ประกาศฉลาก (label) ใหม่ที่จำได้ง่ายสำหรับสายพันธุ์ที่ต้องให้ความสนใจ (VOI) และสายพันธุ์ที่น่ากังวล (VOC) เพื่อให้สะดวกในการสื่อสารสาธารณะเกี่ยวกับสายพันธุ์กลายพันธุ์ต่าง ๆ ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ซึ่งจนถึงขณะนี้ก็ได้แก่สายพันธุ์อัลฟา (B.1.1.7) สายพันธุ์เบต้า (B.1.351) สายพันธุ์แกมมา (P.1) สายพันธุ์เดลต้า (B.1.617.2) และสายพันธุ์โอไมครอน (B.1.1.529) การอุบัติขึ้นมาของสายพันธุ์กลายพันธุ์อาจจะมีผลต่อการแพร่กระจายเชื้อซ้ำครั้งใหม่ (retransmission) ของโรค ต่อความรุนแรงของโรคและความสามารถของแพทย์

ในการที่จะวินิจฉัยโรค การบำบัดรักษา การป้องกัน ตลอดจนการจำกัดควบคุมการติดเชื้อ อย่างไรก็ตามงานวิจัยหลายชิ้นได้แสดงให้เห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบกับสายพันธุ์อื่น ๆ แล้ว สายพันธุ์โอมิครอนทำให้เกิดความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการติดเชื้อซ้ำ นอกจากนี้แล้วสายพันธุ์นี้ก็ยังสามารถทำให้เกิดความวิตกกังวลและการโต้เถียง ซึ่งรวมถึงคำถามต่าง ๆ เกี่ยวกับลักษณะของการติดต่อในผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ ประสิทธิภาพและประโยชน์ของวัคซีนในการต้านสายพันธุ์ต่าง ๆ ของเชื้อไวรัส ความรู้เกี่ยวกับความถี่และวิถีตามธรรมชาติของการติดเชื้อซ้ำเป็นสิ่งที่สำคัญในการพัฒนากลยุทธ์วิธีการต่าง ๆ เพื่อจำกัดควบคุมเชื้อไวรัส ซาร์ส-โควิ-2

งานวิจัยมากมายหลายชิ้นได้ให้คำจำกัดความว่าการมีผลตรวจวิธี RT-PCR เป็นบวกซ้ำ (re-positive RT-PCR) ถือว่าเป็นการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) ซึ่งในความเป็นจริงก็อาจจะไม่ได้เป็นเช่นนั้นเสมอไป หรือมีงานวิจัยมากมายหลายชิ้นที่ไม่ได้รายงานผลการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส (viral gene sequencing) หรือละเลยข้ามข้อมูลทางด้านระบาดวิทยาที่ชัดเจนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำนั้นไป ซึ่งจะทำให้เกิดการบิดเบือนบิดเบือน (distortion) เป็นอย่างมากต่อการอธิบายจำนวนและลักษณะของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ ความรู้เกี่ยวกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำยังคงไม่เพียงพอและมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นเนื่องจากความจำเป็นที่จะต้องมุ่งเป้าไปที่การติดเชื้อซ้ำที่ได้รับการยืนยันแล้วในผู้ป่วย เราจึงได้ดำเนินการทบทวนครั้งนี้เพื่อให้มีข้อมูลที่ชัดเจนสำหรับงานวิจัยนี้ การวิจัยนี้ให้คำจำกัดความที่เป็นอิสระ (independent definition) ของคำว่า ผู้ติดเชื้อซ้ำ (reinfecting persons) ว่าได้แก่มีการยืนยันผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของการติดเชื้อ 2 ครั้งจากสายพันธุ์ไวรัสสายพันธุ์เดียวกันหรือต่างสายพันธุ์กันโดยการตรวจวิเคราะห์เชื้อสาย (lineage) เคลด (clades) หรือการตรวจวิเคราะห์เชิงวิวัฒนาการ (การพิสูจน์สายพันธุ์กลายพันธุ์ (variant) ของเชื้อไวรัส 2 สายพันธุ์ที่ต่างกันอย่างชัดเจน ซึ่งมีลำดับนิวคลีโอไทด์แตกต่างกันระหว่างการติดเชื้อทั้งสองครั้งนั้น) สำหรับการติดเชื้อครั้งแรกและการติดเชื้อครั้งที่สอง ถ้าหากไม่มีข้อมูลจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับการติดเชื้อครั้งแรกก็จำเป็นจะต้องมีข้อมูลทางด้านระบาดวิทยาที่ชัดเจน (เช่น มีข้อมูลทางด้านระบาดวิทยาที่ชัดเจนในการระบุชี้ว่าเชื้อไวรัสที่ทำให้ผู้ป่วยผู้นั้นติดเชื้อซ้ำไม่ได้แพร่กระจายในท้องถิ่นในช่วงเวลาที่เกิดการติดเชื้อครั้งแรกของผู้ป่วยนั้น เพื่อที่จะพิสูจน์ว่าเชื้อไวรัสสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อสองครั้งนั้นไม่ได้มีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กัน (unrelated)

วัตถุประสงค์ของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้ ก็คือเพื่อสรุปลักษณะ (characteristics) ต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีการติดเชื้อซ้ำ ซึ่งรวมถึงรายละเอียดของอาการทางคลินิก ปริมาณเชื้อไวรัส และผลการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส (viral gene sequencing) ของการติดเชื้อครั้งแรกและของการติดเชื้อครั้งต่อมา ตลอดจนการที่ผู้ป่วยเหล่านี้สามารถติดต่อแพร่เชื้อ (contagious) ได้หรือไม่ นอกจากนี้แล้วเราก็จะได้มีการอภิปรายถึงเหตุผลต่าง ๆ ที่มีความเป็นไปได้ของการติดเชื้อซ้ำ เพื่อให้คำแนะนำเกี่ยวกับการบริหารจัดการผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำนั้น

วิธีดำเนินการวิจัย (Methods)

โครงร่างการวิจัย (study protocol) นี้ขึ้นทะเบียนกับ PROSPERO ซึ่งเป็นการขึ้นทะเบียนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบต่อเนื่อง (ID: CRD42021265333) การทบทวนครั้งนี้ดำเนินการและมีการรายงานตามข้อกำหนดของ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses 2020 (PRISMA 2020)

แหล่งที่มาของข้อมูลและกลยุทธ์วิธีการในการสืบค้น (Data sources and search strategy)

เราได้ทำการสืบค้นจากฐานข้อมูล 8 แห่งดังต่อไปนี้ คือ PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, WanFang, VIP และ SinoMed ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2562 จนถึงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2564 ในช่วงเวลาเดียวกันนี้เราได้ตรวจสอบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่เกี่ยวข้องที่มีมาก่อนหน้านั้นในหัวข้อเรื่องนี้ เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการพลาดบทความวิจัยใดที่มีคุณสมบัติเหมาะสม เราได้สร้างกลยุทธ์วิธีการในการสืบค้นที่มีความละเอียด เพื่อที่จะเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ติดเชื้ออย่างครบถ้วนสมบูรณ์ ไฟล์เพิ่มเติมที่ [1](#): ตาราง S1 ให้ข้อมูลเกี่ยวกับกลยุทธ์วิธีการในการสืบค้นจากฐานข้อมูล เราเลือกใช้วิธีไม่จำกัดภาษา (no restrictions for language) ของการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย งานวิจัยต่าง ๆ ได้รับการคัดเลือกสำหรับการพิจารณาเพิ่มเติมต่อไปโดยผ่านการคัดกรองชื่อเรื่อง บทคัดย่อ และวิธีดำเนินการวิจัยสำหรับความเกี่ยวข้องโดยอิงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้า (eligibility criteria) ภายหลังจากที่ได้คัดแยกที่ซ้ำซ้อนกันออกไป นักวิจัยอิสระสองคน (XY Ren และ J Zhou) ได้ทำการคัดกรองบทความวิจัยที่เรียกกันมา และนักวิจัยสองคนนี้ได้ตรวจทบทวนบทความวิจัยแต่ละชิ้น ต่อจากนั้นนักวิจัยทั้งสองคนนี้ก็ได้อ่านการประเมินบทความวิจัยเนื้อหาฉบับเต็ม (full texts of records) ที่ได้รับการพิจารณาว่าเข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าอย่างเป็นอิสระ ความคลาดเคลื่อนขัดแย้งกันใด ๆ ที่พบได้รับการคลี่คลายแก้ไขโดยการอภิปรายรับฟังความคิดเห็นกับผู้เขียนร่วม (co-authors) คนอื่น ๆ

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Eligibility criteria)

งานวิจัยชิ้นต่าง ๆ ได้รับการคัดเลือกโดยอิงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าต่อไปนี้ คือ (1) จะต้องเป็นผลงานการวิจัยที่รับสมัครผู้ป่วยที่สอดคล้องตรงกันกับคำจำกัดความของคำว่าติดเชื้อซ้ำของเรา (2) ผลลัพธ์จากการศึกษาวิจัยที่รายงานซึ่งอยู่ในความสนใจ (reported outcomes of interest) จะต้องรวมถึงการอธิบายลักษณะของอาการทางคลินิกของการติดเชื้อทั้ง 2 ครั้ง ผลการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส ปริมาณไวรัส หรือความสามารถในการทำให้ติดเชื้อ (infectivity) (3) จะต้องเป็นการวิจัยต้นฉบับเดิม (original) ที่เป็นการศึกษาวิจัยเชิงสังเกต (observational study) รูปแบบใดก็ได้ (cohort study, cross-sectional study, case-control study, case report และ case series)

เกณฑ์การคัดออก (**Exclusion criteria**) ได้แก่ (1) เป็นบทความวิจัยที่มีจุดสนใจมุ่งไปที่การทดลองในสัตว์ทดลอง (2) ไม่มีเนื้อหาฉบับเต็มของงานวิจัย

การสกัดข้อมูล (**Data extraction**)

ผู้ทบทวนอิสระ 2 คน (XY Ren และ J Zhou) ทำการสกัด (extract) ข้อมูลจากงานวิจัยแต่ละชิ้นที่มีคุณสมบัติเหมาะสมตามเกณฑ์ และต่อจากนั้นก็ทำการตรวจสอบเทียบเคียงเพื่อยืนยันความถูกต้อง (cross-check) ผลที่ได้ ความเห็นที่ขัดแย้งกัน (disagreements) ระหว่างผู้ทบทวนเกี่ยวกับข้อมูลที่สกัดได้รับการคลี่คลายแก้ไขโดยการอภิปรายรับฟังความคิดเห็นและหาฉันทามติกับผู้ทบทวนคนที่ 3 (J Guo) เราได้สกัดข้อมูลเกี่ยวกับดัชนีที่สร้างขึ้นมาจากผลงานวิจัยทั้งหมดที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้า (inclusion criteria) ซึ่งรวมถึงชื่อผู้ประพันธ์อันดับแรก วันที่ตีพิมพ์เผยแพร่ ประเทศ ประเภทของการศึกษาวิจัย อายุ เพศ และโรคร่วมของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำในจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปล่อยตัวออกจากโรงพยาบาล ช่วงระยะห่างของเวลาระหว่างการแสดงอาการทางคลินิกของการติดเชื้อครั้งแรกกับครั้งที่ 2 ผลการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส และค่า cycle threshold (Ct) ของการติดเชื้อทั้ง 2 ครั้ง สถานภาพของการได้รับวัคซีน ตลอดจนผลลัพธ์ของผู้ป่วย

การประเมินคุณภาพ (**Quality assessment**)

