

PANDEMİ SONRASI YENİDOĞANLARDA VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Viral Respiratory Infections in Newborns After The Pandemic

Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU¹  Serdar ALAN¹ 

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Neonatoloji B.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

İnsanlarda 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni koronavirüs suşuna bağlı enfeksiyonlar ilk olarak 2019 yılında görülmeye başlamış ve Mart 2020 yılında dünya sağlık örgütü tarafından COVID-19 pandemisi kabul edilmiştir. Bununla birlikte bireysel, toplumsal ve bölgesel bazda farmakolojik olmayan müdahaleler hayatımıza girmiş ve pandemi yavaşlatılmaya çalışılmıştır. Bu farmakolojik olmayan müdahaleler ile sadece SARS-CoV-2 değil, diğer solunum sistemini tutan viral ajanlarda etkilenmiştir. Özellikle küçük çocuklar ve yenidoğanlarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu yapan başta respiratuvar sinsityal virüs, rinovirüs ve respiratuvar enterovirüsler olmak üzere diğer tüm virüslerin toplumda görülmesinde ve enfeksiyon şiddetinde değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu derlemede özellikle respiratuvar sinsityal virüs, influenza virüs, rinovirüs ve respiratuvar enterovirüsler, adenovirüs, insan metapnömovirüs ve parainfluenza üzerinde durularak pandemi öncesi, pandemi sırası ve pandemi sonrasında görülme sıklıkları ve yenidoğan üzerindeki farklılaşan etkilerine değinilmiştir. COVID-19 pandemisi sırasında elde edilen bu bulgular gelecekte başka bir virüsün yol açabileceği olası bir pandemi yönetiminde ışık tutucu olacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 pandemisi, yenidoğan, RSV, rinovirüs, influenza

Infections in humans due to the new coronavirus strain called 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' (SARS-CoV-2) first started to be seen in 2019 and the COVID-19 pandemic was accepted by the World Health Organization in March 2020. Non-pharmacological interventions have been introduced on an individual, community and national basis and efforts have been made to slow down the pandemic. With these non-pharmacological interventions, not only SARS-CoV-2 but also other respiratory viral agents were affected. Especially respiratory syncytial virus, rhinovirus and respiratory enteroviruses, which cause severe lower respiratory tract infections, especially in young children and newborns, have caused changes in the circulation of all other viruses in the community and in the severity of their infections. This review focuses on respiratory syncytial virus, influenza virus, rhinovirus and respiratory enteroviruses, adenovirus, human metapneumovirus and parainfluenza, and discusses the circulation of these viruses and their differential effects on newborns before, during and after the pandemic. We anticipate that these findings obtained during the COVID-19 pandemic will shed light on pandemics caused by other viruses in the future.

Keywords: COVID-19 pandemic, neonatal, RSV, rhinovirus, influenza



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Tel / Phone: +95053350448
Geliş Tarihi / Received: 24.06.2023

Dr. Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU
Hastalıkları A.D., Neonatoloji B.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: aysetandircoglu@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 31.07.2023

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan yeni koronavirüs hastalığını Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 olarak kısaltılmış ve Şubat 2020'de etken olan virüsü "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" olarak tanımlamıştır. SARS-CoV-2 salgını 12 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Esas olarak damlacık yoluyla bulaşan hastalık dünyada 670 milyondan fazla insanı etkilemiştir (1).

Pandeminin başında COVID-19 aşısının veya virüse özgü terapötik ajanların olmaması nedeniyle akut COVID-19 enfeksiyonu toplumda önemli bir sağlık yükü oluşturmuştur. Enfeksiyonun yayılımının sınırlandırılması amacıyla bireysel, çevresel, toplumsal ve ülkesel düzeylerde farmakolojik olmayan müdahalelere (FOM) odaklanılmıştır. İlaç dışı bu erken halk sağlığı müdahaleleri olarak kabul edilen FOM'lar Tablo 1'de özetlenmektedir (2).

Tablo 1: COVID-19 Pandemisinde uygulanan Farmakolojik Olmayan Müdahaleler (FOM):

Bireysel	<ul style="list-style-type: none">• Maske• El hijyeni• Sosyal mesafe• Hasta olanların taranması• Evde ayrı odada izolasyonu• Maruziyeti olanların karantinaya alınması
Toplumsal	<ul style="list-style-type: none">• Kamusal alanlarda maske zorunluluğu• Okul ve çocuk bakım merkezlerinin kapatılması, evde kalma• Temas edenlerin izolasyonu• Toplu taşımının seyreltilerek yapılması, hatta durdurulması• Sağlık eğitimi• Toplumun taraması
Çevresel	<ul style="list-style-type: none">• Hava kalitesinin iyileşmesi• Çok dokunulan yüzeylerin dezenfeksiyonu
Ülke politikaları	<ul style="list-style-type: none">• Sınırların kapatılması• Ülke giriş çıkışlarında/bölgesel seyahatlerde test zorunluluğu

Dünya Sağlık Örgütü, Pan-Amerikan Sağlık Örgütü ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDS) (2-4) tarafından yayınlanan influenza pandemisi planlama kılavuzu bu FOM'ların temel dayanağı olmuştur. COVID-19 salgını sırasında FOM'ların neredeyse eş zamanlı olarak küresel çapta uygulanması ile, SARS-CoV-2'nin toplumda bulaşması yavaşlatılmış, hastalık yükü ve sağlık kaynaklarına ihtiyaç azaltılmış, aşı ve özgün tedavilerin geliştirilmesi için zaman kazanılmıştır (5). SARS-CoV-2 dışında da influenza virüsü ve solunum sinsityal virüsü (RSV) de dahil olmak üzere birçok solunum yolu enfeksiyonunun bulaşı da azalmıştır.

