

9-30-2022

## Threats of COVID-19 Reinfection: A Review of the Evidence from the Literature

Muhammad Luthfi Adnan

*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta*

Ana Fauziyati

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta,*  
047110434@uii.ac.id

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>

---

### Recommended Citation

Adnan, Muhammad Luthfi and Fauziyati, Ana (2022) "Threats of COVID-19 Reinfection: A Review of the Evidence from the Literature," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: No. 3, Article 7.

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/7>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Ancaman Reinfeksi COVID-19: Tinjauan dari Bukti Pustaka

## *Threats of COVID-19 Reinfection: A Review of the Evidence from the Literature*

Muhammad Luthfi Adnan<sup>1</sup>, Ana Fauziyati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta

Korespondensi:

Ana Fauziyati. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta. Email: 047110434@uii.ac.id

### ABSTRAK

Kasus reinfeksi COVID-19 berhubungan dengan faktor imunitas tubuh pada pasien yang telah sembuh dengan perjalanan alami patogen penginfeksi. Meski demikian, kemampuan reinfeksi COVID-19 masih belum banyak diketahui. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk membahas studi terkait reinfeksi, termasuk penyebab dan manifestasi klinis serta manajemen terkait penanganan reinfeksi. Reinfeksi dapat terjadi akibat infeksi virus SARS-CoV-2 yang memiliki genom berbeda dengan infeksi sebelumnya. Manifestasi klinis yang ditimbulkan pada kondisi reinfeksi dibandingkan dengan infeksi sebelumnya masih belum jelas. Walaupun demikian, dipercaya bahwa pada populasi yang rentan, reinfeksi dapat memiliki luaran yang lebih buruk. Vaksinasi menjadi pilihan utama untuk mengurangi tingkat keparahan akibat reinfeksi. Diperlukan studi lebih lanjut untuk memahami mekanisme dan manajemen reinfeksi COVID-19. Dengan demikian, pengembangan pengobatan dan vaksin COVID-19 bisa lebih efektif.

**Kata Kunci:** COVID-19, pandemi, reinfeksi, SARS-COV-2, sistem imun

### ABSTRACT

Case of COVID-19 reinfection are related to immune factors in patients who have recovered by the natural course of the infecting pathogen. However, the chance of COVID-19 reinfection are still not well established. This review aimed to discuss about reinfection-related studies, including causes and clinical manifestations, and reinfection management. Reinfection happens when a patient is infected by the SARS-CoV-2 virus, which has a different genome from previous infection. Although the comparison of clinical manifestation between reinfection and the previous infection is not clear, it is believed that vulnerable populations may have worse outcomes. Vaccination is the main option to reduce the severity of reinfection. Further studies are needed to understand the mechanisms and management of COVID-19 reinfection. Thus, the development of COVID-19 treatment and vaccine can be more effective.

**Keywords:** COVID-19, immune system, pandemic, reinfection, SARS-CoV-2

### PENDAHULUAN

Penyebaran *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) yang dimulai pada akhir Desember 2019 di Wuhan, China dan kemudian menyebar ke seluruh dunia telah menjadi permasalahan kesehatan global.<sup>1</sup> COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang masih dalam satu famili dengan virus *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus* (SARS-CoV yang kini dinamakan dengan virus SARS-CoV-1) penyebab infeksi SARS, dan *Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV) penyebab infeksi MERS.<sup>2</sup> Virus SARS-CoV-2 adalah jenis virus dari genus *β-coronavirus* dengan rantai RNA *positive-sense* yang tidak tersegmentasi.<sup>3</sup> Penyebaran COVID-19 mudah menular antar manusia melalui transmisi lewat aerosol atau lewat benda yang terkontaminasi oleh pasien COVID-19.<sup>4</sup>

