

2019-2021 Yılları Arasında Saptanan Viral Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkenleri, COVID-19 ve Ko-Enfeksiyonlar

Viral Respiratory Tract Infection Agents Detected Between Years 2019-2021, COVID-19, and Co-Infections

Sibel AYDOĞAN¹(ID), Füsün KIRCA²(ID), Ayşegül GÖZALAN³(ID), Alparslan TOYRAN²(ID), Tuğcan BAŞYİĞİT²(ID), İpek OMAV²(ID), Bedia DİNÇ¹(ID)

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ University of Health Sciences, Ankara Bilkent City Health Training and Research Center, Department of Medical Microbiology, Ankara, Türkiye.

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

² Ankara Bilkent City Hospital, Laboratory of Medical Microbiology, Ankara, Türkiye.

³ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

³ Alanya Alaaddin Keykubat University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Antalya, Türkiye.

Makale Atfı: Aydoğan S, Kırca F, Gözalan A, Toyran A, Başyigit T, Omay İ ve ark. 2019-2021 Yılları arasında saptanan viral solunum yolu enfeksiyonu etkenleri, COVID-19 ve ko-enfeksiyonlar. Mikrobiyol Bul 2023;57(4):650-659.

ÖZ

Solunum yolu enfeksiyonları, her yaşta önemli morbidite ve mortalite nedeni olup tüm dünyada çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Bu çalışmada, pandemi öncesi bir yıllık dönemi de içine alan üç yıllık dönemde moleküler mikrobiyoloji laboratuvarında multiplex polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] testi ile çalışılan solunum yolu viral enfeksiyon etkenlerinin, viral koenfeksiyonların ve Koronavirüs hastalığı-2019 [Coronavirus disease-2019 (COVID-19)] ile birlikteliklerinin analizini yaparak pandeminin, etkenlerin epidemiyolojik ve mevsimsel özellikleri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Mart 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında moleküler mikrobiyoloji laboratuvarına solunum yolları multiplex PCR test istemiyle kabul edilen 8825 solunum yolu örneği çalışmaya alınmıştır. Ayrıca solunum yolları multiplex PCR testiyle pozitif sonuç alınmış hastaların $\pm$ 3 gün içinde çalışılmış şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] PCR testi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Solunum yolu viral patojenleri "FTD Respiratory Pathogens 21 kit (Fast Tract Diagnostics, Siemens Healthineers, Almanya)" ile çalışılarak tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 RNA saptanması için farklı dönemlerde gerçek zamanlı revers transkriptaz PCR esaslı iki ayrı kit kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen bulgulara göre, 8825 örneğin 2156 (%24.4)'sında en az bir viral etken ve bunların 1843 (%85.5)'ünde tek etken saptanmıştır. Tek etken saptanan örneklerdeki virüslerin dağılımı sıklık sırasına göre RV, RSV A/B, HCoV's, AdV, flu A virüsü, MPV A/B, PIV 1-4, flu B virüsü, EV, BoV ve PeV olarak belirlenmiştir. Etken saptanan 2156 hasta örneğinin 313 (%14.5) tanesinde çoklu etken bulunmuştur. Bunlar; 291 örnekte iki, 21 örnekte üç ve bir örnekte dört etken olarak görülmüştür. En sık saptanan kombinasyonlar AdV + RV, AdV + EV, EV + RV, RV + HCoV's,

RSV A/B + RV olarak saptanmıştır. Solunum yolları multipleks PCR ile pozitif sonuç alınmış hastaların ± 3 gün içinde çalışılmış SARS-CoV-2 PCR test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildiğinde, en az bir etken saptanmış 1277 örneğin 45 (%3.5)'inde SARS-CoV-2 RNA tespit edilmiştir. Bu hastaların dört tanesinde SARS-CoV-2 çoklu etkenlerle birlikte bulunmuştur. Sonuç olarak, pandemi döneminde tüm viral etkenlerin prevalansında keskin bir azalma görülmüştür. Bu duruma, COVID-19 enfeksiyonunun yanı sıra pandemi döneminde uygulanan kısıtlamaların da etkili olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Solunum yolu virüsleri; COVID-19; koenfeksiyon.