Farmakolojik olmayan uygulamalar ile toplumdaki solunum virüslerinin aktivitesindeki azalmaya ek olarak, invazif Streptokok pnömonisi de dahil olmak üzere birçok solunum yoluyla bulaşan hastalığın azalması dikkati çekmiştir. SARS-CoV-2 dışı solunum yolu virüslerinin toplumdaki görülme sıklığındaki bu değişikliklerin meydana gelmesinde şüphesiz birçok faktör etkilidir. Bu faktörler sadece FOM'ların düzenli uygulanmasını değil aynı zamanda sağlık davranışlarındaki değişiklikleri, seyahatlerdeki azalmaları, virüse özgü bulaşma faktörlerindeki (damlacık yolu, temas edilen yüzden geçiş vs.) ve test önceliklerindeki farklılıkları da içermektedir (6,7).

Yenidoğan döneminde viral solunum yolu enfeksiyonları, hastane yatış oranlarının yüksekliği ve yarattıkları mortalite ve morbidite ile birlikte değerlendirildiğinde son derece önemli bir sağlık problemidir. Toplumdaki virüs dolaşımı ile yenidoğan viral solunum yolu enfeksiyonları doğrudan ilişkilidir. Bu derlemede, yenidoğanlarda yaygın görülen solunum yolu virüs enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, SARS-CoV-2 pandemisi ve alınan FOM'lar nedeniyle değişen solunum yolu virüslerinin yayılım ve şiddetinin yenidoğan bebekler üzerindeki etkileri gözden geçirilmiştir.

SARS-CoV-2 dışı solunum yolu virüsleri:

Birçoğu tıbbi müdahale gerektiren viral enfeksiyon vakalarını ölçen yerleşik yerel, ulusal ve küresel sürveyans sistemleri, COVID-19 pandemisinden önce görülme sıklığındaki mevsimsel değişikliklerin tespit edilmesine yardımcı olmuştur (8-10). Solunum virüslerinin (RSV, influenza, parainfluenza, rinovirüs/respiratuar enterovirüs, insan metapnömovirüsü, adenovirüs) toplumda birlikte görülmesi ve mevsimsel değişiklikleri SARS-CoV-2'nin ortaya çıkmasından önce yaygındı. COVID-19 pandemisinin başlangıcında uygulanan evde kalma kararı da dahil olmak üzere FOM'ların toplumda uygulanmasıyla beraber saptanan SARS-CoV-2 dışı viral patojenlerin toplumdaki yaygınlığı değişiklik göstermiştir. Pandeminin farklı aşamalarında özellikle influenza virüs, RSV, rinovirüs ve respiratuar enterovirüs dolaşımı değişiklik göstermiştir (11). COVID-19 pandemisi sırasındaki bu değişikliklerin tespit edilmesi, özellikle hastalığa karşı en savunmasız olanlarda enfeksiyonu azaltmaya yönelik halk sağlığı önerilerinin şekillendirilmesine ve toplumdaki ortak dolaşımı yöneten virüsler arası karmaşıklıkları anlamamıza yardımcı olabilir.

COVID-19 pandemisinin Respiratuar Sinsityal Virüs üzerine etkileri:

İlk defa şempanzeden izole edilmiş bir virüs olan RSV daha sonra alt solunum yolu enfeksiyonu olan

bebeklerde de gösterilmiş ve insanda enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir (11-14). RSV, ikisi yapısal olmayan ve dokuzu yapısal toplam 11 proteini kodlayan, segmentlere ayrılmamış, tek sarmallı bir RNA genomuna sahip ve orta büyüklükte pleomorfik zarflı bir virüstür. Bağlanmada aktif olan G proteini ve sinsisyum yapısının oluşmasını sağlayan füzyonda rol alan F proteini genetik olarak kodlanır (15). F ve G proteinlerine göre A ve B olmak üzere iki ana gruba ayrılır. RSV A enfeksiyonlarının sıklığı ve yayılım oranı daha yüksektir (16). Bu virüse bağlı gerçekleşen bronşiolit ile hastaneye yatışların yarısından fazlası doğumdan sonraki ilk üç ay içinde olmaktadır ve prematüre doğmuş olanlarda yatış riski üç kat daha fazladır (17,18). Kimi zaman hafif dönemsel kaymalar gözlenirse de ülkemizin de bulunduğu kuzey yarım kürede ekim ile mart ayları arası sıktır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada mevsimsel alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatan bebeklerin beşte birinin RSV olduğu ve RSV ilişkili ölüm oranının %1.2 olduğu tespit edilmiştir (19). Klinik bulgular hışırtı, öksürük, burun tıkanıklığı şeklinde hafif olabileceği gibi inleme, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, apne, siyanoz gibi daha ciddi yaşamı tehdit eden solunum sıkıntısı bulgularına kadar uzanan bir spektrumda seyredebilir. Spesifik antikor testleri ile hızlı tanı konulan hastalarda tedaviden destek tedavisi ve oksijenasyonun sağlanması şeklindedir (20).

