



بررسی فراوانی عفونت همزمان ویروس‌های تنفسی افراد مشکوک به بیماری کووید-۱۹

پارسا ویسی: کارشناس ارشد ویروس شناسی، گروه ویروس شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

سمیه شاطی زاده ملک شاهی: استادیار، گروه ویروس شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)
s.shatizadeh@modares.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

کووید-۱۹،
کروناویروس سارس ۲،
عفونت همزمان،
متاپنوموویروس،
ویروس تنفسی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۴
تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۹/۱۱

زمینه و هدف: در اوخر سال ۲۰۱۹ میلادی کروناویروس سارس ۲ (SARS-CoV-2) به عنوان عامل ایجاد کننده سنتروم حاد تنفسی موسوم به کووید-۱۹ (COVID-19) شنا سایی گردید. از آنجایی که ویزگی‌های بالینی عفونت‌های تنفسی ویروسی غیر قابل اتفاق است، تشخیص عفونت‌های دوگانه در نمونه‌های بالینی می‌تواند حائز اهمیت باشد. این مطالعه، با هدف بررسی فراوانی عفونت همزمان با ویروس‌های تنفسی بین دو گروه افراد $SARS-CoV-2 \pm$ در ایران انجام شد.

روش کار: مطالعه حاصل بر صورت مقطعی در اوابل پاندمی در بازه آذر ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ انجام گرفت. نمونه‌های سواب اوروفارنکس / نازوفارنکس افراد مشکوک به بیماری COVID-19 از آزمایشگاه بیمارستان لیافی نژاد تهران، جمیع آوری گردید. تعداد نمونه ۱۹۷ مورد SARS-CoV-2 مثبت و ۱۰۶ مورد منفی (وارد مطالعه شدند. محصول استخراج نمونه‌های مختب جهت تشخیص عفونت‌های همزمان با سایر ویروس‌های تنفسی با استفاده از کیت ژنوا با نام HiTeq 17 Viro Respiratory Pathogen One Step GeneoVA (GeneoVA) بررسی شدند. RT-PCR Kit

یافته‌ها: در مجموع ۳۷ ویروس (۱۸/۷۸) (درصد) در ۱۹۷ جمعیت مورد مطالعه شناسایی شد. نفر (۷/۱) (درصد) عفونت با متاپنوموویروس انسانی، نفر (۲) (درصد) عفونت RSV، نفر (۱/۵) (درصد) انفلوانزای A، B، OC43، NL63، 229E، HKU1 (درصد) عفونت با ویروس پارانفلوانزا، نفر (۴/۱) (درصد) عفونت بوكا ویروس داشتند. متاپنوموویروس انسانی شایع‌ترین پاتوژن هم در بیماران COVID-19 مثبت (۷/۷) (درصد) و هم SARS-CoV-2 مثبت (۷/۶) (درصد) بود.

نتیجه‌گیری: این داده‌ها به درک ما از اپیدمیولوژی انواع مختلف پاتوژن‌های تنفسی ویروسی در بیماران مشکوک به COVID-19 در ایران کمک نمود. کاهش شیوع ویروس‌های تنفسی در طول پاندمی کووید-۱۹ در ایران ممکن است به دلیل رعایت پروتکلهای بهداشتی، رعایت فاصله اجتماعی، استفاده از ماسک و تطهیلی مدارس اتفاق افتاده باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Veisi P, Shatizadeh Malekshahi S. Investigation of the Frequency of Respiratory Viral Co-Infection in Respiratory Samples of Suspected COVID-19 Patients. Razi J Med Sci. 2023(2 Dec);30.135.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.



Investigation of the Frequency of Respiratory Viral Co-Infection in Respiratory Samples of Suspected COVID-19 Patients

Parsa Veisi: MSc in Virology, Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

✉ Somayeh Shatizadeh Malekshahi: PhD, Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran (*Corresponding Author) s.shatizadeh@modares.ac.ir

Abstract

Background & Aims: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a pathogenic coronavirus that emerged in late 2019 and has caused a pandemic of acute respiratory disease, named 'coronavirus disease 2019' (COVID-19), which threatens human health and public safety. This virus has spread fast all over the world and declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) (1). In early 2020 and recent literature has shown that co-infection of SARS-CoV-2 with other respiratory viruses might occur (2-4). The most common viral agents causing respiratory tract infection are influenza viruses (IFVs), adenoviruses (AdVs), parainfluenza viruses (PIVs), respiratory syncytial virus (RSV), and rhinoviruses (RVs). In addition, intensive investigations have led to the identification of new human respiratory viruses, including human metapneumovirus (hMPV) and human bocavirus (HBoV) (5). Therefore, identifying the epidemiological patterns of respiratory pathogens may be useful for stopping the epidemic spread of COVID-19, providing information for the development of optimal diagnosis (7). In this study, the presence of the respiratory syncytial virus, human metapneumovirus virus, adeno, boca, parainfluenza, influenza A and B, endemic coronaviruses including NL63, OC43, 229E, and HKU-1 among specimens with positive and negative SARS-CoV-2 tests was investigated.