ABSTRACT

Respiratory tract infections are a major cause of morbidity and mortality at all ages and are seen as a very important public health problem all over the world. In this study, we aimed to evaluate the effect of the pandemic on the epidemiological and seasonal characteristics of the agents by analyzing the respiratory viral infection agents, viral co-infections and associations with Coronavirus diseases-2019 (COVID-19) studied by multiplex polymerase chain reaction (PCR) test in the molecular microbiology laboratory in a three-year period, including the one-year period before the pandemic. Between March 2019 and December 2021, 8825 respiratory tract specimens accepted to the molecular microbiology laboratory with respiratory tract multiplex PCR test requests were included in the study. In addition, severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) PCR test results of the patients with positive results with respiratory tract multiplex PCR test, which were studied within ± 3 days, were evaluated retrospectively. Respiratory viral pathogens were detected using FTD Respiratory Pathogens 21 kit (Fast Tract Diagnostics, Siemens Healthineers Company). Two different kits based on real-time reverse transcription PCR were used for SARS-CoV-2 RNA detection in different periods. According to our results, at least one viral agent was detected in 2156 (24.4%) of a total of 8825 samples and a single agent was detected in 1843 (85.5%) of these. The distribution of viruses in the samples with a single agent was determined as RV, RSV A/B, HCoV, AdV, flu A virus, MPV A/B, PIV 1-4, flu B virus, EV, BoV and PeV, in order of frequency. Multiple agents were found in 313 (14.5%) of these 2156 samples. They were found to be two agents in 291 samples, three in 21 samples and four in one sample. When the SARS-CoV-2 PCR test results of the patients who had positive results with respiratory tract multiplex PCR and who were studied within ± 3 days were evaluated retrospectively, SARS-CoV-2 RNA was detected in 45 (3.5%) of 1277 samples in which at least one agent was detected. In four of these patients, SARS-CoV-2 was found together with multiple agents. Consequently, there was a sharp decrease in the prevalence of all viral agents during the pandemic period. It was evaluated that besides the COVID-19 infection, the restrictions applied during the pandemic period were also effective in this situation.

Keywords: Respiratory tract viruses; COVID-19; co-infection.

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda daha sık görülmekle birlikte yetişkinlerde de morbidite ve mortalite nedeni olup yılda yaklaşık 3-5 milyon ölüme yol açmakta ve tüm dünyada çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir¹. İnfluenza pandemilerinden sonra Koronavirüs hastalığı-2019 [Coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisi sürecinde de ne yazık ki, tüm dünya bu sorunu bir kez daha tecrübe etmek zorunda kalmıştır. Bu çalışmada, pandemi öncesi bir yıllık dönemi de içine alacak şekilde üç yıllık dönemde moleküler mikrobiyoloji laboratuvarında multipleks polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] testiyle çalışılan solunum yolu viral enfeksiyon etkenlerinin, viral koenfeksiyonların ve COVID-19 ile birlikteliklerinin analizini yaparak pandeminin etkenlerin epidemiyolojik ve mevsimsel özellikleri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 25.06.2020 ve Karar No: E1-20-796).