Rekombinant monoklonal bir antikor olan Palivizumab, RSV F proteininin A antijenik bölümünde bir epitopu hedefler. Böylece RSV'nin solunum yolu epiteline yapışmasını önler. Bu sayede de yüksek riskli hastalarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarını engeller. Özellikle siyanotik konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı olan prematürel gibi riskli gruplarda bu monoklonal antikor ekim ile mart ayları arasında uygulanmalıdır (21).

Yapılan bir çalışmada, 2020 yılı sonbahar ve kış aylarında bronşiolit nedeniyle hastaneye yatışlarda %85.9 ve yoğun bakıma yatışlarda %89.1 azalma ile eş zamanlı olarak RSV tespitlerinde %93.4 azalma olduğu gösterilmiştir (22). Bu düşüşte en önemli etkinin

FOM'ların yanı sıra sokağa çıkma yasakları gibi halk sağlığı önemleri olduğu düşünülmektedir. 2021 yılının başlarına kadar düşük seyreden RSV enfeksiyonu, COVID-19 önlemlerinin gevşemesi sonrasında 3-4 aylık bir mevsimsel kayma yaşayarak 2021 yılının yaz aylarında birçok ülkede düşük zirve seviyelerinde gözlenmiştir (23,24). Çocuklarda RSV bronşioliti ılıman iklimlerde kış aylarında pik yapmaktadır, tropikal iklimlerde ise yıl boyu devam edebilmektedir. Tropikal iklimlerde yıl boyu sabit sıcaklıklar olması, nemli veya yağmurlu ortamların sürekli olması ile virüsün bulaşmasında önemli rol oynayan damlacık oluşumu daha kolay olmaktadır. Benzer şekilde bu nedenle yağmurun daha yoğun olduğu kış mevsimlerinde de RSV görülme süresi uzamaktadır. Ancak CDS verilerine bakıldığında 2023 kışında Ocak ayından sonra yağmurlar uzamasına karşın vaka sayısının azaldığı dikkati çekmektedir (25).

Aynı zamanda Güney İspanya'dan yapılan 2014-2020 yılları arası ile 2020-2021 yılları arasını karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada RSV her iki dönemde de baskın etiyolojik ajan olup pandemi öncesi dönemde hastaların %76.2'sinde, pandemi sırasında ise %70.8'inde tek başına veya diğer virüslerle birlikte izole edilmiş. Pandemi öncesi dönemde RSV bronşioliti nedeniyle 253 yatış olmuş ve her sezon ortalama 42 hasta yatışı gerçekleşmiştir. Her salgın sezonunun başlangıcı ve bitişi Kasım ayından Nisan veya Mayıs ayına kadar sürmüştü ve Aralık veya Ocak aylarında zirve yapmıştır. COVID-19 pandemisi sırasında, 2020-2021 sonbahar-kış döneminde RSV bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan hasta olmamıştır. İlk yatış Haziran 2021'de gerçekleşmiş ve Temmuz ayında zirve yaparak Ağustos ayına kadar uzanan bir salgın ortaya çıkmıştır. Ayrıca süt çocuklarında pandemi döneminde RSV ilişkili viral pnömoni ile yoğun bakım yatışının daha fazla olduğu bildirilmiştir (26). Bu da bize RSV ilişkili bronşiolitin pandemi döneminde daha şiddetli olduğunu düşündürmektedir. Buna ek olarak, CDS tarafından yapılan RSV-NET çalışması verilerine göre, Ekim 2020 ile Nisan 2021 arasında, RSV ile ilişkili hastaneye yatış oranı 100.000 kişide 0.3 iken önceki iki sezonda

sırasıyla 27.1/100.000 kişi ve 33.4/100.000 kişi olarak kaydedilmiştir. Pandemi sonrası olan 2022-2023 verilerine bakıldığında bu oran tüm 100.000'de 50.8'e yükselmiştir (25).

Güney yarım kürede yer alan Avustralya'da yapılan bir RSV çalışmasında, tüm pediatrik yaş gruplarında, 2020 yılında 4766 COVID-19 ve 22997 RSV bildirilmiştir. Hem COVID-19 hem de RSV tespitlerinde keskin bir düşüş gerçekleşmiş, bu düşüş ilkbahar aylarında (Mart-Mayıs) karantina da dahil olmak üzere ülke çapında FOM'lar ve halk sağlığı önlemleriyle ilişkilendirilmiştir. RSV tespitleri ilkbahara (Eylül) kadar düşük seviyelerde kalmış ve daha sonra düzenli olarak artarak yaz başında (Aralık) zirveye ulaşmış ve ardından keskin bir düşüş göstermiştir. Bu keskin düşüşün nedeni ise okulların tatil olması olarak gösterilmiştir (27). RSV ilişkili salgınların 2025 yılına kadarki süreçte önüne geçebilmek adına yapılan bir modelleme çalışmasında pandemi sonrası dönemde oluşacak RSV enfeksiyonunun mevsimsel olarak 2021-2022 sezonundan önceki sezonlara benzer olduğu fakat yaklaşık iki katı oranında hastayı etkileyeceği ön görülmüştür (28).