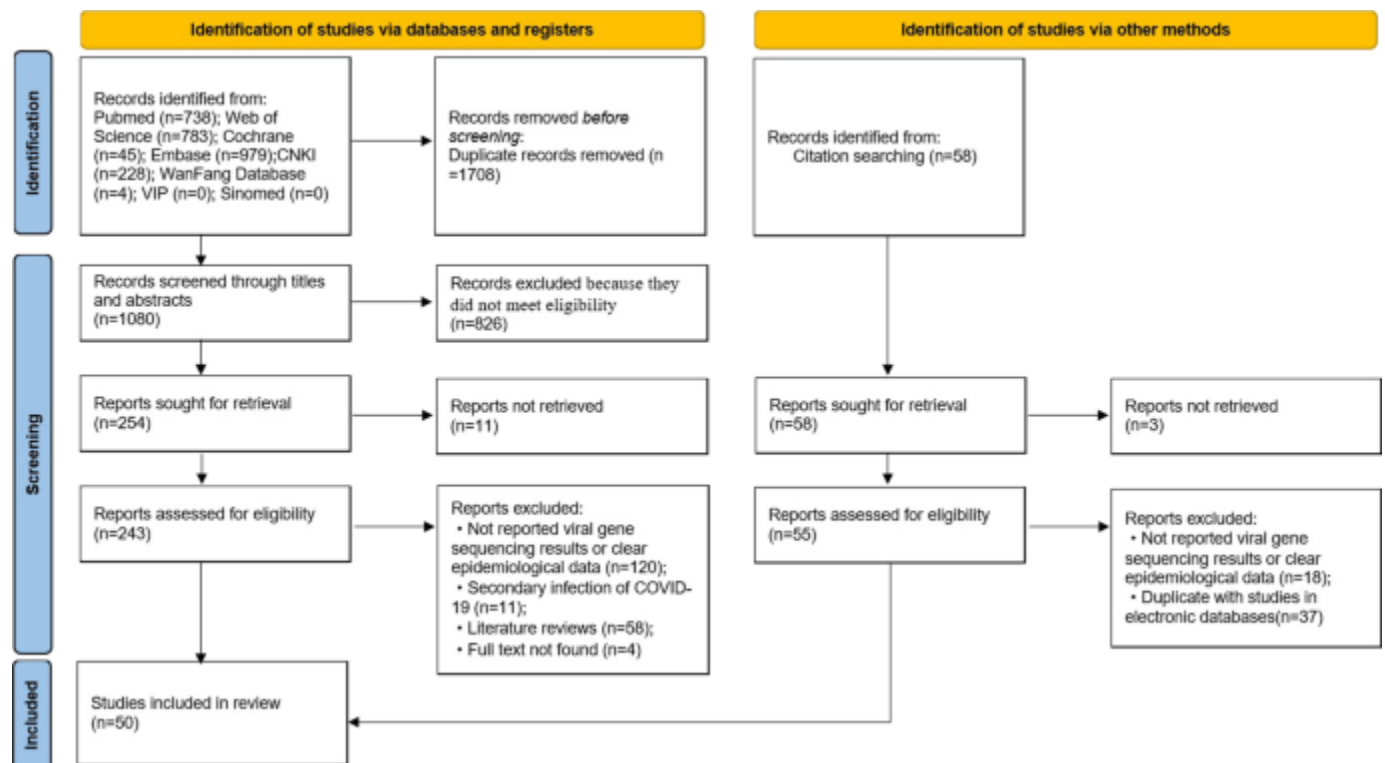
บทความวิจัยที่รวมเข้ามามีได้รับการประเมินด้านคุณภาพอย่างเป็นอิสระโดยผู้ประเมิน (reviewer) 2 คน (CM Hao และ MX Zheng) โดยใช้เกณฑ์ที่อิงตามหลักการมาตรฐานของการประเมินคุณภาพ คุณภาพและความน่าเชื่อถือในระเบียบวิธีการ (methodological quality) ของการศึกษาวิจัยประเภท case reports ประเภท case series ประเภท cross-sectional และประเภท case-control ที่รวมเข้ามามีได้รับการประเมินที่อิงตามเครื่องมือการประเมินค่างานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณของ JBI (JBI critical appraisal tools) คุณภาพของรายการตรวจสอบ (checklist) แต่ละข้อได้รับการจัดเรียงให้คะแนนเป็น “ใช่ ไม่ใช่ ไม่ชัดเจน หรือไม่เกี่ยวข้อง” คุณภาพและความน่าเชื่อถือในระเบียบวิธีการ (methodological quality) สำหรับการศึกษาวิจัยประเภท cohort studies ได้รับการประเมินโดยอิงตาม Newcastle–Ottawa Scale โดยที่คุณภาพได้รับการจัดเรียงให้คะแนนเป็น “ไม่น่าพอใจ (0–4 คะแนน) น่าพอใจ (5–6 คะแนน) และดี (7–8 คะแนน) หรือดีมาก (9–10 คะแนน)” ต่อจากนั้นผู้ประเมินทั้ง 3 ท่านก็จะแลกเปลี่ยนผลที่ได้ของรายการตรวจสอบการประเมินคุณภาพ (quality assessment checklist results) และได้รับฉันทามติโดยการอภิปรายรับฟังความคิดเห็น

ผลที่ได้ (Results)

ผลที่ได้จากการสืบค้น (Search results)

ระเบียน (record) จำนวนทั้งสิ้น 2788 ชิ้นได้รับการระบุในการสืบค้นงานวรรณกรรมวิจัยในชั้นแรก หลังจากคัดเอา
ระเบียนที่ซ้ำซ้อนกัน (duplicate) จำนวน 1708 ชิ้นออกไปแล้วบทความวิจัยจำนวน 1080 ชิ้นก็ได้รับการตรวจคัดกรอง
โดยใช้ชื่อเรื่องและบทคัดย่อ และบทความวิจัยจำนวน 837 ชิ้นก็ได้รับการคัดเอาออกไป งานวิจัยจำนวน 243 ชิ้นได้รับการ
ทบทวนโดยใช้เนื้อหาฉบับเต็ม (full texts) และสุดท้ายก็มี บทความวิจัยจำนวน 50 ชิ้นที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้า
(inclusion criteria) และได้รับการวิเคราะห์ในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (ภาพประกอบที่ 1) ในบรรดา
งานวิจัยเหล่านี้ 46 เรื่องเป็นการศึกษาวิจัยประเภท case reports 2 เรื่องเป็นการศึกษาวิจัยประเภท cross-
sectional studies 1 เรื่องเป็นการศึกษาวิจัยประเภท cohort study และ 1 เรื่องเป็นการศึกษาวิจัยประเภท
case-control 10 เรื่องเป็นงานวิจัยจากประเทศบราซิล 7 เรื่องเป็นงานวิจัยจากสหรัฐอเมริกา 5 เรื่องจากอินเดีย 4 เรื่อง
จากอิตาลี 3 เรื่องจากสหราชอาณาจักร อีก 12 เรื่องมาจาก 6 ประเทศ ๆ ละ 2 เรื่อง ได้แก่ สเปน เบลเยียม เอกวาดอร์
เนเธอร์แลนด์ อิหร่าน และฝรั่งเศส และ 9 เรื่องที่เหลือมาจากปานามา กวาดาลักเซมเบิร์ก เกาหลีใต้ ซาอุดีอาระเบีย
สวิตเซอร์แลนด์ โคลัมเบีย เยอรมนี และสาธารณรัฐประชาชนจีน

ภาพประกอบที่ 1 ผังงานของ PRISMA แสดงกระบวนการในการคัดเลือกงานวิจัย



การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Study quality assessment)

โดยรวมแล้วคุณภาพและความน่าเชื่อถือในระเบียบวิธีการ (methodological quality) ของงานวิจัยประเภท case reports จำนวน 46 ชิ้น (ไฟล์เพิ่มเติมที่ 1: ตาราง S2) และของงานวิจัยประเภท cohort study จำนวน 1 ชิ้น (ไฟล์เพิ่มเติมที่ 1: ตาราง S5) อยู่ในระดับปานกลางถึงระดับสูง คุณภาพและความน่าเชื่อถือในระเบียบวิธีการของงานวิจัยประเภท case-control จำนวน 1 ชิ้น (ไฟล์เพิ่มเติมที่ 1: ตาราง S4) อยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากว่างานวิจัยชิ้นนี้ไม่ได้ระบุถึงปัจจัยกวน (confounding factors) และการจัดการกับปัจจัยกวน คุณภาพและความน่าเชื่อถือในระเบียบวิธีการ (methodological quality) ของงานวิจัยประเภท cross-sectional จำนวน 2 ชิ้นอยู่ในระดับปานกลาง (ไฟล์เพิ่มเติมที่ 1: ตาราง S3) เนื่องจากว่างานวิจัยทั้ง 2 ชิ้นนี้ขาดปัจจัยการรับสัมผัส (exposure factors) ที่ชัดเจน

ลักษณะของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ (Characteristics of reinfected patients)

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำจำนวนทั้งสิ้น 118 รายรวมอยู่ในงานวิจัยจำนวน 50 ชิ้น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำเหล่านี้มีการกระจายของอายุที่กว้าง (อายุระหว่าง 16 - 92 ปี) และมีการกระจายด้านเพศเท่ากับ 62 (52.5%) สำหรับเพศชาย และเท่ากับ 54 (45.8%) สำหรับเพศหญิง (งานวิจัยประเภท case reports จำนวน 2 ชิ้นไม่ได้รายงานเกี่ยวกับเพศ) ซึ่งรวมทั้งเจ้าหน้าที่บุคลากรทางการแพทย์จำนวน 24 คน (เพศชาย 9 คน และเพศหญิง 15 คน) ผู้ป่วยจำนวน 25 คนมีโรคร่วมอย่างน้อยหนึ่งโรค (เช่น ความดันโลหิตสูง ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โรคหอบหืด) บ่อยครั้งที่ผู้ป่วยมีอาการปรากฏชัดเจนเมื่อติดเชื้อซ้ำ ลักษณะของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำแสดงไว้ในตารางที่ 1 ส่วนภาพประกอบที่ 2 แสดงช่วงระยะเวลาของอาการ (duration of symptoms) ระหว่างการติดเชื้อทั้ง 2 ครั้งและผลลัพธ์ (outcomes) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ ข้อมูลผู้ป่วยที่สอดคล้องตรงกันในภาพประกอบที่ 2 ได้รับการแสดงไว้ในไฟล์เพิ่มเติมที่ 1: ตาราง S6

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ (a) ส่วนที่ 1 และ (b) ส่วนที่ 2

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
(a) ส่วนที่ 1							
To et al. [8]	สาธารณรัฐ ประชาชน จีน	Case report	เพศชาย, 33 ปี	–	142 วัน	ไอและมีเสมหะ, เจ็บ คอ, มีไข้และปวด ศีรษะ	ไม่มีอาการ
Tillett et al. [9]	สหรัฐอเมริกา	Case report	เพศชาย, 25 ปี	–	65 วัน	เจ็บคอ, ไอ, ปวด ศีรษะ, คลื่นไส้ และ อุจจาระร่วง	ปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia), ไอ, และหายใจไม่อิ่ม (shortness of breath)

