

# Yenidoğanda Viral Enfeksiyonlar

## Viral Infections in Newborn

 Aytaç KENAR<sup>a</sup>,  
 İbrahim Murat HIRFANOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Neonatoloji BD,  
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:  
İbrahim Murat HIRFANOĞLU  
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Neonatoloji BD,  
Ankara, TÜRKİYE  
hurfanoglu@gmail.com

**ÖZET** Viral enfeksiyonlar yenidoğan döneminde ciddi klinik tablolar yaratabilmeleri açısından son derece önemli bir sağlık problemidir. Erken tanı konulması ve uygun tedavinin başlanması mortalite ve morbidite azaltılabilir ve nosokomial bulaşın engellenmesi için enfeksiyon kontrolünün sağlanması açısından önemlidir. Bu yazıda yaşamın ilk ayı içerisinde klinik olarak önemli sonuçlar yaratabilecek viral enfeksiyon etkenleri ayrı alt başlıklar altında tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Viral; yenidoğan; enfeksiyon

**ABSTRACT** Viral infections are a significant health problem due to their serious consequences in the neonatal period. Early diagnosis and initiation of effective therapy are important in terms of infection control in order to prevent nosocomial transmission and to reduce mortality and morbidity. In this review, viral agents leading to serious clinical scenarios in the first month of life are discussed under separate subheadings.

**Keywords:** Viral; yenidoğan; enfeksiyon

Yenidoğanda viral enfeksiyonlar hastaneye yüksek yatış oranlarına sebep olabilmeleri ve yarattıkları morbidite ve mortalite ile birlikte değerlendirildiğinde bu yaş grubu için son derece önemli bir sağlık problemidir. Sadece yenidoğan döneminde değil tüm yaş gruplarında viral enfeksiyonların ne kadar kritik sonuçlar doğurabildiği içinden geçilen bu pandemi günlerinde bir kez daha çok daha görülmüştür. Yaşamın ilk ayı içerisinde viral etkenlere bağlı ölüme kadar gidebilen son derece ciddi klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bu yaş grubunda viral enfeksiyonlar; intrauterin dönemde doğurduğu sonuçlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yarattığı klinik tablolar ve hastane dışından alınan toplum kaynaklı enfeksiyonlara bağlı durumlar şeklinde farklı konu başlıkları altında ve tamamen farklı eksenlerde incelenebilir. İntrauterin dönem ve bununla ilişkili enfeksiyon tabloları kitabın diğer bir bölümünde kapsamlı olarak ele alınmış olduğu için bu kısımda daha çok intrauterin enfeksiyonların dışında kalan kısım ele alınmıştır. Yaşamın ilk ayı içerisinde etiyolojide yer alan viral etkenler farklı klinik seyirleri ve özellikleri söz konusu olabildiği için ve de konunun daha derli toplu ortaya konulabilmesi açısından ayrı alt başlıklar altında tartışılmıştır.

### RESPIRATUVAR SİNSİTİYAL VİRUS

Yenidoğanda viral enfeksiyonlar ele alınırken konuya Respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV) ile başlamak en doğru yaklaşım olacaktır. Çünkü hem ülkemizde hem de dünyada iki yaş altında en sık rastlanan solunumsal etken RSV'dir. İlk defa şempanzeden izole

#### KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Kenar A, Hırfanoğlu İM. Yenidoğanda viral enfeksiyonlar. Satar M, editör. Yenidoğan Enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.30-8.

edilmiş olan bu zarflı, tek sarmallı RNA virüsü daha sonra alt solunum yolu enfeksiyonu olan bebeklerde de gösterilmiştir ve böylece insanda da bir enfeksiyon etkeni olduğu kabul edilmiştir.<sup>1,2</sup> Virüste matriks proteinleri olan M1, M2-1 ve M2-2 proteinleri; zarf proteinleri olan F ve G glikoproteinleri, nükleotid proteinleri olan N,D ve L proteinleri, SH proteini, NS1 ve NS2 proteinleri, bağlanmada aktif olan G proteini ve sinsisyum yapısının oluşmasını sağlayan füzyonda rol alan F proteini genetik olarak kodlanır.<sup>3,4</sup> F ve G proteinlerine göre A ve B olmak üzere iki ana gruba ayrılır. RSV A enfeksiyonlarının sıklığı ve yayılım oranı daha yüksektir.<sup>5</sup> Silialı hücreleri, Tip 1 pnömositleri, bronşiol epitelini bu yolla enfekte edebilir.<sup>6</sup> RSV enfeksiyonunun seyrini belirleyen ana faktör konağın verdiği yanıtıdır. İlk belirleyici olan erken dönemde interlökin 8 üzerinden gelişen nötrofil cevabıdır. İnterferon gamma (IFN- $\gamma$ ) da akciğer koruyucu etkileri ile önemlidir.<sup>7</sup>

Bu virüse bağlı gerçekleşen hastaneye yatış gereksinimlerinin yarısından fazlası ilk üç ayda olmaktadır ve prematüre doğmuş olanlarda yatış riski üç kat daha fazladır.<sup>8,9</sup> Kuzey yarım kürede kimi zaman hafif dönemsel kaymalar gösterilse de Ekim aylarından başlayarak Mart-Nisan ayına kadar riskli gruplarda yoğun olarak solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak gözlenir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada etkenin toplumda yaygın gözlemlendiği mevsimsel dönemde alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan bebeklerin yaklaşık beşte birinde RSV gösterilmiş ve RSV ilişkili ölüm oranı %1,2 olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin %75'ine sezon boyunca en az bir RSV ile enfekte hasta yatırılmış olduğu da etkenin önemini göstermektedir.<sup>10</sup>

Prematürite, annenin sigara içmesi, kord kanında düşük D vitamini düzeyi enfeksiyon için bağımsız risk faktörleridir.<sup>11</sup> Anne sütü alıyor olmak koruyucu etkilerinin yanında RSV enfeksiyonlarında oksijen ihtiyacını da azaltan bir faktör olarak dikkati çeker.<sup>12</sup>

Yenidoğanlarda klinik bulgular daha hafif tablolardan inleme, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, apne, siyanoz gibi daha ciddi solunum sıkıntısı bulgularına ve yaşamı tehdit eden pnömonilere kadar uzanan bir spektrumda seyredebilir.