Methods: This cross-sectional study was conducted at the beginning of the pandemic between December 2019 and March 2020. In this study, oropharyngeal/nasopharyngeal swab samples of patients suspected of COVID-19 were collected from the laboratory of Labafinejad Hospital in Tehran. A total of 197 samples (91 positive for SARS-CoV-2 and 106 negative) were included in the study. Total nucleic acids (DNA and RNA) were extracted from 200 µL oropharyngeal/nasopharyngeal swab specimens by GeneAll Ribospin vRD DNA/RNA Extraction Kit (Seoul, South Korea) according to the manufacturer's instruction. The extracted specimens were tested by real-time reverse transcription PCR (rRT-PCR) with novel coronavirus (2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit (PCR-Fluorescence Probing) (Sansure Biotech Inc.) using the Rotor-Gene® Q instrument targeting the ORF1ab and N genes of SARSCoV-2 RNA. Internal control targeting the RNase P gene was used to monitor the sample collection and rRT-PCR process to avoid false-negative results. Afterward, the remaining total nucleic acids were stored at -80°C for analysis of viral respiratory pathogens. The residual total nucleic acids were subjected to the real-time PCR assay for the detection of respiratory viral pathogens using the real-time thermal cycler Mic qPCR instrument (BioMolecular Systems). In this study, Geneova HiTeq 17 Viro Respiratory Pathogen One-step RT-PCR Kit as a multiplex TaqMan one-step real-time PCR method was used. It can detect various respiratory viral pathogens including SARS-CoV-2, Flu/A, Flu/B, Flu H1N1, HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoVHKU1, HCoV-229E, HCoV-OC43, PIV1/2/3, AdV, hRV, HBoV1/2/3, hMPV, and RSV. The reactions were named as an unknown sample, positive control, and negative control. Tube 1: Fam channel (SARS-CoV-2 virus), HEX channel

Keywords

COVID-19,
Coinfection,
Metapneumovirus,
Respiratory tract
infection,
SARS-CoV-2

Received: 05/08/2023

Published: 02/12/2023

(RNase P gene as internal control), Texas Red channel (Influenza A virus), and CY5 channel (Influenza B virus) were selected. Tube 2: channel FAM (influenza H1N1virus), channel HEX (HCoV-NL63 and HCov-229E viruses), channel Texas Red (metapneumovirus), and channel CY5 (respiratory syncytial virus) were selected. Tube 3: FAM channel (HKU-1 and OC-43 viruses), HEX channel (parainfluenza viruses 2, 1 and 3), Texas Red channel (bocavirus 2, 1 and 3), and CY5 channel (adenovirus) were selected.

Results: In this study, the presence of several respiratory viruses on 197 nasopharyngeal/oropharyngeal swab samples collected from suspected COVID-19 patients was investigated. Among the 197 people who entered the study, 88 people (45%) were women and 109 people (55%) were men. The average age of the subjects was 58 ± 13 years. The most common clinical symptoms found in these patients were fever in 169 people (86%), cough in 133 people (68%), sore throat in 111 people (56%), shortness of breath in 51 people (26%), headache in 47 people (24%), diarrhea in 38 people (19%), and asthma in 18 people (9.1%). Among 197 patients, 64 (32%) had diabetes, 70 (36%) had high blood pressure, 49 (25%) had kidney disease, 24 (12%) had heart disease, and 9.1% had asthma. Therefore, high blood pressure was considered as the most common underlying disease. In general, there was no difference in basic characteristics including age, gender, underlying disease, and clinical manifestations between the two groups. Among 197 patients, 14 people (7.1 percent) were infected with human metapneumovirus, 4 people (2 percent) with RSV infection, 3 people (1.5 percent) with influenza A, B, 2 people (1 percent) with parainfluenza virus, 8 people (1 NL63,229E infection, 3 people (5.1%) had HKU1, OC43 infection, 2 people (1%) had adenovirus infection, and 1 person (0.5%) had bocavirus infection. In this study, a total of 37 viruses (18.78%) were detected in oropharyngeal/nasopharyngeal swab samples from 197 subjects suspected of COVID-19. The results showed that human metapneumovirus was the most common cause of the disease in both groups of SARS-CoV-2 positive people [7 (7.7%)] and SARS-CoV-2 negative people [7 (6.6%)]. In addition, the rate of viral co-infection in SARS-CoV-2 positive (18.68%) and SARS-CoV-2 negative (18.86%) patients was almost the same. In 91 people with positive SARS-CoV-2 test, the infection with other viral infections was in the following order: 7 people (7.7%) infection with metapneumovirus, 2 people (2.2%) with RSV, 1 person (1.1%) influenza A/B, 1 person (1.1%) parainfluenza, 3 people (3.3 NL-63,229E, 1 person (1.1%) HKU1, OC43, 1 person (1.1%) adenovirus, and 1 person (1.1%) also had co-infection with bocavirus.

