

COVID-19 şüpheli hastalarda SARS-CoV-2 ve yaygın solunum yolu patojenleri ile koenfeksiyon

Coinfection with SARS-CoV-2 and common respiratory pathogens in patients with suspected COVID-19

Sedef Zeliha ÖNER¹ (ID), Hatice ÖZDEMİR¹ (ID), Melek DEMİR¹ (ID), Ergun METE¹ (ID), İlknur KALELİ¹ (ID), Ahmet ÇALIŞKAN¹ (ID), Çağrı ERGİN¹ (ID)

ÖZET

Amaç: SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların çoğunun klinik semptomları yaygın solunum yolu viral enfeksiyonunda görülen semptomlara benzemektedir. Çalışmamızda, COVID-19 şüphesi olan hastalarda SARS-CoV-2 ve yaygın solunum yolu virüslerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Mart 2020 - Mart 2022 tarihleri arasında multiplex solunum PCR paneli ve SARS-CoV-2 RT-PCR testi çalışılan 592 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Yaygın solunum yolu viral patojenler multiplex real-time PCR paneli ile (FTD® Respiratory Pathogens 21 Kit, Fast-Track Diagnostics, Lüksemburg) saptandı. SARS-CoV-2 Real-Time PCR testi, farklı dönemlerde olmak üzere Bio-Seepdy SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR Kiti, Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Emerging Plus, Diagnovital® HS SARS-CoV-2 real time PCR kiti, DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real Time-qPCR Test Kitleri kullanılarak incelenmiştir.

Bulgular: Örneklerin %63,2'sinde (374/592) viral antijen pozitifliği bulunmuştur. Tek etken pozitifliği %46,3 (274/592), ikili etken %13,9 (82/592), üçlü etken %2,9 (17/592), dördü etken pozitifliği %0,2 (1/592) saptanmıştır. SARS-CoV-2 pozitif olan hastaların

ABSTRACT

Objective: The clinical symptoms of most patients infected with SARS-CoV-2 are similar to the symptoms of common respiratory viral infection. Our study aims to investigate SARS-CoV-2 and common respiratory viruses in patients with suspected COVID-19.

Methods: The test results of 592 patients for multiplex respiratory PCR panel and SARS-CoV-2 RT-PCR between March 2020 and March 2022 were studied and retrospectively evaluated. Common respiratory viral pathogens were detected with the multiplex real-time PCR panel (FTD® Respiratory Pathogens 21 Kit, Fast-Track Diagnostics, Luxembourg). The SARS-CoV-2 Real-Time PCR test was evaluated using the Bio-Speedy SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR Kit, Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Emerging Plus, Diagnovital® HS SARS-CoV-2 Real-Time PCR kit, DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real-Time Test Kits.

Results: Viral antigen positivity was detected in 63.2% (374/592) of the samples. The single-agent positivity was 46.3% (274/592), the dual-agent positivity was 13.9% (82/592), the triple-agent positivity was 2.9% (17/592), and the quadruple-agent positivity was 0.2% (1/592). In 51.5% of SARS-CoV-2 positive patients (17/33), SARS-CoV-2

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Denizli



İletişim / Corresponding Author : Sedef Zeliha ÖNER

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Kınıklı/Pamukkale Denizli - Türkiye

E-posta / E-mail : tezersedef@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted : 10.01.2023

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2024.50024

Öner SZ, Özdemir H, Demir M, Mete E, Kaleli İ, Çalışkan A, Ergin Ç. COVID-19 şüpheli hastalarda SARS-CoV-2 ve yaygın solunum yolu patojenleri ile koenfeksiyon Türk Hij Den Biyol Derg, 2024; 81(1): 23 - 30

