

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
SOSYAL PEDİYATRİ PROGRAMI

**BEBEK VE ÇOCUKLARDA PANDEMİK INFLUENZA AŞISININ  
OTİTİS MEDIA'YA OLAN ETKİNLİĞİ**

DOKTORA TEZİ

**UZMAN DR.BAHAR ÇUHACI ÇAKIR**

TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR.UFUK BEYAZOVA

ANKARA  
EKİM 2011

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-Sosyal Pediatri Bilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 03.10.2011

  
Prof. Dr. Ufuk BEYAZOVA  
Gazi Üniversitesi

Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Yıldız ATALAY  
Gazi Üniversitesi

  
Prof. Dr. Sevgi BASKAN  
Ankara Üniversitesi

  
Prof. Dr. Figen ŞAHİN  
Gazi Üniversitesi

  
Prof. Dr. Seçil ÖZKAN  
Gazi Üniversitesi

## İÇİNDEKİLER

<b>Kabul ve Onay</b>	<b>I</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>II</b>
<b>Şekil Listesi</b>	<b>V</b>
<b>Grafik Listesi</b>	<b>VI</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>VII</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>IX</b>
<b>1.Giriş</b>	<b>1</b>
<b>2.Genel Bilgiler</b>	<b>4</b>
2.1.İnfluenza Virüsünün Tarihçesi	4
2.2.İnfluenza Virüsünün Yapısı ve Çoğalması	4
2.3.İnfluenza Virüsünün Konak Seçimi ve Sınıflandırma	7
2.4.Epidemiyoloji	8
2.4.1. Epidemik İnfluenza	9
2.4.2. Pandemik İnfluenza	10
2.4.3. Antijenik Drift	11
2.4.4. Antijenik Şift	11
2.5.Avian İnfluenza A Virüsü	12
2.6.Patogenez	14
2.7.Klinik Belirti ve Bulgular	14
2.8.İnfluenza Tanısı	15
2.8.1.Virüs izolasyonu	16
2.8.2.Viral antijenlerin tayini	16
2.8.3.Moleküler tanı	16
2.9.İnfluenza Komplikasyonları	17
2.10.İnfluenza Aşıları	18
2.11.Dünyada 2009 Pandemik İnfluenza	24
2.12.Pandemik İnfluenzanın Klinik Görünümü	26
2.13.İnfluenza Pandemilerinin ve 2009 Pandemisinin Ülkemizdeki Etkileri	28

2.14.Pandemik H1N1 aşısı	30
2.15.Pandemik H1N1 Aşısının Kontrendikasyonları	34
2.16.Pandemik H1N1 Aşısının Yan Etkileri	35
2.17.Akut Otitis Media	37
2.17.1.Tanımlamalar	37
2.17.2.Epidemiyoloji	38
2.17.3.Patofizyoloji	38
2.17.4.Etyoloji	39
2.17.5.Klinik	41
2.17.6.Laboratuar	42
2.17.7.AOM Tanısında Timpanometri	42
2.17.8.Komplikasyonlar	47
2.17.9.Tedavi	48
2.18.Akut Otitis Mediada İnfluenza Aşısının Yeri	49
<b>3.Gereç ve Yöntemler</b>	<b>52</b>
3.1.Çalışma grubu	52
3.2.Aşı	52
3.3.Verilerin toplanması	53
3.4.İstatistiksel Yöntem	54
<b>4.Bulgular</b>	<b>56</b>
4.1.Birinci Muayene Tanıları	56
4.2.İkinci Muayene Tanıları	60
4.3.İki muayene sonucu tanılarının muayene üzerinden birlikte değerlendirilmesi	63
4.3.1.Toplam EOM atak sayısı	63
4.3.2.Toplam AOM atak sayısı	64
4.3.3.Toplam otit atak sayısı	65
4.3.4.Toplam Timpanogram bulguları (sol kulak)	66
4.3.5.Toplam Timpanogram bulguları (sağ kulak)	67

4.4.İki muayene sonucu tanıların çocuk sayısı üzerinden birlikte değerlendirilmesi	69
4.4.1.En az bir kez EOM tanısı almış olma	69
4.4.2.En az bir kez AOM tanısı almış olma	69
4.4.3.En az bir kez otit (EOM veya AOM) tanısı almış olma	71
4.4.4.Timpanogramda en az bir kez B veya C2 tipi eğriye sahip olma	71
4.5.Risk etmenleri	74
4.5.1.EOM Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi	74
4.5.2.AOM Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi	74
4.5.3.Otit (EOM ya da AOM) Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi	74
4.5.4.Timpanometrik Bulguları Etkileyen Risk Etmenleri	77
<b>5.Tartışma</b>	<b>79</b>
5.1.Risk Etmenleri	90
<b>6.Sonuçlar</b>	<b>94</b>
<b>7.Özet</b>	<b>98</b>
<b>8.Summary</b>	<b>100</b>
<b>9.Kaynaklar</b>	<b>102</b>
<b>10.Ekler</b>	<b>109</b>
10.1. Ek 1. Anket 1	109
<b>11.Özgeçmiş</b>	<b>112</b>

## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 1.** İnfluenza Virüsünün Yapısı

**Şekil 2.** Pandemik İnfluenza'nın fazları

**Şekil 3.** Ülkemizde Pandemik (H1N1) 2009 influenzaya bağlı ölümlerin yaş gruplarına göre dağılımı

**Şekil 4.** Mevsimsel Grip Aşısının Üretim Süreci

**Şekil 5.** Normal timpanogram (A tipi).

**Şekil 6.** C tipi timpanogram; timpanogram tepe noktası – 100 mmsu'dan daha negatiftir.

**Şekil 7.** B tipi timpanogram; timpanogram tepe noktası izlenememektedir

**Şekil 8.** SOM'un otoskopik görünümü

**Şekil 9.** AOM'nın otoskopik görünümü

## **GRAFİK LİSTESİ**

**Grafik 1.** Aşılı ve Aşısız grupta toplam EOM sıklığı (%)

**Grafik 2.** Aşılı ve aşısız grupta toplam AOM sıklığı (%)

**Grafik 3.** Aşılı ve aşısız gruplarda toplam otit sıklığı (%)

**Grafik 4a.** Aşılı ve aşısız gruplarda sol kulak için B+C2 tipi eğri sıklığı (%)

**Grafik 4b.** Aşılı ve aşısız gruplarda sağ kulak için B+C2 tipi eğri sıklığı (%)

**Grafik 5.** Aşılı grupta tanı dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)

**Grafik 6.** Aşısız grupta tanı dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)

**Grafik 7a.** Aşılı grupta sol kulak için eğri tipi dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)

**Grafik 7b.** Aşılı grupta sağ kulak için eğri tipi dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)

**Grafik 8a.** Aşısız grupta sol kulak için eğri tipi dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)

**Grafik 8b.** Aşısız grupta sağ kulak için eğri tipi dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1.** İnfluenza Virüslerinin Karşılaştırılması

**Tablo 2.** İnfluenza Pandemileri

**Tablo 3.** İnfluenza Tanı Testleri

**Tablo 4.** İnaktif İnfluenza Aşılarının Etkinlik ve Etkililiği

**Tablo 5.** İnaktif influenza aşı uygulama şeması

**Tablo 6.** Pandemik İnfluenza A (H1N1) aşılarının genel özellikleri

**Tablo 7.** Otitis Media tanımlama ve sınıflaması

**Tablo 8.** AOM oluşumunda risk faktörleri<sup>38,41</sup>

**Tablo 9.** AOM komplikasyonları

**Tablo 10.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda AOM Risk Etmenleri

**Tablo 11.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede EOM Tanısı

**Tablo 12.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede AOM Tanısı

**Tablo 13.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede Otit (AOM veya EOM) Tanısı

**Tablo 14a.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede Timpanogram Bulguları

**Tablo 14b.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede Timpanogram Bulguları

**Tablo 15.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede EOM Tanısı

**Tablo 16.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede AOM Tanısı

**Tablo 17.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede Otit (AOM veya EOM) Tanısı

**Tablo 18a.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede Timpanogram Bulguları

**Tablo 18b.** Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede Timpanogram Bulguları

**Tablo 19.** EOM Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi

**Tablo 20.** AOM Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi

**Tablo 21.** Otit (AOM veya EOM) için Risk Etmenleri

**Tablo 22a.** Sol Kulak Timpanogram Bulgularını Etkileyen Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi

**Tablo 22b.** Sağ Kulak Timpanogram Bulgularını Etkileyen Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi

## **KISALTMALAR**

**HA:** Hemaglütinin

**NA:** Nöraminidaz

**NP:** Nükleoprotein:

**HIA:** Hemaglütinasyon İnhibisyon Antikoru

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**LPAI:** Düşük Patojeniteli Avian İnfluenza Ürünleri

**HPAI:** Yüksek Patojeniteli Avian İnfluenza Ürünleri

**IL-6:** İnterlökin-6

**IFN- $\alpha$ :** İnterferon- $\alpha$

**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ÜSYE:** Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

**ACIP:** Aşı Uygulama Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices)

**GBS:** Gullian-Barre Sendromu

**WIC:** Dünya Grip Merkezi

**OM:** Otitis Media

**AOM:** Akut Otitis Media

**EOM:** Efüzyonlu Otitis Media

**KEOM:** Kronik Efüzyonlu Otitis Media

**KSOM:** Kronik Süpüratif Otitis Media

**SOM:** Sekretuar Otitis Media

**DKY:** Dış Kulak Yolu

**KPA:** Konjuge Pnökokok Aşısı

## 1.GİRİŞ

İnfluenza virüsleri Orthomyxoviridae ailesinden, 80-120 nm çapında, sferik ve filamentöz yapıda, negatif polariteli tek sarmallı RNA içeren virüslerdir. Nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre 3 antijenik tipi vardır. İnfluenza A ve B sekiz segmentli, İnfluenza C yedi segmentli bir genoma sahiptir<sup>1</sup>.

Epidemiler ve pandemiler virüsün sık rastlanan antijenik değişimlerine bağlı olarak, duyarlı kişilerin hastalanması sonucunda ortaya çıkar. Antijenik değişim İnfluenza A'da sık görülür. İnfluenza B ve C'de daha az oranda saptanır<sup>1</sup>.

İnfluenza pandemileri, dünya çapında hızlı bir yayılım gösteren ve popülasyonun bağışık olmadığı yeni bir virüsün ortaya çıkması ile meydana gelir. Epidemilerin aksine pandemiler her mevsimde görülebilir ve özellikle genç erişkinler olmak üzere her yaş grubunda yüksek mortalite hızı ile seyredebilir<sup>2</sup>.

2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsü, domuz, kuş ve insan influenza virüs genleri taşıyan yeni bir virüştür<sup>3</sup>. 2009 yılında dünyada H1N1 virusunun yol açtığı bir influenza pandemisi görüldü. İnfluenza pandemilerini sonlandırmanın tek yolu toplumu bağışık hale getirmektir. Hastalanarak doğal bağışıklık kazanmak mümkündür. Ancak aşılardan hastalanmadan bağışıklığı sağlaması açısından bir üstünlüğü vardır. Hiçbir aşı % 100 koruma sağlayamaz. Hastalık morbiditesi ve buna bağlı mortaliteyi azaltması açısından pandemilerde kitle aşılması önerilmekte ve maliyet etkin bulunmaktadır. Pandemik aşının hızla üretilerek kullanıma başlanması zorunlu olup, normalde izlenen ve zaman gerektiren araştırma basamaklarını genellikle içermez<sup>4</sup>.

Ülkemizde ilk olgu 15 Mayıs 2009'da hava alanında termal kamera ile tespit edilen ABD kaynaklı bir olgu idi. İlk yerli olgu ise 18 Haziran 2009'da saptandı<sup>4</sup>. Kasım 2009 tarihinden itibaren ülkemizde pandemik H1N1 aşısı yapılmaya başlandı. Öncelikli olarak sağlık çalışanları, kronik hastalığı olanlar, okul çocukları, 6 aydan büyük bebekler ve bakıcılarının aşılama hedeflendi<sup>5</sup>.

