



İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinin klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Evaluation of epidemiological and clinical features of influenza and other respiratory viruses

Hacer Aktürk¹, Murat Sütçü¹, Selim Badur², Selda Hañcerli Törün¹, Agop Çıtak³, Oğuz Bülent Erol⁴, Ayper Somer¹, Nuran Salman¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda moleküler yöntemlerle viral etkeni saptanmış olan solunum yolu enfeksiyonlarının klinik ve epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi ve influenza ile diğer solunum yolu virüslerinin bu bağlamda karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Aralık 2013-Nisan 2014 arası çocuk acil polikliniğine ateş ve solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran 2 yaş üstü 178 olgunun kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Olguların %78,6'sında (s=140) polimeraz zincir reaksiyonu ile en az bir solunum yolu patojeni saptandı: influenza A (H3N2) %33,5, influenza B %16,4, respiratuvar sinsityal virüs %9,2, adenovirüs %7,8, rinovirüs %7,1, koronavirüs %7,1, insan metapnömovirüsü %5,7, insan bokavirüsü %5,7, parainfluenza virüs %3,5, çoklu enfeksiyon %2,8 oranında bulundu. Olguların ortalama yaşı 6,3±3,6 olup 69 olgu (%49,2) 2-5 yaş aralığında, 71 olgu ise (%50,7) 5 yaş ve üzerinde idi. Üst solunum yolu enfeksiyonu %65,7, alt solunum yolu enfeksiyonu ise %34,2 oranında saptandı. Solunum yolu virüslerinin dağılımının yaş gruplarına göre farklılık gösterdiği izlendi. Her iki yaş grubunda da en sık influenza A enfeksiyonu görülmekle birlikte, 5 yaş üstünde ikinci sıklıkta influenza B (p=0,008), 2-5 yaş grubunda ise respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonu (p=0,003) saptandı. 'Center for Disease Control and Prevention' rehberlerinde belirtilen 'influenza benzeri hastalık' tanımına uyan 118 olgunun %55,9'unda influenza virüsleri, %44'ünde ise diğer viral etkenler saptandı. İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinin sebep olduğu klinik tablolar ve radyolojik bulgular arasında fark bulunmadı.

Çıkarımlar: Bu çalışmada, influenza ve diğer solunum yolu virüslerinin, aralarında bazı farklılıklar bulunmakla birlikte klinik ve radyolojik olarak kesin ayırımın yapılamayacağı sonucuna varıldı. (Turk Pediatri Ars 2015; 50: 217-25)

Anahtar Kelimeler: Akut solunum yolu enfeksiyonları, influenza, solunum yolu virüsleri

Abstract

Aim: In our study, we aimed to clinically and epidemiologically evaluate respiratory tract infections the viral agents of which were detected by molecular methods and to compare influenza and other respiratory tract viruses in this context.

Material and Methods: The records of 178 patients aged above 2 years who presented to pediatric emergency outpatient clinic with fever and respiratory tract infection findings between December 2013 and April 2014 were examined retrospectively.

Results: At least one respiratory tract pathogen was detected by polymerase chain reaction in 78.6% (n=140) of the patients: influenza A 33.5%, influenza B 16.4%, respiratory syncytial virus 9.2%, adenovirus 7.8%, rhinovirus 7.1%, coronavirus 7.1%, human metapneumovirus 5.7%, human bocavirus 5.7%, parainfluenza virus 3.5%, coinfection 2.8%. The mean age of the patients was 6.3±3.6 years. Sixty-nine patients (49.2%) were aged between 2 and 5 years. Seventy-one patients (50.7%) were aged 5 years and above. Upper respiratory tract infection was found with a rate of 65.7% and lower respiratory tract infection was found with a rate of 34.2%. It was observed that the distribution of respiratory tract viruses showed variance by age groups. Influenza A infection was observed with the highest rate in both age groups. Influenza B was the second leading agent (p=0.008) above the age of 5 years and respiratory syncytial virus was the second leading agent in the 2-5 year age group (p=0.003). Influenza viruses were detected in 55.9% of 118 patients who were found to be compatible with the definition of "influenza-like illness" specified in the Center for Disease Control and Prevention guidelines and other viral agents were detected in 44%. No difference could be found between the clinical pictures and radiological findings caused by influenza and other respiratory tract viruses.

Conclusions: In this study, it was concluded that influenza and other respiratory viruses can not be differentiated definitely by clinical and radiological findings, though there are some differences. (Turk Pediatri Ars 2015; 50: 217-25)

Keywords: Acute respiratory tract infections, influenza, respiratory viruses

Giriş

Solunum yolu enfeksiyonları dünyanın en yaygın enfeksiyon hastalıkları arasındadır. Etiyolojisinde önemli bir yer tutan virüslerin son yıllarda rutin kullanıma da giren hızlı,

duyarlı ve özgül multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle saptanabilir hale gelmesi dikkatleri solunum yolu virüslerinin üzerine çekmiştir (1). Genel olarak viral solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımladığımız klinik tabloya çok çeşitli virüsler sebep olabilmekte ve ol-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Hacer Aktürk, E-posta / E-mail: hacergunakturk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 03.04.2015

Kabul Tarihi / Accepted: 28.09.2015

©Telif Hakkı 2015 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2015.2827

guların yaş gruplarına, mevsime, altta yatan hastalığa ve üst ya da alt solunum yolu tutulumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (2). Yoğun hastane başvuruları, ebeveynlerin iş günü kaybı ve çocukların okul günü kayıplarına neden olarak ulusal sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmakta ve sosyoekonomik etkileri özellikle kış mevsiminde hissedilmektedir (3, 4).

Solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda influenza A, influenza B, rinovirüs (RV), respiratuvar sinsityal virüs (RSV), koronavirüsler (KV), parainfluenza virüsleri (PİV), ve nispeten yakın zamanda etken olarak tanımlanmış insan metapnömovirüsü (İMPV) ve insan bokavirüsü (İBOV) sıklıkla karşımıza etken olarak çıkan virüsler arasındadır (5-7). Ülkemizde solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenlerin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır ve genellikle yatan hastalar ile alt solunum yolu enfeksiyonları irdelenmiştir (8, 9). Hastaneye yatışı gerektirmeyen, daha hafif seyirli solunum yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, klinik ve radyolojik bulguları nadiren ele alınmış bir konudur. Ayrıca genellikle 2 yaş ve altı çocukların alt solunum yolu enfeksiyonları değerlendirildiğinden daha büyük yaştaki çocukların solunum yolu enfeksiyonlarına ilişkin yeterli veri yoktur.

Mevsimsel influenza, kış aylarında, şiddeti seneden seneye değişiklik gösteren epidemiler yapmakta ve çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir. Özgün antiviral tedavisi de olduğundan diğer etkenlerden ayırımı klinik pratikte önemli olmaktadır. 'Center for Disease Control and Prevention' (CDC) 'influenza benzeri hastalık' tanımı yaparak şiddetli epidemilerde bu tanıma uyan hastaların influenza olarak kabul edilmesine ve klinik gereklilik halinde tedavi başlanmasına olanak sağlamıştır (10). Ancak yapılan çalışmalarda bu tanıma uyan hastalarda başka virüslerin de etken olabileceği gösterilmiş olup, bu tanımın influenza olgularının ayırt edilmesindeki yeterliliği sorgulanmıştır (11, 12).

Bu çalışmada 2013-2014 influenza mevsiminde solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile çocuk acil polikliniğine başvuran ve klinik durumuna göre ayaktan ya da yatarak izlenen 2 yaş üstü hastaların nazofaringeal sürüntü örneklerinde saptanan solunum yolu virüslerinin epidemiyolojisi ve kliniğe yansımaları irdelendi. Bunun yanı sıra yoğun bir influenza epidemisinin yaşandığı bu dönemde influenza ve diğer solunum yolu virüsleri klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Aralık 2013-Nisan 2014 arası İstanbul'da üçüncü basamak bir hastanenin çocuk acil polikliniğine başvuran 2 yaş üstü

178 hastanın kayıtları geriye doğru değerlendirildi. Amacımız solunum yolu virüs çeşitleri ile klinik ve laboratuvar farklılıklarının ortaya koyulması olduğundan PCR yöntemiyle solunum yolu virüsü saptanmayan 38 olgu incelemeye alınmadı.

Olguların yaş, cinsiyet, başvuru yakınma ve fizik muayene bulguları ile varsa laboratuvar tetkikleri (hemogram ve CRP), solunum yolu sürüntüsünden viral PCR inceleme sonucu, hastaneye yatış durumu ve süresi dosyalarından kaydedildi. Acil başvuru yapmış olmaları nedeni ile dosyalarında eksik olan ev içi sigara maruziyeti, kardeş sayısı, okula gidiş durumu, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) teması, influenza aşılama durumu ve hastalık süresi telefon görüşmeleri yapılarak elde edildi. Çekilmiş olan akciğer grafileri hastanın viral değerlendirme sonucunu bilmeyen bir radyolog ile beraber değerlendirildi.

Olgulara, hastalık belirtileri, fizik muayene bulguları ve radyolojik verilerin birlikte değerlendirilmesiyle ÜSYE, akut bronşit, bronşiyolit, bronkopnömoni ve pnömoni tanıları konuldu. Ateş ($\geq 37,8$) ile beraber öksürük ya da boğaz ağrısının birlikteliği 'influenza benzeri hastalık' olarak tanımlandı (9).

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2015/688). Çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden telefon görüşmeleri sırasında sözlü onam alınmıştır.

Solunum yolu virüs incelemesi

Olguların çocuk acil polikliniğine başvurdıkları gün, nazofaringeal sürüntü örnekleri eküvyon ile her iki burun deliğinden girilip nazofaringeal bölgeye kadar ilerledikten sonra çubuklar 360° döndürülerek alındı. Ardından eküvyonlar transport besiyeri içeren kapaklı kutulara kapatıldı (Virocult, Medical Wire & Equipment, UK). Viroloji laboratuvarında EZ1 virüs mini kit V2.0 (Catalog number: 955134, Qiagen, Germany) kullanılarak tam nükleik asit ayrıştırılması yapıldı. Solunum yolu patojenlerinin Rotor-Gene Q platformunda (Qiagen®, Germany) saptanması için gerçek zamanlı ve multipleks PCR yöntemi ile çalışan FTD® Respiratory Pathogens 21 kit (Fast-track diagnostics Ltd. Malta) kullanıldı. Bu kit, tek seferde 21 adet solunum yolu patojenini [İnfluenza A (H3N2 ve H1N1), influenza B, RV, KV NL63, 229E, OC43, HKU1, PİV] tip 1, 2, 3, 4, İMPV A/B, İBOV, RSV A/B, adenovirüs (AV), enterovirüs (EV) ve parekovirüs) ayırt edebilme özelliğine sahiptir.