%51,5'inde (17/33) sadece SARS-CoV-2 pozitifliği ve %48,5'inde (16/33) birden fazla solunum virüsü etkeni birlikte saptanmıştır. SARS-CoV-2 negatif hastaların %46'sında (257/559) sadece bir virüs pozitifliği ve %36,3'ünde (203/559) ise birden fazla solunum virüsü etkeni birlikte saptanmıştır. SARS-CoV-2 pozitif hastalarda virüs birlitlikleri en sık human rinovirüs (HRV) (7/16, %21,2), human bocavirüs (HBoV) ve solunum adenovirüsleri (HADV) (n=3/16, %9,1), solunum sinsityal virüs (RSV) ve influenza A'da (n=2/16, %6,1) ve SARS-CoV-2 negatif hastalarda virüs birlitlikleri en sık HRV 127 (%37,2), human parainfluenza virüsleri (HPIV) 1-4 81 (%23,8), RSV A 76 (%22,3), HboV 47 (%13,8), HADV 38 (%11,1) tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüs birlitlikleri SARS-CoV-2 pozitif hastalarda daha fazla oranda görülmüştür. Özellikle COVID-19 pandemisinin devam ettiği süreçte solunum yolu viral enfeksiyonu düşünülen hastalarda birden fazla viral etken birlitliklerinin araştırılması, doğru tedavi yaklaşımının uygulanmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, solunum virüsleri, koenfeksiyon

positivity was detected alone, while in 48.5% (16/33) multiple respiratory viral agents were detected together. Single virus positivity was found alone in 46% of SARS-CoV-2 negative patients (257/559), and 36.3% (203/559) of the patients presented more than one respiratory viral agent. The most frequent coexistent viruses in SARS-CoV-2 positive patients included human rhinovirus (HRV) (7/16, 21.2%), human bocavirus (HBoV) and respiratory adenoviruses (HADV) (n=3/16, 9.1%), respiratory syncytial virus (RSV) and influenza A (n=2/16%, HPV-6.1%); whereas the most frequent coexistent viruses in the SARS-CoV-2 negative patients were HRV 127 (%37.2), human parainfluenza viruses (HPIV) 1-4 81 (%23.8), RSV A 76 (%22.3), HboV 47 (%13.8) and HADV 38 (%11.1).

Conclusion: In our study, coexisting viral respiratory infection agents were detected higher in SARS-CoV-2 positive patients. The investigation of multiple coexisting viral agents in patients who are considered to have respiratory tract viral infection will help to implement the correct treatment approach, particularly throughout the ongoing COVID-19 pandemic.

Key Words: SARS-CoV-2, respiratory viruses, coinfection

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonlarının büyük bir kısmı viral etkenlerle oluşmaktadır. Akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olan yaygın solunum virüslerinin başlıcaları; influenza A virüsü (INFA), influenza B virüsü (INF B), solunum sinsityal virüs (RSVA/B), enterovirüs (EV), rinovirüs (HRV), solunum adenovirüsleri (HADV), insan metapnömovirüsü (HMPV), human parainfluenza virüsleri (HPIV) 1-4 ve koronavirüsler (HCoV) (NL63, OC43, HKU-1 ve 229E)'dir (1).

Koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2), ilk kez Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da pnömonili hastalardan izole edilen bir

betakoronavirüstür (2). SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların çoğunun klinik semptomları solunum yolu viral enfeksiyonlarından farklı değildir (3). Solunum yolu virüslerinin tanısında moleküler yöntemler tercih edilmektedir (1). Özellikle de gerçek zamanlı multipleks PCR'nin kullanılması, çok çeşitli solunum yolu virüslerini ve bunların alt tiplerini saptamada yararlıdır (4). COVID-19 enfeksiyonu tanısında nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) referans test olarak kabul edilmektedir (5).

Yaygın solunum virüsleri ve SARS-CoV-2'nin birlikte değerlendirildiği farklı çalışmalarda virüslerin tek ve birlikte görülme oranları değişiklik göstermektedir (3,6,7). Çalışmamızda, COVID-19 şüphesi olan hastalarda SARS-CoV-2 ve yaygın solunum

yolu virüslerinin birlikteliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 2020-Mart 2022 tarihleri arasında multipleks solunum PCR paneli ve SARS-CoV-2 RT-PCR testi çalışılan hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verilerine hastane bilgi sistemi ve Halk Sağlığı Yönetim Sisteminden (HSYS) ulaşılmıştır.