Conclusion: The data presented in this study strengthened our understanding of the epidemiology of different types of viral respiratory pathogens in suspected patients with COVID-19 during the fall and winter of 2019 in Iran. Using the multiplex PCR method, we reported the rate of simultaneous viral respiratory infections of 18.78%, which was mainly human metapneumovirus. Therefore, simultaneous screening of other viral respiratory pathogens will be useful for clinicians and researchers interested in the treatment and control of viral respiratory tract infections. It seems that the reduction of the prevalence of the respiratory syncytial virus, influenza virus, and other respiratory viruses during the COVID-19 pandemic in Iran happened due to public health measures, maintaining social distancing, and wearing masks.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Veisi P, Shatizadeh Malekshahi S. Investigation of the Frequency of Respiratory Viral Co-Infection in Respiratory Samples of Suspected COVID-19 Patients. Razi J Med Sci. 2023(2 Dec);30:135.

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

چندین پاتوژن در دستگاه تنفسی می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. در این مطالعه حضور ویروس هایی از قبیل سینسیشیال تنفسی، متاپنوموویروس انسانی، آدنوویروس، بوکاویروز، پارانفلوانزا، انفلوانزا A و B، کرونوا ویروس های اندمیک شامل NL63، OC43، 229E و 1-HKU در دو گروه نمونه های تنفسی مثبت و منفی از نظر SARS-CoV-2 مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

نوع مطالعه و جمع آوری نمونه: مطالعه حاضر به صورت مقطعی طی پاندمی کووید-۱۹ در بازه آذر تا اسفند ۱۳۹۹ انجام گرفت. معیار ورود نمونه ها به مطالعه بدین قرار بود: (الف) نمونه های تنفسی مربوط به افرادی که با تشخیص پزشک مشکوک به ابتلا به بیماری COVID-19 در نظر گرفته شده بودند؛ (ب) آزمون SARS-CoV-2 Real time PCR برای نمونه ها انجام شده بود. از بین این ها تعداد ۱۹۷ نمونه وارد مطالعه شدند که ۹۱ مورد از نظر SARS-CoV-2 مثبت بودند. در این مطالعه، نمونه های سواب اوروفارنکس/نازوفارنکس مربوط به مراجعه کنندگانی که با تشخیص پزشک مشکوک به بیماری COVID-19 بودند از آزمایشگاه بیمارستان لبافی نژاد تهران، جمع آوری گردید. تعداد ۱۹۷ نمونه (۹۱ مورد از نظر SARS-CoV-2 مثبت و ۱۰۶ مورد منفی) وارد مطالعه شدند و تا زمان انجام آزمایش در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. همچنین اطلاعات بالینی و دموگرافیک بیماران از قبیل سن، جنس، علائم بالینی و بیماری های زمینه ای در سیستم بانک اطلاعاتی بیمارستان با مشخصات پذیرش آن ها تطابق داده شده و جمع آوری گردید.

استخراج ژنوم: برای استخراج ژنوم ویروسی GeneAll Ribospin vRD از کیت (SARS-CoV-2) DNA/RNA Extraction Kit (Seoul, south Korea) که به طور همزمان RNA و DNA ویروسی را استخراج می کند، طبق پروتکل شرکت سازنده استفاده گردید. ردیابی حضور SARS-CoV-2 در نمونه ها با روش Real time PCR بعد از آماده شدن محصول استخراج، Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit (PCR-Fluorescence

مقدمة

در اواخر سال ۲۰۱۹ میلادی کروناویروس سارس ۲ (SARS-CoV-2) به عنوان عامل ایجاد کننده سندروم حاد تنفسی موسوم به کووید ۱۹ (COVID-19) شنا سایی گردید و سازمان بهداشت جهانی آن را یک معضل بهداشتی در جهان مطرح نمود. از اوایل سال ۲۰۲۰ میلادی، این عفونت ویروسی به عنوان عفونت غالب تنفسی در سرتاسر دنیا گسترش پیدا کرد (۱). با توجه به اینکه همه ساله در فصول سرد عفونت‌های ویروسی تنفسی مانند رینوویروس، ویروس انفلوانزا، ویروس پارانفلوانزا، آدنوویروس و پنوموویروس‌ها در ایجاد سندروم‌های تنفسی دخیل بودند، از این رو، امکان ایجاد عفونت همزمان (Co-infection) با SARS-CoV-2 قابل تصور بود. به طوری که در اوایل سال ۲۰۲۰ که عفونت ویروسی SARS-CoV-2 به حالت پاندمیک درآمده بود، گزارش‌های اولیه از چین نشان داد که عفونت همزمان با سایر ویروس‌های تنفسی رخ می‌دهد (۴-۲). شایع ترین عوامل ویروسی ایجاد کننده عفونت دستگاه تنفسی ویروس انفلوانزا، ویروس سینه‌سی‌شیال تنفسی، ویروس پارانفلوانزا، رینوویروس، کروناویروس های اندمیک و آدنوویروس می‌باشند. علاوه بر این، تحقیقات گسترش منجر به شناسایی ویروس‌های تنفسی جدید از قبیل متاپنوموویروس انسانی و بوکاویروس شد (۵). علاوه بر این، SARS-CoV-2 و سایر ویروس‌های تنفسی مشابه یکدیگر می‌باشد و در سندروم دیسترس تنفسی مشابه یکدیگر می‌باشد و در بافت‌های یکسان مانند مجاری تنفسی، برونشیول و سلول‌های اپیتلیال بیماری ایجاد می‌کنند (۶). لذا، همزمانی پاندمی کووید ۱۹ ممکن است جمعیت بیشتری را در معرض عفونت با این ویروس و سایر ویروس‌های تنفسی قرار بدهد. بنابراین تشخیص صحیح برای مدیریت مناسب و به موقع (جلوگیری از مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک، انتخاب درمان مناسب و کمک به پزشکان و مسئولان حوزه سلامت جهت فهم پروفایل بالینی و اپیدمیولوژیکی عفونت‌های تنفسی) از اهمیت زیادی برخوردار است (۷). به طور کلی با توجه به اینکه ویژگی‌های بالینی عفونت‌های تنفسی ویروسی غیر قابل افتراق است (۸)، تشخیص عفونت‌های دیگر در نمونه‌های بالینی جهت ارزیابی عواقب بالینی حضور