Virüsün hızlı tanınması hem klinik tanının kesinleştirilmesi hem ampirik antibiyotiklerin kesilmesi hem de nozokomiyal bulaşın engellenmesi, izolasyon ve enfeksiyon kontrolünün sağlanması için önemlidir. Tanıda akut faz reaktanları yenidoğan RSV enfeksiyonu tanısı için özgül bir bilgi vermez. Akciğer grafisinde spesifik olmayan pnömoni bulguları, havalanma artışı, kostalarda paralelleşme gözlemlenebilir.<sup>13</sup> Asıl tanısal anlamda değerli olan kültürde

etkenin üretilmesi için hızlı hücre kültürü (shell-vial) daha hızlı sonuçlar verebilir. Ayrıca spesifik antikor testleri, hızlı antijen testleri ve reverse transkriptaz PCR testleri kullanılabilir. Antikor testleri enfeksiyonun içinde bulunduğu döneme göre negatif sonuç verebilmesi açısından her zaman kullanışlı olmayabilir. Bu noktada reverse transkriptaz PCR testleri tanısal gücünün yüksek olması açısından ön plana çıkar. Örnek alımında nazal yıkama ve nazofarenjyal aspirat alımı yöntemi kullanılabilir.<sup>14,15,16</sup>

Tedavide bir nükleozid analogu olan ve Amerikan Pediatri Akademisi tarafından sadece immun yetmezlikli vakalarda ciddi enfeksiyonlarda kullanımı önerilen Ribavirin her vakada rutin uygulanmaz. Genellikle yakın vital bulgu izlemi, uygun respiratuvar destek ve oksijenasyonun sağlanması genellikle yeterlidir.<sup>17</sup> Rekombinant monoklonal bir antikor olan Palivizumab, RSV F proteininin A antijenik bölümündeki bir epitopu hedefler. Böylece RSV'nin solunum yolu epiteline yapışmasını önler. Bu sayede de yüksek riskli hastalarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarını engeller. Palivizumab için bu yüksek risk grubunun sınırları ülkeler ve dernekler bazında sağlık otoriteleri tarafından farklı kapsamlarda tanımlanabilir. Genel anlamda prematüre bebekler, kronik akciğer hastaları, anlamlı doğuştan kalp hastalığı olan bebeklere ayda bir uygulanması ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını azaltır.<sup>18</sup>

## KORONAVİRÜS

Koronavirüsler (CoV) hem insan ve hem de hayvanlarda önemli bir patojendir. Adı yüzey proteinlerinin taç benzeri görünümünden esinlenerek türetilen; büyük, zarflı, tek zincirli ve pozitif sarmallı RNA virüsleridir.<sup>19</sup> Toplumdan edinilen üst solunum yolu enfeksiyonlarının özellikle salgın zamanlarında yaklaşık üçte biri koronavirüslerle ilişkilidir.<sup>20</sup> Ilıman iklimlerde, CoV solunum yolu enfeksiyonları öncelikle kış aylarında ortaya çıkar. Ancak sonbahar veya ilkbaharda daha küçük pikler görülmekle birlikte enfeksiyonlar yılın herhangi bir zamanında meydana gelebilir. Bulaş virüsün aerosol damlacıkları veya doğrudan teması yoluyla gerçekleşmektedir.<sup>20</sup> İnkübasyon süresi ortalama 2-5 gün kadardır. CoV'ler hızlı bir şekilde mutasyona uğrayabilir ve hayvanlardan insanlara yayılabilen 2002'deki şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), 2012'deki Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve son dönemdeki şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2, COVID-19) gibi yeni CoV'lere yol açabilir.<sup>21</sup>

CoV ile enfekte olmuş yenidoğanlarda bradikardi, apne, hipoksi, ateş veya hipotermi, taşipne, retraksiyonlar,

beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, rinore, konjesyon gibi spesifik olmayan semptomlar ve mekanik ventilasyon gerektirebilecek ciddi alt solunum yolu hastalığı görülebilir.<sup>21-23</sup> Koronavirüsler ile diğer solunum virüsleri arasında eş zamanlı enfeksiyonlar vakaların %40 kadarında bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Son dönemde küresel ölçekte sorun yaratan COVID-19 pandemisi nedeniyle yenidoğanlar özelinde COVID-19 ile ilgili bu açıdan bir parantez açmak yerinde olacaktır. Multisistemik etkileri ve özellikle akciğerlerde akut solunum yetmezliği ile ileri yaşta ve komorbiditesi olan hastalarda daha ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bu etken ilk defa Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının sonunda pnömoni bulguları gösteren olgularla kendini göstermiştir. Takiben 7 Ocak 2020'de bu etkenin koronovirüs ailesinin yeni bir tipi olduğu ortaya konmuş ve başlangıçta "yeni tip Koronavirüs 2019" olarak isimlendirilmiştir.<sup>24-26</sup> Pandemi'nin başlangıç günlerinde net olmayan "yenidoğan döneminde COVID-19 enfeksiyonu gelişebilir mi?" ya da "COVID-19 enfeksiyonu geçiren annelerin sütü bebeğe verilebilir mi?" gibi birçok sorunun yanıtı süreç içerisinde veriler biriktikçe aydınlatılmaya çalışılmıştır. Son ulusal dernek önerilerine göre doğumdan 14 gün önce ve postnatal 28 günlük dönemde COVID-19 ile enfeksiyon öyküsü olan anneden doğan bebek şüpheli COVID-19 vakası olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ailede, bebeğe bakım verenlerde, ziyaretçilerde, bebeğe bakan hastane personelinde COVID-19 enfeksiyonu varsa da yenidoğan bebek semptom varlığından bağımsız olarak şüpheli vakadır. Güncel çalışmaların sonuçlarına süreç içerisinde modifikasyonlar olmakla birlikte ulusal anlamda Türk Neonatoloji Derneği'nin şu anki güncel yaklaşımı doğumun izolasyon şartlarını sağlayan bir odada (mümkünse negatif basınçlı) gerçekleştirilmesi, tüm koruyucu ekipmanların kullanımı, perinatal geçişi azaltmak için kordun geç klemlenmemesi, mümkün olan en az sayıda sağlık personeli ile doğumun gerçekleştirilmesi şeklindedir. Bebek doğduktan sonra yoğun bakım desteği gerekmesi durumunda diğer bebeklerden ayrı takip edilmesi gerekmektedir.<sup>27</sup> Semptomatik bir annede eğer akciğer enfeksiyonu da varsa yenidoğanda intrauterin gelişme geriliği, intrauterin ölüm ve neonatal mortalite olabilmektedir.<sup>28,29</sup>