Solunum örneklerinde viral patojenler influenza A (INF A), influenza A subtype H1N1, influenza B (INF B), human parainfluenza virüs 1-4 (HPIV), human rhinovirüs (HRV), human coronavirüs OC43 (HCoV-OC43), 229E (HCoV-229E), HKU1 (HCoV HKU1), NL63 (HCoV NL63), human bocavirüs (HBoV), human metapneumovirüs (HMPV A/B), respiratuvar sinsityal virüs (RSV A/B), human parechovirüs (HPeV), enterovirüs (EV), human adenovirüs (HADV), multiplex real-time PCR paneliyle (FTD Neuro9, Fast Track Diagnostics, Lüksemburg) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 Real-Time PCR testi, Diagnovital® HS SARS-CoV-2 real time PCR kiti (RTA laboratuvarları Biyolojik Ürünler İlaç ve Makine San. Tic. AŞ., Türkiye), DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real Time-qPCR Test Kiti (DS Nano and Biotechnology Product Tracing and Tracking Co.,Türkiye), Bioseepdy SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR Kiti ve Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Emerging Plus Kiti (Bioeksen R&D Technologies Ltd., Türkiye) ile Roche Lightcycler480 ve Qiagen Rotor-Gene Q cihazları kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Hastalar SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu pozitif ve negatif olmak üzere ve <18 yaş ve ≥18 yaş olarak iki gruba ayrılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS Ver.25 [(IBM SPSS Ver 25 (Armonk, NY: IBM Corp.)] istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler medyan, çeyrekler arası aralık (IQR) kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 07.06.2022, Karar no: E-60116787-020-217419).

BULGULAR

Farklı kliniklerden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 592 hastanın nazofaringeal sürüntü örnekleri multipleks solunum PCR paneli ve SARS-CoV-2 RT-PCR testi ile değerlendirilmiştir.

Örneklerde viral antijen pozitifliği tüm örneklerde %63,2 (374/592) bulunmuştur. Tek etken %46,3 (274/592), iki etken %13,9 (82/592), üç etken %2,9 (17/592), dört etken %0,2 (1/592) birlikte pozitif olarak saptanmıştır.

Değerlendirilen %5,6 (33/592) hastanın SARS-CoV-2 RT-PCR testi olarak bulunmuştur. SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif hastaların yaş ortancası (IQR) 7.11 (1.19 - 14.51) ve negatif hastaların yaş ortancası (IQR) 3.92 (1.72 - 9.45) saptanmıştır. Kadın hastaların %5,6'sı ve erkek hastaların %5,6'sı SARS-CoV-2 pozitif görülmüştür. 18 yaş altı hastalarda SARS-CoV-2 pozitiflik oranı %5,5 ve 18 yaş ve üstü hastalarda SARS-CoV-2 pozitiflik oranı %6,1 olarak belirlenmiştir. Örnekler gönderildikleri kliniklere göre değerlendirildiğinde poliklinikten gönderilen örneklerin %4,4'ü, yataklı servisten gönderilen örneklerin %5,5'i ve yoğun bakım ünitesinden gönderilen örneklerin %16'sı SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

SARS-CoV-2 (+) / diğer solunum virüsleri (-) örnekler ile SARS-CoV-2 (+) / diğer solunum virüsleri (+) örnekler karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş gruplarına dağılımı ve gönderildikleri klinikler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,208$, $p=0,582$, $p=0,587$) (Tablo 1).

SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan hastaların %51,5'inde (17/33) sadece SARS-CoV-2 pozitifliği ve %48,5'inde (16/33) birden fazla diğer solunum

virüsleri ile pozitiflik tespit edilmiştir (Tablo 2). Virüs birliktelikleri sıklık sırasıyla HRV, %21,2 (7/16), HBoV ve HADV %9,1 (3/16) RSV ve influenza A %6,1 (2/16), HPIV, HCoV OC43, HCoV NL63 ve EV'de %3 (1/16) olarak saptanmıştır. İnfluenza B, H1N1, HMPV, HCoV 229E, HCoV HKU1 ve HpeV ile birlikte pozitiflik görülmemiştir.

