



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**COVID 19 PANDEMİSİNDE UYGULANAN FARMAKOLOJİK OLMAYAN
MÜDAHALELERİN PANDEMİ SÜRECİNDE VE SONRASINDA
YENİDOĞANIN VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Sevde Nur VURAL

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE-2024



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**COVID 19 PANDEMİSİNDE UYGULANAN FARMAKOLOJİK OLMAYAN
MÜDAHALELERİN PANDEMİ SÜRECİNDE VE SONRASINDA
YENİDOĞANIN VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Sevde Nur VURAL

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Serdar ALAN

KIRIKKALE-2024

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:16.05.2024

Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Serdar ALAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Neonatoloji Bilim Dalı
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Serkan TURSUN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sevde Nur VURAL tarafından hazırlanan “COVID 19 PANDEMİSİNDE UYGULANAN FARMAKOLOJİK OLMAYAN MÜDAHALELERİN PANDEMİ SÜRECİNDE VE SONRASINDA YENİDOĞANIN VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Serdar ALAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji ABD, İmza

Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Tıpta Uzmanlık Tezi olduğunu

Onaylıyorum /onaylamıyorum

Başkan : Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İmza

Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Tıpta Uzmanlık Tezi olduğunu

Onaylıyorum /onaylamıyorum

Üye : Doç. Dr. Serkan TURSUN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İmza

Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Tıpta Uzmanlık Tezi olduğunu

Onaylıyorum /onaylamıyorum.

TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatının önemli basamaklarından olan uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım.

Tez danışmanlığımı yapan, tüm asistanlık eğitimim boyunca benden ilgisini, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, mesleki sevgisi, saygısı ve çalışkanlığı ile bana örnek olan, bilgisine, tecrübesine ve koyduğu tanılara hayran kaldığım ve tez danışmanım olmasından dolayı gurur duyduğum Prof. Dr. Serdar ALAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren her konuda yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN'a, daha öncesinde Anabilim Dalı Başkanlığı yapmış bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen yoluma ışık olan Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU'na, eğitim hayatı boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, teorik ve pratik anlamda bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi olarak yetişmeye katkıda bulunan tüm değerli öğretim görevlisi hocalarıma, beraber çalıştığım, her zorlukta sırt sırta verdiğim beni bir kez olsun yalnız ve çaresiz hissettirmeyen, tek derdimizin çocukların sağlığı ve geleceği olduğuna inandığımız bu eğitimde hedefi ortak koşan tüm Asistan Dr. arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın güler yüzlü hemşire ve sağlık çalışanlarına teşekkür ederim.

Maddi ve manevi her türlü desteği bana hissettiren, her zaman yanımda olan canım annem, babam, kardeşim ve varlığı ile hayatıma renk katan kedim (oğlum) Sufle'ye en içten dileklerim ile teşekkür ederim.

Sevde Nur VURAL

Kırıkkale-2024

ÖZET

VURAL SN, Covid-19 Pandemisinde Uygulanan Farmakolojik Olmayan Müdahalelerin Pandemi Sürecinde ve Sonrasında Yenidoğanın Viral Solunum Yolu Enfeksiyonları Üzerine Etkileri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2024.

Yenidoğan döneminde viral solunum yolu enfeksiyonları, hastane yatış oranlarının yüksekliği ve yarattıkları mortalite ve morbidite nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Covid-19 pandemisindeki Farmakolojik Olmayan Müdahaleler (FOM) nedeniyle değişen solunum yolu virüslerinin yayılım ve şiddetinin yenidoğan bebekler üzerindeki etkileri ile ilgili veriler gerek ülkemizde gerek dünyada oldukça sınırlıdır. Bu araştırmada ülkemizde FOM uygulamaları ile birlikte ve sonrasında yenidoğanlarda solunum yolu virüslerinin dağılımı, görülme sıklığı, solunum yolu enfeksiyonlarının klinik seyri ve bu süreçteki viral solunum yolu etkenlerindeki değişiklikler belgelenecek FOM'ların yenidoğanın solunum yolu enfeksiyonları üzerine etkinliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Retrospektif, klinik ve tanımlayıcı bir araştırma olarak planlanan bu çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Yenidoğan ve Çocuk Acil Polikliniklerine Ekim 2020 ile Ekim 2023 tarihleri arasında üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) semptomları ile başvuran ve reel time PCR testi ile viral etken tespit edilen yenidoğanlar dahil edildi. Toplanan veriler FOM'ların yoğun olarak uygulandığı Ekim 2020 – Ekim 2021 (Dönem 1) dönemi, FOM'ların kısmen gevşetildiği Ekim 2021 – Ekim 2022 (Dönem 2) dönemi, FOM'ların kaldırıldığı Ekim 2022 – Ekim 2023 (Dönem 3) dönemi olacak şekilde 3 dönemde incelendi.

Çalışma döneminde kriterlere uyan ve gerçek zamanlı PCR tetkiki gönderilen toplam 129 olgu mevcuttu. Gerçek zamanlı PCR sonucuna göre viral ajan 100 olguda saptandı. Çalışma grubuna dahil olan hastaların çalışma dönemlerine göre dağılımı incelendiğinde; Dönem 1, 2, 3'te sırasıyla 5 (%5), 41 (%41), 54 (%54) hasta dönemlere dahil oldu (p:0.001). En sık görülen viral ajan RSV idi (n:38, %35).

Dönem 1’de RSV PCR pozitif olgu saptanmaz iken dönem 2 ve 3’te sırasıyla 13 (%28) ve 25 (%44) RSV PCR pozitif olgu tespit edildi. İkinci sık görülen viral ajan olan rinovirüs/enterovirüs dağılımı dönemler arasında benzerdi seasons (Dönem 1: %40, Dönem 2: %32, Dönem 3: %30). Dönem 2’de RSV Kasım 2021 ve Ocak 2022 arasında, Dönem 3’te ise Ekim 2022 ile Mart 2022 arasında tespit edilmiştir. Dönem 1’de rinovirüs/enterovirüs Mart ile Ağustos 2021 arasında görüldü. Dönem 2’de Kasım 2021 ile Eylül 2022 arasında tespit edilmiş, Dönem 3’te ise Ekim 2022 ile Mayıs 2023 arasında tespit edilmiştir. Viral ajan tespit edilen olguların %68’i ASYE tanısı aldı. RSV tespit edilenlerde ASYE %97.4 iken rinovirüs/enterovirüs olgularının %53’ünde ASYE tespit edildi. Dönemler arasında prematürite (p:0,005), risk faktörü olması (p:0,003), aile solunum semptomu öyküsü olması (p:0,003), ASYE olan hasta oranı (p:0,001) ve hastane yatış oranı (p:0,001) dönem 1 de istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. İnhal steroid (p:0,018), inhale salbutamol (p:0,001) kullanımı ve non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması (p:0,049) yönünden ise istatistiksel olarak dönem 3’te yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak FOM’ların sıkı uygulandığı dönemlerde özellikle prematüre gibi riskli gruplarda enfeksiyon ihtimali yüksek olsa da, FOM’ların esnetilmesi ile birlikte tüm yenidoğanlarda viral enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır. FOM’ların sıkı uygulandığı dönemde özellikle RSV ve influenza etkeni hiç tespit edilmemiş ve FOM’ların gevşetilmesi ile birlikte özellikle RSV etkeninin görülme sıklığı ve klinik şiddeti artmıştır. Mevsimsel dağılım gösteren solunum yolu enfeksiyonları FOM’ların esnetilmesi ile farklı mevsimsel dağılıma sahip olmuştur ancak özellikle RSV FOM’ların tamamen ortadan kaldırıldığı dönemde pandemi öncesi döneme benzer bir mevsimsel dağılım ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, SARS-CoV-2, Yenidoğan, Farmakolojik Olmayan Müdahaleler, Respiratuar Sinsityal Virüs, Rinovirüs, Solunum yolu Enfeksiyonu, Viral Bronşiolit

ABSTRACT

VURAL SN, The Effects of Non-Pharmacological Interventions Used During the Covid-19 Pandemic on Viral Respiratory Infections in Newborns During and After the Pandemic, Faculty of Medicine, Kirikkale University, Department of Pediatrics, Specialization Thesis, Kirikkale, 2024.

Viral respiratory infections in newborns are a major public health problem due to high hospitalization rates and associated mortality and morbidity. Limited data exist on the impact of non-pharmacological interventions (NPIs) implemented during the Covid-19 pandemic on the incidence and severity of respiratory viruses in newborns, both nationally and globally. We aimed to evaluate the effectiveness of NPIs in reducing neonatal respiratory infections by documenting viral distribution, incidence rates, clinical outcomes, and changes in viral pathogens during and after NPI implementation in our country.

Newborns with the symptoms of upper respiratory tract infection (URTI) or lower respiratory tract infection (LRTI) in which viral agents detected via real-time PCR between October 2020 and October 2023 were retrospectively analyzed in Neonatal outpatient or Pediatric Emergency clinics of the University Hospital of Kirikkale Medical School. Data were analyzed in three different periods: October 2020 - October 2021 (Season 1, strict NPIs), October 2021 - October 2022 (Season 2, partially removed NPIs) and October 2022 - October 2023 (Season 3, fully removed NPIs).

During the study period, 129 eligible newborns underwent real-time PCR testing and viral agents were detected in 100 infants. RSV was found to be the most frequent viral agent (n:38, 35%) during the whole study period. There was no infant with RSV in Season 1. RSV was detected in 28% and 44% of infants in Seasons 2 and 3, respectively. Rhinovirus/enterovirus was the second most common agent. The distribution of rhinovirus/enterovirus between the seasons is %40 in Season 1, %32 in Season 2, and %30 in Season 3. In Season 2, RSV was detected between November 2021 and January 2022, and in Season 3, between October 2022 and March 2023. In Season 1, rhinovirus/enterovirus was detected between March and

August 2021; in Season 2, between November 2021 and September 2022; and in Season 3, between October 2022 and May 2023. Of the cases in which a viral agent was detected, 68% were diagnosed with LRTI. RSV was the predominant agent (97.4%) compared to rhinovirus/enterovirus (53%). Between seasons, prematurity ($p:0.005$), presence of risk factors ($p:0.003$), family history of respiratory symptoms ($p:0.003$), rate of patients with LRTI ($p:0.001$), and hospitalization rate ($p:0.001$) were significantly higher in Season 1. The use of inhaled steroids ($p:0.018$), inhaled salbutamol ($p:0.001$), and non-invasive mechanical ventilation ($p:0.049$) were significantly higher in Season 3.

In conclusion, with the removal of NPIs, the incidence of viral infections in term infants has increased significantly. While RSV and influenza agents were not detected during the season under strict implementation of NPIs, the incidence and clinical severity of RSV increased with the withdrawal of NPIs. Respiratory infections showed a seasonality difference from their classical seasonal distribution due to the strict implementation and subsequent removal of NPIs. RSV had a shorter seasonality with the partial removal of NPIs. In the period when NPIs were fully removed, there was a seasonal distribution similar to the pre-pandemic period.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2, Neonatal, Non-Pharmacological Interventions, Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, Respiratory Tract Infection, Viral Bronchiolitis

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. COVID-19.....	4
2.1.1. <i>Etyoloji</i>	6
2.1.2. <i>Klinik Belirtiler</i>	6
2.1.3. <i>Tedavi</i>	7
2.1.4. <i>Önlem</i>	7
2.2. YENİDOĞANLARDA GÖRÜLEN AKUT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI	8
2.2.1. <i>Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (ÜSYE)</i>	9
2.2.2 <i>Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları (ASYE)</i>	10
2.3. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ETKENLERİ.....	13
2.3.1. <i>Solunum Yolu Viral Etkenleri</i>	13
2.3.1.1. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)	13
2.3.1.2. İnfluenza	16
2.3.1.3. Parainfluenza (PIV)	18
2.3.1.4. Human Metapnömovirüs	19
2.3.1.5. Rinovirüs	19
2.3.1.6. Adenovirüs	20
2.3.1.7. Enterovirüs	21
2.3.1.8. Human Bocavirüs	21
2.3.1.9. Mevsimsel Koronavirüs	22
2.4.VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARININ TANISINDA KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ	22
2.4.1. <i>Polimeraz Zincir Reaksiyonu</i>	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	25
3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEMİ.....	26
3.3.ÖRNEKLERİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI	28
3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR	30
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	30
4.2. OLGULARIN KLİNİK TANILARI	32
4.3. OLGULARIN TAKİP VE TEDAVİSİ.....	33
4.4. SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİ.....	34
4.4. VİRAL ETKENLERİN DÖNEMLER ARASINDA DAĞILIMI VE KLİNİĞİ.....	36
4.5. RSV ETKENİNİN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI VE KLİNİK BULGULARI.....	41
4.6. RİNOVİRÜS/ENTEROVİRÜS ETKENİNİN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI VE KLİNİK BULGULARI ...	42
4.7. SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİNİN DÖNEMLERE GÖRE MEVSİMSEL DAĞILIMI	44
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKÇA	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABK	: Antibiyotik Kullanımı
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CDS	: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
COVID19	: Corona Virüs Disease 19
CRP	: C-reaktif protein
DA	: Doğum Ağırlığı
DFA	: Direkt Floresan Antikor,
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EIA	: Enzim İmmunoassays,
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
F	: Füzyon
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FOM	: Farmakolojik Olmayan Müdahaleler
G	: Tutunma
GABHS	: Grup A Beta-hemolitik Streptokok
GH	: Gebelik Haftası
H1N1	: İnfluenza A
HA	: Hemaglutinin
HBoV	: Human Bocavirüs
HCoV	: Human CoV
HCoV	: Human koronavirüsleri
hMPV	: Human Metapnömovirüsü
hMPV	: Human Metapnömovirüs
HRVs	: Human Rinovirüs
IFA	: İmmünofloresan Antikor
Ig	: İmmünoglobulin
IMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KÜTF	: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
M. Pnömonia	: <i>Mycoplasma Pnömonia</i>
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
NA	: Nöraminidaz
NIMV	: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PİV	: Parainfluenza Virus
RNA	: Ribonükleik Asid
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüsü
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine



TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 2.1. COVID-19 PANDEMİSİNDE UYGULANAN FARMAKOLOJİK OLMAYAN MÜDAHALELER (FOM) (3).....	8
TABLO 2.2. BRONŞİOLİT TANISIYLA HASTANEYE YATIRILAN ÇOCUKLARIN NAZOFARENGEAL SÜRÜNTÜLERİNDE TESPİT EDİLEN VİRÜSLER (46)	11
TABLO 2.3. AKUT BRONŞİOLİT'TE TEDAVİ YAKLAŞIMI (46)	13
TABLO 2.4. TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ'NİN PALİVİZUMAB İLE RSV PROFİLAKSİ ÖNERİLERİ (53)	16
TABLO 2.5. SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONUNA NEDEN OLAN VİRAL PATOJENLERİN FARKLI TANI TESTLERİNDEKİ DUYARLILIĞI. (0; UYGUN DEĞİL, +/-; UYGUN ANCAK DUYARLILIĞI DÜŞÜK, +; ORTA DÜZEYDE DUYARLI, ++; İYİ DUYARLI, +++; TAM DUYARLI, EIA; ENZİM İMMUNOASSAYS, DFA; DİREKT FLORESAN ANTİKOR, İFA; İMMÜNOFLORESAN ANTİKOR) (68)	23
TABLO 4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DÖNEMLERE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI.....	31
TABLO 4.2. ÜST VE ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLGULARININ DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI	32
TABLO 4.3. HASTALARIN DÖNEMLERE GÖRE BAŞVURU GÜNLERİ, YATIŞ ORANLARI VE SÜRELERİ	32
TABLO 4.4. FARMOKOLOJİK TEDAVİLERİN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI	33
TABLO 4.5. HASTALARIN SOLUNUM DESTEK İHTİYACININ DÖNEMLER ARASINDA DAĞILIMI	34
TABLO 4.6. SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİNİN TÜM DÖNEMLERDE GÖRÜLME ORANLARI	35
TABLO 4.7. İKİ VİRAL AJAN İLE ENFEKTE OLAN BEBEKLERİN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI	35
TABLO 4.8. VİRAL ENFEKSİYON ETKENLERİNİN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI.....	36
TABLO 4.9. DÖNEMLERE GÖRE SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİNİN NEDEN OLDUĞU SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONUNUN KLİNİK DAĞILIMI	37
TABLO 4.10. SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİNİN YTBÜ'NE YATIŞ ORANLARI	38
TABLO 4.11. DÖNEM 1'DEKİ OLGULARIN VİRAL ETKENE GÖRE TEDAVİ İHTİYACININ DAĞILIMI	39

TABLO 4.12. DÖNEM 2'DEKİ OLGULARIN VİRAL ETKENE GÖRE TEDAVİ İHTİYACININ DAĞILIMI	40
TABLO 4.13. DÖNEM 3'TEKİ OLGULARIN VİRAL ETKENE GÖRE TEDAVİ İHTİYACININ DAĞILIMI	41
TABLO 4.14. RSV İLE ENFEKTE HASTALARIN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI.....	41
TABLO 4.15. RSV İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN VİRAL ETKENLERİN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI	42
TABLO 4.16. RİNOVİRÜS/ENTEROVİRÜS İLE ENFEKTE HASTALARIN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI	42
TABLO 4.17. RİNOVİRÜS/ENTEROVİRÜS İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN VİRAL ETKENLERİN DÖNEMLERE GÖRE DAĞILIMI	43
TABLO 4.18. RSV, RİNOVİRÜS/ENTEROVİRÜS VE DİĞER VİRAL ETKENLERİN DÖNEMLERE GÖRE TESPİT EDİLME ORANI.....	43
TABLO 4.19. RSV VE DİĞER VİRAL ETKENLERİN DÖNEMLER GÖRE TESPİT EDİLME SAYISI	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLAN OLGULARIN AKIŞ ŞEMASI.....	25
ŞEKİL 4.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLAN OLGULARIN ÇALIŞMA DÖNEMLERİNE GÖRE DAĞILIMI	30
ŞEKİL 4.2. SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİNİN MEVSİMLERE GÖRE DÖNEMLER ARASI DAĞILIMI-1.....	45
ŞEKİL 4.3. SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİNİN MEVSİMLERE GÖRE DÖNEMLER ARASI DAĞILIMI-2.....	45
ŞEKİL 4.4. SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİNİN MEVSİMLERE GÖRE DÖNEMLER ARASI DAĞILIMI-3.....	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlarda ‘severe acute respiratory syndrome coronavirus 2’ (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan ve solunum yolu enfeksiyonuna yol açan virüsün etken olduğu salgın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Mart 2020 tarihinde pandemi olarak kabul edilmiştir. DSÖ tarafından bu pandemi ‘corona virüs disease 19’ (Covid-19) pandemisi olarak adlandırılmıştır (1). SARS-CoV-2’nin ortaya çıkışından yaklaşık üç yıl sonra, DSÖ Mayıs 2023’te Covid-19 pandemisinin sebep olduğu küresel sağlık acil durumunun sona erdiğini ilan etmiştir. Ülkemizde ilk SARS-CoV-2 vakası 9 Mart 2020 tarihinde görülmüştür ve 16 Mart 2020 tarihi itibarıyla okullarda ve üniversitelerde eğitime ara verilmiştir (2). Covid-19 pandemisinin başlarında toplumsal bulaşıcılığı yavaşlatmak, hastalık yükünü ve sağlık kaynaklarına olan ihtiyacı azaltmak, aşı ve tedavilerin geliştirilmesine zaman tanımak amacıyla çevresel, bireysel, toplumsal ve ülke politikaları düzeyinde alınabilecek ilaç dışı müdahalelere odaklanıldı. Bunlara ‘Farmakolojik Olmayan Müdahaleler (FOM) adı verildi (Tablo 2.1). FOM’ların Covid-19 pandemisindeki temel dayanağı DSÖ, Pan-Amerikan Sağlık Örgütü ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDS) tarafından influenza pandemisinde yayınlanan kılavuz olmuştur (3). Bu politikalar, Covid-19 aşılarının kullanıma sunulmasından sonra da dahil olmak üzere, Covid-19 pandemisi süresince ülkesel ve küresel çapta uygulanmıştır. Covid-19 salgını sırasında FOM’ların neredeyse eş zamanlı olarak küresel çapta uygulanması ile, SARS-CoV-2’nin bulaşması yavaşlatılmış, hastalık yükü ve sağlık kaynaklarına ihtiyaç azaltılmış, aşı ve özgün tedavilerin geliştirilmesi için zaman kazanılmıştır (4).

FOM’ların ülkemizde en yaygın uygulandığı dönem ise yeni eğitim öğretim yılının başladığı 2020 Ekim tarihinden itibaren olmuştur (2).

Pandeminin ilan edilmesi ve FOM’ların uygulanmaya başlaması SARS-CoV-2 dışında, dünya üzerindeki diğer solunum yolu viral etkenlerinin dolaşımı üzerine de önemli etkileri olduğu bilinmektedir (4). Covid-19 salgınının, influenza virüsü ve respiratuar sinsityal virüsü (RSV) de dahil olmak üzere birçok viral solunum yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisini büyük ölçüde değiştirdiği erişkinlerde ve büyük

çocuklarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. SARS-CoV-2 dışı solunum yolu virüslerinin toplumdaki görülme sıklığı ve dolaşımındaki değişikliklerin meydana gelmesinde şüphesiz birçok faktör etkilidir. Bu faktörler sadece maske, mesafe ve hijyen kurallarının düzenli uygulanmasını değil aynı zamanda sağlık davranışlarındaki değişiklikleri, seyahatlerdeki azalmaları, virüse özgü bulaşma faktörlerindeki (damlacık yolu, temas edilen yüzden geçiş vs.) ve test önceliklerindeki farklılıkları da içermektedir (5, 6).