Beberapa studi menunjukkan temuan kasus reinfeksi pada pasien yang telah pulih dari COVID-19 yang ditunjukkan dengan adanya repositif pengujian RT-PCR.<sup>5</sup> Kasus reinfeksi banyak terjadi pada infeksi virus yang menyerang pernapasan.<sup>6</sup> Kondisi reinfeksi dapat disebabkan oleh variabilitas virus yang tinggi (misal: influenza), melemahnya respons imun inisial (misal: *human respiratory syncytial virus/RSV*), maupun reinfeksi dengan genotip lain (misal: *Rhinovirus*).<sup>7-9</sup> Pada infeksi virus SARS-CoV-2, temuan mutasi genom dari virus dapat menunjukkan adanya reinfeksi virus SARS-CoV-2 yang disebabkan oleh infeksi dari genom yang berbeda.<sup>10</sup> Hal ini ditunjukkan dengan telah ditemukannya 44 variasi umum dengan 24 varian di antaranya belum dijelaskan sebelumnya.<sup>11</sup> Studi genomik lebih lanjut menunjukkan

adanya mutasi virus yang menyebabkan reinfeksi pada pasien yang telah sembuh dari COVID-19.<sup>12</sup> Tinjauan pustaka ini ditulis untuk membahas mengenai penyebab dan manifestasi klinis dari reinfeksi pada pasien yang sudah pulih dari COVID-19 dan manajemen dari kasus reinfeksi COVID-19.

## DEFINISI REINFEKSI COVID-19

Untuk menentukan adanya reinfeksi COVID-19, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memberikan panduan batas pengecekan ulang infeksi COVID-19, yaitu 90 hari. Hal tersebut didasarkan pada asumsi bahwa infeksi primer masih dapat menghasilkan tes positif hingga 90 hari.<sup>13</sup> Sebuah studi menjabarkan adanya tiga jenis reinfeksi COVID-19 yaitu reinfeksi yang terkonfirmasi, reinfeksi klinis, dan reinfeksi epidemiologis. Reinfeksi yang terkonfirmasi yaitu apabila hasil tes *Polymerase Chain Reaction* (PCR) positif, kultur virus positif (jika dilakukan), infeksi terjadi >90 hari dari infeksi asli, dan ditemukan perbedaan strain sekuensing RNA virus dari kedua infeksi. Reinfeksi klinis didefinisikan berdasarkan karakteristik gejala klinis, hasil tes PCR positif, kultur virus positif (jika dilakukan), dan adanya faktor risiko epidemiologis seperti paparan yang diketahui tanpa penyebab lain. Sedangkan, reinfeksi epidemiologis terjadi pada pasien simptomatik atau asimtomatik, hasil tes PCR positif, kultur virus positif (jika dilakukan), dan adanya faktor risiko epidemiologis, seperti paparan yang telah diketahui.<sup>14</sup>

Gejala yang timbul cenderung dapat terjadi lebih cepat, yang dipengaruhi oleh tingkat virulensi virus dalam tubuh untuk menimbulkan gejala. Beberapa publikasi menunjukkan kasus reinfeksi terjadi akibat infeksi virus dengan sekuensi genom yang berbeda, sehingga menunjukkan variasi potensial antarvirus di episode yang terpisah.<sup>10</sup> Kemampuan penularan dari virus SARS-CoV-2 yang tinggi menjadikan virus ini dapat menjadi sumber reinfeksi ke pasien yang sembuh dari COVID-19.<sup>14-16</sup> Sumber reinfeksi juga dapat melalui kontak dengan lingkungan, yang mana pada sebuah studi menunjukkan risiko kemungkinan reinfeksi pada pasien yang telah sembuh COVID-19 yang kontak dengan lingkungan yang terkontaminasi dengan virus SARS-CoV-2.<sup>17</sup>

