

## AŞISIZ çocuklarda suçiçeği enfeksiyonu sonrası gelişen komplikasyonlar

Tülin Savaş<sup>1</sup>, Hasan Tezer<sup>1</sup>, Gülnar Şensoy<sup>2</sup>, Tülin Revide Şaylı<sup>2</sup>

Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Pedatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pedatri Doçenti

**SUMMARY:** Savaş T, Tezer H, Şensoy G, Şaylı TR. (Dışkapı Pediatric Research and Training Hospital, Ankara, Turkey). Varicella complication in unvaccinated children Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 17-22.

Varicella is usually a mild self-limited benign disease in immunocompetent children. Although severe forms and complications were believed to be more frequent in immunocompromised people, secondary bacterial infections, neurological complications and even death can occur in healthy children. In the present study, we aimed to describe the incidence of varicella complications in Turkey, where varicella vaccination has not been routinely performed, and to emphasize the requirement for varicella vaccination. We performed a retrospective study which included the data collected from medical records and files of 144 immunocompetent children who were hospitalized for complications of varicella infections. Complications were mostly present in preschool children (mean age  $4.6 \pm 3.2$  years). Hospitalizations were most prominent in June (13.7%) and December (13.7%), and were lowest in March and September. The most prominent complications were secondary bacterial infections (53.4%); the other complications in decreasing order of frequency were neurological complications (25%), gastrointestinal and hepatic complications (8.3%), hematologic complications (6.4%), varicella pneumonia (2.8%), neonatal varicella (2.8%) and disseminated varicella infection (1.4%). Nearly 70% of the secondary bacterial infections were soft tissue infections including abscess and impetigo. Cerebellar ataxia (55.5%) was the most common neurological complication. All patients with neurological complication had full recovery without any significant sequelae. Neurological complications were more common in older ages. Totally, three children (2%) in the study group died; two due to disseminated varicella infection and one with sepsis. In conclusion, since varicella infections are still associated with complications, universal routine varicella vaccination could help in reducing the incidence of varicella and its related complications.

*Key words:* varicella, complication.

**ÖZET:** Retrospektif yapılan çalışmada, Ocak 1999 - Aralık 2007 yılları arasında immünokompetan 144 çocuğun suçiçeğine bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırıldığı saptandı. Komplikasyonlar daha çok okul öncesi dönemde gözlemlendi (ortalama yaş  $4.6 \pm 3.2$  yıl). Yatışlar en sık haziran (%13.7) ve aralık (%13.7) ayında olurken, Mart ve Eylül aylarında azalma olduğu saptandı. En sık görülen komplikasyon sekonder bakteriyel enfeksiyonlar (%53.4) iken, bunu sırasıyla nörolojik komplikasyonlar (%25), gastrointestinal sistem ve hepatik komplikasyonlar (%8.3), hematolojik komplikasyonlar (%6.4), suçiçeği pnömonisi (%2.8), neonatal suçiçeği (%2.8) ve dissemine suçiçeği enfeksiyonu (%1.4) izliyordu. Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişen hastaların %70.1'inin (54/77) impetigo, apse gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olduğu görüldü. İkinci sıklıkta görülen nörolojik komplikasyonlar içerisinde en sık serebellar ataksi hastaların %55.5'inde (20/36) saptandı. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların tamamı sekelsiz olarak düzeldi. Nörolojik komplikasyonların daha çok büyük yaşlarda görüldüğü saptandı. Çalışma süresi içerisinde iki hasta dissemine suçiçeği ve bir hastada sepsis nedeniyle toplam üç (%2) hasta kaybedildi. Halen önemli toplum sağlığı problemi olan suçiçeğinin oluşturduğu komplikasyonlar ve ölümlerle birlikte, suçiçeği aşısının rutin aşılama programına girmesinin faydalı olabileceği düşünüldü.

*Anahtar kelimeler:* suçiçeği, komplikasyon.