Solunum yolu ile bulaşan virüsler (RSV, influenza, parainfluenza, rinovirüs/enterovirüs, enterovirüs, human metapnömovirüs, adenovirüs) toplumda birlikte görülebilen ve mevsimsel değişkenlik gösteren yaygın enfeksiyon ajanlarıdır. Pandeminin başında uygulanan evde kalma kararı da dahil olmak üzere FOM'ların uygulanmasıyla beraber saptanan SARS-CoV-2 dışı viral patojenlerin toplumdaki yaygınlığında belirgin değişiklik olmuştur. Pandeminin farklı aşamalarında özellikle influenza virüsü, RSV, rinovirüs/enterovirüs ve respiratuvar enterovirüs dolaşımı değişiklik göstermiştir. Bu dolaşımdaki değişiklikler Covid-19 pandemisi sırasında FOM'ların uygulanmasındaki farklılıklarından dahi etkilenmiştir. İnfluenza virüsü ve RSV'de dahil olmak üzere solunum yolu virüsü enfeksiyonları pandeminin başında dikkat çekici düzeyde azalmış idi. Pandeminin sonraki kısımlarında bu virüsler değişken bir dolaşım göstermiştir. Virüslerin dolaşımındaki değişiklikler ülkeler ve kıtalar arasında dahi farklılıklar göstermiştir (7).

Yenidoğan döneminde viral solunum yolu enfeksiyonları, hastane yatış oranlarının yüksekliği ve yarattıkları mortalite ve morbiditeyle birlikte değerlendirildiğinde son derece önemli bir sağlık problemidir. Toplumdaki virüs dolaşımı ile yenidoğan viral solunum yolu enfeksiyonları doğrudan ilişkilidir (8). Yenidoğanlarda yaygın görülen solunum yolu virüs enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, Covid-19 pandemisindeki FOM'lar nedeniyle değişen solunum yolu virüslerinin yayılım ve şiddetinin yenidoğan bebekler üzerindeki etkileri ile ilgili veriler gerek ülkemizde gerek dünyada oldukça sınırlıdır (9). Ancak çocuklar ve erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalar göstermiştir ki pandemi sırasında küresel ölçekte uygulanan FOM'ların solunum yolu viral etkenleri üzerine özellikle mevsimsel ve klinik anlamda değişikliklere neden olmuştur. Covid-19 pandemisi sırasında bu değişikliklerin

tespit edilmesi, özellikle hastalığa karşı en savunmasız popülasyon olan yenidoğan bebeklerde enfeksiyonu azaltmaya yönelik halk sağlığı önerilerinin şekillendirilmesine ve pandemi döneminde virüslerin ortak dolaşımındaki değişiklik ve karmaşıklıkları anlamamıza yardımcı olabilir (8, 9).

Bu araştırmada, Ekim 2020 – Ekim 2021 (FOM’ların en yoğun uygulandığı), Ekim 2021 – Ekim 2022 (FOM’ların kısmen gevşetildiği) ve Ekim 2022 – Ekim 2023 (FOM’ların kaldırıldığı) dönemlerinde yenidoğanlarda solunum yolu virüslerinin dağılımını, görülme sıklığını, solunum yolu enfeksiyonlarının klinik seyrini ve bu dönemler arasında virüslerin dolaşımındaki değişiklikler belgelenerek FOM’ların yenidoğanın solunum yolu enfeksiyonları üzerine etkinliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Bu araştırmada hipotezimiz; FOM’ların sıkı uygulanması ile SARS-CoV-2 dışındaki diğer solunum yolu viral etkenlerinin sıklığının ve dolaşımının belirgin azalacağıdır. Bir diğer hipotezimiz de FOM’ların gevşetilmesi ve sonrasında ortadan kaldırılması ile yenidoğanın solunum yolu enfeksiyonlarının hem sıklığının hem de klinik şiddetinin artacağıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Corona virüs disease-19 (Covid-19)

Koronavirüsler, soğuk algınlığından daha ağır seyreden Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) gibi hastalıklara sebep olan geniş bir virüs ailesidir. İnsanlarda üst solunum yolu hastalığına sebep olan virüslerin %30 kadarı koronavirüs ailesindendir (10). Koronavirüslerle ilişkili şiddetli akut solunum sendromlarına neden olan SARS-CoV (2003) ve MERS-CoV (2012) epidemileri yenidoğanlarda daha hafif seyretmekle birlikte özellikle bağışıklığı daha düşük kabul edilen prematüre bebeklerde pnömoni ile de ilişkilendirilmiştir (11).

Covid-19, SARS-CoV-2'nin yol açtığı oldukça bulaşıcı bir viral hastalıktır. SARS-CoV-2, daha önce ağır solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkilendirilen SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı alt türe ait yeni tanımlanmış bir Beta koronavirüsüdür (12). 2019'un sonunda Çin'in Hubei eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'dan ilk vaka raporlanmasından bu yana dünya çapında 750 milyondan fazla doğrulanmış vaka bildirilmiştir (13). SARS-CoV-2'nin insandan insana birincil bulaşma yolu doğrudan solunum yolu partiküllerinin inhalasyonu ile olmakla birlikte bulaş potansiyeli semptomların ortaya çıkmasından önce başlar ve hastalığın erken dönemlerinde en yüksek seviyeye ulaşır; sonrasında ise gittikçe azalır (14, 15). İnkübasyon süresi ise ortalama 5 gündür (16).

SARS-CoV-2 çocuklarda ve yenidoğanlarda asemptomatik enfeksiyondan, ciddi solunum sıkıntısına kadar ilerleyen klinik tablolara yol açabilmektedir. Her yaştaki çocuk Covid-19 ile hastalanabilmekle birlikte çocuklarda Covid-19 enfeksiyon sıklığı erişkinlere göre daha düşüktür ve klinik olarak daha hafif seyretmektedir. Bu duruma çocukların bağışıklık sistemlerinin henüz immatür oluşu dolayısıyla patojenlere karşı yanıtta farklılıklar ortaya koymasıyla açıklanabilir. Bebeklerde ve çocuklarda görülen Covid-19 semptomları bu sebeple erişkinlerde görülen Covid-19 semptomlarından farklılık gösterir (17).

Yenidoğanların bağışıklık sistemleri yeterince gelişmemiştir. Bu sebeple yenidoğan bebekler, çocuk ve erişkin Covid-19 enfeksiyonlarından farklı bir klinik yelpaze gösterebilir. Maternal Covid-19 enfeksiyonundan etkilenme olasılığı yenidoğan bebeklerde daha düşüktür ve solunum hastalığına yakalanmaları da daha nadirdir (18). Yine de yenidoğan bebeklerdeki Covid-19 enfeksiyonunun kaynağı büyük oranda anne kaynaklıdır. Bulaşmanın anneden bebeğe dikey olarak mı yoksa anne sütünden mi geçtiği net değildir. Yapılan çalışmalarda postnatal ilk 2 saat içinde çalışılan SARS-CoV-2 immün globulin M (IgM) pozitifliği dikey geçiş açısından şüphe oluşturmakla birlikte bunun yanlış pozitiflik olabileceği ile ilgili de ek çalışmalar ortaya konmuştur. Covid-19 enfeksiyonlu anneden doğan bebeklerde postnatal 2. günden sonra saptanan Covid-19 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) pozitifliği, büyük olasılıkla enfekte olduğu bildirilen yenidoğanların toplumdan veya hane halkından enfekte olmuş olabileceği hipotezini desteklemektedir (19). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde vajinal doğum ve büyük ölçüde emzirme güvenlidir. Yine de annede Covid-19 olması söz konusu olduğunda anneyle olan yakın temas nedeniyle bebekler yüksek risk grubundadır (20).

Covid-19'un Çin dışında 113 ülkede de görülmesi ayrıca virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle; DSÖ 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) ilan etmiştir. Hastalığın tespit edilmesinden hemen sonra hızlı yayılım nedeniyle bölgesel epidemiden küresel bir pandemiye geçiş meydana gelmiştir (21). Spesifik bir tedavi ve koruyucu aşılardan bulunması için zaman tanımak ve hastalığın yayılımının engellenmesi amacıyla pandemi sürecinde ülkemizde ve tüm dünyada önlemler alınmıştır. Bu önlemlere Farmakolojik Olmayan Müdahaleler (FOM) adı verilmektedir. Bu önlemler güvenilir aşının bulunması ve spesifik tedavilerin uygulanması beraberinde hasta sayısının ve virüs dağılımının dünya genelinde azalmasıyla birlikte esnetilmiştir (3). Pandeminin ilan edilmesiyle birlikte ülkemizde FOM'ların en sıkı uygulandığı dönem okulların açılmasının planlandığı dönemde olmuştur. Aşının üretilmesi ve beraberinde FOM'ların etkin uygulanması sonucu vaka sayılarının kısmi azalmasıyla birlikte, FOM'lar kısmi olarak gevşetilmiştir. Bu dönem ise ülkemizde yeni eğitim dönemi Ekim 2021 tarihini karşılamaktadır. FOM'ların tamamen ortadan kaldırıldığı ve sonunda küresel pandeminin bir acil müdahale olmaktan çıktığı döneme kadar olan dönem ülkemizde Ekim 2022 tarihinden itibaren karşılık gelmektedir (22).

2.1.1. Etyoloji

Koronavirüsler, zarflı, segmentsiz, tek zincirli, pozitif polariteli, RNA (Ribonükleik Asid) virüsleridir ve Nidovirüs ailesinde sınıflandırılırlar. 4 farklı cinsi tanımlanmıştır; Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gammakoronavirüs ve Deltakoronavirüs. Covid-19 hastalığının etkeni olan “SARS-CoV-2” Betakoronavirüs soyuna aittir ve insanlarda basit soğuk algınlığı ya da ağır bir solunum yetmezliği tablosuna kadar değişkenlik gösterebilen hastalık tablolarına neden olmaktadır (23).

31 Aralık 2019’da Çin’de etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının ortaya çıkmasının ardından etkenin insanlarda görülen SARS-CoV-2 virüsü olduğu belirlenmiştir. (24). Dünyada ilk pediatrik olgu, Çin’de 10 yaşındaki bir erkek çocuktur. Hastalığın seyrinin çocukluk çağında yetişkin hastalara oranla daha hafif olması sebebiyle hastalık ve ona ait verilerin daha çok yetişkin odaklı olmasına neden olmuştur bu sebeple çocuk ve yenidoğan hastalara ait veriler kısıtlı kalmıştır (25).

2.1.2. Klinik Belirtiler

Covid-19, ciddi bir akut solunum sendromu ile enfeksiyona maruz kalma durumunu ifade etmektedir. Bulgular; ateş, kuru öksürük, diyare, burun akıntısı, boğaz ağrısı, yorgunluk, takipne, kusma olarak belirtilmiştir. Bazı olgularda farklı olarak sinüs taşikardisi, atriyal aritmi gibi kardiyak bulgular da görüldüğü ifade edilmiştir (26). Beş yaş altı çocuklarda en sık görülen belirtiler ise; burun akıntısı ve ishal olarak belirtilmiştir. Kas ve eklem ağrıları, baş ağrısı, tat/koku kaybı belirtileri ise solunum dışı semptomlar arasında en sık görülenler arasında yer almıştır (27). Covid-19 enfeksiyonu olan yenidoğanlarda ateş, takipne, solunum sıkıntısı, öksürük, taşikardi, kusma, ishal, batin distansiyonu ve huzursuzluk sık görülen semptomlardır (28). Çoğu çocuğun sadece orta ila düşük dereceli ateşi vardır hatta hiç ateşi yoktur. Yine de birçok bebek asemptomatik seyretmektedir (29). Bir kısım bebek ise standart oksijen tedavisine yanıt vermeyen ve yüksek akımlı nazal kanül veya maske gerektiren hipoksi ve solunum hızının arttığı hafif bir solunum yetmezliği ile başvurur (30).

2.1.3. Tedavi

Öncelikli tedavi destek tedavisi şeklindedir. Hastalığın şiddeti ve tipine göre tedavi stratejisi belirlenmekle birlikte spesifik ve etkin tedavisi henüz yoktur (31). Çocuk hasta sayısının yetişkin hasta sayısına oranla daha az olması, çocuk hastaların kliniklerinin daha hafif seyretmesi ve çocuklarda ölümün nadir olması tedavi konusundaki yaklaşımların ve rehberlerin yetişkin çalışmalarına göre yapılmasına neden olmuştur. Bu sebeple tedavi önerileri yetişkin düzeyde değerlendirilerek çocuk hastaya göre planlanmalıdır. Covid-19 enfeksiyonlu yenidoğanlara da benzer şekilde semptomatik tedavi uygulanır. İhtiyacı varsa oksijen, total parantral nütrisyon ve gerekli durumlarda mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Tedavide antiviral ajanların etkinliği ise net değildir (32).

2.1.4. Önlem

Covid-19 çok hızlı bir şekilde yayılım gösteren, özellikle çocuklarda asemptomatik olarak da bulunan bir hastalıktır (33). Virüsten korunmada aşılama hizmetlerinin rutin bir şekilde aksamadan devam etmesi gerekmektedir. Aşı uygulamalarına ek olarak virüsten korunmak ve enfeksiyon yayılımını sınırlandırmak için bireysel, toplumsal ve ülke düzeyinde önlemler alınması gerekir. Bunlara yukarıda daha önce açıklandığı gibi FOM'lar adı verilmektedir (Tablo 2.1) (3).

Tablo 2.1. Covid-19 Pandemisinde uygulanan Farmakolojik Olmayan Müdahaleler (FOM) (3)

Bireysel Önlemler	Maske El hijyeni Sosyal mesafe Hasta olanların taranması Evde ayrı odada izolasyonu Maruziyeti olanların karantinaya alınması
Toplumsal Önlemler	Kamusal alanlarda maske zorunluluğu Okul ve çocuk bakım merkezlerinin kapatılması, evde kalma Temas edenlerin izolasyonu Toplu taşımanın seyreltilerek yapılması, hatta durdurulması Sağlık eğitimi Toplumun taranması
Çevresel Önlemler	Hava kalitesinin iyileşmesi Çok dokunulan yüzeylerin dezenfeksiyonu
Ülke Politikaları	Sınırların kapatılması Ülke giriş çıkışlarında/bölgesel seyahatlerde test zorunluluğu

2.2. Yenidoğanlarda Görülen Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları

Akut solunum yolu enfeksiyonları; etiyoloji, klinik, tedavi ve prognoz dikkate alındığında, üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Üst solunum yolu, burun deliklerinden vokal kord'lara kadar olan hava yollarından (paranasal sinüsler ve orta kulak dahil olmak üzere ve larinks) oluşur. Alt solunum yolu, solunum yollarının trakea ve bronşlardan bronşiolle ve alveollere kadar olan kısmını kapsamaktadır (34).

Dünya genelinde yüksek etkili antiviral ilaçların bulunmuş olması, tıbbi bakımın kalitesinin ve ulaşılabilirliğinin artmış olması hastalıkların şiddetini ve ölüm oranını azaltıcı yönde etki etse de yine de ortalama olarak her yıl 10.8 milyon çocuk ölümü gerçekleştiği bildirilmektedir (35). Tahminlere göre, 2000 yılı içerisinde 1.9 milyon çocuğun akut solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle öldüğü, bunun ise %70'nin Güneydoğu Asya, Afrika ülkeleri gibi daha az gelişmiş ülkelere olduğu bildirilmiştir (36).

2.2.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (ÜSYE)

Erken çocukluk dönemindeki çoğu solunum yolu virüsü enfeksiyonu üst solunum yolu ile sınırlıdır. Bunlar; sinüzit, rinit, otit, akut farenjit/tonsillofarenjit, larenjit ve epiglottit şeklinde olabilir. Çoğunlukla etiyolojide viral ajanlar yer almaktadır. Çoğunlukla rinovirüs/enterovirüs, adenovirüsler, RSV, human metapnömovirüsü (hMPV), influenza, parainfluenza, human CoV (HCoV) ve diğer virüsler sorumludur. Bebeklerde üst solunum yolu enfeksiyonuna (ÜSYE) sıklıkla ateş eşlik eder, hareketlerde azalma ve yetersiz beslenmeye neden olabilir. Spesifik tedavi genellikle yoktur ve semptomatik tedavi semptomların azalmasında, beslenmenin kolaylaştırılmasında ve yeterli miktarda oral beslenmeye olanak sağlanmasında yardımcı olabilir (37).

Nezle (viral üst solunum yolu enfeksiyonu) en sık görülen pediatrik enfeksiyon hastalığı olup, erken çocukluk döneminde yaşamın diğer dönemlerine göre daha yüksek insidansla seyreder. Beş yaşından küçük çocuklar tipik olarak yılda 6-12 kez nezle atağı geçirirler. Yaklaşık 200'den fazla farklı virüs neden olabilmekle birlikte %30-40'ından sorumlu patojen rinovirüs/enterovirüsler'dir. Genellikle en sık görüldüğü dönem eylül-nisan ayları arasındır. Hastada genellikle akut başlayan berrak ya da mukoid burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşıрма ve boğaz ağrısı vardır. Yaşamın ilk yıllarında ise başka bir enfeksiyon olmadan ateş 40.6 dereceye kadar çıkabilir. Nezlenin tedavisi ise semptomatiktir (38).

Farenjit çocukluk çağında birinci basamak sağlık hizmetlerine başvurunun en sık nedenlerinden biridir. Bu hastalık bakteriyel ya da viral etkenler nedeniyle ortaya çıkabilir. Çocuklarda görülen boğaz ağrısı ve ateşin %90'ından fazlasının sebebi viral enfeksiyonlardır. En sık görülen viral etkenler; Epstein-Barr Virüsü (EBV), Cocksackie A, Enterovirüsler, Adenovirüslerdir. En sık görülen bakteriyel akut farenjit etkeni Grup A Beta-hemolitik Streptokoklardır (GABHS). Sıklıkla 5-15 yaş arası çocuklarda çok sık görülür. Viral enfeksiyonun sebep olduğu akut farenjitte tedavi semptomatik tedavi şeklindeyken GABHS'ların sebep olduğu enfeksiyonlarda penisilin grubu antibiyotikler kullanılmalıdır (39).

Akut larenjitte, larinkste artmış inflamasyon gözlenir. Özellikle vokal kord ve subglottik bölgede inflamasyon ve ödem görülür. Bu hastalarda ses kısıklığı ve öksürük sıklıkla karşılaşılan şikayetlerdir. Öksürük geceleri artış gösterir ve havlama şeklinde olur. Fizik muayenede orofarengeal hiperemi, burun tıkanıklığı veya akıntısı vardır. Krup sendromuna sebep olabilir. Viral etkenler arasında adenovirus, influenza, parainfluenza virus (PİV) ve RSV vardır (40).

2.2.2 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları (ASYE)

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (ASYE), gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında hastaneye yatış ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (41, 42). ASYE; ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte akciğer grafisinde parankimal tutulum olarak tanımlanır (43). Bebeklerde daha az spesifik klinik belirti gösterdikleri için hastalık etkeninin bakteri/virüs ayrımını yapmak özellikle zor olabilir. Çocuklarda en yaygın görülen ASYE tipi bronşiolit ve pnömonidir. Çocuklarda solunum hızının artması, yardımcı solunum kasları kullanımı, öksürük gibi bulgular akut ASYE tanısı için önemli bulgulardır. Viral etkenli ASYE'lerin en yaygın nedenleri sırasıyla RSV ve PİV'lerdir. RSV viral ASYE'lerde özellikle mevsimsel bir değişim gösterir (44).

2.2.2.1 Bronşiolit ve Pnömoni

Akut bronşiolit 2 yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı, öksürük, takipne, göğüste retraksiyon ve ekspiryumda uzama ile karakterize bronşiolin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Pnömoni ise enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ajanlar tarafından oluşturulan doku inflamasyonudur (45). Gelişmekte olan ülkelerde hastaneye yatırılan bebek ve çocukların büyük bir çoğunluğu ASYE sebebiyle yatmaktadır ve hastaneye yatırılan 2 yaş altındaki çocukların %15-17'sini viral bronşiolitler oluşturur. Çocukluklarda pnömoni ve bronşiolit etkenleri yaşa göre farklılık arz etmektedir ve %40-50'sinden viral etkenler sorumludur. RSV, PİV (1,2,3), influenza (A ve B), human metapnömovirüs vakaların çoğundan sorumludur (Tablo 2.2) (45). RSV akut bronşiolitin en sık rastlanılan nedenidir. Özellikle 6 aydan küçük çocukların hastane yatışlarının %45-54'ü RSV ilişkilidir. Ek olarak viral etkenler ile olan ASYE'ler bakteriyel pnömoniye yatkınlık yaratabilir (46).

Tablo 2.2. Bronşiolit Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Çocukların Nazofarengeal Sürüntülerinde Tespit Edilen Virüsler (47).