Yapılan çalışmalarda influenza başta olmak üzere virüslerin bakteriyel otitis media oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. Virüsler bu etkilerini, doğrudan invazyon yaparak, orta kulak boşluğunda epitelyum yıkımı oluşturarak, lökosit fonksiyonlarını bozarak, mukosilyer klirensi azaltarak ve bakteriyel adezyona yardımcı olarak gösterirler. Bu nedenle influenza aşısının çocukları akut otitis mediadan (AOM) koruduğu düşünülmektedir<sup>6</sup>.

Özgür ve arkadaşlarının yaptığı, 6-60 ay arası kreşe giden ve influenza aşısı yapılan ve yapılmayan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada, AOM atak sayısı ve en az bir kez AOM atağı geçirme sıklığı aşıli grupta anlamlı olarak azalmış bulunmuştu<sup>7</sup>.

Marchisio ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, tekrarlayan AOM öyküsü olan çocuklarda, 3 bileşenli inaktif virosomal adjuvanlı influenza aşısının, yeni AOM atak riskini ve influenza mevsimi boyunca antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir<sup>8</sup>.

İnfluenza mevsimi boyunca konjuge pnömokok aşısı ile birlikte veya tek başına influenza aşısının influenza ve AOM ataklarını azalttığı da gösterilmiştir<sup>9</sup>.

2003'te 6-24 ay arası çocuklarda, inaktif influenza aşısının etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada ise, influenza aşısının AOM ataklarına etkisi bulunmamıştır<sup>10</sup>.

Çalışmaların tümü mevsimsel influenza aşısı ile yapılmıştır. 2009 yılında başlayan pandemi nedeniyle dünyada ve ülkemizde pandemik H1N1 aşılması başlamış, ancak bu aşının otitler üzerine etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; 2009 yılında uygulanan pandemik H1N1 aşısının, mevsimsel influenza aşısında bazı çalışmalarla gösterilmiş olduğu gibi, sağlıklı çocuklarda otitis media ataklarını önleyip önleyemeyeceğini araştırmaktır. Bu amaçla, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Sağlam ocuk polikliniği ile Ankara ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Hastanesi Sağlam ocuk polikliniğinde pandemik H1N1 aşısı ile aşılanan sağlıklı bebek ve çocuklarda akut otitis media ile efüzyonlu otitis media sıklığı araştırılmış ve aynı polikliniklerde izlenen ancak aşılanmayan aynı yaştaki çocuklarla karşılaştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İnfluenza Virüsünün Tarihçesi**

Tarihte ilk defa M:Ö: 412 yılında Hipokrat ve Livy tarafından grip pandemisi bildirilmiştir<sup>11</sup>. İlk influenza pandemisine ait kayıtlar 1580 yılına aittir. Bu pandemiden sonra 31 pandemi tanımlanmıştır. 1918-1919 yıllarında saptananı en büyük pandemi olup, 40 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. Bu pandemide dünyanın %20-40'ının etkilendiği düşünülmektedir. İnfluenza A virüsü; Smith tarafından 1933'te, influenza B virüsü Francis tarafından 1939'da, influenza C virüsü Taylor tarafından 1950'de izole edilmiştir. Burnet, 1936 yılında, virüsü embriyonlu tavuk yumurtasında üretmiştir. 1941'de Hirst virüsün hemagglütinasyon özelliğini tanımlayarak, hastalığı geçirenlerde gelişen hemagglütinasyon inhibe eden antikörlerin ölçümüne olanak veren testlerin geliştirilmesine öncülük etmiştir. Ayrıca bu yöntemle, serolojik arkeoloji adı verilen, eski pandemilere neden olan influenza tiplerini aydınlatmak mümkün olabilmıştır<sup>2</sup>.

### **2.2. İnfluenza Virüsünün Yapısı ve Çoğalması**

İnfluenza virüsleri Orthomyxoviridae ailesinden, 80-120 nm çapında, sferik ve filamentöz yapıda, negatif polariteli tek sarmallı RNA içeren virüslerdir. Nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre 3 antijenik tipi vardır. İnfluenza A ve B sekiz segmentli, influenza C yedi segmentli bir genoma sahiptir. Segmentli genom yapısı rekombinasyon ve yeni İnfluenza alt tiplerinin sentezine olanak verir. Virüslerin yapısı ve farklılıkları Tablo-1'de gösterilmiştir.

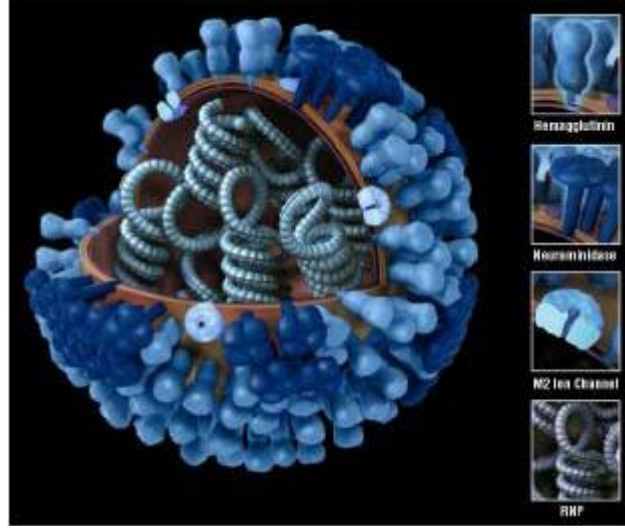
**Tablo 1. İnfluenza Virüslerinin Karşılaştırılması**

	İnfluenza A	İnfluenza B	İnfluenza C
Genetik Yapı	8 gen segmenti	8 gen segmenti	7 gen segmenti
Yapı	10 viral protein M2 yapısı	11 viral protein NB yapısı	9 viral protein HEF yapısı
Konakçıları	İnsan, domuz, kuş, at	Sadece insan	İnsan, domuz
Epidemiyoloji	Antijenik şift ve drift	Sadece antijenik drift	Sadece antijenik drift
Klinik Özellikler	Pandemi	Epidemi veya endemi	Sporadik

İnfluenza virüsünün sekiz yapısal, iki yapısal olmayan toplam on proteini vardır. Üç büyük RNA segmenti PB1, PB2 ve PA olarak adlandırılan polimeraz proteinlerini kodlar. Orta büyüklükteki üç RNA segmentinden biri, RNA sentezinde rol alan nükleoproteinlerini (NP) ve diğer ikisi hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) olarak isimlendirilen zarf glikoproteinlerini kodlamaktadır. Zarfın iç kısmında matriks proteinleri (M1 ve M2) bulunur ve bu proteinler tipe özeldir<sup>1</sup>.

Elektron mikroskopisinde; virüsü dış yüzeyinde çevreleyen glikoprotein yapıda sivri çıkıntılar mevcuttur (Şekil 1). Bu çıkıntılardan çubuk şeklinde olanlar hemaglütinin (HA) olarak adlandırılırlar. Konakçı hücrelerine bağlanma ve füzyondan sorumlu HA, her biri 80.000 molekül ağırlığında üç polipeptitin birleşmesi ile oluşmuştur. Bugüne kadar

influenza A virüsü için 15 ayrı hemaglütinin (HA1-HA15) tanımlanmış olup sadece üç hemaglütinin tipi (H1, H2, H3) insanlarda önemli enfeksiyonlara neden olmuştur. İnfluenza B virüsünde tek çeşit HA yapısı bulunmaktadır. Hemaglütinasyon inhibisyon antikorları (HIA), viral enfektiviteyi nötralize eder ve insanlarda influenzaya karşı bağışıklığı sağlar<sup>1,12</sup>.



**Şekil 1. İnfluenza Virüsünün Yapısı**

Dış yüzeyinde bulunan yapılardan mantar şeklindekiler nöraminidaz (NA) olarak tanımlanır. Her biri 58.000 molekül ağırlığında dört polipeptitin birleşimi ile oluşan nöraminidaz; sialik asit içeren glikoproteinlerden terminal sialik asit ayrımını katalizleyen bir enzimdir. NA solunum yollarındaki mürin tabakayı, nöraminik asidi ayrıştırarak uzaklaştırır. Böylece HA'lerin konak hücrelerine bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca olgun virüsün hücreden tomurcuklanmasında rol alır. İnfluenza A virüsü için 9 (NA1-NA9), influenza B virüsü içinse 1 NA tipi

tanımlanmıştır. İnfluenza C virüslerinde ise sadece hemaglütinin-nöraminidaz-füzyon (HEF) glikoproteinleri mevcuttur.

Zarfın iç kısmında matriks proteinleri bulunur. M1 proteini virüsün şeklini verir. İnfluenza A'da M2, influenza B'de NB olarak adlandırılan ikinci bir matriks proteini vardır. M2 proteini, virüsün zarfından soyunma aşamasında, virion içine hidrojen iyonlarının girişini sağlayan bir iyon kanalı oluşturmada rol alır.

İnfluenza virüsleri N-acetyl neurominic acid (NANA) içeren konak hücre reseptörlerine, HA'leri ile bağlanır. Hücreye giriş, plazma membranının, viral zarfın erimesi ve HA ayağının açılımı sonucu oluşan endozomlar vasıtası ile olur. Replikasyonu için konak hücre mRNA'sı gereklidir. Nükleokapsid hücre nükleusunda sentezlenir, diğer viral proteinlerin saentezi ise sitoplazmada gerçekleşir. Olgun virüs lipid zarfını konak hücreden alarak tomurcuklanarak hücreyi terk eder. Tek bir replikasyon döngüsü 4-6 saatte tamamlanır<sup>13</sup>.

### **2.3. İnfluenza Virüsünün Konak Seçimi ve Sınıflandırma**

İnfluenza A virüsü insan, domuz, at, kuş ve deniz memelilerinde, influenza B sadece insanlarda, influenza C ise insanlardan başka domuzlarda hastalık yapar<sup>2</sup>.

İnfluenza A virüsleri HA ve NA yüzey glikoproteinlerine alt tiplere ayrılır. İnfluenza A virüslerinde onbeş HA ve dokuz NA tipi saptanmıştır. İnsanlardan izole edilen influenza A virüslerinde, sadece

HA 1, 2 ve 3, NA 1 ve 2 saptanmıştır. İnfluenza A virüslerinin adlandırılmasında klasik olarak influenza tipi, izole edildiği canlı türü (insandan izole edilmişse belirtilmez), ilk izolasyon yeri, suş sayısı, ilk izolasyon yılı ve HA ve NA alt tipleri parantez içerisinde gösterilir.

İnfluenza B ve C aynı şekilde isimlendirilir, ancak HA ve NA alt tipleri olmadığından belirtilmez.

#### **2.4. Epidemiyoloji**

İnfluenza virüsü bütün dünyada her yaşta insanı etkisi altına alabilen, ciddi mortalite ve morbidite ile gidebilen enfeksiyonlara neden olur. Solunum yollarını tutan virüsler arasında antijenik değişime uğrayabilen tek virüstür.

İnfluenza, hastaların öksürme, hapşırma ve konuşma sırasında çevreye saçtıkları virüs içeren küçük partiküllerin solunması ile bulaşır. Bulaşmış el ve cansız nesnelere temas sonucu da hastalık bulaşabilirse de bu olasılık daha azdır. Çocuklar erişkinlere göre virüsün yayılımına daha çok katkıda bulunmaktadır<sup>2</sup>.

İnfluenza genelde U tipi epidemik eğriye neden olur. En yüksek atak hızı çocuklarda görülürken, mortalite oranı yaşlılarda ve özel risk gruplarında en fazladır.