Suçiçeği, varicella zoster virusunun (VSV) neden olduğu ekzantematöz döküntü ile karakterize çok bulaşıcı bir hastalık tır<sup>1,2</sup>. Suçiçeği her yaşta görülebilir, ancak vakaların %90'ından fazlası 13 yaşından önce görüldüğünden, çocukluk çağının bulaşıcı bir hastalığı olarak bilinir. Son yıllarda kreşe giden çocukların sıklığındaki artışa bağlı olarak, daha çok beş yaşından küçük çocuklarda görülmeye başlamıştır<sup>3,4</sup>. Ancak daha önce hastalığı geçirmemiş veya aşılanmamış erişkinlerin de hastalık açısından her zaman risk altında olduğu unutulmamalıdır.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda suçiçeğine bağlı şiddetli komplikasyonlar gelişebilirken, immün sistemi sağlam kişilerde hastalık genellikle hafif gider ve kendini sınırlar<sup>1</sup>. Ancak bakteriyel süperenfeksiyonlar, pnömoni, ensefalit, kanama hastalıkları, konjenital enfeksiyonlar ve hayatı tehdit eden perinatal enfeksiyonlar gibi ciddi komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir<sup>5</sup>.

Suçiçeği aşısının 1970'li yıllarında kullanıma girmesinden günümüze kadar suçiçeğine bağlı morbiditede azalma olduğu bildirilmektedir<sup>6-9</sup>. Birçok ülke zayıflatılmış canlı suçiçeği aşısını bağışıklama programlarına alarak, 12-16 aylık bütün çocuklara rutin olarak yapmaktadır. Ancak Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde, suçiçeği aşısının halen rutin yapılamaması nedeniyle, suçiçeğine bağlı sekonder gelişen komplikasyonların sıklığında azalma olmadığı çalışmalarda görülmektedir<sup>10,11</sup>. Bu çalışma bir başvuru hastanesi olan hastanemizde immün sistemi sağlam olan çocuklarda, suçiçeği komplikasyonlarını tanımlamak amacıyla yapılmıştır.

## Materyal ve Metot

Retrospektif olarak yapılan çalışmada Ocak 1999 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne suçiçeği komplikasyonu nedeniyle yatışı yapılmış 161 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalardan hiçbirine daha önceden suçiçeği aşısı yapılmamıştı. Hastaların demografik özellikleri, immün durumları, gelişen komplikasyonlar ve sonuçları değerlendirildi.

Konjenital immün yetmezlik ve edinsel immün yetmezlik (kanserler ve kabulden önceki 30 gün içinde immünsüpresif tedavi alanlar) gibi nedenlerle immün sistemi baskılanmış 17 hasta (%10.5) çalışma kapsamının dışında tutuldu.

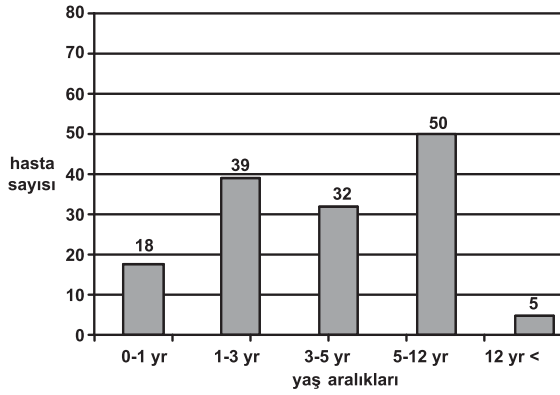
Her türlü hastaneye yatış incelendi, komplikasyonlar ve ağır vakalar ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaneye yatış gerektiren her türlü durum komplikasyon olarak tanımlandı ve komplikasyonlar; bakteriyel süperenfeksiyonlar, hematolojik, nörolojik, gastrointestinal ve diğer komplikasyonlar şeklinde beş kategoriye ayrıldı. Bakteriyel enfeksiyonların karakteristik klinik ve laboratuvar özellikleri bulunduğu ve/veya enfeksiyon bölgesinden ve/veya kandan patojen izole edildiğinde sekonder bakteriyel enfeksiyon olarak kabul edildi. Ancak pnömoni ve septik artrit için ek laboratuvar yöntemler (akciğer grafisi, artrosentez, beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP) kullanıldı. Akciğer grafisinde nodüler infiltrasyonun görülmesi ile beraber, akut faz reaktanlarının normal olması suçiçeği pnömonisinin lehine değerlendirilerek bakteriyel pnömoniden ayırımı yapıldı<sup>12</sup>. Ensefalit, bilinç durumunda değişiklik ve/veya nörolojik anormallikler ile beraber EEG'de ve/veya beyin-omurilik sıvısı incelemesinde anormallik varlığında konuldu<sup>12</sup>. Dissemine suçiçeği için en az iki parankimal organ tutulumu şartı arandı. Hepatit tanımlanırken alanin ve aspartataminotransferazın (ALT ve AST) normal aralıktaki değerlerinden iki kat daha yüksek değerler alındı<sup>12</sup>.