SARS-CoV-2 RT-PCR testi (-) / diğer solunum virüsleri (-) örnekler ile SARS-CoV-2 RT-PCR testi (-) / solunum virüsü (+) örnekler karşılaştırıldığında yaş dağılımı ve gönderildikleri klinikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,361$, $p=0,591$). Cinsiyetlere göre SARS-CoV-2 (-) / diğer solunum virüsleri (-) örnekler ile SARS-CoV-2 (-) / diğer solunum virüsü (+) örnekler karşılaştırıldığında erkeklerde diğer solunum virüsleri ile enfeksiyon oranı kadınlara oranla daha fazla olarak bulunmuştur ($p=0,014$) (Tablo 1).

COVID-19 şüpheli hastaların %57,6'sı (341/592) diğer solunum patojenleri için pozitif görülmüştür. SARS-CoV-2 RT-PCR testi negatif olan hastaların %61'inde (341/559) diğer viral solunum patojenleri saptanmıştır. SARS-CoV-2 negatif örneklerin %46'sında (257/559) sadece bir virüs pozitifliği ve %36,3'ünde (203/559) ise birden fazla solunum virüsü birlikte pozitif olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). SARS-CoV-2 RT-PCR testi negatif olan hastalarda en sık sırasıyla

HRV 127 (%37,2), HPIV 1-4 81 (%23,8), RSV A76 (%22,3), HBoV 47 (%13,8), HADV 38 (%11,1) saptanmıştır (Şekil 1). HCoV HKU1 pozitifliği belirlenmemiştir.

SARS-CoV-2 negatif ve SARS-CoV-2 pozitif olan hastalarda görülen diğer solunum virüsleri oranları karşılaştırıldığında; HPIV'nin SARS-CoV-2 negatif hastalarda ($p=0,020$) ve HCoV NL63'ün SARS-CoV-2 pozitif hastalarda ($p=0,001$) daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 1).

SARS-CoV-2 pozitif ve SARS-CoV-2 negatif hastalarda diğer solunum virüsü birliktelik oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,159$).

SARS-CoV-2 pozitif hastalarda diğer solunum virüsü birlikteliği görülme oranları mevsimlere göre incelendiğinde; kış mevsiminde HRV'nin ($n=5$, %38,5), ilkbaharda HRV, EV, HADV ($n=1$, %16,7) ve Yaz mevsiminde HBoV'nin ($n=2$, %15,4) en sık etken olduğu görülmüştür. Sonbahar mevsiminde virüs birlikteliği görülmemiştir (Tablo 3).

SARS-CoV-2 negatif hastalarda diğer solunum virüslerinin görülme oranları mevsimlere göre incelendiğinde; kış mevsiminde influenza A'nın ($n=25$, %23,6), sonbahar HRV ($n=22$, %25), ilkbaharda HRV ($n=25$, %20) ve HPIV 1-4 ($n=24$, %19,2) ve yaz mevsiminde HRV ($n=58$, %24,2) ve RSV A'nın ($n=57$, %23,8) en sık etken olduğu görülmüştür (Tablo 3).

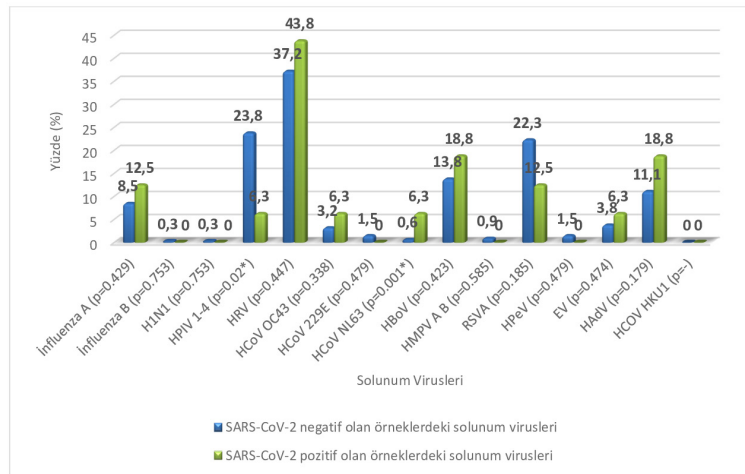
Tablo 1. SARS-CoV-2 negatif ve pozitif hastaların demografik özellikleri n (%)