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
Borgogna et al. [10]	อิตาลี	Case report	เพศชาย, 52 ปี	–	–	ไอและมีไข้	–
Gupta et al. [31]	อินเดีย	Case report	เพศชาย, 25 ปี (บุคลากรทางการแพทย์)	–	108 วัน	ไม่มีอาการ	ไม่มีอาการ
			เพศหญิง, 28 ปี (บุคลากรทางการแพทย์)	–	111 วัน	ไม่มีอาการ	ไม่มีอาการ
Larson et al. [32]	สหรัฐอเมริกา	Case report	เพศชาย, 42 ปี	–	51 วัน	ไอ, มีไข้ (ตามคำบอกเล่าของผู้ป่วย), และปวดกล้ามเนื้อ (myalgia)	มีไข้, ไอ, หายใจไม่เต็ม (shortness of breath) และมีอาการของระบบทางเดินอาหาร
Staub et al. [33]	ลักเซมเบิร์ก	Case report	เพศชาย, 20 - 29 ปี (บุคลากรทางการแพทย์)	–	4 เดือน	สูญเสียการรับรู้และกลิ่น	ไอ
			เพศหญิง, 20 - 29 ปี (บุคลากรทางการแพทย์)	–	11 เดือน	มีไข้, ปวดศีรษะ, หนาวสั่น, อูจจาจะร่วง, สูญเสียการรับรู้และกลิ่น	มีไข้, หนาวสั่น, และปวดศีรษะ
			เพศชาย, 30 - 39 ปี (บุคลากรทางการแพทย์)	–	20 วัน	ไม่มีอาการ	หนาวสั่น, ปวดกล้ามเนื้อ, และปวดศีรษะ
			เพศหญิง, 20 - 29 ปี (บุคลากรทางการแพทย์)	–	4 เดือน	มีไข้, ปวดกล้ามเนื้อ (muscle pain), ปวดศีรษะ, สูญเสียการรับรู้และกลิ่น	ปวดกล้ามเนื้อ (muscle pain) และไอ
Salehi-Vaziri et al. [34]	อิหร่าน	Case report	เพศหญิง, 32 ปี	–	63 วัน	ปวดศีรษะ, เจ็บคอ, ไอ, มีไข้	ไออย่างรุนแรง, มีไข้, เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (รุนแรง)
			เพศชาย, 54 ปี		156 วัน	เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue), วิดกกังวล (anxiety), เจ็บหน้าอก, ไอ, มีไข้	เหนื่อยล้าอ่อนเพลียเล็กน้อย, เจ็บหน้าอก (chest pain), วิงเวียนศีรษะ (dizziness), อูจจาจะร่วง
			เพศชาย, 42 ปี		111 วัน	หายใจไม่เต็ม (shortness of breath), เจ็บคอ,	คล้ายกันกับการติดเชื้อครั้งแรก และมีอาการอูจจาจะร่วงอย่างรุนแรง (คล้ายกัน)

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
						หนาวสั่นเพิ่ม (shaking chill), ปวด (pain), อูจจาระ ร่วง	
Klein et al. [35]	สหรัฐอเมริกา	Case report	เพศชาย, ระหว่าง 60-70 ปี (ไม่ ทราบอายุที่ชัดเจน)	-	232 วัน	มีไข้, เหนื่อยล้า อ่อนเพลีย (fatigue) และไอ แห้ง (dry cough)	เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue) และไอไม่มีเสมหะ (nonproductive cough)
Shastri et al. [36]	อินเดีย	Case report	เพศชาย, 27 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	-	64 วัน	เจ็บคอ, คัดจมูก (nasal congestion) และจมูกอักเสบ (rhinitis)	ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) , มีไข้, ไอไม่มีเสมหะ (nonproductive cough), เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue)
			เพศหญิง, 24 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)		52 วัน	เจ็บคอ, จมูกอักเสบ (rhinitis) และ ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia)	มีไข้, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), จมูกอักเสบ (rhinitis), เจ็บคอ, ไอไม่มีเสมหะและ เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue)
			เพศหญิง, 25 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)		136 วัน	มีไข้, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), ไอ แห้ง (dry cough)	มีไข้, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), ไอแห้ง (dry cough), คลื่นไส้ (nausea), ปวดท้อง (abdominal pain), หายใจหอบเหนื่อยเมื่อออกกำลังกาย (breathlessness on exertion)
Vetter et al. [37]	สวิตเซอร์แลนด์	Case report	เพศหญิง, 36 ปี	-	200 วัน	อาการอ่อนแรง (asthenia) และ ปวดศีรษะ	อาการอ่อนแรง (asthenia), หนาวสั่น (shivering), น้ำมูกไหล (rhinorrhea), จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia), ปวดข้อ (arthralgia), ปวดศีรษะ และหายใจหอบเหนื่อยอย่าง เมื่อยออกแรง (exertional dyspnea)
Harrington et al. [38]	สหราชอาณาจักร	Case report	เพศชาย, 78 ปี	-	253 วัน	มีอาการเล็กน้อย (mild illness)	หายใจไม่อิ่ม (shortness of breath) , พ่วงออกซิเจนอย่าง รุนแรง (severe hypoxia)
Prado-Vivar et al. [39]	เอกวาดอร์	Case report	เพศชาย, 46 ปี	-	72 วัน	ปวดศีรษะอย่าง รุนแรง (intense headache) และ ง่วงซึมไม่ตื่นรู้ตัว (drowsiness)	อาการกลืนเจ็บ (Odynophagia), คัดจมูก (nasal congestion), มีไข้สูง 38.5°C, ปวดหลังมาก (strong back pain), ไอมีเสมหะ

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
							(productive cough) และหายใจลำบากอย่างรุนแรง (severe dyspnea)
Moschetti et al. [40]	บราซิล	Case report	เพศหญิง, 39 ปี	–	8 เดือน	มีไข้ และไอ	ปวดศีรษะ, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), มีไข้, และไอ
			เพศชาย, 49 ปี	–	7 เดือน	ไอมีเสมหะ	มีไข้และไอ
Scarpati et al. [41]	อิตาลี	Case report	เพศชาย, 63 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	–	ไม่มีอาการ	ภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure), มีไข้
Massanella et al. [42]	สเปน	Case report	เพศชาย, 62 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	–	มีไข้, อูจจาระร่วง, จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia), สูญเสียการรับรส (dysgeusia), ไอ, อาการอ่อนแรง อย่างรุนแรง (intense asthenia), และ ปวดข้อปวดกล้ามเนื้อ (arthromyalgias)	ปวดข้อปวดกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง (intense arthromyalgias), ปวดศีรษะ, มีไข้, ไอ, และหายใจลำบาก (dyspnea)
Garvey et al. [43]	สหราชอาณาจักร	Case report	เพศชาย, 92 ปี	–	206 วัน	มีไข้ (pyrexia), ไอแห้ง (dry cough) และ หายใจไม่อิ่ม (shortness of breath)	เชื่องซึมเฉื่อยชา (lethargy), ไอเรื้อรัง (persistent cough) และมีไข้ (pyrexia)
			เพศชาย, 84 ปี		224 วัน	เชื่องซึมเฉื่อยชา (lethargy), และ ภาวะสับสน (confusion)	ไม่มีอาการ
			เพศชาย, 59 ปี		236 วัน	ไอ และอุณหภูมิ ร่างกายผันผวน (fluctuating temperature)	ไม่มีอาการ
Siqueira et al. [44]	บราซิล	Case report	เพศหญิง, 76 ปี	–	105 วัน	ไอ และมีไข้	–
Sevillano et al. [45]	เอกวาดอร์	Case report	เพศชาย, 28 ปี	–	104 วัน	เจ็บคอ, ไอ, ปวด ศีรษะ, คลื่นไส้ (nausea),	จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia), สูญเสียการรับรส (ageusia), มีไข้,

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
						อาการระว้าง, วิตกกังวล (anxiety) และอาการแพนิค (panic attacks)	ปวดศีรษะ
Kulkarni et al. [46]	อินเดีย	Case report	เพศชาย, 61 ปี	–	103 วัน	ไม่มีอาการ	กล้ามเนื้ออ่อนแรง (weakness), ไอ
Lee et al. [47]	เกาหลีใต้	Case report	เพศหญิง, 21 ปี	1/4	32 วัน	เจ็บคอ และไอ (เล็กน้อย)	เจ็บคอ และไอมีเสมหะ
Fintelman-Rodrigues et al. [48]	บราซิล	Case report	เพศชาย, 54 ปี	–	65 วัน	ปวดศีรษะ	มีไข้, ไอแห้ง, เหน็ดเหนื่อยอ่อนล้า (tiredness), ปวดเมื่อยตามเนื้อตัว (body ache), จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia), สูญเสียการรับรส (ageusia)
			เพศชาย, 34 ปี		63 วัน	ไม่มีอาการ	มีไข้, คลื่นไส้ (nausea), เหน็ดเหนื่อยอ่อนล้า (tiredness), ปวดศีรษะ, ปวดเมื่อยตามเนื้อตัว (body ache)
			เพศหญิง, 57 ปี		61 วัน	อาการระว้างเล็กน้อย	มีไข้, อาการระว้าง, ปวดศีรษะ, ปวดเมื่อยตามเนื้อตัว (body ache), จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia), สูญเสียการรับรส (ageusia)
			เพศหญิง, 34 ปี		60 วัน	อาการระว้างเล็กน้อย	ไอแห้ง, อาการระว้าง, เหน็ดเหนื่อยอ่อนล้า (tiredness), ปวดศีรษะ, ปวดเมื่อยตามเนื้อตัว (body ache), จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia), สูญเสียการรับรส (ageusia)
Fonseca et al. [49]	บราซิล	Case report	เพศชาย, 29 ปี (บุคลากรทางการแพทย์)	–	225 วัน	มีไข้, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), ไอ, เจ็บคอ, และอาการระว้าง	มีไข้, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), ไอ, เจ็บคอ, และอาการระว้าง
Nonaka et al. [50]	บราซิล	Case report	เพศหญิง, 45 ปี (บุคลากรทางการแพทย์)	–	147 วัน	อาการระว้าง, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), อาการอ่อนแรง (asthenia) และอาการกินเจ็บ	ปวดศีรษะ, ไข้ไม่สบายตัว (malaise), อาการระว้าง, ไอ, และเจ็บคอซึ่งพัฒนาเป็น ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) และ สูญเสียการรับรส

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
						(odynophagi a)	(ageusia), กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle fatigue), นอนไม่หลับ (insomnia), หายใจลำบากเล็กน้อย ตอนออกแรง (mild dyspnea on exertion), และหายใจไม่อิ่ม (shortness of breath)
Ramírez et al. [51]	โคลัมเบีย	Case report	เพศหญิง, 54 ปี	–	34 วัน	ไอ, มีไข้, อาการ กลืนเจ็บ (odynophagi a) และเหนื่อยล้า อ่อนเพลีย (fatigue)	มีไข้และอาการกลืนเจ็บ (odynophagia)
Alshukai ri et al. [52]	ซาอุดีอาระ เบีย	Case report	เพศหญิง, 51 ปี	–	160 วัน	มีไข้, ไอ, รู้สึกไม่ สบายตัว (malaise), และ ปวดศีรษะ	ไข้สูงลอย (progressive fever) และหายใจลำบาก (dyspnea)
Aguilar- Shea et al. [53]	สเปน	Case report	เพศชาย, 39 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	9 เดือน	เจ็บคอ, มีไข้, รู้สึกไม่ สบายตัวทั่ว ๆ ไป (general malaise) และคัด จมูก (nasal congestion), ภาวะหัวใจเต้นเร็ว กว่าปกติเมื่อออกแรง (exertional tachycardia) และเจ็บหน้าอก (chest pain) จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia) และ สูญเสียการรับรส (ageusia)	นอนหลับไม่สนิทตอนกลางคืน , เจ็บคอตอนรู้สึกตัวตื่น , รู้สึกไม่สบายตัวทั่ว ๆ ไปเล็กน้อย (slight general malaise), คัดจมูก (nasal congestion) และมีน้ำมูกไหล (nasal discharge)
Mulder et al. [54]	เนเธอร์แลนด์	Case report	เพศหญิง, 89 ปี	–	59 วัน	มีไข้และไออย่าง รุนแรง (severe cough)	มีไข้, ไอ, และหายใจลำบาก (dyspnea)
Dhar et al. [55]	อินเดีย	Case report	เพศชาย, 52 ปี	–	73 วัน	ไม่มีอาการ	มีไข้ต่ำ ๆ (low-grade fever) และปวดเมื่อยตามเนื้อตัว (body ache)
Goldma n et al. [56]	สหรัฐอเมริกา	Case report	–, 60–69 (ไม่ ทราบอายุที่ ชัดเจน)	1/176	140 วัน	มีไข้, หนาวสั่น (chills), ไอมี เสมหะ, หายใจ	หายใจลำบาก (dyspnea), ไอแห้ง และกล้ามเนื้ออ่อนแรง