Mart 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında moleküler mikrobiyoloji laboratuvarına solunum yolları multipleks PCR test istemiyle kabul edilen 8825 solunum yolu örneği çalışmaya alındı. Ayrıca solunum yolları multipleks PCR testiyle pozitif sonuç alınmış hastaların ± 3 gün içinde çalışılmış şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] PCR test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Solunum Yolu Viral Patojenlerinin Saptanması

Viral transport besiyeri içine alınmış solunum yolu örnekleri laboratuvara kabul edildikten sonra "EZ1 Virüs Mini Kit (Qiagen, Hilden, Almanya)" kullanılarak "BioRobot EZ1 Advanced XL® system (Qiagen, Hilden, Almanya)" cihazında RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Ardından "FTD Respiratory Pathogens 21 Kit (Fast Track Diagnostics, Siemens Healthineers, Almanya)" ile "Rotor-Gene Q (Qiagen, Hilden, Almanya)" platformu kullanılarak üretici firma önerileri doğrultusunda multipleks revers transkriptaz PCR testi çalışıldı. Bu kit ile 18 virüs; influenza A (flu A) virüsü, influenza A alt tip H1N1 (swine-lineage) virüsü, influenza B (flu B) virüsü, rinovirüs (RV), insan koronavirüsü (HCoV)-229E (HCoV-229E), HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, parainfluenza virüs (PIV)-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4, metapnömovirüs A/B (MPVA/B), bokavirüs (BoV), solunum sinsityal virüsü [respiratory syncytial virus A/B, (RSVA/B)], adenovirüs (AdV), parekovirüs (PeV), enterovirüs (EV) ve bir bakteri (*Mycoplasma pneumoniae*) tespiti yapılabilmektedir.

SARS-CoV-2 RNA Saptanması

Viral nükleik asit tampon (vNAT) transfer tüpleri içinde laboratuvara kabul edilen örnekler 15 saniye vortekslelendikten sonra PCR işlemine alındı. Farklı dönemlerde, gerçek zamanlı revers transkriptaz PCR (rRT-PCR) esaslı iki ayrı ticari kit üretici firma önerileri doğrultusunda çalışılarak SARS-CoV-2 RNA saptandı. Bu kitlerden "BioSpeedy COVID-19 RT-qPCR Detection Kit (Bioeksan, İstanbul, Türkiye)" RdRp genini ve "Coronex COVID-19 (v2.0) Multiplex RT-qPCR Diagnosis Kit (DS Bio and Nano Technology, Ankara, Türkiye)" ORF1ab + N genlerini hedef almaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (versiyon 23.0, IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerin tanımlanmasında medyan ve çeyrekler arası fark değerleri kullanıldı. Gruplar arası fark, uygunluk durumuna göre Ki-kare ve Mann-Whitney U testleriyle değerlendirildi. p değeri 0.05'den küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

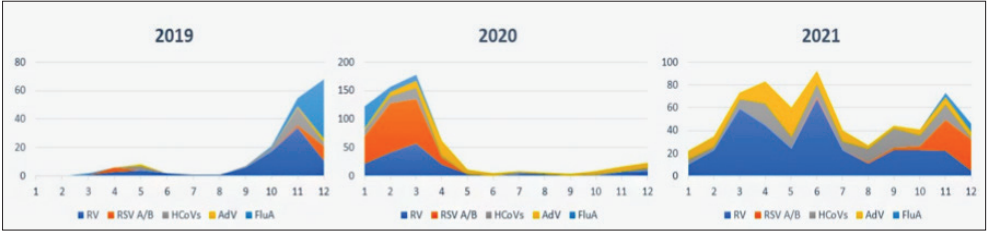
Mart 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında solunum yolları multipleks PCR testiyle yıllara göre çalışılan örnek sayıları sırasıyla 623, 4958, 3244 ve etken saptanan örnek sayıları 225 (%36), 962 (%19.4) ve 969 (%29.9) olacak şekilde toplamda 2156 (%24.4) örnekte en az bir viral etken saptanmıştır. Etken saptanan örneklerin %41'i kadın, %59'u erkek hastalardan alınmış ve ortalanca yaş beş (IQR= 30, yaş aralığı= 0-94) olarak belirlenmiştir. Virüs saptanan 2156 hasta örneğinin 1843 (%85.5) tanesinde tek bir patojen bulunmuştur ve bunlar sıklık sırasına göre; RV, RSV A/B, insan koronavirüsleri (HCoVs), AdV, flu A virüsü, MPV A/B, PIV 1-4, flu B virüsü, EV, BoV ve PeV olarak belirlenmiştir (Tablo I).