Hastaların verilerinin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler  $\pm$  standart sapma veya yüzde şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Mann-Whitney U testiyle incelendi. Normal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanıldı.

## Bulgular

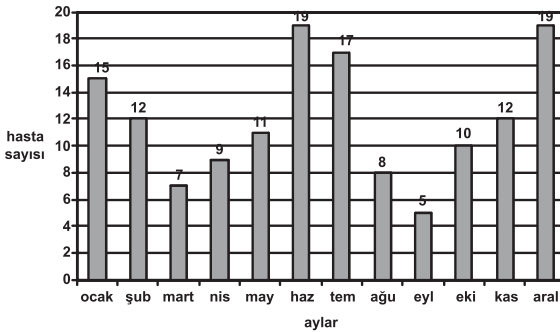
Sekiz yıllık süre içerisinde toplam 161 hastanın suçiçeği komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatırıldığı öğrenildi. Bu hastalardan 144'dünde immün sistemi sağlam iken, 17'sinin (%10.5) immün sistemi baskılanmıştı. İmmün sistemi baskılanmış hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan 144 hastanın 78'i (%54.8) erkek, 66'sı (%45.2) kızdı ( $p < 0.05$ ). Yaş aralıkları 10 gün-14 yaş arasında olup, ortalama yaş  $4.5 \pm 3.2$  yıl olarak bulundu. Hastaların %11.2'i bir yaşından küçük, % 55.3'i beş yaşından küçük ve %3.1'si ise 12 yaşından büyüktü (Şekil 1).



Şekil 1. Suçiçeği komplikasyonu olan hastaların yaş dağılımı.

Hastaneye yatışlar en sık Haziran 19 (%13.2) hasta ve Aralık 19 (%13.2) hasta ayında olurken, erken yaz ve erken kış mevsiminde iki zirve saptandı. Mart ve Eylül aylarında komplikasyonların görülme sıklığında azalma gözlemlendi (Şekil 2). Hastaların hastanede yatış süresi ortalama  $6.5 \pm 3.4$  (1-35) gündü.



Şekil 2. Sekiz yıllık süre içerisinde aylara göre 144 hastanın yatış dağılımı.

Hastaların %53.4'ünde (77/144) sekonder enfeksiyonlar en sık görülen komplikasyonlar olurken, bunu sırasıyla %25'inde (36/144) nörolojik komplikasyonlar, %8.3'ünde (12/144) gastrointestinal ve hepatik komplikasyonlar, %6.4'ünde (9/144) hematolojik komplikasyonlar ve diğer %6.9 (10/144) şeklinde sınıflandırılan komplikasyonlar (suçiçeği pnömonisi, neonatal su çiçeği ve dissemine suçiçeği enfeksiyonu) izliyordu (Tablo I).

Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişen hastaların %70.1'inde (54/77) impetigo/apse gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonu geliştiği görüldü. Hastaların %18.1'inde (14/77) bakteriyel pnömoni, %3.9'unda (3/77)

Tablo I. İmmün sistemi sağlıklı olan hastalarda görülen komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	n	%
Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar	77	53.4
İmpetigo, selülüt, apse	54	
Pnömoni	14	
Sepsis	3	
Septik artrit	3	
Nekrotizan fasiit	3	
Nörolojik	36	25
Ataksi	20	
Febril konvülsiyon	12	
Menenjit	1	
Ensefalit	3	
Gastrointestinal	12	8.3
Stomatit	11	
Hepatit	1	
Hematolojik	9	6.4
Trombositopeni	9	
Diğerleri	8	6.9
Suçiçeği pnömonisi	4	
Neonatal suçiçeği	4	
Dissemine suçiçeği	2	