Sonuç olarak, RSV ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonları pandeminin ilk yılında FOM uygulamaları ile ciddi olarak azalmıştır. FOM uygulamaları gevşetildiğinde ise vaka sayıları tekrar artmaya başlamıştır. 2020-2021 sezonunda, beklenen sonbahar- kış döneminden ziyade mevsimsel kayma sonucu yaz aylarında vaka sayıları artmış ancak yine de önceki yıllara göre düşük kalmıştır. Pandeminin devam ettiği, 2021-2022 sezonunda da vaka sayıları benzerlik gösterdi. 2022-2023 sezonu, RSV mevsimselliği (Ekimden marta kadar) pandemi öncesi seviyelere yaklaşmış olup, hastalık şiddetinin ve tepe noktasının arttığı tespit edilmiştir (25-27).

COVID-19 pandemisinin influenza virüsüne etkisi:

İnfluenza virüsleri orthomixoviridae ailesinden üç antijenik alt tipe (A, B ve C) sahip RNA virüsleridir. İnfluenza tip A virüsleri hemaglutinin ve nöraminidaz glikoprotein yüzey antijenlerine göre de sınıflandırılır. İnfluenza tip A, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde

solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir (28,29). Aerosol damlacığı veya kontamine sekresyonlarla temas yoluyla bulaşan influenzanın yenidoğanlarda klinik belirtileri hafif öksürük, burun akıntısı, hapşırma olmakla beraber nadiren ishal, apne, takipne, beslenme intoleransı görülebilir. Ayrıca pnömoni veya bronşiolit durumunda oksijen ya da mekanik ventilatör destek ihtiyacı oluşabilir. Tanıda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya hızlı antijen tanı testi kullanılır. Bunun için nazofarenks aspiratı veya boğaz sürüntüsü alınabilir. Ayrıca laboratuvar bulgusu olarak lenfopeni, nötropeni, monositoz ve trombositopeni gözlemlenebilir (30). Tedavide nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir veya zanamivir kullanılabilir Çin Halk Cumhuriyeti'nden yapılan ulusal bir çalışmada, Kuzey ve Güney Çin'de 2011'den 2019'a kadar her yıl kış-ilkbahar salgın zirveleri görülmüştür. SARS-CoV-2'nin Çin'deki etiyolojisi bilinmeyen viral pnömoni kümesinin nedeni olduğu doğrulanmadan (7 Ocak 2020) ve FOM'lar yaygın olarak uygulanmadan önce, kuzey ve güneydeki influenza aktivite seviyeleri, önceki yıllarla benzer seyirdeydi. İnfluenza aktivitesi FOM uygulamaları ile güneyde 10. salgın haftasında influenza testi pozitiflik oranı %33.8'den 13-19. haftalarda %0.6'ya gerilerken, kuzeyde 8. haftada test pozitiflik oranı %26.5'den karantinanın 11-17. haftalarında %3.2 gibi düşük seviyelere gerilemiştir (31).

CDS tarafından 1997 yılından itibaren haftalık yayınlanan morbidite ve mortalite raporuna göre, Ekim 2020-2021 tarihleri arası influenza aktivitesinin en düşük olduğu dönem olarak kayıtlara geçmiştir. Test edilen 1.095.080 klinik numune arasında 1.921 (%0.2) numunede influenza virüsü pozitif bulunmuştur. Bu dönemde laboratuvar tarafından doğrulanmış influenza ile ilişkili hastaneye yatışların oranı ise 100.000 hastada 0,8 olarak bildirilmiştir (24). Mevsimsel influenza ile ilişkili ölüm vakası 2021-2022 tarihleri arasında laboratuvar tarafından doğrulanmış 44 çocuk hastada bildirilmiştir. Bu vakalardan 42'si influenza A virüsü enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir ve alt tiplendirmesi yapılan 22 influenza A virüsünün tümü H3N2

virüsleridir. Ayrıca, bildirilen pediatrik ölümler arasında iki influenza B virüsü enfeksiyonu gözlenmiştir. Ortalama yaş 6 olup, 25 (%57) çocuk hastaneye kabul edildikten sonra ölmüştür. COVID-19 pandemisinden önceki yıllarda CDS'ye bildirilen ölüm sayısı 37 (2011-2012 sezonu) ile 199 (2019-2020 sezonu) arasında değişiklik göstermiştir (32). Bu sayılar 2022-2023 yılları kıyaslandığında ise, 2022 yılının kış aylarında yaklaşık 45000 influenza örnek pozitifliği belirtilmişken, 2023 yılının kış aylarında bile bu sayı 2000 civarı olarak gösterilmiştir (33). İnfluenza nedeniyle ölen 2020-2021 yılları arasında 1 hasta, 2021-2022 yılları arasında 46 hasta var iken bu sayı 2022-2023 yılları arasında 158 olarak kayıtlara geçmiştir (33). Pandemi öncesinde diğer solunum yolu virüslerinden daha fazla tespit edilen küresel influenza virüsü aktivitesi, COVID-19 pandemisinin başlarında FOM'ların uygulanmasıyla belirgin bir şekilde azalmıştır (31,34-36). Özellikle 5 yaş altı çocuklarda influenza aşısı oranı azalmasına rağmen yine bu FOM ile influenza virüs aktivitesi de düşük seyretmiştir. Yenidoğanların yanı sıra tüm çocuklarda pandemi sırasında azalan influenza aktivitesi pandeminin sonlarına doğru ise; FOM'ların uygulanmasının azalması, pandeminin aktif olduğu yıllarda düşük seviyede virüs aktivitesi olması nedeniyle influenza aşısı için suş seçim zorluğu, influenza virüslerine karşı azalan toplum bağışıklığı gibi nedenlerle belirgin şekilde artmıştır (5,35).

