

Önem Kazanan Solunum Yolu Virüsleri ve Güncel Gelişmeler

The Respiratory Tract Viruses That Are Gaining Importance and Current Developments

Egemen ÖZDEMİR¹, Esra KAZAK¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

Özet

Solunum yolu virüsleri son yıllarda artan tanı olanakları, yaşlı ve immün sistemi baskılanmış birey sayısının artması, değişen iklim koşulları, insan nüfusun-
daki artış, ulaşımın kolaylaşması ve bazı virüslerin pandemiye neden olabileceği potansiyeli nedeniyle giderek önem kazanmaktadır. Bu virüslerden özellikle
respiratuar sinsityal virüs, influenza ve SARS-CoV-2 zatürreye neden olabilmekte, yaşlı ve bağışıklık sistemi zayıf hastalarda yaşamı tehdit edebilmektedir.
Bunların dışında rinovirüs, adenovirüs, insan metapnömovirüsü giderek artan sıklıkta tanımlanan diğer solunum yolu virüslerindendir. Zoonotik kökenli
virüslerin çeşitli mutasyonlarla insanda hastalık yapma özelliği kazanması ve salgınlara yol açması COVID-19 ve Avian Influenza H5N1’de deneyimledik.
Peki, güncel tehditler ve gelişmeler neler? Bazı solunum yolu virüslerinden korunmak için aşı çalışmalarında ve tedavide umut verici gelişmeler mevcuttur.
Yeni antiviral ilaçlar, monoklonal antikorlar ve aşı çalışmalarında durum ne? Bu genel derlemeyle önem kazanan solunum yolu virüslerinden bahsettik ve
bu virüsler hakkındaki güncel gelişmeleri paylaştık.

Anahtar kelimeler: Solunum yolu enfeksiyonları, Yeni hastalıklar, İnfluenza, Paramiksovirus, Koronavirüs, Bokavirüs

Abstract

Respiratory viruses have gained increasing prominence in recent years due to several contributing factors: advancements in diagnostic technologies, a grow-
ing population of elderly and immunocompromised individuals, changing climate conditions, global population growth, greater ease of international travel,
and the potential of certain viruses to cause pandemics. Among these, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Influenza, and SARS-CoV-2 are particularly
notable for their capacity to cause pneumonia, posing significant life-threatening risks, especially in older adults and immunocompromised individuals. In
addition, viruses such as Rhinovirus, Adenovirus, and Human Metapneumovirus are being increasingly identified as important respiratory pathogens. Recent
experiences with zoonotic viruses, such as SARS-CoV-2 and Avian Influenza H5N1, have demonstrated how mutations can enable animal viruses to infect
humans and cause widespread outbreaks. Therefore, what are the current emerging threats, and what recent advancements have been made in this field?
Encouraging progress has been made in the development of vaccines and antiviral treatments for some of these viruses. What is the current status of novel
antiviral agents, monoclonal antibody therapies, and vaccine development? In this general review, we examine the rising significance of respiratory viruses
and provide a comprehensive overview of recent progress in the prevention and treatment of these pathogens.

Keywords: Airway infections, Emerging diseases, Influenza, Paramyxovirus, Coronavirus, Bocavirus

Yazışma Adresi: Esra KAZAK, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Telefon: +90 532 240 99 27 **e-mail:** eskazak@uludag.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-2890-6392, 0000-0002-7380-2501

Geliş tarihi: 20.01.2025

Kabul tarihi: 12.06.2025

DOI: 10.17517/ksutfd.1623445

GİRİŞ

Anatomik olarak plica vocalisin üstünde yer alan solunum sistemi “üst solunum” ve altında kalan solunum sistemi organları “alt solunum yolu” olarak nitelendirilir. Dış etkenlere açık olması nedeniyle özellikle üst solunum yolunu tutan enfeksiyonlar toplumda en sık görülen enfeksiyonlardan olup, en sık nedenleri virüslerdir (1). Üst solunum yolu enfeksiyonları immünkompetan konakta çoğunlukla hafif seyretmekle birlikte önemli ölçüde morbidite ve iş gücü kaybına neden olmaktadır (2). Ancak çocuklarda, yaşlılarda ve immün düşkün konaklarda alt solunum yolunun da etkilenmesiyle daha ağır klinik tablo izlenebilir ve bu grupta mortalite nedenleri arasındadır (3). Ülkemizde ve dünyada yaşlı nüfusun, kronik hastalığı olan ve immüsupresif ilaç kullananların oranının artmasıyla solunum yolu enfeksiyonlarının ciddi seyredebileceği riskli kişilerin sayısı da artmaktadır. Ayrıca Dünya nüfusunun artması, ulaşımındaki kolaylıklar nedeniyle damlacık ve/veya bazıları aerosol ile bulaşan bu virüslerin daha çok kişiye bulaşması, yeni virüs alt tiplerinin ortaya çıkması, çoğunlukla zoonotik kökenli bu yeni virüslere bağlı epidemiler (SARS, MERS, H5N1 Avian İnfluenza) ve pandemilerin (2009 H1N1, SARS-CoV-2) görülmesi solunum yolu virüslerinin önemini artırmıştır. Öte yandan COVID-19 pandemisi nükleik asit amplifikasyon testlerine (NAAT) erişimi kolaylaştırarak daha çok test imkânı sağlamıştır. Bu testlerin yaygın kullanımıyla solunum yolu enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar daha sık tespit edilebilir hale gelmiştir (4). Tüm bu nedenlerle solunum yolu virüsleri giderek önem kazanmaktadır. Yazımızda son yıllarda giderek önem kazanan solunum yolu virüsleri arasında en sık görülenler ile salgın olasılığı bulunan viral etkenlerden bahsedeceğiz. Yazı genel derleme olup PubMed, Scopus ve Google Scholar veritabanlarından konuyla ilgili 2000-2025 yılları arasındaki çalışmalar ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ECDC) ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı uyarı ve verileri dahil edilerek hazırlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Solunum yolu virüsleri içinde en sık saptananlar arasında rinovirüs ve influenza başı çekmektedir. Kuşku ve arkadaşlarının (5), COVID-19 pandemisi öncesi dönemi kapsayan, 2010-2018 yılları arasında yaptıkları çalışmasında solunum yolu virüslerinin prevalansı sırasıyla influenza (%16,8), rinovirüs (%14,8), koronavirüs (%8,6), respiratuar sinsityal virüs (RSV) (%6,9), insan

metapnömovirüsü (HMPV) (%4), adenovirüs (%3,9), insan parainfluenza virüsü (HPIV) (%3,5) şeklinde saptanmış iken COVID-19 pandemisi sırasında SARS-CoV-2 dışındaki diğer solunum yolu virüslerinin görülme sıklığında belirgin değişiklikler gözlenmiştir. Bu konuda Ağca ve arkadaşları (6) tarafından 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada, 2019-2020 sezonu ile 2020-2021 sezonu kıyaslanmış ve influenza başta olmak üzere tüm solunum virüslerinin tanısında belirgin düşüş yaşandığı tespit edilmiştir. Pandemi önlemleri kapsamında alınan kapanma tedbirleri, artan maske kullanımı ve el hijyeni farkındalığı bu düşüşü etkileyebilmiş olabileceği gibi tanıda COVID-19’a özgü testlerin öncelikli kullanımının da etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (6). Ancak pandeminin sonrasında diğer etkenler de sık görülmeye başlanmış ve mevsimsel dağılımında değişiklikler izlenmiştir (7). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC)’nin surveyasında (ERVISS) öncelikli takip edilmekte olan virüsler olarak SARS-CoV-2, influenza ve RSV yer almaktadır. Son bir sene içinde yıl boyu SARS-CoV-2 baskınlığı, 2024’ün kış dönemine denk gelen ilk 20 haftasında ise influenza ve RSV baskınlığı dikkat çekicidir (8). TC. Sağlık Bakanlığı 2023-2024 “İnfluenza ve Solunum Yolu Virüsleri Sürveysı” raporuna göre birinci basamağa influenza benzeri hastalık semptomuyla başvuranlar arasında sırasıyla rinovirüs (%31), koronavirüs (%27,8), HPIV (%10,5) influenza dışında en sık saptanan ilk üç sıradaki virüslerdir (9). Türkiye’den bu çalışmalarda bildirilen solunum yolu virüslerinin dağılımı **Tablo 1**’de sunulmuştur.