septik artrit, %3.9'unda (3/77) sepsis ve %3.9'unda (3/77) nekrotizan fasiit görüldü. Nekrotizan fasiit gelişen iki hastaya geniş cerrahi debritleme yapıldı. Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişen hastalardan sadece üçünde üreme saptanabildi. Bunlar; sepsis gelişen bir hastanın kan kültüründe koagülaz negatif *Stafilococcus aureus*, artrit gelişen bir hastanın eklem sıvısında *Stafilococcus aureus*, deri enfeksiyonu (selülüt ve apse) gelişen bir hastanın kan kültüründe ise A grubu  $\beta$  hemolitik streptokok üremesi oldu. Bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalarda ortalama yaş  $4.5 \pm 3.2$  yıl ve ortalama yatış süresi  $6.7 \pm 3.4$  gün olup, genel ortalamalardan farklı bulunmadı ( $p=0.79$ ,  $p=0.571$ ). Ancak döküntünün başlangıcı ile hastaneye kabul arasındaki sürenin daha uzun olduğu saptandı ( $p=0.039$ ).

İkinci sıklıkta görülen nörolojik komplikasyonlardan serebellar ataksi hastaların %13.9'unda (20/144), ensefalit %2.1'inde (3/144) ve menenjit ise %0.7'sinde (1/144) saptandı. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların tamamı sekelsiz olarak düzeldi. Nörolojik komplikasyonlarda (febril konvülsiyon dışında) ortalama yaş  $5.6 \pm 2.5$  yıl idi. Nörolojik komplikasyonların daha çok büyük yaşlarda görüldüğü ( $p=0.016$ ) tespit edildi. Febril konvülsiyon geçiren hastalarda ortalama yaş  $2.7 \pm 1.4$  yıl olup, ortalamadan düşük bulundu

( $p=0.044$ ). Döküntü ile başvuru arasındaki sürenin ( $p=0.003$ ) ve hastanede ortalama yatış sürelerinin daha kısa ( $p=0.036$ ) olduğu görüldü. Döküntünün başlangıcı ve kabul arasındaki süre ve ortalama yatış süreleri arasında fark bulunmadı.

Hematolojik komplikasyonlar değerlendirildiğinde dokuz hastada (%6.3) trombositopeni görüldü. Hematolojik komplikasyon gelişen hastalarda ortalama yaş  $4.8 \pm 2.5$  yıl olup ortalama yaş ile arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.549$ ). Döküntülerin başlangıcı ile hastaneye kabul arasındaki ortalama süre ( $p=0.380$ ) ve ortalama yatış süreleri genel ortalamadan farklı bulunmadı ( $p=0.628$ ). Gastrointestinal sistem ve hepatik komplikasyonlar 12 hastada (%8.3) görüldü. Hastalardan 11'ünde (%9.7) ağız içi lezyonları ve/veya stomatite bağlı ciddi beslenme bozukluğu gelişirken, bir hastada (%0,7) hepatit gelişti.

Dissemine suçiçeği iki hastada (%1.4) görülürken, dört (%2.8) hastada neonatal suçiçeği idi. Suçiçeği pnömonisi dört hastada (%2.8) vardı. Ortalama yaş  $4.8 \pm 2.7$  yıl olup, genel ortalamadan farklı bulunmadı ( $p=0.661$ ). Yatış süresi ise genel ortalamadan daha uzun bulundu ( $p=0.045$ ).

Üç hasta (%2.1) ölümcül gitti. Kaybedilen hastalardan ilki dissemine suçiçeği tanısı alan 14 aylık kız hasta iken, ikincisi bir hafta önce suçiçeği döküntüleri başlayan ve sonrasında gelişen sepsis/septik şok kliniğiyle başvuran ve yatışının ilk 24 saatinde kaybedilen yedi aylık kız hasta idi. Üçüncü hastanın annesinde doğumdan bir gün sonra döküntüler ortaya çıkarken, hastada da postnatal onuncu döküntüleri başlamış, sonrasında 14. günde solunum sıkıntısı ve yaygın döküntüleri nedeniyle getirildi ve yatışının ilk 24. saatinde kaybedildi.

## Tartışma

Bu çalışma, Ankara'da sosyo-ekonomik düzeyi düşük ve rutin dışı bir aşı olan suçiçeği aşısının yaygın olarak yapılamadığı bir bölgeye hizmet eden hastanemizde suçiçeği enfeksiyonuna bağlı gelişen komplikasyonları göstermek amacıyla yapılmıştır. Türkiye'de ciddi komplikasyon gelişmeyen hastaların, hastaneye başvurmadığı düşünüldüğünde verilen rakamların çok daha fazla olacağı dikkate alınmalıdır.