Her yıl okul öncesi ve okul çağı çocuklarının %15-42'si influenza virüsü ile enfekte olmaktadır. İnfluenza sezonu sırasında her yüz çocuktan 6-29'u influenza nedeniyle hastaneye başvururken, özellikle 2 yaş altı grupta hastaneye yatış oranı %20'lere kadar çıkmaktadır<sup>14</sup>.

#### 2.4.1. Epidemik İnfluenza

Epidemik influenza, influenza salgınının tek bir yerleşim yerinde olması anlamına gelmektedir. Epidemiler ansızın başlar, 2-3 haftada en üst noktaya ulaşır ve 5-6 hafta devam edebilir<sup>11</sup>.

Epidemiler ve pandemiler virüsün sık rastlanan antijenik değişimlerine bağlı olarak, duyarlı kişilerin hastalanması sonucunda ortaya çıkar. Antijenik değişim influenza A'da sık görülür. İnfluenza B ve C'de daha az oranda saptanır.

Epidemiler, kuzey yarımkürede Aralık-Nisan aylarında görülürken, güney yarımkürede Mayıs-Eylül aylarında meydana gelir. Bu mevsimsel değişikliğin nedeni açık değildir. Uygun çevresel koşulların virüsün devamlılığını sağlaması yada kış aylarında ev içi geçişin artması değişikliğin sebebi olabilir<sup>1</sup>.

Epidemiler sırasında genellikle tek influenza suşu hakimdir. Ancak nadiren iki farklı suş veya iki farklı subtip eşzamanlı etkinlik gösterebilir. Çalışmalarda suşlar arasında mortalite oranları açısından farklar bulunmaktadır. H3N2 suşu ile oluşan epidemiler H1N1 suşu veya

influenza B virüsü ile oluşanlara göre daha yüksek mortalite oranları ile seyretmektedir<sup>2</sup>.

#### 2.4.2. Pandemik İnfluenza

İnfluenza pandemileri, dünya çapında hızlı bir yayılım gösteren ve popülasyonun bağışık olmadığı yeni bir virüsün ortaya çıkması ile meydana gelir.

Epidemilerin aksine pandemiler her mevsimde görülebilir ve özellikle genç erişkinler olmak üzere her yaş grubunda yüksek mortalite hızı ile seyredebilir. Dünyada saptanan çeşitli pandemilere yol açan influenza A alt tipleri tablo 2’de gösterilmiştir<sup>2</sup>.

**Tablo 2. İnfluenza Pandemileri**

Yıl	Alt Tip	Pandemi Özelliği	Pandemi Adı
1889-1900	H2N2 veya H2N8	Ağır	
1900-1903	H3N8	Orta	
1918-1919	H1N1	Ağır	İspanyol gribi
1957-1958	H2N2	Ağır	Asya gribi
1968-1969	H3N2	Orta	Hong Kong gribi
1977-1978	H1N1	Hafif	Rus gribi

### 2.4.3. Antijenik Drift

Bir influenza alt tipinde her yıl veya birkaç yılda bir görülen, daha çok HA olmak üzere HA ve NA glikoproteinlerinde nokta mutasyonu sonucu minör değişiklikler ve sonuçta yeni suşlar ortaya çıkar<sup>2,12</sup>. Antijenik drift epidemilere yol açar. Tüm influenza tiplerinde görülür<sup>15</sup>.

### 2.4.4. Antijenik Şift

Virüste yeni bir yüzey glikoproteini ortaya çıkararak yeni bir influenza A alt tipinin oluşmasına antijenik şift denir. Yeni oluşan alt tipte eski suşa göre %20-50 oranında farklı bir aminoasit dizilimi saptanır. Antijenik şift sadece influenza A tipinde görülür ve pandeminin habercisidir.

İnfluenza A virüsü kuş, domuz, at gibi memelilerde de hastalık yapmaktadır. Antijenik şift öncesi hayvanlarda influenza epidemilerinde artma saptanmıştır. 18. ve 19. yüzyılda insan epidemilerinden önce atlarda, son pandemilerde ise domuz ve kuşlarda salgınlar bildirilmiştir. 1957 İnfluenza A (H2N2) ve 1968 İnfluenza A (H3N2) pandemi suşlarında, HA, NA ve polimeraz genlerinde kuş influenza virüslerine ait genetik yapılar saptanmıştır. Kuş virüsleri, insanları nadiren enfekte eder. Domuzlar hem kuş hem de insan influenza virüsleri için reseptörlere sahiptir. Antijenik şiftin domuzlarda insan ve kuş virüsleri arasında genetik alışveriş sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. İkinci bir olasılık; domuz ve kuş influenza virüslerinin, insanları enfekte edebilecek bir özellik kazanmasıdır. 1918 pandemisinin domuz influenza virüsünün insanlara bulaşması sonucu ortaya çıktığını gösteren serolojik kanıtlar vardır. Havyan kökenli virüslere ait genellikle

yerel kalan salgınlarda mevcuttur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) Fort Dix'te 1976'da H1N1 domuz virüsüne ait bir salgın saptanmıştır. 1997 yılında Hong Kong'ta bir kuş influenza virüsü olan influenza A (H5N1) ile, 18 olguyu kapsayan, bazıları ölümcül sonuçlanan küçük bir salgın gelişmiştir. Bu salgında insandan insana bulaşma gösterilememiş, hastalardan kuşlarla temas öyküsü alınmıştır. Bu salgınla ilgili daha sonra yapılan retrospektif bir analizde, iki sağlık personelinde, serokonversiyonla belirlenen insandan insana bulaşmayı gösteren kanıtlar elde edilmiştir<sup>16</sup>.

İlk büyük pandemi dalgasını genellikle daha küçük şiddette birkaç dalga izlemekte, toplumda bağışıklık geliştikten sonra virüste minör antijenik değişiklikler (antijenik drift) saptanmaktadır.

## **2.5. Avian İnfluenza A Virüsü**

Kuşların solunum ve sindirim sisteminde enfeksiyon oluştururlar. Yabani su kuşlarında sıklıkla enfeksiyon oluşturmazlar. Yaban ördekleri doğal kaynaktır. Evcil kümes hayvanlarında (tavuk, hindi) mortalite ve morbiditeye yol açarlar. Genetik reassortment (yeniden eşleşme) sık görülür<sup>17</sup>.

Solunum yolu veya dışkı ile yayılırlar. 1 gr kontamine dışkı 1 milyon kuşu enfekte eder. Suda 22°C'de 4 gün, 0°C'de 30 günden fazla, gübrede, soğukta 3 aydan fazla yaşayabilir. Hava yolu ile birkaç kilometre yayılabilirler. Hastalıktan ölmeyen kuşlar, oral ve fekal yolla virüsü 10 gün boyunca salarlar. Vertikal bulaş, yumurta yolu ile civcivlere yayılır. Yumurtaların kabuğundan virüs izole edilmiştir<sup>17</sup>.

Avian İnfluenza A virüsleri 2'ye ayrılırlar.

#### 1- Düşük patojeniteli Avian İnfluenza virüsleri (LPAI)

Yabani su kuşlarında enfeksiyon oluşturmazlar. Evcil kümes hayvanlarında hafif hastalık oluştururlar. Yüksek patojeniteli virüslere dönüşebilirler. Dünyada yaygın olarak görülürler.

#### 2- Yüksek patojeniteli Avian İnfluenza virüsleri (HPAI)

Yabani su kuşlarında enfeksiyon oluşturmazlar. Evcil kümes hayvanlarında yüksek mortaliteye neden olurlar. H5 ve H7 yüksek patojeniteli alttiplerdir. Tanı için moleküler ve patojenite testleri gereklidir.

HPAI, kümes hayvanlarında (tavuk, hindi) ani başlangıçlı, kısa sürede ciddi hastalık tablosu gelişen, mortalitesi neredeyse %100'e ulaşan bir enfeksiyon oluşturur. Büyük ekonomik kayıplara neden olur. 1997'den itibaren özellikle Güneydoğu Asya başta olmak üzere yüksek patojeniteli H5N1 virüsü ile salgınlar yaklaşık 150 milyon kanatlı hayvan itlafına neden olmuştur<sup>17</sup>.

H5N1, tür barajını aşarak insanda enfeksiyona neden olabilir ve pandemilere yol açabilir.

## 2.6. Patogenez

İnfluenza virüsünün kuluçka süresi 1-3 gündür. İnfluenza virüsü üst ve alt solunum yolları epitel hücrelerini enfekte eder. Başlıca kirpikli epitel hücreleri olmak üzere, alveolar hücreler, müköz gland hücreleri ve makrofajlar enfekte olur. Bu hücrelerde virüs 4-6 saat sonra çoğalmaya başlar. Hücrelerde nekroza yol açar. Hastalığın ciddiyeti sekresyonlardaki virüs miktarı ile ilişkilidir. Virüsün yayılımının en yüksek olduğu günlerde, salgıdaki virüs yoğunluğu ile hastalığın şiddeti arasında bir paralellik olduğu düşünülmektedir. Bronş epitelyum hücrelerinde nekroz ve siliyer aktivitenin bozulması, akciğerlerin mekanik temizlenme fonksiyonlarının azalmasına ve bakterilerin ikincil yerleşimine zemin hazırlar. Siliyer aktivitenin yeniden normale dönüşü iki haftayı alır. İnflenzada nötrofillerin kemotaksis ve fagositozu ile alveolar makrofajların fagositik fonksiyonları da bozulduğundan bakteriyel enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlar sık görülür. Solunum sekresyonları ile virüs atılımı beş gün sürer<sup>18</sup>. Küçük çocuklarda ve hastalığı şiddetli geçirenlerde, virüs yayılımı daha uzun sürebilir.

Epitel hücreleri virüs ile enfekte olduğunda interlökin-6 (IL-6) ve interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) salınır. Sitokinlerin salınımı ile klinik semptomlar, mukus üretim ve ateş ortaya çıkar.

## 2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Kuluçka dönemi 1-4 gün, ortalama 2 gün sürer. Titreme ile yükselen ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, iştahsızlık, fotofobi ve balgamsız öksürük sık saptanan semptomlardır. Ateş genellikle 38°C'nin üzerinde olup genellikle 3-5 gün sürer. Boğaz ağrısı, boğazda yanma,

burun akıntısı ve tıkanıklığı, ses kalınlaşması ve kuru öksürük saptanabilir.

Fizik muayenede, yüz kırmızı, cilt sıcak ve nemlidir. Konjunktivalar, burun ve boğaz hiperemiktir.

Sağlıklı erişkinlerde influenza hafif hastalık tablosu şeklinde veya asemptomatik geçirilebilir.

Küçük çocuklarda genellikle farenjit, eritem, tonsillerin büyümesi, kusma gibi belirtiler görülebilir. Krup özellikle İnfluenza A enfeksiyonlarında sadece çocuklarda görülen bir tablodur. İshal ve karın ağrısı özellikle B tipi influenzada ve çocuklarda siktir<sup>16</sup>.

İnfluenza A ve B bağışıklık sistemi bozulmuş olan hastalarda, özellikle kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılan hastalarda ağır seyreder. Pnömoniler önemli bir ölüm nedenidir.

## **2.8.İnfluenza Tanısı**

İnfluenza testleri için uygun örnekler nazofarengiyal veya boğaz sürüntüsü, burun yıkama suyu, burun veya bronş aspiratı ve balgamdır. Örnekler hastalığın ilk dört gününde alınmalıdır.

### 2.8.1. Virüs izolasyonu

Salgın dönemlerinde etken suşun izolasyonu ve subtip tayini için kültür gereklidir. Zaman ve emek gerektiren bir yöntemdir. Örnekler transport besi yerinde hızlı bir şekilde laboratuara ulaştırılmalıdır<sup>5</sup>.

### 2.8.2. Viral antijenlerin tayini

Antijen tayini hızlı tanı testleriyle yapılabilmektedir. Bu testlerin duyarlılığı %70'in üzerindedir. Özellikle salgın dönemlerinde hızlı tanı amacıyla kullanılan testlerdir. Nazofaringial yıkama ve sürüntü örneklerinde yöntemin duyarlılığı diğer örneklerden daha yüksektir<sup>5</sup>.