İstatistiksel analiz

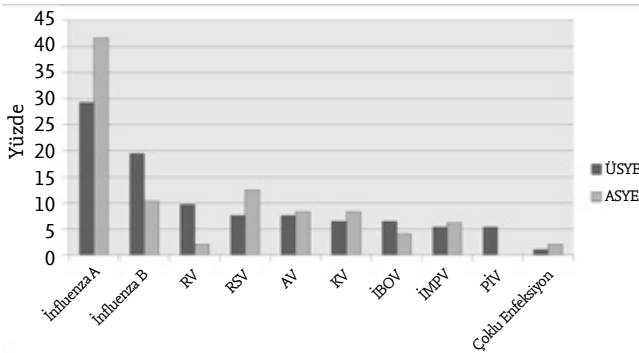
Analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) 21. paket programı ile yapıldı. Normallik denetimi Shapiro Wilk ile Kolmogorov Smirnov

testleri ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük - en yüksek sıklık ve yüzde olarak verildi. Normal dağılan ölçümsel veriler bağımsız gruplarda t testi ile, diğerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare ve Fisher kesin olasılık testleri ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ ve çift yönlü olarak kabul edildi.

Bulgular

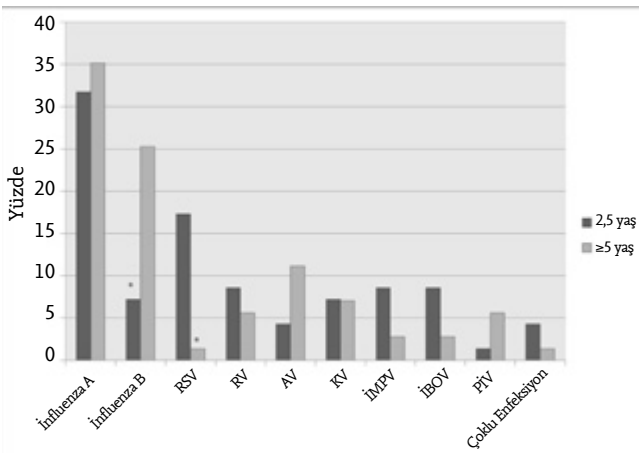
Aralık 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında çocuk acil polikliniğine başvuran 2 yaş üstü 178 olgunun kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bu olguların PCR yöntemiyle en az bir solunum yolu patojeni saptanan 140'ının (%78,6) verileri sunuldu.

Solunum yolu patojeni saptanan olguların ortalama yaşı $6,3 \pm 3,6$ olarak bulundu (Ortanca: 5,5 yaş, aralık: 2,5-16 yaş).



Şekil 1. Üst solunum yolu enfeksiyonu (s=92) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (s=48) tanısı alan olgularımızda solunum yolu virüslerinin dağılımı

AV: adenovirüs; İMPV: insan metapnömovirüsü; İBOV: insan bokavirüsü; KV: koronavirüs; PİV: parainfluenza virüsler; RV: rinovirüs; RSV: espiratuvar sinsityal virüs



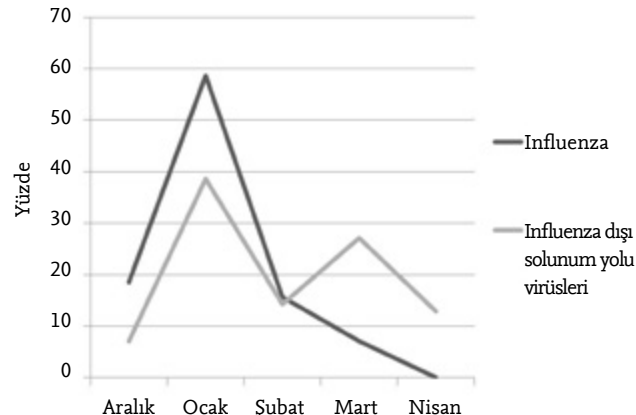
Şekil 2. Solunum yolu virüslerinin yaş gruplarına (2-5 yaş, s=69; ≥5 yaş, s=71) göre dağılımı (* $p < 0,005$)

AV: adenovirüs; İMPV: insan metapnömovirüsü; İBOV: insan bokavirüsü; KV: koronavirüs; PİV: parainfluenza virüsler; RV: rinovirüs; RSV: espiratuvar sinsityal virüs

Erkek olguların çoğunlukta olduğu görüldü (E:82; %58,5) / K:58; %41,4). Altmış dokuz olgu (%49,2) 2-5 yaş aralığında, 71 olgu ise (%50,7) 5 yaş ve üzerinde idi. Olguların nazofaringeal sürüntülerinde sıklık sırasına göre şu virüsler tespit edildi (n -%): influenza A (H3N2) (47-%33,5), influenza B (23-%16,4), RSV (13-%9,2), AV (11-%7,8), RV (10-%7,1), KV (10-%7,1), İMPV (8-%5,7), İBOV (8-%5,7), PİV (5-%3,5), ve çoklu enfeksiyon (4-%2,8). Çoklu enfeksiyon saptanan dört olgunun birinde RV ve EV saptanırken, diğer üçünde RV ve İBOV beraberliği bulundu. Olguların 92'sine (%65,7) ÜSYE, 48'ine (%34,2) alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tanısı koyuldu. Her bir virüsün ÜSYE ve ASYE yapma oranları arasında fark bulunmadı (her biri için $p > 0,05$; Şekil 1).

Solunum yolu virüslerinin yaş gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak farklı bulundu. Her iki grupta en sık influenza A enfeksiyonu görülmekle birlikte; 5 yaş üstünde ikinci sıklıkta influenza B ($p=0,008$), 2-5 yaş grubunda ise RSV saptandı ($p=0,003$, Şekil 2).