Güncel yaklaşım bu virüs ile ilgili tanısal anlamda PCR testi ve antikor testleri kullanılması şeklindedir. Son öneriler bebekten PCR testinin 24 saatlik ara ile tekrarlı olarak alınması ve sonuçlarının izlemi şeklindedir. Tanılı bebekler için uygun izolasyon odaları ya da ünitenin durumuna göre yoğun bakım odalarından birisinin COVID-19 tanılı hastaların kohortu şeklinde organize edilmesi yapı-

labilir. Yüksek akımlı nazal kanül, CPAP veya invazif ventilasyonda takip edilen hastalarda standart önlemlere ek olarak temas ve havayolu ile bulaşa yönelik ek önlemler alınmalıdır. Solunum cihazlarının hava çıkışına (ekshalasyon hattına) bakteri/virüs filtresi takılmalıdır. Pozitif basınçlı ventilasyon için kapalı rezervuarlı balonlar kullanılmalı ve bakteri/virüs filtresi de bu sisteme de eklenmelidir. Tedavide surfaktan, inhale nitrik oksit, yüksek frekanslı ventilasyon ve hatta ECMO gerekebilir. Yeterli ek bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmadıkça geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi (CDC) gereken önlemlerin alınması koşuluyla annenin bebeğini emzirebileceğini veya bebeğe sağılmış süt verilebileceğini bildirmektedir. Dolayısıyla doğrulanmış veya olası COVID-19 enfeksiyonu olan annelerde; annenin ve bebeğin klinik durumu uygunsa "annenin bebeğini emzirmesi" için veya "sağılmış sütün" bebeğe verilmesi için aile ile görüşülerek karar verilir.<sup>27,30</sup>

## INFLUENZA VİRÜS

İnfluenza virüsleri, ortomyoviridae ailesinden üç antijenik alt tipe sahip (A, B ve C) RNA virüsleridir. Ayrıca influenza tip A virüsler hemaglütinin ve nöraminidaz glikoprotein yüzey antijenlerine göre de sınıflandırılır. İnfluenza virüs tip A yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir.<sup>31,32</sup>

İnfluenza, aerosol damlacığı ve kontamine sekresyonlarla temas yoluyla insandan insana hızla yayılabilir. Yenidoğanlarda influenza enfeksiyonlarına genellikle semptomlar hafiftir, bu muhtemelen hamilelik sırasında bebeği ilk 6 ay boyunca koruyabilen maternal antikorların transplasental transferi ve anne sütü yoluyla transfer edilen antikorlar nedeniyle.<sup>32</sup> İnfluenza tip A'nın klinik belirtileri genellikle üst solunum yolu hastalığına bağlı hafif ila orta dereceli öksürük, hapsirme ve burun akıntısı gibi semptomlardır. Nadir olarak pnömoni, bronşiolit gibi alt solunum yolu hastalıklarında oksijen ihtiyacında artış veya mekanik ventilasyon gerektiren solunum sıkıntısı görülebilir. Apne, ateş ve emmede azalma, abdominal distansiyon, beslenme intoleransı gibi gastrointestinal semptomlar da diğer bulgular arasında olabilir.<sup>31,33</sup>

Tanıda en sık polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve hızlı antijen tanı testi kullanılır. Tetkikler için örnek olarak nazofarenks aspiratı veya boğaz sürüntüsü alınır. Ayrıca tam kan sayımındaki lenfopeni, nötropeni, monositoz ve trombositopeni gibi bulgular influenza açısından uyarıcı olabilir.<sup>34</sup> Tedavide yaygın olarak birer nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir ve zanamivir kullanılır. Semp-

tomların başlamasından sonra ilk 48 saatte tedaviye başlanmalıdır.<sup>35</sup> Hasta bebeklerin izolasyonu ve enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı sıkıya bağlı kalınması ayrıca sağlık personelinin aşılınması bir ünite içindeki yayılmayı kontrol etmek için kritik öneme sahiptir.<sup>36</sup>

## PARAİNFLUENZA VİRÜS

Paramiksoviridae ailesindeki paramiksovirus cinsine ait tek sarmallı, zarflı bir RNA virüsüdür. İnsanlarda hastalığa neden olan dört ana serolojik tip olmakla beraber parainfluenza tip 3, neonatal enfeksiyonlarda en sık görülen tipidir.<sup>33</sup> Yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ünitelerinde hem sporadik vakalar hem de parainfluenza virüsü (PIV) salgınları rapor edilmiştir.<sup>37</sup>

Hafif üst solunum yolu semptomlarından (öksürük ve burun akıntısı) şiddetli alt solunum yolu hastalığı ve apneye kadar değişen spektrumlarda klinik görülebilir. Preterm bebekler atipik bir seyir gösterir. Sıklıkla tekrarlayan apne epizodu, sepsis benzeri hastalık, artan oksijen gereksinimi ve hışıltı ile birlikte bronkopulmoner displazide (BPD) açıklanamayan kötüleşme ile ortaya çıkar. PIV tip 3 enfeksiyonu, BPD'li ve prematüre bebeklerde oksijen gereksinimini ve hastanede kalış süresini uzatır. Şiddetli alt solunum yolu hastalığı olan yenidoğan bebeklerde mekanik ventilasyon gerekebilir.<sup>38</sup> Bebeklerin %20-60'ında diğer solunum yolu virüsleriyle birlikte enfeksiyon görülebilir ve bu durum enfeksiyonun şiddetini kötüleştirebilir.<sup>39</sup>

Virüsün immünofloresan ve PCR antijen tespiti gibi hızlı antijen tespit teknikleri ile nazofarengeal sekresyonlardan izole edilmesiyle tanıya gidilir.<sup>40</sup> Serolojik testler tanıya yardımcı değildir. Çoğu durumda kendi kendini sınırlayan parainfluenza virüsü enfeksiyonları için kanıtlanmış etkinliği olan hiçbir antiviral ajan yoktur.<sup>41</sup> Alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi destekleyicidir. Ağır hasta bebekler oksijenasyon ve ventilasyon ihtiyacı açısından yakından izlenmelidir. Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, temas ve solunum izolasyonu önlemlerine sıkı sıkıya bağlı kalmayı ve el yıkama önlemlerine sıkı uyumu gerektirir.