Virüs adı	Tip	Görülme sıklığı	Kuzey yarım kürede sezon
RSV*	A/B	%50-80	Kasım- Nisan arası
Rinovirüs /enterovirüs	A,B, C	%5-25	En yoğun İlkbahar ve sonbaharda
Parainfluenza	1,2,3,4	%5-25	En sık görülen Tip 3 en çok ilkbahar, yaz ve sonbahar
hMPV*	A/B	%5-10	Kış sonu ve ilkbahar başı
HCoV*	OC43,229E NL63, HKU1	%5-10	Kış ve ilkbahar
Adenovirüs	Hepsi	%5-10	Yıl boyunca
İnfluenza	A/B	%1-5	Kasım- Nisan arası
Enterovirüs	Echovirus, coxsackievirus	%1-5	Haziran – Ekim arası

*RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs, Hmpv: Human Metapnömovirüs, HVoVs: İnsan Koronavirüsü, ** Virüsler bronşiolit nedeni olarak azalan sıklık sırasına göre listelenmiştir. İnsan bocavirüsü bronşiyolitte bir ko-patojendir, ancak hastanede yatan çocuklarda tek bir ajan olarak seyrek olarak izole edilebilir. Bu virüsün bronşiolit ile ilişkili olduğuna dair kesin bir kanıt bulunamamıştır

Virüslere bağlı alt solunum yolları enfeksiyonları başlangıcında, sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu vardır. Viral hastalıklarda stridor ya da hışıltı sıklıkla görülse de bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi respiratuvar distres bulguları ile raller ve azalmış solunum sesleri ile de karşılaşılabılır. Yenidoğan bebeklerde özellikle hastalığın ağırlığına göre apne ve solunum dinleme bulguları eşlik edebilir. Apne, özellikle preterm bebeklerde yaşamın ilk 2 ayında, bronşiolitin erken bir belirtisi olabilir (46). Viral ASYE'ler, solunum yollarında oluşan aşırı enflamasyon sonucu

akciğer hiperinflasyonu ve küçük hava yollarında obstrüksiyonlar ve akciğer segmentlerinde atelektaziler ile ilişkilidir (46).

Tedavide viral bronşiolit ve pnömoni için destekleyici tedavi yaklaşımları uygulanabilirken, bakteriyel etken dışlanamadığından antibiyotik tedavisi gerekebilir. Özellikle neonatal pnömonilerin klinik bulguları özgül olmadığı için, belirlemek ve tedavi etmek diğer yaş gruplarından daha zordur (48). Bronşiolit tedavisi semptomatik tedavi şeklindedir. Viral ASYE'lerin tedavisi Tablo 2.3'te özetlenmektedir. Zemininde BPD, prematürite, konjenital kalp hastalığı, ciddi immün yetmezliği bulunan hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalı ve tanısal testler ile etken tespit edilip spesifik tedavi uygulanmalıdır. Viral bronşiolit ve pnömonilerin büyük çoğunluğu iyileşirken, özellikle yenidoğan bebekler gibi yüksek riskli hastalarda ölümcül olabilir. Özellikle adenovirüs enfeksiyonları ya da RSV ile diğer bir viral etkenin birlikte bulunduğu hastalarda da enfeksiyon daha ağır seyreder ve prognoz kötüdür (46).

Tablo 2.3. Akut Bronşiolit'te tedavi yaklaşımı (47).

Tedavi	
Bronkodilatör	Etkinliği kanıtlanmamıştır Seçilmiş vakalarda klinik duruma göre kullanılabilir
Epinefrin	Rutin kullanım önerilmemektedir
Nebülize Hipertonik Salin (%3 NaCl)	RSV bronşiolitli hastalarda fayda sağlanmaktadır Yatırılarak takip edilen hastalarda kullanılabilir
O ₂ tedavisi	Oksijen saturasyonu %92'nin altında olan olgularda önerilmektedir
Kortikosteroid	Astım ve krup'ta etkinliği kanıtlanmış ancak bronşiolitte rutin kullanımda önerilmemektedir
Yüksek akımlı O ₂	O ₂ tedavisinden fayda görmeyen hastalarda denenebilir Özellikle orta ağır bronşiolitli hastalarda kullanılabilir
CPAP*	Yoğun bakımda izlenen hastalarda kullanılabilir
Sekresyonların temizlenmesi	Hava yolu açıklığını sağlayarak semptomları hafifletir
Hidrasyon	Takipne ve beslenmede zorlanan infantlarda intravenöz veya nazogastrik sonda ile hidrasyon sağlanmalıdır
Antibiyoterapi	Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon şüphesinde kullanılmalıdır
Antiviral tedavi	Rutin kullanımı önerilmemektedir

*CBAP: Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı

2.3. Çocukluk Çağında Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkenleri

2.3.1. Solunum Yolu Viral Etkenleri

2.3.1.1. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirüs cinsinden zarflı, segmentsiz, negatif zincirli bir RNA virüsüdür. Bağlanmada aktif olan G proteini ve sinsisyum yapısının oluşmasını sağlayan füzyonda rol alan F

proteini genetik olarak kodlanır. F ve G proteinlerine göre A ve B olmak üzere iki ana gruba ayrılır. RSV A enfeksiyonlarının sıklığı ve yayılım oranı daha yüksektir ve çok sayıda genotip tanımlanmıştır. İlk defa şempanzelerde izole edilen virüsün tek enfeksiyon kaynağı insanlardır. RSV genellikle kısa mesafede büyük parçacıklı damlacıklara maruz kalmaktan kaynaklanan kontamine sekresyonlarla doğrudan veya yakın temas yoluyla veya eşyalardan bulaşır. RSV çevre yüzeylerinde ve ellerde birkaç saat canlı kalabilir (49).

Respiratuvar sinsityal virüs, ılıman iklimlerde kış aylarında ve erken ilkbaharda yıllık epidemiler yapmaktadır. Kimi zaman hafif dönemsel kaymalar gözlenebilir de ülkemizin de bulunduğu kuzey yarım kürede ekim ile mart ayları arası sıktır. Viral bulaşma periyodu genellikle 3-8 gündür, ancak özellikle küçük bebekler ve bağışık sistemi baskılı kişilerde bulaş 3-4 hafta veya daha uzun olabilir. DSÖ verilerine göre, çocuklardaki akut solunum yolu enfeksiyonlarının %60'ından fazlasının sorumlusu RSV'dir. Ayrıca, RSV viral enfeksiyonunun zirve yaptığı mevsimsel dönemde, bir yaşından küçük çocuklarda ASYE'lerin %80'den fazlasından sorumludur (50). RSV bronşioliti ile hastaneye yatışların yarısından fazlası doğumdan sonraki ilk üç ay içinde olmaktadır ve prematüre doğmuş olanlarda yatış riski üç kat daha fazladır. RSV'nin 2 yaşına kadar neredeyse her çocuğu enfekte ettiği ve her yıl çocukların %50'sini yeniden enfekte ettiği kabul edilmektedir (49).

Respiratuvar sinsityal virüs büyük çocuklarda genellikle ÜSYE etkeni olmakla birlikte özellikle riskli grupta ASYE etkeni olmaktadır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada mevsimsel alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatan bebeklerin beşte birinin RSV olduğu ve RSV ilişkili ölüm oranının %1.2 olduğu tespit edilmiştir (48). Klinik bulgular hapsirme, öksürük, burun tıkanıklığı şeklinde hafif olabileceği gibi inleme, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, apne, siyanoz gibi daha ciddi yaşamı tehdit eden solunum sıkıntısı bulgularına kadar uzanan bir spektrumda seyredebilir. Küçük çocukların yaklaşık 2/3'ünde bronşiolit gelişebilir. Prematüre bebeklerde BPD olmasa dahi RSV enfeksiyonuna bağlı hastane yatış oranları term bebeklere göre 10 kat daha fazladır (49). Bebeklerde RSV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen bir diğer komplikasyonda apnedir; 6 aylık ve daha küçük çocuklarda hastaneye yatış insidansı %20'ye kadar çıkmaktadır. En yüksek apne

insidansı prematürelerde ve 1 aydan küçük bebeklerde gözlenmektedir (51, 52). Yenidoğan bebeklerde ateş sıklıkla gözlenebilmekle beraber bakteriyemi riski düşüktür (47).

Respiratuvar sinsityal virüs bronşioliti olan çocukların %30 kadarı, human metapnömovirüs, rinovirüs/enterovirüs, bocavirüs, adenovirüs, koronavirüs, influenza veya PIV gibi başka bir solunum yolu patojeni ile enfektidir (49).

Respiratuvar sinsityal virüs bronşiolitinin bilinen spesifik ve etkin bir tedavisi yoktur. Bronşiolit ile hastaneye yatırılan küçük çocukların tedavisi destekleyici olup, hidrasyon, solunum durumunun dikkatli değerlendirilmesi, üst hava yolunun aspirasyonu ve gerekirse entübasyon ve mekanik ventilasyon içermelidir. Bronşiolit ile hastaneye yatırılan çocuklarda oksihemoglobin doygunluğu %90'ın altında seyrederse oksijen desteği önerilir. Bronkodilatörler ve glukokortikoidler oksijen saturasyonunu, ayakta tedavi sonrası hastaneye yatma oranlarını, hastane kalış süresini etkilemezler. Antibiyotik tedavisi ise bakteriyel enfeksiyondan şüphelenilmediği sürece önerilmemektedir (49).

Respiratuvar sinsityal virüs bronşiolitini önlemede, Palivizumab, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir monoklonal immünoglobulin (Ig) G1K (Rekombinant hümanize immünoglobulin G1 monoklonal) antikorı kullanılmaktadır. Rekombinant monoklonal bir antikor olan Palivizumab, RSV F proteininin A antijenik bölümünde bir epitopu hedefler. Böylece RSV'nin solunum yolu epiteline yapışmasını önler. Bu sayede de yüksek riskli hastalarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarını engeller. Ülkemizde yenidoğan bebeklerde palivizumab profilaksisi bebeğin gebelik haftasına ve altta yatan risk faktörüne göre uygulanmaktadır (Tablo 2.4) (53).

Tablo 2.4. Türk Neonatoloji Derneği'nin palivizumab ile RSV profilaksi önerileri (53).

RSV Sezonu Başlangıcındaki Kronolojik Yaş			
Durum	≤3ay	<12 ay	12-24 ay
Prematüre <29 hafta	Profilaksi uygula	Profilaksi uygula	Hayır
Doğum ağırlığı <1000gr	Profilaksi uygula	Profilaksi uygula	Hayır
Preamtüre 29-32 hafta*	Profilaksi uygula	Hayır	Hayır
BPD**	Profilaksi uygula	Profilaksi uygula	Hayır
BPD son 6 ayda tedavi***	Profilaksi uygula	Profilaksi uygula	Profilaksi

* Gebelik haftası 29-31^{6/7} hafta arası olup RSV sezonunda kronolojik yaşı 3 aydan daha küçük tüm preterm bebekler, ** Bronkopulmoner displazi (BPD) <32 haftadan küçük doğup, en az 28 gün, %21 den daha fazla O₂ tedavisi , *** Son 6 ayda steroid, oksijen, bronkodilatör, diüretik tedavisi almakta olan BPD'li bebek yaşamın ikinci yılında RSV sezonunda profilaksi almalıdır.

2.3.1.2. İnfluenza

İnfluenza virüsleri orthomyxovirüs ailesinden A, B ve C olmak üzere 3 tür veya tiptedir. İnfluenza tip A ve B epidemilerden sorumludur ve bu iki suşun virüs antijenleri influenza aşılarında bulunur. Tip C influenza virüsleri çocuklarda sporadik hafif influenza benzeri hastalığa neden olur ve influenza aşılarında bulunmaz. İnfluenza A virüsleri Hemaglutinin (HA) ve Nöraminidaz (NA) olarak adlandırılan iki yüzey antijeni ile alt tiplerine ayrılır (54, 55).

İnfluenza insandan insana primer olarak büyük solunum yolu damlacıkları yoluyla bulaşır, ancak kaynak kişi ile duyarlı kişi arasında yakın temas gerektirir çünkü damlacıklar genellikle yakın mesafelere ulaşabilir. Toplum kaynaklı influenza salgınları sırasında en yüksek insidans okul çağı çocuklarında görülmektedir. Erişkin ve diğer yaş grubundaki çocuklara sekonder bulaş aile içinde yaygındır (56).

İnfluenza A ve B virüsleri tüm dünya dolaşımında mevcut olmasına karşın prevalansı toplumlar arasında prevalansı farklılıklar gösterir. Ilıman iklimlerde, mevsimsel epidemiler genellikle kış aylarında görülür. Her yıl genellikle sağlıklı çocuklarda görülen influenza insidansı %10 ila %40'tır. İnfluenzaya bağlı hastaneye yatış oranları 2 yaşından küçük çocuklarda büyük çocuklara göre daha yüksektir (56). İnfluenza tip A, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir (54, 55).

İnkübasyon süresi ortalama 2 gündür (1-4 gün). Klinikte tipik olarak titremenin eşlik ettiği ani başlayan ateş, baş ağrısı, kırgınlık, yaygın kas ağrısı ve prediktif olmayan öksürük gibi solunum yolu bulguları belirgin hale gelir. İnfluenza küçük çocuklarda krup, boğmaca benzeri hastalık ile prezente olabileceği gibi akut bronşiolit veya pnömoniye neden olabilir. Yenidoğanlarda ise klinik belirtileri hafif öksürük, burun akıntısı, hapşıрма olmakla beraber nadiren ishal, apne, takipne, beslenme intoleransı görülebilir. Ayrıca riskli yenidoğanlarda pnömoni veya bronşiolit durumunda oksijen ya da mekanik ventilatör destek ihtiyacı oluşabilir (56).

İnfluenza enfeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde 2 grup antiviral tedavi bulunmaktadır, bunlar nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir ve zanamivir) ve adamantanlardır (amantadin ve rimantadin). Oseltamavir birincil tercih edilen antiviral ajandır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2 haftadan küçük çocuklar için dahi oseltamivir kullanımını onaylamıştır. Oseltamavir hem term hem de preterm bebeklerde doğumdan sonra influenza tedavisinde kullanılabilir (56). Antiviral tedavi mümkün olduğunca erken tercih edilmelidir. Semptomların başlangıcından sonraki ilk 48 saatte tedavi verilmesi ile en fazla yarar sağlanabilir (57).

İnfluenza'nın önlenmesi için Amerikan Pediatri Akademisi, 6 ay ve daha büyük yaştaki tüm kişilere inaktif influenza aşılarının yıllık kullanımını önermektedir. Veriler sınırlı olmak ile birlikte 2 yaşından küçük bebeklerde influenza aşısının etkinliğinin daha büyük çocuklara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (56).

2.3.1.3. Parainfluenza (PİV)

Paramyxoviradae ailesi içinde tek sarmallı RNA virüsleri olarak sınıflandırılırlar. İnsanlarda tip 1, 2, 3 ve 4 (4A ve 4B) olmak üzere dört patojen antijenik farklı tip tespit edilmiştir. Parainfluenza (PİV) 1 ve PİV 3 Respiravirüs, PİV 2 ve PİV 4 Rubulavirüs cinsindendir. PİV'ler insandan insana kontamine nazofaringeal sekresyonların direkt teması ve damlacık yoluyla bulaşır. PİV enfeksiyonları sporadik veya akut solunum yolu enfeksiyon salgınları ile ilişkili olabilir. Ilıman bölgelerde mevsimsel enfeksiyon dönemleri olabilir. PİV 1 sonbaharda genellikle krup, solunum yolu salgınlarında neden olabilir. PİV 2 salgınları da PİV 1 salgınları ilişkili yine sonbahar aylarında görülebilir. PİV 4 için belirli bir mevsimsel patern yoktur ancak 6 aydan küçük bebeklerde ASYE ve ÜSYE'lerden sorumlu görünmektedir (58). PİV 3 enfeksiyonu ise sıklıkla yaz aylarında görülür ve bebeklerde pnömoni ve bronşiolit etkenidir. Tüm serotiplerde primer enfeksiyon genellikle ilk 5 yaş içinde görülür (56). Çoğu PIV enfeksiyonu kendi kendini sınırlar, ancak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde komorbiditeleri olan bebeklerde mortalite ve ventilasyon gerektiren salgınlar rapor edilmiştir (59). Yenidoğan bebeklerde PIV bronşioliti sonrası ise tekrarlayan hışıltılı solunum atakları %85 oranında bildirilmiştir (60).

Parainfluenza (PİV) solunum yolu enfeksiyonu olarak RSV den sonra tüm yaş gruplarında ikinci sıklıkta görülür. PİV laringotrakeobronşitin başlıca nedenidir ve bronşiolit, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. İnkübasyon süresi 2-6 gün arasındadır. PİV 3 ile enfeksiyon sıklıkla yenidoğan bebeklerde görülür ve genellikle bu yaş grubu için bronşiolit ve pnömoni etkenidir. PİV enfeksiyonları tam bağışıklık sağlamaz. Ancak yenidoğan dahil tüm yaş gruplarında hafif üst solunum yolu enfeksiyonu ile sınırlıdır (56).

Spesifik antiviral tedavi mevcut değildir. Çoğunlukla enfeksiyon kendi kendini sınırlar ve tedavi gerektirmez. Krup kliniğinde inhaler rasemik epinefrinin ve glukokortikosteroidlerin etkinliği kanıtlanmıştır (56).

2.3.1.4. İnsan Metapnömovirüs

İnsan Metapnömovirüs (hMPV) paramiksovirüs ailesinden zarflı, tek zincirli, negatif RNA virüsüdür. hMPV füzyon (F) ve tutunma (G) yüzey glikoproteinlerinin sekanslarındaki farklılıklara bağlı 2 major antijenik subgrupta en az 4 genetik köken içerir. İnsanlar enfeksiyonun tek kaynağıdır. Kontamine sekresyonlarla direk ya da yakın temasla geçtiği düşünülmektedir. hMPV enfeksiyonları ılıman iklimlerde ilkbahar başında ve kış sonunda görülür. Serolojik çalışmalar çocukların çoğunun 5 yaşına kadar en az bir defa hMPV enfeksiyonu geçirdiğini göstermektedir. Hastaneye yatış insidansları RSV ile kıyaslandığında 5 yaş altı çocuklarda daha düşük iken, influenza ve PIV ile benzerdir. RSV ve diğer dolunum yolu viral enfeksiyonları ile ko-enfeksiyon gösterebilir (56).

İnkübasyon süresi 3-5 gün şeklindedir. hMPV tüm yaş gruplarında akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir ve bebeklerde bronşiolitin önde gelen sebeplerinden biridir. Sağlıklı küçük çocuklarda genellikle hafif ve ılımlı solunum semptomları ile seyrederken, bazı çocuklarda hastaneye yatış gerektirebilir. Ender rastlanmakla beraber ciddi pnömoniye sebep olabilmektedir (56). Preterm doğum ve altta yatan kardiyovasküler hastalık olması hMPV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış için bir risk faktörüdür. 32 haftadan düşük doğum haftasına sahip çocuklarda yapılan çalışmalarca hastane yatış süresinde, O₂ tedavi ihtiyacının fazla olmasında artmış bir risk göstermiştir. Preterm doğmuş olmak özellikle yaşamın ilk yıllarında değil ilerleyen yaşamda da viral enfeksiyonun ağır seyretmesi ile ilişkilidir (61).

Tedavi destek tedavisi şeklindedir. Bakteriyel enfeksiyon bulgusu ya da komplike ASYE bulgusu yoksa antibiyotik tedavisinin yeri yoktur (56).

2.3.1.5. Rinovirüs

İnsan Rinovirüs (HRVs) Enterovirüs cinsi Picornaviradae familyasından 3 türe (HRV-A, HRV-B, HRV-C) ayrılan küçük, zarfsız, tek pozitif iplikli RNA virüsleridir. İmmunolojik ve moleküler yöntemlerle 150'den fazla rinovirüs tipi tanımlanmıştır. Rinovirüs enfeksiyonu insan popülasyonu olan her yerde görülür. Çocuklar her yıl ortalama 2 rinovirüs enfeksiyonu geçirir. Enfeksiyon yıl boyunca görülse de

sonbahar ve ilkbaharda daha sıktır. Bulaşma insandan insana kontamine sekresyonlar ile temasla veya büyük partiküllü aerosollerin inokülasyonu ile meydana gelir (49).

Rinovirüs soğuk algınlığı veya rino-sinüzitin en sık nedenidir. Tipik klinik bulguları boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı ve başlangıçta sulu ve şeffaf fakat birkaç gün sonra genellikle mukopürülan ve visköz olan burun akıntısıdır (49). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde toplum kaynaklı pnömoninin önemli bir nedenidir ve daha sıklıkla tespit edilmeye başlamıştır. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda genelde kendisini sınırlamakla birlikte özellikle prematüre bebeklerde ciddi solunum semptomlarına neden olabilir (62). Rinovirüs yenidoğan ünitesinde sık görülebilmektedir ve özellikle gebelik yaşı <32 hafta ve/veya doğum ağırlığı 1500 gramdan küçük prematürelerde solunum desteği gerektiren ciddi apneler oluşturabilir. Tedavi destek tedavisi şeklindedir. Spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır (63).

2.3.1.6. Adenovirüs

Adenovirüsler, insanları enfekte eden 50'den fazla tanımlanmış türü, 7 alt türe (A-G) ayrılmış birçok genetik varyantı olan Adenovirüs ailesine ve Mastadenovirüs cinsine ait çift sarmallı, zarfsız DNA virüsleridir. Farklı serotipler solunum yolu enfeksiyonu (tip 1-5, 7, 14 ve 21), keratokonjonktivit (tip 5, 8, 19 ve 37) ve gastroenterit (tip 31, 40 ve 41) gibi farklı hastalıklara neden olabilir (56).

Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan adenovirüsler, solunum yolu sekresyonları aracılığıyla kişiden kişiye doğrudan temas, aerosoller ve eşyalar ile bulaşır. Konjonktiva vücuda giriş kapısı olabilir. Adenovirüsler dayanıklı virüslerdir, uzun süre dış ortam yüzeylerinde yaşayabilirler. Adenovirüs enfeksiyonları diğer solunum yolu virüsleri gibi belli mevsimi seçmezler ve tüm yıl boyunca dolaşımda bulunabilirler (56).

Adenovirüs enfeksiyonları üst solunum yolunda yaygın görülür ve sıklıkla subklinikdir ancak soğuk algınlığı semptomları, farenjit, tonsillit, otitis media, konjonktivit ve ateşe sebep olabilir. Enterik hastalık yıl boyunca görülebilir ve

özellikle 4 yaş altı çocukları etkiler. Daha büyük çocuklarda hafif enfeksiyonlar ile seyretse de prematürelerde ciddi pnömoniye yol açabilir. Özellikle yaşamın ilk iki haftası yenidoğanlar daha yüksek risk altındadır. İnkübasyon süresi solunum yolu enfeksiyonları için 2-14 gün, gastroenterit için 3-10 gündür. Adenovirüs için tedavi yaklaşımı destek tedavisi şeklindedir. Spesifik antiviral tedavi önerileri bulunmamaktadır (56).

2.3.1.7. Enterovirüs

Enterovirüsler, RNA virüslerinin Picarnoviridae ailesinde bir cins içerir. Non-polio enterovirüsler, daha önce grup A coxsackivirüsler, grup B coxsackivirüsler, echovirüsler ve daha yeni numaralandırılmış enterovirüsler olarak alt sınıflara ayrılan 100'den fazla farklı serotip içerir. Enterovirüs enfeksiyonları yaygındır ve dünya çapında dağılım gösterir, enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir (64).

Yenidoğanların enterovirüs enfeksiyonları yaygın olarak görülebilmek ile birlikte ateş etyolojisinde mutlaka ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir. Yenidoğan dönemindeki bebeklerin %13'ü yaz ve sonbahar aylarında (Temmuz-Ekim) enterovirüs ile enfekte olmaktadır. Enfekte yenidoğanların %21'i ise semptomatik seyretmektedir (65). Enterovirüs enfeksiyonları aynı zamanda bu yaş grubunda mortal seyredebilen sepsis benzeri klinik de oluşturabilir (64).

2.3.1.8. Human Bocavirüs

Human Bocavirüs (HBoV), Parvoviridae, Parvovirinae alt familyası ve Bocavirüsü cinsi içerisine gruplandırılmaktadır. Hala dört alt tip tanımlanmış bulunmaktadır ve bunlar arasından solunum yolu klinik örnekleri içerisinde en sık saptananı HBoV1 olmuştur. Dünya çapında akut solunum yolu hastalığı olan 2 yaşın altındaki çocukların %19 kadarının HBoV1 genomu taşıdığı ve alt solunum yolu hastalığı sebebiyle hastaneye yatırılan çocuklardan alınan nazofaringeal aspiratların %10 ila 20'sinin de HBoV1 in pozitif olduğu tahmin edilmektedir. Diğerleri daha sık gastrointestinal enfeksiyonları ile ilişkilidir (66).

HBoV'da, diğer solunum yolu virüslerine oranla çok daha fazla ko-enfeksiyon saptanmıştır. HBoV ile diğer patojenlerin ko-enfeksiyonlarının oranları %60 ila 90 aralığında değişmektedir. HBoV enfeksiyonuna özel olarak onay almış bir tedavi bulunmamaktadır. Semptomatik tedavilere, ciddi vakalar açısından gerek duyulabilir ve diğer viral solunum yolu enfeksiyonları tedavisi ile benzerlik göstermektedir (56).

2.3.1.9. Mevsimsel Koronavirüs

Mevsimsel human koronavirüsleri (HCoVs), pozitif, tek zincirli RNA virüsleridir. Koronavirüsler üç gruba ayrılır: alfa, beta ve gama. Genel olarak, HCoVs enfeksiyonları, çocuklarda ve sağlıklı yetişkinlerde hafif bir solunum yolu hastalığına neden olur. ASYE'ye neden olan CoV hastalığının ciddi alevlenmeleri, yaşlılarda veya altta yatan hastalığı olanlarda görülür. Mevsimsel HCoVs dışında görülen SARS - CoV ve MERS - CoV, insanlarda yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan akciğer hastalığına yol açar. HCoVs enfeksiyonları yaşlılarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve bebeklerde ciddi hastalığa neden olur. Mevsimsel HCoVs-OC43 (OC43) ve HCoVs-229E (229E) ilk kanıtlanmış ciddi hastalığa yol açan HCoVs'lerdir. Yirmi birinci yüzyılın başlarında, HCoVs-NL63 (NL63) ve HCoVs-HKU1 (HKU1) de tanımlanmıştır. Bu dört virüs genellikle üst solunum yollarının akut enfeksiyonuna neden olur ve daha az sıklıkla alt solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir (56).

Öncelikle tedavi destek tedavisi şeklindedir. Hastalığın şiddeti ve tipine göre tedavi stratejisi belirlenmekle birlikte spesifik ve etkin tedavisi henüz yoktur. Hipokseminin olması durumunda O₂ tedavileri ve solunum destek ekipmanları kullanılabilir (56).

2.4.Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri

Çocuklarda çeşitli viral solunum yolu patojenleri nedeniyle ortaya çıkan hastalık yükü giderek daha fazla artmaktadır. Özellikle influenza ve RSV, viral ASYE'nin önde gelen nedenleridir. Yeni tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla, PIV, HRV, HCoVs, SARS-CoV-2 ve hMPV'de önemli patojenler listesine eklenmiştir (67). Solunum yolu enfeksiyonları tanısında klinik değerlendirmenin yanında birçok laboratuvar

testinden yararlanılmaktadır. Lökosit sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) enfeksiyon belirteçleri olarak kullanılmaktadırlar; fakat hiçbir bakteriye, viral veya bakteriye ve viral enfeksiyon birlikteliğini ayırt ettiremez. Nazal mukozadan alınan örnekler; kültür testleri, floresan antikor testi, hızlı antijen testi, multipleks polimeraz testi çalışılabilir. Tablo 2.5'te viral patojenlerin tespitinde kullanılan farklı testlerin duyarlılıkları ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Virüsün, kültür, hızlı antijen testi veya PCR ile saptanması, yeterli örneğin toplanmasına bağlıdır (68).

Tablo 2.5. Solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral patojenlerin farklı tanı testlerindeki duyarlılığı. (0; uygun değil, +/-; uygun ancak duyarlılığı düşük, +; orta düzeyde duyarlı, ++; İyi duyarlı, +++; tam duyarlı, EIA; Enzim immunoassays, DFA; Direkt Floresan Antikor, IFA; İmmüno floresan Antikor) (69).

	Kültür	Hızlı EIA	DFA/IFA	PCR	Seroloji
Influenza A	++	+	+	+++	++
Influenza B	++	+	+	+++	++
RSV	+	+/-	+/-	+++	+++
hMPV	+/-	0	+/-	+++	+++
PIV	+	0	+/-	+++	+++
Koronavirüs	0	0	0	+++	+++
Adenovirüs	+	0	+/-	+++	+
HRV	+	0	0	+++	0

2.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İlk kez 1984 yılında Kary Mullis tarafından geliştirilen Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), klinik laboratuvarlarda çok yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Multipleks PCR ise solunum yolu enfeksiyonu geçiren kişilerden alınan bronkoalveolar lavaj,

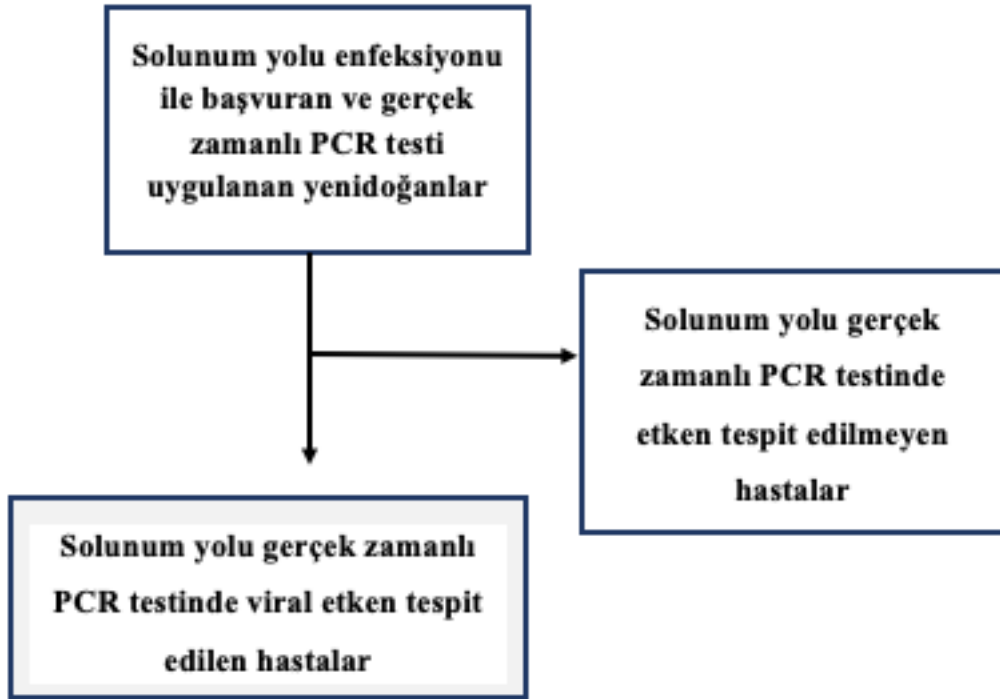
nazofaringeal aspirat veya nazofarinks sürüntü örneklerinde, etken olabilecek virüslerin nükleik asitlerini eşzamanlı olarak saptamaya ve tanımlamaya yönelik kalitatif multipleks bir nükleik asit testidir. Bu test tek bir test ile birden fazla viral etkenin tespit edilebilmesine olanak sağlamaktadır. PCR, viral nükleik asit miktarlarını tespit edebildiği ve tespit için enfeksiyöz organizmalar gerektirmediği için, kültür ve antijen saptanmasında ortaya çıkan zayıf duyarlılık problemlerini ortadan kaldırmıştır (70). Teşhis için viral kültürün kullanıldığı önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, PCR kullanılarak yapılan çalışmalar, ASYE’de virüslerin (influenza, RSV, hMPV, PIV, HRV ve HCoV’s dahil) varlığını daha doğru tespit etmiştir (70). PCR kullanımı, influenza, RSV ve hMPV gibi patojenler için geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara olanak sağlamıştır (71). Ayrıca PCR, HCoV’s ve grup C HRV solunum yolundan izolasyonunda kültürde üretilmesi zor olduğun için kullanılabilen tek yöntemdir (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yöntemi

Bu çalışma geriye dönük, klinik ve tanımlayıcı bir araştırma olarak planlandı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Yenidoğan ve Çocuk Acil Polikliniklerine Ekim 2020 ile Ekim 2023 tarihleri arasında üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran yenidoğan bebekler dahil edildi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Tarih: 29.11.2023 / Karar no:2023.11.18) onay alındı.

Katılımcılar ve Hasta Grupları:



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil olan olguların akış şeması

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan veya çocuk acil polikliniğine başvurmuş veya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan yenidoğan bebekler
2. Alt veya üst solunum yolu enfeksiyon bulgularına sahip olanlar
3. Solunum yolu patojenlerinin saptanması amacı ile hastanemizde kullanılmakta olan 'Real time PCR' testi alınan ve viral etken tespit edilen yenidoğanlar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Zamanında doğanlar için 30 günden büyük olanlar, prematüre doğanlar için düzeltilmiş yaşının 30 günden büyük olması
2. Solunum yolu PCR testi alınmamış olanlar
3. Solunum yolu PCR testinde bakteriyel ajan tespit edilen olgular
4. Diğer klinik, radyolojik ve laboratuvar verilerine ulaşılamayan bebekler

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin Yenidoğan ve Çocuk Acil Polikliniklerine solunum yolu hastalıklarının semptomları ile başvuran ve/veya YYBÜ yatmakta iken ilk 72 saatten sonra solunum yolu enfeksiyon bulguları ortaya çıkan ve solunum yolu viral etkenlerini tespit etmek amacıyla solunum PCR testi gönderilen olgular kaydedildi. Hastalara ilişkin demografik, maternal, özgeçmiş verileri, palivizumab profilaksisi alma durumu, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri hastane elektronik dosya sisteminden her hasta için özel olarak hazırlanmış dosyalara kaydedildi.

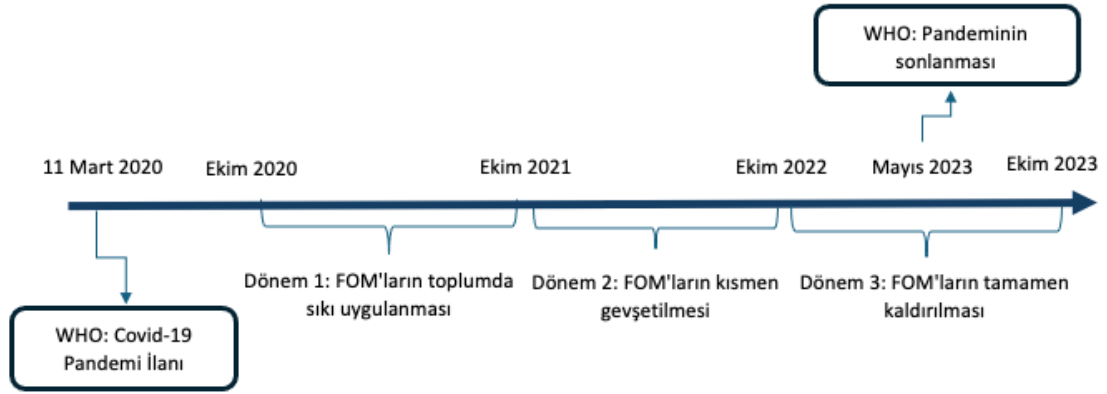
3.2. Hastaların değerlendirilmesi ve izlemi

Araştırmaya katılan vakaların klinik, laboratuvar, radyolojik bulguları, solunum multiplaks PCR sonuçları, uygulanan tedaviler (O₂; inhaler tedaviler, antibiyotik

gereksinimi vb) klinik progresyonları değerlendirilmiştir. Olguların klinik tanıları alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu olarak dosyalarından kaydedildi. Çalışma döneminde solunum yolu enfeksiyonu olan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) temel yatış kriterleri; solunum veya dolaşım destek ihtiyacı ve/veya oral beslenme sorunu olması idi. Hataların risk faktörleri; prematürite, anne sütü almama, ailede solunum semptomu bulguları olması, bronkopulmoner displazi, ikiz eşi olma, takipsiz gebelik, konjenital kalp hastalığı, patent duktus arteriyozus, geçirilmiş majör cerrahi ve yenidoğan ünitesine yatış öyküsünün olması şeklindeydi. Bu risk faktörlerine sahip hastalar kaydedildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hışıltılı solunum, solunum sıkıntısı, ekspiryum uzaması gibi viral alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalara çalışma döneminde inhale %3 NaCl (hipertonik salin), inhale beta-2 agonist bronkodilatör (salbutamol®), daha ağır solunum sıkıntısı olan hastalara inhale ve/veya sistemik steroid (deksametazon®, prednizalon®, pulmicort®) tedavisi uygulanmıştır. Hastaların yatış süreleri, oksijen /inhale hipertonik salin /inhale bronkodilatör / steroid/ antibiyotik kullanma durumları ve solunum destek ihtiyacı ve solunum destek modalitesi kaydedildi. Hastalar izlem sırasında gelişen komplikasyonlar açısından incelendi ve veriler kaydedildi.

Toplanan veriler FOM'ların yoğun olarak uygulandığı Ekim 2020 – Ekim 2021 (Dönem 1) dönemi, FOM'ların kısmen gevşetildiği Ekim 2021 – Ekim 2022 (Dönem 2) dönemi, FOM'ların kaldırıldığı Ekim 2022 – Ekim 2023 (Dönem 3) dönemi olacak şekilde 3 dönemde incelendi. Yenidoğan solunum yolu virüslerinin görülme sıklığının, solunum yolu enfeksiyonlarının klinik seyrinin, virüslerin mevsimsel dolaşımındaki değişikliklerinin bu 3 dönem arasındaki veriler analiz edilerek ortaya konulması planlandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Pandemi sürecinde FOM’ların değişimi (FOM: Farmakolojik Olmayan Müdahaleler).

3.3.Örneklerin alınması ve çalışılması

Ekim 2020- Ekim 2023 tarihleri arasında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlu yenidoğan bebeklerden vNAT marka pamuklu çubuk (swab) kullanılarak nazofarengeal sürüntü örneği alınmıştır. Bu örnekler aynı marka viral transport besiyeri içerisinde hastanemizin biyolojik materyal transport kurallarına uygun şekilde KÜTF Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarına gönderilmiştir. Ön hazırlık işlemleri tamamlanan nazofarengeal sürüntü örneklerinden solunum virüslerini araştırmak üzere QIAstat-Dx Respiratory (Qiagen, Hilden, Almanya) SARS-CoV-2 Panel Cartridge kiti kullanılarak QIAstat-Dx Analyzer (Qiagen, Hilden, Almanya) cihazında mültepleks real-time PCR yöntemi uygulanarak çalışılmıştır. Solunum paneli kiti ile influenza A(H1N1), influenza B, PİV (1, 2, 3, 4), RSV (A/B), adenovirus, hMPV (A/B), HboV, HCoV (229E, NL63, HKU, OC43, CoV2), rinovirüs/enterovirüs, *M. Pneumoniae*, *L. Pneumoniae* ve *Bordetella Pertusis* araştırılmıştır. Rinovirüs ve respiratuar enterovirüsler, aynı viral türe ait zarfsız yapıda olan ve bu nedenle çoğu moleküler testle ayırt edilemeyen virüsler olduğu için eş zamanlı PCR’da ayrımı yapılmadan kaydedilmişlerdir.

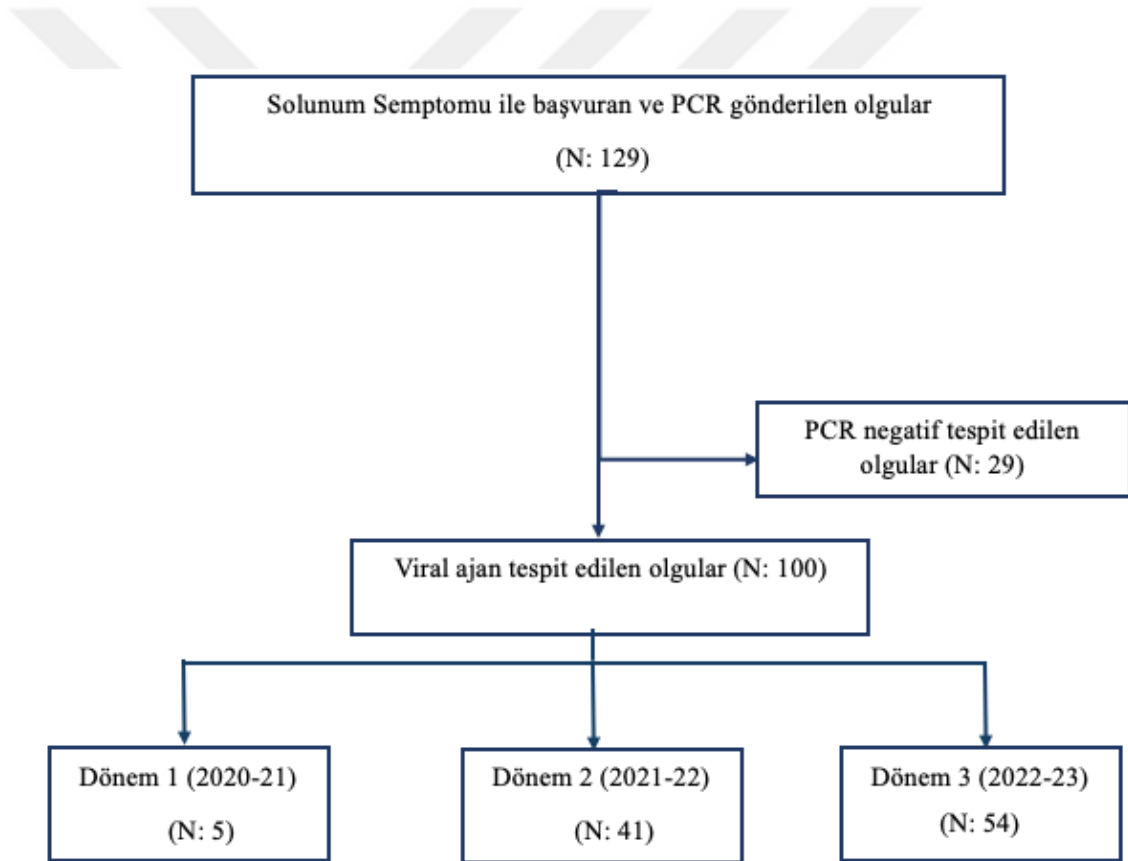
3.4.İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) 20 programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Simirnov testi ile incelenmiş olup; normal dağılım sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler (Kruskall Wallis) kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ SD (standart sapma) ve medyan $\pm$ IQR değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında independent t testi ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation ve Kendall Taub test kullanılmıştır. Kategorik cevap değişkenlerin ikili (diatom) ve çoklu (multinomial) kategorilerde sebep-sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson chi-square ve Fisher’s Exact testleri kullanılmıştır. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05’ten büyükse anlamsız 0.05’ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Risk Faktörleri

Çalışma döneminde kriterlere uyan ve gerçek zamanlı PCR tetkiki gönderilen toplam 129 olgu mevcuttu. Gerçek zamanlı PCR sonucuna göre viral ajan 100 olguda tespit edildi (Şekil 4.1). Kalan 29 olguda patojen saptanmadı. Solunum yoluna ait bakteriyel patojen hiçbir olguda saptanmadı. Çalışma grubuna dahil olan hastaların çalışma dönemlerine göre dağılımı incelendiğinde; 5'i (%5) Dönem 1, 41'i (%41) Dönem 2 ve 54 (%54) hasta Dönem 3 grubuna dahil oldu ($p:0.001$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil olan olguların çalışma dönemlerine göre dağılımı

Çalışma olgularının dönemlere göre demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Olguların 42’si (%42) kız, 58’i (%58) erkek cinsiyette idi. Gebelik yaş

ortanca değerleri Dönem 1, 2 ve 3'te sırasıyla 35 hafta, 36 hafta ve 37 hafta bulundu. Doğum ağırlıkları ortanca değerleri sırasıyla Dönem 1, 2, 3'te 2550 gr, 2600 gr, 2890 gr idi. Prematüre oranı Dönem 1, 2 ve 3'te sırası ile %60 (n:3), %59 (n:24) ve %28 (n:15) saptandı. Üç çalışma dönemi karşılaştırıldığında Dönem 3' teki prematüre oranı diğer dönemlerden daha düşük oranda saptandı (p: 0.005).