جدول ۱- برنامه دمایی و زمانی واکنش کیت ژنوا جهت تشخیص عفونت هم‌زمان ویروس‌های تنفسی

تعداد سیکل	زمان	دما (سانتی گراد)	مرحله	ترتیب واکنش
۱	۱۵ دقیقه	۵۰	cDNA synthesis	۱
۱	۳ دقیقه	۹۴	Holding	۲
۴۶	۵ ثانیه	۹۴	Denaturation	۳
۴۶	۳۰ ثانیه	۶۰	Annealing, Extension and fluorescence measurement	۴

عفونت‌های هم‌زمان در افراد مشکوک به کووید-۱۹ با شد. تیوب‌ها Real-time thermal cycler Mic qPCR (Bio Molecular Systems) را در داخل دستگاه قرار داده و هر کدام از واکنش‌ها (نمونه مجهول، کنترل مثبت، و کنترل منفی) نام گذاری شدند. تیوب ۱: کanal های (نام گذاری شده) SARS-CoV-2 Fam (ویروس Fam)، کanal HEX (زن Texas Red Rnase P به عنوان کنترل داخلی)، کanal HCoV- (influenza H1N1)، کanal HEX ویروس های (Texas Red)، کanal CY5 (ویروس انفلوآنزا A) و کanal CY5 (ویروس انفلوآنزا B) انتخاب شدند. تیوب ۲: کanal های FAM ویروس (HCoV-229E)، کanal NL63 (متاپنوموویروس) و کanal CY5 (ویروس سینسیوال تنفسی) انتخاب شدند. تیوب ۳: کanal های FAM ویروس های (HKU-1 و OC-43)، کanal CY5 (آدنوفیروس) انتخاب شدند. سپس طبق برنامه دمایی و زمان ذکر شده در جدول ۱ واکنش Real time PCR راه اندازی شد.

آنالیز آماری: در پایان پس از حصول نتایج، آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار R version 4.1.1 p کیج چنج (gtsummary) انجام گرفت. p value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران مشکوک به COVID-19 در این مطالعه، حضور چندین ویروس تنفسی روی ۱۹۷ نمونه سواب نازوفارنکس / اوروفارنکس جمع آوری شده از افراد مشکوک به بیماری- COVID-19 مورد بررسی قرار گرفت. از بین ۱۹۷ فردی که وارد مطالعه شدند ۸۸ نفر (۴۵ درصد) را زنان و ۱۰۹ نفر

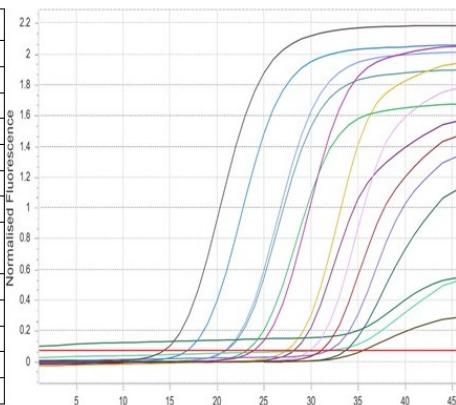
که بر اساس نواحی Probing) (Sansure Biotech Inc.) N ژنوم SARS-CoV-2 و ORF1ab برای بررسی حضور این ویروس در نمونه‌ها با کمک دستگاه Rotor-Gene® Q استفاده شد. همچنین از RNase P به منظور اطمینان از صحت فرایند استخراج و عملکرد دستگاه به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. سپس مابقی ژنوم به فریزر منفی ۷۰ درجه سانتی گراد منتقل گردید.