## ADENOVİRÜS:

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 (types 31, 40, and 41) gibi farklı hastalık türlerine neden olabilir. Diğer solunum yolu virüsleri gibi mevsimsel dağılım göstermeyen tüm yıl boyunca etken olabilen virüslerdir.<sup>33</sup>

Daha büyük çocuklar ve sağlıklı yetişkinlerde genellikle kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyonlar ile seyrete de bebekler ve yenidoğanlarda özellikle prematüre bebeklerde, yüksek ölüm oranına sahip pnömöni ve yaygın hastalık gelişebilir.<sup>42</sup> Böyle bir durum invaziv bakteriyel enfeksiyon ile karıştırılabilir. Pnömöni ölümcül olabilir ve ciddi akciğer hasarına neden olarak uzun süreli solunum desteği gerektirebilir. Enflamasyon derecesi, C-reaktif proteinin önemli ölçüde yükselmesiyle gösterilir, bu da viral yük ve hastalığın ciddiyetiyle ilgili olabilir. Bu bebekler genellikle alt grup B virüsleriyle (serotipler 3, 7, 21 ve 35) ve daha az yaygın olarak alt grup D virüsleriyle (serotipler 2 ve 32) enfekte olurlar. Yaşamın ilk 2 haftasında yaygın hastalık riski daha yüksektir ve dolayısı ile %80'e varabilen ölüm oranı, en yüksek seviyededir.<sup>33,42</sup> Bu bebeklerde pansitopeni, yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC), plevral efüzyon, hırıltılı solunum ve hepatit gelişebilir. YDYB'de yeni veya kötüleşen solunum hastalığı veya keratokonjonktivit ile ortaya çıkan adenovirüs enfeksiyonu salgınları bildirilmiştir.<sup>43</sup>

Adenoviral enfeksiyonun teşhisi, doku kültürü, farinks, göz, vücut sıvıları veya dışkıda immünofloresan yoluyla antijen tespiti ile yapılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu hassas, spesifik ve tercih edilen tanı testidir. Tedavi destekleyicidir. Adenovirüs tedavisinde spesifik bir antiviral ilaç onaylanmamıştır fakat cidofovir'in şiddetli adenoviral hastalığı olan immün sistemi baskılanmış hastalarda başarılı kullanımına ilişkin vaka raporları yayınlanmıştır.<sup>44</sup>

## RHİNOVİRÜS

Küçük, zarfsız, pikornavirüs ailesinden tek sarmallı RNA virüsleridir. Genellikle kontamine eller ve nazofarenksin kendi kendine inokulasyonu yoluyla kişiden kişiye yayılır, ancak aerosol damlacıklarıyla da yayılabilir. Rhinovirüsler, insanlarda üst solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni olmasının yanında özellikle preterm bebeklerde ciddi solunum semptomlarına neden olabilir. Rhinoviral enfeksiyonlu bebeklerin klinik bulguları arasında burun akıntısı, ateş, konjesyon, apne, beslenme güçlükleri, solunum sıkıntısı ve buna bağlı artmış solunum desteği ve oksijen ihtiyacı sayılabilir.<sup>33,45</sup> Diğer virüslerle birlikte enfeksiyon genellikle daha şiddetli bulgulara neden olur.<sup>46</sup> Bulgu ve semptomları RSV enfeksiyonundan ayırt edilemez. Bronkopulmoner displazili bebeklerde de rhinovirüse artan duyarlılık görülmektedir. Ayrıca anne sütüyle beslenmeyen bebeklerde rhinovirüs nedeniyle ciddi enfeksiyon riski daha yüksek olabilir.<sup>47</sup> Yaşamın ilk yılında geçirilen rhinovirüs enfeksiyonlarının yatkınlığı olan çocuklarda astım riskini arttırdığı iddia edilmektedir.<sup>48</sup>

Bilinen etkin bir antiviral tedavi yoktur. Enfeksiyonun önlenmesinde temas izolasyonu ve el yıkama gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra solunum damlacık önlemleri gerekmektedir.

## İNSAN METAPNÖMOVİRÜSÜ

İlk olarak 2001 yılındaki keşfinden bu yana, İnsan metapnömovirüsün (hMPV) çocuklarda solunum yolu enfeksiyonunun sık ve önemli bir nedeni olduğu gösterilmiştir.<sup>49</sup> hMPV paramiksovirus ailesinden, Pneumovirinae alt familyasına ait bir RNA virüsüdür. Bulaş daha çok büyük partiküllü aerosoller, damlacıkları içerebilen ancak küçük partiküllü aerosoller içermeyen kontamine sekresyonlarla doğrudan veya yakın temas ile olabilir. hMPV'nin klinik tablosu ve epidemiyolojik özellikleri RSV ile büyük ölçüde benzerlik göstermekte olup daha çok kış ve ilkbahar aylarında ortaya çıkmaktadır.<sup>50</sup>

Klinik bulgular hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan, ciddi ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına kadar değişmektedir. hMPV'ye bağlı ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarının çoğu ilk altı ay içerisinde görülür. Burun akıntısı, ateş, öksürük ve hışıltıdan oluşan spesifik olmayan klinik belirtiler ortaya çıkabilir.<sup>50</sup> Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ile birlikte enfeksiyon olduğunda kliniğin şiddeti artabilir ve bazı çalışmalarda %30-60'a varan koenfeksiyon oranları gösterilmiştir.<sup>51</sup>

Destekleyici tedaviye ek olarak etkin bir antiviral tedavi bulunmamaktadır.