Olguların %50'sinde influenza virüsleri (A ve B) saptandı. Tablo 1'de influenza saptanan olgularla diğer solunum yolu virüslerinin saptandığı olgular klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı. Buna göre, influenza enfeksiyonu geçiren olguların yaşları daha büyük bulundu ($p < 0,001$). Belirti süreleri her iki grupta da benzer olup, ortanca değeri 3 gün olarak saptandı ($p=0,43$). İnfluenza olguları en çok Ocak ayında başvurmuştu. Daha sonra sıklığı giderek azalmış ve son olarak Mart ayında (5 olgu) görülmüştü. Diğer solunum yolu virüsleri ise Ocak ve Mart aylarında iki dalga yaptı (Şekil 3). Olguların başvuru belirti ve bulguları değerlendirildiğinde, başağrısı ve halsizlik-kas ağrısı belirgin olarak influenza olgularında daha sıkı (sırasıyla $p=0,01$, $p < 0,001$). Ayrıca, öksürük de influenza olgularında (%94,3) diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına göre (%81,4) daha sık idi ($p=0,02$). İnfluenza olgularının %95,7'si ateşli iken, diğer grupta bu oran %78,6 bulundu



Şekil 3. Solunum yolu virüslerinin Aralık 2013-Nisan 2014 arasındaki zaman diliminde yüzdesel dağılımı

Tablo 1. İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinin klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	İnfluenza virüslerine bağlı SYE (s=70)	İnfluenza dışı virüslere bağlı SYE (s=70)	p
Yaş , ortanca (en düşük-en yüksek)	6,5 (2,5-16,0)	4,5 (2,5-14,0)	<0,001
Cinsiyet , erkek/kız (%)	46/24 (65,7/34,3)	36/34 (51,4-48,6)	0,086
Yaş grubu , s (%)			
2-5 yaş	27 (38,6)	43 (61,4)	42 (60)
>5 yaş	28 (40)	0,011	
Ev içi sigara maruziyeti , s (%)	24 (34,3)	22 (31,4)	0,719
Okul / kreş , s (%)	58 (82,9)	41 (58,6)	0,002
Kardeş sayısı , ≥2, s (%)	25 (35,7)	34 (48,6)	0,123
ÜSYE teması , s (%)	44 (62,9)	34 (48,6)	0,089
Klinik Tanı , s (%)			
ÜSYE	45 (64,3)	47 (67)	
Akut bronşit	11 (15,7)	9 (12,9)	
Bronkopnömoni	11 (15,7)	6 (8,6)	0,382
Pnömoni	2 (2,9)	4 (5,7)	
Bronşiyolit	1 (1,4)	4 (5,7)	
Altta yatan hastalık varlığı, s (%)	17 (24,3)	11 (15,7)	0,205
İnfluenza benzeri hastalık, s (%)	66 (94,3)	52 (74,3)	0,001
Radyoloji , s (%)	(s=31)	(s=28)	
Normal	13 (18,6)	13 (18,6)	
Peribronşiyal infiltrasyon	12 (17,1)	11 (15,7)	
Konsolidasyon	5 (7,1)	3 (4,3)	0,663
Havalanma artışı	1 (1,4)	1 (1,4)	
Atelektazi	-	1 (1,4)	
Laboratuvar , ortanca (en düşük-en yüksek)	(s=59)	(s=58)	
Lökosit	7 500 (3 020-31 390)	10 250 (3 500-25 500)	<0,001
Nötrofil	3 910 (700-27 720)	5 730 (1 400-23 200)	0,038
Lenfosit	1 950 (500-6 100)	2 450 (450-10 470)	0,006
CRP	7 (0-74)	18 (0-200)	0,001
Hastaneye yatış , s (%)	15 (21,4)	19 (27,1)	0,430
YBB yatışı , s (%)	2 (2,9)	1 (1,4)	0,559
Hastane yatış süresi , gün, ortanca (en düşük-en yüksek)	6 (2-12)	5 (1-18)	0,767
Hastalık süresi , gün, ortanca (en düşük-en yüksek)	7 (4-14)	6 (4-21)	0,078

CRP: c reaktif protein; s: sayı; SYE: solunum yolu enfeksiyonları; YBB: yoğun bakım birimi

(p=0,002). 'Center for Disease Control and Prevention' rehberlerinde belirtilen 'influenza benzeri hastalık' tanımına uyan 118 olgunun %55,9'unda influenza virüsleri, %44'ünde ise diğer viral etkenler saptandı. İnfluenza virüsleri dışında en sık olarak AV, RSV ve İBOV influenza benzeri hastalık tablosuna yol açmıştı. İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinin sebep olduğu klinik tanımlar ve radyolojik bulgular arasında anlamlı fark bulunmadı. Laboratuvar bulguları açısından influenza olgularının lökosit ve lenfosit sayısı diğer gruba göre anlamlı olarak daha

düşük saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p=0,006). Öte yandan influenza dışı virüslere bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında CRP daha yüksek bulundu (p=0,001). İnfluenza ve diğer solunum yolu virüsleri arasında hastane ve yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği, hastane yatış ve hastalık süreleri açısından fark gözlenmedi. 'Center for Disease Control and Prevention' tarafından tanımlanan influenza benzeri hastalık bulgularının varlığı açısından incelendiğinde influenza olgularının %94,2'sinde bu ölçütler var iken, diğer viral solunum yolu hastalıklarında %74,2 sık-

