



SARS-CoV-2 (COVID 19) Enfeksiyonu Ayırıcı Tanı Açısından Diğer Solunumsal Virüsler

Other Respiratory Viruses for Differential Diagnosis of SARS-CoV-2 (COVID 19) Infection

Sevil Alkan Çeviker¹, Emine Kübra Dindar Demiray²

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, S. B. Evliya Çelebi Eğitim ve Araş. Hast., Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kütahya

² Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü-Bitlis

ORCID ID: Sevil Alkan Çeviker 0000-0003-1944-2477, Emine Kübra Dindar Demiray 0000-0001-6459-7182

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Uzm. Dr. Sevil Alkan Çeviker, **e-posta / e-mail:** s-ewil@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.04.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 08.04.2020

Yayın Tarihi / Online Published: 10.04.2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Alkan Çeviker S., Dindar Demiray E.K., SARS-CoV-2 (COVID 19) Enfeksiyonu Ayırıcı Tanı Açısından Diğer Solunumsal Virüsler, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;1(Özel Sayı):45-49

Öz

COVID 19 enfeksiyonunun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş yüksekliği, öksürük ve dispnedir. COVID 19 enfeksiyonu asemptomatik seyredebileceği gibi, hafif seyirli solunum yolu enfeksiyonundan, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonuna kadar çeşitli yelpazede enfeksiyon bulgusuna sebep olabilir. Günümüzde SARS-CoV-2 (novel-virüs) pandemisi hepimizin gündemini meşgul etmektedir. Birçok viral etken de benzer semptom ve bulgulara neden olabileceğinden ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler Viral pnömoni, SARS-CoV-2 (COVID 19), ayırıcı tanı.

Abstract

Common symptoms of COVID 19 infection are respiratory symptoms, fever, cough, and dyspnea. COVID 19 infection may progress asymptotically and may cause a variety of infection findings from mild respiratory tract infection to pneumonia to severe acute respiratory infection. Today, the SARS-CoV-2 (novel-virus) pandemic occupies the agenda of all of us. It should be kept in mind in differential diagnosis as many viral factors can cause similar symptoms and signs.

Keywords Viral pneumonia, SARS-CoV-2 (COVID 19), differential diagnosis.

GİRİŞ

Çin'de Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde 2019 Aralık'ta bilinmeyen bir pnömone salgını meydana geldi. Etken virüs geçici olarak SARS-CoV-2 (novel-virüs) olarak, sonrasında WHO tarafından COVID-19 olarak adlandırıldı.¹ Salgın, başlangıcından bu yana 823626 tanılı hasta ve 40598 ölümüne sebep olmuştur (1 Nisan 2020 WHO verilerine göre).² Coronavirüsler (CoV'ler) çok çeşitli, zarflı, pozitif ve tek sarmallı RNA virüslerdir. Solunum, enterik, hepatik ve nörolojik sistemleri etkileyen klinik tablolara yol açabilmektedirler. HCoV - OC43, HCoV - 229E, HCoV - NL63 ve HCoV - HKU1 gibi hafif solunum yolu hastalığına sebep olan corona virüslerin yanında son 20 yılda şiddetli akut solunum sendromu CoV (SARS - CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu CoV (MERS-CoV) olarak adlandırılan ciddi seyreden klinik tablolarla karşımıza çıkan corona virüslerle salgınlar meydana gelmiştir. SARS-CoV salgını sırasında 8000'den fazla kişide saptanmış ve yaklaşık olarak %10 mortalite oranı ile 800 kişinin ölümüne sebep olmuştur. Oysa MERS-CoV, 857'den fazla kişiyi etkileyerek 334 ölümüne sebep olmuştur ve daha yüksek (yaklaşık %35) mortaliteye sebep olmuştur. Son olarak corona virüs ailesinin 7. üyesi COVID-19 ciddi bir salgın olarak karşımıza çıktı. SARS - CoV ve MERS-CoV ile benzer ve farklı semptomları saptandı. Aynı şekilde diğer solunumsal hastalıklara sebep olan virüsler ve bakterilerle de benzer semptomları olması sebebi ile ayırıcı tanı önem arz etmektedir.^{1,3}