Neticede, pandemi sonrası influenza virüsünde mevsimsel kaymanın görülmesinin yanı sıra iki tepeli dağılımı kaybolmuştur. Ayrıca pandemi döneminde dolaşan virüs aktivitesinin olmaması influenza aşısı için suş seçimi zorluğuna bu yüzden de toplum bağışıklığının yeteri kadar olmamasına yol açmıştır.

COVID-19 pandemisinin Rinovirus/Respiratuar Enterovirüse etkisi:

Küçük, zarfsız, pikornavirüs ailesinden tek sarmallı RNA virüsleri olan rinovirüsler, insanlarda üst solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni olmasının yanında özellikle prematüre bebeklerde ciddi solunum

semptomlarına neden olabilir. Klinik bulgular arasında burun akıntısı, ateş, konjesyon, apne, beslenme zorluğu, solunum sıkıntısı ve buna bağlı artmış solunum desteği ve oksijen ihtiyacı görülebilir. PCR metodu ile tanımlanabilirler. Bilinen etkin bir antiviral tedavi yoktur. Enfeksiyonun önlenmesinde temas izolasyonu ve el yıkama gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra damlacık solunumunun önlenmesi gerekmektedir (37).

Enterovirüsler, tek sarmallı RNA virüsleridir. Bu virüsler de pikornavirüs ailesine aittir. Çoğu yenidoğanda enteroviral enfeksiyon hafif ateş, geçici solunum sıkıntısı, kusma, ishal ve emmede azalma gibi spesifik olmayan hafif bir klinik tablo ile kendini gösterir. Bu enfeksiyonlar genellikle postnatal kazanılmıştır ve yaşamın ilk haftasından sonra ortaya çıkar (38). Bazı enterovirüs enfeksiyonları ise yenidoğanlarda mortal seyredabilen fulminan, sepsis benzeri bir hastalık ve/veya menenjit/ensefalit sebebi olabilir (39). Enterovirüsler, serum, idrar, BOS, nazofarenks ve dışkıda viral kültür ve PCR ile tanımlanabilir. Birçok viral etkende olduğu gibi destek tedavileri önerilir (39).

ABD ulusal solunum virüsleri sürveyansı, rinovirüs ve respiratuvar enterovirüs tespitlerinin Mart ve Mayıs 2020 arasında önemli ölçüde azaldığını, ancak daha sonra önceki yılların mevsimsel seviyelerine geri döndüğünü göstermiştir. Kaliforniya'da bir sentinel sürveyans sistemi, COVID-19 pandemisinin başlangıcındaki düşük aktivitenin ardından 2021 sonbaharında başlayan tipik mevsimsel seviye değişiklikleriyle birlikte, COVID-19 öncesi pandemi sezonlarındaki seviyelere benzer rinovirüs ve respiratuvar enterovirüs aktivitesi seviyeleri bildirmiştir (40,41). Bu da yine FOM'ların ve halk sağlığı uygulamalarının azalması neticesinde gerçekleşmiş olabilir.

Kore'den yapılan bir çalışmada, 2016-2019 yılları arasında %16.51 olan yıllık tespit edilen rinovirüs oranı, 2020 yılında %21.42 olarak saptanmıştır. Bu da virüslerin zarfsız olması yani çevre dayanıklılığı yüksek olması, uzun süreli yayılma özelliği, birlikte görülen suş

sayısı, yüzeylerdeki stabilite yüksekliği ve genomik çeşitliliği nedeniyle pandemi sırasında FOM'lar ve sıkı sosyal mesafe kuralına rağmen bu virüslerin ve diğer zarfsız solunum yolu virüslerinin dolaşımının devam ettiğini göstermiştir (42). Aynı zamanda bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonunun zirve yaptığı noktada rinovirüs enfeksiyonu dip yapmıştır. Bunun nedeni ise, konakçı ve popülasyon üzerindeki virüs- virüs etkileşimi olabileceği düşünülmektedir (42).

Finlandiya'dan bildirilen bir çalışmada, 2015-2020 yılları arası rinovirüs enfeksiyonu mevsimsel artışlar ile yaklaşık 100000'de 2 ila 12 arası dalgalı seyir göstermişken, 2020 yılında pandemi sırasında alınan FOM'lar ve diğer önlemlerle 100000'de 0.1 ila 4 arasına gerilemiştir (43).

Neticede rinovirüs/ respiratuvar enterovirüsler sadece pandeminin ilk başlarında uygulanan FOM'lara yanıt vermiş ve dolaşımları kısa bir süre için azalmıştır. Öte yandan FOM'lardaki küçük gevşemelerden sonra yayılımları pandemi öncesi seviyelerden devam etmiştir. Bunun nedeni FOM'ların azaltılmasının yanında viral zarf yokluğu, yüzeylerdeki stabiliteleri, genomik çeşitliliği gibi virüsün yapısal özellikleridir.

