



## Respiratory Tract Viral Agents in the COVID 19 Pandemic

COVID 19 Pandemisinde Solunum Yolu Viral Etkenleri

Özlem Gül<sup>1</sup>, Umut Devrim Binay<sup>1</sup>, Orçun Barkay<sup>1</sup>, Arış Gülhan<sup>2</sup>, İğur Durmuş<sup>3</sup>, Aruk Karakeçili<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup>Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Erzincan, Türkiye

<sup>3</sup>Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Moleküler Biyoloji, Erzincan, Türkiye

### ABSTRACT

**Introduction:** With the increase in the number of patients presenting with respiratory tract symptoms during the pandemic, the differential diagnosis of seasonal respiratory diseases and Coronavirus 2019 (COVID 19) has gained importance, and multiplex PCR (polymerase chain reaction) techniques are needed due to insufficient clinical and laboratory data for differentiation. We planned this study to determine the frequency of other respiratory viral agents accompanying SARS CoV-2, to determine the dominant viral agents and to determine the rate of coinfection.

**Material method:** Patients aged 18-80 years who applied to the COVID 19 out patient clinic in our hospital between 01.01.2021 and 01.04.2021 with respiratory tract infection symptoms were included in the study. Two simultaneous nasopharyngeal swab samples were taken from the patients and examined for SARS CoV-2 and other respiratory viral agents. Demographic data, clinical complaints and laboratory values of the patients were recorded.

**Conclusion:** A total of 80 patients were included in the study. SARS CoV-2 PCR positivity was detected in 14 of the patients (17.5%), and rhinovirus in 4 patients, rhinovirus/enterovirus and SARS COV 2 PCR positivity in 1 patient. Co-infection was seen in 1 (1.25%) patient.

**Discussion:** In our study, the frequency of viral agents other than SARS CoV-2 was found to be less than the incidence in the pre-pandemic period. This situation was thought to be related to the mask, distance and hand hygiene measures taken to protect against COVID 19 infection. Other respiratory viral agents should be kept in mind in cases who present with symptoms of respiratory tract infection and have a negative SARS CoV-2 PCR test and imaging findings do not support COVID 19.

**Keywords:** COVID 19, respiratory viral agents, coinfection, pandemic, multiplex PCR

### ÖZ

**Giriş:** Pandemi süresince solunum yolu semptomları ile başvuran hasta sayısının artması ile mevsimsel solunum yolu hastalıklarının ve Coronavirus 2019 (COVID 19) un ayırıcı tanısı önem kazanmış olup, ayrımda klinik ve laboratuvar verilerinin yetersiz olması nedeni ile multiplex PCR ( polimeraz zincir reaksiyonu) tekniklerine gerek duyulmaktadır. Biz de SARS CoV-2 ye eşlik eden diğer solunum yolu viral etkenlerinin sıklığını tespit etmek, baskın olan viral etkenleri saptamak ve koenfeksiyon oranını belirlemek için bu çalışmayı planladık.

**Materyal metod:** Hastanemizde 01.01.2021-01.04.2021 tarihleri arasında COVID 19 polikliniğine solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran 18-65 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Hastalardan eş zamanlı iki adet nazofarengeal sürüntü örneği alındı. SARS CoV-2 ve diğer solunum yolu viral etkenlerini açısından tetkik edildi. Hastaların demografik verileri, klinik yakınmaları, laboratuvar değerleri kaydedildi.

**Sonuç:** Toplamda 80 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 14 (%17.5 )'ünde SARS CoV-2 PCR pozitifliği saptanmış olup 4 hastada rinovirus, 1 hastada rinovirus/enterovirus ve SARS COV 2 PCR pozitifliği saptandı. Koenfeksiyon 1 (% 1,25 ) hastada görüldü.

**Tartışma:** Çalışmamızda SARS CoV-2 dışındaki viral etkenlerinin sıklığının pandemi öncesi dönemde görülme sıklığına göre daha az oranda saptanmış olmasının, COVID 19 enfeksiyonundan korunmak için alınan maske, mesafe ve el hijyeni önlemleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran ve SARS CoV-2 PCR testi negatif sonuçlanmış olup görüntüleme bulguları

**Anahtar Kelimeler:** COVID 19, solunum yolu viral etkenleri, koenfeksiyon, pandemi, multiplex PCR

**Kabul Tarihi:** 16.11.2022

**Correspondence:** Özlem Gül, Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzincan, Türkiye

**E-mail:** drtolgakafadar@hotmail.com

*Kocaeli Medical Journal*



Kocaeli Medical Journal 2021 <https://kocaelimj.org>

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial International License.