Suçiçeği aşılınmamış toplumlarda çocukluk çağının sık görülen döküntülü bir hastalığıdır. On yedi yaşına gelen bireylerin neredeyse %98'inin

suçiçeği enfeksiyonu geçirdiği bilinmektedir<sup>13,14</sup>. Suçiçeği, genellikle immün sistemi sağlam olan kişilerde kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen, zaman zaman ciddi komplikasyonlar gelişmekte ve hastanede yatırılarak izlem ve tedavisi gerekebilmektedir<sup>5</sup>. Çeşitli ülkelerden alınan sonuçlara komplikasyonların gelişimi açısından bakıldığında, sadece immün sistemi bozuk olan çocukların değil, immün sistemi sağlam olan çocukların da yakından izlenmesi gerektiği anlaşılmaktadır<sup>10,15</sup>. Hastaneye yatış hızı çeşitli ülkelerde 1.3-13/10000 arasında değişmektedir<sup>15-21</sup> Türkiye'den yapılan bir çalışmada, çocukların 6.3/100000'inde suçiçeğinin ağır komplikasyonlarının görülebileceği hesap belirtilmiştir<sup>10</sup>.

Komplikasyonlara bağlı hastaneye yatış hızları ülkeden ülkeye değişiklik gösterirken, çoğu çalışmada suçiçeğine bağlı gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve nörolojik anormallikler en sık bildirilen komplikasyonlar olmuştur<sup>15-21</sup>. Çalışmamızda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar daha çok küçük yaşlarda gözlenirken, nörolojik komplikasyonlar göreceli olarak daha büyük çocuklarda gözlenmiştir. Gelişen sekonder enfeksiyonlar içerisinde döküntü yerlerindeki deri enfeksiyonlarının en sık görülen komplikasyonlar olması, bölgemizin sosyo-ekonomik düzeyinin düşüklüğüne ve hijyen şartlarının bozukluğuna bağlanmıştır. Alınan kültürlerde A grubu streptokok üremesinin az olması, hastaların başvurudan önce antibiyotik tedavisi almış olmalarına bağlanmıştır.

Nekrotizan fasiit suçiçeğinin seyrek görülen ağır bir komplikasyonudur. Sosyal şartlar ve hijyen koşullarının düzelmesiyle, görülme sıklığında azalma bildirilmiştir<sup>2</sup>. Mortalitesi %10-60 arasında değişen nekrotizan fasiitte erken tanı hayat kurtarıcıdır<sup>22</sup>. Selülit tanısıyla izlenen hastalarda ağrı hissinin beklenenden çok fazla olması durumunda, nekrotizan fasiiten şüphelenilmesi gerekir. Bizim çalışmada hastaların %2.1'inde nekrotizan fasiitin görülmesi suçiçeğinin önemli komplikasyonlarından biri olduğunu göstermektedir.

Nörolojik komplikasyonların sıklıkla beş yaşından küçük ve yirmi yaşından büyüklerde görüldüğü bildirilmektedir. Nörolojik bulgular döküntüden önce de görülebildiği gibi döküntüler düzeldikten sonrada başlayabilir<sup>1,2</sup>. Ülkemizde Koturoğlu ve arkadaşları<sup>10</sup> çocukluk yaş grubunda yaptıkları bir çalışmada, nörolojik

komplikasyonlar için ortalama yaşı altı yıl, İsrail'de Maharsak ve arkadaşları<sup>21</sup> ise nörolojik komplikasyonlar için ortalama yaşı 10.4 yıl olarak daha büyük yaşlarda bildirilmiştir. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada hastalar yaş gruplarına göre karşılaştırılmış ve nörolojik komplikasyonların en sık 5-15 yaşları arasında görüldüğü saptanmıştır<sup>23</sup>. Bizim hastalarımızda nörolojik komplikasyonlar benzer şekilde ortalama 5.7±2.1 yaşlarda gözlemlendi. Bu sonucun serebellar tutulumu olan iyi gidişli ve 24-72 saat içinde düzelen küçük hastaların gözden kaçması nedeni ile olabileceği düşünülmüştür.