Tablo 2. Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan olguların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Ayaktan izlenen SYE (s=106)	Hastaneye yatırılan SYE (s=34)	p
Yaş, ortanca (en düşük-en yüksek)	5,5 (2,5-16)	3,8 (2,5-15)	0,045
Cinsiyet, erkek/kız, s (%)	61/45 (57/42,5)	21/13 (61,8/38,2)	0,664
Yaş grubu, s (%)			
2-5 yaş	48 (45,3)	21 (61,8)	0,094
>5 yaş	58 (54,7)	13 (38,2)	
Ev içi sigara maruziyeti, s (%)	38 (35,8)	8 (23,5)	0,183
Altta yatan hastalık varlığı, s (%)	16 (15,1)	12 (35,3)	0,01
Semptom süresi, gün, ortanca (en düşük-en yüksek)	3 (0-10)	2 (1-7)	0,027
Virüs dağılımı*, s (%)			
İnfluenza A	35 (33)	12 (35,3)	0,971
İnfluenza B	20 (18,9)	3 (8,8)	0,267
RV	10 (9,4)	0	0,118
RSV	8 (7,5)	5 (14,7)	0,305
İMPV	8 (7,5)	0	0,199
KV	6 (5,7)	4 (11,8)	0,256
İBOV	6 (5,7)	2 (5,9)	1,00
PİV	5 (4,7)	0	0,335
AV	5 (4,7)	6 (17,6)	0,25
Çoklu enfeksiyon	2 (1,9)	2 (5,9)	0,248
Laboratuvar, ortanca (en düşük-en yüksek)			
Lökosit	8 000 (3 020-25 500)	10 700 (3 500-31 390)	0,016
Nötrofil	4 000 (740-23 200)	7 095 (700-27 720)	0,006
Lenfosit	2 170 (550-10 470)	2 265 (450-4 600)	0,782
Nötrofil/lenfosit	2,05 (0,29-20,59)	3,28 (0,15-22,53)	0,015
Eozinofil	50 (0-1 000)	10 (0-200)	0,004
CRP	7 (0-71)	20 (0-200)	<0,001

AV: adenovirüs; CRP: C reaktif protein; İBOV: insan bokavirüsü; İMPV: insan metapneumovirüsü; KV: koronavirüs; PİV: parainfluenza virüsü; RSV: respiratuvar sinsiyal virüsü; RV: rinovirüs, s: sayı; SYE: solunum yolu enfeksiyonu

*Virüs dağılımındaki p değerleri, her bir virüsün ayaktan izlenen ve yatan hastalarda saptanan sayılarının ki kare testi ile karşılaştırılması sonucu elde edildi.

lığında bulundu (p=0,001). Toplam 140 olgunun sadece 6'sına influenza aşısı yapılmıştı (%4,2).

Solunum yolu virüsü saptanan 140 olgunun %24,2'si hastaneye yatırıldı, bu olguların üçü yoğun bakımda izlendi. Hastaneye yatırılan ve yatırılmayan olguların arasında viral etken açısından fark bulunmadı (Tablo 2). Hastaneye yatan olguların yatmayanlara göre daha küçük yaşta olduğu görüldü (p=0,045). Altta yatan hastalığı olan olgular daha sıklıkla yatış gerektirdi (p=0,01). Belirti süresi, ayaktan izlenen olgularda daha uzun bulundu (p=0,027). Ayaktan izlenen olgularda burun akıntısı ve boğaz ağrısı (p<0,001), yatırılan olgularda ise hışıltı ve nefes darlığı (sırasıyla p=0,005, p<0,001) daha sık belirtildi. Laboratuvar değerleri açısından incelendiğinde başvuru lökosit

ve nötrofil sayıları, CRP değerleri ile nötrofil/lenfosit oranı yatan olgularda belirgin olarak daha yüksek bulundu. Öte yandan, yatış gerektiren olguların eozinofil sayılarının ayaktan izlenen olgulara göre belirgin olarak daha düşük olduğu saptandı (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda, Aralık 2013-Mayıs 2014 arasında çocuk acil polikliniğine solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran ve ayaktan ya da yatarak izlenen 2 yaş üstü çocuklardaki solunum yolu virüsleri incelenmiştir. Olgularımızın %78,6'sında moleküler yöntemle (multipleks PCR) en az bir viral solunum yolu patojeni saptanmıştır. Ülkemizde konuyla ilgili yapılan kısıtlı sayıdaki diğer araştırmalarda

bu oran %41,8-%67,8 arasında bulunmuştur (8, 9, 13, 14). Öte yandan, Japonya ve Fransa'da 2010-2011 yılını kapsayan ve multipleks PCR yöntemiyle yapılan iki çalışmada virüs saptanma oranı sırasıyla %85,3 ve %88,7 olarak bildirilmiştir (15, 16). Çalışmamızda sadece yatan hastalar değerlendirilmemiş, ayaktan izlenen ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren olgular da kapsamıştır. Bu durum, virüs saptanma oranının yüksek bulunmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışmanın solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görüldüğü sezonu kapsaması ve kullanılan multipleks PCR kitinin 21 solunum yolu patojenini saptayabilmesi de göz önünde tutulmalıdır. Türkiye'de yapılmış diğer bazı çalışmalarda 12-15 arasında solunum yolu etkenini saptayabilen multipleks PCR kitleri kullanılmıştır (8, 9, 14, 17).

İki bin on üç-2014 kış sezonunda İstanbul'da yoğun bir influenza enfeksiyonu yaşanmıştır. Buna bağlı olarak olgularımızın yarısında influenza virüsleri saptanmıştır. Ülkemizde 2010-2011 sezonunda yapılan ve hastaneye yatan olguları kapsayan bir çalışmada influenza virüsleri sadece %12,6 oranında bulunmuştur (14). Bu çalışmada ilk iki sırada yer alan RSV ve AV, bizim olgularımızda influenza virüslerinin ardından sıralanmışlardır. Mevsimsel influenza epidemilerinin şiddetine göre diğer solunum yolu virüslerinin görülme sıklığının değişebildiği, ancak dağılım şeklinin genel olarak aynı kaldığı söylenebilir.