انجام Multiplex Real time RT-PCR جهت شناسایی عفونت هم‌زمان ویروس‌های تنفسی در افراد مشکوک به بیماری COVID-19 محصول استخراج نمونه‌های منتخب جهت تشخیص عفونت‌های هم‌زمان با ویروس‌های تنفسی بررسی شدند. در این مطالعه با استفاده از کیت ژنوا با نام ۱۷ GeneoVA (HiTeq Viro Respiratory Pathogen One Step RT-PCR Kit) حضور هم‌زمان پاتوژن‌های تنفسی دیگر از جمله متاپنوموویروس انسانی، ویروس سن سیشیال تنفسی، HCoV-، HCoV-OC43، Human (HCoV-229E، HCoV-NL63، HKU-1، Influenza B، Influenza A، Bocavirus 1,2,3 و Parainfluenza Virus 1,2,3، Influenza H1N1 Adenovirus مورد بررسی قرار گرفت. این کیت قادر به استخیص هم‌زمان ۱۷ ویروس تنفسی می‌باشد که نتایج این کیت می‌تواند به عنوان یک عامل کمک کننده برای تشخیص افتراقی عوامل بیماری زای تنفسی باشد. مخلوط پرایمر، پروب و مسترتمیکس این کیت در ۳ مخلوط واکنش جداگانه طراحی شده است که نواحی حفاظت شده ویروس‌های فوق الذکر را شناسایی می‌کند. این کیت حاوی موارد نیاز آزمایش One

جدول ۲- میزان کواینگشن ویروس های مختلف تنفسی در افراد مثبت از نظر SARS-CoV-2

ویروس تنفسی	نتیجه آزمون برسی SARS-COV-2	SARS-CoV-2 (+), N = ۹۱
متاپنوموویروس (۱۹۷)	مثبت	۷ (%۷,۷)
ویروس سینسیشیال تنفسی (۱۹۷)	مثبت	۲ (%۲,۲)
ویروس انفلوانزا (۱۹۷)	مثبت	۱ (%۱,۱)
ویروس پارانفلوانزا (۱۹۷)	مثبت	۱ (%۱,۰۹)
کرونا ویروس NL63.229E (۱۹۷)	مثبت	۳ (%۳,۲۹)
کروناویروس HKU1.OC43 (۱۹۷)	مثبت	۱ (%۱,۰۹)
آدنوویروس (۱۹۷)	مثبت	۱ (%۱,۰۹)
بوکاویروس (۱۹۷)	مثبت	۱ (%۱,۰۹)

Well	Colour	Sample Name	Cq	Efficiency	Efficiency R²	Result
1	■	9/12+	2826	0.98	0.99998	
2	■	80	-	-	-	Excluded
3	■	80	-	-	-	Excluded
4	■	9/12+	2108	0.80	0.99999	
5	■	76	-	-	-	Excluded
6	■	76	-	-	-	Excluded
7	■	9/12+	2097	0.86	0.99958	
8	■	77	-	-	-	Excluded
9	■	77	-	-	-	Excluded
10	■	9/12+	2746	0.79	0.99998	
11	■	79	-	-	-	Excluded
12	■	79	-	-	-	Excluded
13	■	9/12+	3235	0.03	0.96640	
14	■	12	-	-	-	Excluded



شکل ۱- نمودار تکثیر محصولات تعدادی از نمونه های تنفسی مورد مطالعه بر حسب سیکل

(۱۱٪) بیماری قلبی و ۹ نفر (۹,۹٪) آسم داشتند. از بین ۱۰۶ نفر با آزمون SARS-CoV-2 منفی، ۳۳ نفر (۳۱٪) دیابتی، ۳۹ نفر (۳۷٪) فشارخون بالا، ۲۳ نفر (۲۲٪) مشکلات کلیوی، ۱۴ نفر (۱۳٪) بیماری قلبی و ۹ نفر (۸,۵٪) آسم داشتند. لذا، فشارخون بالا به عنوان شایع ترین بیماری زمینه ای در نظر گرفته شد. در مجموع تفاوتی در ویژگی های پایه شامل سن (۰/۱)، جنس (۰/۵)، بیماری زمینه ای (دیابت، p=۰/۱)، مشکلات کلیوی (p=۰/۷)، آسم (p=۰/۳) و بیماری قلبی (p=۰/۶)، و تظاهرات بالینی (تب، تنگی نفس و سردرد (p=۰/۷)، گلودرد (p=۰/۵۳)، اسهال (p=۰/۸)، سرفه (p=۰/۹)، بین دو گروه وجود نداشت (p>۰/۰۵).