### 2.8.3. Moleküler tanı

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile örneklerde viral RNA aranabilir. Tanı testleri hakkında diğer bilgiler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir<sup>5</sup> (Tablo 3).

**Tablo-3. İnfluenza Tanı Testleri**

Yöntem	Saptanabilen influenza tipleri	Uygun örnekler	Tanı koymak için geçen süre
Viral kültür	A ve B	Nazofarengiyal ve boğaz sürüntüsü,  burun ve bronş yıkama suyu, burun aspiratı, balgam	5-10 gün
Hızlı testler	A ve B <sup>a</sup>	Nazofarengiyal ve boğaz sürüntüsü,  burun yıkama suyu, burun aspiratı, balgam <sup>b</sup>	<30 dk
EIA	A ve B	Nazofarengiyal ve boğaz sürüntüsü,  burun ve bronş yıkama suyu	2 saat
PCR	A ve B	Nazofarengiyal ve boğaz sürüntüsü,  burun ve bronş yıkama suyu, burun aspiratı, balgam	1-2 gün

<sup>a</sup> Bazı testlerde tip tayini yapılamaz.

<sup>b</sup> Kullanılan teste göre alınacak örnekler değişebilir.

## 2.9. İnfluenza Komplikasyonları<sup>15</sup>

\* Pnömoni

- Primer Viral Pnömoni

- Sekonder Bakteriyel Pnömoni

- \* Reye Sendromu
- \* Miyokardit
- \* Gullian Barre sendromu
- \* Transvers miyelit, ansefalit, polinörit
- \* Akut otitis media, orta kulak efüzyonu
- \* 1000 vakada 0.5-1 vakada ölüm

## 2.10. İnfluenza Aşıları

İnfluenza aşıları, influenzadan korunmada etkinliği kanıtlanmış olan aşılardır.

İnaktif, tüm virüsü içeren ve influenza subunit (split) aşıları klinik kullanımdadır. İnfluenza aşısının hangi virus suşları ile hazırlanacağı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından her yıl yeniden belirlenir. Canlı ve inaktif aşılardan içerisinde o sezon dolaştığı tahmin edilen iki influenza A alt tipi (H1N1 ve H3N2) ve influenza B suşları yer almaktadır. Aşı, salgında saptanan virüslerle antijenik benzerlik gösteriyor ise % 50-80 korunma sağlanabilir. Sağlıklı erişkinlerde aşı ile sağlanan koruyucu antikor düzeyi influenza A için %80'nin üzerinde saptanmıştır<sup>19</sup>.

Dolaşan influenza suşlarının virulansı, epidemik salgınlara yol açabilmesi nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Farklı coğrafik bölgelerde yapılan topluma dayalı çalışmalarda, influenza epidemilerinin özellikle okul öncesi ve okul çağı çocuklarında olduğu gösterilmiştir

(%45-50). Hastaneye yatış ve polikliniğe başvuru oranları açısından ele alındığında da influenza ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Neuzil ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya göre 6 aydan küçük çocuklar grubunda her yüz çocuktan 24'ü, 6-11 ay arası grupta ise her yüz çocuktan 23'ü influenza nedeniyle hastaneye başvurmaktadır. İnfluenza sezonunda 2 yaş altı çocuklarda hastaneye yatış oranı 12 kat artmaktadır<sup>20</sup>. İnfluenza aşısı hastalığın görülme sıklığını, komplikasyonlarını, ÜSYE nedeniyle hastaneye başvuru ve yatış oranlarını azaltmaktadır. Nichol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aşının üst solunum yolu enfeksiyon (ÜSYE) sıklığını %25, ÜSYE nedeniyle hastaneye başvuru sıklığını ise %44 oranında azalttığı gösterilmiştir<sup>21</sup>. Aşının direkt yararları dışında enfeksiyon geçiren çocuğun okul günü kaybını engelleme ve hasta çocuğun anne-babasının iş günü kaybını engelleme gibi dolaylı yararları da vardır<sup>22</sup>.

2010-2011 influenza mevsiminin başlamasıyla, ABD'de Aşı Uygulama Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices-ACIP), 6 ay ve daha büyük çocuklara yıllık influenza aşısının yapılmasını önermektedir. Aşı uygulamasının sınırlı olduğu durumlarda özellikle aşağıdaki risk gruplarına influenza aşısının yapılması önerilmektedir<sup>15</sup>:

- 6-59 ay arası çocuklar
- 50 yaş ve üzerindeki kişiler
- Kronik pulmoner (astım dahil), kardiyovasküler (hipertansiyon dışında), renal, karaciğer, nörolojik, hematolojik veya metabolik (diyabet dahil) hastalıklar
- İmmün suprese kişiler

- İnfluenza mevsiminde hamile olan veya hamileliği düşünen kadınlar
- 6 ay-18 yaş arası uzun süreli aspirin tedavisi alan çocuklar
- Huzurevinde kalan veya kronik bakım verilen bir sağlık ünitesinde kalan kişiler
- Amerikan- / Alaska yerlileri
- Morbid obezler (Vücut-kitle indeksleri >40)
- Sağlık personeli
- 5 yaştan küçük çocuklar ve 50 yaş üzeri kişilerin, yakın temaslıları ve bakım veren kişiler;
- İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan kişilerin ev içi temaslıları ve bu kişilere bakım veren kişiler

ABD'de iki çeşit influenza aşısı mevcuttur. 3 değerli inaktif influenza aşıları 1940'lerden beri uygulanmaktadır. İnaktif influenza aşısı, intramusküler yoldan uygulanır. Aşı virüsleri embriyonlu tavuk yumurtasında hazırlanmakta ve ortaya çıkan son ürün yumurta proteini içermektedir<sup>15</sup>.

2003 yılından beri, ABD'de canlı influenza aşısı da yapılmaktadır. Bu aşının içeriği de, inaktif infleunza aşısı ile aynıdır. Aşı virüsleri soğuğa adapte virüslerdir ve nazofarinks mukozasında çoğalırlar. Aşı virüsleri embriyonlu tavuk yumurtasında hazırlanmakta ve ortaya çıkan son ürün yumurta proteini içermektedir. Canlı influenza aşısı, tek

dozluk sprey şeklindedir, her bir burun deliğine yarı doz püskürtülür. Canlı influenza aşısı sadece, sağlıklı, hamile olmayan 2-49 yaş arası kişilere uygulanır<sup>15</sup>.

İnaktif influenza aşılarının koruyuculuğu bir yıldan kısadır. Bunun nedenleri; aşıya karşı gelişen antikorların zamanla kaybolması ve dolaşımdaki influenza virüslerinin antijenik drifte uğramasıdır. İnfluenza aşılarının etkinliği dolaşımdaki virüsler ile aşı virüsleri arasındaki benzerlik ile aşı yapılan kişinin yaşı ve sağlık durumu ile ilişkilidir. 65 yaşın altındaki sağlıklı kişilerde aşının koruyuculuğu %90'lara kadar çıkmaktadır (tablo-4). 65 yaşın üzerindeki kişilerde ise hastalıktan koruyucu etkinliği %30-40 arasında değişmektedir. Yaşlılarda koruyuculuğu yeterli olmasa da, bu yaş grubunda hastalığa bağlı komplikasyonları ve ölümü önlemede etkilidir. Yaşlılarda influenzaya bağlı hastaneye yatışları %50-60, ölümü ise %80 oranında önlemektedir<sup>15,23</sup>.

**Tablo-4. İnaktif İnfluenza Aşılarının Etkinlik ve Etkililiği**

Yaş grupları ve Bulgular	Aşının Etkinlik ve Etkililiği (%)
Çocuklar	
Lab.ile doğrulanmış influenza hastalığı	60-90
Akut Otitis Media	30-36
<65 yaş, sağlıklı erişkinler	
Lab.ile doğrulanmış influenza hastalığı	70-90
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (ÜSYE)/İnfluenza Benzeri Hastalık (İBH)	25-34
ÜSYE veya İBH'ya bağlı iş gücü kaybı	32-43
ÜSYE veya İBH'ya bağlı doktor ziyaretleri	42-44
Yaşlılar	
Lab.ile doğrulanmış influenza hastalığı	50-60
Hastaneye yatış	
Pnömoni	33
Solunumsal durumlar	32
Konjestif Kalp Yetmezliği	27
Ölüm	50

İnfluenza, geç Aralık ve erken Mart döneminde pik yapar. Bu nedenle, özellikle yüksek risk gruplarında Aralık ayına kadar aşılanma tamamlanmalıdır.

2010-2011 influenza döneminde, daha önce influenza ve/veya 2009 tek değerli H1N1 aşısı yapılmayan 6 ay-8 yaş arası çocuklara, ikinci doz mevsimsel influenza aşısı önerilmektedir<sup>15</sup>.

İnaktif influenza aşıları, erişkin ve büyük çocuklara deltoid kasa, küçük çocuklara ise bacak ön kısmına kas içi uygulanır. Erişkinlere 0.5 ml'lik tek doz yeterlidir. İnaktif influenza aşısı uygulama şeması tablo-5'te verilmiştir.

**Tablo-5. İnaktif influenza aşısı uygulama şeması**

Yaş Grupları	Doz	Doz Sayısı
6-35 ay	0.25 ml	1* veya 2
3-8 yaş	0.50 ml	1* veya 2
≥9 yaş	0.50 ml	1

\* Daha önceki mevsimsel influenza ve/veya 2009 tek değerli H1N1 aşısı yapılanlarda tek doz yeterlidir.

Onüç yaşından küçüklerde inaktif influenza aşılarının yan etkileri nadir görülür. Ateş, 24 aydan küçük çocuklarda, aşıdan sonraki 6-24 saat içinde görülür. 13 yaşından büyüklerin yaklaşık %10'nda lokal

yan etki görülür. Bazı yıllarda, influenza aşılı ile Guillian-Barre sendromu (GBS) arasında hafif artmış bir ilişki gözlenmiştir. Split aşılar bu oranın bir milyon aşılıda bir GBS olduğu tahmin edilmektedir. Ancak aşılanmayan kişilerin GBS açısından aşılanan kişilere göre daha fazla risk altında olduğu da bilinmektedir. Tavuk veya yumurta proteinine karşı anafilaksiye varacak kadar ciddi alerjik reaksiyon gelişenlerde influenza aşısı kontrendikedir<sup>24</sup>. Aşılama sırasında belirgin ateşli hastalık, altı aydan küçük olmak, daha önceki influenza aşısından sonraki 6 hafta içinde GBS öyküsü olmak influenza aşısının göreceli kontrendikasyonunu oluşturur<sup>15</sup>.

## 2.11. Dünyada 2009 Pandemik İnfluenza

2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsü, domuz, kuş ve insan influenza virüs genleri taşıyan yeni bir virüstür. Pandeminin ilk olgusu 24 Şubat 2009'da Kuzey Meksika'da 6 aylık bir kız çocuğu olarak kayıtlara geçti. 15 Nisan'da ABD'de ilk olgu bildirildi. 11 Haziran'da DSÖ, pandemi alarm düzeyini 6 olarak ilan etti (Şekil 2). Ülkemizde ilk olgu 15 Mayıs 2009'da hava alanında termal kamera ile tespit edilen ABD kaynaklı bir olgu idi. İlk yerli olgu ise 18 Haziran 2009'da saptandı<sup>4</sup>.