## MEKANISME REINFEKSI

Pada infeksi pertama, virus SARS-CoV-2 akan menyerang paru-paru dengan cara berikatan pada reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) yang terdapat pada sel alveoli tipe 2.<sup>18</sup> Beberapa laporan menunjukkan pada kasus infeksi berat, virus SARS-CoV-2

memiliki kemampuan menyupresi interferon (IFN) tipe I dan merusak diferensiasi dan aktivasi sel T yang dapat menimbulkan patogenesis virus yang tinggi.<sup>19,20</sup> Supresi respons IFN tipe I juga dapat menstimulasi promosi sitokin makrofag-monosit yang dapat memicu kejadian yang disebut sebagai 'badai sitokin' yang dipicu oleh pelepasan sitokin proinflamasi [interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, *Tumour Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ , CCL 2, dan CXCL8] yang mengakibatkan cedera paru, kegagalan organ, dan kematian.<sup>19,21</sup> Pada kondisi tersebut, terdapat peran penting dari sel T sebagai respons adaptif imun dari replikasi virus yang tidak terkontrol melalui maturasi CD4+ yang meningkatkan antibodi spesifik virus dan berdiferensiasi menjadi sel T *helper* yang mengaktifasi sitokin proinflamasi melalui jalur NF- $\kappa$ B. Sedangkan, sel CD8+ bersifat sitotoksik dan membunuh sel yang terinfeksi virus.<sup>22,23</sup>

Pada infeksi COVID-19, sistem imun tubuh yang terbentuk melalui sistem imun humoral dapat bertahan dalam jangka waktu lama.<sup>24</sup> Salah satu studi menunjukkan adanya antibodi penetralisir spesifik terhadap virus SARS-CoV-2 yang terdeteksi antara 10-15 hari setelah gejala muncul dan dapat bertahan dalam tubuh. Antibodi tersebut menunjukkan domain protein S1, S2, dan protein pengikat reseptor.<sup>24</sup> Pada studi terkait pengujian serologis dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan *Islet-Cell Antibodies* (ICA), antibodi IgA dan IgM muncul lebih awal selama tujuh hari setelah onset gejala muncul dan mencapai titer yang lebih tinggi dibandingkan IgG.<sup>25</sup> Antibodi IgG tidak terdeteksi di awal gejala, namun meningkat dan tinggi pada pasien dengan infeksi parah.<sup>26</sup> Antibodi IgG itu sendiri memiliki peran penting dalam pertahanan tubuh jangka panjang untuk mengurangi risiko infeksi kembali oleh patogen yang sama.<sup>27</sup>

Reinfeksi dapat diakibatkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 dengan genom berbeda yang tidak dikenali oleh respons imun humoral tubuh setelah infeksi pertama.<sup>28</sup> Beberapa studi menunjukkan respons antibodi tubuh terhadap virus SARS-CoV-2 memiliki kesamaan infeksi virus SARS-CoV-1 dan MERS-CoV, meski dampak yang diakibatkan oleh virus SARS-CoV-2 lebih merusak dibandingkan infeksi kedua virus lainnya.<sup>29</sup> Beberapa temuan studi menunjukkan kadar antibodi penetralisir yang rendah terdapat pada pasien tanpa gejala dan pasien bergejala ringan yang memungkinkan pasien berisiko terkena reinfeksi COVID-19.<sup>24,30-33</sup> Temuan yang ada menunjukkan tingkat keparahan gejala yang lebih tinggi pada infeksi SARS-CoV-2 memengaruhi kadar antibodi IgG setelah infeksi.<sup>34</sup> Pada kasus reinfeksi, temuan IgG negatif pada saat sembuh dapat menjadi risiko reinfeksi dengan

ditemukan adanya kadar antibodi IgG yang lebih tinggi dibandingkan setelah infeksi pertama.<sup>35</sup>

Meskipun penyebab dari rendahnya kadar IgG setelah infeksi awal belum dipahami, namun selama reinfeksi ditemukan adanya respons sistem imun humoral yang telah terbentuk dari infeksi pertama dengan diferensiasi sel B menjadi plasmoblast yang memproduksi antibodi berafinitas tinggi yang lebih cepat dibandingkan infeksi pertama.<sup>36</sup> Temuan yang ada saat ini konsisten yaitu adanya pembentukan memori sel B, meskipun belum bisa dipastikan rentang waktu berapa lama antibodi tetap berada dalam sirkulasi tubuh setelah infeksi.<sup>37</sup> Namun, pengaruh IgG terhadap tingkat keparahan masih dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, penyakit komorbid, dan lama perawatan di rumah sakit pada infeksi pertama.<sup>38</sup> Masih diperlukan studi lebih lanjut mengenai hubungan antibodi pada luaran klinis reinfeksi.