فرارانی عفونت های تنفسی ویروسی: شیوع عفونت های تنفسی ویروسی متعددی در این مطالعه

۵۵ درصد) را مردان تشکیل دادند. میانگین سنی افراد ۵۸ ± ۱۳ سال بود. میانگین سنی ۹۱ فرد با آزمون SARS-CoV-2 مثبت ۵۵ (۴۶-۴۶) سال بود و ۴۳ مورد (۴۷٪) از آنان را زنان و ۴۸ مورد (۵۳٪) را مردان تشکیل دادند. میانگین سنی ۱۰۶ فرد با آزمون-SARS-CoV-2 منفی ۶۱ (۴۵-۷۱) سال بود و ۴۵ مورد (۴۲٪) از آنان را زنان و ۶۱ مورد (۵۸٪) را مردان تشکیل دادند. شایع ترین علائم بالینی یافت شده در افراد مشکوک به بیماری کووید-۱۹ به ترتیب: تب ۱۶۹ نفر (۸۶ درصد)، سرفه ۱۳۳ نفر (۶۸ درصد)، گلودرد ۱۱۱ نفر (۵۶ درصد)، تنگی تنفس ۵۱ نفر (۲۶ درصد)، سردرد ۴۷ نفر (۲۴ درصد)، اسهال ۳۸ نفر (۱۹ درصد)، و آسم ۱۸ نفر (۱۱ درصد) بود. از بین ۹۱ بیمار با آزمون-SARS-CoV-2 مثبت، ۳۱ نفر (۳۴٪) دیابتی، ۳۱ نفر (۳۴٪) فشارخون بالا، ۲۶ نفر (۲۹٪) مشکلات کلیوی، ۱۰ نفر

۲ منفی (۱۰۶ بیمار) در ایران انجام گرفت. به طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه مقطعی نشان داد که در مجموع ۳۷ ویروس (۱۸/۷۸ درصد) در ۱۹۷ جمعیت مورد مطالعه شناسایی شد. این نتیجه نشان می‌دهد که میزان عفونت همزمان بین SARS-CoV-2 و سایر پاتوژن‌های تنفسی نسبت به سایر مطالعات انجام گرفته در کانادا (۹) و فرانسه (۱۰) بیشتر، اما از میزان گزارش شده در کالیفرنیا (۱۱) و چین (۱۲) کمتر است. متاپنوموویروس انسانی شایع ترین پاتوژن هم در SARS-CoV-2 مثبت و هم در بیماران SARS-CoV-2 منفی در این مطالعه بود.

لازم به ذکر است اولین مورد عفونت با SARS-CoV-2 در ایران، در آغازی ۶۷ ساله اهل قم مبتلا به عفونت حاد تنفسی در تاریخ ۱۳ فوریه سال ۲۰۱۹ توسط دکتر یاوریان و همکاران در مرکز ملی انفلوانزای ایران شنا سایی گردید (۱۳). بعد از آن مطالعات محدودی در خصوص عفونت همزمان SARS-CoV-2 با سایر ویروس‌های تنفسی در ایران گزارش شد. در ماه‌های اولیه پاندمی در ایران هاشمی و همکارانش میزان بالای ابتلاء به SARS-CoV-2 (۲۲/۳ درصد) با ویروس انفلوانزای SARS-CoV-2 در بین ۱۰۵ بیمار فوت شده COVID-19 در شمال A شرق ایران (جنوب) را گزارش نمودند. در این ۱۰۵ نمونه، ۲۲/۳٪ عفونت همزمان با ویروس انفلوانزای H1N1 ۹/۷٪ با RSV، ۹/۷٪ با بوكاویروس، ۳/۹٪ با ویروس انفلوانزا، ۱/۹٪ با آدنوویروس و ۲/۹٪ با متاپنوموویروس گزارش شد (۱۴). آن‌ها به این نتیجه رسیدند که این حالت ممکن است مربوط به گردش بالای ویروس انفلوانزای فصلی در طول زمان مطالعه از اوایل مارس تا اواخر آوریل ۲۰۲۰ باشد. همچنین مطالعه‌ای در شیراز توسط زهره خدامرادی و همکاران عفونت همزمان ۴ فرد مبتلا به SARS-CoV-2 و ویروس انفلوانزا را گزارش نمودند. آن‌ها نیز دلیل این مسئله را همپوشانی بین ظهور SARS-CoV-2 و انفلوانزای فصلی اعلام نمودند (۱۵). بر اساس نتایج مقالات مرور سیستماتیک و متاتحلیز، در دوره قبل از پاندمی COVID-19 در ایران که توسط داداشی و همکارانش در سال ۲۰۱۸ انجام شد نشان داد که شیوع

مورد بررسی قرار گرفت. از بین ۱۹۷ بیمار، ۹۱ نفر (۴۶/۲ درصد) از نظر عفونت SARS-CoV-2 مثبت و ۱۰۶ نفر (۵۳/۸ درصد) از نظر SARS-CoV-2 منفی شدند. ۱۴ نفر (۷/۱ درصد) عفونت با متاپنوموویروس انسانی، ۴ نفر (۲ درصد) عفونت RSV، ۳ نفر (۱/۵ درصد) عفونت A,B در اندیزی افلاویروس، ۲ نفر (۱ درصد) عفونت با ویروس پاراافلاویروس، ۸ نفر (۴/۱ درصد) عفونت NL63,229E، ۳ نفر (۵/۱ درصد) عفونت آدنوویروس و ۲ نفر (۱ درصد) عفونت HKU1,OC43 ۱ نفر (۰/۵ درصد) عفونت بوكاویروس داشتند.