## GİRİŞ

SARS CoV-2'nin neden olduğu salgın, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı ve 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edildi (1). Bu tarihten itibaren tüm dünyayı etkileyen etkene yönelik tedavi araştırmalarına ve aşı çalışmalarına önem verildi. Bunun yanında hastalığın benzer semptomlarla seyreden diğer solunum yolu patojenlerinden ayrılması da önem kazandı (2).

Üst ve alt solunum yollarının viral enfeksiyonları insanlarda en sık görülen hastalıklar arasındadır. Çocuklarda ve infantlarda sıklığı fazladır. Önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan influenza dışında rinovirüsler, enterovirüsler, adenovirüsler, parainfluenza, respiratuar sinsisyal virüs, metapnömovirüsler, bocavirüs ve Coronavirüsler de sık görülen etkenlerdir (3).

Bu çalışmanın amacı pandemi sırasında, 3 aylık bir periyotta SARS-CoV-2 de dahil olmak üzere solunum yolu viral enfeksiyonlarının prevalansını belirlemektir.

## MATERYAL METOD

Çalışma Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Rektörlüğünden alınan 04.05.2021 tarihli ve E-21142744-804.99-76645 sayılı etik kurul kararı doğrultusunda Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğince retrospektif olarak yürütüldü. 01.01.2021-01.04.2021 tarihleri arasında COVID 19 polikliniğine solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran 18-80 yaş arasındaki hastalardan, nazofarengeal sürüntü örnekleri SARS CoV-2 PCR ve diğer solunum yolu enfeksiyonu yapan diğer etkenler açısından incelenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yakınmaları, hemogram ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri kayıt altına alındı. SARS-CoV-2 nükleik asidin kalitatif tespiti için ters transkripsiyon ve gerçek zamanlı RT-PCR testi, Bio-speedy® Direct RT-qPCR SARS-CoV-2 kiti (Bioeksen R&D Technologies Incorporated Company, Türkiye) ve Bio-Rad CFX96 Touch™ Real-Time PCR cihazı (Bio-Rad Laboratories, Inc. USA) kullanılarak firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı. FAM / HEX (Green / Yellow) kanallarında elde edilen amplifikasyon eğrilerinin şekli

incelendi. Sigmoidal olmayan eğriler negatif olarak kabul edilirken, eğrisi sigmoid olup Ct (Cyclethreshold) değeri 38 in altında olan testler pozitif olarak değerlendirildi. Diğer solunum virüsleri (influenza virus, respiratory syncytialvirus, metapneumovirus, adenovirus, parainfluenzavirus, non-SARS-CoV-2 coronavirus, rhinovirus /enterovirus) ise nested multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapan bir film array olan BioFire® FilmArray® Respiratory Panel v 2 plus (Biomérieux, France) ile değerlendirildi. Biofire Film Array Sistemi, Film Array poşu, yükleme istasyonu, hidrasyon solüsyonunu, sample buffer ile örneğin enjekte edildiği tüpler, Film Array cihazı ve yazılımının yüklü olduğu laptoptan oluşmaktadır. Numune hazırlama, ters transkripsiyon ve nested PCR için gerekli tüm reaktifleri içeren Film Array Poşu teste başlamadan önce yükleme istasyonuna yerleştirildi. Yükleme istasyonuna yerleştirilen Film Array poşunun bir ucundan hidrasyon solüsyonu diğer ucundan da numune ile tampon karışımı enjekte edildi. Ardından yükleme istasyonu Film Array'a yüklendi ve 45 dakika sonra sonuçlar film array yazılımı tarafından değerlendirildi. Sonuçlar tanımlayıcı istatistik yöntemleri sayı (n) ve yüzde (%) olarak dökümanete edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya 80 hasta (32 kadın, 48 erkek, ortalama yaş 40.15 (yaş aralığı 19-72, standart sapma:13.8) alındı. Hastaların 14'ünde (%17.5 ) SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanırken, 4 (%5) hastada rinovirus, 1 (%1.25) hastada rinovirus/enterovirus ve SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptandı. Koenfeksiyon 1 (%1.25) hastada görüldü. SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanan hasta yaş ortalaması 41.2 (24-72, standart sapma:14.3) iken, Rinovirüs enfeksiyonu görülen hastaların yaş ortalaması 22.5 olarak saptandı. Rinovirus/enterovirus ve SARS-CoV-2 PCR pozitifliği eş zamanlı saptanan olgu ise 19 yaşında idi. SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanan olguların %35'inde temas öyküsü mevcuttu.