### MANIFESTASI KLINIS KASUS REINFEKSI COVID-19

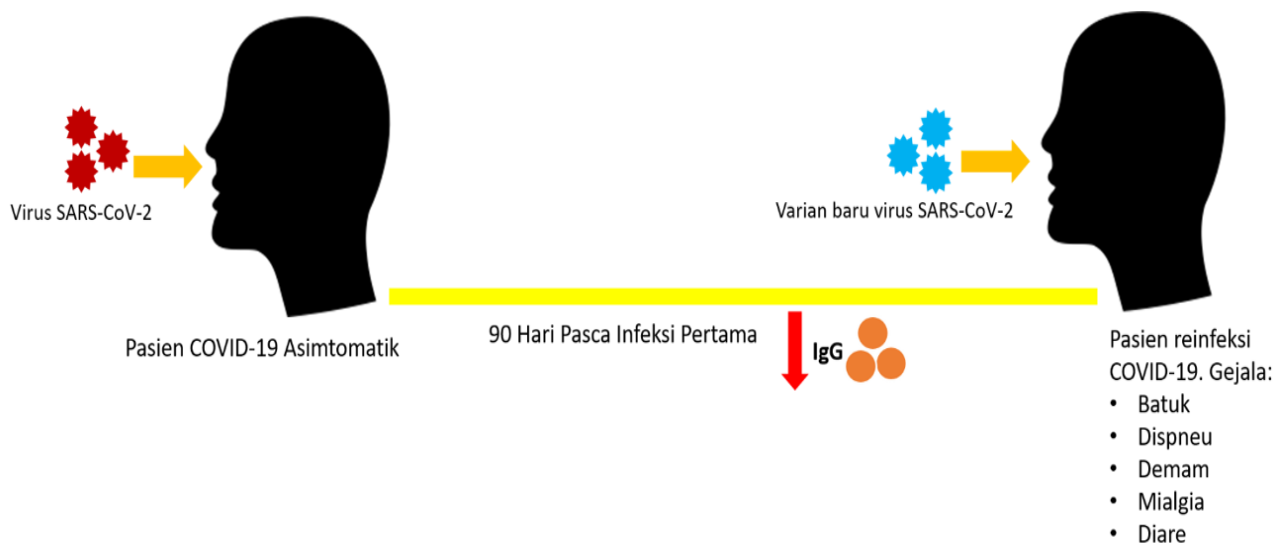
Saat ini, masih belum jelas apakah reinfeksi dari COVID-19 dapat menimbulkan gejala yang lebih berat atau lebih ringan.<sup>14</sup> Tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Lo Muzio, dkk.<sup>39</sup> melaporkan adanya 260 kasus reinfeksi dengan 92 (35,3%) kasus reinfeksi menunjukkan gejala yang lebih berat dari infeksi pertama (asimtomatik menjadi simtomatik) dan kasus reinfeksi yang menyebabkan kematian sebanyak 14 kasus. Tinjauan tersebut menemukan kasus reinfeksi banyak terjadi pada pasien berusia 21-40 tahun (40%) dan 41-60 tahun (35%). Keparahan gejala pada kasus reinfeksi dapat disebabkan akibat peningkatan aktivitas antibodi maupun virulensi