Sırasıyla belli başlı solunum yolu virüslerinden bahsedecek olursak;

1. İNFLUENZA

En sık görülen virüsler içinde Orthomyxoviridae ailesinden olan influenza virüsünün segmenter genom yapısı nedeniyle antijenik değişikliklere açık oluşu, tarih boyunca yol açtığı pandemiler, risk grubunda pnömoni ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden olması, aşı ve tedavi seçeneklerinin varlığıyla öne çıkmaktadır. İnfluenza virüsleri A, B, C ve D olmak üzere dört ana türe ayrılır. Klinik olarak daha önemli olan influenza A alt grupları kapsidinde bulunan hemaglutinin (H) ve nöraminidazlarına (N) göre H1’den 18’e, N1’den 11’e kadar isimlendirilmektedir. H1N1 ve H3N2 insanlarda en sık etken olmaları ve tarihte epidemilere yol açmaları sebebiyle en önde gelen alt türlerdir (10).

1.1. İnfluenza Aşılı ve Tedavisi

İnfluenza aşılarının tarihi 1930’lu yıllarda geliştirilen canlı zayıflatılmış aşılarından günümüzde en sık kullanılan rekombinant aşılar dek uzanan uzun bir süreçtir. İnsanlarda sık görülen influenza A ve B enfeksiyonlarından korunmak için kuadriyalan aşılar 2010’lu

Tablo 1. Türkiye’den Solunum Yolu Virüs Epidemiyoloji Çalışmaları

Çalışmalar	Kuşkucu ve ark. ⁵	Ağca ve ark. ⁶		Sağlık Bakanlığı Verileri ⁹
Yıl	2010-2018	2019-2020	2020-2021	2023-2024°
<i>İnfluenza</i>	%16,8	%25	% 7,8	%38,8
Rinovirüs/Enterovirüs	%15,3	%28,4	% 61,7	%19,8
Koronavirüsler*	%8,6	%11,2	% 8,7	%17
RSV**	%6,9	%10,5	% 6	%5,1
HMPV***	%4	%4,1	%6,9	%1,7
Adenovirüs	%3,9	%6,4	% 5,2	%2,4
HPIV****	%3,5	%9,7	% 2,6	%6,5
HBoV*****	%0,4	%4,3	% 0,8	%3,9

* Coronavirus içine HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV dahil edilmiş olup SARS-CoV-2 pozitiflikleri oranlara dahil değildir. **RSV: Respiratuar Sinsiyal Virüs, ***HMPV: İnsan Metapnömovirüsü, ****HPIV: İnsan Parainfluenza Virüsü,*****HBoV: İnsan Bokavirüsü

^o Koenfeksiyon oranı %5 civarında olup oranlara dahil değildir.

yılların başından beri kullanımdadır. Bu aşılar influenza A için H1N1, H3N2 ve influenza B için Yamagata ve Victoria suşlarını içermektedir. Her sene DSÖ tarafından önceki yılın sık dolaşan alt varyasyonlarına göre uygun aşı içerikleri ilan edilmekte ve güncellenmektedir (11). COVID-19 pandemisi döneminde influenza sıklığı özellikle ilk iki yıl belirgin azalmış, fakat 2022-2023 sezonundan itibaren tekrar artış gözlenmiştir (12). Ayrıca virüsün alt tiplerinin dağılımında da değişiklikler dikkati çekmektedir. İnfluenza B’nin iki ana soy grubundan biri olan Yamagata suşu 2020 başından beri dolaşımda saptanmamıştır (13). Bu nedenle kimi otoritelerce bu suşun çıkarılarak kuadrivalan aşıdan trivalan aşıya dönüşü tartışılmaya başlanmıştır (14). Tedavide ise alternatif ilaçlar veya formlar gündeme gelmiştir. İnfluenza tedavisinde uzun yıllardır kullanılan nöraminidaz inhibitörlerinin inhaler (zanamivir, laninamivir) ve parenteral formları (peramivir) ABD ve Japonya’da uygun hasta gruplarında oral oseltamivir alternatif olarak kullanılmaktadır. Kapsid bağımlı endonükleaz inhibitörü olan baloksavir ise özellikle nöraminidaz inhibitörleriyle yanıt alınamayan suşlar ve influenza B tedavisine yeni bir seçenektir (15).

1.2. Avian Influenza

İnfluenza A alt grupları içinde olan ve daha yaygın kullanımıyla “kuş gribi” olarak bilinen hastalığın etkeni olan Avian influenza için yabani su kuşları doğal rezervuardır. Ancak genetik reassortmant yoluyla insana bulaşma ve hastalık yapma yeteneği kazanabilmesi ne-

deniyle son yıllarda gündemdedir. Bu grup içinde bulunan H5N1’e bağlı insan olgusu ilk defa 1997 yılında tanımlanmıştır. H5N1 subtipleri en çok insan olgusu ve ölümü bildirilen Avian influenza türleridir. Şu ana kadar 24 farklı ülkede insan konakta tespit edilmiştir (16). Türkiye’de de 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada 8 pediatrik olguda H5N1 saptanmıştır (17). H5N1 dışında H7N9, H5N6, H3N8, H9N2, H7N4, H10N3 ve H10N5 insanlarda şu ana dek izole edilen diğer Avian influenza türleridir, DSÖ kuş gribinin daha sık görüldüğü, yüksek riskli ülkeleri içeren Batı Pasifik bölgesi için haftalık sürveyans raporu yayınlamaktadır (18). 2024 yılı içinde ABD’de süt ineklerinde ve sütlerde bulaşma özelliği yüksek yeni bir H5N1 subtipi (H5N1-IAV 2.3.4.4b) saptanmıştır (19). Hepsisi enfekte hayvanlar ile yakın temas öyküsü olan biri çocuk olmak üzere en az 55 adet insan H5N1-IAV 2.3.4.4b olgusu bildirilmiştir (20). Ayrıca ABD’de 10 şehrin atık su analizinde de H5N1-IAV 2.3.4.4b yaygın olarak tespit edilmiştir (21). İnsan olgularından ikisi enfekte ineklerin sütleri ile koruyucu ekipman kullanmaksızın göz teması sonrası konjonktivit, biri ise enfekte ineklerle maskesiz yakın temas sonrası viral pnömoniyle uyumlu solunumsal yakınmalarla başvurmuştur (22,23). ABD’den sonra Kanada’da da H5N1-IAV 2.3.4.4b ile enfekte insan vakaları bildirilmeye başlanmış olup, ağır seyirli adolesan bir olguda kümes hayvanlarında yüksek bulaşma yeteneği ile ilişkilendirilen bir mutasyon içeren yeni bir suş (H5N1-IAV 2.3.4.4b, genotip D1.1) saptanmıştır (24). Avian influenza suşlarının insandan insana bulaşması

nadir ve beklenmeyen bir durumdur. Ancak H5N1-IAV 2.3.4.4b suşunun insandan insana bulaş yeteneğini artırıcı yeni mutasyonlar geçirmesi üzerinde durulan ve korkulan olasılıktır (25).