## ROTAVİRÜS

Rotavirüs, reoviridae ailesinden çift sarmallı bir RNA virüsüdür. Yenidoğan ünitelerinde viral nozokomiyal gastrointestinal enfeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumludur. Hastanede yatan bebekler arasında genellikle fekal-oral yolla hızla yayılır. Başlıca bulaşma şekli sağlık çalışanları, kontamine ekipmanlardır. Enfekte bebeklerin dışkıya yüksek titrelerde virüs içerir. Virüs cansız yüzeylerde hayatta kalır ve birçok dezenfektana karşı dirençlidir. Bundan dolayı çoğu enfeksiyon personelin elleriyle bulaşır ve nozokomiyaldir.<sup>33</sup>

Yenidoğanlarda rotavirüs enfeksiyonu genellikle hafif veya asemptomatik seyreder. Semptomatik bebeklerde irritabilite ve emmede azalma görülür. Takibinde artan abdominal distansiyon, kusma, sık ve sulu dışkılama, mukoid ve/veya hemorajik ishal gibi gastrointestinal semptomlar gelişebilir.<sup>52</sup> Bazı vakalarda şiddetli ishal, dehidratasyon ve asidoz gelişebilir. Geçmişte rotavirüs enfeksiyonunun nekrotizan enterokolite yatkınlık oluşturabileceğine dair

çalışmalar olsa da böyle bir ilişki henüz açıkça kurulmamıştır.<sup>33, 53</sup>

Tanı genellikle ELISA kullanılarak dışkıda viral antijenin saptanmasıyla konur. Tedavi uygun sıvı ve elektrolit tedavisi ile dehidratasyonun düzeltilmesinden oluşur. El yıkama, en etkili profilaktik önlemdir. Sert yüzeyler alkol içeren dezenfektanlarla yıkanmalıdır. Çalışmalarda emzirmenin enfeksiyonu önlediğini veya hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmiştir.<sup>54</sup> Rotavirüs aşısı, rotavirüs gastroenteritini önlemede oldukça etkilidir ve klinik olarak stabil olan, en az altı haftalık olup taburculuğu düşünülen prematüre bebeklere önerilir.<sup>33</sup>

## ENTEROVİRÜSLER VE PARECHOVİRÜS

Enterovirüsler, tek sarmallı RNA virüsleridir. Bu virüsler Picornaviridae ailesine aittir. İnsanların enterovirüsleri arasında poliovirüs 1, 2 ve 3, coxsackievirüs A ve B, enterovirüsler ve ekovirüsler olmak üzere 4 grup bulunur.

Öncesinde enterovirüsler arasında adlandırılan ekovirüs 22 ve 23, diğer enterovirüslerden genetik ve yapısal olarak farklı olması nedeni ile yeni bir cins adı olan Parechovirüs olarak adlandırılmıştır.

Bu grupta kalıcı paraliziye ve ciddi morbiditeye sebep olan poliovirüs enfeksiyonları, etkili aşılamaların yaygın şekilde uygulanması nedeniyle gelişmiş dünyada nadir hale gelmiştir. Bulaş genellikle fekal-oral yolla ve kontamine ellerden olur. Bunun yanında ciddi enterovirüs hastalığı ile başvuran çoğu yenidoğan, enfeksiyonu perinatal dönemde semptomatik anneden alır. Toplumda enteroviral hastalık insidansı yaz ve sonbahar aylarında zirve yapar fakat tropikal bölgelerde yıl boyunca sürebilir.<sup>55</sup>

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.<sup>56</sup> Bazı enterovirüs enfeksiyonları ise yenidoğanlarda mortal seyredebilen fulminan, sepsis benzeri bir hastalık ve/veya menenjit/ensefalit sebebi olabilir.<sup>37</sup> Fulminan, sepsis benzeri hastalık, doğum sırasında veya hemen öncesinde vertikal geçişin bir sonucu olarak, ancak annede önemli serotip spesifik antikorların henüz oluşmadığı sırada ortaya çıkar.<sup>33</sup> Fulminan vakalarda, hastalığın başlangıcı tipik olarak hayatın ilk 5 günü içerisinde. Ciddi bakteriyel enfeksiyonu taklit eden letarji, hipotansiyon ve hipoperfüzyon ön plandadır. Ateş, emmede azalma, maküler veya makülopapüler bazen peteşi ile birlikte döküntü

görülebilmektedir.<sup>57</sup> Eritematöz palmar-plantar döküntü parechovirüs için karakteristiktir.<sup>58</sup> İlk olarak hepatomegali ve sarılık ile kendini gösteren sonrasında koagülopati, kanama ve karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği ağır hepatit görülebilir.<sup>33</sup> Bazı yenidoğanlarda solunum sıkıntısı, taşikardi, aritmi ve kalp yetmezliği ile karakterize myokardit gelişebilir.<sup>55</sup> Klinik tabloya aseptik menenjit, meningoensafilit gibi santral sinir sistemi tutulumu eşlik edebilir. Yaşamı tehdit eden doğasına rağmen, hayatta kalanlarda hepatik ve kardiyak fonksiyonlarda tam iyileşme görülür. Aseptik menenjit sonrası sağ kamlılarda neredeyse tüm çocuklar sekelsiz şekilde iyileşirken aksine, parechovirüsten kaynaklanan neonatal ensefalit etkilenen bebeklerin önemli bir kısmında beyaz cevher hasarına ve uzun vadeli sekele neden olabilir.<sup>57,59</sup>

Enterovirüsler, serum, idrar, BOS, nazofarenks ve dışkıda viral kültür ve PCR ile tanımlanabilir. Aseptik menenjiti olan bebeklerde BOS'ta pleositoz görülebilir. Trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, dissemine intravasküler koagülopati (DİK) ile uyumlu hematolojik anormallikler, anemi, periferik lökositöz diğer laboratuvar bulgularıdır.

Yenidoğanda enterovirüs tedavisinin temeli destekleyicidir. Miyokardit ve kalp yetmezliği için inotropik destek, diüretikler ve agresif sıvı yönetimi tedavi yaklaşımıdır. DİK gelişen hastalarda kan ürünleri ile tedavi gerekebilir. Özellikle hayatı tehdit eden ciddi semptomatik yenidoğanlarda enterovirüs enfeksiyonlarının tedavisi için hastalığın ilk 3 gününde erken İVİG verilmesi düşünülebilir.<sup>50</sup> Steroid kullanımının yararı gösterilmemiştir.<sup>55</sup> Antiviral ilaç pleconaril, enterovirüslere karşı etkinliğe sahip olmasına rağmen ticari olarak henüz mevcut değildir.<sup>40</sup>

## SİTOMEGALOVİRÜS

Sitomegalovirüs (CMV), Herpesvirüs ailesinin bir üyesidir. Bu virüslerin tümü, çift sarmallı doğrusal DNA, ikosaedral simetriye sahip bir virüs kapsidi ve bir viral zarf gibi özellikleri paylaşır. Postnatal enfeksiyonlar, annenin salgıları, anne sütü ile beslenme veya kan ürünü transfüzyonlarından kaynaklanabilir.