Suçiçeği pnömonisi erişkinlerde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda daha sık görülür ve ağırdır. Erişkinlerdeki mortalite %10,4 olarak bildirilmiştir. Antiviral tedavi almayan hastalarda ise mortalite %30'lara kadar çıkabilir<sup>24</sup>. Suçiçeği pnömonisi tanısı alan hastaların üçte ikisinin akciğer grafisinin normal olduğu unutulmamalı ve solunum şikayeti olan her hastada suçiceği pnömonisi düşünülmelidir. Ayrıca suçiceği geçirmemiş erişkin hastalarda suçiceği pnömonisi daha sık görüldüğünden ve prognozu belirlediğinden, erişkin aşılması önemlidir<sup>24</sup>.

Suçiçeğinin morbidite ve mortalitesi erişkinlerde, immün sistemi baskılanmış hastalarda, yenidoğan ve gebelerde yüksektir<sup>21</sup>. Yatırılarak izlenen immün sistemi sağlıklı hastalardaki mortalite oranları sırasıyla, İsrail'de 1/182 (%0.54), Fransa'da 2/309 (%0.6), İsviçre'de 3/303 (%0.9), Suudi Arabistan'da ise 2/78 (%2.5) olarak bildirilmiştir<sup>21,25-27</sup>. Bizim çalışmamızda kaybedilen hastalardan üçü iki yaşın altında iken, biri yenidoğandı. ABD'de Mc Coy ve arkadaşlarının<sup>28</sup>. 1988-2000 yılları arasında suçiceği aşısının, suçiceği enfeksiyonunun mortalitesi üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, aşı öncesi mortalite %0.7 iken, aşı sonrası %0.4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda immün yetmezliği olmayan hastalarda mortalite oranı %2.8 (3/144) olarak bulunmuştur. Bu sonuç gelişmiş ülkelerdeki sonuçlardan yüksek olurken, bizim gibi gelişmekte olan ülkelerle benzerlik göstermiştir.

Sonuç olarak suçiceği enfeksiyonunun immün sistemi baskılanmış her yaşta çocukta hastaneye yatırılmayı gerektirecek komplikasyonlarla ve gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368: 1365-1376.
2. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 361-381.
3. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 571-581.
4. Ross AM, Fleming DM. Chickenpox increasingly affects preschool children. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 213-215.
5. Gershon AA, Takahashi M, Seward J. Varicellavaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 738-823.
6. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000; 182: 383-390.
7. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606-611.
8. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005; 294: 797-802.
9. Nguyen H, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352: 450-458.
10. Koturoglu G, Kurugöl Z, Çetin N, et al. Complications of varicella in healthy children in Izmir. *Pediatr Int* 2005; 47: 296-299.
11. Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1062-1066.
12. Whitley RJ. Varicella-Zoster virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* (6th ed) Vol 2. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1780-1785.
13. Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S, et al. Seroprevalence of varicella-zoster in the German population. *Vaccine* 2002; 20: 121-124.
14. Kudesia G, Partridge S, Farrington CP, Soltanpoor N. Changes in age related seroprevalence of antibody to varicella zoster virus: impact on vaccine strategy. *J Clin Pathol* 2002; 55: 154-155.
15. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 931-935.
16. Khun S, Davies D, Jadavil T. Varicella zoster virus infections in Canadian children in the prevaccine era: a hospital-based study. *Can J Infect Dis* 1997; 8: 323-328.
17. Rivest P, Bedard L, Valiquette L, et al. Severe complications associated with varicella: Province of Quebec, April 1994 to March 1996. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2001; 12: 21-26.
18. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995; 172: 706-712.

19. Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complication of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 441-445.
20. Gil A, San-Martin M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine* 2004; 22: 3947-3951.
21. Maharshak N, Somekh E. Hospitalization for varicella in central Israel. *Acta Pediatr* 1999; 88: 1279-1283.
22. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwatz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics* 2000; 105: E60.
23. Weintrub PS. Uses of immune globulins in the prophylaxis and treatment of viral infections. *Clin Lab Med* 1987; 7: 897-910.
24. Mohsen AH, Mc Kendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003; 21: 886-891.
25. Dubos F, Grandbastien B. Epidemiology of hospital admissions for pediatric varicella infections: a one year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 131-138.
26. Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, Aebi C, Nadal D, Schaad UB. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 366-370.
27. Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, Alotaibi B, Helmy M. Chickenpox complications in Saudi Arabia: Is it time for varicella vaccination? *Int J Infect Dis* 2006; 10: 156-161.
28. McCoy L, Sorvillo F, Simon P. Varicella related mortality in California. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 498-503.