2. PARAMİKSOVİRÜSLER

Son yıllarda sık gündeme gelen diğer virüslerden olan RSV, HPIV ve HMPV Paramyxoviridae ailesi içindedir. Bu aile üyelerinin Orthomyxoviridae ailesinden farkı genetik materyallerinin segmentsiz ve tek sarmallı yapıda oluşudur (26).

2.1. Respiratuar Sinsityal Virüs

Bu grup içinde yaşlı ve immün baskın konaklarda artan sıklıkla ağır pnömoni etkeni olarak saptanması, riskli gruplarda artmış mortalite riski, tedavi ve aşılama konusunda yeni gelişmelerle öne çıkmaktadır. 2005 yılında ABD’de yapılan ve 1999-2003 yılları arasında dört sezonda 2500’ün üzerinde hastanın retrospektif incelendiği çalışmada RSV, erişkinlerde pnömoni nedeni hastane yatışlarının %11’inden sorumlu bulunmuş, artan yaşlı ve risk altındaki nüfus nedeniyle aşı ihtiyacı vurgulanmıştır (27). 2024 yılındaki başka bir çalışmada RSV prevalansı pediatrik grupta erişkinlere göre yüksek bulunmakla beraber (%13,4-%7,7) özellikle yaşlı erişkinlerde toplam hastane başvurularının %10’undan sorumlu tutulmuştur. Aynı çalışmada influenza grubuna göre medyan yaş daha düşük bulunmuş, fakat multikomorbidite ağırlık skoru daha yüksek saptanmıştır (28).

2.1.1. RSV Aşıları

RSV’de kullanıma giren ve onay alan yeni aşılar heyecan vericidir. Kasım 2024 itibarıyla üç aşı FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almış durumdadır: Bivalan RSV PreF (Abrysvo®), Adjuvan RSV PreF3 (Arexvy®) ve mRNA bazlı preF (mResvia®). Birinci yıl koruyuculuk oranları sırasıyla %86, %79, %55 olarak bulunmuştur. 75 yaşın üzerinde risk koşullarına bakılmaksızın, 60 yaşın ve üzerinde ise risk koşullarının varlığında tek doz olarak kullanımı önerilmektedir (29). Ayrıca Bivalan RSV PreF aşısı 32 0/7 ile 36 6/7 hafta arası gebelerde ve 18-59 yaş arası da kullanım onayı almıştır. Böylece anne sütü ve plasental yolla antikor geçişiyle infantlarda RSV riskinin azaltılması hedeflenmektedir (30). Şu anda ülkemizde Bivalan RSV PreF ve Adjuvan RSV PreF3 aşıları ruhsat almış ve erişilebilirdir. RSV’den korunmada ayrıca füzyon proteine özgül monoklonal antikorlar olan palivizumab ve daha yeni ve uzun etkili nirvesimab; prematüreler başta, özellikle pediatrik hasta grubunda kullanılmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli bir çalışmada nirvesimab çocuklarda RSV ilişkili bronşiyoliti önlemede %67, RSV’ye bağlı yoğun bakım yatışlarını önlemede ise %69 etkinliğe sahip bulunmuştur (31).

2.1.2. RSV Enfeksiyonu Tedavisi

RSV tedavisinde rutin olarak önerilen antiviral tedavi bulunmamaktadır; yeni ilaç geliştirme çabaları sürmektedir. En güncel ilaçlardan olan ziresovire dair faz 3 çalışmasında RSV ilişkili bronşiyolit semptom ve bulgularını azalttığı görülmüştür (32). Ribavirin, 2013’te yayınlanan European Conference on Infections in Leukemia-4 (ECIL-4) Solunum Virüsleri Rehberi’nde, hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında RSV pnömonisi ve mortalitesi açısından yüksek riskli koşulların varlığında aerosolize, oral veya parenteral olarak önerilmektedir (33). Ayrıca akciğer transplant alıcılarında da ribavirin tedavisi önerilmektedir (34), oral kullanımın inhale uygulamaya göre benzer etkinlikte ve daha kost-efektif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (35).

2.2. HPIV ve HMPV

Aynı aile içindeki diğer virüs olan HPIV, çocuklarda krupa neden olan tip 1 ve 2 dışında, tip 3 ile özellikle hematopoetik kök hücre nakil alıcıları başta olmak üzere riskli erişkin grupta pnömoni ve bronşiolitis obliteransın önde gelen nedenlerindendir. Yüksek doz kortikosteroid kullanımı, nötropeni, lökopeni, kemik iliği transplantı sonrası erken dönemde enfeksiyon gelişmesi, yüksek APACHE 2 skoru varlığı ve koenfeksiyon varlığı HPIV pnömonisi ve mortalitesi için risk faktörleri olarak saptanmıştır (36). Paramyxoviridae ailesinden diğer bir virüs olan HMPV erişkinlerde viral pnömonilerin önem kazanan nedenlerindendir. 2017 yılında İspanya’da yapılan tek merkezli, retrospektif bir çalışmada HMPV pnömonisi ile takip edilen hastaların medyan yaşı 62, %60 erkek oranı, %25 pnömokok koenfeksiyonu saptanmış, mortalite oranı %14 bulunmuş, ileri yaş ve herhangi bir ek hastalık varlığı bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (37). Türkiye’den Keşke ve arkadaşlarınınca (38) 2019’da yayınlanan, HMPV tespit edilmiş 100 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada hastaların üçte ikisi 18 yaş altındakilerden oluşurken, erişkinlerde pediatrik hastalara göre daha sık alt solunum yolu enfeksiyonu geliştiği (%86-68) ve daha yüksek oranda hastaneye yatışı gerektiği (%64-46) gözlenmiştir. Hastaların mevsimsel dağılımına bakıldığında, aralık ve ocak aylarında en çok, yaz aylarında ise en az HMPV vakası kaydedilmiştir. 2021’de Fransa’da yapılan, çok merkezli, retrospektif başka bir çalışmada ise influenza benzeri hastalıkla yatış yapılanlarda HMPV prevalansı %3, HMPV’ye atfedilen ortalama 7 gün yatış süresi, %21 yoğun bakım ihtiyacı, %4 mortalite saptanmış, influenza pozitif grubuna göre HMPV grubunda 65 yaş üstü hasta baskınlığı ve akut koroner semptom sıklığı daha yüksek bulunmuştur (39).

2.2.1. HPIV ve HMPV Enfeksiyonu Tedavisi

HPIV ve HMPV için şu anda rutin olarak önerilen veya ileri faz çalışması süren aşı veya spesifik antiviral tedavi bulunmamaktadır. ECIL-4 Rehberinde hemato-poetik kök hücre nakli alıcılarında HPIV pnömonisi ve mortalitesi için yüksek risk koşulları bulunanlara ribavirin önerilmiş, fakat HMPV için ribavirin önerisinde bulunulmamıştır (33). Ribavirin etkinliği konusunda merkez bazlı olgu sunumları ve çalışmalar mevcuttur. Bunların çoğunda olgular immünkompromize hematolojik ve onkolojik maligniteli pediatrik hastalar, solid organ nakil alıcılarından oluşmaktadır (40,41). Ancak kanıt düzeyleri rutin kullanımını önermek için yeterli değildir. Paramiksovirüsler için yeni antiviral ilaç çalışmaları ve tedavi stratejileri özellikle immün düşkün hasta grubunun tedavisi için önemli bir ihtiyaç durumundadır (42).

3. KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler son çeyrek asra damgasını vurmuştur. Genomik ve köken benzerliklerine göre alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olmak üzere dört ana alt gruba ayrılırlar. İnsanlarda patojen olduğu bilinen, genelde hafif seyirli seyreden insan koronavirüslerinden (HCoV) iki alfa (HCoV-229E, HCoV-NL63), iki beta koronavirüs (HCoV-OC43, HCoV-HKU1) ve zoonotik kökenli olup son yıllarda keşfedilen ve daha ağır seyreden üç yeni beta koronavirüs (SARS, MERS ve SARS-2) olmak üzere toplam yedi koronavirüs alt tipi bulunmaktadır (43). HCoV-OC43'ün diğer insan koronavirüslerinden daha ağır klinik ve daha yüksek mortalite oranından sorumlu olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (44). SARS 2002, MERS 2012 yılında insanlarda ilk defa izole edilmiş olup, immün baskın konaklarda daha sık olmakla beraber, ağır pnömoniye ve mortaliteye sebep olmuştur (45). Her iki virüs de hayvan konak ve ara konaklarda etken olup geçirdikleri mutasyonlarla insanda hastalık yapma özelliği kazanmış zoonotik kökenli virüslerdir. Yarasalar sahip oldukları reseptör çeşitliliğiyle koronavirüs mutasyonları için ideal bir ara konaktır. Özellikle beta koronavirüslerin yarasalar başta olmak üzere diğer memeli koronavirüsleri ile yakın genetik ilişkisi bulunmaktadır (46). Bu durumun sonuncusu ise 2019 yılında Çin'de etyolojisi bilinmeyen pnömonisi bulunan hastalardan keşfedilen SARS-CoV-2 ve buna bağlı COVID-19 pandemisi olmuştur. SARS-CoV-2'nin de ara konakta geçirdiği mutasyonlarla insanda hastalık yapma özelliği kazandığı düşünülmektedir (47).

3.1. SARS-CoV-2

Son pandemi etkeni olan bu virüs COVID-19 tablosu ile dünya genelinde 700 milyondan fazla tanı testi

doğrulanmış vaka ve 7 milyondan fazla ölüme, bunun yanı sıra kapanma tedbirleri ve çeşitli kısıtlamalarla sosyal ve ekonomik pek çok sonuca yol açmıştır (48,49). Ayrıca COVID-19 pandemisi boyunca daha önce görülmemiş ölçüde hızlı geliştirilen çeşitli tipte aşılarla (inaktif aşılar, mRNA aşıları, adenovirüs bazlı aşılar vb.) hızlı bir aşılama süreci yürütülmüştür. Aşılar sayesinde özellikle risk gruplarında daha ağır seyir ve genel popülasyonda ise bulaş riski azaltılmıştır (50). Tedavide pandeminin erken dönemlerinde hidroksiklorokin, azitromisin ve favipiravir gibi pek çok ilaç diğer ülkelerden gelen olumlu deneyimler içeren yayınlar nedeniyle rehberlerde yer alıp kullanılsa da, ilerleyen süreçte prognoz üzerine belirgin etkileri olmadığı görülmüştür. Güncel olarak spesifik antiviral tedavide nirmatrelvir, molnupiravir ve remdesivir çalışmalarda gösterilen etkileriyle öne çıkmış durumdadır (51,52). Remdesivir'in SARS, MERS ve diğer koronavirüsler üzerine de etkinliğini gösteren in vitro ve klinik çalışmalar mevcuttur (53). Pemivibart orta ve yüksek düzey immünkompromize hastalarda COVID-19 temas öncesi profilaksisi için FDA onayı alarak bu konuda COVID-19'a yönelik kullanıma giren ilk monoklonal antikor olmuştur (54). SARS-CoV-2'nin dolaşımında geçirdiği mutasyonlar ve aşıların etkisiyle yeni varyantlar ortaya çıkmaktadır; önce Delta, sonrasında Omicron varyantları pandemi sırasında ortaya çıkan varyantlardı. 2024'te Danimarka'da yapılan çalışmada DSÖ'nün de dikkat çektiği iki varyant olan BA.2.86 ve JN.1'in baskın varyantlar olduğu ortaya konmuş, bu varyantlara karşı kullanımda olan aşıların koruyuculuğunun daha düşük olduğu saptanmış, daha ağır seyir ve artmış bulaş riski açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (55). Yine 2024 yılında Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise farklı varyant baskın dönemlerde COVID-19'a bağlı sekel sıklığı ve aşıların koruyuculuğu değerlendirilmiş; yeni varyantlara karşın erken pandemi dönemine göre sekel sıklığının özellikle daha az görüldüğü sonucuna varılmış, fakat yeni varyantların oluşturduğu risk vurgulanmıştır (56).

4. PİKORNAVİRÜSLER

Diğer solunum yolu virüsleri içindeki Picornaviridae ailesinin alt tipleri olan rinovirüs ve enterovirüs de görülme sıklığı açısından önemini koruyan virüslerdir. Rinovirüsler nezlenin en sık etkeni olmasının yanı sıra, sitopatik etkileri ile epitel hasarına yol açmakta ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için de uygun zemin hazırlamaktadır. Ayrıca özellikle astım ve KOAH gibi kronik akciğer hastalığı olanlarda alevlenmelerin en sık nedenlerindendir (57). Astım hastalarında rinovirüs enfeksiyonunda artmış IL-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin seviyeleri, buna bağlı ILC2s ve Th-2 uyarımı, alevlenmenin ana mekanizmasıdır (58). Düşük

üreme sıcaklığı nedeniyle daha sık üst solunum yolu enfeksiyonu olarak karşımıza çıksa da son yıllarda alt solunum yollarından rinovirüs izolasyonu ve özellikle immün düşkün konaklarda pnömoniler daha sık bildirilmektedir. Brezilya'da yakın zamanda yapılan bir kohort çalışmasında rinovirüs nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda immünsupresyon, ileri yaş, kronik nörolojik hastalık, bokavirüs ve COVID-19 koenfeksiyonu, karın ağrısı varlığı ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada ilginç olarak COVID-19 aşısı hatırlatma dozunun yapılmış olması, COVID-19 koenfeksiyonundan bağımsız olarak daha iyi prognozla ilişkili saptanmıştır (59). Mutasyonlara açık, tamir mekanizmaları zayıf genom yapısı nedeniyle rinovirüs sık antijenik varyasyonlara sahiptir. Buna bağlı olarak da aynı konakta bir sezon içinde çok sayıda rinovirüs enfeksiyonu görülebilmekte, bu antijenik varyasyon zenginliği aşı ve spesifik antiviral çalışmalarını da güçleştirmektedir (60). Pleconaril, pirodavir, gempitabin, ribavirin, interferon beta gibi pek çok ajan için çeşitli çalışmalar mevcut olup, hiçbirinin rutin kullanımda önerilebilecek kanıt düzeyinde klinik etkinliği gösterilememiştir (61-63). Şu anda ileri faz çalışması süren aşı veya spesifik antiviral tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Enterovirus 71 ve Cocksackievirus A özellikle çocuklarda daha çok görülen el-ağız-ayak hastalığının ve herpanjinanın en sık etkenleridir. Enterovirus D68 daha ciddi seyirli kliniğe neden olması ve merkez bazlı epidemilere yol açması nedeniyle dikkatleri üzerine çeken başka bir virüstür (64). Enterovirüslerin tedavisinde spesifik antiviral ajan henüz bulunmamaktadır. Buna karşın, çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, bitkisel bazlı bir tedavi rejiminin çocuklarda el-ayak-ağız hastalığına bağlı semptom süresini kısalttığı ve hastane yatış gereksinimini azalttığı bildirilmiştir (65).