Ayırıcı Tanı Açısından Diğer Solunumsal Virüsler

COVID 19 enfeksiyonunun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş yüksekliği, öksürük ve dispnedir. Asemptomatik seyredebileceği gibi, hafif seyirli solunum yolu enfeksiyonundan, pnömone, ağır akut solunum yolu enfeksiyonuna kadar çeşitli yelpazede enfeksiyon bulgusuna sebep olabilir.⁴

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının etiolojisinde rol alan birçok virüs, son yıllarda geliştirilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi yeni moleküler yöntemlerle, hızlı ve kolay bir şekilde saptanabilmektedir. Respiratuvar sinsityal

yal virüs (RSV), rinovirüs (RV), İnfluenza A, İnfluenza B, koronavirüsler (CoV), parainfluenza virüsler, adenovirüsler ve insan metapneumovirüs) son zamanlarda nedensel ajanlar olarak tanımlanmıştır, en yaygın virüslerdir.⁵

Solunum yolu virüsleri, genellikle üst veya alt solunum yollarını etkiler. Solunum yolu enfeksiyonları nedensel virüs (ör. İnfluenza virüs) tarafından sınıflandırılabilir de genellikle klinik olarak sendroma göre sınıflandırılırlar (örneğin, soğuk algınlığı, bronşiyolit, krup, pnömone). Spesifik patojenler genellikle karakteristik klinik belirtilere neden olsa da her biri viral solunum sendromlarının çoğuna neden olabilir (Tablo 1).⁶

Tablo 1. Yaygın Viral Solunum Sendromlarının Nedenleri.⁶

Sendrom	En sık etken virüsler	Nadir etkenler
Bronşiyolit	Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)	İnfluenza virüs Parainfluenza virüs Adenovirüs Rinovirüs
Soğuk algınlığı	Rinovirüs Coronavirüsler	Influenza virüs Parainfluenza virüs Enterovirüsler Adenovirüsler İnsan metapneumovirüsler RSV
Krup	Parainfluenza virüs	Influenza virüs RSV
Grip benzeri hastalık	Influenza virüs	Parainfluenza virüs Adenovirüs
Pnömone	Influenza virüs RSV Adenovirüs	Parainfluenza virüs Enterovirüsler Rinovirüs İnsan metapneumovirüsleri Coronavirüsler

Viral pnömoniler

Pnömonide, %2-35 arasında virüsler etken olarak saptanmaktadır. Çocuklarda toplum kökenli pnömonilerde; %43-67, erişkinde ise %50 oranında viral etkenlere bağlı pnömone gelişmektedir. Viral pnömonilerde en sık saptanan etkenler; İnfluenza A, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) olup, sırasıyla adenovirüs, parainfluenza virüs tip 1, 2, ve 3, insan metapneumovirüs, rinovirüs, koronavirüs

ile influenza B virüs diğer etkenlerdir. Ayrıca, kızamık, Varicella-zoster virüs, Human herpesvirüs 6 ve 7, Parechovirüsler, Hantavirüs, Epstein-Barr virüs, Herpes simplex virüs, Mimivirüs, Cytomegalovirüs gibi virüsler de viral pnömoni tablosuna neden olur. Virüslerin çoğu, influenza ile benzer klinik tabloya neden olur.^{7,8} İnfluenza ve RSV, solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı mortalitenin iki önemli nedenidir.⁹

Viral pnömoninin ortak semptomları şunlardır: ateş yüksekliği, titreme, non-produktif öksürük, rinit, miyalji, baş ağrısı, yorgunluktur. Fizik muayenede sıklıkla; taşipne ve / veya dispne, taşikardi veya bradikardi, hırıltılı solunum, ronküs, ral, sternal veya interkostal çekilme, solunum seslerinde azalma, plörezi, plevral sürtünme sesi, siyanoz, döküntü ve akut solunum sıkıntısı gibi non spesifik semptomlar eşlik eder.^{8,11}