Solunum yolu virüslerinin dağılımı ve sıklığı; yaş, mevsim, sosyoekonomik durum, uygulanan PCR testinin kapsamı, çalışmanın planı ve olgu sayısı gibi etkenlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada baskın virüsler influenza A (H3N2) ve influenza B'dir. Olgularımızda bulunan diğer solunum yolu virüsleri birbirine yakın sayılarda dağılım göstermiştir. Bu dağılım, her çalışmada değişiklik gösterebilmekte, ancak genellikle en sık RSV ve RV görülmektedir (8, 9, 13, 16).

Multipleks yöntemiyle çalışan PCR kitlerinin kullanıma girmesiyle viral çoklu enfeksiyonlar da tespit edilmeye başlanmıştır. Bu çoklu tespitlerin hepsinin enfeksiyöz etken olup olmadığı henüz netleşmemiştir. Çalışmamızda çoklu enfeksiyon diğer çalışmalara göre (%10-%43,5) daha düşük oranda (n=4, %2,8) saptanmıştır (14-19). Bunlardan biri ÜSYE tanısı alan RV ve EV, diğer üçü ise ASYE tanısı konan İBOV ve RSV birlikteliğidir. İnsan bokavirüsü ve RSV saptanan iki olgu hastaneye yatırılmıştır. Çoklu viral enfeksiyon saptanan olguların daha ağır seyirli olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, hastalık seyrine etkisiz bulan ya da daha hafif seyrettiğini bildiren çalışmalar da vardır (16, 20). Hastalık şiddetinin etken virüslere bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, hastalık şiddeti ile çoklu viral etken saptanması arasındaki ilişki, belirsizliğini korumaktadır.

Yaş, çocukluk dönemi enfeksiyonlarında etken mikroorganizmanın tahmin edilmesinde her zaman önemli bir etken olagelmıştır. Solunum yolu virüslerinin yaş dağılımlarının bilinmesi de bu açıdan önemlidir. Olgularımız 2-5 yaş ve 5 yaş üstü olarak gruplandırıldığında etken virüslerin farklılıklar gösterdiği görülmüştür. İnfluenza olgularının yaşı diğer solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha büyüktür (ortalanca 6,5 yıl, 4,5 yıl; $p<0,001$). Tek tek virüsler incelendiğinde yaş grupları arasındaki en belirgin farklılık RSV ve influenza B enfeksiyonlarında karşımıza çıkmıştır. Respiratuar sinsityal virüs, literatürle uyumlu olarak çoğunlukla küçük yaş grubunda saptanmıştır (21). İnfluenza B ise 5 yaş üstü çocuklarda küçüklere kıyasla daha sık görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada influenza B olgularının influenza A olgularına göre daha büyük yaşta [sırasıyla 72,5 ay (15-183 ay), 55 ay (11-68 ay)] olduğu bildirilmiştir (13). Bunun dışında, olgularımızda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen İMPV ve İBOV enfeksiyonlarının daha çok 2-5 yaş grubunda görüldüğü, AV enfeksiyonlarının ise 5 yaş üstü çocuklarda daha sık olduğu dikkati çekmiştir. Ülkemizde yapılan ve 27 AV'a bağlı solunum yolu enfeksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada da olguların çoğunlukla 4 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (22). Bir diğer çalışmada, AV enfeksiyonlarının RSV enfeksiyonlarına kıyasla daha büyük yaşta saptandığı belirtilmiştir (ortalama yaş, 41 ay, 23 ay) (23). İnsan metapnömovirüsü ve İBOV enfeksiyonlarının her yaş grubunda görülebilmemesine rağmen çoğunlukla küçük çocukları etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (24, 25).

İnfluenza enfeksiyonlarını diğer solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt etmek, özgün antiviral tedavisinin olması nedeniyle olgunun yönetimi açısından önemlidir. Ayrıca özellikle epidemik dönemlerinde büyük kitlelerin yönlendirilmesi ve önceliklemesi açısından yardımcı olmaktadır. Bu amaçla yapılmış birçok influenza benzeri hastalık tanımı vardır ve hiçbirisi influenza enfeksiyonunu tanımlamak için yeterince duyarlı ve özgül bulunmamıştır (10, 26). Olgularımızın %84'ü CDC tarafından hazırlanan influenza benzeri hastalık tanımına uymaktadır. Bu olguların %56'sında influenza virüsleri saptanmıştır. Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada bu oran %43 bulunmuştur (27). Çalışmamızda başta AV olmak üzere, RSV, İBOV, RV, KV, İMPV ve PİV influenza benzeri hastalık etkeni olarak bulunmuştur. Böylelikle bu çalışmada da sadece klinik tanımlar üzerinden influenza olgularının ayırımının yapılmasının mümkün olamayacağı gösterilmiştir.

Halsizlik, baş ağrısı, ateş ve öksürük yakınmalarının influenza olgularında diğer solunum yolu enfeksiyonlarına kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda da benzer belirtilerde farklar bulunmuştur (13, 17).