Term bebeklerde postnatal enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir veya hafif semptomlara neden olur. Semptom mevcut olduğunda, genellikle geçicidir ve ateş, kusma, ishal, abdominal distansiyon, hepatosplenomegali, hepatit, hafif pnömoni ve kan sayımlarındaki anormallikleri içerir. Karaciğer tutulumu olan çoğu hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde iki ila üç ay arasında düzelme görülür.<sup>61</sup> Fakat preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda sepsis benzeri sendrom, pnömoni, hepatit ve

nekrotizan enterokolit (NEK) gibi yaşamı tehdit eden ciddi hastalık geliştirme riski daha yüksektir. Prematürelerde enfeksiyon, üç hafta kadar erken ya da üç-altı ay kadar geç ortaya çıkabilir. Virüsün erken bulaşması, semptomatik hastalık için bir risk faktörüdür. Bu yüzden prematürelerde CMV enfeksiyonu, teşhis ve tedavi edilmezse ciddi ve hatta ölümcül olabilir.<sup>62</sup> Sepsis benzeri bir sendrom, enfekte ÇDDA bebeklerinin yaklaşık %15'inde görülür ve hepatosplenomegali, hepatit, pnömoni ve tam kan sayımında lenfopeni, nötropeni ve/veya trombositopeni anormallikler ile ilişkilidir.<sup>63</sup> Preterm yenidoğanlarda CMV enfeksiyonunu NEK, prematüre retinopatisi ve bronkopulmoner displazi riskinde artış ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.<sup>64-66</sup> Postnatal erken dönemde CMV ile enfekte bebeklerin uzun dönem izlem çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak, büyüme, iştme veya serebral palside hiçbir fark olmadığı görülmekte fakat nörogelişimsel sonuçları olumsuz etkileyip etkilemediği konusunda çalışmalar çelişkilidir.<sup>67-69</sup>

CMV teşhisi için kültürde virüs izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak CMV DNA'nın saptanması ve seroloji kullanılabilir. Erken postnatal CMV enfeksiyonu, ilk üç hafta içinde yapılan negatif testle bağlantılı olarak yaşamın ilk üç haftasından sonra virüs izolasyonu veya PCR ile teşhis edilir. Böylece konjenital CMV enfeksiyonu dışlanır. Erken postnatal CMV enfeksiyonunun tespiti için tükürük yerine daha duyarlı olduğu için idrar tercih edilir.<sup>41</sup> Maternal antikoru bebeğe pasif transferini yansıttığı için CMV IgG antikor postnatal enfeksiyonu teşhis etmede yardımcı değildir.

Ciddi CMV enfeksiyonu olan preterm veya ÇDDA bebekleri antiviral tedavi intravenöz gansiklovir veya oral valgansiklovirdir. Klinik çalışmalarda, antiviral ilaçla tedavinin iyileşmiş sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oral ilaç alabilen bebekler valgansiklovir (her 12 saatte bir doz başına 15-16 mg/kg) ile tedavi edilebilir. Oral alımı kapalı olan bebekler ise intravenöz (IV) gansiklovir (her 12 saatte bir doz başına 6 mg/kg) ile tedavi edilir ve stabil olduklarında, ağızdan beslenmeleri tolere ettiklerinde valgansiklovire geçerlebilir. Terapi süresi tipik olarak üç haftadır, ancak bazı bebeklerde son organ hastalığını ve CMV viremisini gidermek için daha uzun tedavi gerekebilir.<sup>40</sup>

CMV'nin yenidoğanlara bulaşmasını azaltmak için CMV-seronegatif veya lökosit azaltılmış kan kullanımı, bu da transfüzyonla ilişkili CMV enfeksiyonu riskini ortadan kaldırır. Anne sütüne dondurma/çözdürme veya pastörizasyon uygulanması özellikle preterm bebeklerde bulaşma riskini azaltmaktadır.<sup>70,71</sup>

## HERPES SİMPLEKS VİRÜSLER

Herpes simpleks virüsleri herpes virüs ailesinden zarflı çift sarmal DNA virüsleridir. HSV-1 (genellikle yüz ve belin yukarı kısmındaki cilt tutulumu) ve HSV-2 (genital bölge ve belin aşağı kısmındaki cilt tutulumu) olmak üzere iki serolojik alt tipi mevcuttur. Neonatal herpes enfeksiyonlarının insidansı 2000-3000 canlı doğumda 1'dir ve %80'i HSV tip 2 enfeksiyonlarıdır.<sup>33,40</sup> Neonatal HSV, in utero (konjenital HSV), perinatal (vakaların yaklaşık %85'i) veya doğum sonrası (vakaların yaklaşık %10'u) edinilebilir.

Klinik olarak, neonatal enfeksiyonlar, üç farklı spektrumda görülebilir. Bunlar; merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olan veya olmayan, birden fazla organı içeren yaygın hastalık; deri, göz veya ağız tutulumu olan veya olmayan ensefalit, SSS tutulumu; ve cilt, gözler veya ağızda ("skin, eye, mouth" SEM) lokalize olan hastalıktır. Vakaların yaklaşık %25'ini yaygın hastalık; %30'unu MSS tutulumu ve %45'ini cilt, göz veya ağızda (SEM) lokalize hastalık oluşturur. Lokalize SEM hastalığı, derinin birleşme eğiliminde veya kümeli veziküler lezyonları ile karakterizedir. Göz bulguları arasında konjonktival ödem, kerato-konjonktivit, korioretinit sayılabilir. Ağız, damak ve dilde lokalize ülseratif lezyonlar görülebilir. Bulgular yaşamın ilk 10-12 günlerinde ortaya çıkar. SSS hastalığının klinik belirtileri arasında fokal veya jenaralize nöbetler, letarji, tremor, irritabilite, zayıf beslenme, ısı düzensizliği (ateş veya hipotermi) ve fontanelde bombelik sayılabilir. Bu bebeklerde bulgular daha geç, yaşamın 16-19. günlerinde ortaya çıkar.<sup>33</sup> BOS bulguları bazen normal olsa da genellikle mononükleer hücrelerin baskın olduğu hafif bir pleositoz, yüksek protein konsantrasyonu, normal veya hafif düşük bir glikoz konsantrasyonu gösterir. Yaygın hastalık en kötü prognoza sahiptir ve tanı konulmasında genellikle geç kalınır. Bu yüzden septik yenidoğanlarda negatif bakteriyolojik kültür sonuçlarına şiddetli karaciğer disfonksiyonu, DİK, BOS bulguları veya şüpheli viral pnömoni eşlik ediyorsa yaygın enfeksiyon düşünülmelidir. HSV, ateş (özel-