En yüksek sıklıkta saptanan ilk beş etkenin yıllara göre görülme oranları, yıllar içindeki aktiviteleri ve etkenlerin izole edildiği hastaların yaş ve cinsiyet açısından analizleri değerlendirilmiştir. Bulgulara göre 2019 yılında AdV prevalansı diğer yıllara göre anlamlı düzeyde düşük ($p= 0.001$), flu A virüsü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p= 0.001$). 2020 yılında ise RV ve HCoVs diğer yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p= 0.001$), RSV A/B ise anlamlı bir yükseklik göstermiştir ($p= 0.001$). Cinsiyet analizlerine göre yapılan değerlendirmede tek anlamlı fark RSV A/B pozitif örneklerde bulunmuştur. Buna göre RSV A/B kadın hasta örneklerinde daha yüksek oranda saptanmıştır ($p= 0.043$). Yaş analizlerine göre, RV ve RSV A/B pozitif saptanan hastaların yaş ortalamaları negatif saptananların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken (sırasıyla, $p= 0.019$ ve $p= 0.001$), HCoVs ve flu A virüsü pozitif saptananların yaş ortalamaları negatif saptananların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur

Tablo I. 2019-2021 Yılları Arasında Solunum Yolları Multipleks PCR Testiyle Çalışılan Örneklerde Saptanan Tekli Etkenlerin Dağılımı

Etken	2019		2020		2021		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
RV	80	39	170	19.9	336	42.9	586	31.8
RSV A/B	15	7.3	225	26.3	62	7.9	302	16.4
HCoVs	22	10.7	63	7.4	121	15.4	206	11.2
AdV	4	2.0	86	10.1	106	13.5	196	10.6
Flu A	50	24.4	61	7.1	11	1.4	122	6.6
MPV A/B	3	1.5	104	12.2	9	1.1	116	6.3
PIV 1-4	17	8.3	14	1.6	60	7.7	91	4.9
Flu B	8	3.9	71	8.3	2	0.3	81	4.4
EV	0	0	42	4.9	35	4.5	77	4.2
BoV	6	2.9	16	1.9	42	5.4	64	3.5
PeV	0	0	2	0.2	0	0	2	0.1
Toplam	205	100	854	100	784	100	1843	100

RV: Rinovirüs, RSV A/B: Solunum sinsityal virüsü, HCoVs: İnsan koronavirüsleri, AdV: Adenovirüs, Flu A: İnfluenza A, MPV A/B: Metapnömovirüs, PIV 1-4: Parainfluenza virüs 1-4, Flu B: İnfluenza B, EV: Enterovirüs, BoV: Bokavirüs, PeV: Parekovirüs.



Şekil 1. 2019-2021 yılları arasında saptanan ilk beş etkenin aylara göre aktiviteleri.

RV: Rinovirüs, RSV A/B: Solunum sinsiyal virüsü A/B, HCoVs: İnsan koronavirüsleri, AdV: Adenovirüs, Flu A: İnfluenza A.