2009 yılı nisan ayı sonunda önce Meksika daha sonra ABD'de yeni bir solunum yolları enfeksiyonu sorununun ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kısa sürede söz konusu tablodan sorumlu olan etkenin insanlarda o güne dek saptanmış olanlardan farklı bir antijenik yapıya sahip yeni bir influenza virüsü olduğu ve süratli bir yayılım gösterdiği belirlenmiştir. O tarihten itibaren geçen sürede, DSÖ 11 Haziran 2009 tarihi itibarıyla söz konusu pandeminin 6. evrede olduğunu ilan etmiş, enfeksiyonun birçok ülkede hızla yayıldığı görülmüş; hastalıktan

kaybedilenlerin sayısı binlerle ifade edilmeye başlanmış ve nihayet kısa sürede onay alan aşılar kullanıma girmiştir<sup>3,25</sup>.

En yüksek alarm seviyesi olan 6, bir virüsün, ilk ortaya çıktığı bölgeden başka bir bölgeye sıçraması ve düzenli olarak insandan insana yayılması durumunda ilan ediliyor (Şekil 2). 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsünün infektivitesi yüksek, virülansı düşüktür<sup>26</sup>.

Yeni virüsün bildik bir eski alt-tip olmadığı; insan, domuz ve kanatlı influenza viruslerinden kaynaklanan gen bölgelerine sahip kimerik (üçlü reassortant) bir alt-tip olduğu anlaşılmıştır. Sonuçta farklı canlı türlerine ait viruslerinin “genetik havuzu” şeklinde tanımlayacağımız pandemi etkeninin prototipi olarak belirlenen A/California/7/2009 suşu, aşının eldesinde de kullanılan standart suş olarak kabul edilmiştir<sup>27,28</sup>.

2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsünün, mevsimsel grip etkenlerinden farklı olarak, buna karşın kuş gribi etkeni olan H5N1 virüsünde görüldüğü gibi alt solunum yollarına yerleştiği; mevsimsel grip etkenlerinin, influenza virüslerinin hücrelere tutunma bölgeleri olan sialik asit glikoproteinlerinden üst solunum yollarındaki \_2-6’yı kullanırken, pandemik H1N1’in alt solunum yollarında bolca rastlanılan \_2-3 yapısındaki reseptöre bağlandığı kanıtlanmıştır<sup>29</sup>.

İnter pandemik		Pandemik alarm		Pandemik	
<b>Faz 1</b>	<b>Faz 2</b>	<b>Faz 3</b>	<b>Faz 4</b>	<b>Faz 5</b>	<b>Faz 6</b>
İnsanda yeni virus yok  Hayvan virusları <u>düşük riskli</u>	İnsanda yeni virus yok  Hayvan virusları <u>yüksek riskli</u>	İnsanda yeni virus  <u>İnsanlar arasında yayılım yok/çok az</u>	Küçük gruplar, lokalize  <u>İnsanlar arasında sınırlı yayılım</u>	geniş gruplar, lokalize  <u>İnsanlar arasında sınırlı yayılım</u>	Genel toplumda artmış ve devamlı yayılım (kıtalararası salgın)



25 Nisan 2009

27 Nisan 2009

29 Nisan 2009

11 Haziran 2009

**Şekil 2. Pandemik İnfluenza'nın fazları**

## 2.12. Pandemik İnflüzanın Klinik Görünümü

2009 pandemik influenza A (H1N1) virüs enfeksiyonunun sebep olduğu influzanın klinik görünümü asemptomatik hastalıktan diğer altta yatan hastalıkların alevlenmesi ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden şiddetli viral pnömoniye içerebilen ciddi fatal hastalığa kadar değişir.

2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsü semptom ve bulgularının mevsimsel influzanın semptom ve bulgularına benzer

olduğu görülmüştür. Genellikle bir üst solunum yolu hastalığı şeklinde görülür. Hafif ve komplikasyonsuz pandemik H1N1 influenza'nın başlıca semptom ve bulguları; ateş (her olguda yoktur), öksürük, boğaz ağrısı, rinore, baş ağrısı, miyalji, artralji, titreme ve halsizliktir. Mevsimsel influenzada sık görülmediği halde pandemik H1N1 influenzada özellikle çocuklarda ishal ve kusma görülür. 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüs enfeksiyonu geçiren kişilerin çoğu kendiliğinden, komplikasyonsuz olarak iyileşir<sup>30</sup>.

2009 pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonunun, özellikle hastaneye yatırılan çocuklarda geniş bir klinik bulgu yelpazesi vardır. Hastaneye yatırılmış ve 2009 pandemik influenza A (H1N1) tanısı almış çocuklarda da en sık görülen yakınmalar ateş ve öksürüktür. Rinore, baş ağrısı, boğaz ağrısı, miyalji, titreme, ishal, kusma, letarji, konfüzyon, febril ve nonfebril konvülziyonlar, fotofobi, kulak ağrısı (otitis media), göğüs ağrısı, krup, bronşiyolit, hışıltı (wheezing), apne, solunum sıkıntısı, astımda alevlenme, preseptal selülit, bakteriyel pnömoni, ampiyem, pnömotoraks, spontan pnömomediastinum, karın ağrısı, akut karın [apandisit ve invajinasyon, dehidratasyon, epistaksis, hematemez, hematokezya, diyabetik ketoasidoz ve benign cocukluk çağı miyozidi hastanede yatan çocuklarda belirlenmiş olan diğer semptom, bulgu veya durumlarıdır. Çocuklarda 2009 pandemik influenza A'nın (H1N1) en sık görülen komplikasyonu başta viral pnömoni olmak üzere respiratuar komplikasyonlardır. Çocuklarda rapor edilen nörolojik komplikasyonlar arasında konvülziyon, ensefalopati ve akut nekrotizan ensefalopati de bulunmaktadır<sup>30</sup>.

### **2.13. İnfluenza Pandemilerinin ve 2009 Pandemisinin Ülkemizdeki Etkileri**

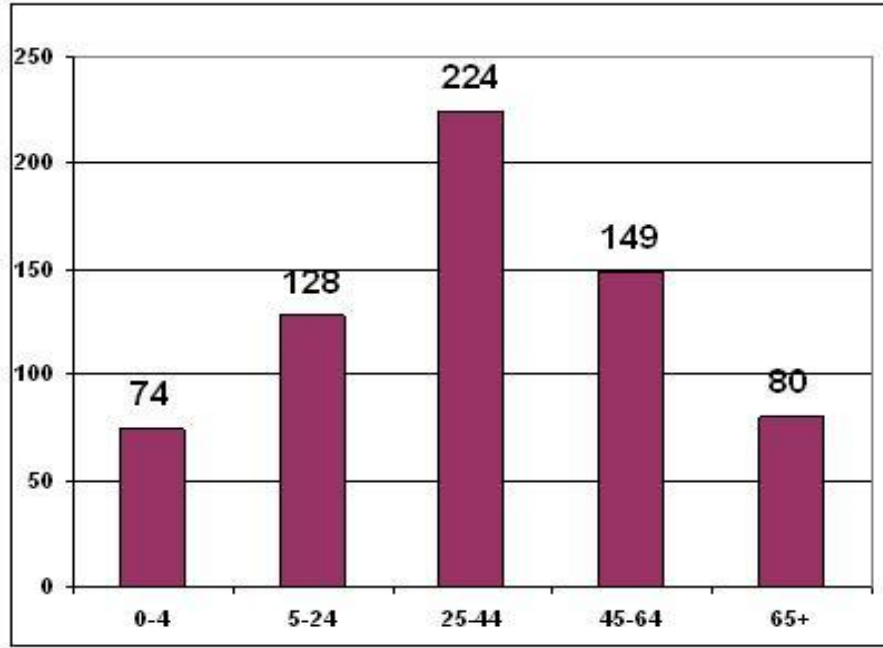
Türkiye’de, influenza üzerindeki çalışmalara Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü’nde, 1948–49 yıllarında görülen influenza salgını sırasında başlanmıştır. Hasta boğaz çalkantılarından izole edilen virüsler, Dünya Grip Merkezi’nde (WIC) A1 tipi influenza virüsü olarak tanımlanmıştır. 1958 salgınında A/Turkey 1/57 izole edilmiştir. Bu ağır salgın sırasında birçok virüs izole edilmiş ve bunlar WIC tarafından Asya gribi virüsüne identik bulunarak A2 olarak adlandırılmıştır<sup>5</sup>.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2007-2008 sezonu influenza sonuçlarına göre çalışılan örneklerin %27.7’sinde influenza virüsü pozitifdir. Bunların içinde de %55.7 ile en sık influenza A görülmektedir. İnfluenza A’nın alt tipleri incelendiğinde ise H1N1 alt tipi %38.8, H3N2 alttipi %61.2 olarak saptanmıştır<sup>31</sup>.

2009 Pandemisinde ise, ülkemizde ilk izolasyon olan 15 Mayıs 2009 tarihli ilk pandemik H1N1 suşunun analizi yapılarak A/İstanbul/05/2009 ismiyle Gen Bankasına bildirilmiştir. Meksika ve ABD’de virüsün saptanmasıyla başlayan süreç 2 ay gibi kısa bir sürede Evre 4’ten 6’ya geçiş ile pandemiye dönüşmüştür. Ülkemizde 15 Mayıs 2009’da dışarıdan gelen ilk olgudan yaklaşık bir ay sonra ilk yerli olgu, 5 ay sonra ilk okul salgını saptanmıştır. Okul salgını saptamasından sonraki 10 gün içinde ilk ölüm bir sağlık çalışanında bildirilmiştir. Aralıktan itibaren hafifleme dönemine giren pandemiye son ölüm bildirimini 6 Mart 2010’da yapılmıştır<sup>32</sup>.

Kasım 2009 tarihinden itibaren ülkemizde pandemik H1N1 aşısı yapılmaya başlanmıştır. Öncelikli olarak sağlık çalışanları, kronik hastalığı olanlar, okul çocukları, 6 aydan büyük bebekler ve bakıcılarının aşılanması hedeflenmiştir<sup>5</sup>.

2009 pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonu nedeniyle yaşamını kaybedenlerin %11.4'ü 0-4 yaş grubunda, %19.7'si 5-24 yaş grubunda, %37.1'i 25-44 yaş grubunda, %20.9'u 45-64 yaş grubunda, %10.9'u ise 65 yaş ve üstü grubundadır (Şekil-3). Ülkemizde en fazla ölüm üretken yaş grubu olan 25-44 yaş grubunda gerçekleşmiştir. Ancak yaşa özel mortalite hızlarına bakıldığında en yüksek mortalite 65 yaş üstü grupta olmuş, bunu 0-4 yaş grubundaki mortalite takip etmiştir. Hastalık mevsimsel grip mortalitesine benzer olarak 0-4 yaş ve 65 üstü yaş grubunda daha öldürücü seyretmekle beraber, genç ve üretken yaş gruplarında beklenenin çok üstünde ölüme yol açmıştır<sup>33</sup>.



Şekil-3. Ülkemizde 2009 pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonuna bağlı ölümlerin yaş gruplarına göre dağılımı

#### 2.14. Pandemik H1N1 Aşısı

Bu aşuların kullanımı bireyleri koruyacak ve sağlık hizmetlerine olan negatif etkiyi azaltacaktır. İnfluenza aşularının olumlu bir güvenlik geçmişleri vardır ve geliştirilen aşuların hiçbirinde güvenlikleriyle ilgili bu güne kadar bir tartışma konusu gündeme gelmemiştir.

Pandemik H1N1 aşısını; gribin yayılımını engellemek, ölümleri azaltmak, kritik hizmetlerin devamını sağlayabilmek ve sağlık sistemine olan güvenin devamını sağlamak amacıyla uygulamak gerekmektedir.

Pandemiye sonlandırmanın tek yolu toplumu bağışık hale getirmektir. Hastalanarak doğal bağışıklık kazanmak mümkündür. Ancak aşıların hastalanmadan bağışıklığı sağlaması açısından bir üstünlüğü vardır. Hiçbir aşı % 100 koruma sağlayamaz. Hastalık morbiditesi ve buna bağılı mortaliteyi azaltması açısından pandemilerde kitle aşılaması önerilmekte ve maliyet etkin bulunmaktadır. Pandemik aşının hızla üretilerek kullanıma başlanması zorunlu olup, normalde izlenen ve zaman gerektiren araştırma basamaklarını genellikle içermez<sup>4</sup>.