dari strain maupun inokulumnya.<sup>40</sup>

Pada beberapa kasus reinfeksi, gejala yang timbul dapat lebih buruk dibandingkan pada kondisi infeksi pertama yang dipengaruhi oleh faktor risiko komorbid dan terapi yang sedang dipakai yang dapat memengaruhi respons imun.<sup>41-43</sup> Pada tinjauan oleh Ghorbani, dkk.<sup>44</sup> dilaporkan bahwa kebanyakan pasien reinfeksi tidak bergejala hingga memiliki gejala ringan ke sedang antara lain gejala respiratorik (*dispneu*, batuk, rinorrhea), gastrointestinal (diare), mialgia, demam, dan nyeri kepala. Namun, temuan yang kami dapatkan menunjukkan adanya risiko mortalitas reinfeksi pada pasien dengan penyakit komorbid seperti Waldenström Macroglobulinemia dengan *B-cell-depleting therapy*<sup>41</sup> dan rhabdomyolisis<sup>45</sup>, walaupun ditemukan tidak adanya hubungan antara kedua penyakit dan infeksi COVID-19. Temuan dari beberapa kasus reinfeksi menunjukkan kondisi reinfeksi dapat ditimbulkan pada subjek dengan antibodi rendah yang memungkinkan virus dapat kembali menginfeksi pasien yang telah sembuh dari COVID-19.<sup>46</sup>

### MANAJEMEN KASUS REINFEKSI COVID-19 DAN PERLUNYA VAKSINASI

Upaya utama untuk mengurangi kasus reinfeksi adalah perlindungan diri, menjaga jarak fisik, hingga karantina publik menjadi strategi yang efektif, meskipun strategi tersebut kontraproduktif pada sebagian negara.<sup>47</sup> Manajemen reinfeksi sejalan dengan pengobatan infeksi awal yang dikategorikan sebagai derajat ringan, sedang, dan berat.<sup>48</sup> Pasien yang mengalami reinfeksi memiliki sel virus yang masih aktif, sehingga dalam penanganannya diharuskan untuk menjalani isolasi untuk mencegah penularan karena pasien reinfeksi dapat menjadi sumber



Gambar 1. Skema mekanisme reinfeksi COVID-19

potensial penularan.<sup>49,50</sup> Dikarenakan belum adanya terapi yang efektif untuk menangani virus SARS-CoV-2, penanganan yang dapat dilakukan adalah isolasi pasien reinfeksi dengan monitoring kesehatan untuk mencegah perburukan gejala.<sup>51</sup>

Vaksinasi pada pasien yang memiliki riwayat infeksi COVID-19 disarankan untuk mencegah kejadian reinfeksi karena hasil vaksinasi mampu menghasilkan daya tahan imunitas yang lebih baik dibandingkan dengan infeksi alami.<sup>48</sup> Vaksinasi pada kelompok yang telah terinfeksi dapat menghasilkan respons antibodi yang lebih tinggi dibandingkan pada kelompok yang belum terinfeksi.<sup>52,53</sup> Meskipun demikian, dengan kemunculan virus yang bermutasi, maka masih ada kemungkinan virus dapat lolos dari sistem kekebalan imun.<sup>54</sup> Untuk itu, diperlukan studi pada populasi yang lebih luas untuk mengetahui efek vaksinasi pada kelompok yang telah terinfeksi, terutama terkait dengan tingkat keperluan perawatan di rumah sakit, yang dapat menilai efektivitas vaksinasi pada tingkat keparahan reinfeksi.