	Tüm hastalar (n=592)	SARS-CoV-2 (-) (n=559)	SARS-CoV-2 (+) (n=33)	Sadece SARS-CoV-2 (+) (n=17)	SARS-CoV-2 koenfeksiyon (n=16)	SARS-CoV-2 (-) / diğer solunum virüsleri (-) (n=218)	SARS-CoV-2 (-) / diğer solunum virüsleri (+) (n=341)
Kadın	252 (42,6)	238 (94,4)	14 (5,6)	9 (52,9)	5 (31,3)	107 (49,1)	131 (38,4)
Erkek	340 (57,4)	321 (94,4)	19 (5,6)	8 (47,1)	11 (68,8)	111 (50,9)	210 (61,6)
<18 yaş	543 (91,7)	513 (94,5)	30 (5,5)	15 (88,2)	15 (93,8)	197 (90,4)	316 (92,7)
≥18 yaş	49 (8,3)	46 (93,9)	3 (6,1)	2 (11,8)	1 (6,3)	21 (9,6)	25 (7,3)
Poliklinik	183 (30,9)	175 (95,6)	8 (4,4)	4 (23,5)	4 (25)	63 (28,9)	112 (32,8)
Servis	384 (64,9)	363 (94,5)	21 (5,5)	10 (58,8)	11 (68,8)	147 (67,4)	216 (63,3)
Yoğun Bakım	25 (4,2)	21 (84)	4 (16)	3 (7,6)	1 (6,3)	8 (3,7)	13 (3,8)

Tablo 2. Solunum virüslerinin görülme özellikleri

Virüsler	Tek virüs	İkili virüs	Üçlü ve daha fazla virüs	Total pozitiflik	Görülme yüzdesi %	Virüs koefeksiyon yüzdesi %
SARS-CoV-2	17	12	4	33	5,6	48,5
İnfluenza A	17	10	4	31	5,2	45,2
İnfluenza B	1	-	-	1	0,2	0,0
H1N1	-	1	-	1	0,2	100,0
HPIV 1-4	51	22	9	82	13,9	37,8
HRV	83	39	12	134	22,6	38,0
HCoV OC 43	7	4	1	12	2,0	41,7
HCoV 229E	4	1	-	5	0,8	20,0
HCoV NL63	-	2	1	3	0,5	100,0
HCoV HKU1	-	-	-	-	0,0	0,0
HBoV	23	20	7	50	8,4	54,0
HMPV A/B	2	1	-	3	0,5	33,3
RSV A	44	25	9	78	13,2	43,6
HPeV	1	3	1	5	0,8	80,0
EV	5	6	3	14	2,4	64,3
HADV	19	18	4	41	6,9	53,7

SARS-CoV-2= Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; H1N1= influenza A subtype; HPIV 1-4= human parainfluenza virüs 1-4; HRV= human rhinovirüs; HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV HKU1, HCoV NL63= human coronavirüs OC43, 229E, HKU1, NL63; HboV= human bocavirüs; HMPV A/B= human metapneumovirüs; RSV=respiratuar sinsityal virüs A; HpeV= human parechovirüs; EV= enterovirüs, HADV= human adenovirüs



Şekil 1. SARS-CoV-2 negatif ve pozitif hastalarda görülen solunum virüsleri

SARS-CoV-2= Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; H1N1= influenza A subtype; HPIV 1-4= human parainfluenza virüs 1-4; HRV= human rhinovirüs; HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV HKU1, HCoV NL63= human coronavirüs OC43, 229E, HKU1, NL63; HBoV= human bocavirüs; HMPV A/B= human metapneumovirüs; RSV=respiratuar sinsityal virüs A; HpeV= human parechovirüs; EV= enterovirüs, HADV= human adenovirüs, *p<0,05

Tablo 3. COVID-19 şüpheli hastalarda solunum virüslerinin mevsimlere göre dağılımı n (%)