($p = 0.001$), (Tablo II). Etkenlerin yıllar içindeki aktiviteleri Şekil 1’de gösterilmiştir. Bulgulara göre RV aktivitesi üç yıllık dönemde kesintisiz devam etmiştir. RSV A/B aktivitesi 2019 yılı Aralık ayında artış göstermiş ve 2020 yılı Mart ayına kadar yüksek aktivite devam etmiştir. Sonraki yıl Kasım ayına kadar yalnızca sekiz hasta örneğinde saptanmıştır. HCoVs aktivitesi, 2019 yılında Ekim ayından itibaren başlamış ve sonraki iki yıl sürecinde yıl boyu aktivite göstermiştir. AdV, 2019 yılında sadece dört hasta örneğinde saptanırken sonraki iki yılda ilkbahar aylarında pik yaparak yıl boyu aktivitesi devam etmiştir. Flu A virüsü, Ekim 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında tespit edilirken bu tarihten sonra Kasım 2021 tarihine kadar olan süreçte hiçbir örnekte saptanmamıştır. Etken saptanan 2156 hasta örneğinin 313 (%14.5) tanesinde çoklu etken bulunmuştur. En sık saptanan kombinasyonlar AdV + RV, AdV + EV, EV + RV, RV + HCoVs, RSV A/B + RV olarak belirlenmiştir (Tablo III). Solunum yolları multipleks PCR testiyle pozitif sonuç alınmış hastaların ± 3 gün içinde çalışılmış SARS-CoV-2 PCR test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildiğinde en az bir etken saptanmış, 1277 örneğin 45 (%3.5) tanesinde SARS-CoV-2 RNA tespit edilmiştir. Bu hastaların dört tanesinde SARS-CoV-2 çoklu etkenlerle birlikte bulunmuştur. Bunlar bir örnekte RV + EV, iki örnekte EV + AdV, bir örnekte de flu A virüsü + RV olarak saptanmıştır. SARS-CoV-2 ile bir arada saptanan etkenler sıklık sırasına göre; 16 örnekte AdV, 12 örnekte EV, dokuz örnekte RV, beş örnekte HCoVs, iki örnekte flu A virüsü, iki örnekte BoV, bir örnekte MPV A/B, bir örnekte RSV A/B ve bir örnekte PeV olarak belirlenmiştir.

Tablo II. En Sık İlk Beş Etkenin Saptandığı Örneklerin Ait Olduğu Hastaların Yaş ve Cinsiyet Analizi

	Cinsiyet					Yaş				
	Kadın		Erkek		p	Pozitif		Negatif		p
Etken	n	%	n	%		Ortalama	%	Ortalama	%	
RV	228	30	358	33	0.186	17.1	22.1	21.2	24.8	0.019
RSV A/B	140	18.5	162	14.9	0.043	10.8	20.5	21.7	24.3	0.001
HCoVs	80	10.6	126	11.6	0.478	27.8	24.4	18.9	23.8	0.001
AdV	78	10.3	118	10.9	0.688	22.2	24.9	19.6	23.9	0.13
Flu A	51	6.7	71	6.5	0.875	28.6	27.1	19.3	23.7	0.001

RV: Rinovirüs, RSV A/B: Solunum sinsiyal virüsü, HCoVs: İnsan koronavirüsleri, AdV: Adenovirüs, Flu A: İnfluenza A.

Tablo III. Çoklu Etkenlerde Saptanan Virüs Kombinasyonlarının Dağılımı

AdV # BoV	6
# PIV1-4	1
# RSV A/B	1
# HCoV's	1
AdV # EV	22
# RSV A/B	1
# RSV A/B # RV	1
# RV	3
AdV # MPV A/B	2
AdV # RSV A/B	9
# HCoV's	1
AdV # RV	34
# HCoV's	1
# PIV1-4	1
AdV # PIV 1-4	4
AdV # HCOV's	9
BoV # RV	14
BoV # RSV A/B	14
BoV # PIV 1-4	7
BoV # Flu A	3
BoV # PIV 1-4	
# MPV AB	1
# RV	1
BoV # HCoV's	4
# RV	1
EV # RV	30
EV # MPV A/B	1
EV # RSV A/B	3
# Flu A	1
# RV	1
EV # HCoV's	4
# RV	1
# PIV1-4	1
EV # PIV 1-4	2
# RV	1
Flu A # RV	8
Flu A # HCoV's	6
Flu A # Flu B	1
Flu A # MPV A/B	1

Tablo III. Çoklu Etkenlerde Saptanan Virüs Kombinasyonlarının Dağılımı (devamı)