En sık etkenler sıklıkla şunlardır;

1. Orthomyxoviridae ailesi: İnfluenza virüsü:

İnfluenza, grip olarak da adlandırılan, solunum sistemi bulguları ile seyreden, bulaşıcı bir viral enfeksiyondur. İnfluenza pnömoninin en yaygın viral nedenidir. İnsanları enfekte eden grip virüsleri üç ana gruba ayrılabilir: A, B ve C.^{10,11}

Tip A influenza enfeksiyonu ciddi olabilir ve yaygın ve ciddi hastalıklara ve salgınlara sebep olabilir. İnfluenza A, bazı daha hafif vakalarda belirgin semptomlar olmadan kendi başına düzelebilirken, ciddi tip influenza A vakalarında mortalite yüksek seyredebilmektedir.^{10,11} İnfluenza A insanlar, domuzlar, kuşlar ve atlarda rezervuar olarak sık rastlanır.^{10,12} İnfluenza pnömonisi, üç ila beş günden fazla süren kalıcı öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik belirtileriyle kendini gösterir. Semptomlar zamanla kötüleşip, dispne ve siyanoz gibi yeni solunum belirtileri ve semptomları ortaya çıkabilir.^{5,11}

İnfluenza B ve C virüsleri esas olarak insanlarda karşımıza çıkar; nadiren influenza B virüs enfeksiyonu köpeklerde,

kedilerde, domuzlarda saptanmaktadır. İnfluenza C nadir bir insan patojenidir, influenza D virüsleri de çoğunlukla sığırlarda saptanmaktadır.¹³

İnfluenza A ve B'nin Hemaglatüinin antijeni ve Nöraminidaz antijeni genlerinin mutasyonları immuniteden kaçmalarını sağlayarak (antijenik drift) mevsimsel grip salgınlarına neden olur. İnfluenza A sık mutasyona uğrar ve influenza B den daha sık pandemi yapar.¹³

İnfluenza'lar COVID-19 benzer semptomlarla karşımıza çıkabilmektedirler. Seroloji ve kültürün yanında tanısıl olarak COVID-19 gibi moleküler yöntemlerle (RT-PCR) tanı konulur.¹⁴ Görüntülemelerde özellikle bilgisayarlı tomografide periferik ve bilateral buzlu cam opasiteleri (tek başına veya konsolidasyonla veya intralobüler çizgilerle birlikte) influenza pnömonisinde de görülebilmektedir.^{13,14}

2. Paramyxoviridae ailesi

Paramyxovirus genusuna ait zarflı, tek sarmallı RNA virüsleridir.

a. Respiratuvar sinsityal virüs: Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), bebeklerde ve çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonunun en sık nedenidir ve yetişkinlerde pnömoninin ikinci en yaygın viral nedenidir. Özellikle yenidoğan ve küçük çocuklarda, şiddetli bronşiolit, hastaneye yatış gerektiren pnömoni ve hatta ölümcül bir sonuca yol açabilir.¹⁵ RSV pnömonisi olan hastalarda tipik olarak ateş, öksürük, otalji, anoreksi ve nefes darlığı ile görülür. Wheezing, raller ve ronküs yaygın fizik muayene bulgularıdır.¹⁶

b. Parainfluenza Virüs 1-4: Yine bronşiolit ve krup sebep olan diğer bir virüs parainfluenza virüstür. Dört majör serotipi vardır: PIV-1, -2, -3 ve -4. Bulaş, insandan insana temas ve büyük damlacıkların inhalasyonu yoluyla olmaktadır. Parainfluenza virüs (PIV), çocuklarda alt solunum yolu hastalığının bir nedeni olarak RSV'den sonra için ikinci sıklıkta saptanır ve 6 aydan küçük bebeklerde pnömoni ve bronşiolit etkenidir. PIV pnömonisi ve bron-