## SIMPULAN

Kejadian mutasi genom pada virus SARS-CoV-2 dapat meningkatkan risiko reinfeksi COVID-19. Manifestasi klinis dari kasus reinfeksi masih belum dapat dibedakan dengan infeksi pertama, meskipun beberapa faktor yang memungkinkan risiko reinfeksi dapat diketahui. Namun, belum adanya studi pada subjek lebih luas, maka manifestasi klinis dan faktor risiko reinfeksi masih belum jelas untuk dibedakan dengan infeksi pertama. Penanganan utama untuk kasus reinfeksi terbatas pada isolasi dan pemantauan status kesehatan sesuai dengan tingkat keparahan gejala. Isolasi diperlukan karena pasien reinfeksi dapat menjadi sumber penularan baru di masyarakat. Studi di masa depan diperlukan untuk mempelajari bagaimana penyakit COVID-19 berjalan, terutama terkait reinfeksi virus dengan pemeriksaan genom untuk memastikan apakah kondisi pasien COVID-19 yang dirawat kembali adalah pasien reinfeksi ataupun kambuh.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753–66.
2. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress.* 2020;4(4):66–75.
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):1–10.
4. Keni R, Alexander A, Nayak PG, Mudgal J, Nandakumar K. COVID-19:

- emergence, spread, possible treatments, and global burden. *Front Public Heal.* 2020;8:216.
5. He S, Zhou K, Hu M, Liu C, Xie L, Sun S, et al. Clinical characteristics of “re-positive” discharged COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–9.
  6. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol.* 2020;101(8):791–7.
  7. Sun Y. Understanding of critical viral and host factors. *Vaccine.* 2018;35(3):481–8.
  8. Martin ET, Kuypers J, Chu HY, Foote S, Hashikawa A, Fairchok MP, et al. Heterotypic infection and spread of rhinovirus a, b, and c among childcare attendees. *J Infect Dis.* 2018;218(6):848–55.
  9. Horby P, Mai LQ, Fox A, Thai PQ, Thi TYN, Thanh LT, et al. The epidemiology of inter-pandemic and pandemic influenza in Vietnam, 2007–2010. *Am J Epidemiol.* 2012;175(10):1062–74.
  10. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;21(1):3–5.
  11. Rouchka EC, Chariker JH, Chung D. Variant analysis of 1,040 SARS-CoV-2 genomes. *PLoS One.* 2020;15:1–18.
  12. Seyedalinaghi S, Oliaei S, Kianzad S, Afsahi AM, Mohssenipour M, Barzegary A, et al. Reinfection risk of novel coronavirus (COVID-19): a systematic review of current evidence. *World J Virol.* 2020;9(5):79–90.
  13. Richards J, Rivelli A, Fitzpatrick V, Blair C, Copeland K. Incidence of COVID-19 reinfection among Midwestern healthcare employees. *PLoS One.* 2022;17:1–11.
  14. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, et al. Definitions for COVID-19 reinfection, relapse and PCR re-positivity. *Clin Microbiol Infect.* 2020;S1198-743X:697–700.
  15. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2021;2(1):e13–22.
  16. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44–8.
  17. Lei H, Ye F, Liu X, Huang Z, Ling S, Jiang Z, et al. SARS-CoV-2 environmental contamination associated with persistently infected COVID-19 patients. *Influenza Other Respi Viruses.* 2020;14(6):688–99.
  18. Wang YY, Jin YH, Ren XQ, Li YR, Zhang XC, Zeng XT, et al. Updating the diagnostic criteria of COVID-19 “suspected case” and “confirmed case” is necessary. *Mil Med Res.* 2020;7(1):17.
  19. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol.* 2020;30(3):e2107.
  20. Ribero MS, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog.* 2020;16(7):1–22.
  21. Schreiber G. The role of type I interferons in the pathogenesis and treatment of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:8–10.
  22. Shaha M, Roy B, Akter T, Karim E, Rahaman M. Host immune responses to the infections caused by the infectious viruses. *Acta Sci Microbiol.* 2018;1(6):13–6.
  23. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(9):529–36.
  24. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020;2020:1–20.
  25. Rode OB, Kurolt IC, Puljiz I, Čivljak R, Balent NC, Laškaj R, et al. Antibody response and the clinical presentation of patients with COVID-19 in Croatia: the importance of a two-step testing approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(2):261–8.
  26. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1269–74.
  27. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;14(4):337–9.