COVID-19 pandemisinin Adenovirüslere etkisi:

Adenovirüsler, 7 alt grup (A-G) ve 50'den fazla serotipi olan çift sarmallı, zarfsız DNA virüsleridir. Farklı serotipler solunum yolu enfeksiyonu (tip 1-5, 7, 14 ve 21), keratokonjonktivit (tip 5, 8, 19 ve 37) ve gastroenterit (tip 31, 40 ve 41) gibi farklı hastalıklara neden olabilir. Diğer solunum yolu virüsleri gibi mevsimsel dağılım göstermeyen tüm yıl boyunca etken olabilen virüslerdir (44). Daha büyük çocuklarda hafif enfeksiyonlar ile seyretse de prematürelere ciddi pnömoniye yol açabilir. Özellikle yaşamın ilk iki haftası yenidoğanlar daha yüksek risk altındadır (45).

Adenovirüsler COVID-19 Pandemisi sırasında rinovirüs ve respiratuvar enterovirüslere benzer dolaşım göstermişlerdir. Influenza ve RSV'ye göre vaka sayılarında dalgalanma daha az olmuştur. Zarf yapısı yokluğu, yüzeylerde daha kalıcı olması, enfekte kişiler arasında uzun süren bulaştırıcılığı ve tüm mevsimlerde

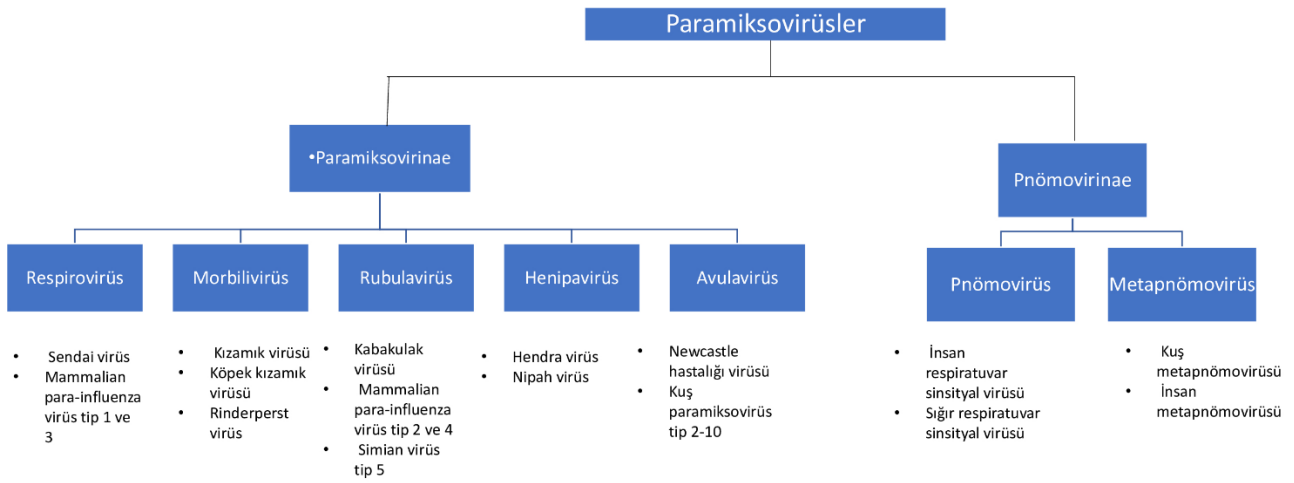
görülebilmeleri nedeniyle pandemi ve sonrasında benzer oranlarda görülmeye devam etmişlerdir (46).

COVID-19 pandemisinin diğer virüslere etkisi:

Paramiksoviridae ailesinin üyelerinden (Şekil 1) olan parainfluenza, ve insan metapnömovirüsü tek sarmallı, zarflı bir RNA virüslerdir. Parainfluenza tip 1,2,3,4 insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan serolojik tipler olmakla beraber parainfluenza tip 3, neonatal enfeksiyonlarda en sık görülen tiptir. İnsan

metapnömovirüsü ise ender rastlanmakla beraber ciddi pnömoniye sebep olabilmektedir (47).

Paramiksoviridae ailesinin üyesi olan bu virüsler tıpkı RSV gibi pandemi başında ve FOM'lar düzenli uygulanırken görülmesi belirgin olarak azalmıştır (5). Kore'den yapılan bir çalışmada 2016-2020 yılları arasında parainfluenza virüsü %6.26 oranında iken, 2020 yılında %0.19; benzer zaman aralığında insan metapnömovirüsü ise %4.17'den %0.7 olarak tespit edilmiştir (42).



Şekil 1: Paramiksovirüslerin sınıflandırılması

COVID-19 pandemisinin hastane kaynaklı viral enfeksiyonlara etkisi:

Pandemi ve uygulanan FOM'lar ile beraber hastane kaynaklı viral enfeksiyonlarda da belirgin azalma tespit edilmiştir. Hong Kong üniversitesinden yapılan bir çalışmada viral solunum yolu enfeksiyon etkenleri Şubat-Nisan 2017-2019 yılları arasında ayda 110 şüpheli pozitifliği ile karşılaşıyorken, Şubat-Nisan 2020 aylarında bu sayı 60 olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada aylık oranlara bakıldığında, hastane kaynaklı RSV, influenza A, influenza B enfeksiyonu olan çocuk sayısı belirgin düşüş göstermiştir. Bunun nedeni de yine halk sağlığı önemleri ve FOM'lar olarak düşünülmektedir (48).