5. BOKAVİRÜSLER

Özellikle pediatrik yaş grubu ve immün düşkün erişkinlerde etken olarak karşımıza daha sık çıkmaya başlayan, dört subtipi bulunan insan bokavirüsleri (HBoV), RNA virüslerinden Parvoviridae ailesi içerisinde yer almaktadır. İnfanlarda bronşiyolit ve pnömoninin önem kazanan bir nedenidir. Akut solunum yetmezliği ve yoğun bakım ihtiyacı gelişen olgu sunumları mevcuttur (66,67). 2016 yılında, İspanya'da yapılan bir çalışmada infant dönemde geçirilen HBoV bronşiyolitinin 5-7 yaş aralığında astım gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır (68). HBoV solunum sistemi dışında gastrointestinal sistemi ve diğer sistemleri de etkileyebilmektedir. Nitekim immün düşkün olmayan erişkin bir konakta hemopitizi ve akut miyokardit ile seyreden atipik bir HBoV enfeksiyonu olgusu yayınlanmıştır (69). Bokavirüslerin diğer viral etkenlerle

koenfeksiyonu ve asemptomatik taşıyıcılığı da sıktır. Türkiye'den Hanalioğlu ve arkadaşları (70) tarafından 500'ün üzerinde HBoV testi pozitif hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmada ortalama %37 oranında koenfeksiyon saptanmış, %45 ile RSV en sık eşlik eden virüs olarak bulunmuştur. Hastaların %85'inde anormal akciğer grafisi bulguları görülmüş, %70'i ayaktan takip edilirken, %11'inde yoğun bakım ihtiyacı geliştiği saptanmıştır. HBoV için rutin önerilen veya ileri faz çalışması süren spesifik antiviral tedavi veya aşı çalışması bulunmamaktadır.

6. ADENOVİRÜSLER

COVID-19 Pandemisi sonrasında adenovirüs enfeksiyonlarının görülme sıklığında artış gözlenmiştir. 2022-2023 sezonunda görülen, solunum yolu virüslerinin değerlendirildiği bir çalışmada adenovirüsler, rinovirüs ve influenzanın ardından üçüncü, koenfeksiyon tespit edilen grupta ise rinovirüsün ardında ikinci sırada yer almaktadır (71). Zarfsız DNA virüsleri olan adenovirüslerin, insanda etken olan ve farklı sistemleri tutabilen 50'yi aşkın serotipi tanımlanmıştır. Serotip 1, 2, 3, 5 ve 6 endemik seyirli serotipler olup özellikle viral farenjit, tonsillit ve faringokonjonktival ateşin en başta gelen sorumlularıdır. Serotip 4, 7, 8 ve 10 ise epidemik seyredebilir (72). Özellikle kışlalarda askerler arasında viral pnömoni salgınlarından sorumlu olan 4 ve 7 dışında 14, 21 ve 55 de adenovirüs pnömonisine en sık yol açan diğer serotiplerdir (73). Literatürde pediatrik ve immünkompromize hastalarda gelişen şiddetli pnömoniler dışında, immünkompetan hastalarda ağır seyirli pnömoni olgu sunumları da mevcuttur (74,75). Adenovirüs serotip 4 ve 7'ye karşı etkili oral canlı aşı uzun yıllar özellikle kışlalardaki salgınları önlemek amacıyla kullanımdayken, 2000'lerin başında rutin uygulamaya ara verilmiştir. Takip eden yıllarda bu serotiplerin etken olduğu pnömoni vakalarında dramatik artış görülmesi üzerine, oral canlı aşı tekrar rutin kullanıma girmiş, bu sayede adenovirüs hastalık yükünde 100 kata yakın bir azalma gözlenmiştir (76,77).

6.1. Adenovirüs Tedavisi

Adenovirüs DNA polimerazını inhibe eden bir nükleozid analogu olan sidofovir, yalnızca viremi ve pnömoni açısından yüksek riskli olan hematopoetik kök hücre ve solid organ nakil alıcılarında semptomatik ve ağır seyirli enfeksiyon varlığında Avrupa ve ABD rehberlerinde önerilmektedir, tedavide en yaygın kullanılan ajandır (78,79). Sidofovir adenovirüs tedavisinde henüz FDA onayı almamıştır, yüksek nefrotoksisite riski nedeniyle asemptomatik ve immünkompetan hastalarda kullanımı uygun görülmemektedir. Gansiklovir ve

ribavirinin de adenovirüs tedavisinde kullanımı yetersiz etkinlik ve yan etki riski nedeniyle önerilmemektedir (80). Buna karşın immünkompetan hastalarda sidofovir tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilen olgu sunumları mevcuttur (81,82). Sidofovirin lipit konjuge formu olan brincidofovir oral biyoyararlanımı fazla, nefrotoksik yan etki riski daha az olmasıyla umut vaat eden yeni bir ajan olarak dikkat çekmektedir (83). Adenovirüs enfeksiyonu yönetiminde immünsupresyonun azaltılması en yüksek kanıt düzeyine sahip yaklaşımdır (80).

SONUÇ

Günümüzde sekiz milyarı aşan insan nüfusu beslenme ve barınma başta pek çok sorunu derinleştirmiştir. Özellikle nüfus yoğunluğunun fazla olduğu Uzak Doğu ülkelerinde bu durum daha belirgindir. Ormanlar ve diğer doğal alanlar barınmada, çeşitli vahşi hayvanlar beslenmede kullanılmaktadır. Yabani hayvanların evcil hayvanlarla ve insanlarla temas sıklığı artmış olması zoonotik enfeksiyonların çeşitli mutasyonlar geçirerek

insanda bulaş özelliği kazanmasına uygun ortamı sağlamıştır. Son çeyrek asırdaki epidemi ve pandemilerin yarısından fazlasının zoonotik orijini bunu göstermektedir (84). Ayrıca değişen iklim koşulları, kıtalar arası yolcu trafiğinin artması da olası bir zoonotik enfeksiyonun küresel yayılımını kolaylaştırmaktadır. Yeni koronavirüsler, kuş gribi salgınları en olası tehdit ve pandemi senaryoları olarak görünmektedir (85). Kasım 2024 itibarıyla ABD ve Kanada'da insanlarda görülen yeni avian influenza (H5N1- IAV 2.3.4.4b) olguları göze çarpmaktadır. COVID-19 pandemisi açısından ise yeni varyantların sürveyansının yapılması, aşıların yeni varyantlar üzerine etkinliğinin takibi, yeni antiviral, monoklonal ajanlar gündemde olan konulardır.

Genel olarak virüslerin yapısı, farklı alt tipleri aşı ve tedavi konusunda sınırlı seçeneklere neden olmaktadır. Yazımız içindeki bahsedilen virüs başlıkları **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Ayrıca o virüse ait aşı ve tedavi konusunda yazıda geçen son gelişmeler de **Tablo 3**'te mevcuttur.