şiyolit esas olarak PIV-3 suşundan kaynaklanır. Belirti ve semptomlar arasında ateş, öksürük, ral, nefes darlığı ve hırıltı bulunur.¹²

c. İnsan Metapneumovirüs: İnsan metapneumovirus (HMPV) çoğu çocuğu beş yaşına kadar enfekte eder. Virüs hem üst hem de alt solunum yolu hastalığına neden olabilir ve hayatı tehdit edebilir. Günümüzde HMPV için standart bir tedavi veya lisanslı aşı yoktur. Erişkinlerde burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük semptomlarına neden olup, üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açar. Yaşlılarda, altta yatan kalp-akciğer hastalığı olanlarda ağır enfeksiyona yol açar. İnfluenza ve RSV'ye göre daha hafif seyirli olup, yaşlı bakım evlerinde salgın ve ölümlere neden olabilir.^{7,17}

3. COVID-19 dışındaki diğer Corona virüsler

Günümüzde insanda hastalık yapabilen yedi CoV tespit edilmiştir: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoVOC43, HKU1-CoV, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 (novel-virüs). Son üçü ağır enfeksiyonlara yol açmaktadır.^{10,16}

a. MERS-CoV: Haziran 2012'de şiddetli akut solunum sendromu olan Suudi Arabistanlı bir hastadan yeni bir koronavirüs izole edildi ve virüs daha sonra Orta Doğu Solunum Sendromu - Koronavirüs (MERS-CoV) olarak adlandırıldı.¹⁸ Bu hastalığın develerden kaynaklandığından şüphelenilmektedir. Yüksek mortalite oranı, antiviral tedavi veya aşısının olmaması ile MERS-CoV, önemli bir halk endişesi olmaya devam etmektedir.¹⁹

b. SARS-CoV: Sars-Corona Virüsü (SARS-CoV), ilk kez Çin'de 2003 yılında görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan bir korona virüstür. Ağır solunum yetmezliği ile ölüme neden olur. SARS-CoV'un %10'a yaklaşan mortalite oranı olduğu, özellikle 65 yaşın üzerinde %50'ye yaklaşan mortalitesi olduğu rapor edilmektedir. Tedavisi için spesifik ilaçlar ve aşılar için araştırmalar devam etmektedir.²⁰

4. Adenovirüsler

Bazı adenovirüs serotiplerinin (1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 ve

35) pnömoneye neden olduğu bildirilmiştir.^{20,21} B tipi 3, 7, 14 ve 21 serotipleri ciddi ve komplike pnömone ile ilişkilendirilmiştir.²² Adenovirüs serotipi 7, 2014 yılında Oregon'da bir toplum salgını içinde ciddi solunum yolu hastalıklarının önemli bir nedeni olarak kabul edilmiştir. Pnömoni bebeklerde büyük çocuklardan daha şiddetlidir ve uyuşukluk, ishal ve kusma ile ilişkili olabilir. Meningoensefalit, hepatit, miyokardit, nefrit, nötropeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi akciğer dışı komplikasyonlar nadiren ortaya çıkar.²³ Diğer viral pnömonilerininkine benzer yaygın bilateral pulmoner infiltratlar ortaya çıkar. Patolojik değişiklikler arasında nekrotizan bronşit, bronşiolit ve mononükleer hücre infiltrasyonu olan pnömone, hiyalin membranlar ve nekroz bulunur. Yenidoğan ve altta yatan hastalığı olan bebekler ölümcül adenoviral pnömone için yüksek risk altındadır.^{23,25}

TANI

Viral pnömonilerde tanı; anamnez, klinik ve radyolojik bulgulara ilaveten, sitolojik değerlendirme (DNA virüsleri: İntranükleer inklüzyonlar, RNA virüsleri için, intrastoplazmik inklüzyonlar), viral kültür, hızlı antijen testi PCR ile olmaktadır. Radyolojik bulguların hiçbiri spesifik değildir. Akciğer grafisinde bilateral akciğer tutulumu olabilir. Bilateral diffüz interstisyel infiltrasyon, bronşiyal duvar kalınlaşması, konsolidasyon saptanabilir. Toraks BT tanıda yardımcı olabilir.²⁶