Kanada Montreal çocuk hastanesinden yapılan, çocuk yoğun bakım, yenidoğan yoğun bakım, çocuk hematoloji, çocuk cerrahisi bölümlerinin dahil edildiği çalışmada; hastane kaynaklı rinovirüs,

rinovirüs/respiratuvar enterovirüs, adenovirüs, influenza A, RSV, parainfluenza, influenza B virüslerinin 2019-2020, 2020-2021, 2021-2022 sezonlarında dağılımlarına bakılmış, rinovirüsü için ilk periyotta 26 hasta, 2020'den sonra yılda üç hasta tespit edilmiştir. Rinovirüs/enterovirüs için ise 2019-2020 arası 16 hasta iken 2020-2021 arası 1 hasta saptanmış, sonrasında ise hasta saptanmamıştır (49).

Çalışmalar göstermiştir ki, COVID-19 pandemisinin hastane ile ilişkili viral solunum yolu enfeksiyonlarının azalmasına neden olmuştur. FOM'lar içinde sayılan maske kullanımının bu düşüşte rolü olabileceği gibi hastaneye ziyaretçi alınmaması da önemli bir etkidir (49).

SONUÇ

COVID-19 pandemisi, SARS-CoV-2 dışı solunum yolu virüslerinin toplumdaki dolaşımını değiştiren daha önce

görülmemiş toplumsal davranış değişikliklerine yol açmıştır. Çoğu solunum virüsü türünün aktivitesinde zaman içinde belirgin azalmalar olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, COVID-19 salgını ilerledikçe, FOM'ların uygulanmasında ve SARS-CoV-2'nin topluluk dolaşımında, bazı solunum virüslerinin geri dönüşünde değişkenliğe yol açan artan farklılıklar olmuştur. En önemlisi, klinik hastalık yükü ve çocuk ölümleri de dahil olmak üzere influenza virüsü aktivitesi, pandeminin başında düşük izlenirken sonlara doğru artış göstermiştir. RSV enfeksiyonu tespitleri başlangıçta düşükken, 2021'den bu yana birçok yerde mevsimler arası yayılımı yeniden artmıştır. COVID-19 pandemisinin bir sonucu olarak influenza virüs çeşitliliğinin ve RSV çeşitliliğinin azaldığına dair kanıtlar da vardır, ancak bu değişikliklerin korunup korunmadığı sürekli sürveyans ve genomik analizler gerektirmektedir.

Zarflı virüslerin aksine zarfsız virüsler örneğin rinovirüs/ respiratuvar kaynaklı enterovirüsler FOM uygulamasına rağmen kalıcılığı, viral zarf yokluğu, yüzeylerdeki stabiliteleri, genomik çeşitliliği gibi virüsün yapısal özellikleri nedeniyle pandemi döneminde dahi etkileri belirgin azalmamıştır. COVID-19 pandemisi sırasında elde edilen bu bulguların, ileride başka virüslerin yol açacağı pandemiler için ışık tutucu olacağını öngörmekteyiz.

Çatışma Beyanı: Yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir-planlama: SA, ÜAT; analiz-yorum: SA, ÜAT; veri sağlama: SA, ÜAT; yazım: SA, ÜAT; gözden geçirme ve düzeltme: SA, ÜAT; onaylama: SA, ÜAT

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yoktur.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-mediabriefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (12- 03-2020)
2. World Health Organization. Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza (2019). <https://www.who.int/publications/i/item/non-pharmaceutical-public-health-measures-for-mitigating-the-risk-and-impact-of-epidemic-and-pandemic-influenza>
3. Pan American Health Organization. Non-pharmaceutical interventions (NPIs): Actions to limit the spread of the pandemic in your municipality. Non Pharmaceutical Interventions (NPIs).pdf (2004).
4. Qualls N, Levitt A, Kanade N, Wright-Jegede N, Dopson S, Biggerstaff M, et al. CDC Community Mitigation Guidelines Work Group. Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza- United States, 2017. MMWR Recomm Rep. 2017;66(1):1-34.
5. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):195-210.
6. Sullivan SG, Carlson S, Cheng AC, Chilver MB, Dwyer DE, Irwin M, et al. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. Euro Surveill. 2020;25(47):2001847.
7. Bish DR, Bish EK, El-Hajj H, Aprahamian H. A robust pooled testing approach to expand COVID-19 screening capacity. PLoS One. 2021;16(2):e0246285.
8. Centers for Disease Control and Prevention. The National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS) <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/index.html> (2022).
9. World Health Organization. Global Influenza Programme <https://www.who.int/tools/flunet> (2022).