  28. 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.
29. Inandikloğlu N, Akkoc T. Immune responses to SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1288:5–12.
  30. Ko J-H, Joo E-J, Park S-J, Baek JY, Kim WD, Jee J, et al. Neutralizing antibody production in asymptomatic and mild COVID-19 Patients, in comparison with pneumonic COVID-19 patients. *J Clin Med.* 2020;9(7):2268.
  31. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest.* 2020;130(10):5235–44.
  32. Jiang C, Wang Y, Hu M, Wen L, Wen C, Wang Y, et al. Antibody seroconversion in asymptomatic and symptomatic patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Transl Immunol.* 2020;9(9):1–14.
  33. Lei Q, Li Y, Hou HY, Wang F, Ouyang ZQ, Zhang Y, et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy.* 2021;76(2):551–61.
  34. Röltgen K, Powell AE, Wirz OF, Stevens BA, Hogan CA, Najeeb J, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol.* 2020;5(54):1–20.
  35. Ali AM, Ali KM, Fatah MH, Tawfeeq HM, Rostam HM. SARS-CoV-2 reinfection in patients negative for immunoglobulin G following recovery from COVID-19. *New Microbes New Infect.* 2021;43:100926.
  36. To KKW, Hung IFN, Chan KH, Yuan S, To WK, Tsang DNC, et al. Serum antibody profile of a patient with Coronavirus disease 2019 reinfection. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e659–62.
  37. Quast I, Tarlinton D. B cell memory: understanding COVID-19. *Immunity.* 2021;54(2):205–10.
  38. Dembrovszky F, Vánca S, Farkas N, Erőss B, Szakó L, Teutsch B, et al. Immunoglobulin response and prognostic factors in repeated sars-cov-2 positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Viruses.* 2021;13(5):809.
  39. Lo Muzio L, Ambosino M, Lo Muzio E, Quadri MFA. Sars-cov-2 reinfection is a new challenge for the effectiveness of global vaccination campaign: A systematic review of cases reported in literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(20):11001.
  40. Tillet RL, Sevinsky JL, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2020;21:52–8.
  41. Mulder M, van der Vegt DS, Munnink BBO, GeurtsvanKessel CH, van de Bovenkamp J, Sikkema RS, et al. Reinfection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 in an immunocompromised patient: a case report. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2841–2.
  42. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis.* 2020;2020:1–14.
  43. Goldman JD, Wang K, Roltgen K, Nielsen SCA, Roach JC, Naccache SN, et al. Reinfection with SARS-CoV-2 and failure of humoral immunity: a case report. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020;98104(206):1–21.
  44. Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S, Ghajari H, Mohseni P, Hashemi Nazari SS. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):44–53.
  45. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JPA, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(4):1–7.
  46. Jeffery-Smith A, Rowland TAJ, Patel M, Whitaker H, Iyenger N, Williams SV, et al. Reinfection with new variants of SARS-CoV-2 after natural infection: a prospective observational cohort in 13 care homes in England. *Lancet Heal Longev.* 2021;2(12):e811–9.
  47. Iyengar KP, Jain VK, Ish P. COVID-19 reinfection - An enigmatic public health threat. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(1596):716–7.
  48. Jain VK, Iyengar KP, Garg R, Vaishya R. Elucidating reasons of COVID-19 re-infection and its management strategies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021;15(3):1001–6.
  49. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;40(1):13–25.
  50. Islam MS, Rahman KM, Sun Y, Qureshi MO, Abdi I, Chughtai AA, et al. Current knowledge of COVID-19 and infection prevention and control strategies in healthcare settings: A global analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(10):1196–206.
  51. Giwa AL, Desai A, Duca A. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians. *Emerg Med Pract.* 2020;22(5):1–28.
  52. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Responses to variants after first vaccine dose. *Science.* 2021;372(6549):1418–23.
  53. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2021;372(6549):1413–8.
  54. Boyton RJ, Altmann DM. Risk of SARS-CoV-2 reinfection after natural infection. *Lancet.* 2021;397(10280):1161–3.