Flu A # MPV A/B	1
Flu A # RSV A/B	3
# HCOVs	1
Flu B # RSV A/B	5
Flu B # RV	5
Flu B # HCoVs	2
Flu B # MPV A/B	1
MPV A/B # RSV A/B	4
MPV A/B # RV	3
# HCOVs	1
PIV 1-4 # RV	14
PIV 1-4 # HCoVs	6
PIV 1-4 # MPV A/B	4
PIV 1-4 # RSV A/B	3
RSV A/B # RV	19
RSV A/B # HCoVs	
# RV	1
RV # HCoVs	26
Toplam	313
RV: Rinovirüs, RSV A/B: Solunum sinsityal virüsü, HCoVs: İnsan koronavirüsleri, AdV: Adenovirüs, Flu A: İnfluenza A, MPV A/B: Metapnömovirüs, PIV 1-4: Parainfluenza virüs 1-4, Flu B: İnfluenza B, EV: Enterovirüs, BoV: Bokavirüs, PeV: Parekovirüs.	

TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları, çocukluk çağında daha sık görülmelerine rağmen ileri yaşlarda da önemli morbidite ve mortalite etkeni olarak insan sağlığını tehdit etmektedir². Bu çalışmada Mart 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında moleküler mikrobiyoloji laboratuvarında multipleks solunum yolu PCR testiyle 8825 hasta örneği çalışılmış ve örneklerin 2156 (%24.4)'sında en az bir viral etken saptanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre 2019 yılı ilkbahar döneminde dolaşımda RV, flu A virüsü, flu B virüsü, HCoVs ve RSV A/B aktiviteleri gözlenmiş; bu tarihten sonra 2020 yılı Nisan ayına kadar virüs aktiviteleri devam etmiştir. Pandemi döneminde alınan önlemlerin SARS-CoV-2'nin yanı sıra solunum yolları viral etkenleri üzerine olan etkisi, 2020 yılı Nisan ayından itibaren belirgin şekilde verilere yansımıştır. Yum ve arkadaşları³, 2010-2019 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte %62.0 olarak bulunan solunum yolu virüslerinin prevalansının, COVID-19 kısıtlamaları nedeniyle 2020 yılında %38.7'ye düştüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmada elde ettiğimiz bulgulara göre RSV A/B kadın hasta örneklerinde daha yüksek oranda saptanmış, diğer etkenler için cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamış-

tır. Yaş analizlerine göre, RV ve RSV A/B pozitif saptanan hastaların yaş ortalamaları daha düşük, HCoV's ve flu A virüsü saptananların yaş ortalamaları ise daha yüksek bulunmuştur. Ursin ve arkadaşları⁴, genel olarak genç ve ileri yaştaki erkeklerde viral solunum yolu enfeksiyonlarının daha ciddi sonuçlar meydana getirdiğini bildirmişlerdir.

Çalışmada RV pandemi döneminde en sık saptanan viral etken olmuştur. RV ile bulaşma en sık kontamine eşyalarla temas sonucu oto-inokülasyon ile gerçekleşmekte, aerosolizasyon da yayılmaya katkıda bulunmaktadır. Virüs zarfsız olduğu için dezenfektanlara daha dirençlidir ve bulaş maskeler tarafından tamamen engellenememektedir⁵. Bunların haricinde virüs-virüs etkileşimlerinin de solunum yolu virüs enfeksiyonlarının insidansını etkileyebileceği bildirilmiştir^{6,7}.

AdV enfeksiyonları diğer solunum yolu virüslerinin aksine belirgin mevsimsel farklılık göstermemektedir ve yaygın kullanılan dezenfektanların çoğuna dirençlidir. Ek olarak enterovirüsler fekal/oral bulaşma potansiyeline sahiptir⁸⁻¹⁰. Dolayısıyla pandemi dönemindeki kısıtlamalara rağmen RV, AdV ve EV aktivitelerindeki devamlılık bu nedenlerle açıklanabilir.