نتایج عفونت همزمان با سایر SARS-CoV-2 ویروس‌های تنفسی در این مطالعه در مجموع ۳۷ ویروس (۱۸/۷۸ درصد) در نمونه‌های سواب اوروفارنکس/انازوفارنکس از ۱۹۷ فرد مورد مطالعه مشکوک به بیماری COVID-19 شنا سایی شد. نتایج حاصل نشان داد که در مجموع متاپنوموویروس انسانی SARS-CoV-2 مثبت [۷/۷ (درصد)] و افراد SARS-CoV-2 مثبت [۶/۶ (درصد)] بود. علاوه بر این، میزان عفونت همزمان ویروسی در بیماران ۲۰۲۰ مثبت SARS-CoV-2 (۱۸/۶۸ درصد) و SARS-CoV-2 منفی (۱۸/۸۶) تقریباً یکسان بود. در ۹۱ نفر از افراد با عفونت SARS-CoV-2 مثبت عفونت همزمان با سایر عفونت‌های ویروسی به ترتیب زیر بود. ۷ نفر (۷/۷ درصد) عفونت با متاپنوموویروس، ۲ نفر (۲/۲ درصد) با RSV، ۱ نفر اندیزی A/B (۱/۱ درصد)، ۱ نفر (۱/۱ درصد) پاراافلاویروس، ۳ نفر (۳/۳ درصد) NL-63,229E، ۱ نفر (۱/۱ درصد) آدنوویروس، و ۱ نفر (۱/۱ درصد) نیز عفونت همزمان با بوكاویروس داشتند (جدول ۲). نمونه‌ای از نتیجه به دست آمده از دستگاه Real time PCR در شکل ۱ قابل مشاهده است.

بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی عفونت‌های همزمان در افراد مشکوک به بیماری COVID-19 در دو گروه افراد SARS-CoV-2 مثبت (۹۱ بیمار) و

CoV-2 احتمالاً تأثیر زیادی در گسترش پاتوژن‌های تنفسی داشته است (۲۷).

یکی از محدودیت‌های این مطالعه، محدودیت حجم نمونه بود. مورد دوم با توجه به اینکه این مطالعه تنها در یک بیمارستان استان تهران انجام شده است، تعمیم نتایج آن به مناطق دیگر باید با احتیاط صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

داده‌های ارائه شده در این مطالعه به درک ما از اپیدمیولوژی انواع مختلف پاتوژن‌های تنفسی ویروسی در بیماران مشکوک به COVID-19 در طی پاییز و زمستان ۱۳۹۹ در ایران کمک نمود. میزان عفونت‌های تنفسی همزمان ویروسی ۱۸/۷۸٪ که عمدتاً متاپنوموویروس انسانی بود، را گزارش نمودیم. بنظر می‌رسد کاهش شیوع ویروس سینسیشیال تنفسی، ویروس انفلوآنزا و سایر ویروس‌های تنفسی در طول پاندمی کوید ۱۹ در ایران به دلیل رعایت پروتکل‌های بهداشتی، رعایت فاصله اجتماعی، استفاده از ماسک و تعطیلی مدارس اتفاق افتاده باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری بیمارستان لبافی نژاد در جهت کمک به این تحقیق تشکر می‌نماییم. این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی می‌باشد. این تحقیق با تایید کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس و با کد IR.MODARES.REC.1399.011 به تصویب رسید.

References

- 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 Feb 20;382(8):727-733.
- 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;395(10223):507-13.
- Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for

عفونت ویروس سینسیشیال تنفسی در ایران ۱۸/۷ درصد می‌باشد (۱۶). در این راستا میزان عفونت ویروس انفلوآنزا به میزان ۱۰/۵ درصد توسط مژگانی و همکاران در سال ۲۰۱۸ (۱۷) و میزان عفونت متاپنوموویروس انسانی به میزان ۸/۹٪ توسط شاطیزاده ملک شاهی و همکاران در سال ۲۰۱۹ برآورد شد (۱۸). آنالیز پاتوژن‌های مورد بررسی در این مطالعه نشان داد که همه عفونت‌های ویروسی با فراوانی کمتر از ۵ درصد به جز متاپنوموویروس انسانی در نمونه‌های SARS-CoV-2 ± شنا سایی شدند. این یافته برخلاف نتیجه مرور سیستماتیک اخیر است که ویروس‌های انفلوآنزا A و B و سینسیشیال تنفسی را به عنوان شایع‌ترین ویروس‌های شناسایی شده در بین بیماران مبتلا به COVID-19 گزارش کرده است (۱۹).