Olguların anne sütü kullanım oranı %98 idi. Yalnızca Dönem 3'te bulunan 2 olgu mama ile beslenmişti. Olguların, viral enfeksiyon öncesi palivizumab profilaksisi alma oranları %9 (n:9) idi ve bu hastaların 32. gebelik haftasından küçük olguları. Profilaksi alan hastalardan 4'ü (%44) Dönem 2, 5'i (%55) Dönem 3 hasta grubunda bulunuyordu. Anne sütü ve palivizumab profilaksisi almama dışında risk faktörü olan hasta (Bronkopulmoner displazi, ikiz eşi olma, takipsiz gebelik, konjenital kalp hastalığı, patent duktus arteriyozus, geçirilmiş majör cerrahi, yenidoğan yatış öyküsünün olması) oranı Dönem 1, 2 ve 3'te sırasıyla %60 (n:3), %56 (n:23) ve %24 (n:13) saptandı. Ailede solunum semptomu bulunma öyküsü incelendiğinde dönemlere göre sırasıyla %60 (n:3), %56 (n:23) ve %24 (n:13) hastanın ailesinde benzer klinik semptomlar bulunduğu kaydedildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin dönemlere göre karşılaştırılması

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	p
Cinsiyet (kız, n, %)	2 (%40)	16 (%39)	24 (%44.4)	0.866*
GH Ortanca (min-max)	35 (31- 38)	36 (28- 40)	37 (30- 41)	0.088**
Prematürite (n, %)	3 (%60)	24 (%59)	15 (%28)	0.005**
DA Ortanca (min-max)	2550 (1770- 3200)	2600 (950- 4000)	2890 (1280- 4440)	0.222**
Anne sütü (n, %)	5 (%100)	41 (%100)	52 (%96)	0.553*
Risk faktörleri*** (n, %)	3 (%60)	23 (%56)	13 (%24)	0.003*
Ailede solunum semptomu öyküsü	3 (%60)	23 (%56)	13 (%24)	0.003*

*chi-square test-Fischer-exact test, **Kruskal Wallis testi, GH: gebelik haftası, DA: Doğum ağırlığı, ***Risk faktörleri: Bronkopulmoner displazi, ikiz eşi olma, takipsiz gebelik, konjenital kalp hastalığı, patent duktus arteriyozus, geçirilmiş majör cerrahi, yenidoğan yatış öyküsünün olması

4.2. Olguların Klinik Tanıları

Tüm dönemlerde kaydedilen toplam 100 olgunun 32 (%32)'si üst solunum yolu, 68'i alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edildi. Bu hastaların dönemlere göre dağılımı ve p değerleri Tablo 4.2 teki gibidir.

Tablo 4.2. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olgularının dönemlere göre dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	p
ÜSYE (n, %)	3 (%60)	14 (%34)	15 (%26)	0.016*
ASYE (n, %)	2 (%40)	27 (%66)	39 (%72.2)	0.001*
Toplam (n, %)	5 (%100)	41 (%100)	54 (%100)	

*chi-square test-Fischer-exact test, ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

Hastaların hastaneye başvuru günü, hastanede yatış oranı ve yatış süresi dönemlere göre Tablo 4.3'te belirtildi. Hastaneye başvuru gün ortancası Dönem 1, 2 ve 3 için sırasıyla 31 (14-51), 25 (1- 131) ve 21 (5- 104) gün olarak saptandı. Tüm olguların %73'ü YYBÜ'ye yatırılarak, kalan %27'si ise ayaktan takip edildi. Hastaneye yatırılma yüzdeleri Dönem 1, 2 ve 3'te sırasıyla, %100 (n:5), %71 (n:29) ve %72.2 (n:39) idi (p: 0.001). Hastaların dönemlere göre YYBÜ'nde yatış süresi ortancaları Dönem 1, 2 ve 3 'te sırasıyla, 5 gün (2-7), 4 gün (1-16), 5 gün (1- 118) şeklindeydi (p: 0.076) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların dönemlere göre başvuru günleri, yatış oranları ve süreleri

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	p
Hastaneye başvuru günü Ortanca (min- max)	31 (14-51)	25 (1- 131)	21 (5- 104)	0.089**
Hastanede yatış oranı (n, %)	5 (%100)	29 (%71)	39 (%72.2)	0.001*
YYBÜ'nde yatış süresi (n, gün) Ortanca (min- max)	n:5 5 (2-7)	n:29 4 (1-16)	n:39 5 (1- 118)	0.076**

*chi-square test-Fischer-exact test, **Kruskal Wallis testi, YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

4.3. Olguların takip ve tedavisi

ASYE tanısı alan 68 olgudan %94'ü (n:64) yatırılarak izlendi. ÜSYE tanısı alan 32 hastanın %28'i (n:9) yatırılarak izlendi. YYBÜ'de yatan olguların %91.7'si (n:67) antibiyotik tedavisi aldı. Kullanılan antibiyotikler sıklık sırasına göre klaritromisin %80 (n:59), ampicilin %20.5 (n:15), piperasilin tazobaktam %18 (n:13), amikasin %16.5 (n:12), gentamisin %11 (n:8), sefotaksim %8 (n:6), vankomisin %4 (n:3) ve meropenem %1.5 (n:1) şeklindeydi.

Yalnızca 2 (%3) hastaya oseltamavir tedavisi verildi. YYBÜ'de yatan olguların %64'ü (n:47) inhaler tedavi aldı. Kullanılan inhaler tedaviler sıklık sırasına göre beta-2 agonist bronkodilatör (salbutamol®) %53.4 (n:39), inhale %3 NaCl %38.3 (n:28), inhale steroid %11 (n:8) idi. Yalnızca 1 hastaya sistemik steroid tedavisi verildi. Dönem 3'te inhale salbutamol ve inhale steroid kullanımı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (sırasıyla, p:0.001, 0.018) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Farmakolojik tedavilerin dönemlere göre dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	p
Antibiyotik (n, %)	5 (%100)	25 (%65)	37 (%68)	0.216*
İnhaler kullanımı (n, %)	1 (%20)	15 (%36.5)	31 (%57.4)	0.074*
İnhale steroid (n, %)	0(%0)	0 (%0)	8 (%15)	0.018*
İnhale salbutamol (n, %)	0 (%0)	8 (%19.5)	31 (%57.5)	0.001*
İnhale hipertonic salin (n, %)	1 (%20)	7 (%17)	20 (%37)	0.086*

*chi-square test-Fischer-exact test

Yatırılan hastaların antibiyotik alma oranı dönemlere göre incelendiğinde, Dönem 1'de %100 (5/5), Dönem 2'de %86 (25/29) ve Dönem 3'te %94 (37/39) olgunun antibiyotik tedavisi almış olduğu görüldü. Yatırılarak takip edilen hastaların inhaler (%3 NaCl, salbutamol®, steroid) kullanım oranları Dönem 1'de %20 (1/5), Dönem 2'de %51.7 (15/29) ve Dönem 3'te %77.5 (31/40) bulundu (Tablo 4.4).

Yatırılarak takip edilen hastaların solunum destek tedavi ihtiyacı dönemlere göre incelendiğinde Dönem 1, 2 ve 3 için sırasıyla %0 (0/5), %34.5 (10/29), %69 (27/39) oranlarında bulundu.

Çalışma süresince yalnızca 1 hastanın invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur ve bu hasta Dönem 3 hasta grubunda bulunmaktadır. Herhangi bir solunum destek ihtiyacı (O₂ kullanımı + NIMV + İMV) olup olmaması çalışma dönemleri arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: 0.096). Hastaların serbest oksijen alma yüzdeleri Dönem 1, 2, 3'te sırasıyla %0 (n:0), %14.5 (n:6), %24 (n:13) idi. Non-İnvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) solunum desteği alma oranı dönemlere göre değerlendirildiğinde Dönem 1, 2, 3'te sırasıyla %0 (n:0), %10 (n:4), %24 (n:13) olarak bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların solunum destek ihtiyacının dönemler arasında dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	P
Solunum desteği aldı (n,%)	0(%0)	10 (%25)	27 (%50)	0.096*
Oksijen desteği (n,%)	0 (%0)	6 (%14.5)	13 (%24)	0.167*
NIMV (n,%)	0 (%0)	4 (%10)	13 (%24)	0.049*
İMV (n,%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2)	NA

*chi-square test-Fischer-exact test, NA:Non Available, NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Çalışmaya dahil olan olgular arasında kaybedilen bebek olmadığı görüldü.

4.4. Solunum yolu viral etkenleri

Gerçek zamanlı PCR yöntemi kullanılarak toplamda 100 hastada 109 viral etken tespit edildi. Sıklık sırasına göre tespit edilen viral etkenler RSV ve rinovirüs/enterovirüs idi, sırasıyla %35 (38/109) ve %31 (34/109) oranları şeklindeydi. Diğer viral etkenler (influenza A, PİV, human metapnömonovirus, koronavirus, adenovirüs, bocavirüs) ise viral sürüntülerin %34'ünde (38/109) tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Solunum yolu viral etkenlerinin tüm dönemlerde görülme oranları

Viral etkenin adı	n (%)
Respiratuar Sinsityal Virüs	38 (%35)
Rinovirüs/Enterovirüs	34 (%31)
SARS- CoV-2	14 (%13)
İnfluenza A	4 (%3.6)
Parainfluenza	8 (%7.2)
hMPV	1 (%1)
HCoV	8 (%7.2)
Adenovirüs	1 (%1)
Bocavirüs	1 (%1)
Toplam	109 (%100)

Çalışma grubunu oluşturan 100 hastadan 91'i (%91) tek virüs ile enfekte olmuşken, 9'u (%9) ise iki virüs ile enfekte olmuştu. Tablo 4.7'de bu hastalar dönemlere göre incelenmiştir. İki virüs ile enfekte olma oranı sırasıyla Dönem 1, 2, 3 te %0 (n:0), %15 (n:6), %5.5 (n:3) şeklindeydi (p:0.059).

Tablo 4.7. İki viral ajan ile enfekte olan bebeklerin dönemlere göre dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	p
İki viral ajan ile enfekte (n, %)	0 (%0)	6 (%15)	3 (%5.5)	*0.059

* Kruskal Wallis testi

Toplam 38 RSV'li olgunun 5'inde (%13.1) viral ko-enfeksiyon mevcuttu. İki virüsün eş zamanlı saptandığı 5 olguda RSV ile birlikte görülen ajanlar; bocavirüs, rinovirüs/enterovirüs ve influenza a-h3 idi. Benzer şekilde 5 olguda rinovirüs/enterovirüs ile birlikte RSV, mevsimsel koronavirüs hku1 ve SARS-CoV-2 viral etkenlerinin birlikteliği görüldü. Dönem 3'te RSV ve rinovirüs/enterovirüsün saptanmadığı 2 ayrı hastada da SARS-CoV-2 ve mevsimsel koronavirüs n163

birlikteliği saptanmıştır. Sadece ko-enfeksiyon ile görülen viral etken ise bocavirüs'tü,

4.4. Viral etkenlerin dönemler arasında dağılımı ve kliniği

Solunum yolu viral etkenleri ile enfekte olan 100 hastayı dönemlere göre incelediğimizde Dönem 1 de toplam 5 hastada 5 viral etken, Dönem 2 de 41 hastada 47 viral etken, Dönem 3'te 54 hastada 57 viral etken tespit edilmiştir. Tablo 4.8 de tespit edilen viral etkenlerin dönemlere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.8. Viral enfeksiyon etkenlerinin dönemlere göre dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)
RSV (n, %)	0 (%0)	13 (%28)	25 (%44)
Rinovirüs/enterovirüs (n, %)	2 (%40)	15 (%32)	17 (%30)
İnfluenza A (n, %)	0 (%0)	2 (%4.2)	2 (%3.4)
Parainfluenza (n, %)	3 (%60)	2 (%4.2)	3 (%5.2)
hMPV (n, %)	0 (%0)	1 (%2.1)	0 (%0)
HCoV's (n, %)	0 (%0)	2 (%4.2)	6 (%10.4)
Adenovirüs (n, %)	0 (%0)	1 (%2.1)	0 (%0)
Bocavirüs (n, %)	0 (%0)	1 (%2.1)	0 (%0)
SARS-CoV-2 (n, %)	0 (%0)	10 (%21.1)	4 (%7)
Toplam (n, %)	5 (%100)	47 (%100)	57 (%100)

Solunum yolu viral etkenine göre ÜS YE ve AS YE oranları Tablo 4.9'da değerlendirildi. RSV enfeksiyonu tespit edilenlerin yalnızca %2.6'sı (1/38) ÜS YE kliniği ile kalan %97.4'ü (37/38) AS YE kliniği ile başvurmuş idi. Rinovirüs/enterovirüs hastalarının %47'si (16/34) ÜS YE kliniği, %53'ü (18/34) AS YE kliniği ile başvurmuştur. SARS-CoV-2'de ise %50 (7/14) oranında ÜS YE kliniği görülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Dönemlere göre solunum yolu viral etkenlerinin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonunun klinik dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	Toplam
RSV(n)				
ÜSYE	0	0	1	1
ASYE	0	13	24	37
Rinovirüs/enterovirüs (n)				
ÜSYE	2	8	6	16
ASYE	0	7	11	18
İnfluenza A (n)				
ÜSYE	0	0	1	1
ASYE	0	2	1	3
Parainfluenza (n)				
ÜSYE	1	2	2	5
ASYE	2	0	1	3
hMPV (n)				
ÜSYE	0	1	0	1
ASYE	0	0	0	0
HCoV's (n)				
ÜSYE	0	1	3	4
ASYE	0	1	3	4
Adenovirüs (n)				
ÜSYE	0	0	0	0
ASYE	0	1	0	1
Bocavirüs (n)				
ÜSYE	0	0	0	0
ASYE	0	1	0	1
SARS-CoV-2 (n)				
ÜSYE	0	5	2	7
ASYE	0	5	2	7
Toplam (n)				
ÜSYE	3	17	15	35
ASYE	2	30	42	74

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

Toplamda 100 hastanın %73'ü (n:73) YYBÜ'ne yatırılarak takip edilmiştir. Etkenlere göre yatış oranları sırasıyla RSV için %97 (37/38); rinovirüs/enterovirüs için %60 (20/34); SARS-CoV-2 için ise %71.5 (10/14) idi.

Tablo 4.10. Solunum yolu virüslerinin YYBÜ'ne yatış oranları

	YYBÜ yatış
RSV, % (n)	%97 (37/38)
Rinovirüs/enterovirüs, % (n)	%60 (20/34)
İnfluenza A, % (n)	%75 (3/4)
Parainfluenza, % (n)	%50 (4/8)
hMPV, % (n)	%0 (0/1)
HCoV, % (n)	%62.5 (5/8)
Adenovirüs, % (n)	%100 (1/1)
Bocavirüs, % (n)	%100 (1/1)
SARS-CoV-2, % (n)	%71.5 (10/14)
Toplam, % (n)	%74.5 (81/109)

*YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan hastaların mekanik ventilasyon ihtiyaç oranı %23'tür (17/73). Yatan hastalardan mekanik ventilasyon olanların %19'u RSV etkeni ile enfekteydi. Yatan hastalardan RSV ile enfekte hastaların mekanik ventilasyon ihtiyaçları dönemlere göre incelendiğinde sırasıyla Dönem 2 ve 3 'te %15 (2/13), %50 (12/24) oranları elde edildi.

Dönem 1'de Rinovirüs/enterovirüs %40 (n: 2), parainfluenza %60 (n: 3) oranında tespit edilmiştir. Eş zamanlı birden fazla viral ajan saptanmadı. Bu dönemde hastaların hepsi YYBÜ'ne yatırılarak takip edilmiştir. Klinik tanılar 3 olguda ÜSYE, kalan 2 olguda ASYE idi (Tablo 4.9). Bu hastaların hiçbirinde solunum destek ihtiyacı olmamıştır. Ancak hastaların hepsine (n: 5) antibiyoterapi uygulanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Dönem 1'deki olguların viral etkene göre tedavi ihtiyacının dağılımı

	O ₂	NIMV	IMV	AB*	İnhaler*	YYBÜ***
					*	
Rinovirüs/enterovirüs (n)	0	0	0	2	0	2
Parainfluenza (n)	0	0	0	3	1	3
Toplam (n,%)	0	0	0	5	1	5
	(%0)	(%0)	(%0)	(%100)	(%20)	(%100)

*AB: Antibiyotik kullanımı (klaritromisin, ampicilin, piperasilin tazobaktam, amikasin, gentamisin, sefotaksim, vankomisin, meropenem), **İnhaler kullanımı (%3 NaCl, Salbutamol®, Steroid) ***YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Dönem 2 de 41 hastada toplam 47 viral etken tespit edilmiştir. Bu 41 hastanın %15'inde (n: 6) birden fazla viral etken tespit edilmişti. Bu etkenlerin %28'i (13/47) RSV ile, %32'si (15/47) rinovirüs/enterovirüs ile enfekte olmuştu. Diğer viral etkenler ise sırasıyla SARS-CoV-2 %21.1 (10/47) ve mevsimsel coronavirüs %4.2 (2/47), parainfluenza %4.2 (2/47), influenza %4.2 (2/47), hMPV %2.1 (1/47), adenovirüs %2.1 (1/47), bocavirüs %2.1 (1/47) idi. Toplam 47 viral etkenden 17'si ÜSYE, 30'u ASYE kliniğine sebep olmuştu. Toplam 41 hastadan 29 (%71) hasta YYBÜ'ne yatırılarak takip edilmişti (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Dönem 2'deki olguların viral etkene göre tedavi ihtiyacının dağılımı

	O ₂	NIMV	IMV	AB*	İnhaler**	YYBÜ***
RSV (n)	4	2	0	13	8	13
Rinovirüs/enterovirüs (n)	2	0	0	7	5	9
İnfluenza A (n)	0	0	0	2	0	2
Parainfluenza (n)	0	0	0	0	0	0
hMPV (n)	0	0	0	0	0	0
HCoV (n)	0	0	0	1	0	1
Adenovirüs (n)	0	0	0	1	0	1
Bocavirüs (n)	1	0	0	1	1	1
SARS-CoV-2 (n)	0	2	0	5	2	7
Toplam (n,%)	8	4	0	30	16	34

*AB: Antibiyotik kullanımı (klaritromisin, ampicilin, piperasilin tazobaktam, amikasin, gentamisin, sefotaksim, vankomisin, meropenem), **İnhaler kullanımı (%3 NaCl, Salbutamol®, Steroid) ***YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Dönem 3'te 54 hastada 57 viral etken tespit edilmiştir. Bu etkenlerin %44'ü (25/57) RSV , %30'u (17/57) rinovirüs/enterovirüs tespit edilmiştir. Diğer viral etkenler ise sırasıyla SARS-CoV2 %7 (4/57) ve mevsimsel koronovirüs %10.4 (6/57), PİV %5.2 (3/57), influenza %3.4 (2/57), hMPV %0 (0/57), adenovirüs %0 (0/57), bocavirüs %0 (0/57) idi. Toplam %72 (39) oranında hasta YYBÜ'ne yatırılarak takip edilirken, 15 viral etken ÜSYE, 42 viral etken ASYE kliniğine neden olmuştu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Dönem 3'teki olguların viral etkene göre tedavi ihtiyacının dağılımı

	O ₂	NIMV	IMV	AB*	İnhaleler**	YYBÜ***
RSV (n)	9	11	1	23	21	24
Rinovirüs/enterovirüs (n)	1	1	0	9	5	9
İnfluenza A (n)	0	0	0	1	1	1
Parainfluenza (n)	1	0	0	1	1	1
hMPV (n)	0	0	0	0	0	0
HCoV (n)	2	1	0	3	4	4
Adenovirüs (n)	0	0	0	0	0	0
Bocavirüs (n)	0	0	0	0	0	0
SARS-CoV-2 (n)	1	0	0	1	2	3
Toplam (n,%)	14 (%24.5)	13 (%23)	1 (%2)	38 (%67)	34 (%60)	42 (%73.5)

*AB: Antibiyotik kullanımı (klaritromisin, ampicilin, piperasilin tazobaktam, amikasin, gentamisin, sefotaksim, vankomisin, meropenem), **İnhaleler kullanımı (%3 NaCl, Salbutamol®, Steroid) ***YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

4.5. RSV etkeninin dönemlere göre dağılımı ve klinik bulguları

En sık görülen viral ajan olan RSV tüm viral etkenlerin %35'i (n: 38) idi. Dönem 1'de hiç RSV PCR pozitif olgu tespit edilmemiştir. Dönem 2 de 13 (%28), dönem 3'te 25 (%44) RSV PCR pozitif olgu tespit edilmiştir. Tespit edilen viral etkenler arasında RSV görülme sıklığı Dönem 3'te en yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamıştır (p: 0.071) (Tablo 4.14). RSV ile enfekte hastalardan 3'ü öncesinde palivizumab profilaksisi alan bebekler idi.