10. Centers for Disease Control and Prevention. Weekly U.S. influenza surveillance report: FluView <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm> (2022).
11. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. COVID-19 United States cases 2020 <https://coronavirus.jhu.edu/us-map> (2020).
12. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/> (2022).
13. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg.* 1957;66(3):281-90.
14. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, Bào Y, Basler CF, Bavari S, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: Update 2016. *Arch Virol.* 2016;161(8):2351-60.
15. Perk Y, Özdil M. Respiratory syncytial virüs infections in neonates and infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(2):63-70.
16. White LJ, Waris M, Cane PA, Nokes DJ, Medley GF. The transmission dynamics of groups A and B human respiratory syncytial virüs (hRSv) in England & Wales and Finland: Seasonality and cross-protection. *Epidemiol Infect.* 2005;133(2): 279-89.
17. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132(2):e341-8.
18. Parikh RC, McLaurin KK, Margulis AV, Mauskopf J, Ambrose CS, Pavilack M, et al. Chronologic age at hospitalization for respiratory syncytial virus among preterm and term infants in the United States. *Infect Dis Ther.* 2017;6(4):477-86.
19. Alan S, Erdeve O, Cakir U, Akduman H, Zenciroglu A, Akcakus M, et al.; TurkNICU-RSV Trial Group. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: A prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2186-93.
20. National Institute for Health and care Excellence (NICE) (2015) Bronchiolitis: Diagnosis and management of bronchiolitis in children. clinical Guideline 9, London: NICE.
21. Huang K, Wu H. prevention of respiratory syncytial virüs infection: From vaccine to antibody. *Microbiol Spectrum.* 2014; 2(4): AID-0014.
22. Britton PN, Hu N, Saravanos G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(11):e42-e43.
23. Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2021052089.
24. 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):1013-19.
25. RSV-NET Interactive Dashboard. cdc.gov/rsv/research/rsv-net/dashboard.html (Erişim Tarihi: 10.06.2023)
26. Bermúdez BL, Matías DPV, López-Casillas P, Brezmes RM, Gutiérrez ZM, Pino VMA. Variation in the seasonality of the respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic. *Infection.* 2022;50(4):1001-5.
27. Saravanos GL, Hu N, Homaira N, Muscatello DJ, Jaffe A, Bartlett AW, et al. RSV epidemiology in australia before and during COVID-19. *Pediatrics.* 2022;149(2):e2021053537.
28. Zheng Z, Pitzer VE, Shapiro ED, Bont LJ, Weinberger DM. Estimation of the timing and intensity of reemergence of respiratory syncytial virus following the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2141779.
29. Vij NK, Stryker cc, Esper Fp, Jacobs MR, Gonzalez BE. Influenza A/H1N1/09-10 infections in a NiCU during the 2009-2010 H1N1 pandemic. *pediatrics.* 2011;128(5):e1297-301.

30. Wang N, Liu X, Zhang Y, Xie Y, Zhao W. Hematologic Markers of Influenza A H1N1 for Early laboratory diagnosis and treatment assessment. *Lab Medicine*. 2011;42(10):607-11.
31. Feng L, Zhang T, Wang Q, Xie Y, Peng Z, Zheng J, et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States. *Nat. Commun*. 2021;12(1):3249.
32. <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2021-2022.htm> (Erişim Tarihi: 10.06.2023)
33. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/> (Erişim Tarihi: 10.06.2023)
34. Hills T, Kearns N, Kearns C, Beasley R. Influenza control during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10263):1633-34.
35. Laurie KL, Rockman S. Which influenza viruses will emerge following the SARS-CoV-2 pandemic? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(5):573-76.
36. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, Cohen C, Fry AM. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1305-09.
37. Steiner M, Strassl R, Straub J, Böhm J, Popow-Kraupp T, Berger A. Nosocomial rinovirus infection in preterm infants. *pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1302-4.
38. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):889-94.
39. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Flier A, Van Loon TM. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12 year period. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(10):901-4.
40. 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),1013-19.
41. Cooksey GLS, Morales C, Linde L, Schildhauer S, Guevara H, Chan E, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Respiratory Virus Sentinel Surveillance, California, USA, May 10, 2020-June 12, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(1):9-19.
42. Kim HM, Lee EJ, Lee NJ, Woo SH, Kim JM, Rhee JE, Kim EJ. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory surveillance and explanation of high detection rate of human rinovirus during the pandemic in the Republic of Korea. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(6):721-31.
43. Kuitunen I, Artama M, Haapanen M, Renko M. Rinovirus spread in children during the COVID-19 pandemic despite social restrictions-A nationwide register study in Finland. *J Med Virol*. 2021;93(10):6063-67.
44. Baley JA, Gonzalez BE. perinatal viral infections. In *Fanaroff and Martin's Neonatal perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, 10th ed* (Eds RJ Martin, AA Fanaroff, Mc Walsh):782-833. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.
45. Ronchi A, Doern c, Brock E, pagni L, Sánchez pJ. Neonatal adenoviral infection: a seventeen year experience and review of the literature. *J Pediatr*. 2014;164(3):529-35.
46. Park KY, Seo S, Han J, Park JY. Respiratory virus surveillance in Canada during the COVID-19 pandemic: An epidemiological analysis of the effectiveness of pandemic-related public health measures in reducing seasonal respiratory viruses test positivity. *PLoS One*. 2021;18;16(6):e0253451.
47. Broor S, Bharaj P, Chahar HS. Human metapneumovirus: A new respiratory pathogen. *J Biosci* 2008;33(4):483-93.
48. Wong SC, Lam GK, AuYeung CH, Chan VW, Wong NL, So SY, et al. Absence of nosocomial influenza and respiratory syncytial virus infection in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) era: Implication of universal masking in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(2):218-21.

49. Lefebvre MA, Rajda E, Frenette C, Paquet F, Rubin E, Sleno H, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated viral respiratory infections at a tertiary care pediatric hospital. *Am J Infect Control.* 2023;51(8):961-3