Hastaların 14 (%17,5)'ünde ateş, 20(%25)'sinde baş ağrısı, 28(%35) 'inde öksürük, 56 (%70)'sında boğaz ağrısı, 42 (%52,5)'sinde halsizlik yakınması mevcuttu. Hastaların 4 (%5)'ünde tat-koku kaybı görülürken bu hastaların hepsinin SARS CoV-2 PCR'ı pozitif olarak sonuçlandı.

Laboratuvar değerleri incelendiğinde SARS CoV-2

PCR pozitifliği saptanan hastaların 8'inde lökopeni ve lenfopeni saptanırken, Rinovirüsle enfekte olan hastalarda lökopeni ve lenfopeni saptanmadı. Ko-enfeksiyonu olan hastanın laboratuvar değerleri normaldi. SARS CoV-2 PCR pozitifliği saptanan hastaların 3'ünde CRP düzeyi iki kat, 2'sinde üç kat yüksek olarak saptandı. Rinovirüsle enfekte hastalarda CRP seviyesi normal sınırlarda idi.

Rinovirus/enterovirus ve SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olan olgunun tüm laboratuvar değerleri normal sınırdan saptandı. (Tablo 1)

Öksürük yakınması olan hastalara yapılan görüntülemelerde 3 hastanın akciğer grafisinde infiltrasyon saptanmış olup bu hastaların hepsi SARS CoV-2 ile enfekte idi.

**Tablo 1: Hastaların Dağılımı ve Laboratuvar Özellikleri**

Tespit Edilen Etken	Hasta sayısı/ yüzdesi (n/%)	Yaş ortalaması	Lökopeni ve lenfopenisi olan hasta sayısı/ yüzdesi (n/%)	CRP düzeyi yüksek hasta sayısı / yüzdesi (n/%)
SARS-CoV-2	14 (%17.5)	41.2	8 (%57.1)	%35.7
Rinovirus	4 (%1.25)	22.5	0	0
Rinovirus/Enterovirus ve SARS-CoV-2 PCR	1 (%1.25)	19	0	0

CRP: C-reaktif Protein SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2  
PCR: Polymerase Chain Reaction

## TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi tüm dünyada hızla yayılarak ciddi hastalık ve ölümlere sebep olmuştur. Hastalığın semptomları diğer respiratuar virüs semptomları ile benzer olabildiği için özellikle mevsimsel olarak diğer patojenlerin görülme sıklığı arttığında tanıda karışıklığa sebep olabilmektedir. SARS-CoV-2'nin tespit edilmesi diğer etkenlerin varlığını ekarte edemeyeceği gibi diğer etkenlerin varlığı da COVID-19'u dışlayamaz. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile koenfeksiyonu tespit etmek mümkün değildir. Bu hastalarda koenfeksiyonun tespitinde ve ayırıcı tanısında solunum yolu multiplex PCR panelleri kullanılabilir. Multiplex PCR, solunum sekresyonlarında viral nükleik asitlerin tespiti için oldukça hassas ve spesifik bir testtir (4).

COVID-19'dan korunmak için alınan önlemlerin etkisi ile mevsimsel influenza ve diğer solunum yolu viral etkenlerinin aktivitesinde önceki yıllara göre azalma görülmüştür (5). Maske kullanımının yaygınlaşması, sosyal mesafeye dikkat edilmesi, ateşi olan hastaların hızlıca tetkik edilmesi ve izolasyon önlemlerine uyulması, enfeksiyöz