Tablo 2. Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkeni Virüsler

Aile	<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Coronaviridae</i>	<i>Picornaviridae</i>	<i>Parvoviridae</i>	<i>Adenoviridae</i>
Zarf	Zarflı	Zarflı	Zarflı	Zarfsız	Zarfsız	Zarfsız
Genetik Yapı	Tek sarmallı Segmenter RNA	Tek sarmallı RNA	Tek sarmallı RNA	Tek sarmallı RNA	Tek sarmallı DNA	Çift sarmallı DNA
Tür	İnfluenza	RSV* HPIV** HMPV***	HCoV-229E HCoV-NL63 HCoV-OC43 HCoV-HKU1 SARS – CoV MERS – CoV SARS – CoV-2°	Rinovirüs Enterovirüs	HBoV****	Adenovirüs
Serotip	İnfluenza A, B	RSV A ve B HPIV 1,2,3,4		100'ü aşkın Rinovirüs serotipi 300'ü aşkın Enterovirüs serotipi	HBoV 1,2,3,4	50'yi aşkın Adenovirüs serotipi

* RSV: Respiratuar Sinsisyal Virüs, ** HPIV: İnsan Parainfluenza Virüsü, *** HMPV: İnsan Metapnömovirüsü, **** HBoV: İnsan Bokavirüsü

° HCoV: İnsan koronavirüsleri, SARS: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu, MERS: Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu, CoV: Koronavirüs

Tablo 3. Solunum Yolu Virüsleri Korunma ve Tedavi

Etken	Aşı	Monoklonal Antikor	Antiviral Tedavi
İnfluenza	+	-	+
	Rekombinan trivalan ve kuadrivalan aşılar ¹¹		Oseltamivir ¹⁵ Peramivir ¹⁵ Zanamivir ¹⁵ Baloksavir ¹⁵
RSV*	+	+	+/-
	Bivalan RSV PreF ^{29,30} Adjuvan RSV PreF3 ²⁹ mRNA bazlı preF ²⁹	Palivizumab Nirvesimab ³¹	Ribavirin ^{33, 34, 35} Ziresovir ³²
HPIV**	-	-	+/-
			Ribavirin ^{33, 40, 41}
HMPV***	-	-	+/-
			Ribavirin ^{33, 40, 41}
SARS-CoV-2	+	+	+
	İnaktif aşılar ⁵⁰ Vektör bazlı aşılar ⁵⁰ mRNA aşıları ⁵⁰	Pemivibart ⁵⁴	Nirmatrelvir ⁵¹ Molnupiravir ⁵¹ Remdesivir ⁵²
Diğer Koronavirüsler	-/+	-	-/+
			Remdesivir ⁵³
Rinovirüs	-	-	-
Enterovirüs	-	-	-
Bokavirüs	-	-	-
Adenovirüs	+	-	+/-
	Yalnızca Serotip 4 ve 7'ye karşı oral canlı aşı ^{76,77}		Sidofovir ^{78,79, 81,82} Brincidofovir ⁸³

(+): Tedavi ve korunmada etkinliği yüksek kanıt düzeyinde gösterilmiş ve kılavuzlarda yer almakta

(-): Bilinen veya ileri faz çalışması süren seçenek yok

(+/-): Yalnızca transplant hastaları gibi özel ve yoğun immünsuprese hasta grubunda önerilmekte

(-/+): SARS-CoV-2 aşılarının ve SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılan antivirallerin etkinliği olabilir fakat kesin veri bulunmamakta

* RSV: Respiratuar Sinsiyal Virüs, ** HPIV: İnsan Parainfluenza Virüsü, *** HMPV: İnsan Metapnömovirüsü

KAYNAKLAR

- Baçoğlu MS. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P, TÜSAD Kitapları: Göğüs Hastalıkları Kitabı, 1.Baskı, İstanbul; Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Yayınları, Kare Yayıncılık, 2019;15:5. ISBN: 978-605-89519-4-5
- Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes B. The Economic Burden of Non-Influenza-Related Viral Respiratory Tract Infection in the United States. Arch Intern Med. 2003;163:487-94. doi: 10.1001/archinte.163.4.487.
- Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of Respiratory Virus Infections on Persons With Chronic Underlying Conditions. JAMA. 2000;283:499-505. doi: 10.1001/jama.283.4.499.
- García-Bernalt DJ, Fernández-Soto P, Muro A. The Future of Point-of-Care Nucleic Acid Amplification Diagnostics after COVID-19: Time to Walk the Walk. Int J Mol Sci. 2022;23(22):14110. doi: 10.3390/ijms232214110.
- Kuşkucu MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde solunum yolu viral etkenlerinin 2010-2018 yılları arasındaki prevalansı ve mevsimsel dağılımı. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50:21-6. doi: 10.5222/TMCD.2020.021.
- Agca H, Akalin H, Saglik I, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Ener B. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. J Infect Public Health. 2021;14:1186-90. doi: 10.1016/j.jiph.2021.08.004.

7. Quan Y, Zhang Y, Yang G, Ma C, Liu M. Epidemiological characteristics of five non-COVID respiratory viruses among 37,139 all-age patients during 2018-2023 in Weifang, China: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1324. doi: 10.1186/s12879-024-10212-7.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. The European Respiratory Virus Surveillance Summary. [online]. ECDC: ERVISS; Stockholm; 2022 [Accessed 20 November 2024]. Available from: <https://erviss.org/Summary>.
9. Özdemir B. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu. 2024. 38-39. Hafta (16-29 Eylül 2024) Raporu; Ekim 2024, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: https://grip.saglik.gov.tr/depo/influenzaraporu/2024/Haftalik_Influenza_Grip_Surveyans_Raporu_2024_38-39_Hafta_cb48c.pdf
10. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fundamental virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;p:725-69.
11. Soydam S, Varan G, Ünal S. İnfluenza/B Yamagata suşu ve influenza aşılıları. *Flora.* 2024;29:165-71. doi: 10.5578/flora.2024021036.
12. Chen Z, Tsui JL, Gutierrez B, Moreno SB, Plessis LD, Deng X, et al. COVID-19 pandemic interventions reshaped the global dispersal of seasonal influenza viruses. *Science.* 2024;386(6722):eadq3003. doi: 10.1126/science.adq3003.
13. Del Riccio M, Nunes MC, Cowling BJ, Lina B, McCauley JW, Meijer A, et al. Post-disappearance scenarios: policy implications following the potential disappearance of B/Yamagata lineage influenza viruses. *Euro Surveill.* 2024;29(45):2400196. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.45.2400196.
14. Monto AS, Zambon M, Weir JP. The end of B/Yamagata Influenza Transmission—Transitioning from Quadrivalent Vaccines. *N Engl J Med.* 2024;390:1256-8. doi: 10.1056/NEJMp2314801.
15. Clinical practice guidelines for influenza. Geneva: World Health Organization; 2024. ISBN: 978-92-4-009775-9. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378872/9789240097759eng.pdf?sequence=1>
16. Branda F, Ciccozzi M, Scarpa F. H5N1 avian influenza: tracking outbreaks with real-time epidemiological data. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:480-1. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00414-6.
17. Oner AF, Bay A, Arslan S, Akdeniz H, Sahin HA, Cesur Y, et al. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med.* 2006;355:2179-85. doi: 10.1056/NEJMoa060601.
18. World Health Organization Western Pacific Region. Avian Influenza Weekly Update Number 974. [online]. WHO: Westernpacific; Manila; 2015 [Accessed 22 November 2024]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro-documents/emergency/surveillance/avianinfluenza/ai_20241122.pdf?sfvrsn=5f006f99_146.
19. Gimenez-Lirola LG, Cauwels B, Mora-Diaz JC, Magtoto R, Hernandez J, Cordero-Ortiz M, et al. Detection and Monitoring of Highly Pathogenic Influenza A Virus 2.3.4.4b Outbreak in Dairy Cattle in the United States. *Viruses.* 2024;16:1376. doi: 10.3390/v16091376.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Newsroom. CDC confirms H5N1 Bird Flu Infection in a Child in California. [online]. CDC: Newsroom; Atlanta; 2024 [Accessed 22 November 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p1122-h5n1-bird-flu.html>.
21. Tisza MJ, Hanson BM, Clark JR, Wang L, Payne K, Ross MC, et al. Sequencing-Based Detection of Avian Influenza A(H5N1) Virus in Wastewater in Ten Cities. *N Engl J Med.* 2024;391:1157-9. doi: 10.1056/NEJMc2405937.
22. Morse J, Coyle J, Mikesell L, Stoddard B, Eckel S, Weinberg M, et al. Influenza A (H5N1) Virus Infection in two dairy farm workers in Michigan. *N Engl J Med.* 2024;391:963-4. doi: 10.1056/NEJMc2407264.
23. Uyeki TM, Milton S, Hamid CA, Webb CR, Presley SM, Shetty V, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in a dairy farm worker. *N Engl J Med.* 2024;390:2028-9. doi: 10.1056/NEJMc2405371.
24. Dyer O. Bird flu: Canadian teenager is critically ill with new genotype. *BMJ.* 2024;387:25-9. doi: 10.1136/bmj.q2529.
25. Ledford H. Is bird flu spreading among people? Data gaps leave researchers in the dark. *Nature.* 2024;Sep 19. doi: 10.1038/d41586-024-03089-8.
26. Park GYS, Tishkowski K. Paramyxovirus. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 33620863. [Accessed 23 November 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567794/>
27. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med.* 2005;352:1749-59. doi: 10.1056/NEJMoa043951.
28. Begley KM, Leis AM, Petrie AM, Truscon R, Johnson E, Lam-erato LE, et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in Adults and Children With Medically Attended Acute Respiratory Illness Over Three Seasons. *Clin Infect Dis.* 2024;79:1039-45. doi: 10.1093/cid/ciae303.
29. Britton A, Roper LE, Kotton CN, Hutton DW, Fleming-Dutra KE, Godfrey M, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024 Aug 15;73(32):696-702. doi: 10.15585/mmwr.mm7332e1.
30. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Oct 13;72(41):1115-22. doi: 10.15585/mmwr.mm7241e1.
31. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2024;391:144-54. doi: 10.1056/NEJMoa2314885.
32. Zhao S, Shang Y, Yin Y, Zou Y, Xu Y, Zhong L, et al. Ziresovir in Hospitalized Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection. *N Engl J Med.* 2024;391:1096-107. doi: 10.1056/NEJMoa2313551.

33. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2013;56:258-66. doi: 10.1093/cid/cis844.
34. Manuel O, Estabrook M; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13511. doi: 10.1111/ctr.13511.
35. Trang TP, Whalen M, Hilts-Horeczko A, Doernberg SB, Liu C. Comparative effectiveness of aerosolized versus oral ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections: A single-center retrospective cohort study and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12844. doi: 10.1111/tid.12844.
36. Sydnor ERM, Greer A, Budd AP, Pehar M, Munshaw S, Neofytos D, et al. An outbreak of human parainfluenzavirus 3 infection in an outpatient hematopoietic stem cell transplantation clinic. *Am J Infect Control.* 2012;40:601-5. doi: 10.1016/j.ajic.2011.11.011.
37. Vidaur L, Totorika I, Montes M, Vicente D, Rello J, Cilla G. Human metapneumovirus as cause of severe community-acquired pneumonia in adults: insights from a ten-year molecular and epidemiological analysis. *Ann Intensive Care.* 2019;9:86. doi: 10.1186/s13613-019-0559-y.
38. Keske Ş, Gümüş T, Köymen T, Sandıkçı S, Tabak L, Ergönül Ö. Human metapneumovirus infection: Diagnostic impact of radiologic imaging. *J Med Virol.* 2019;91:958-62. doi: 10.1002/jmv.25402.
39. Loubet P, Mathieu P, Lenzi N, Galtier F, Laine F, Lesieur Z, et al. Characteristics of human metapneumovirus infection in adults hospitalized for community-acquired influenza-like illness in France, 2012-2018: a retrospective observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1271-6. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.005.
40. Perez A, Montoro J, Choroa P, Gomez D, Guerreiro M, Gimenez E, et al. Outcome of Human Parainfluenza Virus infection in allogeneic stem cell transplantation recipients: possible impact of ribavirin therapy. *Infection.* 2024;52:1941-52. doi: 10.1007/s15010-024-02213-0.
41. Kitanovski L, Kopriva S, Pokorn M, Dolnicar MB, Rajic V, Stefanovic M, et al. Treatment of severe human metapneumovirus (hMPV) pneumonia in an immunocompromised child with oral ribavirin and IVIG. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35:311-3. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182915d2d.
42. De Zwart A, Riezebos-Brilman A, Lunter G, Vonk J, Glanville AR, Gottlieb J, et al. Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Parainfluenza Virus Infections in Lung Transplant Recipients: A Systematic Review of Outcomes and Treatment Strategies. *Clin Infect Dis.* 2021;74:2252-60. doi: 10.1093/cid/ciab969.
43. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86:3995-4008. doi: 10.1128/JVI.06540-11.
44. Kim T, Choi H, Shin TR, Ko Y, Park YB, Kim HI, et al. Epidemiology and clinical features of common community human coronavirus disease. *J Thorac Dis.* 2021;13:2288-99. doi: 10.21037/jtd-20-3190.
45. Al Hazmi A. Challenges presented by MERS coronavirus, and SARS coronavirus to global health. *Saudi J Biol Sci.* 2016;23:507-11. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.02.019.
46. Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses.* 2019;11:174. doi: 10.3390/v11020174.
47. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
48. World Health Organization Data, WHO Health Emergencies Programme. WHO COVID-19 dashboard. [online]. WHO: Geneva; 2020 [Accessed 21 November 2024]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.
49. Açıkgöz Ö, Günay A. Short-term impact of the Covid-19 pandemic on the global and Turkish economy. *Turk J Med Sci.* 2021;51:3182-93. doi: 10.3906/sag-2106-271.
50. Beladiya J, Kumar A, Vasava Y, Parmar K, Patel D, Patel S, et al. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of controlled and randomized clinical trials. *Rev Med Virol.* 2024;34(1):e2507. doi: 10.1002/rmv.2507.
51. Lin DY, Abi Fadel F, Huang S, Milinovich AT, Sacha GL, Bartley P, et al. Nirmatrelvir or Molnupiravir Use and Severe Outcomes From Omicron Infections. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2335077. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35077.
52. Veronese N, Di Gennaro F, Frallonardo L, Ciriminna S, Papagni R, Carruba L, et al. Real life experience on the use of Remdesivir in patients admitted to COVID-19 in two referral Italian hospital: a propensity score matched analysis. *Sci Rep.* 2024;14:9303. doi: 10.1038/s41598-024-59957-w.
53. Han YJ, Lee KH, Yoon S, Nam SW, Ryu S, Seong D, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of in vitro, in vivo, and clinical trials. *Theranostics.* 2021;11:1207-31. doi: 10.7150/thno.48342.
54. Schmidt P, Li Y, Popejoy M. Immunobridging for Pemivibart, a Monoclonal Antibody for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2024;391:1860-2. doi: 10.1056/NEJMc2404555.
55. Moustsen-Helms IR, Bager P, Larsen TG, Møller FT, Vestergaard LS, Rasmussen M, et al. Relative vaccine protection, disease severity, and symptoms associated with the SARS-CoV-2 omicron subvariant BA.2.86 and descendant JN.1 in Denmark: a nationwide observational study. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:964-73. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00220-2.
56. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Delta, Delta, and Omicron Eras. *N Engl J Med.* 2024;391:515-25. doi: 10.1056/NEJMoa2403211.
57. An TJ, Lee J, Shin M, Yoo KH, Hwang YI, Min KH, et al. Similarity analyses of causative viruses for chronic obstructive pulmonary disease and asthma exacerbations. *BMC Pulm Med.* 2024;24:474. doi: 10.1186/s12890-024-03298-x.
58. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BMJ, Shamji BWH, Trujillo-Torralbo M, Footitt J, et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1373-82. doi: 10.1164/rccm.201406-1039OC.