Ancak, ortak olarak paylaşılan diğer belirti ve bulgular göz önüne alındığında, bu farklılıkların klinik olarak özgün bir viral enfeksiyon tanısı koymamızı sağlayamayacağı görüşünde birleşmiştir (13, 17). Olgularımızın son klinik tanılarına baktığımızda influenza ve diğer virüsler arasında fark bulunmamıştır. Genel olarak hastalık ciddiyeti olarak tanımlayabileceğimiz hastane ve yoğun bakım ünitesi yatış oranları, hastalık ve hastane yatış süreleri açısından da influenza ve diğer virüsler arasında fark bulunmamıştır. Laboratuvar incelemelerinde dikkati çeken, influenza saptanan olgularda diğerlerine göre anlamlı olarak daha sık lökopeni, nötropeni ve lenfopeni bulunmuş olmasıdır. İnfluenzanın hematolojik bulguları üzerine yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bunlardan biri pandemik H1N1 ile ilgili olup olguların %35'inde nötropeni, %26'sında lökopeni ve lenfopeni saptanmıştır (28). Bicer ve ark. (14) yaptığı çalışmada bu konu influenza ve diğer solunum yolu virüslerinde irdelenmiş, fark bulunmamıştır.

Ülkemizin de içinde olduğu ılıman iklim kuşağında sık görülen solunum yolu virüslerinin tipik mevsimsel dağılımları vardır. Respiratuvar sinsityal virüs ve influenza'nın kış aylarında tepe yaptığı ve RSV'nin genellikle daha erken ortaya çıktığı çalışmalarla gösterilmiştir (16). Japonya'da 2004-2011 yılları arasında yapılan ve çoğunluğunu 5 yaş altındaki olguların oluşturduğu 13 325 nazal örneğin incelendiği bir çalışmada RSV enfeksiyonlarının yılın sonunda, influenza A enfeksiyonlarının Ocak-Mart arasında, İMPV enfeksiyonlarının Mart-Nisan arasında ve parainfluenza tip 3 enfeksiyonlarının Mayıs-Temmuz arasında sık görüldüğü bildirilmiştir (29). Çalışmamız tüm yılı kapsadığı için tam bir mevsimsel dağılım verememiş olmakla birlikte, çalışma süremiz içinde influenza, RSV, İMPV enfeksiyonları en sık Ocak ayında görülmüştür. İnfluenza B enfeksiyonları influenza A'ya göre daha geç ortaya çıkmış ve Şubat ayında sonlanan influenza A enfeksiyonlarının aksine Mart ayında da saptanmıştır. Ocak ayındaki büyük dalgadan sonra Mart ayında da ikinci ama daha sınırlı bir dalga görülmüştür. Bu dalgayı AV ve KV ile daha az sıklıkta RV ve influenza B oluşturmuştur. Rinovirüs ve İBOV çalışma süresi boyunca her ay benzer sıklıkta saptanmıştır.

Solunum yolu virüsü saptanan olgularımızın %24'ünün hastaneye yatırılması gerekmiştir. Çalışmaların çoğu, hastaneye yatırılan olguları kapsadığından benzer şekilde kurgulanmış çalışmalar az sayıda olup, bunlarda hastaneye yatış oranları geniş bir dağılıma sahiptir (%3-%80) (13, 17). Çalışmamızda yaşı daha küçük ve altta yatan hastalığı olanların daha fazla hastaneye yattığı saptanmıştır. Hastane yatışı gerektiren en sık viral solunum yolu enfeksiyonları influenza A, AV ve RSV olarak bulunmuştur. Gooskens ve ark. (17) çalışmasında olguların çoğunluğu çalışmamızın aksine 3 yaş altında olup hastaneye yatış gerektiren virüs sıklığı

sırasıyla RSV, RV ve influenza virüsleri olarak bildirilmiştir. Laboratuvar bulguları incelendiğinde hastaneye yatan olgularda nötrofilik lökositoz, CRP ve prokalsitonin yüksekliği belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Pratik bir sistemik enflamasyon belirteci olan nötrofil/lenfosit oranı prognostik bir etmen olarak çalışılmıştır (30). Çalışmamızda da hastaneye yatırılan olguların başvuru nötrofil/lenfosit oranı anlamlı olarak daha yüksektir. Öte yandan, eozinopeninin enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı durumları ayırt etmede ve enfeksiyöz durumun ciddiyetini belirlemede prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi çalışmalarda gösterilmiştir (31). Hastaneye yatışı gereken olgularımızın acile başvurularındaki eozinofil sayıları, ayaktan izlenen olguların eozinofil sayılarına göre belirgin olarak daha düşük saptanmış olup bu konudaki literatür bilgilerini desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada çocuk acil polikliniğine solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları ile başvuran çocukların büyük bir çoğunluğunda (%78,6) en az bir solunum yolu virüsü saptanmış olup viral enfeksiyonların yaş ve ay dağılımları hakkında bilgi verilmiştir. Nadir çalışılan 5 yaş üstü çocuklar ve ayaktan izlenen üst solunum yolu enfeksiyonlarında saptanan viral patojenler hakkında veri sunulmuştur. Ayrıca çalışmamızda influenza virüsleri dışında pek çok ana grup solunum yolu virüsünün influenza benzeri hastalığa sebep olabileceği gösterilmiştir. İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinin benzer şiddet ve seyirde hastalıklara sebep olduğu saptanmış olup halsizlik-başağrısı ve lökopeni/lenfopeni'nin influenza olgularında daha sık görülmesine rağmen klinik ve laboratuvar olarak kesin ayrımın yapılamayacağı sonucuna varılmıştır. Olguların %24'ü hastaneye yatırılmış olup altta yatan hastalık varlığı, yaşın küçük olması, başvuru nötrofil/lenfosit oranının yüksek ve eozinofil sayısının düşük olması yatış riskini arttıran etmenler olarak belirlenmiştir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (23.03.2015-2015/688) alınmıştır.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.A.; Tasarım - H.A., M.S.; Denetleme - H.A., S.B., A.S., N.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.A., M.S., S.H.T., O.B.E., A.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - H.A., M.S., S.H.T., A.S., N.S.; Literatür Taraması - H.A., M.S., O.B.E.; Yazıyı Yazan - H.A.; Eleştirel İnceleme - S.B., A.Ç., A.S., N.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Istanbul University Istanbul Medical Faculty (23.03.2015-2015/688).