solunum yolu hastalıklarının yayılımını engellemiştir (6). Buna rağmen viral solunum yolu patojenleri görülmeye devam etmekte hatta bazı vakalarda COVID 19 ile birlikte koenfeksiyon şeklinde tespit edilmektedir. Fransa'da yapılan 3769 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 806 (%21)'sında SARS-CoV-2, 755 (%20)'inde diğer respiratuar virüsler pozitif olarak saptanmış, 49 (%6)'unda viral koenfeksiyon saptanmıştır. SARS-CoV-2 ile birlikte en sık rinovirusler, adenovirusler ve diğer coronavirüsler görülmüştür (7). Koenfeksiyon prevalansı farklı çalışmalarda farklı bildirilmiştir. %0-6,5 gibi düşük oranların olduğu yayınlarla birlikte, %20'yi bulan yüksek oranlar da bildirilmiştir (8-11). Bizim çalışmamızda koenfeksiyon oranı %1,25 olarak saptanmıştır. Prevalansdaki farklılıklar çalışma gruplarındaki değişkenlerden, viral hastalık prevalansını etkileyen yaş, hava sıcaklığı, temas sıklığı, inkübasyon süresi gibi farklılıklardan, ülkelerin COVID-19'a yönelik almış olduğu izolasyon önemlerinden kaynaklanmış olabilir.

COVID-19'a eşlik eden patojenler arasında influenza, koronavirüs, rinovirüs/enterovirüs,

parainfluenza, metapnömovirüs, influenza B virüsü ve insan immün yetmezlik virüsü gibi virüsler yer alır (12).

İnflenzada en sık görülen klinik semptomlar COVID-19'a benzer şekilde ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, baş ağrısı ve miyaljidir (13). En sık görülen koenfektif virüslerden biri olan influenza yanlış negatif PCR sonuçlarına neden olabilir (12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1103 hastanın değerlendirildiği bir vaka serisinde, 6 hastada (0.54%) influenza koenfeksiyon olarak saptanmıştır (14). Literatüre bakıldığında diğer koenfekte hastalar Çin (14 hasta), Almanya (1 hasta), İran (6 hasta), Japonya (1 hasta), İspanya (4 hasta) ve ABD (2 hasta)'den bildirilmiştir (15-24). Koenfekte vakaların sadece COVID 19'la enfekte olan hastalarla benzer klinik gösterdiği ve daha ağır seyirli olmadıkları bildirilmiştir. Bununla birlikte bu hastalarda burun tıkanıklığı ve boğaz ağrısı gibi semptomların daha sık görüldüğü gözlenmiştir (25). İnfluenza koenfeksiyonun tespiti bazı tedavi seçeneklerini değiştirebileceği için önemlidir. Hastaların koenfeksiyon riskini azaltmak için mümkünse aşılınması önerilir (26).

Rinovirüsler toplumda sık görülen, nispeten hafif seyirli ve kendini sınırlayan soğuk algınlığı etkenlerindedir. İlkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görülmekle birlikte yıl boyunca değişen oranlarda görülür. Alt solunum yollarını etkileyebilir, hem yetişkinlerde hem çocuklarda astım alevlenmelerini tetikleyebilir. Hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, boğaz ağrısı gibi semptomlar sık görülebilmektedir. Çocuklarda semptomlar daha belirgindir, ateş eşlik edebilir, belirti ve semptomların süresi erişkinlere göre daha uzundur. COVID 19 pandemisi için alınan önlemler doğrultusunda hastalık sıklığı da azalmıştır. SARS-CoV-2 ile birlikte görülme sıklığı çalışmalarda %0.73-% 1.7 olarak bildirilmiştir (27-28). Yapılan bazı çalışmalarda rinovirüs enfeksiyonunun astımlı hastalarda ACE-2 ekspresyonunu artırıp, çoklu sitokin yanıtını uyararak COVID 19 enfeksiyonun şiddetini artırabileceği saptanmıştır (29).

Çalışmamızda koenfeksiyon oranı %1,25 çıkmış olup literatür ile uyumludur. Çalışmamızın kısıtlayıcı basamağı hasta sayısının az olması ve erişkin yaş grubunu kapsamamasıdır.

## Sonuç

COVID 19 pandemisine karşı alınan önlemler doğrultusunda mevsimsel görülen solunum yolu viral etkenlerin sıklığında azalma olmakla birlikte nadir de olsa görülmeye devam etmekte, bazen de SARS CoV-2 ile birlikte koenfeksiyon şeklinde prezente olabilmektedir. Üst solunum yolu semptomları ile başvuran ancak klinik ve laboratuvar olarak COVID 19 ile uyumlu olmayan hastalarda ayırıcı tanıda diğer solunum yolu viral etkenleri akılda tutulmalıdır.