2009 pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonu aşılamasında hedef gruplar şunlardır:

- Gebeler
- Sağlık çalışanları
- 6 ay- 24 yaş arası tüm nüfus
- İtfaiye, ulaşım, elektrik ve doğalgaz hizmetleri gibi kritik alanlardaki personel ile kritik alanlardaki yöneticiler
- Kolluk kuvvetleri (Emniyet, Jandarma) ve Silahlı kuvvetler mensupları
- Diyabet, kronik akciğer hastalığı, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar gibi kronik hastalık sebebiyle risk taşıyan kişiler
- Hacı adayları

Pandemik H1N1 aşısı, yeni bir aşı olmakla beraber mevsimsel grip aşısı üretiminde kullanılan tekniklere göre üretilmiştir (Şekil-4). Pandemi aşıları kullanıma sunulmadan önce etkinlik ve güvenlik

testleri tamamlanarak ilgili ulusal ve uluslararası otoritelerden ruhsat almıştır. Ülkemize getirilen her aşı serisi kullanıma sunulmadan önce Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezinde biyolojik kontrole tabi tutulmaktadır. Aşı, ülkemizde birçok Avrupa ülkesiyle eş zamanlı olarak kullanıma sunulmuştur<sup>34</sup>.



Şekil-4. Mevsimsel Grip Aşısının Üretim Süreci

Ortak antijen A/California/7/2009 (H1N1)v ile üretilen aşıda, Antijen dışında; stabilizatör, adjuvan ve koruyucu bulunabilir. Stabilizatörler, aşılardan uygulanıncaya kadar aşı stabilitesini korumak üzere aşı flakonlarına eklenen maddelerdir. En çok kullanılan stabilizatör Magnezyum Klorid'dir. Koruyucular mikrobiyolojik bulaşmayı engellemek için kullanılırlar. Koruyucu olarak en çok kullanılan maddeler Tiomersal ile Neomisin'dir. Adjuvanlar aşılardan etkinliğini artırmak amacıyla kullanılan

maddelerdir. Alüminyum bileşikleri uzun yıllardır adjuvan olarak çeşitli aşılarda kullanılmıştır. Skualen de birçok adjuvanın yapısında yer alan bir maddedir. Aşının koruyuculuğu, aşılardan sonra, 10-14. günde başlayıp, 3.haftada en üst düzeye ulaşır. Adjuvanlı aşı, pandemik H1N1 virüsüne karşı yaklaşık %90 koruyucudur<sup>34</sup>. ABD’de canlı atenüe influenza aşıları ve adjuvan içermeyen inaktif aşıların kullanımı onay almıştır. Avrupa ülkelerinde ECDC’nin onayladığı aşılar ise Tablo 6’da sunulmuştur<sup>35</sup>. Türkiye’de kullanılacak aşılar Avrupa ve Kanada orijinli olup, AB’nin resmi kuruluşu olan İlaç Ajansı (EMA) tarafından ruhsatlandırılmış aşılardır. Bu tabloda yer alan aşılarından Pandemrix, Focetria ve Panenza aşıları ülkemizde kullanılan aşılardır. Pandemrix ve Focetria adjuvanlı, Panenza ise adjuvansız aşı olup sadece gebelerde kullanılmıştır<sup>4</sup>. Bizim çalışmamıza katılan bebek ve çocuklara yapılan aşı Focetria idi.

2009 pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonu geçirdiği, laboratuvar olarak teyid edilen kişilerin aşılanmalarına gerek yoktur. Aşı deltoid kasa kas içi uygulanır. Oniki ayın altındaki çocuklarda ise uyluğun orta veya üst 1/3 kısmında, vastus lateralis kasının ön yan bölümüne yapılır. Pandemik H1N1 aşısı ölü virüs aşısı olduğundan, Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamındaki diğer aşılar ya da mevsimsel influenza aşısı ile birlikte veya herhangi bir aralık bırakılarak uygulanabilir. Aşılar aynı gün uygulanacaksa farklı ekstremitelere yapılmalıdır. Aşı 10 yaş ve üzerindeki kişilere tek doz olarak uygulanmaktadır. 9 yaş ve altında olan kişiler ile immün süprese kişilere iki doz uygulanması gerekmektedir. İki doz arasındaki süre en az 3 hafta olmalıdır. 6 ay ve altındaki bebeklere yeterli bağışıklık cevabı geliştiremedikleri için aşı uygulanmamalıdır. Emzirme döneminde aşı uygulanabilir<sup>34</sup>.

**Tablo-6. Pandemik H1N1 aşılarının genel özellikleri**

Adı, Üretici Firma	Ürün tanımı	Kültür	Hemaglütinin içeriği	Adjuvan	Doz sayısı
Celvapan, Baxter	İnaktif, tüm hücre içeren vahşi virüs  A/California/7/2009	Hücre kültürü	7.5 µg	Yok	>6 ay  2x 0.5 ml
Pandemrix, GSK	İnaktif,split-influenza, reasortan  A/California/7/2009	Yumurta kültürü	Erişkin doz:3.75 µg	ASO3	>10 yaş  2x0.5 ml
			Pediyatrik doz:1.875 µg		6 ay-9 yaş  2x0.25 ml
Focetria, Novartis	İnaktif, yüzey influenza antijenleri, reasortan  A/California/7/2009	Yumurta kültürü	7.5 µg	MF59	>6 ay  2x 0.5 ml
Fluval P, Omninvest	İnaktif, tüm hücre içeren reasortan virüs  A/California/7/2009	Yumurta kültürü	Erişkin doz: 6 µg	Alimünyum fosfat	Erişkin ve >12 yaş:  1x0.5 ml
			Pediyatrik doz:3 µg		6ay-12 yaş:  1x0.25 ml

### 2.15. Pandemik H1N1 Aşısının Kontrendikasyonları

- Yumurtaya karşı anafilaksi öyküsü
- Önceki grip aşılması sonrası anafilaksi öyküsü
- Guillian Barré Sendromu geçirme öyküsü

Yüksek ateş (38°C ve üzeri) ve akut gelişmiş bir hastalık durumunda aşı yapmak, hastalığın sonuçlarının yanlışlıkla aşı kaynaklı yan etki sanılmasına yol açabileceğinden, tanı konulana kadar aşılama ertelenebilir<sup>34</sup>.

## 2.16. Pandemik H1N1 Aşısının Yan Etkileri

Pandemik H1N1 aşı uygulaması ile elde edilen erken sonuçlara göre sıra dışı yan etki tespit edilmemiştir. DSÖ'ne yapılan bildirimlere göre; 19 Kasım tarihine kadar yaklaşık 65 milyon doz pandemik H1N1 aşısı kullanıldığı ve aşının mevsimsel grip aşısı kadar güvenli olduğu ortaya çıkmıştır<sup>34</sup>.

Bildirimi gerekmeyen ve yaygın görülen yan etkiler yaklaşık % 1-10 arasında görülür. Bu durumlar genellikle aşıdan hemen sonra ortaya çıkabilir ve bir iki gün içinde tedavi gerektirmeksizin kaybolur<sup>36</sup>.

- Aşı uygulanan yerde kızarıklık, hassasiyet ya da şişlik
- Baş ağrısı
- Kas ve eklem ağrısı
- Ateş
- Mide bulantısı
- Terleme artışı
- Üşüme, titreme
- Kasık, koltuk altı ve boyun lenf bezlerinde şişlik

Bildirimi gereken çok nadir görülen yan etkiler ise şunlardır<sup>36</sup>:

- Ciddi alerjik reaksiyon, anafilaksi
- Bir ya da birkaç sinirde ağrı, nörit
- Trombositopeni
- Nefrit, vaskülit
- Konvülsiyon, ensefalomiyelit, ensefalit gibi nörolojik bozukluklar
- Guillain-Barré Sendromu
- Bell paralizi
- Demiyelinizasyon bozuklukları
- Okulorespiratuvar Sendrom

Guillain-Barre Sendromu (GBS) nadir görülen ve kas güçsüzlüğü ve geçici paralizilerle karakterize bir tablodur. GBS, sıklıkla gastrointestinal sistem veya üst solunum yolu hastalığını takiben oluşur, ancak nadir de olsa aşılama sonrası da görülebilir. 1976'da domuz kaynaklı influenza A salgını sırasında, aşılama sonrası 42 gün boyunca GBS riskinin anlamlı olarak arttığı görülmüş (yaklaşık olarak bir milyon aşıdan 10'unda). Bu nedenle Ekim 2009'da pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısından sonra GBS riskini değerlendirmek için aşı uygulanan ülkelerde surveyans sistemi başlatılmış. ABD'de Ekim 2009'dan Mart 2010'a kadar 2009 H1N1 aşısı olsun veya olmasın bildirilen tüm GBS'li olgular, surveyans sonuçları analizi ile değerlendirildiğinde, pandemik H1N1 aşısı yapılan bir milyon kişide 0.8

GBS'lu vaka tespit edilmiş, bu rakamında mevsimsel influenza aşısındaki benzer olduğu ve 1976 yılındaki domuz gribi aşı kampanyasından sonra bildirilen GBS riskine göre daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>37</sup>.

## 2.17. Akut Otitis Media

Otitis media (OM), orta kulak inflamasyonu olup, çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarından (ÜSYE) sonra en sık görülen enfeksiyonlardır.

### 2.17.1. Tanımlamalar

OM; akut otitis media (AOM), efüzyonlu otitis media (EOM) veya kronik efüzyonlu otitis media (KEOM), kronik süpüratif OM (KSOM) gibi adlar alabilir (Tablo- 7). AOM, tüm otitlerin önemli bir bölümünü oluşturur<sup>38</sup>.

**Tablo-7. Otitis Media tanımlama ve sınıflaması**

<b>Efüzyonsuz Otitis Media:</b> Orta kulak mukoza inflamasyonu; efüzyon yok
<b>Efüzyonlu Akut Otitis Media (AOM):</b> hızlı başlangıçlı, semptomlu orta kulak mukoza inflamasyonu, kulak ağrısı sık, zar bombe, motilitesi azalmış
<b>Efüzyonlu Otitis Media (EOM):</b> Sekretuar veya sessiz OM, asemptomatik orta kulak efüzyonu
<b>Kronik Efüzyonlu Otitis Media (KEOM):</b> Efüzyonun üç ay ve daha fazla devamı
<b>Kronik Süpüratif Otitis Media (KSOM):</b> Zarda perforasyonla birlikte altı haftayı geçen pürülan akıntı varlığı

Klinik kür; tedavi ile ilk 72 saatte semptom ve bulguların düzelmesi ve bu düzelmenin takip eden günlerde de devamıdır. Tedavi başarısızlığı; tedaviye rağmen ilk 72 saatte düzelme olmayan semptom veya bulguları devam eden veya ağırlaşan veya yeni odak gelişen durumlardır. Bu durum uygun olmayan tedavi, yetersiz tedavi, yanlış tanı veya ilaç direncine bağlı olabilir. Relaps; tedavi ile başlangıç yanıtı alındıktan sonra, tedavi devam ederken veya tedavi bittikten sonraki 4 gün içinde klinik bulguların tekrar başlamasıdır. Bunun nedenleri; tedavi başarısızlığı, ilaç direnci veya yeni bir etkenle enfeksiyon olabilir. Rekürens; tedavi sonrasında ve tedavi kesildikten 5-15 gün ve sonrasında gelişen yeni bir atak için kullanılır. Sık tekrarlayan AOM, altı ayda üç ve üzeri veya bir yılda 4 ve üzeri AOM atağı için kullanılır<sup>38</sup>.