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
						ลำบาก (dyspnea) และ เจ็บหน้าอก (chest pain)	(น้อย)
Marquez et al. [57]	สหรัฐอเมริกา	Case report	เพศหญิง, 16 ปี	–	90 วัน	เจ็บคอ, เหนื่อยล้า อ่อนเพลีย (fatigue), คัด จมูก (nasal congestion), มีน้ำมูกไหล (rhinorrhea) และไอไม่มีเสมหะ	ปวดขา, บวม (swelling), เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue), อาการกดเจ็บท้อง (abdominal tenderness), มีไข้
Budding h et al. [58]	เนเธอร์แลนด์	Case report	เพศหญิง, 16 ปี	–	13 เดือน	–	มีอาการของระบบทางเดิน หายใจเล็กน้อย
Tang et al. [59]	สหรัฐอเมริกา	Case report	เพศหญิง, 20 – 29 ปี	–	19 วัน	ไอ, หนาวสั่น (chills), หายใจ ลำบากตอนออกแรง (exertional dyspnea), เจ็บ คอ, เวียนศีรษะ (dizziness), มี น้ำมูกไหล (rhinorrhea) , มีไข้	ไอ, เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue), และหายใจลำบาก (dyspnea)
Amorim et al. [60]	บราซิล	Case report	เพศหญิง, 35 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	55 วัน	มีไข้, ปวดศีรษะ, หนาวสั่น (chills), จาม, อาการแบบ หวัด (coryza), และปวดกล้ามเนื้อ (myalgia)	ปวดศีรษะ, คัดจมูก (nasal congestion), อาการกลืนเจ็บ (odynophagia), สูญเสียการรับรส และจมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia)
			เพศหญิง, 61 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)		170 วัน	ปวดศีรษะ, ไอ, ปวด กล้ามเนื้อ, ภาวะกลืน ลำบาก (dysphagy), อาการแบบหวัด (coryza), หูจางระว่าง, และ สูญเสียการรับรส (ageusia)	ไอ, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) , อาการกลืนเจ็บ (odynophagia), จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia) , และหูจางระว่าง

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
			เพศหญิง, 40 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)		131 วัน	คัดจมูก, อาการแบบ หวัด (coryza), ไอ, สูญเสียการรับรส (ageusia)	อาการกลืนเจ็บ (odynophagia), จาม, อาการแบบหวัด (coryza), อุจจาระร่วง, สูญเสียการรับรส (ageusia) และจมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia)
			เพศหญิง, 40 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)		148 วัน	มีไข้, ปวดศีรษะ, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), อาการแบบหวัด (coryza), ไอแห้ง , อาเจียน, และรู้สึก ไม่สบายตัว (malaise)	อาการกลืนเจ็บ (odynophagia), ไอแห้ง, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), รู้สึกไม่สบายตัว (malaise), อาการแบบหวัด (coryza), และปวดศีรษะ
Novazzi et al. [61]	อิตาลี	Case report	เพศชาย, 56 ปี	–	31 วัน	หายใจลำบากปาน กลาง (moderate dyspnea)	–
			เพศชาย, 58 ปี		30 วัน	–	–
Salehi- Vaziri et al. [62]	อิหร่าน	Case report	เพศชาย, 42 ปี	–	128 วัน	ไอ, ปวดศีรษะ และ อุจจาระร่วงอย่าง รุนแรง (severe diarrhea)	ปวดตามเนื้อตัว (body pain), หายใจไม่เต็ม (shortness of breath), ปวดศีรษะ และ จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia)
Romano et al. [63]	บราซิล	Case report	เพศหญิง, 26 ปี	–	128 วัน	มีอาการเล็กน้อย	ปวดข้อต่อในขาข้างขวา, หายใจไม่ออก (difficulty breathing), เหน็ดเหนื่อยอ่อนเพลีย (tiredness), เวียนศีรษะ (dizziness) และ เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue)
Camarg o et al. [64]	บราซิล	Case report	เพศหญิง, 41 ปี	–	–	ปวดศีรษะ, ปวดตาม เนื้อตัวแบบ แพร่กระจาย (disseminate d body pain), ไอไม่มีเสมหะ, หายใจไม่เต็ม, สูญเสีย การรับรส (ageusia) และ จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia)	ปวดศีรษะ, ไอ, เหน็ดเหนื่อยอ่อนเพลีย (tiredness) และปวดกล้ามเนื้อ (myalgia)

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
Brehm et al. [65]	เยอรมนี	Case report	เพศหญิง, 27 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	283 วัน	มีไข้, หนาวสั่น (chills), และ หายใจลำบากเมื่อออก แรง (exertional dyspnea)	ไอแห้ง (dry cough) และ มีน้ำมูกไหลเล็กน้อย (mild rhinorrhea)
Tomkins-Tinch et al. [66]	สหรัฐอเมริกา	Case report	เพศชาย, 61 ปี	–	111 วัน	มีไข้, คลื่นไส้ (nausea), อาเจียน, และไอ	ไม่มีอาการ
Díaz et al. [67]	ปานามา	Case report	เพศชาย, 36 ปี	–	181 วัน	ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), มีไข้, cephalea, และ มีน้ำมูกไหล (rhinorrhea)	Cepheala, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) และมีน้ำมูกไหล (rhinorrhea)
Yu et al. [68]	บราซิล	Case report	เพศหญิง, 41 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	146 วัน	ปวดศีรษะ, ปวด กล้ามเนื้อ (myalgia), เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue), มีไข้, ไอแห้ง, หายใจ ลำบาก (dyspnea), จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia), สูญเสียการรับรส (ageusia)	ปวดศีรษะ, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) , เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue), มีไข้, ไอแห้ง, หายใจลำบาก (dyspnea), จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia), และ สูญเสียการรับรส (ageusia), สูญเสียการรับรส (ageusia), เบื่ออาหาร (anorexia) และเวียนศีรษะ (dizziness)
			เพศหญิง, 34 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	173 วัน	มีไข้, ไอ, อาการ กลืนเจ็บ (odynophagi a) และหายใจลำบาก (dyspnea)	ปวดศีรษะ, อาการแบบหวัด (coryza), มีไข้ และเจ็บคอ
Zucman et al. [69]	ฝรั่งเศส	Case report	เพศชาย, 58 ปี	–	129 วัน	มีไข้เล็กน้อยและ หายใจลำบาก (dyspnea)	หายใจลำบาก (dyspnea) และมีไข้
Rani et al. [70]	อินเดีย	Case report	เพศชาย, 47 ปี	–	47 วัน	ไม่มีอาการ	มีไข้, ไอ, และรู้สึกไม่สบายตัว (malaise)
Loconsole et al. [71]	อิตาลี	Case report	เพศหญิง, 41 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	293 วัน	ปวดตามข้ออย่าง รุนแรง (strong arthralgia), มี ไข้ต่ำ ๆ, ปวดศีรษะ, และสูญเสียการรับรส	เจ็บคอ และปวดศีรษะ

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]	
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2
Selhorst et al. [72]	เบลเยียม	Case report	เพศหญิง, 39 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	–	185 วัน	ไอ, หายใจลำบาก (dyspnea), ปวดศีรษะ, มีไข้ และ รู้สึกไม่สบายตัว ทั่วไป (general malaise)	อาการเล็กน้อย (milder)
Van Elslande et al. [73]	เบลเยียม	Case report	เพศหญิง, 51 ปี	–	3 เดือน	ปวดศีรษะ, มีไข้, ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), ไอ, เจ็บหน้าอก (chest pain) และหายใจ ลำบาก (dyspnea), , จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia) และ การรับรสเปลี่ยนไป	ปวดศีรษะ, ไอ และ เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (fatigue)
Jeffery- Smith et al. [74]	สหราชอาณาจักร	Cross- section al	–	–	–	ไม่มีอาการ	–
Brouqui et al. [75]	ฝรั่งเศส	Cross- section al	เพศชาย 25 คน, เพศหญิง 21 คน 50 ± 22 ปี	46/6771	172 วัน (90-308 วัน)	อาการเล็กน้อย / อาการปานกลาง 37/39 (94.8); อาการรุนแรง /อาการ ขั้นวิกฤต 2/39(5.1); ไม่มีอาการ 7/46 (15.2);	อาการเล็กน้อย /อาการปานกลาง 26/33 (78.7); อาการรุนแรง /อาการขั้นวิกฤต 7/33 (21.2); ไม่มีอาการ 13/46 (28.2);
Abu- Raddad et al. [76]	กาตาร์	Cohort study	เพศชาย, 35- 39 ปี	–	–	ไม่มีอาการ	–
			เพศหญิง, 40- 44 ปี	–	–	ใช่	–
			เพศหญิง, 35- 39 ปี	–	–	ไม่มีอาการ	–
			เพศชาย, 35- 39 ปี	–	–	ไม่มีอาการ	–
			เพศชาย, 30- 34 ปี	–	–	ใช่	–

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก*			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
dos Santos et al. [77]	บราซิล	Case-control	เพศชาย, 44 ปี (บุคลากรทาง การแพทย์)	-	38 วัน	อาการเล็กน้อย	มีอาการต่าง ๆ ของระบบ ทางเดินหายใจ อย่างรุนแรง		
งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ ติดเชื้อ ซ้ำ (เพศ ,อายุ)	เชื้อสาย (lineage) และเคลด (clade)		ค่า Ct		ความสามารถ ในการติดเชื้อ (Infectivity)	โรคร่วม (Co- morbidity)	Vaccinati on	Outcome
		การติด เชื้อครั้ง ที่ 1	การติดเชื้อ ครั้งที่ 2	การติดเชื้อครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2				
(b) ส่วนที่ 2									
To et al. [8]	เพศชาย, 33 ปี	GISAID clade V, B.2, 19A	GISAID clade G, B.1.79, 20A	-	26.69	-	ไม่มี	-	-
Tillett et al. [9]	เพศชาย, 25 ปี	20C	20C	-	-	-	ไม่มี	-	Hospitaliz ed
Borgogna et al. [10]	เพศชาย, 52 ปี	B.1.1, 20B	B.1,20A	25-26(E, RdRp, and N)	34(E), 36(RNAseP), > 40 (RdRp)	-	มีtransitional cell carcinoma ของกรวยไต (renal pelvis) และท่อไต (ureter)	-	Death
Gupta et al. [31]	เพศชาย, 25 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	-	-	36	16.6	-	-	-	-
	เพศหญิง, 28 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	-	-	28.16	19.62	-	-	-	-
Larson et al. [32]	เพศชาย, 42 ปี	B.1.26	B.1.26	-	-	-	-	-	-
Staub et al. [33]	เพศชาย, 20-29 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	-	B1.351	-	-	-	-	-	-