likle yaşamın ilk 3 haftasında), veziküler döküntü veya anormal BOS bulguları olan yenidoğanlarda (özellikle nöbet varlığında veya enterovirüslerin yılın az görülen döneminde) nedensel bir ajan olarak düşünülmelidir. Aseptomatik HSV enfeksiyonu büyük çocuklarda yaygın olmasına rağmen, yenidoğanlarda nadiren görülür.<sup>40</sup>

HSV enfeksiyonunun kesin tanısında cilt veya müköz membranlardan, lezyonlardan alınan örneklerde virüs kültürü kullanılabilir. BOS ve kan örneklerinde PCR çalışılması tanıda önemlidir. Rutin laboratuvar testlerine ek olarak, virolojik olarak doğrulanmış HSV enfeksiyonu olan tüm bebeklerde oftalmolojik muayene ve nörogörüntüleme yapılmalı, MSS tutulumu olan yenidoğanlarda elektroensefalogram (EEG) yapılmalıdır.<sup>72,73</sup>

Neonatal herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonlarının tüm kategorilerinin tedavisi için tercih edilen antiviral ajan olarak asiklovirdir. Önerilen doz, intravenöz (IV) olarak günde 60 mg/kg'dır. HSV araştırmasının sonuçları bilinene kadar, ateşli veya aseptik menenjitli, septik görünen tüm şüpheli yenidoğanlar için ampirik tedavi önerilmektedir.<sup>33,72</sup> Asiklovir tedavisinin süresi, hastalığın şekline ve tedaviye yanıtı bağlıdır. SEM hastalığı en az 14 gün tedavi edilir; MSS ve yaygın hastalık en az 21 gün ve BOS PCR sonucu negatif oluncaya kadar tedavi edilir.<sup>40,74</sup> Tedavinin tamamlanmasından sonra 6 ay süreyle oral baskılayıcı asiklovir tedavisi bebeklerde nüksü azaltmak için kullanılmalıdır.<sup>33,40</sup> Yenidoğanda HSV enfeksiyonunu önlemek için yakın geçmişte HSV lezyonu öyküsü olan veya aktif HSV lezyonları olan aile üyeleri öpmekten ve yakın temastan kaçınmak gibi temas önlemleri ile bilgilendirilmelidir. Aktif genital lezyonları olan kadınlarda sezaryen ile doğum bebeğin HSV kapma riskini azaltabilir.<sup>74</sup> Doğum esnasında aktif primer genital HSV enfeksiyonu olan kadınların, tekrarlayan enfeksiyonu olan kadınlara kıyasla virüsü yenidoğan bebeklerine bulaştırma olasılığı 10-30 kat daha fazladır.<sup>40</sup> Bu bebeklerde asemptomatik dahi olsalar PCR ve viral kültür örneklerinin alınması ile beraber ampirik asiklovir tedavisi başlanmalıdır.<sup>33,74</sup>

## KAYNAKLAR

1. 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: 281-90.
2. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol.* 2016; 161: 2351-60.
3. Johansson C. Respiratory syncytial virus infection: an innate perspective. *F1000Res.* 2016; 5: 2898
4. Perk Y, Özdi M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. *Türk Pediatri Ars* 2018; 53: 63-70.
5. White LJ, Waris M, Cane PA, Nokes DJ, Medley GF. The transmission dynamics of groups A and B human respiratory syncytial virus (hRSV) in England & Wales and Finland: seasonality and cross-protection. *Epidemiol Infect.* 2005;133: 279-89.
6. Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, Piedimonte G. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis. *Curr Opin Virol.* 2017;24: 70-8.

7. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017;30: 481-502.
8. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013; 132: 341-8
9. Parikh RC, McLaurin KK, Margulis AV, et al. Chronologic Age at hospitalization for respiratory syncytial virus among preterm and term infants in the United States. *Infect Dis Ther*. 2017;6:477-86.
10. Alan S, Erdevi O, Cakir U, et al. 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: 2186-93.
11. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011;127:1513-20.
12. Dixon DL. The role of human milk immunomodulators in protecting against viral bronchiolitis and development of chronic wheezing illness. *Children (Basel)*. 2015;2:289-304.
13. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3: 63-71.
14. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3738-49.
15. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 3738-49.
16. Kristina T. Franck, Uffe V. Schneider, Chih M. G. Ma, Danah Knudsen, Gorm Lisby. Evaluation of immuvue RSV antigen test (SSI Diagnostica) and BinaxNOW RSV card (alere) for rapid detection of respiratory syncytial virus in retrospectively and prospectively collected respiratory samples. *J Med Virol*. 2020;1-7.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015) Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline 9, London: NICE.
18. Huang K, Wu H. Prevention of respiratory syncytial virus infection: from vaccine to antibody. *Microbiol Spectrum*. 2014; 2: AID-0014.
19. Shabani E, Dowlatshahi S, Abdekhoodaie Laboratory detection methods for the human coronaviruses. *MJ.Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;28:1-22.
20. McIntosh K (2020) Coronaviruses. In Hirsch MS, & Bloom A (Eds.) UptoDate Available from [https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=nosocomial&topicRef=5025&source=see\\_link#H7](https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=nosocomial&topicRef=5025&source=see_link#H7)
21. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68.
22. Ronchi A, Michelow IC, Chapin KC, Bliss JM, Pugni L, Mosca F, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit: the VIRIoN-I study. *J Pediatr*. 2014;165(4): 690-6.
23. Lassandro G, Palladino V, Amoroso A, Palmieri VV, Russo G, Giordano P. Children in Coronaviruses' Wonderland: What Clinicians Need to Know. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020042.
24. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-74. Updated March 20, 2020. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200321-sitrep-61-covid-19.pdf?sfvrsn=6aa18912\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200321-sitrep-61-covid-19.pdf?sfvrsn=6aa18912_2) Accessed April 6, 2020.
25. Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-544.
26. "The first COVID-19 case originated on November 17, according to Chinese officials searching for 'Patient Zero'". [www.msn.com](http://www.msn.com). 2020.
27. Erdevi Ö, Çetinkaya M, Baş AY, et al. The Turkish Neonatal Society proposal for the management of COVID-19 in the neonatal intensive care unit. *Turk Pediatri Ars*. 2020; 55(2): 86-92.
28. Luo Y, Yin K. Management of pregnant women infected with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:513-4.
29. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020; 39:246-50.
30. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, et al. Neonatal Resuscitation and Postresuscitation Care of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Am J Perinatol*.
31. Sagrera X, Ginovart G, Raspall F, Rabella N, Sala P, Sierra M, et al. Outbreaks of influenza A virus infection in neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(3):196-200.
32. 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.
33. 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.
34. Wang N, Liu X, Zhang Y, et al. Hematologic Markers of Influenza A H1N1 for Early Laboratory Diagnosis and Treatment Assessment. *LabMedicine*. 2011(42):607-11.
35. Munoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2003; 4(2): 99-104.
36. Oliveira EC, Lee B, Colice GL. Influenza in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2003;18(2):80-91.
37. Verboon-Macielek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer 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.
38. Ng W, Rajadurai VS, Pradeepkumar VK, Tan KW, Chan KP. Parainfluenza type 3 viral outbreak in a neonatal nursery. *Ann Acad Med Singap*. 1999;28(4):471-5.
39. Cilla G, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral co-infection. *J Med Virol*. 2008;80:1843
40. American Academy of Pediatrics. [Summaries of Infectious Diseases]. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. 2018:[205-904]
41. LE Weisman (2020) Nosocomial viral infections in the neonatal intensive care unit. In T.W Post SA Abrams, MS Edwards, & C Armsby (Eds.) UptoDate Available from [https://www.uptodate.com/contents/nosocomial-viral-infections-in-the-neonatal-intensive-care-unit?search=nosocomial&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H10](https://www.uptodate.com/contents/nosocomial-viral-infections-in-the-neonatal-intensive-care-unit?search=nosocomial&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10)
42. Ronchi A, Doern C, Brock E, Pugni L, Sánchez PJ. Neonatal adenoviral infection: a seventeen year experience and review of the literature. *J Pediatr*. 2014;164(3):529-35.e1-4.
43. Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2005;146(4):523-7.
44. Lynch JP 3rd, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):586-602.

45. Steiner M, Strassl R, Straub J, Böhm J, Popow-Kraupp T, Berger A. Nosocomial rhinovirus infection in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1302-4.
46. Jartti T, et al. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J*. 2008; J32:314.
47. Miller EK, et al. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012;129:e60.
48. Jackson DJ, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667
49. Maitre NL, Williams JV. Human metapneumovirus in the preterm neonate: current perspectives. *Res Rep Neonatol*. 2016;6:41-9.
50. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, et al. New Vaccine Surveillance Network. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med*. 2013;14;368(7):633-43.
51. König B, König W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 4632-5.
52. Ramani S, Sowmyanarayanan TV, Gladstone BP, Bhowmick K, Asirvatham JR, Jana AK, et al. Rotavirus infection in the neonatal nurseries of a tertiary care hospital in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(8):719-23.
53. Sharma R, Garrison RD, Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, Pieper P, Hudak ML, et al. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? *J Pediatr Surg*. 2004;39(3):453-7.
54. Gianino P, Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Sartore M, Russo R, et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect*. 2002;50(1):13-7.
55. Schleiss MR, Marsh KJ. Viral Infections of the Fetus and Newborn. In *Avery's Diseases of the Newborn*, 10th ed (Eds Gleason CA, Juul SE):482-527. Philadelphia, PA: Elsevier. 2018.
56. Lin TY, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:889.
57. Abzug MJ. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:758.
58. Shoji K, Komuro H, Miyata I, et al. Dermatologic manifestations of human parechovirus type 3 infection in neonates and infants. *Pediatr Infect. Dis J*. 2013; 32:233.
59. Verboon-Macielek MA, et al. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol*. 2008; 64:266.
60. Yen MH, Huang YC, Chen MC, Liu CC, Chiu NC, Lien R, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration. *J Clin Virol*. 2015; 64:92-6.
61. Tezer H, Kanık Yüksek S, Gülhan B, Özkaya Parlakay AN, Tuna Kırsacıoğlu C. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity. *Turk J Med Sci*. 2016;46(6):1629-33.
62. Gunkel J, Wolfs TF, de Vries LS, Nijman J. Predictors of severity for postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants and implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(11):1345-55.
63. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1937-45.
64. Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM, do Nascimento SD, Lima EV, Di Giovanni CM, et al. Incidence, Risk Factors, and Morbidity of Acquired Postnatal Cytomegalovirus Infection Among Preterm Infants Fed Maternal Milk in a Highly Seropositive Population. *Clin Infect Dis*. 2016;1;63(7):929-36.
65. Tengsupakul S, Birge ND, Bendel CM, Reed RC, Bloom BA, Hernandez N, et al. Asymptomatic DNAemia heralds CMV-associated NEC: case report, review, and rationale for preemption. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1428-34.
66. Kelly MS, Benjamin DK, Puopolo KM, Laughon MM, Clark RH, Mukhopadhyay S, et al. Postnatal Cytomegalovirus Infection and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatr*. 2015;169(12): e153785.
67. Gunkel J, de Vries LS, Jongmans M, Koopman-Esseboom C, van Haastert IC, Eijssermans MCJ, et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20170635.
68. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):322-7.
69. Brecht KF, Goelz R, Bevot A, Krägeloh-Mann I, Wilke M, Lidzba K. Postnatal human cytomegalovirus infection in preterm infants has long-term neuropsychological sequelae. *J Pediatr*. 2015;166(4):834-9.e1.
70. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT, et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):1054-62.
71. Lindemann PC, Foshaugen I, Lindemann R. Characteristics of breast milk and serology of women donating breast milk to a milk bank. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(5): F440-1.
72. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):1-13.
73. Toth C, Harder S, Yager J. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation. *Can J Neurol Sci*. 2003;30(1):36-40.
74. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):168-75.