Bu çalışmada, HCoV's prevalansı 2020 yılında diğer yıllara göre anlamlı bir düşüklük göstermesine rağmen 2020 ve 2021 yıllarında sürekli olarak dolaşımda saptanmıştır. Olsen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada¹¹, HCoV's, ABD' de Ocak 2020-Ocak 2021 sürecinde önceki dört yıllık sürece göre dolaşımda çok düşük düzeyde kalmış ve Mayıs 2021 tarihine kadar bu durum devam etmiştir.

Pandemi döneminde flu A virüsünün etken olduğu enfeksiyonlarda dikkat çekici düzeyde azalma görülmüştür¹²⁻¹⁴. Verilerimize göre flu A enfeksiyonu prevalansı 2019 yılında %24.4 olarak saptanırken 2020 yılında %7.1, 2021 yılında ise %1.4'e kadar düşmüştür. Ülkemiz influenza sürveyans raporuna göre, 2019 yılının 40. haftası ile 2020 yılının dokuzuncu haftaları arasında sentinel birinci basamak sağlık kurumlarına influenza benzeri hastalık semptomlarıyla başvuran hastalardan alınan örneklerde %33.8 oranında influenza tespit edilmişken 2020 yılının 40. haftası ile 2021 yılının 20. haftası arasında 807 hastadan alınan örneklerin yalnızca bir tanesinde influenza B virüsü saptanmıştır. 2021 yılında ise ilk pozitif sonuçlar 46. haftada görülmüştür^{15,16}.

Viral solunum yolu hastalıkları sürecinde gelişen enflamasyon ve yapısal hasara bağlı olarak hastalık süreci uzayabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyonun başlangıcında ya da sonraki evrelerinde koenfeksiyon olasılığı bulunmaktadır¹⁷. Çalışmamızda etken saptanan örneklerin %14.5'inde çoklu etken saptanmıştır. Çoklu etkenlere eşlik eden virüsler içinde ilk sırada RV, ikinci sırada AdV yer almıştır. En sık saptanan kombinasyonlar AdV + RV, AdV + EV, EV + RV, RV + HCoV's, RSV A/B + RV olmuştur. Appak ve arkadaşları¹⁸, koenfeksiyon oranını %10.2 olarak saptarken, RV koenfeksiyonlarda en yaygın saptanan etken ve RSV + RV/EV en sık görülen kombinasyon olmuştur. Ülkemizden yayınlanmış bir başka çalışmada, pandemi öncesi dönemde solunum yolu örneklerinde %54.6 oranında en az bir viral etken saptanırken bu oran pandeminin birinci yılında %9.4, ikinci yılında