SONUÇ

Viral pnömonilerin çoğu hem klinik ve hem radyolojik olarak karışabilmesi, tanı ve tedavi seçenekleri kısıtlı olması nedenleriyle ileri çalışmalara ihtiyaç duyulan bir alandır. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması, hastalığın duyarlı bireylere bulaş ve morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766.
2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, Eldin C, Hocquart M, Mailhe M, et al. Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France. - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 20:101632. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101632.
4. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w> <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>
5. <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/respiratory-viruses/overview-of-viral-respiratory-infections>
6. Avcu G, Bal Şahbudak Z, Çiçek C, Vardar F. Solunum yolu virüs enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatan çocukların klinik ve epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf* 2017;11:111-5.
7. Kurtaran B. MeRS-Co virüs ve diğer ciddi seyirli viral pnömoniler. *ANKEM Derg* 2014;28(Ek 2):134-40.
8. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(2):143-7. doi: 10.1097/QCO.0b013e328328cf65.
9. Alonso WJ, Tamerius J, Freitas ARR. Respiratory syncytial virus causes more hospitalizations and deaths in equatorial Brazil than influenza (including during the 2009 pandemic). *An Acad Bras Cienc.* 2020; 27:92(1):e20180584. doi: 10.1590/0001-3765202020180584. eCollection 2020.
10. Wang M, Fu A, Hu B, Tong Y, Liu R, Gu J, et al. Nanopore target sequencing for accurate and comprehensive detection of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses.2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20029538>
11. Do AHL, van Doorn HR, Nghiem MN, Bryant JE, Hoang TH, Do QH, et al. Viral Etiologies of Acute Respiratory Infections among Hospitalized Vietnamese Children in Ho Chi Minh City, 2004–2008. 2011. *PLoS ONE* 6(3): e18176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018176>
12. <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>
13. https://en.wikipedia.org/wiki/Timeline_of_influenza
14. Ellis JS, Zambon MC. Molecular diagnosis of influenza. *Reviews in Medical Virology.* 2002 Nov-Dec;12(6):375-389. DOI: 10.1002/rmv.370.
15. Kozhikhova KV, Shilovskiy IP, Shatilov AA, Timofeeva AV, Turetskiy EA, Vishniakova LI, et al. Linear and dendrimeric antiviral peptides: design, chemical synthesis and activity against human respiratory syncytial virus. *J Mater Chem B.* 2020 Apr 1;8(13):2607-2617. doi: 10.1039/c9tb02485a.
16. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One.* 2020 Mar 19;15(3):e0230548. doi: 10.1371/journal.pone.0230548. eCollection 2020.
17. Russell CJ, Penkert RR, Kim S, Hurwitz JL. Human Metapneumovirus: A Largely Unrecognized Threat to Human Health. *Pathogens.* 2020;13:9(2). pii: E109. doi: 10.3390/pathogens9020109.
18. Zaki AM, Boheemena S, Bestebroer TIM, Osterhaus A, Fouchier R. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367:1814–20.
19. Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virology.* 2016;13:87.
20. Yücel B, Görmez A. SARS-Corona Virüsüne Genel Bakış. *Türk J App Sci Tech.* 2019, 2(1): 32-39.
21. Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, et al. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:680.
22. Jain S. Causes of CAP in hospitalized patients: preliminary data from the CDC Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) Study. ICAAC Interactive Symposium L-495; September 12, 2013; Denver, CO, USA.
23. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-adenovirus-infection>
24. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372:835.
25. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10:811.
26. Kim, Suk Ran, Chang-Seok Ki, and Nam Yong Lee. "Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using a dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay." *Journal of virological methods* 156. 2009: 1; 111-6.