با ادامه اپیدمی کاهش فعالیت ویروس انفلوآنزا و سایر ویروس‌های تنفسی در ایتالیا (۲۰)، فرانسه (۲۱)، بزرگیل (۲۲) و تایوان (۲۳) گزارش شد. به نظر می‌رسد اجرای استراتژی‌های کنترلی برای کاهش شیوع SARS-CoV-2 ممکن است بر روی کاهش شیوع سایر ویروس‌های تنفسی نیز تاثیرگذار بوده است. به علاوه، این امکان وجود دارد که پدیده تداخل ویروسی (Viral interference) گسترش ویروس‌های تنفسی را در طول همه گیری مختل نموده باشد. به طوری که همین پدیده بر روند همه گیری ویروس انفلوآنزا H1N1 pdm09 در اروپا در سال ۲۰۰۹ تاثیر گذاشت که طی آن رینوویروس گسترش آن را مختل نمود (۲۴ و ۲۵). طبق این فرضیه عفونت توسط یک ویروس تنفسی تکثیر ویروس دیگر را محدود خواهد کرد (۲۶). در مطالعه حاضر نیز می‌توان این طور در نظر گرفت که به دلیل رعایت پروتکل‌های بهداشتی و فاصله گذاری اجتماعی شیوع سایر عفونت‌های ویروسی در مقایسه با دوران قبل از پاندمی در ایران کاهش یافته است. در مطالعه وارلا و همکارانش در بزرگیل مشخص شد که شیوع SARS-CoV-2 در بیماران ۳۲/۷ درصد (۱۴۳۵/۴۶۹) می‌باشد ولی هیچ موردی از عفونت انفلوآنزا و RSV شناسایی نگردید. لذا، نتیجه مطالعه آن‌ها نشان داد که اقدامات برای کاهش انتقال SARS-

- combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Aug;53(4):505-512.
4. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020 Sep;104(18):7777-7785.
 5. Gandhi L, Maisnam D, Rathore D, Chauhan P, Bonagiri A, Venkataramana M. Respiratory illness virus infections with special emphasis on COVID-19. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):1-21.
 6. Eifan SA, Hanif A, AlJohani SM, Atif M. Respiratory tract viral infections and coinfections identified by Anyplex™ II RV16 detection kit in pediatric patients at a riyadh tertiary care hospital. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
 7. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol.* 2020;92(4):408-17.
 8. Kuchar E, Miśkiewicz K, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. Pathophysiology of clinical symptoms in acute viral respiratory tract infections. *Pulmonary Infection.* 2015;25:38.
 9. 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.
 10. Burrel S, Hausfater P, Dres M, Pourcher V, Luyt C-E, 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.
 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;323(20):2085-6.
 12. 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;285:198005.
 13. Yavarian J, Shafiei-Jandaghi NZ, Sadeghi K, Malekshahi SS, Salimi V, Nejati A, et al. First cases of SARS-CoV-2 in Iran, 2020: case series report. *Iran J Public Health.* 2020;49(8):1564.
 14. Hashemi SA, Safamanesh S, Ghasemzadeh-moghaddam H, Ghafouri M, Azimian A. High prevalence of SARS-CoV-2 and influenza A virus (H1N1) coinfection in dead patients in Northeastern Iran. *J Med Virol.* 2021;93(2):1008-12.
 15. Khodamoradi Z, Moghadami M, Lotfi M. Co-infection of coronavirus disease 2019 and influenza: a report from Iran. *Arch Iran Med.* 2020.
 16. Dadashi M, Goudarzi H, Owlia P, Faghihloo E. Prevalence of human respiratory syncytial virus in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Future Virol.* 2018;13(1):61-72.
 17. Mozhgani SH, Ghobadi MZ, Moeini S, Pakzad R, Kananizadeh P, Behzadian F. Prevalence of human influenza virus in Iran: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2018;115:168-74.
 18. Malekshahi SS, Yavarian J, Shafiei-Jandaghi NZ, Mokhtari-Azad T, Farahmand M. Prevalence of human metapneumovirus infections in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021;40(6):663-73.
 19. Musuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251170.
 20. Calcagno A, Ghisetti V, Burdino E, Trunfio M, Allice T, Boglione L, et al. Co-infection with other respiratory pathogens in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):297-8.
 21. Boschi C, Giraud-Gatineau A, Ninove L, Lagier JC, La Scola B, Gautret P, 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.
 22. de Souza Luna LK, Perosa AH, Conte DD, Carvalho JMA, Alves VRG, Cruz JS, et al. Different patterns of influenza A and B detected during early stages of COVID-19 in a university hospital in São Paulo, Brazil. *J Infect.* 2020;81(2):e104-e5.
 23. Kuo SC, Shih SM, Chien LH, Hsiung CA. Collateral benefit of COVID-19 control measures on influenza activity, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1928.
 24. Ånestad G, Nordbø SA. Virus interference. Did rhinoviruses activity hamper the progress of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Norway? *Med Hypotheses.* 2011;77(6):1132-4.
 25. Casalegno J, Ottmann M, Bouscambert Duchamp M, Escuret V, Billaud G, Frobert E, et al. Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(4):326-9.
 26. 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-e62.
 27. Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonatto M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, et al. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: likely role of lower transmission in the community. *J Glob Health.* 2021;11.