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
	เพศหญิง, 20-29 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	-	B1.351	-	-	-	-	-	-
	เพศชาย, 30-39 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	-	B1.351	-	-	-	-	-	-
	เพศหญิง, 20-29 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	-	B1.351	-	-	-	-	-	-
Salehi- Vaziri et al. [34]	เพศหญิง, 32 ปี	-	-	-	17(N),18(ORF1 ab)	-	ไม่มี	-	Recovery
	เพศชาย, 54 ปี	-	-	27(N), 29(ORF1ab)	29(N), 30(ORF1ab)	-	ไม่มี	-	Recovery
	เพศชาย, 42 ปี	-	-	-	31(N), 33(ORF)	-	ไม่มี	-	Recovery
Klein et al. [35]	เพศชาย, 60-70 ปี (ไม่ทราบ อายุที่ ชัดเจน)	B.1	B.1.280	17.1(N1); 16.3(N2)	27.34(N1); 27.15(N2)	-	ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal failure)	-	Discharge d
Shastri et al. [36]	เพศชาย, 27 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B, 20A	B.1.8, 19A	32(N); 32(ORF1ab)	25(N); 23(ORF1ab)	-	ไม่มี	-	-
	เพศหญิง, 24 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B.1, 19A	B.1.1.32, 20B	32(N); 34(ORF1ab)	17(N); 18(ORF1ab)	-	ไม่มี	-	-
	เพศหญิง, 25 ปี (บุคลากร)	B.1.5, 19A	B.1, 20A	31(N); 31(ORF1ab)	22(N); 22(ORF1ab)	-	ความดันโลหิตสูง	-	-

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
	ทาง การแพทย์)								
Vetter et al. [37]	เพศหญิง, 36 ปี	20A	20A	-	-	-	-	-	-
Harrington et al. [38]	เพศชาย, 78 ปี	B.2	B.1.1.7	26.8(E; 26.4(ORF1a)	27.5(E; 27.9(ORF1a)	-	โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus), โรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy), โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD), ภาวะหยุดหายใจขณะ หลับที่เกิด จากความผิดปกติของ สมองส่วน กลางและภาวะหยุด หายใจขณะ หลับจากการอุดกั้น (mixed central and obstructive sleep apnea), โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)	-	Hospitalized
Prado-Vivar et al. [39]	เพศชาย, 46 ปี	B.1.p9 20A	A.1.1 19B	36.85(ORF3a)	-	-	-	-	-
Moschetta et al. [40]	เพศหญิง, 39 ปี	-	สายพันธุ์ที่น่ากังวล (VOC) แกมมา	-	-	-	-	CoronaVac COVID-19 vaccine	Recovered
	เพศชาย, 49 ปี	-	สายพันธุ์ที่น่ากังวล (VOC) แกมมา	-	-	-	-	first dose of the Astra-Zeneca COVID-19 vaccine	Recovered
Scarpati et al. [41]	เพศชาย, 63 ปี (บุคลากร	20A	20E	-	-	-	โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD),	first dose of Pfizer	Hospitalized

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
	ทาง การแพทย์)						โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type II diabetes), ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation)	vaccinati on	
Massane Ila et al. [42]	เพศชาย, 62 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	–	B.1.79	–	–	–	โรคหอบหืดอาการ เล็กน้อย (mild asthma), ความดันโลหิตสูง (hypertension), โรคไขมันใน เลือดสูง (dyslipidemia), โรคไขมัน พอกตับ (liver steatosis), ภาวะกรดยูริกสูง (hyperuricemia), และน้ำหนักเกิน (overweight)	–	Discharge d
Garvey et al. [43]	เพศชาย, 92 ปี	การหาลำดับนิ วคลีโอไทด์ เต็มหลอด	B.1.177	–	15.89	–	ภาวะสมองเสื่อม (dementia)	–	Death
	เพศชาย, 84 ปี	การหาลำดับนิ วคลีโอไทด์ เต็มหลอด	B.1.177	–	–	–	ภาวะสมองเสื่อม (dementia) และ โรคพาเจทของกระดูก (Paget's disease)	–	–
	เพศชาย, 59 ปี	การหาลำดับนิ วคลีโอไทด์ เต็มหลอด	B.1.1.7	–	–	–	โรคไตวายเรื้อรังระยะ สุดท้าย (end-stage renal failure)	–	–
Siqueira et al. [44]	เพศหญิง, 76 ปี	–	–	34.21	11.99		โรคไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure) และ กรวยไตอักเสบ (pyelonephritis)	–	Death
Sevillano et al. [45]	เพศชาย, 28 ปี	GISAID clade O, B.1.1 20B	GISAID clade O, B.1.1 20B	29.9	17.8	–	–	–	–

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
Kulkarni et al. [46]	เพศชาย, 61 ปี	20B	20B	-	-	-	-	-	-
Lee et al. [47]	เพศหญิง, 21 ปี	V	G	23.11(E); 23.54(RdRp)	32.36 / 32.79 33.74 / 33.62	-	-	-	-
Fintelma n- Rodrigu es et al. [48]	เพศชาย, 54 ปี	ตัวอย่างมี ไม่เพียงพอ	20B	26.5	24.6	-	ไม่มี	-	-
	เพศชาย, 34 ปี	20B	20B	27.41	28.12	-	ไม่มี	-	-
	เพศหญิง, 57 ปี	19A	20B	26.66	27.06	-	โรคภูมิคุ้มกันตนเอง ผิดปกติ ชนิดเรื้อรัง (discoid lupus erythematosus)	-	-
	เพศหญิง, 34 ปี	ตัวอย่างมี ไม่เพียงพอ	20B	28.48	24.5	-	ไม่มี	-	-
Fonseca et al. [49]	เพศชาย, 29 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B.1.1.2 8	B.1.2	15.7(N1), 18.9(N2)	17.6(N1), 19.6(N2)	-	ไม่มี	-	-
Nonaka et al. [50]	เพศหญิง, 45 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B.1.1.3 3	B.1.1.28.2	25(N); 26(E); 27 (RdRp)	21(N); 12(E); 17(RdRp)	-	ไม่มี	-	-
Ramírez et al. [51]	เพศหญิง, 54 ปี	B.1	B.1.1.269	21.2 (E); 24.5 (RdRp); 21.7 (N)	30.6 (E); 32.1(RdRp); 31.9 (N)	-	ความดันโลหิตสูง (hypertension), โรคกระเพาะอาหาร อักเสบ (gastritis), และโรค ข้อเสื่อม (arthrosis)	-	-
Alshukai ri et al. [52]	เพศหญิง, 51 ปี	A	B.1.1.122	3	34	-	มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด follicular ในกลุ่มของ non- Hodgkin lymphoma	One dose mRNA COVID- 19 vaccine	Discharge d

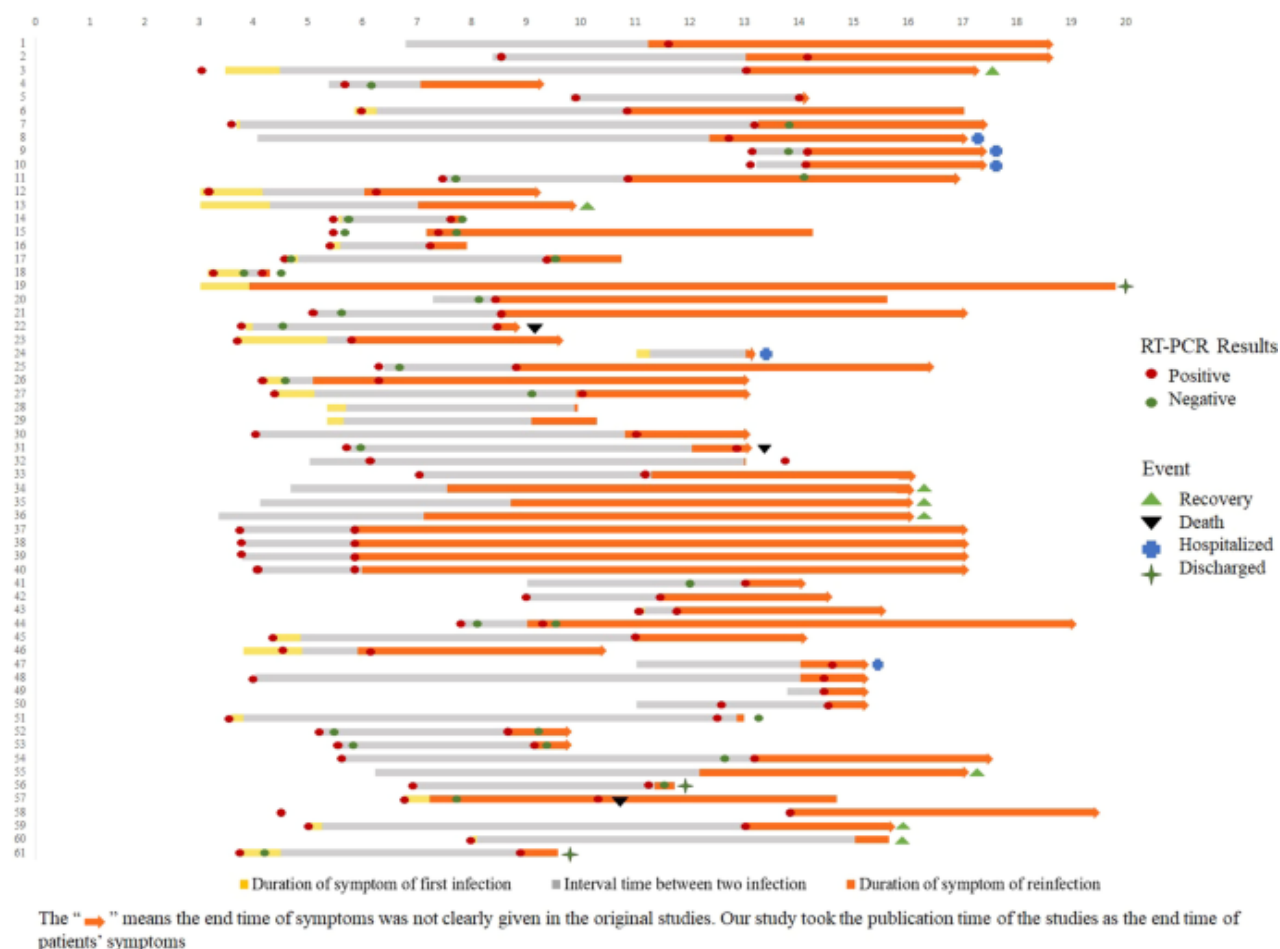
งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
Aguilar-Shea et al. [53]	เพศชาย, 39 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	–	B.1.1.7	–	–	–	ไม่มี	–	Recovery
Mulder et al. [54]	เพศหญิง, 89 ปี	–	–	26.2(E)	25.2(E)	–	ภาวะ macroglobuline mia ของ Waldenström	–	Death
Dhar et al. [55]	เพศชาย, 52 ปี	B.1.0, 19A	B.1.36.1, 20A	36.04(ORF1ab) ; 36.74(E)	17.9(ORF1ab); 17.8(E)	–	–	–	–
Goldman et al. [56]	–, 60-69 ปี (ไม่ทราบ อายุที่ ชัดเจน)	19B	20A	22.8 (E); 26.5 (RdRp)	43.3 (E); 39.6 (N2)	–	โรคถุงลมโป่งพองชนิด รุนแรง (severe emphysema)	–	–
Marquez et al. [57]	เพศหญิง, 16 ปี	B.1.2	B.1.1.7	32.4(E) 32.0(S)	30.6(E) 31.0(S)	–	โรคไตวายเรื้อรังระยะ สุดท้าย (end-stage renal failure)	–	–
Buddingh et al. [58]	เพศหญิง, 16 ปี	–	B.1.1.7	–	–	–	กลุ่มอาการอักเสบที่ เกิดขึ้นใน หลายระบบของร่างกายใน เด็ก (Multisystem inflammatory syndrome in children)	–	Recovered
Tang et al. [59]	เพศหญิง, 20 - 29 ปี	A.3	B.1.1	17.76	20.36	–	โรคหอบหืด (asthma) โรคอ้วน (obesity)	–	–
Amorim et al. [60]	เพศหญิง, 35 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B.1.1.3 3	B.1.1.28	35.24 (E); 40.12(N)	31.14(E); 31.3(N); 32.58(RdRp)	–	–	–	–
	เพศหญิง, 61 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	–	B.1.1.28	31.8(E)	20.45(E); 20.52(N); 22.65(RdRp)	–	–	–	–