	Kış		Sonbahar		İlkbahar		Yaz	
	SARS-CoV-2 negatif hastalarda solunum virüsleri	SARS-CoV-2 pozitif hastalarda solunum virüsleri	SARS-CoV-2 negatif hastalarda solunum virüsleri	SARS-CoV-2 pozitif hastalarda solunum virüsleri	SARS-CoV-2 negatif hastalarda solunum virüsleri	SARS-CoV-2 pozitif hastalarda solunum virüsleri	SARS-CoV-2 negatif hastalarda solunum virüsleri	SARS-CoV-2 pozitif hastalarda solunum virüsleri
İnfluenza A	25 (23,6)	2 (15,4)	-	-	2 (1,6)	-	2 (0,8)	-
İnfluenza B	-	-	1 (1,1)	-	-	-	-	-
H1N1	-	-	-	-	1 (0,8)	-	-	-
HPIV 1-4	13 (12,3)	-	8 (9,1)	-	24 (19,2)	-	36 (15)	1 (7,7)
HRV	22 (20,8)	5 (38,5)	22 (25)	-	25 (20)	1 (16,7)	58 (24,2)	1 (7,7)
HCoV OC43	-	1 (7,7)	2 (2,3)	-	3 (2,4)	-	6 (2,5)	-
HCoV 229E	1 (0,9)	-	1 (1,1)	-	1 (0,8)	-	2 (0,8)	-
HCoV NL63	-	-	1 (1,1)	-	-	-	1 (0,4)	1 (7,7)
HCoVHKU1	-	-	-	-	-	-	-	-
HBoV	6 (5,7)	1 (7,7)	2 (2,3)	-	6 (4,8)	-	33 (13,8)	2 (15,4)
HMPV A/B	-	-	2 (2,3)	-	-	-	1 (0,4)	-
RSV A	13 (12,3)	2 (15,4)	4 (4,5)	-	2 (1,6)	-	57 (23,8)	-
HPeV	2 (1,9)	-	-	-	1 (0,8)	-	2 (0,8)	-
EV	7 (6,6)	-	1 (1,1)	-	1 (0,8)	1 (16,7)	4 (1,7)	-
HADV	13 (12,3)	1 (7,7)	8 (9,1)	-	9 (7,2)	1 (16,7)	8 (3,3)	1 (7,7)

SARS-CoV-2 negatif 559 ve SARS-CoV-2 pozitif n=33 hasta bulunmaktadır.

SARS-CoV-2= Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; H1N1= influenza A subtype; HPIV 1-4= human parainfluenza virüs 1-4; HRV= human rhinovirüs; HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV HKU1, HCoV NL63= human coronavirüs OC43, 229E, HKU1, NL63; HBoV= human bocavirüs; HMPV A/B= human metapneumovirüs; RSV=respiratuar sinsiyal virüs A; HpeV= human parechovirüs; EV= enterovirüs, HADV= human adenovirüs

TARTIŞMA

Koronavirüs enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda SARS-CoV-2 ve yaygın solunum yolu virüslerinin değerlendirildiği çalışmamızda %5,6 oranında COVID-19 enfeksiyonu ve %57,6 oranında diğer solunum virüsleri ile enfeksiyon saptanmıştır. COVID-19'dan şüphelenilen hastalarla yapılan birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da, diğer solunum virüsleri ile enfeksiyon oranı COVID-19 ile enfeksiyon oranına göre daha yüksek raporlanmıştır (3,8,9).

Çalışmamızda; 18 yaygın solunum virüsü değerlendirildi. SARS-CoV-2 pozitif hastalarda en yaygın görülen solunum virüsü RV (%21,2), HBoV (%9,1) ve HADV (%9,1), SARS-CoV-2 negatif hastalarda RV (%37,2), HPIV (%23,8) ve RSV (%22,3) bulunmuştur. SARS-CoV-2 negatif hastalarda HPIV ve SARS-CoV-2 pozitif hastalarda HCoV NL63 daha fazla oranda görülmüştür. COVID-19 pandemisinde uygulanan önlemler ile çoğu solunum virüsünün görülme oranını azaltmıştır. İnsan rinovirüs/enterovirüsünde ise görülme oranlarında düşüş meydana gelmemiştir (10). Çalışmamızda da en yaygın görülen solunum virüsü