**Etik Kurul Onayı:** Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Rektörlüğünden 04.05.2021 tarihli ve E-21142744-804.99-76645 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

**Hasta onamı:** Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır

**Finansal Destek:** Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

**Arastirmacıların Katkı Oranı:** Tüm yazarlar makalenin tüm aşamalarına katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Advice on the use of point of care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief. World Health Organization. [Internet] [Erişim:30 temmuz 2021]. Available from : <https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid19>
2. Tang X, Du RH, Wang R, Cao TZ, Guan LL, Yang CQ, et al. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. Chest. 2020 Jul;158(1):195-205.
3. Jeon JH, Han M, Chang HE, Park SS, Lee JW, Ahn YJ, et al. Incidence and seasonality of respiratory viruses causing acute respiratory infections in the Northern United Arab Emirates. J Med Virol. 2019 Aug;91(8):1378-1384.
4. Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children. Dtsch Arztebl Int. 2014 Sep 19;111(38):639-45.
5. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. JAMA. 2020 May 19;323(19):1969-1971.
6. Wu D, Lu J, Liu Y, Zhang Z, Luo L. Positive effects of COVID19 control measures on



- influenza prevention. *Int J Infect Dis.* 2020;95:345-346
7. Le Hingrat Q, Bouzid D, Choquet C, Laurent O, Lescure FX, Timsit JF, et al. Viral epidemiology and SARS-CoV-2 co-infections with other respiratory viruses during the first COVID-19 wave in Paris, France. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021 Jul;15(4):425-428.
  8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
  9. Leuzinger K, Roloff T, Gosert R, Sogaard K, Naegele K, Rentsch K, et al. Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Emergence Amidst Community-Acquired Respiratory Viruses. *J Infect Dis.* 2020 Sep 14;222(8):1270-1279.
  10. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, Guo Y, Dai Y, Xu Y, Cai Y, Chen X, Zhang Z, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci.* 2020 Apr;63(4):606-609.
  11. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2085-2086.
  12. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Aug;53(4):505-512.
  13. Influenza (flu): Burden of influenza. Centers for Disease Control and Prevention. [Internet] [Erişim 20.05.2021] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>
  14. Ozaras R, Cirpin R, Duran A, Duman H, Arslan O, Bakcan Y, et al. Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature. *J Med Virol.* 2020 Nov;92(11):2657-2665.
  15. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1549-1555.
  16. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2020 Jul;146(1):e20200961.
  17. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun;26(6):1324-1326.
  18. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020 Aug;285:198005.
  19. Wehl G, Laible M, Rauchenzauner M. Co-infection of SARS CoV-2 and influenza A in a Pediatric Patient in Germany. *Klin Padiatr.* 2020 Jul;232(4):217-218. English.
  20. Hashemi SA, Safamanesh S, Ghafouri M, Taghavi MR, Mohajer Zadeh Heydari MS, Namdar Ahmadabad H, et al. Co-infection with COVID-19 and influenza A virus in two died patients with acute respiratory syndrome, Bojnurd, Iran. *J Med Virol.* 2020 Nov;92(11):2319-2321.
  21. Khodamoradi Z, Moghadami M, Lotfi M. Co-infection of Coronavirus Disease 2019 and Influenza A: A Report from Iran. *Arch Iran Med.* 2020 Apr 1;23(4):239-243.
  22. Azekawa S, Namkoong H, Mitamura K, Kawaoka Y, Saito F. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus. *IDCases.* 2020 Apr 21;20:e00775.
  23. Cuadrado-Payán E, Montagud-Marrahi E, Torres-Elorza M, Bodro M, Blasco M, Poch E, Soriano A, Piñeiro GJ. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):e84.
  24. Konala VM, Adapa S, Gayam V, Naramala S, Daggubati SR, Kammari CB, et al. Co-infection with Influenza A and COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020 Apr 20;7(5):001656.
  25. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1549-1555.
  26. Konala VM, Adapa S, Naramala S, Chenna A, Lamichhane S, Garlapati PR, et al. A Case Series of Patients Coinfecting With Influenza and COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan-Dec;8:2324709620934674.
  27. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1699-1700.
  28. Boschi C, Hoang VT, Giraud-Gatineau A, Ninove L, Lagier JC, La Scola B, et al. Coinfections with SARS-CoV-2 and other respiratory viruses in Southeastern France: A matter of sampling time. *J Med Virol.* 2021 Apr;93(4):1878-1881.
  29. Chang EH, Willis AL, Romanoski CE, Cusanovich DA, Pouladi N, Li J, et al. Rhinovirus Infections in Individuals with Asthma Increase ACE2 Expression and Cytokine Pathways Implicated in COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Sep 1;202(5):753-755.