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
	เทศหญิง, 40 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	-	-	35.15(E)	26.04(E; 26.88(N; 28.40(RdRp)	-	-	-	-
	เทศหญิง ,40 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	-	B.1.1.28	34.80(E; 39.86(RdRp)	23.72(E; 23.48(N; 25.67(RdRp)	-	-	-	-
Novazzi et al. [61]	เทศชาย, 56 ปี	Wuhan -Hu-1	B.1.1.7	-	-	-	โรคอ้วน (obesity) และ โรคไขมันใน เลือดสูง (dyslipidemia)	-	Hospitaliz ed
	เทศชาย ,58 ปี	Wuhan -Hu-1	B.1.1.7	-	-	-	ไม่มี	-	Hospitaliz ed
Salehi- Vaziri et al. [62]	เทศชาย, 42 ปี	20G	20G	18(N), 19(ORF1ab)	16(N),17(ORF1 ab)	-	-	-	-
Romano et al. [63]	เทศหญิง, 26 ปี	ไม่ใช่ไวรัส สายพันธุ์ที่ น่ากังวล	VOC virus P.1	21	24	-	โรครูมาติซึม (rheumatism)	-	-
Camarg o et al. [64]	เทศหญิง, 41 ปี	B.1.1.3 3	B.1.1.44	18(E),32(RNAs eP)	22(E),30(RNAs eP)	-	ไม่มี	-	Discharge d
Brehm et al. [65]	เทศหญิง, 27 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B.3	B.1.177	-	-	-	ไม่มี	-	-
Tomkins- Tinch et al. [66]	เทศชาย, 61 ปี	-	-	-	-	-	โรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis) ชนิด B และ C	-	Discharge d
Díaz et al. [67]	เทศชาย, 36 ปี	A.2.4	GMI- PA584303	19(RdRp)	27(E), 28(RdRp).	-	ไม่มี	-	Recovery
Yu et al. [68]	เทศหญิง, 41 ปี	B.1.1.3 3	B.1.1.28	-	-	-	ไม่มี	-	-

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
	(บุคลากร ทาง การแพทย์)								
	เพศหญิง, 34 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B.1.1.2 8	P.2	-	-	-	โรคระบบทางเดินหายใจ เรื้อรัง (Chronic respiratory disease)	One dose	-
Zucman et al. [69]	เพศชาย, 58 ปี	-	B.1.351	-	-	-	โรคหอบหืด (asthma)	-	-
Rani et al. [70]	เพศชาย, 47 ปี	B.1.36	B.1.36	22.3(ORF1ab), 19.1(N)	21.9(ORF1ab), 19.2(N)	-	-	-	-
Loconsole et al. [71]	เพศหญิง, 41 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B.1.1.7 4 GISAID clade GR, 20 B	B.1.177GIS AID clade GV, 20 E	30(N);27(ORF1 ab); 29(S)	15(N); 12(ORF1ab); 13(S)	-	ไม่มี	One dose Comirnat y vaccine (Pfizer- BioNTec h)	-
Selhorst et al. [72]	เพศหญิง, 39 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	V	G	Avg Ct 13	Avg Ct 19	-	-	-	-
Van Elslande et al. [73]	เพศหญิง, 51 ปี	B.1.1	A	25.6 (N1) 27.2 (N2)	32.6 (N1) 33.2 (N2)	-	โรคหอบหืด (asthma)	-	Recovery
Jeffery- Smith et al. [74]	-	-	B.1.36	-	-	-	-	-	-
Brouqui et al. [75]	เพศชาย 25 คน, เพศหญิง 21 คน 50 ± 22 ปี	-	-	-	-	-	ไม่มี (20 คน)	-	2 Death
	เพศชาย, 35-39 ปี	-	-	-	-	-	-	-	-

งานวิจัย	ประเทศ	ประเภท ของ งานวิจัย	ผู้ป่วยที่ติด เชื้อซ้ำ (เพศ ,อายุ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ ซ้ำ/ผู้ป่วยมีผล การตรวจเป็น บวกซ้ำ	ช่วงระยะห่าง ของเวลา ระหว่างการติด เชื้อ 2 ครั้ง (วัน , เดือน)	อาการทางคลินิก [#]			
						การติดเชื้อ ครั้งที่ 1	การติดเชื้อครั้งที่ 2		
Abu- Raddad et al. [76]	เพศหญิง, 40-44 ปี	-	-	-	22.2	-	-	-	-
	เพศหญิง, 35-39 ปี	-	-	-	-	-	-	-	-
	เพศชาย, 35-39 ปี	-	-	-	-	-	-	-	-
	เพศชาย, 30-34 ปี	-	-	-	-	-	-	-	-
Adrielle Dos Santos et al. [77]	เพศชาย, 44 ปี (บุคลากร ทาง การแพทย์)	B.1	B.1.80	-	-	-	โรคอ้วน (obesity) และ ภาวะความดันโลหิตสูง (systemic arterial hypertension)	-	Death

ภาพประกอบที่ 2 ช่วงระยะเวลาที่มีการแสดงอาการของการติดเชื้อทั้ง 2 ครั้ง



อาการของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำส่วนใหญ่มีการแสดงอาการทางคลินิก และมีการวิจัยเพียงแค่มิ่ก่ขึ้นที่รายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ (asymptomatic) ในระหว่างการติดเชื้อทั้ง 2 ครั้งนั้น

ในงานวิจัยจำนวน 36 ชิ้น ($n = 51$) ที่รายงานเกี่ยวกับรายละเอียดของอาการผู้ป่วยในระหว่างการติดเชื้อครั้งแรก อาการที่พบเป็นปกติได้แก่ อาการไอ (30, 62.3%), มีไข้ (31, 58.5%), ปวดศีรษะ (20, 37.7%), ท้องเสียอุจจาระร่วง (13, 24.5%), เจ็บคอ (12, 22.6%), ปวดกล้ามเนื้อ (12, 22.6%), หายใจลำบาก (11, 20.8%), จมูกอักเสบ (9, 17%), เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (7, 13.2%), หนาวสั่น (6, 11.3%), จมูกไม่ได้กลิ่น (5, 9.4%), สูญเสียการรับรส (5, 9.4%), รู้สึกไม่สบายตัว (4, 7.5%), เจ็บหน้าอก (4, 7.5%), ถัดจมูก (4, 7.5%), อาการคลื่นไส้ (4, 7.5%), คลื่นไส้ (3, 5.7%), อาเจียน (2, 3.8%), วิดกกังวล (2, 3.8%), เชื่องซึมเฉื่อยชา (2, 3.8%), อาการแพนิค (1, 1.9%), จาม (1, 1.9%), ภาวะสับสน (1, 1.9%), ปวดตามเนื้อ

ตัว (1, 1.9%), ปวดตามข้อ (1, 1.9%), ภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติเมื่อออกกำลังกาย (1, 1.9%), วิงเวียนศีรษะ (1, 1.9%) ตลอดจนอาการปวดข้อปวดกล้ามเนื้อ (1, 1.9%) และผู้ป่วยจำนวน 10 ราย (18.9%) ไม่มีการแสดงอาการ

สำหรับการติดตามเชื้อซ้ำงานวิจัยจำนวน 36 ชิ้นได้รายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยจำนวน 54 รายที่มีอาการที่พบเป็นปกติ ซึ่งได้แก่ อาการไอ (29, 51.8%), มีไข้ (26, 46.4%), ปวดศีรษะ (19, 33.9%), หายใจลำบาก (18, 32.1%), เหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (17, 30.4%), ปวดกล้ามเนื้อ (14, 25%), จมูกไม่ได้กลิ่น (10, 17.9%), ท้องเสียอุจจาระร่วง (8, 14.3%), เจ็บคอ (8, 14.3%), จมูกอักเสบ (7, 12.5%), ปวดตามเนื้อตัว (6, 10.7%), สูญเสียการรับรส (6, 10.7%), อาการกลืนเจ็บ (6, 10.7%), รู้สึกไม่สบายตัว (4, 7.1%), คัดจมูก (4, 7.1%), หนาวสั่น (3, 5.4%), วิงเวียนศีรษะ (3, 5.4%), ปวดตามข้อ (3, 5.4%), กลืนไส้ (2, 3.6%), ปวดท้อง (2, 3.6%), anorexia (1, 1.8%), ปวดหลัง (1, 1.8%), กล้ามเนื้ออ่อนแรง (1, 1.8%), นอนไม่หลับ (1, 1.8%), ภาวะพร่องออกซิเจน (1, 1.8%), อาการของระบบทางเดินอาหาร (1, 1.8%), ปวดขา (1, 1.8%), บวม (1, 1.8%), จาม (1, 1.8%), เชื้องซึมเฉื่อยชา (1, 1.8%), เจ็บหน้าอก (1, 1.8%), หนาวสั่น (1, 1.8%), ภาวะหายใจล้มเหลว (1, 1.8%) และผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (15.4%) ไม่มีการแสดงอาการ

ช่วงระยะห่างระหว่างการแสดงอาการทางคลินิกครั้งแรกกับครั้งที่ 2

ช่วงระยะห่างที่สั้นที่สุดจากการติดเชื้อครั้งแรกจนถึงการติดเชื้อซ้ำอยู่ที่ 19 วัน และช่วงระยะห่างที่ยาวที่สุดอยู่ที่ 293 วัน

โรคร่วม (co-morbidity) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ

มีงานวิจัยจำนวน 34 ชิ้นที่รายงานเกี่ยวกับโรคร่วม (comorbidities) ในผู้ป่วยจำนวน 64 ราย ในบรรดาผู้ป่วยที่มีโรคร่วมนี้มีอยู่ 10 รายที่มีภาวะโรคเรื้อรังตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ในบรรดาผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเหล่านี้ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยที่สุดมีอายุ 16 ปี และที่อายุมากที่สุดคือ 92 ปี โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) และโรคอ้วน (obesity) เป็นโรคร่วมที่พบได้มากที่สุด ตามมาด้วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease) โรคหอบหืด (asthma) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ภาวะสมองเสื่อม (dementia) โรคไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes)

การได้รับวัคซีน (Vaccination)

มีรายงานผู้ป่วย (case report) จำนวน 2 ชิ้นที่รายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนก่อนหน้านี้มีการติดเชื้อซ้ำ ผู้ป่วยรายแรกติดเชื้อซ้ำหลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรกได้ 10 วัน แต่ไม่มีรายงานเกี่ยวกับชนิดของวัคซีนที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ ผู้ป่วยอีกรายมีการติดเชื้อซ้ำหลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรกของบริษัท Pfizer ได้ 13 วัน

ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย (Patient outcomes)

ในบรรดางานวิจัยจำนวน 21 ชิ้นที่รายงานเกี่ยวกับผลลัพธ์ (outcomes) ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (อายุระหว่าง 16 – 54 ปี) มีการฟื้นตัวจากการติดเชื้อ ผู้ป่วย 7 รายได้เสียชีวิต (อายุระหว่าง 44 – 92 ปี) ผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตจากภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (septic shock) และภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure) อีกรายหนึ่ง เสียชีวิตจากภาวะหายใจล้มเหลว ส่วนอีก 5 รายที่เหลือไม่มีการรายงานเกี่ยวกับสาเหตุของการเสียชีวิต มีรายงานว่าผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่ยังคงได้รับการรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล และมีอยู่ 5 รายที่ได้รับการปล่อยตัวออกจากโรงพยาบาลแล้ว

ความสามารถในการติดเชื้อ (infectivity) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ

มีรายงานผู้ป่วย (case report) อยู่ชิ้นหนึ่งที่แสดงให้เห็นว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อโควิด-19 ได้ 2 วัน เพื่อนร่วมงานคนหนึ่งของผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อโควิด-19 ด้วยเช่นกัน

การบำบัดรักษาการติดเชื้อครั้งแรกและการติดเชื้อครั้งที่ 2

ในการติดเชื้อครั้งแรกสำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำ งานวิจัยจำนวน 9 ชิ้นได้รายงานว่าผู้ป่วยโรคโควิด -19 จำนวน 12 ราย ไม่ได้รับการรักษา ในบรรดางานวิจัยจำนวน 9 ชิ้นที่มีการรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยจำนวน 9 รายที่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยากลุ่ม corticosteroids ซึ่งรวมถึงยา methylprednisolone, ยา dexamethasone และยา prednisone การรักษาโดยใช้ยา atazanavir และยาต้านไวรัสอื่น ๆ และยา tocilizumab ตลอดจนยา hydroxychloroquine ก็พบอยู่เป็นปกติด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายก็ยังได้รับยา levofloxacin ยา paracetamol ยา acetaminophen และยากลุ่ม heparin ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ๆ และมีผู้ป่วย 4 รายที่ใช้ยาหลายขนานร่วมกัน

สำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำ ผู้ป่วยจำนวน 11 รายในงานวิจัยจำนวน 8 ชิ้นไม่ได้รับการบำบัดรักษา ในบรรดาผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดรักษาส่วนใหญ่ได้รับยา prednisone และยา dexamethasone การรักษาโดยใช้ยา remdesivir ยา tocilizumab ยา enoxaparin และยา azithromycin ก็พบอยู่เป็นปกติด้วยเช่นกัน มีผู้ป่วยไม่กี่รายที่ได้รับยา salmeterol โดยการสูดดม ยา amoxicillin-clavulanate และพลาสมาระยะพักฟื้น (convalescent plasma) ผู้ป่วยเหล่านี้ทุกรายล้วนใช้ยาหลายขนานร่วมกัน

การวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์ (sequence analysis) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ

สายพันธุ์กลายพันธุ์ (variant strain) B.1 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในการติดเชื้อครั้งแรก สายพันธุ์ B.1.1.7 สายพันธุ์ B.1.128 และสายพันธุ์ B.1.351 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในการติดเชื้อซ้ำ ในงานวิจัยที่รายงานเกี่ยวกับผลการวิเคราะห์ลำดับ นิวคลีโอไทด์ของยีนโดยละเอียดผู้ป่วยจำนวน 33 รายติดเชื้อจากเชื้อต่างสายพันธุ์กัน ในบรรดาผู้ป่วยเหล่านี้ มีอยู่ 2 รายที่ไม่สามารถตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนไวรัสในการติดเชื้อครั้งแรกได้ แต่รายงานทางด้านระบาดวิทยาที่ได้

แสดงให้เห็นว่าเชื้อสายของไวรัส (virus lineage) ในการติดเชื้อซ้ำไม่ได้มีการแพร่กระจายในท้องถิ่นบริเวณนั้นในห้วงเวลาที่เกิดการติดเชื้อครั้งแรก มีการรายงานผู้ป่วยจำนวน 8 รายติดเชื้อจากสายพันธุ์เดิม (ดูในตารางที่ 1)

การกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสในผู้ป่วยติดเชื้อซ้ำ

ในงานวิจัยที่รวมเข้ามานี้ ผลจากการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส (viral gene sequencing) ได้แสดงให้เห็นถึงการกลายพันธุ์ (mutation) ในผู้ป่วยบางราย ในงานวิจัยจำนวน 29 ชิ้นที่รายงานเกี่ยวกับการกลายพันธุ์อย่างละเอียดนั้น การกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือการกลายพันธุ์แบบ D614G และนอกจากนี้ก็มีการตรวจพบการกลายพันธุ์แบบอื่น ๆ ด้วยเช่นเดียวกัน เช่น การกลายพันธุ์แบบ N440K และการกลายพันธุ์แบบ E484K (ดูรายละเอียดในไฟล์เพิ่มเติมที่ 1: ตาราง S7)

การอภิปรายผลการวิจัย (Discussion)

เราได้สรุปและวิเคราะห์อย่างเป็นระบบเกี่ยวกับลักษณะต่าง ๆ (characteristics) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อโรคโควิด-19 ซ้ำ รวมทั้งลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนไวรัสที่ทำให้ติดเชื้อ ในงานวิจัยที่รวมเข้ามามีจำนวนครั้งนี้เราพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำโดยปกติทั่วไปจะมีอาการทางคลินิก เหตุการณ์การติดเชื้อซ้ำสามารถเกิดขึ้นภายในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ และมีการกระจายของช่วงอายุที่กว้างในผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ สายพันธุ์กลายพันธุ์ (variant strain) B.1 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในการติดเชื้อครั้งแรก สายพันธุ์ B.1.1.7 สายพันธุ์ B.1.128 และสายพันธุ์ B.1.351 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในการติดเชื้อซ้ำ และการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือการกลายพันธุ์แบบ D614G ผู้ป่วยจำนวน 39 รายไม่มีโรคร่วม (comorbidities) และ 10 รายมีภาวะโรคเรื้อรังตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (ช่วงอายุระหว่าง 16 ถึง 54 ปี) มีการฟื้นตัวหายจากโรค และ 7 รายเสียชีวิตหลังจากติดเชื้อซ้ำ

งานวิจัยประเภท cohort study ชิ้นหนึ่งได้รายงานว่าการติดตามอุบัติการณ์ของการติดเชื้อซ้ำได้รับการประมาณการว่าอยู่ที่ 0.66 รายต่อประชากร 10,000 คนต่อสัปดาห์ (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.56–0.78) การติดเชื้อซ้ำส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสต่างสายพันธุ์กัน แต่การตรวจวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนไวรัสในผู้ป่วยบางราย ก็มีการแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเหล่านั้นติดเชื้อซ้ำจากเชื้อไวรัสสายพันธุ์เดียวกันกับในการติดเชื้อครั้งแรก การทดลองที่เกี่ยวข้องในสัตว์ทดลองได้แสดงให้เห็นว่า หลังจากติดเชื้อไวรัสครั้งที่ 2 แล้วก็สังเกตไม่พบการขับเชื้อไวรัส (viral shedding) จากโพรงจมูก หลอดคอ ตอนบน และช่องทวารหนักในสัตว์ทดลองเหล่านี้ และไม่มีการแพร่กระจายเชื้อไวรัสไปยังสัตว์ตัวอื่น ๆ ในการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยอย่างเป็นระบบของเราครั้งนี้ มีงานวิจัยแค่เพียงชิ้นเดียวเท่านั้นที่มีการรายงานเกี่ยวกับการที่ผู้ป่วยทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้อื่น ด้วยเหตุนี้การที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำจะสามารถแพร่เชื้อได้หรือไม่นั้นยังคงจะต้องมีการศึกษาค้นหา คำตอบกันต่อไป

เราคิดว่าการติดเชื้อซ้ำเป็นเหตุผลหนึ่งสำหรับการตรวจอาร์เอ็นเอที่สามารถมีผลเป็นบวกได้อีก (re-detectable positive RNA test) นอกเหนือจากนี้แล้วเหตุผลของการที่ผู้ป่วยมีผลการตรวจอาร์เอ็นเอที่เป็นบวกได้อีก รวมทั้งผลการตรวจโดยวิธี Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction (RT-PCR) ก็อาจจะเป็นเพราะผลลบลง (false negative) ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการปล่อยตัวออกจากโรงพยาบาล หรือได้รับการกำจัดเชื้อไวรัสที่ไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ เหตุผลหลัก ๆ ของการที่ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อซ้ำมีความเป็นไปได้ว่ามีดังต่อไปนี้:

- (1) ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันมีไม่เพียงพอหลังจากการติดเชื้อครั้งแรก โดยทั่วไปแล้วมีการคิดกันว่าผู้ที่ฟื้นตัวจากโรคโควิด-19 จะสร้างปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่แข็งแกร่งในการกำจัดเชื้อไวรัส มีงานวิจัยบางชิ้นที่ได้แสดงให้เห็นว่าการมีอยู่ของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 จะให้ภูมิคุ้มกันตามมาในคนส่วนใหญ่เป็นเวลอย่างน้อย 6 – 8 เดือน อย่างไรก็ตามเนื่องจากการที่เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มีความผันแปรเปลี่ยนแปลงเป็นอย่างมาก (high variability) การที่มีจีโนไทป์ต่าง ๆ กัน ตลอดจนปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่อ่อนแอหรือไม่ยั่งยืนของมนุษย์ จึงยังคงจะต้องมีการศึกษาค้นหาค้นต่อไปว่าการติดเชื้อครั้งแรกจะให้ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อใน เวลา ต่ อ มา ภา ย ห ลั ง ไ ด้ ห รื อ ไ ม่
- (2) สายพันธุ์กลายพันธุ์ของเชื้อไวรัส (mutant viral strains). มีสายพันธุ์กลายพันธุ์ใหม่ ๆ ของเชื้อไวรัส เช่น สายพันธุ์ B.1.1.7, P.1 และสายพันธุ์ B.1.351 อุบัติขึ้นมา และกลายเป็นสายพันธุ์หลักที่แพร่กระจายอยู่ในประเทศต่าง ๆ มากมายหลายประเทศ งานวิจัยบางชิ้นได้ระบุชี้ว่าสายพันธุ์ P.1 มีขีดความสามารถอยู่ที่ระดับ 25-61% ในการหลบหลีก (evade) ภูมิคุ้มกันที่ได้รับการกระตุ้นจากการติดเชื้อก่อนหน้านี้ที่เกิดจากเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 สายพันธุ์อื่น ๆ ที่ไม่ใช่สายพันธุ์ P.1 การกลายพันธุ์แบบ E484k ในสายพันธุ์ไวรัสเหล่านี้สามารถหลบหนี (escape) การจดจำโดยแอนติบอดีของเซรัมระยะฟื้นฟู (rehabilitation serum antibodies) ของมนุษย์ได้ในระดับหนึ่ง และทำให้สายพันธุ์ไวรัสเหล่านี้มีความสามารถในการแพร่กระจายเชื้อ (transmissibility) ที่สูงขึ้น และการกลายพันธุ์แบบ D614G ก็อาจจะช่วยเพิ่มความสามารถในการเพิ่มจำนวนไวรัส (viral fitness) ในสายพันธุ์ที่อุบัติใหม่ทั้งหมดที่มีการกลายพันธุ์แบบนี้ด้วย ความช่วยเหลือจากการกลายพันธุ์แบบนี้ (การกลายพันธุ์แบบ D614G) สายพันธุ์ต่าง ๆ ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ก็จึงมีความสามารถในการเพิ่มจำนวนไวรัส (viral fitness) ในการยกระดับการจำลองตัวเองของไวรัสและเพิ่มการแพร่กระจายเชื้อ สายพันธุ์โปรตีนส่วนหนาม (S protein variants) เหล่านี้ที่มีการรายงานเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้ก่อให้เกิดความท้าทายใหม่ ๆ ที่มีศักยภาพความเป็นไปได้สำหรับประสิทธิภาพของวัคซีน การบำบัดรักษาที่อิงตามแอนติบอดี (antibody-based therapies) ตลอดจนการจำกัดควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อไวรัส