HRV'dir. Kuzey Kaliforniya'da 3-25 Mart 2020 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada; SARS-CoV-2 pozitif hastalarda rinovirüs/enterovirüs (%6,9), respiratuar sinsiyal virüs (%5,2) ve SARS-CoV-2 dışı koronavirüs (%4,3), SARS-CoV-2 negatif hastalarda ise rinovirüs/enterovirüs (%12,1), metapneumovirüs (%4,3) ve SARS-CoV-2 dışı koronavirüs (%3,5) en yaygın görülen virüsler olarak raporlanmıştır (6). İran'da Aralık 2020-Mart 2021 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada ise SARS-CoV-2 pozitif hastalarda en yaygın görülen virüsler HMPV (%7,7), HCoV NL63 (%3,3), RSV (%2,2) ve SARS-CoV-2 negatif hastalarda HMPV (%6,6), HCoV NL63 (%4,7) ve influenza A/B, HKU1, RSV (%1,9) olarak saptanmıştır (11). Virüslerin görülme oranlarındaki farklılığın coğrafi bölge farklılıklarından ve çalışmanın yapıldığı zaman diliminden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda, SARS-CoV-2 pozitif hastalarda negatif hastalara göre RSV'nin görülme oranı daha düşük, influenza A ve HRV'nin görülme oranı daha yüksek görülmüştür. Benzer epidemiyolojik özelliklere sahip bazı virüslerin aynı anda aynı konakta bulunmaları bu virüslerin büyümelerinin engellenmesi ya da baskılanması ile sonuçlanabilir. SARS-CoV-2 ve diğer solunum yolu virüsleri arasında da böyle bir etkileşim olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2'nin influenza, RSV ve HRV tarafından baskılanmasının araştırıldığı bir matematiksel modelleme çalışmasında RSV'nin SARS-CoV-2'yi baskıladığı, influenza ve HRV'nin ise baskılamaya neden olmadığı raporlanmıştır (12).

Çalışmamızda, SARS-CoV-2 pozitif olan hastaların %48,5'inde diğer solunum virüs birliktelikleri saptanmıştır. Önceki çalışmalarda SARS-CoV-2 pozitif olan hastalarda koenfeksiyon oranı %1,5-%47,2 arasında değişmektedir (6,8,9,13-17). Çalışmamızda diğer solunum virüsleri ile birlikte saptanma oranının birçok çalışmada bildirilenden fazla olması, hasta

profillerinin farklılığından ve çalışmamızın iki yıllık geniş bir aralığı kapsamasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, SARS-CoV-2 pozitif hastalarda negatif hastalara göre yaygın solunum virüsleri ile daha yüksek oranda virüs birlikteliği görülmüştür. Bazı çalışmalarda SARS-CoV-2 pozitif hastalarda bazı çalışmalarda ise SARS-CoV-2 negatif hastalarda daha yüksek koenfeksiyon oranları raporlanmıştır (3,18).

Yaygın solunum virüslerinin bir çoğu mevsimsel özellik göstermekle beraber bazıları yıl boyunca görülmeye devam eder (19). İstanbul ilinde 2010-2018 yılları arasında yapılan solunum virüslerinin görülme oranlarının mevsimlere göre değerlendirildiği bir çalışmada influenza A virüsü kış mevsiminde, influenza B ilkbahar'da, RV ilkbahar ve sonbahar, SARS-CoV-2 dışı HCoV'lerin yaz, RSV/A/B kış, HPIV yaz ve sonbahar, HMPV ve HAdV'nin kış mevsiminde saptanan en yaygın etkenler olduğu raporlanmıştır (20). Solunum yolu viral enfeksiyonlarının mevsimselliğine en fazla çevresel ve insan davranışındaki değişiklikler katkıda bulunmaktadır (19). Çalışmamızda, SARS-CoV-2 pozitif ve negatif hastalardaki diğer solunum virüsleri ile enfeksiyonun mevsimsel görülme oranları farklılık göstermektedir. SARS-CoV-2 pozitif hastalarda kış mevsiminde HRV, ilkbaharda HRV, EV, HADV ve yaz'ın HboV ve SARS-CoV-2 negatif hastalarda kış mevsiminde influenza A, sonbahar HRV, ilkbaharda HRV ve HPIV 1-4 ve yaz mevsiminde HRV ve RSV A'nın en yaygın etken olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda solunum yolu enfeksiyon etkeni virüs birliktelikleri SARS-CoV-2 pozitif hastalarda daha fazla oranda görülmüştür. Özellikle COVID-19 pandemisinin devam ettiği süreçte solunum yolu viral enfeksiyonu düşünülen hastalarda birden fazla viral etken birlikteliklerinin araştırılması, doğru tedavi yaklaşımının uygulanmasına yardımcı olması açısından yararlı olacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 07.06.2022, Karar no: E-60116787-020-217419)