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from parents who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.A.; Design - H.A., M.S.; Supervision - H.A., S.B., A.S., N.S.; Data Collection and/or Processing - H.A., M.S., S.H.T., O.B.E., A.Ç.; Analysis and/or Interpretation - H.A., M.S., S.H.T., A.S., N.S.; Literature Review - H.A., M.S., O.B.E.; Writing - H.A.; Critical Review - S.B., A.Ç., A.S., N.S.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Liolios L, Jenney A, Spelman D, Kotsimbos T, Catton M, Wesselingh S. Comparison of a multiplex reverse transcription PCR-enzyme hybridization assay with conventional viral culture immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2779-83. [\[CrossRef\]](#)
- 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: 25-32. [\[CrossRef\]](#)
- Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-64. [\[CrossRef\]](#)
- Massin MM, Montesanti J, Gerard P, Lepage P. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Acta Clin Belg* 2006; 61: 161-5. [\[CrossRef\]](#)
- Yeolekar LR, Damle RG, Kamat AN, Khude MR, Simha V, Pandit AN. Respiratory viruses in acute respiratory tract infections in Western India. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 341-5. [\[CrossRef\]](#)
- Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 904-10. [\[CrossRef\]](#)
- Sloots TP, Whitley DM, Lambert SB, Nissen MD. Emerging respiratory agents: new viruses for old diseases? *J Clin Virol* 2008; 42: 233-43. [\[CrossRef\]](#)
- Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 84-9. [\[CrossRef\]](#)
- Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Turk Arch Ped* 2013; 48: 215-20.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Overview of influenza surveillance in the United States. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>.
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1166-9. [\[CrossRef\]](#)
- Thiberville SD, Ninove L, Vu Hai V, et al. The viral etiology of an influenza-like illness during the 2009 pandemic. *J Med Virol* 2012; 84: 1071-9. [\[CrossRef\]](#)
- Karadag-Oncel E, Ciblak MA, Ozsurekci Y, Badur S, Ceyhan M. Viral etiology of influenza-like illnesses during the influenza season between December 2011 and April 2012. *J Med Virol* 2014; 86: 865-71. [\[CrossRef\]](#)
- Bicer S, Giray T, Çöl D, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 22. [\[CrossRef\]](#)
- Kaida A, Kubo H, Takakura K, et al. Associations between co-detected respiratory viruses in children with acute respiratory infections. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67: 469-75. [\[CrossRef\]](#)
- Mengelle C, Mansuy JM, Pierre A, et al. The use of a multiplex real-time PCR assay for diagnosing acute respiratory viral infections in children attending an emergency unit. *J Clin Virol* 2014; 61: 411-7. [\[CrossRef\]](#)
- Gooskens J, van der Ploeg V, Sukhai RN, Vossen A, Claas E, Kroes A. Clinical evaluation of viral acute respiratory tract infections in children presenting to the emergency department of a tertiary referral hospital in the Netherlands. *BMC Pediatr* 2014; 14: 297. [\[CrossRef\]](#)
- Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schlidgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 589-94. [\[CrossRef\]](#)
- Marcone DN, Ellis A, Videla C, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e105-10.
- Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses* 2012; 6: 71-7. [\[CrossRef\]](#)
- Lucion MF, Juarez Mdel V, Viegas M, et al. Respiratory syncytial virus: clinical and epidemiological pattern in pediatric patients admitted to a children's hospital between 2000 and 2013. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112: 397-404.
- Biçer S, Küçük O, Giray T, et al. Evaluation of clinical and laboratory findings of pediatric patients with adenovirus-associated respiratory tract infections. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 295-304. [\[CrossRef\]](#)
- Kwon JM, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr* 2014; 57: 29-34. [\[CrossRef\]](#)
- Ljubin-Sternak S, Mlinaric-Galinovic G, Buntic AM, et al. Seasonal occurrence of human metapneumovirus infections in Croatia. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 165-7. [\[CrossRef\]](#)
- Tran DN, Nguyen TQ, Nguyen TA, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Human bocavirus in children with acu-

- te respiratory infections in Vietnam. *J Med Virol* 2014; 86: 988-94. [\[CrossRef\]](#)
26. Thursky K, Cordova SP, Smith D, Kelly H. Working towards a simple case definition for influenza surveillance. *J Clin Virol* 2003; 27: 170-9. [\[CrossRef\]](#)
 27. Ceyhan M, Karadag-Oncel E, Badur S, et al. Effectiveness of a new bioequivalent formulation of oseltamivir (Enfluvir®) on 2010-2011 seasonal influenza viruses: an open phase IV study. *Int J Infect Dis* 2012; 16: 273-8. [\[CrossRef\]](#)
 28. Unal S, Gökçe M, Aytaç-Elmas S, et al. Hematological consequences of pandemic influenza H1N1 infection: a single center experience. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 570-5.
 29. Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, et al. Seasonal patterns of respiratory syncytial virus, influenza A virus, human metapneumovirus, and parainfluenza virus type 3 infections on the basis of virus isolation data between 2004 and 2011 in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66: 140-5. [\[CrossRef\]](#)
 30. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil lymphocyte count ratio in patients with community acquired pneumonia. *PloS ONE* 2012; 7: e46561. [\[CrossRef\]](#)
 31. Merino CA, Martínez FT, Cardemil F, Rodríguez JR. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *Crit Care* 2012; 27: 394-9. [\[CrossRef\]](#)