จากการอุบัติขึ้นอย่างต่อเนื่องของสายพันธุ์ต่าง ๆ ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 และอัตราการแพร่กระจายโรคที่เพิ่มสูงขึ้นอันเนื่องมาจากสายพันธุ์ใหม่ ๆ นี้ จึงมีการวิตกกังวลเพิ่มมากขึ้นเกี่ยวกับประสิทธิผล (effectiveness) ของวัคซีนที่ใช้การได้ในทางปฏิบัติ วัคซีนโรคโควิด-19 ส่วนใหญ่จะกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีในระดับสูง ซึ่งมุ่งเป้าไปที่บริเวณหลากหลาย

(diverse regions) ของโปรตีนส่วนหนาม (spike protein) เพื่อที่ว่าโมเลกุลบางส่วนจะมีความเป็นไปได้ที่จะสามารถปิดกัน (block) สายพันธุ์ไวรัสนั้น มีงานวิจัยชิ้นหนึ่งที่พบว่าโปรตีนส่วนหนามของสายพันธุ์ B.1.1.7 ในสหราชอาณาจักรมีผลแค่เพียงเล็กน้อยต่อเซลล์จากอาสาสมัครผู้ป่วยจำนวน 16 คนที่ได้รับการฉีดวัคซีนของบริษัท Pfizer จากการที่มีการเพิ่มสูงขึ้นของระดับแอนติบอดีชนิดบล็อกข้ามกลุ่ม (cross-neutralizing antibodies) การได้รับวัคซีนเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 อาจจะช่วยเสริมการป้องกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อสายพันธุ์ที่เป็นที่พักพิง (harbor) ให้แก่การกลายพันธุ์ที่หลบหนีแอนติบอดี (antibody escape mutations) อย่างเช่นสายพันธุ์ B.1.351 ได้ ภูมิคุ้มกันที่ได้รับจากวัคซีนชนิด mRNA มีความเป็นไปได้มากที่สุดที่จะได้รับการเก็บรักษาไว้ในทางด้านสายพันธุ์ B.1.617.1 และสายพันธุ์ B.1.617.2 อย่างไรก็ตามจากการที่มีการกลายพันธุ์อย่างต่อเนื่องของไวรัส ประสิทธิภาพของวัคซีนสำหรับสายพันธุ์ต่าง ๆ ก็ยังคงจะต้องมีการศึกษากันไป

เมื่ออิงตามการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ เราแนะนำว่าการบริหารจัดการผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำควรจะต้องมีความคงเส้นคงวาสอดคล้องกับการรักษาในการติดเชื้อครั้งแรก ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำเหล่านี้ควรได้รับการจำแนกออกเป็นการติดเชื้อที่มีอาการเล็กน้อย ที่มีอาการปานกลาง และที่มีอาการรุนแรง และได้รับการบำบัดรักษาต้านไวรัส ในฐานะที่เป็นเชื้อไวรัสที่สามารถแพร่เชื้อได้อย่างมาก ช่องทางในการแพร่กระจายเชื้อมีการรวมถึงการแพร่กระจายเชื้อทางอากาศ ละอองฝอย การสัมผัสกับพื้นผิวที่ปนเปื้อนและสารคัดหลั่งจากช่องปากและอุจจาระ ด้วยการอุบัติขึ้นมาของสายพันธุ์ใหม่ ๆ ความสามารถในการแพร่กระจายเชื้อของสายพันธุ์ใหม่ ๆ ก็ยิ่งเพิ่มสูงขึ้น ด้วยเหตุนี้สาธารณสุขชนทั่วไปรวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการฟื้นฟูแล้วจึงควรได้รับวัคซีนครบเข็ม สวมใส่หน้ากากเมื่ออยู่ในสถานการณ์เสี่ยง และรักษาระยะห่างทางสังคมเพื่อหลีกเลี่ยงการติดเชื้อไวรัสซ้ำ

ในขณะเดียวกันผลจากการศึกษาวินิจฉัยของเราก็พบว่าสาเหตุของการเสียชีวิตในบรรดาผู้ป่วยที่เสียชีวิตเกิดจากภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (septic shock) และภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure) เมื่ออิงตามงานวิจัยที่มีอยู่พบว่าโรคปอดเป็นภาวะแทรกซ้อนระยะยาว (long-term complication) ที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยโรคโควิด-19 และเชื้อไวรัสนี้ก็ยังคงอาจจะมีผลต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular system) รวมทั้งระบบประสาท (nervous system) ด้วย ดังนั้นจึงยังคงมีความจำเป็นในการดำเนินการศึกษาวินิจฉัยติดตามผลในระยะยาวเพื่อหาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และการพยากรณ์โรค (prognosis) ของผู้ป่วยโควิด-19

แนวคิดในปัจจุบันเกี่ยวกับการติดเชื้อซ้ำยังคงมีความขัดแย้งกันอยู่ ตามคำแนะนำของศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคแห่งยุโรป (European Centre for Disease Prevention and Control) การติดเชื้อซ้ำจะหมายถึง “การยืนยันจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการของการติดเชื้อ 2 ครั้งจาก 2 สายพันธุ์ต่างชนิดกัน (ระยะห่างขั้นต่ำ (minimum distance) จะต้องได้รับการระบุหรือสนับสนุนจากข้อมูลเชิงวิวัฒนาการ (phylogenetic) และข้อมูลทางระบาดวิทยา (epidemiological)) ซึ่งการเจ็บป่วยหรือการติดเชื้อมันเกิดขึ้นในคนละช่วงเวลาแยกจากกัน” ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (CDC) ได้ให้เกณฑ์ต่อไปนี้ในการนิยามการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ซ้ำ ได้แก่: มีการตรวจพบอาร์เอ็นเอของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 (ที่มีค่า Ct ต่ำกว่า 33 ในกรณีที่ตรวจพบโดยวิธี by RT-PCR) หลังจากตรวจพบอาร์เอ็นเอของเชื้อไวรัสครั้งแรกมากกว่า 90 วัน ไม่ว่าจะมีการแสดงอาการหรือไม่ก็ตาม อัตราการติดเชื้อซ้ำอาจจะมีการผันแปรเปลี่ยน

แปลงได้เป็นอย่างมาก ตามคำจำกัดความที่แตกต่างกันของคำว่า “การติดเชื้อซ้ำ” ที่ใช้ ในการคัดกรองวรรณกรรมงานวิจัยเราพบว่างานวิจัยจำนวนมากหลายชิ้นใช้ผลการตรวจวิธี RT-PCR ที่เป็นบวกเป็นมาตรฐานสำหรับการติดเชื้อซ้ำ แต่ก็มี การแถลงว่าการตรวจวิธี RT-PCR ก็ไม่มีความหมาย เมื่อการถือเอาการตรวจพบการติดเชื้อซ้ำว่าเป็นการที่มีผลการตรวจวิธี RT-PCR เป็นบวกนี้สามารถแค่เพียงสะท้อนถึงการตรวจพบเศษชิ้นส่วนอาร์เอ็นเอ (RNA fragments) ที่อาจจะ เกี่ยวข้องสัมพันธ์กันกับการติดเชื้อไวรัสครั้งใหม่ (new viral infection) หรือไม่ก็เป็นการคงอยู่ของเชื้อไวรัสที่มีการ ปรากฏตัวใหม่อีกครั้งหนึ่ง (reappearance of virus) ในเยื่อเมือก (mucosae) หรือเศษของไวรัสที่มีชีวิตอยู่รอด (viable viral debris) ด้วยเหตุนี้การที่มีผลตรวจ RT-PCR เป็นบวกจึงไม่สามารถที่บอกได้ว่าหมายถึงการติดเชื้อ ไวรัสครั้งใหม่สำหรับในทุกสถานการณ์

เคยมีการตีพิมพ์เผยแพร่งานวิจัยจำนวน 8 ชิ้นที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ แต่งานวิจัยเหล่านั้นมีข้อจำกัด มากมาย เช่นไม่มีการรายงานผลการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส (viral gene sequencing) หรือการ ให้คำจำกัดความของคำว่าติดเชื้อซ้ำที่อิงตามผลการตรวจวิธี RT-PCR ดังนั้นเราจึงได้ตัดสินใจที่จะดำเนินการทบทวน วรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้เพื่อจัดการแก้ไขข้อจำกัดเหล่านี้

อย่างไรก็ตามการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้ก็มีข้อจำกัดบางประการอยู่เช่นเดียวกัน ประการแรกเรารวมเอาเฉพาะ ข้อมูลที่มีการรายงานอยู่ในงานวิจัยเหล่านี้เท่านั้น และไม่ได้ติดต่อกับผู้เขียนสำหรับในส่วนของคุณสมบัติที่ไม่มี การรายงาน เพราะฉะนั้นเราจึงไม่สามารถรายงานเกี่ยวกับค่าการวัดของผลลัพธ์ต่าง ๆ (outcome measures) ที่เกี่ยวข้อง เช่นอัตรา การติดเชื้อซ้ำ นอกจากนี้หลักฐานที่มีอยู่ก็ยังคงไม่เพียงพอ และผลที่ได้บางอย่างซึ่งมีความเกี่ยวข้องกัน เช่นความสามารถใน การทำให้ติดเชื้อ (infectivity) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ หรือผลที่ได้จากการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส และ ผลที่ได้จากการได้รับวัคซีนก็ไม่มีรายงานไว้ ประการที่สองในงานวิจัยประเภท cohort และ cross-sectional นั้นไม่ มีการพูดถึงปัจจัยที่อาจจะมีความเป็นไปได้ในการติดเชื้อซ้ำ สิ่งนี้ก็ยังทำให้การอธิบายของเราเกี่ยวกับปัจจัยต่าง ๆ ที่ ก่อให้เกิดความเสี่ยงในการติดเชื้อซ้ำทำได้จำกัด ประการที่สามสำหรับรายงานต่าง ๆ ที่พูดถึงผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำจาก สายพันธุ์เดียวกันนั้น เราอาศัยรายงานจากผู้เขียนของงานวิจัยดั้งเดิม (original study) แต่ผู้เขียนเหล่านั้นก็ไม่ได้รายงาน อย่างละเอียดเกี่ยวกับวิธีการในการแยกแยะความแตกต่างระหว่างการขับไวรัสที่ยืดเยื้อยาวนาน (prolonged shedding of the virus) กับการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) จากเชื้อไวรัสสายพันธุ์เดียวกัน นอกจากนี้แล้วเนื่องจากว่า มีการพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำที่ไม่แสดงอาการ (asymptomatic reinfections) อยู่เป็นปกติทั่วไปในระหว่างการตรวจหา ผู้ป่วยโควิด-19 ในชุมชน หรือในการตรวจคัดกรองผู้คนที่เข้าออกตามท่าอากาศยานต่าง ๆ จำนวนของผู้ที่ติดเชื้อซ้ำจึงอาจจะ เป็นการประมาณการที่ต่ำกว่าความเป็นจริงอยู่มาก

สรุปผลการวิจัย (Conclusions)

ผลการศึกษาวิจัยของเราได้แสดงให้เห็นว่าสำหรับผู้ป่วยบางรายนั้น ปฏิบัติการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อครั้งแรกมีไม่เพียงพอในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำ และการติดเชื้อซ้ำก็ไม่ได้จำเพาะเจาะจงอยู่กับสายพันธุ์จำเพาะใด ๆ ดังนั้นแต่ละคนไม่ว่าจะเคยมีประวัติการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ก็ตามก็ควรยังคงมีส่วนร่วมกันอยู่ต่อไป ในการลดการแพร่กระจายของการติดเชื้อ โดยการเว้นระยะห่างทางสังคมและสวมหน้ากาก ในอนาคตจำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยประเภท cohort study ที่มีคุณภาพสูงที่อิงตามการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนเชื้อไวรัส (viral gene sequencing) ให้มากขึ้น เพื่อช่วยให้เราเกิดความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับสาเหตุของการติดเชื้อซ้ำ และการกำหนดกลยุทธ์วิธีการในการฉีดวัคซีน