### 2.17.2.Epidemiyoloji

AOM, 6-11 ay arasında pik yapar, 3 yaşında çocukların %50-85'i en az bir kez AOM geçirir. 1 yaşında kadar tekrarlayan AOM atakları çocukların %10-20'sinde görülür. EOM'lı çocuklarda tekrarlama oranı 24 ay içinde %50 civarındadır. AOM erkek çocuklarında daha sık görülür<sup>39</sup>. Üç yaşına kadar neredeyse çocukların büyük çoğunluğu en azından bir kez orta kulak efüzyonu (AOM veya EOM) geçirmiştir<sup>40</sup>.

### 2.17.3. Patofizyoloji

OM, viral veya bakteriyel etkenlerin rol oynadığı ve immün yanıtın etkili olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. AOM'nın patogenezi multifaktoriyeldir<sup>40</sup>. Östaki borusu, nazofarinkste biriken salgıların orta kulağa geçmesini önler ve buradaki basıncı dış ortamdaki hava basıncı ile dengede tutar. Çocuklarda östaki borusu daha kısa ve geniş, daha

horizontal ve daha nazofaringeal yerleşimlidir. Ayrıca düz ve kıkırdak yapısı gevşektir, bu nedenle çocuklarda daha sık AOM görülmektedir<sup>41</sup>. Alerji veya ÜSYE'ları, nazofarinks ve östaki borusunu da kapsayan üst solunum yolları mukozasında konjesyona yol açar. Bu konjesyon, tüp disfonksiyonuna dolayısıyla orta kulakta klirensin ve basınç düzenlenmesinin bozulmasına yol açar. Bu fonksiyon bozukluğu devam ederse, potansiyel patojenlerin nazofarinksten orta kulağa aspirasyonuna yol açar. Bakteri veya ürünleri, lokal yerleşik hücreleri uyarır, immün-efektör hücreleri etkiler ve klinik bulgulara yol açan inflamatuvar cevabı uyarır<sup>39,40</sup>.

AOM oluşumunda rol oynayan risk faktörleri Tablo-8'de özetlenmiştir.

#### 2.17.4. Etyoloji

AOM etkenleri sıklıkla nazofarinkste kolonize bakterilerdir. *Streptococcus pneumoniae* (%30-50), *Moraxella catarrhalis* (%10-20) ve tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (%20-30) OM'ya yol açan başlıca bakteriyel etkenlerdir. AOM'ların %10-40'ında etken saptanamaz. Virüsler, tek başlarına veya bakteriyel ajanlarla birlikte, gittikçe artan sıklıkta OM'ya yol açarlar. Bütün solunumsal virüsle OM'ya yol açsa da, en sık respiratuvar sinsityal virüs, rhinovirüs, adenovirüs ve influenza virüsü neden olur<sup>38,40</sup>.

**Tablo-8: AOM oluşumunda risk faktörleri<sup>38,41</sup>**

AOM oluşumunu kolaylaştıran faktörler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük doğum kilolu olmak veya gestasyon yaşının 33 haftadan az olması</li><li>• 3 yaşın altındaki çocuklar</li><li>• Kraniyofasial anomaliler</li><li>• Östaki tüp anomalisi, disfonksiyonu</li><li>• Ailede tekrarlayan AOM öyküsü</li><li>• İmmün sistem bozuklukları (doğumsal veya edinsel)</li><li>• Erkek cinsiyet</li><li>• Alerji</li><li>• Anne sütü almama</li><li>• Biberon veya emzik kullanımı</li><li>• Kreşeye veya yuvaya gidiş</li><li>• İlk atağın erken geçirilmesi</li><li>• Viral solunum yolu enfeksiyonu</li><li>• Kardeş sayısı</li><li>• Sigara dumanına maruziyet</li></ul>

### 2.17.5. Klinik

Kulak ağrısı ve ateş, AOM'da en önemli klinik bulgulardır. Ateş, bir yaş altındaki bebeklerin %70'nde görülmürken, büyük çocukların yarısından azında görülür. Küçük çocuklar kulak ağrısını ifade edemeyebilirler, onlarda da ağlama, huzursuzluk, ishal ve kusma gözlemlenebilir. Bir ÜSYE'den hemen sonra bu belirtiler başlayabilir. Kulak akıntısı, işitme kaybı, baş dönmesi, kulak çınlaması diğer belirtileridir. Kulak akıntısı, AOM'da spontan perforasyon sonucu gelişir ve akıntının başlamasıyla ağrı hızla azalır<sup>38,40</sup>.

Normal kulak zarı, renksiz-beyaz, amber rengi, bazen hafif pembemsi olabilir, incedir ve ışık refleksi (Poltzer üçgeni) görülür ve pnömotik otoskopta mobildir. AOM'da ise kalın, opak kırmızı veya sarı renktedir, dolgun, ışık refleksi yok veya düzensizdir. Bazen perforasyon ve akıntı görülebilir. Pnömotik otoskopta hareketleri azalmıştır. Çoğu vakada otit çift taraflıdır<sup>38,40</sup>.

AOM'nın tanısı için gerekli bulgular<sup>39,42</sup>:

1. Bulguların akut başlaması
2. Orta kulak efüzyonunun varlığı
  - Kulak zarının şişliği
  - Kulak zarının hareket azlığı veya yokluğu
  - Kulak zarı arkasında hava-sıvı seviyesi
  - Kulak akıntısı

### 3. Orta kulak inflamasyonu bulguları

- Kulak zarının kırmızı oluşu
- Kulak akıntısı

#### 2.17.6. Laboratuvar

Rutin laboratuvar testleri tanıda çok yardımcı olmaz. Genel bakteriyel enfeksiyon bulgusu olarak lökositoz, sedimentasyon ve CRP'de artış %75 olguda beklenir. Steril kulak kültürü saptanan vakalarda, bu testlerin normal çıkma ihtimali daha yüksektir. Kan kültürü AOM'da nadiren pozitifdir (<%1). AOM'da spesifik etyolojik ajanı belirlemede tek güvenilir yöntem timpanosentez ile alınan kültürdür. Timpanosentez, şiddetli ağrı varsa, yenidoğanda ve immün sistemi baskılı kişilerde etkeni belirlemede, antibiyotik tedavisinin başarısız olduğu vakalarda uygulanır<sup>38</sup>. Pnömotik otoskopun orta kulak efüzyonlarını göstermedeki, sensitivitesi (%94) ve spesifitesi (%80)dir. Pnömotik otoskop ile kulak zarının hareketlerini gözlemek ve görünümünü değerlendirerek deneyim ister. Timpanometri, kulak zarı hareketlerini ve orta kulak fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan, basit ve objektif bir yöntemdir<sup>40</sup>. Timpanometri, kulak zarı kompliyansını ölçmek ve orta kulakta sıvı varlığını göstermek için kullanılır. AOM ve EOM'da kompliyans anlamlı olarak azalır<sup>38</sup>.

#### 2.17.7. AOM Tanısında Timpanometri

İmpedans, bir sistemin kendisini harekete geçirmeye çalışan enerjiye karşı koyma yani direnç olarak tanımlanabilir. Ses enerjisine karşı kulak zarı, orta kulak boşluğu ve kemikcikler karşı

koyarlar. Bu dirence akustik impedans adı verilir. Timpanometri, kulak yapılarının direnci ile ilgili bilgi veren bir yöntemdir<sup>43</sup>.

Timpanometri, invaziv olmayan bir muayene metodudur ve timpanometri ile elde edilen bilgiler nesnelidir. Timpanometrik incelemenin en önemli kısmını orta kulağın dinamik impedansının ölçümü oluşturur. Bu işlem dış kulak yoluna (DKY) yerleştirilen bir prop yardımı ile kulak zarının lateralinde DKY'ye hapsolmuş olan havanın basıncını değiştirmek suretiyle yapılır. Kullanılan cihaza göre değişmekle birlikte, genellikle, DKY'daki basınç +200 mm su ile -400 mm su basıncı arasında değiştirilir ve her seferinde kulak zarının esnekliği, yani kompliyansı ölçülerek bir grafik haline getirilir. Buna "timpanogram" adı verilir<sup>43</sup>.

Dinamik impedans ölçümü sırasında 3 ayrı veri elde edilir.

- 1) Basınç
- 2) Kompliyans (Kulak zarının esnekliği)
- 3) Hacim

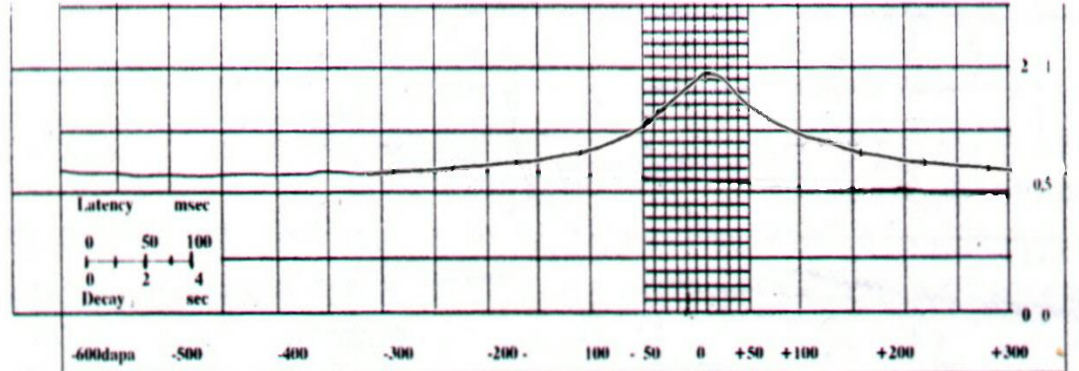
Uygulana basınç sonucu, eğer kulak zarı yeterli esnekliğe sahipse çan ya da piramit tarzında bir eğri (timpanogram) elde edilir (A ya da C tipi timpanogramlar). Bu eğrinin tepe noktası orta kulaktaki basınç miktarını gösterir.

Eğer kulak zarının esnekliği yeterli değilse timpanogramda bir tepe elde edilemez. Çan ya da piramit tarzı eğri yerine düz bir çizgi

elde edilir. Düz bir timpanogram ile karşılaştırıldığında üç olasılıktan söz edilebilir.

- 1) Teknik hata ya da DKY'da buşon varlığı,
- 2) Kalınlaşmış veya timpanosklerotik zar varlığı,
- 3) Orta kulakta yoğun efüzyon varlığı veya ileri derecede (orta kulak medial duvarına değecek kadar) retrakte zar.

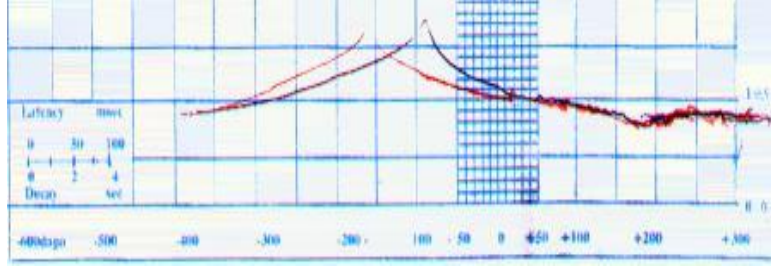
**A TİPİ EĞRİ:** Orta kulak basıncının (eğri pikinin) -100 mm su'dan daha pozitif değerlerde olması anlamına gelir. Orta kulak boşluğu ve kulak zarının normal olduğunu gösterir (Şekil 5).



**Şekil 5. Normal timpanogram (A tipi).**

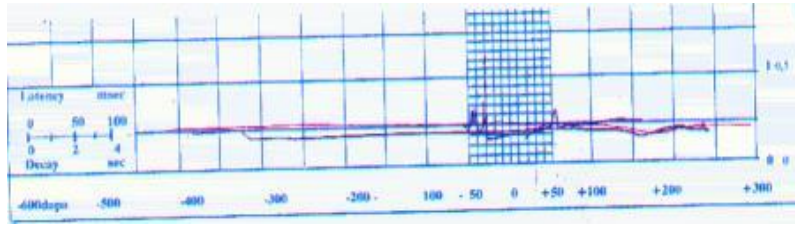
**C1 TİPİ EĞRİ:** Timpanogram tepe noktasının -100 ile -199 mm su arasında olduğu eğri tipidir (Şekil 6).