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, Li Y, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Viruses causing acute respiratory tract infections. *Clin Microbiol Rev*, 2018;32(1):e00042-18.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020;382(8):727-33.
3. Si Y, Zhao Z, Chen R, Zhong H, Liu T, Wang M, et al. Epidemiological surveillance of common respiratory viruses in patients with suspected COVID-19 in Southwest China. *BMC Infect Dis*, 2020;20(1):688.
4. Lamrani Hanchi A, Guennouni M, Rachidi M, Benhoumich T, Bennani H, Bourrous M, et al. Epidemiology of respiratory pathogens in children with severe acute respiratory infection and impact of the multiplex PCR film array respiratory panel: A 2-year study. *Int J Microbiol*, 2021;2021:2276261.
5. World Health Organization (2021). Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities: interim guidance <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng> [Erişim Tarihi: 29 May 2022].
6. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*, 2020;323(20):2085-6.
7. 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;92(10):1699-700.
8. Schirmer P, Lucero-Obusan C, Sharma A, Sohoni P, Oda G, Holodniy M. Respiratory co-infections with COVID-19 in the Veterans Health Administration, 2020. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021;100(1):115312.
9. Sapra M, Kirubanandhan S, Kanta P, Ghosh A, Goyal K, Singh MP, et al. Respiratory viral infections other than SARS CoV-2 among the North Indian patients presenting with acute respiratory illness during the first COVID-19 wave. *Virusdisease*, 2022;33(1):57-64.
10. Champredon D, Bancej C, Lee L, Buckrell S. Implications of the unexpected persistence of human rhinovirus/enterovirus during the COVID-19 pandemic in Canada. *Influenza Other Respir Viruses*, 2022 (2):190-2.
11. Veisi P, Shatizadeh Malekshahi S, Choobin H, Jabbari M R, Mohammadi Torbati P. Simultaneous detection of multiple respiratory viruses among SARS-CoV-2-Positive and negative patients by multiplex Taqman one-step real-time PCR. *Jundishapur J Microbiol*, 2022;15(1):e122090.
12. Pinky L, Dobrovoly HM. Epidemiological consequences of viral interference: a mathematical modeling study of two interacting viruses. *Front Microbiol*, 2022;657.
13. Li Z, Chen ZM, Chen LD, Zhan YQ, Li SQ, Cheng J, et al. Coinfection with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens in patients with COVID-19 in Guangzhou, China. *J Med Virol*, 2020;92(11):2381-3.
14. 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;93(4):1878-81.
15. Scott SJ, Pfothauer B, Weiner JJ, Hilleshiem J, Khubbar M, Bhattacharyya S. Respiratory pathogen coinfections in SARS-CoV-2-positive patients in Southeastern Wisconsin: A retrospective analysis. *Microbiol Spectr*, 2021;9(2):e0083121.
16. Arguni E, Supriyati E, Hakim MS, Daniwijaya EW, Makrufardi F, Rahayu A, et al. Co-infection of SARS-CoV-2 with other viral respiratory pathogens in Yogyakarta, Indonesia: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022;77:103676.
17. İslamoğlu MS, Borku Uysal B. COVID-19 Pandemisinde influenza ve SARS-CoV-2 Ko-infeksiyonu. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2021;78(3):373-8.
18. Hazra A, Collison M, Pisano J, Kumar M, Oehler C, Ridgway JP. Coinfections with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020;41(10):1228-9.
19. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol*, 2020;7(1):83-101.
20. Kuşucu MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde solunum yolu viral etkenlerinin 2010-2018 yılları arasındaki prevalansı ve mevsimsel dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 2020;50(1):21-6.