59. Sardinha DM, Silva MJA, Lima KVB, Lima LNGC. Factors associated with outcome in a national cohort of rhinovirus hospitalized patients in Brazil in 2022. *Sci Rep*. 2024;14:27413. doi: 10.1038/s41598-024-78628-4.
60. Palmenberg AC, Rathe JA, Liggett SB. Analysis of the complete genome sequences of human rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1190-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.010.
61. Lacroix C, Laconi S, Angius F, Coluccia A, Silvestri R, Pompei R, et al. In vitro characterisation of a pleconaril/pirodavir-like compound with potent activity against rhinoviruses. *Virology*. 2015;12:106. doi: 10.1186/s12985-015-0330-4.
62. Kang H, Kim C, Kim D, Song J, Choi M, Choi K, et al. Synergistic antiviral activity of gemcitabine and ribavirin against enteroviruses. *Antiviral Res*. 2015;124:1-10. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.10.011.
63. Watson A, Spalluto CM, McCrae C, Cellura D, Burke H, Cunoosamy D, et al. Dynamics of IFN- β responses during respiratory viral infection. Insights for therapeutic strategies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:83-94. doi: 10.1164/rccm.201901-0214OC.
64. Mengual-Chulia B, Tamayo-Trujillo R, Mira-Iglesias A, Cano L, Garcia-Esteban S, Ferrus ML, et al. Enterovirus D68 disease burden and epidemiology in hospital-admitted influenza-like illness, Valencia region of Spain, 2014-2020 influenza seasons. *J Med Virol*. 2024;96:e29810. doi: 10.1002/jmv.29810.
65. Sütçü M, Kara M, Yıldız F, Kılıç Ö, Tural Kara T, Akkoc G, et al. Hand, foot, and mouth disease: could EPs* 7630 be a treatment option? A prospective randomized open-label multicenter clinical study. *Front Pediatr*. 2024;12:1274010. doi: 10.3389/fped.2024.1274010.
66. Tataranu E, Galos F, Anchidin-Norocel L, Axinte R, Filip F, Axinte S, et al. Life-Threatening Conditions in Children with Bocavirus Infection—Case Series and Mini Review of the Literature. *Viruses*. 2024;16:1347. doi: 10.3390/v16091347.
67. Jaya-Lakshmi SS, Nisha V, Leela KV, Harsha-Vardhini N, Subash S. Uncovering the Presentation and Diagnosis of Human Bocavirus in a Patient at a Tertiary Care Center: A Case Report. *Cureus*. 2024;16:e66550. doi: 10.7759/cureus.66550.
68. Del Rosal T, Garcia-Garcia ML, Calvo C, Gozalo F, Pozo F, Casas I. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol Immunopathol*. 2016;44:410-4. doi: 10.1016/j.aller.2015.07.004.
69. Tustiu I, Woods S, Lee J, Buckley O, Moore D. Acute myocarditis and haemoptysis in an adult with human bocavirus monoinfection: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2024;8:ytae480. doi: 10.1093/ehjcr/ytae480.
70. Hanalioglu D, Cetin S, Cetin M, Dinc B, Akcan-Yildiz L, Kaynak MO, et al. Unmasking bocavirus: is it a co-infectious agent or an actual respiratory pathogen? *Postgrad Med*. 2024;136:864-74. doi: 10.1080/00325481.2024.2412972.
71. Kampenusa I, Niedre-Otomere B, Trofimova J, Pole I, Pakarna G, Savicka O, et al. Circulation and Codetections of Influenza Virus, SARS-CoV-2, Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, Adenovirus, Bocavirus, and Other Respiratory Viruses During 2022-2023 Season in Latvia. *Viruses*. 2024;16:1650. doi: 10.3390/v16111650.
72. Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, Klapper PE. The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982-96. *Epidemiol Infect*. 2000;125:333-45. doi: 10.1017/s0950268899004550.
73. Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:586-602. doi: 10.1055/s-0036-1584923.
74. Cederwall S, Pahlman LI. Respiratory adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised adult patients. *Epidemiol Infect*. 2020;147:e328. doi: 10.1017/S0950268819002176.
75. Vezir D, Alkan O, Cankaya NM, Odabası Z, Eryuksel SE. Adenovirus pneumonia in an immunocompetent patient: A case report. *Marmara Med J*. 2024;37:379-83. doi: 10.5472/marumj.1572504.
76. Padin DS, Faix D, Brodine S, Lemus H, Hawksworth A, Putnam S, et al. Retrospective analysis of demographic and clinical factors associated with etiology of febrile respiratory illness among US military basic trainees. *BMC Infect Dis*. 2014;14:576. doi: 10.1186/s12879-014-0576-2.
77. Radin JM, Hawksworth AW, Blair PJ, Faix DJ, Raman R, Russell KL, et al. Dramatic decline of respiratory illness among US military recruits after the renewed use of adenovirus vaccines. *Clin Infect Dis*. 2014;59:962-8. doi: 10.1093/cid/ciu507.
78. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis*. 2012;14:555-63. doi: 10.1111/tid.12022.
79. Gonzalez-Vicent M, Verna M, Pochon C, Chandak A, Vainorius E, Brundage T, et al. Current practices in the management of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Europe: The AdVance study. *Eur J Haematol*. 2019;102:210-7. doi: 10.1111/ejh.13194.
80. Florescu DE, Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13527. doi: 10.1111/ctr.13527.
81. Zhao J, Yap A, Wu E, Low CY, Yap J. Severe community acquired adenovirus pneumonia in an immunocompetent host successfully treated with IV Cidofovir. *Respir Med Case Rep*. 2020;30:101037. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101037.
82. Yoon H, Cho H, Ryu YJ. Adenovirus pneumonia treated with Cidofovir in an immunocompetent high school senior. *Respir Med Case Rep*. 2019;26:215-8. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.01.015.
83. Londeree J, Winterberg PD, Garro R, George RP, Shin S, Liverman R, et al. Brincidofovir for the treatment of human adenovirus infection in pediatric solid organ transplant recipients: A case series. *Pediatr Transplant*. 2020;24:e13769. doi: 10.1111/ptr.13769.
84. Çelik İ, Saatçi E, Eyüboğlu FÖ. Emerging and reemerging respiratory viral infections up to Covid-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50:557-62. doi: 10.3906/sag-2004-126.
85. Gray GC, Abdelgadir A. While We Endure This Pandemic, What New Respiratory Virus Threats Are We Missing. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab078. doi: 10.1093/ofid/ofab078.
86. Vinod A, Karthiga V, Chakraborty SV, Palanisamy S, Rathod S. Association between maternal vitamin D status during late pregnancy and acute lower respiratory tract infections and acute diarrheal disease during infancy - A cohort study. *Clin Nutr ESPEN*. 2024;64:411-7. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.10.157.

87. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:276-92. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
88. Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, Shakya A, Pierce LJ, Wang H, et al. Vitamin C Promotes Maturation of T-Cells. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19:2054-67. doi: 10.1089/ars.2012.4988.
89. Hemila H, Chalker E. Vitamin C reduces the severity of common colds: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2023;23:2468. doi: 10.1186/s12889-023-17229-8.
90. Cardinale F, Barattini DF, Martinucci V, Bordea MM, Barattini L, Rosu S. The Effectiveness of a Dietary Supplement with Honey, Propolis, Pelargonium sidoides Extract, and Zinc in Children Affected by Acute Tonsillopharyngitis: An Open, Randomized, and Controlled Trial. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(6):804. doi: 10.3390/ph17060804.
91. Zimniak M, Kirschner L, Hilpert H, Geiger N, Danov O, Oberwinkler H, et al. The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2 in human lung tissue. *Sci Rep.* 2021;11(1):5890. doi: 10.1038/s41598-021-85049-0.
92. Branda F, Scarpa F, Petrosillo N, Ciccozzi M. A One Health Platform for Future Epidemic Preparedness. *Infect Dis Rep.* 2024;16:281-8. doi: 10.3390/idr16020023.