%39.5 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada en sık etken RV olarak belirlenmiş ve örneklerin %14.9'unda birden fazla viral etken pozitifliği izlenmiştir¹⁹. Bulgularımızın çalışmanın sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda solunum yolları multipleks PCR ile pozitif sonuç alınmış 1277 örneğin 45 (%3.5)'inde SARS-CoV-2 PCR testiyle de pozitif sonuç alınmıştır. Bu hastaların dört tanesinde SARS-CoV-2 çoklu etkenlerle birlikte bulunmuştur. Peci ve arkadaşları²⁰, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda viral koenfeksiyon oranını, diğer viral solunum yolu koenfeksiyonlarına göre daha düşük bulmuşlardır. Bu nedenle, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda diğer solunum yolu virüslerinin rutin olarak taranması önerilmezken özellikle ciddi hastalarda mevsimsel solunum yolu viral enfeksiyonlarında diğer virüslerin de araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda pandemi öncesi bir yıllık süreci de içine alacak şekilde üç yıllık dönemde solunum yolları viral patojenlerinin prevalansındaki ve mevsimselliğindeki değişimler analiz edilmiştir. Bulgularımıza göre pandemi döneminde tüm viral etkenlerin prevalansında keskin bir azalma görülmüştür. Solunum yolu virüsleri epidemiyolojisinin ve prevalansının takip edilmesi, gelecekte oluşabilecek yeni pandemiler için farkındalık oluşturarak önlemlerin hızlıca alınmasıyla hasta yönetiminde ve halk sağlığı uygulamalarında fayda sağlayacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 25.06.2020 ve Karar No: E1-20-796).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Olivia J, Terrier O. Viral and bacterial co-infections in the lungs: Dangerous liaisons. *Viruses* 2021; 13: 1725. <https://doi.org/10.3390/v13091725>
2. Watson A, Wilkinson TMA. Respiratory viral infections in the elderly. *Ther Adv Respir Dis* 2021; 15: 1753466621995050. <https://doi.org/10.1177/1753466621995050>
3. Yum S, Hong K, Sohn S, Kim J, Chun BC. Trends in viral respiratory infections during COVID-19 pandemic, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2021; 27(6): 1685-8. <https://doi.org/10.3201/eid2706.210135>
4. Ursin RL, Klein SL. Sex differences in respiratory viral pathogenesis and treatments. *Annu Rev Virol* 2021; 8(1): 393-414. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-091919-092720>
5. Walter JM, Wunderink RG. Severe respiratory viral infections: New evidence and changing paradigms. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31(3): 455-74. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.004>
6. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(52): 27142-50. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911083116>
7. Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: A clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe* 2020; 1(6): e254-62. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30114-2](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30114-2)

8. Burrell S, Hausfater P, Dres M, Pourcher V, Luyt CE, Teyssou E, et al. Co-infection of SARS-CoV-2 with other respiratory viruses and performance of lower respiratory tract samples for the diagnosis of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021; 102: 10-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.040>
9. Savolainen-Kopra C, Korpela T, Simonen-Tikka ML, Amiroussafi A, Ziegler T, Roivainen M, et al. Single treatment with ethanol hand rub is ineffective against human rhinovirus-hand washing with soap and water removes the virus efficiently. *J Med Virol* 2012; 84: 543-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.23222>
10. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020; 26: 676-80. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>
11. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM, et al. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 Pandemic-United States, 2020-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(29): 1013-9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7029a1>
12. Groves HE, Piché-Renaud PP, Peci A, Farrar DS, Buckrell S, Bancej C, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study. *Lancet Reg Health Am* 2021; 1: 100015. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100015>
13. Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun* 2021; 12(1): 1001. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21157-9>
14. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol* 2022; 17: 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00807-9>
15. Republic of Türkiye Ministry of Health, General Directorate of Public Health. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/bulasici/2020-2021_Sezonu_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_yillik_rapor.pdf (Erişim tarihi: 10.11.2022).
16. Republic of Türkiye Ministry of Health, General Directorate of Public Health. Erişim adresi: <https://grip.gov.tr/tr/2019-2020-hafta%C4%B1k-i-CC%87nfluenza-raporlar%C4%B1.html> (Erişim tarihi: 10.11.2022).
17. Cimolai N. The complexity of co-infections in the era of COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2021; 3(7): 1502-14. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00913-4>
18. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol* 2019; 91(5): 731-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25379>
19. Alp A, Taşçı O, Ergin A, Köseoğlu Eser Ö. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında solunum yolu virüs paneli PCR test sonuçlarının değerlendirilmesi [Evaluation of the respiratory viral panel PCR test results before and after COVID-19 pandemic]. *Mikrobiyol Bul* 2022; 56(4): 667-81. <https://doi.org/10.5578/mb.20229605>
20. Peci A, Tran V, Guthrie JL, Li Y, Nelson P, Schwartz KL, et al. Prevalence of co-infections with respiratory viruses in individuals investigated for SARS-CoV-2 in Ontario, Canada. *Viruses* 2021; 13(1): 130. <https://doi.org/10.3390/v13010130>