Tablo 4.14. RSV ile enfekte hastaların dönemlere göre dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	P
RSV	0(%0)	13 (%28)	25 (%44)	0.071*

* Kruskal Wallis testi

Dönem 2 de RSV ile enfekte olan hastalardan 4'ü ek bir viral patojen (bocavirüs, rinovirüs/enterovirüs, influenza a-h3) ile enfekteydi. Dönem 3'te RSV ile enfekte olan hastalardan 1'i ek bir viral patojen (rinovirüs/enterovirüs) ile enfekteydi.

Toplamda RSV ile enfekte hastaların %13'ü (5/38) ek bir viral etken ile enfekteydi. Ek patojen saptanan hastaların tamamı (5/5, %100) yatırılarak takip edilmiş, 2 hastanın solunum destek ihtiyacı (O₂ kullanımı ve/veya NIMV ve/veya IMV) olmuştur. Solunum destek ihtiyacı olan hastalarda tespit edilen viral etkenler rinovirüs/enterovirüs ve bocavirüs etkenleri olmuştur (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. RSV ile birlikte görülen viral etkenlerin dönemlere göre dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)
Rinovirüs/enterovirüs (n)		2	1
Bocavirüs (n)		1	
İnfluenza (n)		1	

4.6. Rinovirüs/enterovirüs etkeninin dönemlere göre dağılımı ve klinik bulguları

İkinci sıklıkta görülen viral ajan olan Rinovirüs/enterovirüs tüm viral etkenlerin %31'i (n: 34) idi. Rinovirüs/enterovirüs ile enfekte olan hasta sayısı sırası ile Dönem 1'de 2, Dönem 2'de 5, Dönem 3'te 17 idi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Rinovirüs/enterovirüs ile enfekte hastaların dönemlere göre dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	P
Rinovirüs/Enterovirüs (n,%)	2 (% 40)	15 (%32)	17 (%30)	0.883*

* Kruskal Wallis testi

Rinovirüs/enterovirüs ile enfekte olan hastalardan 5'i ek bir viral patojen (RSV, mevsimsel koronovirüs hku1 ve SARS-CoV) ile enfekteydi. Rinovirüs/enterovirüsün birden fazla viral etken ile birlikte görüldüğü hastalardan 4'ü YYBÜ'ne yatırılmıştır. Yatışı yapılan hastalardan 1'inin solunum destek ihtiyacı oldu ve bu hastadaki ko-enfeksiyon ajanı RSV idi (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Rinovirüs/enterovirüs ile birlikte görülen viral etkenlerin dönemlere göre dağılımı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)
RSV (n)		2	1
Sars CoV-2 (n)		1	
Mevsimsel CoV (n)		1	

RSV, Rinovirüs/enterovirüs ve diğer viral ajanlar görülme sayılarına göre üç grupta incelenmiştir. RSV %35 (n:38), rinovirüs/enterovirüs %31 (n:34), diğer viral etkenler %34 (n:37) oranında tespit edilmişti. Bu üç grubun dönemler arasındaki dağılımı Tablo 4.18’de gösterilmiştir. Benzer şekilde RSV etkeni ve diğer viral etkenle görülme sıklığına göre iki grup altında incelenmiştir. Tüm viral etkenler arasında RSV %35 (n:38) diğer viral etkenler %65 (n:71) oranında tespit edilmişti ve bu iki parametre arasındaki oran farkı p:0.001 değerine ulaşmıştır. RSV ve diğer viral etkenlerin dönemler arasındaki dağılımı Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.18. RSV, rinovirüs/enterovirüs ve diğer viral etkenlerin dönemlere göre tespit edilme oranı

	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	P
RSV(n,%)	0(%0)	13 (%28)	25 (%44)	0.071*
Rinovirüs/Enterovirüs (n,%)	2 (% 40)	15 (%32)	17 (%30)	0.883*
Diğer* (n,%)	3 (%60)	19 (%40)	15 (%26)	

*Parainfluenza, influeza, adenovirüs, bocavirüs, hMPV, HCoV’s, SARS-CoV-2

Tablo 4.19. RSV ve diğer viral etkenlerin dönemler göre tespit edilme sayısı

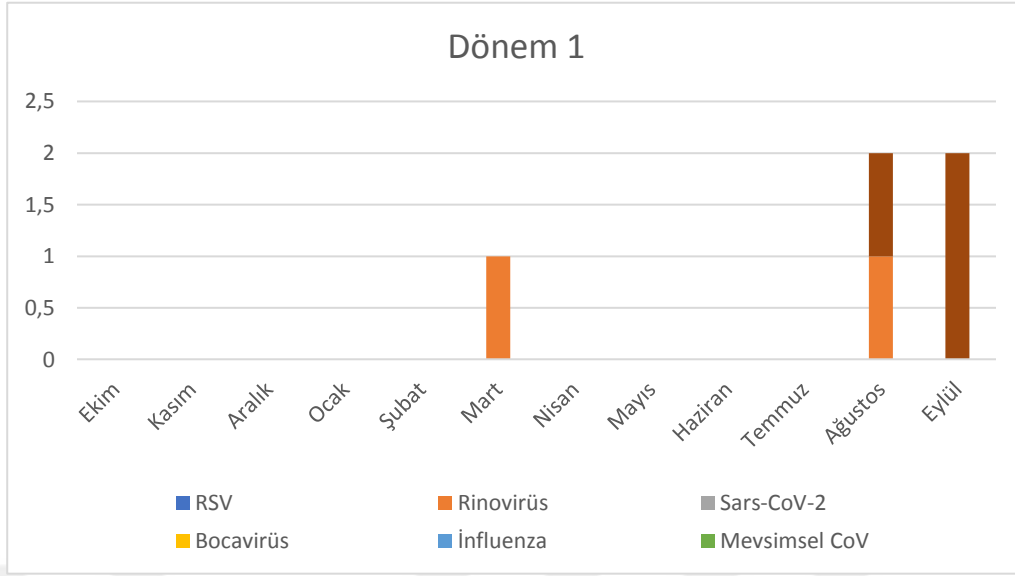
	Dönem 1 (2020-21)	Dönem 2 (2021-22)	Dönem 3 (2022-23)	p
RSV (n,%)	0(%0)	13 (%28)	25 (%44)	0.071*
Diğer* (n,%)	5 (%100)	34(%72)	32 (%66)	

*Rinovirüs/enterovirüs, parainfluenza, influenza, adenovirüs, bocavirüs, hMPV, HCoV's, SARS-CoV-2

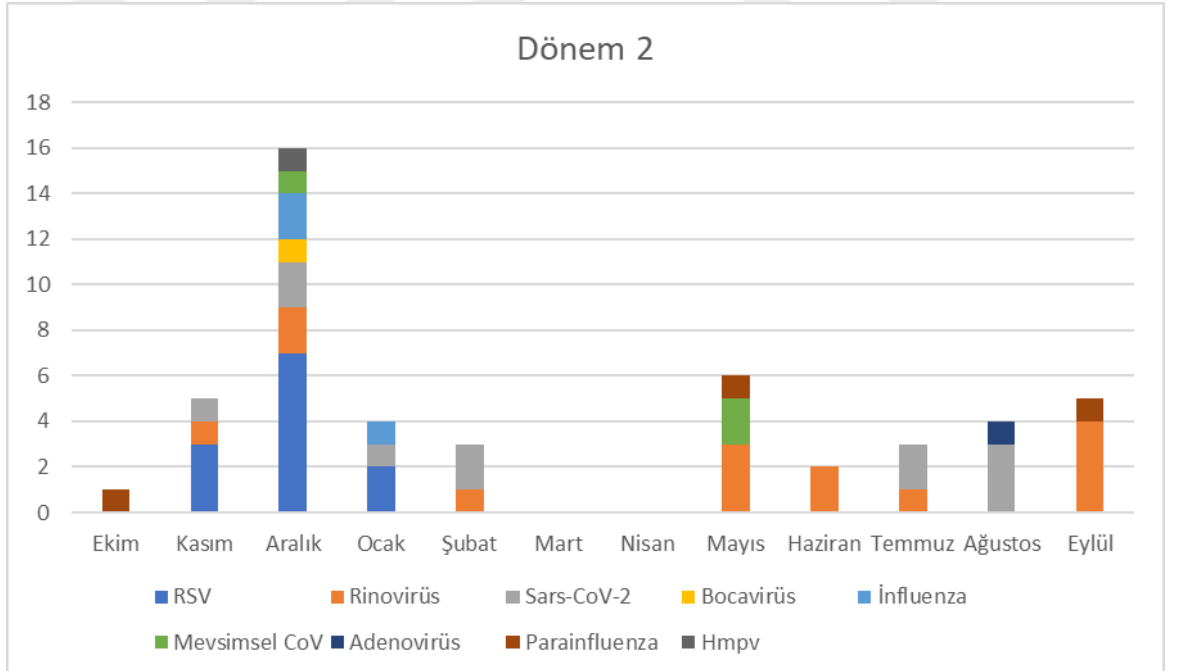
4.7. Solunum yolu viral etkenlerinin dönemlere göre mevsimsel dağılımı

Solunum yolu viral etkenleri Dönem 1, Dönem 2 ve Dönem 3'te görüldükleri mevsimlere göre incelenmiş ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Dönem 1 de RSV etkeni görülmemiştir, Dönem 2 RSV etkeninin ilk tespit edildiği ay Kasım 2021'dir ve Ocak 2022 ayı RSV'nin tespit edildiği son ay olmuştur. Dönem 3'te ise ilk RSV Ekim 2022'de tespit edilmiş, son vaka Mart 2022 tarihinde saptanmıştır.

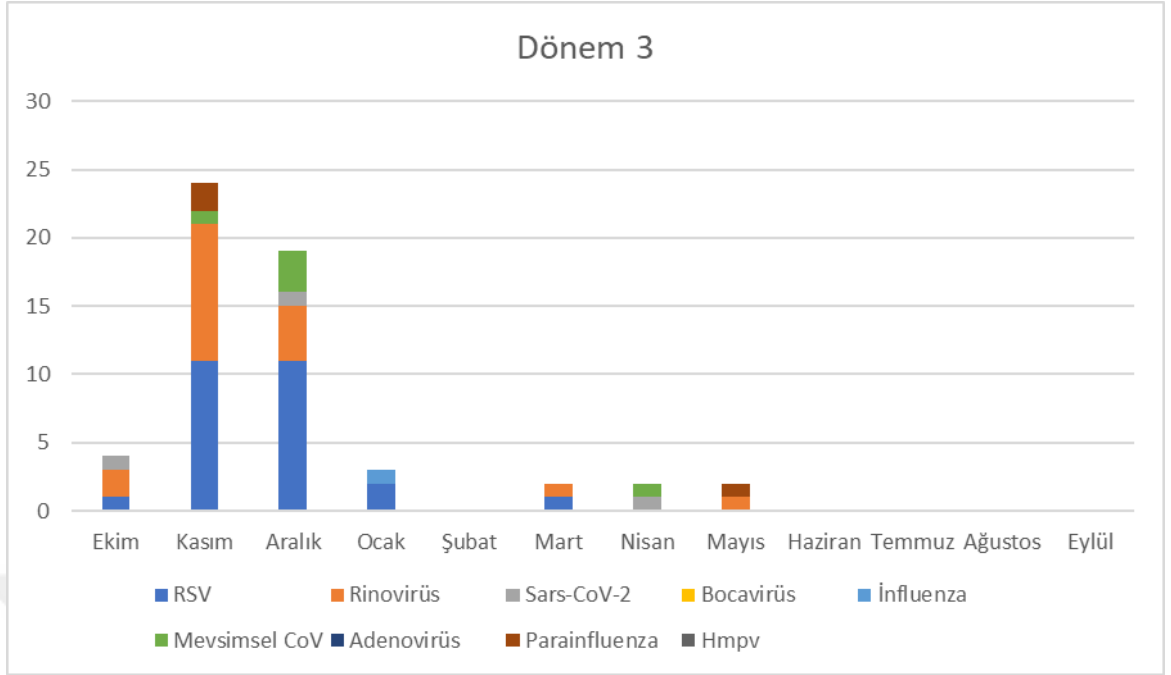
Rinovirüs/enterovirüs etkeni Dönem 1 de ilk olarak Mart 2021 tarihinde tespit edilmiştir. Dönem 2 de ilk defa Kasım 2021 de tespit edilmiş, Dönem 3'te ise Ekim 2022'tespit edilmiştir. Rinovirüs/enterovirüs ile son karşılaşma zamanı Dönem 2 de Şubat 2022 Dönem 3'te Mart 2023 aylarıdır. RSV, rinovirüs/enterovirüs ve diğer viral etkenler Şekil 4.2 'de gösterildiği gibidir.



Şekil 4.2. Solunum yolu viral etkenlerinin mevsimlere göre dönemler arası dağılımı-1



Şekil 4.3. Solunum yolu viral etkenlerinin mevsimlere göre dönemler arası dağılımı-2



Şekil 4.4. Solunum yolu viral etkenlerinin mevsimlere göre dönemler arası dağılımı-3

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, FOM'ların en sıkı uygulandığı Dönem 1'de FOM'ların gevşetildiği ve kaldırıldığı Dönem 2 ve 3'e oranla anlamlı oranda düşük sayıda viral solunum yolu enfeksiyonu olgusu tespit edildi. Yenidoğanlardaki viral solunum yolu enfeksiyonu etyolojisi ve epidemiyolojisinin Dönem 1,2,3 arasında değişiklik gösterdiğini bu çalışma ile göstermiş olduk. Dönem 1,2 ve 3 arasında FOM'ların uygulanmasındaki değişikliklerin yenidoğanların solunum yolu viral etkenlerinin dağılımını etkileyen majör faktör olduğunu düşünüyoruz.

Mart 2020'den bu yana, Covid-19 salgınının sınırlandırılması amacıyla başlatılan FOM'lar ile hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülen viral enfeksiyonların epidemiyolojisi, mevsimselliği ve dolaşımı belirgin olarak farklılaşmıştır (4). Ülkemiz için bu önlemler Mart 2020 yılında okulların kapatılması ile başlamıştır. Ardından sosyal mesafe uygulamaları, maske kullanımı ve sokağa çıkma yasakları gibi toplumsal ve bireysel önlemler artırılarak devam edilmiştir (22).

Bu önlemlerin en sıkı uygulandığı ilk dönemde (Dönem 1) tüm dünyada viral solunum yolu etkenlerinin yol açtığı kış salgınlarının ortadan kaybolduğu gözlemlendi (5). Daha sonrasında FOM'ların kısmen gevşetilmesi ile çocuklarda solunum yolu viral enfeksiyonlarıyla ilişkili mevsimsel salgınların bazı farklılıklar ile yeniden ortaya çıktığı görüldü (72). Yapılan bir çalışmada, üçüncü basamak çocuk hastanesine 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 dönemlerinde akut solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran çocuklarda viral epidemiyoloji araştırılmış, akut solunum yolu enfeksiyon semptomu ile başvuran 72.959 çocuk vaka değerlendirilmiş ve 33.355 solunum numunesi virüsler için pozitif bulunmuş. Pandemi öncesi dönemler pandemi dönemleri ile karşılaştırıldığında özellikle RSV ve influenza'nın dolaşımının pandemi dönemlerinden 2020'de belirgin azalma kaydedilmiş. Pandeminin son dönemleri sayılabilen 2021-2022'de RSV, çalışma dönemi boyunca gözlemlenen en yüksek zirveye ulaşırken, influenza aktivitesinin minimum düzeyde kaldığı belirtilmiştir. (46)

Yukarıdaki çalışmalar tüm çocukluk çağı vakalarını içermektedir, ancak yenidoğan vakalar ayrıca değerlendirilmemiştir. 2015-2020 yılları arasında 3. basamak bir yenidoğan ünitesinde viral solunum yolu enfeksiyonu saptanan ve hospitalize edilen sadece yenidoğan olguların retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada 228 viral alt solunum yolu enfeksiyonu saptanan yenidoğan incelenmiştir. Tüm dönemler süresince en çok RSV ve rinovirüs tespit edilmiştir. Pandemi yılı 2020'de, ASYE'li yenidoğanların ve RSV ASYE'sine yakalanan yenidoğanların toplam sayısının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Karantinadan kısa bir süre sonra, hiç RSV'li yenidoğan vakası olmadığına dikkat çekilmiştir ve yıl sonuna kadar bazı sporadik RSV dışı vakalar ortaya çıktığı belirtilmiştir (HRVs, hMPV). Ayrıca 2020'de RSV'ye bağlı ASYE'deki düşüş daha erken ortaya çıkmış ve kış zirvesi görülmemiştir (9).

İspanya'dan yapılan bir surveyans çalışmasında 2016 ile 2022 yılları arasında 32 hafta altında prematüre doğan ve viral solunum yolu enfeksiyonu tespit edilen bebeklerin verileri değerlendirilerek Covid-19 öncesinde ve sırasında bu hassas popülasyonun viral dolaşım değişikliğinin gösterilmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmada tespit edilen virüslerin türü çalışma dönemine göre farklılık göstermemiştir (Covid-19 öncesi ve Covid-19 sonrası): rinovirüs (%49,5'e karşı %37,5), adenovirüs (%22,6'ya karşı %25) ve human koronavirüsü (%12,9'a karşı %16,7). SARS-CoV-2 yalnızca bir hastada tespit edilmiştir. Sonuç olarak, Covid-19 öncesi ve Covid-19 sonrası dönemde viral solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral profil benzerdir. Ancak, enfeksiyon önleme tedbirlerindeki küresel artışa bağlı olarak 32 haftadan küçük prematüre doğan bebeklerde toplam viral solunum yolu enfeksiyonunun önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın bir diğer ilginç sonucu, RSV enfeksiyonunun hem pandemi öncesinde hem de pandemi döneminde diğer virüslere göre oldukça az görüldüğünün saptanması olmuştur. Ayrıca, RSV normalden farklı olarak 2021 yılında (Pandemi uygulamalarının gevşetildiği süreçte) haziran ayında pik yapmıştır (73). Çalışmamızda prematüre olgu oranının Dönem 1'de diğer dönemlere kıyasla daha yüksek saptanmıştır (%60). Dönem 3'teki prematüre bebek oranı ise diğer dönemlerden anlamlı olarak düşük saptanmıştır (%28). Yenidoğanlar arasında viral enfeksiyonlar açısından en hassas grup kabul edilen prematüre bebeklerde, FOM'ların en sıkı uygulandığı dönemlerde daha yüksek oranda viral enfeksiyonu olan prematüre bebek görülmüş idi. Ancak Dönem 1'de oldukça az

sayıda vaka olduğu dikkate alınmalıdır. Sayısal olarak bakıldığında prematüreler en çok FOM'ların gevşetildiği dönemde görülmüşlerdir. Bizim çalışmamızda, literatür verilerine benzer şekilde, FOM'ların tamamen kaldırılması sonucu yalnızca prematüre bebeklerde değil tüm yenidoğanlarda viral etkenlere bağlı solunum yolu enfeksiyon oranı belirgin artmıştır.

Prematürelilik, BPD, konjenital kalp hastalığı, YYBÜ yatış öyküsü, anne sütü almama gibi risk faktörüne sahip bebeklerin solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma oranının daha yüksek olduğu ve tedavi, takip süresinin daha uzun olduğu bilinmektedir (74). Çalışmamızda, viral solunum yolu enfeksiyonu olan olguların %98'i anne sütü almakta idi. Anne sütü ve palivizumab profilaksisi almama dışında diğer risk faktörleri olan hasta oranı, FOM'ların uygulanmadığı Dönem 3'te en düşük oranda saptandı (%24). Dönem 3'te altta yatan risk faktörü olmayan bebek oranının fazla olması dikkati çekti.

İtalya'dan yapılan çocukluk çağı viral enfeksiyonlarının Covid-19 pandemisi öncesi ve sırasında dağılımını araştıran retrospektif bir çalışmada, 2018-19 döneminde 3029 viral enfeksiyon pozitif çocuk (ortalama 1 yaş), 2019-20 döneminde 3180 viral enfeksiyon (ortalama 2 yaş) ve Covid-19 pandemisi sırasında (2020-21) 615 viral enfeksiyon (ortalama 2 yaş) saptanmıştır. Covid-19 pandemisi sırasında önceki dönemlere göre çocukluk çağında viral enfeksiyonlarda yaklaşık %80'lik bir azalma saptanmış. Yine bu çalışmada, ilk 2 sezonda (Covid-19 öncesi) RSV vaka sayısının sırasıyla 726 ve 689 olduğu, Covid-19 sezonunda ise sadece 5 RSV pozitif vaka tespit edildiği belirtilmiştir. İnfluenza virüs görülme sayıları da benzer şekilde Covid-19 Pandemisi öncesi 2 dönemde sırasıyla 240 ve 354 iken, Covid 19 Pandemisi sezonunda (2020-21 sezonu) hiç influenza virüs vakası belirtilmemiştir. Rinovirus varlığının da azaldığı, ancak bu azalmanın daha az oranda olduğu gösterilmiştir (önceki iki dönemde sırasıyla 1030 ve 1165 çocuk vaka iken pandemi dönemi 488 vaka) (75). Yapılan çalışmalarda, FOM'lar ile alınan önlemlerin çocuklarda ve yenidoğanlarda toplum kaynaklı influenza virüs ve RSV bulaşını azalttığı gösterilmiştir (5, 76, 77).

Çalışmamızda olguların %32'si ÜSYE, %68'i ASYE tanısı ile izlenmişti. Dönem 1'de ASYE oranı %40 ile anlamlı ölçüde düşük iken Dönem 2 ve 3'te %66 ve %72.2 ile oldukça yüksek saptandı. Bunun başlıca nedeni FOM'ların en sıkı uygulandığı Dönem 1'de dolaşımdaki viral etken sayısı ve çeşitliliğinin oldukça azalmış olması idi. Dönem 1'de vaka sayısının oldukça düşük olması nedeniyle bu sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir. FOM'ların solunum yolu virüslerinin toplumsal dolaşımını azaltılması nedeniyle akut solunum yolu enfeksiyonu vakalarının azaldığı ve bu azalmanın en belirgin şekilde çocuklar arasında olduğu bildirilmiştir (4). Almanya'da >18 yaş vakalar ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, SARS-CoV-2 dışı solunum yolu virüsleriyle ilişkili toplum kaynaklı ASYE vakalarının sıklığında ve viral patojen çeşitliliğinin Covid-19 pandemisi ile birlikte alınan pandemi önlemleri nedeniyle tüm yaş gruplarında bir azalma gösterilmiştir (78).

Küresel çalışmalarda tüm yaş gruplarında SARS-CoV-2 dışı solunum yolu virüsü enfeksiyonlarıyla ilişkili hastane başvuru ve yatış oranlarının, Covid-19 salgınının başlarında düşüş gösterdiği raporlanmıştır (4). Kanada'da yapılan 5 yaşından küçük çocukların RSV ilişkili hastane yatışlarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, pandemi sonrası kısıtlamaların kaldırıldığı 2022-23 yılları arasında RSV enfeksiyonu sebebiyle hastaneye yatırılan hasta sayısındaki belirgin artış dikkati çekmiştir (n: 4977). Ayrıca, bu dönemde hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi pandemi öncesi dönemlere göre daha uzun olsa da istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yine bu çalışmada mekanik ventilatör kullanımında (invaziv ve non-invaziv) oransal bir artış olsa da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (79). Çalışmamızda Dönem 1'deki tüm hastalar yatırılarak takip edilmişti. Bunun önemli bir nedeni Covid-19 pandemisinin başında solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran hastalarda birincil patojen olarak SARS-CoV-2 düşünülmesiydi ve bu virüs hakkında yeterli bilgiye sahip olunmadığından yenidoğan bebekler viral etken ortaya konulana kadar YYBÜ'de izole olarak izlenmiş idi. Dönem 1'de diğer dönemlere göre viral enfeksiyon ile yatan hasta sayısı literatür ile uyumlu şekilde belirgin düşük bulundu. Ayrıca çalışmamızda da yenidoğan yaş grubunda Dönem 1, 2 ve 3'te viral solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan bebeklerin yatış süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Özellikle ASYE şiddetini değerlendirmek için hastanede kalış süresi dışında en güvenilir parametreler olan mekanik ventilasyon ihtiyacı başta

olmak üzere aldığı solunum destek tedavileri göz önüne alındığında çalışmamızda Dönem 3'te (FOM'ların kaldırıldığı) daha fazla solunum destek ihtiyacı bulunan hasta olmasına karşın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadı (%50, n:27). Ancak, non-invaziv mekanik ventilasyon kullanımı açısından Dönem 3'te anlamlı bir artış olmuştu (%24, n:13). Ayrıca çalışma dönemi boyunca invaziv mekanik ventilasyonda izlenen 1 hasta Dönem 3 grubuna dahildi.

Pandemi sonrası viral enfeksiyonların şiddetinde artış eğilimi görülmesinin nedenleri incelendiğinde, pandemi öncesi sık görülen enfeksiyon ajanların FOM'ların sıkı uygulandığı dönemde çok azalması ve hatta kaybolması sonucunda bu dönemde doğan bebeklerin bağışıklık hafızası oluşturmamasının en kuvvetli hipotez olduğu öne sürülmüştür (80). Ancak bu hipotez yenidoğan bebekler için uygun olmayabilir. Çünkü, yenidoğan döneminde ortaya çıkan enfeksiyonlara yönelik daha öncesinde bir bağışıklık hafızası oluşması beklenemez. Yenidoğanlar için annenin bağışıklık hafızası önemlidir. FOM'ların sıkı uygulandığı dönemde gebe kadınların bağışıklık hafızasının zayıflaması ile doğum sonrası yenidoğana geçen koruyucu antikorların azlığı FOM'ların gevşetildiği veya ortadan kaldırıldığı dönemde yenidoğan bebeklerdeki viral ASYE'lerin daha ağır seyretmesini açıklayabilir (4). Bizim çalışmamızda, her ne kadar hastanede yatış sürelerinde dönemler arasında belirgin fark olmasa da, özellikle Dönem 3'te NIV'ın fazla kullanılması ve bronkodilatör ihtiyacının diğer dönemlere göre anlamlı oranda yüksek olması yenidoğanlarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının daha ağır seyrettiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaneye yatırılan olguların %67'sine antibiyotik tedavisi başlanmıştır. En sık klaritromisin (%88) başlandığı dikkati çekmiştir. Dönem 1, 2 ve 3 arasında antibiyotik alma oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ASYE başlangıcındaki semptomlar (ateş, öksürük, dispne gibi) ile viral veya bakteriyel ayırımı yapılamadığından, aynı zamanda viral enfeksiyonlar ile bakteriyel ko-enfeksiyonların olabileceği bilindiği için özellikle yenidoğan döneminde antibiyotik kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir (81). Covid-19' un ilk dalgası sırasındaki 24 çalışma ve 3506 erişkin yaş grubu hastayı kapsayan sistemik meta-analizde hastaların %71,8'inin başvuru sırasında bir süre antibiyotik aldığını, ancak hastaların yalnızca %3,5'ine toplum kökenli bakteriyel ASYE tanısı konulduğu

gösterilmiştir. Bu çalışmada toplum kaynaklı bakteriyel ko-enfeksiyonların görülme oranı düşük olmasına rağmen, hastanede yatan hastaların çoğuna en az bir antibiyotik reçete edildiği raporlanmıştır (82). Her ne kadar bakteriyel ko-enfeksiyonu olan hastaların tedavisi için antibiyotikler gerekli olsa da antibiyotik kullanımının bakteriyel ko-enfeksiyonun tahmini prevalansından çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu da Covid-19 salgını sırasında antibiyotiklerin aşırı ve gereksiz kullanımına işaret etmektedir (83). Çalışmamızda Dönem 1'deki tüm hastalarımızda antibiyotik tedavisinin kullanılmasının bu nedenle olduğu kanaatindeyiz.

İnfluenza haricinde, enfeksiyona neden olan viral ajanlarda antiviral tedavinin faydalı olduğu ile ilişkili klinik olarak yeterli veri mevcut değildir (84). Çalışmamızda oseltamivir tedavisi kullanılan yalnızca 2 olgu vardı ve bunlardan yalnızca 1'inde influenza etkeni tespit edilmiştir.

Solunum virüslerinin (RSV, influenza, parainfluenza, rinovirüs/enterovirüs, human metapnömovirüsü, adenovirüs) toplumda birlikte görülmesi ve mevsimsel değişiklikleri Covid-19 pandemisinin başlamasından önce yaygındı. FOM'lar ile yalnızca viral solunum yolu enfeksiyon sıklığının değil viral ko-enfeksiyonlar ve beraberinde bakteriyel enfeksiyonların da toplumda görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (82). Çalışmamızda iki virüs ile enfekte olma oranı Dönem 1, 2 ve 3'te sırasıyla %0, %15 (n:6), %5,5 (n:3) bulundu. Toplam 38 RSV'li olgunun 5'inde (%13.1) viral ko-enfeksiyon mevcuttu. İki virüsün eş zamanlı saptandığı 5 olguda RSV ile birlikte görülen ajanlar; bocavirüs, rinovirüs/enterovirüs ve influenza a-h3 idi. Benzer şekilde 5 olguda rinovirüs/enterovirüs ile birlikte RSV, mevsimsel koronovirüs hku1 ve SARS-CoV-2 viral etkenlerinin birlikteliği görüldü. Dönem 3'te iki ayrı hastada da SARS-CoV-2 ve mevsimsel koronovirüs nl63 birlikteliği saptanmıştır. Çalışmamızda HBoV sadece viral ko-enfeksiyon etkeni olarak görülmüştür. HBoV'un ko-enfeksiyon ajanı olma oranının %60 ile 90 arasında değiştiği ve en sık ko-enfeksiyon etkeni olan virüsler arasında olduğu bilinmektedir (56, 85)

Toplumdaki virüs dolaşımı ile yenidoğan viral solunum yolu enfeksiyonları doğrudan ilişkilidir (8). İspanya'nın kuzey-orta kesiminde bir üçüncü basamak hastaneye RSV

bronşioliti ile başvuran çocuk yaş grubu hastalar ile yapılan gözlemsel bir çalışmada pandemi dönemi (Mart 2020-Eylül 2021) ile pandemi öncesi 6 dönem (Ekim 2014-Mart 2020) karşılaştırılmıştır. Tüm dönemlerde toplam bronşiolit tanısı alan ve moleküler tanısal testi yapılan 356 hasta tespit edilmiştir. Toplam RSV bronşioliti tanısı alan 270 çocuk saptanmıştır. Pandemi öncesi ortalama yılda 42 RSV bronşiolitli çocuk görülmüş iken pandemi döneminde bu sayı 17'ye düşmüştür. Pandemi öncesi toplam viral bronşiolitlerin %76,2'sinde etken RSV iken pandemi döneminde %70,8'inde RSV etkeni tespit edilmiştir (86). 2015-2020 yılları arasında 3. basamak bir yenidoğan ünitesinde viral solunum yolu enfeksiyonu saptanan ve hospitalize edilen sadece yenidoğan olgularının retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada 228 yenidoğan bebeğin %79,4'ünde neden olan viral patojen olarak RSV saptanmıştır, bunu %12,2 oran ile ikinci sıklıkta rinovirüs/enterovirüs takip etmiştir. Pandemi yılı 2020'de, toplam ASYE'li yenidoğanların ve RSV ASYE'sine yakalanan yenidoğanların toplam sayısının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Karantinadan kısa bir süre sonra, hiç RSV'li yenidoğan vakası olmadığına dikkat çekilmiştir ve yıl sonuna kadar bazı sporadik RSV dışı vakaların ortaya çıktığı belirtilmiştir (HRVs, hMPV) (9). Avustralya'nın Güney Galler eyaletinde 1 Ocak 2015 ile 30 Haziran 2020 tarihleri arasında 16 yaşından küçük çocukluk yaş grubunda yapılan başka bir araştırmada, 2020 yılı sonbahar ve kış aylarında bronşiolit nedeniyle hastaneye yatışlarda %85.9 ve çocuk yoğun bakıma yatışlarda %89.1 azalma saptanmıştır. Eş zamanlı olarak RSV etkeninde %93.4 azalma olduğu gösterilmiştir (87). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile paralel olarak FOM'ların en sıkı uygulandığı 2020 yılında hiç RSV vakası tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda 100 hastada 109 viral etkenden birinci sıklıkta %35 RSV, ikinci sıklıkta %30 rinovirüs/enterovirüs saptandı. SARS-CoV-2 (%13) viral etkeni ise çalışmamızda 3. sıklıkta saptanmıştır. Çalışmamızda RSV enfeksiyonu en sık FOM uygulamalarının ortadan kalktığı Dönem 3'te saptanmıştır (%44). Ülkemizden yapılan çok yeni yayınlanmış bir çalışmada, FOM'ların uygulandığı dönemde RSV bronşioliti nedeniyle yatırılan yenidoğanların tüm yatan yenidoğanlar arasındaki oranı %1,6 iken FOM'ların kaldırılması ile bu oranın %5,2'ye yükseldiği belirtilmiştir (77). Koronavirüs-19 salgını sırasında yoğunlaştırılmış enfeksiyon kontrol önlemleri sayesinde RSV enfeksiyonundaki değişiklikler ile ilgili

Japonya'nın Tokyo kentindeki viral solunum yolu enfeksiyonları hakkında yapılan bildiride, 2021'de 2020'deki toplam 570 RSV vakasının 10.327'e yükseldiği rapor edilmiş ve tüm yaş gruplarında alışılmadık derecede yüksek sayıda RSV enfeksiyonu bildirilmiş. Buna rağmen özellikle 2 yaş üstü çocuklarda 2021 yılında pandemi öncesi döneme göre daha düşük RSV enfeksiyonu vakası raporlanmıştır. Bu bildiride RSV enfeksiyonlarının hızlı bir şekilde yeniden ortaya çıkmasının kısmen toplum düzeyindeki bağışıklığın azalmasının yanı sıra çocukların sosyal aktivitelere yeniden katılmasından kaynaklandığı öne sürülmüş (88). Johns Hopkins Teşhis Laboratuvarı tarafından Aralık 2019 ve Ekim 2021 tarihleri arasında tespit edilen solunum patojenlerinin retrospektif analizinde ise, Covid-19 pandemisi öncesinde (Aralık 2019 ile Mart 2020 arasında) tespit edilen tüm pozitif solunum patojeni örneklerinin %5,4'ünü RSV oluşturuyordu. Ancak FOM'lar uygulandıktan sonra RSV pozitif hasta oranının Aralık 2020'de önemli ölçüde (%0,03) azaldığı, rinovirüs/enterovirüs ve adenovirüs pozitiflik oranlarının pandemi öncesi döneme göre benzer olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, Nisan 2021'den Ekim 2021'e kadar gecikmiş bir RSV artışı dikkati çekmiştir (89). Amerika Birleşik Devletleri'nde pandemi döneminde FOM uygulamalarının etkilerini inceleyen bir modelleme çalışmasında ise pandemi önlemleri ne kadar uzun ve ne kadar sıkı olursa, RSV'ye duyarlı bebek ve küçük çocukların birikiminin o kadar fazla olabileceği, dolayısıyla FOM'ların esnetilmesiyle RSV'nin endemik bulaşının önceki sezonlara göre daha fazla olabileceği bildirilmiştir (90).

Çalışmamızda, Dönem 2'de 13, Dönem 3'te 25 olmak üzere toplam 38 RSV'li bebeğin 37'si ASYE kliniği ile takip edilmiş idi. Bu hastaların tamamı YYBÜ'de yatırılarak takip edilmişti ve viral solunum yolu enfeksiyonu ile yatırılan hastaların %54,5'ini RSV'li yenidoğanlar oluşturmuş idi. Ülkemizden yapılan tek merkezli 3. basamak YYBÜ'de Ocak 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, takip ve tedavi için yatırılıp viral ASYE tanısı koyulan 24 hastanın özellikleri ve solunum yolu viral paneli sonuçlarının geriye dönük incelenmiş ve RSV bronşiolit tespit edilen hasta sayısı 14 (%58,6), 10 hastada ise RSV dışı viral etkenler saptanmıştır (91).

Çalışmamızda RSV'li bebeklerin solunum desteği alma oranı Dönem 3'te, 2'ye göre yüksek saptanmıştır (dönem 2: %15, dönem 3: %64). Bu veri hastalığın pandemi sonrası şiddetinin arttığını destekleyen bir bulgu olabilir. İtalya'da 1 Eylül 2017 ile 30 Haziran 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak bir çocuk hastanesine yatırılan bronşiyolitli 0-2 yaş arası tüm çocukları içeren gözlemsel bir çalışmada pandeminin başlangıcından bu yana hastaneye yatırılan 279 bronşiyolitli çocuğun 11'inde (%3,9) SARS-CoV-2, 219 (%78.5) hastada ise RSV etkeni gösterilmiş. Mart 2020'de bronşiyolit nedeniyle hastaneye kaldırılan hasta sayısı keskin bir şekilde azalmışken, Aralık 2020'de pandemi öncesi döneme göre çok daha küçük büyüklükte bir salgına yol açmıştır. Önceki sezonlardan farklı olarak, 2021-2022'de, toplam vaka sayısında artış olmuş ve bu sezonda, vakaların %80,4'ünde etken patojen olarak RSV tespit edilmiş. Pandemi öncesi ve pandemi sonrası grubun solunum destek ihtiyacı karşılaştırıldığında ise pandemi sonrası grubun solunum desteğine daha sık ihtiyaç duyduğu (%56'ya karşı %35; $p < 0,001$) gösterilmiş (92). 1 Eylül-31 Mart 2018-2022 bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan tüm bebeklerin (<12 ay) tıbbi kayıtlarını inceleyerek dört İtalyan hastanesinde retrospektif yürütülen bir çalışmada 2021-2022 kış sezonunda, yatırılan çocukların %66'sı HFNC alırken, önceki 3 yılda bu oranlar sırasıyla %23, %38 ve %35 idi. Bununla birlikte, RSV bronşiyolitinin şiddetini inceleyen çalışmalar klinisyen bakış açısına bağlı olduğu için, tedaviye göre bronşiyolit şiddetini değerlendirmek tartışmalıdır (93). Son dönemde yayınlana Akbay Ak ve ark'larının çalışmasında, RSV'li yenidoğanlarda pandemi sonrasında öncesine göre entübasyon, NIV, ek oksijen, inhale bronkodilatör tedavileri ve hastanede kalış süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür (77). Çalışmamızda RSV'li solunum yolu enfeksiyonu olan yenidoğanların diğer solunum yolu viral etkenlerine göre daha yüksek oranda YYBÜ'ye yatırılarak izlendiği saptanmıştır (%97). Ayrıca Dönem 2'de RSV'li bebeklerin yalnızca %15 kadarının mekanik ventilasyon (NIMV, IMV) ihtiyacı olsa da FOM'ların tamamen ortadan kaldırıldığı Dönem 3'te mekanik ventilasyon ihtiyacının %50'ye çıktığı dikkati çekmiştir. Diğer virüsler için mekanik ventilasyon ihtiyacındaki bu fark RSV'deki kadar belirgin değildi.

2021 yılının başlarına kadar tüm yaş gruplarında düşük seyreden RSV enfeksiyonu, Covid-19 önlemlerinin gevşemesi sonrasında 3-4 aylık bir mevsimsel kayma yaşayarak 2021 yılının yaz aylarında birçok ülkede düşük zirve seviyelerinde

gözlenmiştir (90, 94). İspanya'nın kuzey-orta kesimindeki bir üçüncü basamak hastanesinde yapılan gözlemsel bir çalışmada 15 Mart 2020-30 Eylül 2021 tarihleri arasında RSV bronşiyoliti ile yatışlar Haziran 2021'de başlamış ve temmuz ayında zirve yaparak ağustos ayına kadar uzanan bir salgın ortaya çıkmıştır (86). Ancak bizim çalışmamızda RSV enfeksiyonu sebebiyle YYBÜ'ne yatışlar yaz aylarında olmamıştır. İlk yatış Kasım 2021'de gerçekleşmiş ve Aralık 2021'de zirve yaparak Ocak 2022'ye kadar uzanan bir salgın ortaya koymuştur. FOM'ların tamamen ortadan kaldırılması sonrasında ise RSV olguları yine ilk Kasım 2022'de görülmüş ancak Mart 2022'ye kadar RSV'li yenidoğanlar görülmeye devam etmiştir. Çocuklarda bizim ülkemiz gibi ılıman iklime sahip ülkelerde kış aylarında pik yaptığı görülen RSV enfeksiyonunun CDS verilerine bakıldığında pandemi sonrası dönemde yağmurlu mevsimin uzamasına karşın vaka sayısında azalma dikkat çekmiştir (95)

Rinovirüs/enterovirüs zarfsız olması, çevreye dayanıklılığının yüksek olması, uzun süreli yayılma özelliğinin fazla olması ve dış yüzeylerde stabil kalma oranı fazla olması sebebiyle pandemi sırasında FOM'lara rağmen dolaşımı devam eden viral ajanların başında gelmektedir. 2016-2020 yılları arasında influenza benzeri hastalığı olan 52.684 hasta üzerinde Kore'den yapılan prospektif bir çalışmada tüm yaş gruplarında %16.51 olan yıllık rinovirüs/enterovirüs oranı, 2020 yılında %21.42 olarak saptanmıştır. (96). 2015-2020 yılları arasında 3. basamak bir yenidoğan ünitesinde viral solunum yolu enfeksiyonu saptanan ve hospitalize edilen sadece yenidoğan olguların retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada tüm dönemler süresince en çok RSV ve rinovirüs tespit edilmiştir (9). Pandemi döneminde CDS verileri, rinovirüs/enterovirüs tespitlerinin Mart ve Mayıs 2020 arasında önemli ölçüde azaldığını, ancak daha sonra önceki yılların mevsimsel seviyelerine geri döndüğünü göstermiştir (95).

Kaliforniya'da bir sentinel süveyans sistemi, Covid-19 pandemisinin başlangıcında sıkı FOM'ların uygulanması ile rinovirüs/enterovirüs dolaşımının belirgin azaldığı, ancak 2021 sonbaharında başlayarak Covid-19 öncesi pandemi sezonlarındaki seviyelere benzer dağılım bildirmiştir (97). Bizim çalışmamızda rinovirüs/enterovirüs hastaları Dönem 1'de yalnızca 2 vaka olsa da 3 dönemde de

tespit edilmiştir. Dönem 1’de diğer dönemlere göre oldukça düşük rinovirüs/enterovirüs (sırasıyla; 2, 15 ve 17 vakalar) vakası olsa da yüzdesel olarak dönemler arası anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ilk rinovirüs/enterovirüs vakası Mart 2021’de tespit edilmiş ve FOM’ların gevşetilmesi ile birlikte hasta sayısı artmıştır. Neticede rinovirüs/enterovirüs sadece pandeminin ilk başlarında en sıkı uygulanan FOM’lara yanıt vermiş ve dolaşımları kısa bir süre için azalmıştır. Öte yandan FOM’lardaki gevşemelerden sonra yayılımları devam etmiştir. Rinovirüs/enterovirüs sıklıkla diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarıyla birlikte ortaya çıksa da çok merkezli kesitsel prospektif bir çalışmada (Aralık 2016 ile Şubat 2021) ateş ve/veya solunum semptomları olan 18 yaşından küçük çocuklarda, pandemi öncesi ve pandemi sırasında, rinovirüs/enterovirüs sırasıyla tüm hastaların %29,4’ünde (33317’de 9795) ve %30,9’unda (4881’de 1508) tespit edilmiştir. Rinovirüs/enterovirüs, acil servis ve yatan hasta ortamında her iki dönemde ve tüm yaş gruplarında en sık tespit edilen virüs olmuştur. Bununla birlikte, diğer bazı virüslerin aksine, rinovirüs/enterovirüs kısa süre içinde pandemi öncesi seviyelere geri dönmüş ve Ekim 2020’den Şubat 2021’e kadar her iki ortamda da pandemi öncesi aylara benzer veya daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir (98). Diğer solunum yolu virüslerinin çoğuyla karşılaştırıldığında, rinovirüs/enterovirüs enfeksiyonlarının büyük bir kısmı minimal düzeyde semptomatik veya asemptomatiktir. Bu durum, okula veya işe devam kriterlerinin bir parçası olarak semptom taramasının kullanıldığı ortamlarda rinovirüs/enterovirüs bulaşına yol açabilmektedir (99).

İnfluenza viral etkeni Dönem 1 de hiçbir hastamızda tespit edilmemişken, Dönem 2 ve Dönem 3’te tespit edilmiştir. Çinin 31 eyaletinde 2011-2020 yılları arasında tüm yaş gruplarında 2019-2020 mevsimsel grip aktivitesini 2011-2019 sezonlarıyla solunum PCR sonuçları üzerinden karşılaştıran bir çalışmada FOM’lar ile güney bölgede influenza testi pozitiflik oranı %33,8’den %0,6’ya gerilerken, kuzeyde ise influenza pozitiflik oranı %26,5’ten %3,2’ye gerilediği gösterilmiştir (100). CDS tarafından 1997 yılından itibaren haftalık yayınlanan morbidite ve mortalite raporuna göre ise, Ekim 2020-2021 tarihleri arası influenza aktivitesinin tarihsel olarak en düşük olduğu dönem olarak kayıtlara geçmiştir (95). Pandemi öncesinde diğer solunum yolu virüslerinden daha fazla tespit edilen küresel influenza virüsü

aktivitesinin, Covid-19 pandemisinin başlarında FOM'ların yaygınlaşması ve sıkılaşmasıyla belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Diğer yandan influenza virüsü, 2021 ile 2022 yılları arasında diğer viral ajanlarla benzer oranlarda çocuklarda birçok acil hastaneye yatıştan sorumlu tutulmuş (92). Yenidoğanların yanı sıra tüm çocuklarda pandemi sırasında azalan influenza aktivitesi pandeminin sonlarına doğru (FOM'ların gevşetilmesi veya kaldırılması ile) FOM'ların sıkı uygulandığı dönemde influenza aşısı için suş seçiminin zor olması ve influenza virüslerine karşı azalan toplum bağışıklığı gibi nedenlerle influenza insidansı belirgin şekilde artmıştır (4, 94). Bizim çalışmamızda ise influenza etkeni Dönem 2 ve Dönem 3'te tespit edilmiş olmakla birlikte RSV ve rinovirüs/enterovirüs ile enfekte hastalara göre düşük oranda saptanmıştır. Çalışmamızda influenza ile enfekte hastaların tamamı ise hastaneye yatmış olmasına karşın hiçbirinin solunum destek ihtiyacı olmamıştır.

Pediyatrik veriler SARS-CoV-2'nin yalnızca nadiren bronşiyoliti düşündüren semptomlara neden olduğunu ve Covid-19 pandemisinin ardından influenza ve RSV enfeksiyonlarının acil hastaneye yatışlar üzerine SARS-CoV-2'den daha önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiş (46). Bizim çalışmamızda yenidoğanlarda tespit edilen SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hafif bir solunum sıkıntısı ile seyretmesi literatür veriler ile uyumludur.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. İlk kısıtlılık çalışmamızın geriye dönük planlanmış olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise; pandemi döneminin başında solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran hastaların öncelikle SARS-CoV-2'ye yönelik hızlı tarama testi ile değerlendirilmesi nedeniyle diğer solunum yolu viral etkenlerinin tespit ihtimali azaltılmıştır. Ancak, hastanemizde bu dönemde solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran tüm yenidoğanlar hastaneye yatırılmıştır ve gerçek zamanlı PCR çalışılabilmiştir.

Sonuç olarak, FOM'ların en yoğun uygulandığı pandeminin başında tüm toplumda olduğu gibi yenidoğan popülasyonunda da viral solunum yolu enfeksiyonu sıklığı dramatik olarak azalmıştır. Çalışmamızda bu dönemde yenidoğanlarda ciddi solunum morbidite ve hatta mortalitesine yol açan RSV'nin tamamen ortadan kalktığı

görülmüştür. FOM'ların gevşetilmesi ve kaldırılması ile birlikte RSV başta olmak üzere solunum yolu virüslerinin yenidoğanlardaki dolaşımının belirgin olarak artmıştır. Ancak FOM'ların en yoğun uygulandığı pandeminin başında görülme sıklığı azalsa da rinovirüs/enterovirüs başta olmak üzere bazı virüslerin yenidoğanlarda da dolaşımının devam ettiği dikkati çekmiştir. Çalışmamızda dönemler arasında yatış süresinde farklılık gözlenmemesine karşın NIMV ihtiyacı FOM'ların kaldırılması ile belirgin oranda arttığı için pandemi sonunda ortaya çıkan viral enfeksiyonların klinik şiddetinin artmış olduğu düşünülmüştür.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Covid-19 pandemisi sırasında uygulanan FOM'lar yenidoğan yaş grubunda solunum yolu viral etkenlerinin dağılımını ve kliniğini etkilemiştir.
2. FOM'ların sıkı uygulandığı dönemlerde özellikle prematüre gibi riskli gruplarda enfeksiyon ihtimali yüksek olsa da, FOM'ların esnetilmesi ile birlikte tüm yenidoğanlarda viral enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır.
3. Pandeminin başında tüm solunum yolu enfeksiyonuna sahip yenidoğan bebeklerin hastane yatışı olurken, FOM'ların esnetilmesi ile yatış oranı düşse dahi uygulanan solunum destek tedavisi, NIMV, inhaler kullanımında oransal artış görülmüştür. Bu da klinik şiddetin değiştiğini gösteren bir parametre olmuştur.
4. FOM'ların sıkı uygulandığı dönemde özellikle RSV ve influenza etkeni hiç tespit edilmemiş ve FOM'ların gevşetilmesi ile birlikte özellikle RSV etkeninin görülme sıklığı ve klinik şiddeti artmıştır.
5. Pandeminin başında FOM'ların en sıkı uygulandığı dönemde rinovirüs etkeni tespit edilse dahi diğer dönemlere göre sıklığı daha az olmuştur, bu da FOM'ların uygulanma şiddetinden etkilendiğini yine de yayılımının devam ettiğini göstermiştir.
6. Mevsimsel dağılım gösteren solunum yolu enfeksiyonları FOM'ların esnetilmesi ile farklı mevsimsel dağılıma sahip olmuştur ancak özellikle RSV FOM'ların tamamen ortadan kaldırıldığı dönemde pandemi öncesi döneme benzer bir mevsimsel dağılım ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020.
2. Demirbilek Y, Pehlivanürk G, Özgüler ZÖ, Meşe EA. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(9):489-94.
3. Organization WH. Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza: annex: report of systematic literature reviews. World Health Organization; 2019.
4. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. Nature Reviews Microbiology. 2023;21(3):195-210.
5. Sullivan SG, Carlson S, Cheng AC, Chilver MB, Dwyer DE, Irwin M, et al. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. Eurosurveillance. 2020;25(47):2001847.
6. Bish DR, Bish EK, El-Hajj H, Aprahamian H. A robust pooled testing approach to expand COVID-19 screening capacity. Plos one. 2021;16(2):e0246285.
7. COVID J. Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed; 2020.
8. TANDIRCIOĞLU ÜA, Serdar A. PANDEMİ SONRASI YENİDOĞANLARDA VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2023;25(2):329-39.
9. Cerar S, Kučan R, Paro-Panjan D, Nosan G. The burden of viral lower respiratory tract infections during the neonatal period: six year experience at a tertiary referral hospital. Croatian Medical Journal. 2022;63(4):343-51.
10. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization; 2020.
11. Sampathkumar P, editor Middle East respiratory syndrome: what clinicians need to know. Mayo Clinic Proceedings; 2014: Elsevier.
12. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology. 2020;5(4):536-44.
13. Organization WH. data. who. int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard> Cases [Dashboard]. 2023.
14. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. Annals of internal medicine. 2021;174(1):69-79.

15. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England journal of medicine*. 2020;382(12):1177-9.
16. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology & Infection*. 2020;148:e130.
17. Choi S-H, Kim HW, Kang J-M, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clinical and experimental pediatrics*. 2020;63(4):125.
18. Kyle MH, Glassman ME, Khan A, Fernandez CR, Hanft E, Emeruwa UN, et al., editors. *A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic*. *Seminars in perinatology*; 2020: Elsevier.
19. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama*. 2020;323(18):1846-8.
20. Kelly JC, Dombrowski M, O'Neil-Callahan M, Kernberg AS, Frolova AI, Stout MJ. False-negative testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: consideration in obstetrical care. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* MFM. 2020;2(3):100130.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
22. https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C3%BCrkiye%27de_COVID-19_pandemisi#:~:text=D%C3%BCnya%20geneline%20yay%C4%B1lan%20COVI D%2D19,15%20Mart%202020'de%20ger%C3%A7ekle%C5%9Fti.
23. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*. 2020;26(4):450-2.
24. Bakanlığı TS, M¼d¼rl¼đ¼ HSG. COVID-19 Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Ankara Eriřim adresi (0410 2020): <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39548/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>. 2020.
25. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*. 2020;395(10223):514-23.
26. Chew NW, Lee GK, Tan BY, Jing M, Goh Y, Ngiam NJ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;88:559-65.
27. Besli GE, Demir SÖ, Girit S, Arman T, Duyu M, Arslanoglu S. COVID-19 in children: a single center experience from Istanbul, Turkey. *Medical Journal of Bakirkoy*. 2021;17(1).
28. Bezhenar V, Aylamazyan E, Zazerskaya I, Ivanov D, Arakelyan B, Bautin A. BRIEF CLINICAL RECOMMENDATIONS: management tactics for pregnant

women and women in labor and childbirth with suspected or confirmed COVID-19 infection.(2020). 10.17816. JOWDS20201.

29. Cao Q, Chen Y-C, Chen C-L, Chiu C-H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. Journal of the Formosan Medical Association. 2020;119(3):670.

30. Karabay M, Çınar N, Karakaya Suzan Ö, Yalnızoğlu Çaka S, Karabay O. Clinical characteristics of confirmed COVID-19 in newborns: a systematic review. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2022;35(22):4386-97.

31. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with coronavirus disease 2019/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2020;9(6):701-15.

32. Bakanlığı TS. Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi. 2021.

33. KARDEŞ H, ÖRNEK Z. COVID-19 Pandemisine pediatrik yaklaşım. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi. 2020;4(2):170-6.

34. Kamath K, Feldman R, SUNDAR PR, Webb J. Infection and disease in a group of south Indian families. General morbidity patterns in families and family members. American Journal of Epidemiology. 1969;89(4):375-83.

35. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? Lancet. 2003;361(9376):2226-34.

36. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet Infect Dis. 2002;2(1):25-32.

37. Denny FW, Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(4 Pt 2):S4-12.

38. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(6):Cd000247.

39. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/pandas>.

40. Aksit S. Akut solunum yolu enfeksiyonları. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (Sted). 2002;11(4):132-5.

41. Organization WH. Fact sheet on pneumonia. Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2013;88(11):126-7.

42. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. The Lancet. 2013;381(9875):1405-16.

43. Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia. Paediatric respiratory reviews. 2006;7:S136-S7.

44. Simoes EA, Cherian T, Chow J, Shahid-Salles SA, Laxminarayan R, John TJ. Acute respiratory infections in children. 2011.

45. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K. Temel pediatri. 2020.

46. Ciofi degli Atti M, Rizzo C, D'Amore C, Ravà L, Reale A, Barbieri MA, et al. Acute respiratory infection emergency access in a tertiary care children hospital in Italy, prior and after the SARS- CoV- 2 emergence. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2023;17(3):e13102.
47. Meissner HC. Disarming the respiratory syncytial virus. *N Engl J Med*. 2020;383(5):487-8.
48. ALAN S, ERDEVE Ö. Konjenital Pnömoniler. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics*. 2013;9(1):52-7.
49. Kimberlin DW. Red Book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases: American academy of pediatrics; 2018.
50. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatrics in review*. 2014;35(12):519-30.
51. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus—a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;45:331-79.
52. Zhang J, Weng K, Mei X, Zhang B, Zheng Y, Ke Z, et al. [Correlation between the numbers of peripheral blood dendritic cells and the clinical manifestations in children with respiratory syncytial virus bronchiolitis]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2013;29(7):748-50.
53. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Türk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S180-s95.
54. Zheng Z, Pitzer VE, Shapiro ED, Bont LJ, Weinberger DM. Estimation of the Timing and Intensity of Reemergence of Respiratory Syncytial Virus Following the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2141779.
55. 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.
56. Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S, Pediatrics AAo. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infection Diseases 29th ed, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2012.
57. Infectious disease. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. *Ann Emerg Med*. 2011;58(3):299-303; discussion -4.
58. Fox TG, Christenson JC. Influenza and parainfluenza viral infections in children. *Pediatr Rev*. 2014;35(6):217-27; quiz 28.
59. Maeda H, Haneda K, Honda Y. Parainfluenza virus type 3 outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int*. 2017;59(11):1219-22.
60. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, Schmidt AC. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):294-9.
61. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Advances in Neonatal Infections. *Am J Perinatol*. 2020;37(S 02):S5-s9.

62. 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.
63. Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, Strocchio L, Manzoni P, Stronati M. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know. *Am J Infect Control*. 2013;41(10):854-6.
64. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):889-94.
65. Jenista JA, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr*. 1984;104(5):685-90.
66. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):904-10.
67. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *Jama*. 2003;289(2):179-86.
68. Mulholland EK, Simoes EA, Costales MO, McGrath EJ, Manalac EM, Gove S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(2):77-81.
69. Karaarslan F. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile çocuk acilde izlenen hastalarda viral solunum paneli ile etkenlerin araştırılması. 2019.
70. Talbot HK, Falsey AR. The diagnosis of viral respiratory disease in older adults. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(5):747-51.
71. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(17):1749-59.
72. Delestrain C, Danis K, Hau I, Behillil S, Billard MN, Kraijten L, et al. Impact of COVID- 19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(12):3669-73.
73. Ref- Bravo-Queipo-de-Llano B, Sánchez García L, Casas I, Pozo F, La Banda L, Alcolea S, Atucha J, Sánchez-León R, Pellicer A, Calvo C. Surveillance of Viral Respiratory Infections in the Neonatal Intensive Care Unit-Evolution in the Last 5 Years. *Pathogens*. 2023 Apr 27;12(5):644.
74. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-e502.
75. Vittucci AC, Piccioni L, Coltella L, Ciarlito C, Antilici L, Bozzola E, Midulla F, Palma P, Perno CF, Villani A. The Disappearance of Respiratory Viruses in Children during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 10;18(18):9550.

76. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. Impact of coronavirus disease 2019 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(12):2199-202.
77. Akbay Ak, S., Soysal, B., Yangın Ergon, E., Kalkanlı, O. H., Ayhan, Y., Alkan Ozdemir, S., Calkavur, S., & Gokmen Yıldırım, T. (2024). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection in the Neonatal Period. *American journal of perinatology*, 10.1055/a-2253-8567.
78. Dähne T, Bauer W, Essig A, Schaaf B, Spinner CD, Pletz MW, et al. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the prevalence of respiratory tract pathogens in patients with community-acquired pneumonia in Germany. *Emerging microbes & infections*. 2021;10(1):1515-8.
79. Fitzpatrick, T., Buchan, S. A., Mahant, S., Fu, L., Kwong, J. C., Stukel, T. A., & Guttman, A. (2024). Pediatric Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations, 2017-2023. *JAMA network open*, 7(6), e2416077
80. Yang M-C, Su Y-T, Chen P-H, Tsai C-C, Lin T-I, Wu J-R. Changing patterns of infectious diseases in children during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13.
81. Wu H-Y, Chang P-H, Chen K-Y, Lin I-F, Hsih W-H, Tsai W-L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2022;55(6):985-92.
82. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*. 2020;26(12):1622-9.
83. Tang H-J, Lai C-C, Chao C-M. Changing epidemiology of respiratory tract infection during COVID-19 pandemic. *Antibiotics*. 2022;11(3):315.
84. Tregoning JS, Schwarze Jr. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23(1):74-98.
85. Di Maio VC, Scutari R, Forqué L, Colagrossi L, Coltella L, Ranno S, Linardos G, Gentile L, Galeno E, Vittucci AC, Pisani M, Cristaldi S, Villani A, Raponi M, Bernaschi P, Russo C, Perno CF. Presence and Significance of Multiple Respiratory Viral Infections in Children Admitted to a Tertiary Pediatric Hospital in Italy. *Viruses*. 2024 May 9;16(5):750. doi: 10.3390/v16050750
86. Bermúdez Barrezueta L, Matías Del Pozo V, López-Casillas P, Brezmes Raposo M, Gutiérrez Zamorano M, Pino Vázquez MdA. Variation in the seasonality of the respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic. *Infection*. 2022;50(4):1001-5.
87. Britton PN, Hu N, Saravanos G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(11):e42-e3.)

88. Ujiie M, Tsuzuki S, Nakamoto T, Iwamoto N. Resurgence of respiratory syncytial virus infections during COVID-19 pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(11):2969.
89. Uhteg K, Amadi A, Forman M, Mostafa HH, editors. Circulation of non-SARS-CoV-2 respiratory pathogens and coinfection with SARS-CoV-2 amid the COVID-19 pandemic. *Open Forum Infectious Diseases*; 2022: Oxford University Press US.
90. Agha R, Avner JR. Delayed seasonal RSV surge observed during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics*. 2021;148(3).
91. Kasap T, TAKCI Ş, Özcan P. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*. 2021;19(1):106-12.
92. Brisca G, Mariani M, Buratti S, Ferretti M, Pirlo D, Buffoni I, et al. How has the SARS- CoV- 2 pandemic changed the epidemiology and management of acute bronchiolitis? *Pediatric Pulmonology*. 2023;58(4):1169-77.
93. Ghirardo S, Cozzi G, Tonin G, Risso FM, Dotta L, Zago A, et al. Increased use of high-flow nasal cannulas after the pandemic in bronchiolitis: a more severe disease or a changed physician's attitude? *European Journal of Pediatrics*. 2022;181(11):3931-6.
94. Olsen SJ. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic—United States, 2020–2021. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70.
95. <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/dashboard.html>.
96. Kim HM, Lee EJ, Lee NJ, Woo SH, Kim JM, Rhee JE, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory surveillance and explanation of high detection rate of human rhinovirus during the pandemic in the Republic of Korea. *Influenza and other respiratory viruses*. 2021;15(6):721-31.
97. Cooksey GLS, Morales C, Linde L, Schildhauer S, Guevara H, Chan E, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and respiratory virus sentinel surveillance, California, USA, May 10, 2020–June 12, 2021. *Emerging Infectious Diseases*. 2022;28(1):9.
98. Rankin DA, Spieker AJ, Perez A, Stahl AL, Rahman HK, Stewart LS, et al. Circulation of rhinoviruses and/or enteroviruses in pediatric patients with acute respiratory illness before and during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Network Open*. 2023;6(2):e2254909-e.
99. Kitanovski S, Horemheb-Rubio G, Adams O, Gärtner B, Lengauer T, Hoffmann D, et al. Rhinovirus prevalence as indicator for efficacy of measures against SARS-CoV-2. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1178.
100. Feng L, Zhang T, Wang Q, Xie Y, Peng Z, Zheng J, et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States. *Nature communications*. 2021;12(1):3249.