C2 TİPİ EĞRİ: Timpanogram tepe noktasının – 200 mm su'dan daha negatif olduğu eğri tipidir (Şekil 6).



Şekil 6. C tipi timpanogram; timpanogram tepe noktası – 100 mmsu'dan daha negatiftir.

B TİPİ EĞRİ: Timpanogramda herhangi bir tepe noktası görülmeyen, yani çan ya da piramit biçimi olmayıp düz çizgi halinde olan bir timpanogramı ifade eder (Şekil 7).



Şekil 7. B tipi timpanogram; timpanogram tepe noktası izlenememektedir.

Bu bilgiler ışığında efüzyon ve orta kulak enfeksiyonu aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır.

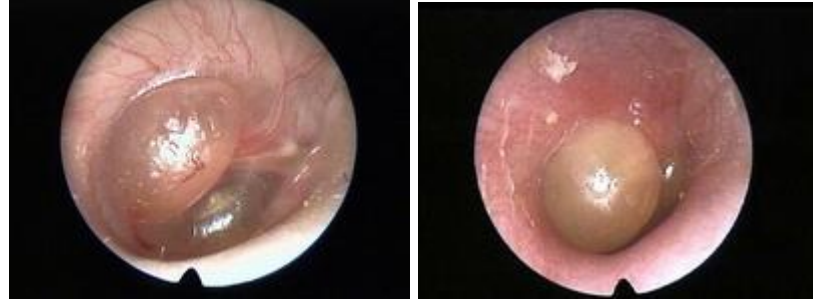
NORMAL BULGULAR: Normal kulak zarı muayenesi ile birlikte A tipi eğri

SEKRETUAR OTİTİS MEDİA (SOM): Kronik efüzyonlu otitis medialara verilen isim olup seröz otitis media olarak da bilinmektedir. Lokal ya da sistemik klinik enfeksiyon bulgu ve belirtileri olmadan orta kulakta sıvı toplanması ve havalanma azlığının (otoskopik bulgular: kulak zarında matlaşma, retrakte görünüm, yer yer belirginleşmiş damarlar ve zar hareketlerinin azalması, timpanogramda düşük orta basınç ve düz eğri tipi görülebilir. Çocuklarda B tipi timpanogramlar tanı koydurucudur (Şekil 8).



**Şekil 8. SOM'un otoskopik görünümü**

AKUT OTİTİS MEDİA (AOM): Efüzyonlu otitis mediaların akut tiplerinin en sık görülenidir. Bir veya iki kulakta efüzyon varlığı ile birlikte kulak ağrısı, otore, kulak dolgunluğu, ateş, irritabilite, letarji, anoreksi, kusma, ishal gibi klinik semptomların bir veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanmaktadır. Bu hastalarda akut dönemde timpanogram yapılmamalıdır, ancak yapılırsa C2 veya b tipi eğri görülür (Şekil 9).



**Şekil 9. AOM'nın otoskopik görünümü**

SUBAKUT EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA: AOM sonrasında lokal ve genel klinik enfeksiyon bulgu ve belirtileri kaybolmasına rağmen orta kulakta sıvı ve havalanma bozukluğunun devam etmesi halidir. Otoskopik ve timpanometrik bulguları SOM'a benzer. Ancak otoskopide retraksiyon daha azdır, hava-sıvı seviyeleri ve hava kabarcıkları görülür.

#### 2.17.8. Komplikasyonlar

Tanı konmakta geciken vakalar ile yeterli ve uygun tedavi görmeyen çocuklarda komplikasyonlar veya sekeller oluşur. Komplikasyonlar tablo-9'da özetlenmiştir<sup>41</sup>.

**Tablo-9. AOM komplikasyonları**

Orta kulak <ul style="list-style-type: none"><li>• İletimsel işitme kaybı</li><li>• Fasiyal paralizi</li><li>• Kemik hasarı</li><li>• Zar perforasyonu</li></ul>	Kafa içi <ul style="list-style-type: none"><li>• Beyin apsesi</li><li>• Epidural apse</li><li>• Lateral sinüz trombozu</li><li>• Menenjit</li><li>• Otitik hidrocefali</li><li>• Subdural ampiyem</li></ul>
Temporal kemik <ul style="list-style-type: none"><li>• Mastoidit</li><li>• Petrozit</li></ul>	İç kulak <ul style="list-style-type: none"><li>• Labirentit</li><li>• Sinirsel tip işitme kaybı</li></ul>

### 2.17.9. Tedavi

AOM'da spontan iyileşme sıktır. Plasebo verilen çocuklarda 3 gün içinde ağrı ve ateşte, %60-90 oranında iyileşme görülür. Spontan iyileşme yüksek oranda görülse de tedavi de genelde antibiyotik verilir<sup>38</sup>. AOM tedavisinde izlenecek en ideal yol etkene göre antibiyotik seçimidir. Bunu yapmak için parasentez gerekir. Ancak bu yol pratikte kullanılmadığı için olası en sık etkenler göz önüne alınarak tedavi verilir.

En sık görülen mikroorganizmalara yönelik olarak ilk seçilecek ilaç yüksek dozda amoksisilin (80-90 mg/kg/gün), 2 dozda 10 gün süre ile verilmelidir. Semptomlar ilk 3 gün içinde gerilerse tedaviye devam edilir. Eğer semptomlar devam ediyorsa, beta laktamaz yapan

mikroorganizmalar düşünülerek beta laktamaz stabil bir antibiyotik kullanılmalıdır. Amoksisilin klavülonat, azitromisin, eritromisin bu amaçla kullanılabilir. Alternatif olarak sefuroksim aksetil, sefaklor, sefpodoksim, sefiksim, sefprozil, lorakarbef, sefdinir, seftriakson, klaritromisin, klindamisin penisilin alerjisi olanlarda alternatif olarak kullanılabilir. antibiyotik tedavisine ek olarak dekonjestanlar ve antihistaminikler kullanılabilir. Ancak her ikisi de enfeksiyonunu gidişini etkilememektedir<sup>41</sup>.

## **2.18.Akut Otitis Mediada İnfluenza Aşısının Yeri**

AOM patogenezi multifaktöriyeldir. En iyi bilinen iki etken; orta kulak boşluğunun bakteriyel enfeksiyonu ve östaki disfonksiyonudur. AOM sırasında orta kulaktan en çok izole edilen bakteriler; *S pneumonia*, *H. İnfluenzae* ve *M.catarrhalis* olmakla birlikte AOM ataklarının viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar önemli oranda artmıştır. Standart kültür yöntemleri ile AOM'lı çocukların orta kulak sıvılarında %4.4-46 oranında virüsler izole edilmiştir. Virüslere spesifik ELISA ve PCR testleri ile bu oran %75' e yükselmektedir. İnsanlarda çeşitli respiratuar virüslerle temasın AOM'ya neden olduğu da gösterilmiştir. Virüsler aynı zamanda AOM'da tedavi başarısızlığının bir nedeni olarak da görülmektedir<sup>6</sup>.

Çocuklarda yeni tanı alan OM'ların %50'den fazlasının grip benzeri hastalıkla ilişkili olduğu, buna karşılık grip benzeri hastalık tablosunun %20-40'ının OM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yeni başlayan semptomatik OM (AOM) veya persistan OM'lu kişilerin orta kulaklarından virüs, virüs proteini ve viral genomik yapı saptandığını gösteren çalışmalar vardır<sup>44</sup>.

Viral ajanlar ve özellikle influenza virüsü; östaki tüpü işlevlerini bozarak solunum sistemi epitelyum hücrelerinde yapısal ve işlevsel kayıplar meydana getirerek, lökosit işlevlerini değiştirerek ve bakterilerin solunum yolu hücrelerine adezyonunu kolaylaştırarak, orta kulak basınç regülasyonunun bozulması ve negatif basınç oluşması ile sonuçlanabilir. Orta kulak negatif basıncı, östaki ağız çevresinde artmış bakteri sayısı ile birleşince, orta kulağa bakteri veya virüslerin aspire edilmesi ile süpürasyon ve AOM semptomlarının gelişmesi ile sonuçlanabilir<sup>6</sup>.

Otitis media, viral üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında orta kulak basıncını ayarlama, mukosilier aktivite ile mikroorganizmaların kolonizasyonunun engelleme ile görevli östaki tüpünün disfonksiyonu ile ilişkili gibi görünmektedir. Giebing ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan modelinde influenza virüsünün buruna inokulasyonundan sonraki ilk 10 gün içerisinde östaki tüp histopatolojisinin özellikle de nazofarinkse açılan kısımda değiştiği gözlenmiştir. Silier epitelyumde ve sekretuar goblet hücrelerinde azalma, epitelyumyal metaplazi ve subepitelyal lenfosit infiltrasyonu bahsedilen değişikliklerdendir. Tersine timpanik orifise yakın bölgede silier epitelyum normal olmakla birlikte goblet hücrelerinin sekretuar aktivitesi artmıştır. Bu artış tüp içerisinde mukoid sekresyonların ve dökülmüş epitelyum hücrelerin birikimine neden olur. Lümen içerisindeki debris tubal lümeni tamamen doldurur ve östaki tüp disfonksiyonuna neden olur<sup>45</sup>.

Orta kulak basıncının virüs inokulasyonundan 3-7 gün sonra negatifleştiği gösterilmiştir. Orta kulak basıncının negatifliğinin artması bakteriyel orta kulak enfeksiyonuna zemin hazırlar. Tüm bu lokal etkilere sistemik immünolojik ve biyokimyasal konakçı cevabının

eklenmesiyle viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının sekonder bakteriyel enfeksiyonlara eğilim yaratması kaçınılmaz hale gelir.

Viral enfeksiyonların sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlamalarının başka bir sebebi de polimorfonükleer hücrelerde fonksiyon bozukluklarına sebep olmalarıdır.

Alper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ÜSYE geçiren ve eş zamanlı OM saptanan hastaların nazofaringeal sekresyonlarında, influenza B %20 ve influenza A %73 oranında saptanmış. AOM ataklarında ise sıklıkları değişken farklı virüsler saptanmış. En düşük %8 ile rhinovirüs bulunurken, en yüksek oranda %75 ile parainfluenza virüsü bulunmuş. Aynı çalışmada RSV enfeksiyonlarında OM riskinin az da olsa arttığı vurgulanmış<sup>44</sup>.

Respiratuar virüslerin çeşitli mekanizmalarla bakteriyel otitis media efüzyona eğilim yaratmaları nedeniyle AOM'ya karşı korumada virüs aşılarının önemi gündeme gelmiştir.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Çalışma grubu**

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Sosyal Pediatri Bilim Dalı ve Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Hastanesi'nde, Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yapılan kesitsel bir çalışmadır.

Çalışma 6 ay-5 yaş arası 46 aşıli ve 46 aşısız toplam 92 çocuk ile yürütüldü. Ülkemizde Pandemik H1N1 aşı uygulaması Kasım 2009 tarihinde başlamıştı. Bu tarihten başlayarak çalışmanın yapıldığı polikliniklere başvuran 6 ay -5 yaş arasındaki sağlıklı çocukların ailelerine Pandemik H1N1 aşısı yaptırıp yaptırmadıkları soruldu. Yaptırmayanlara aşılanmaları önerildi. Aşılanmayı kabul eden çocukların tümü çalışmaya alındı. Aşılanmayı kabul eden her çocuktan sonra aynı gün başvuran ancak aşılanmayı kabul etmeyen aynı yaştaki bir başka çocuk kontrol grubu olarak alındı.

Aşı grubundaki çocukların %26'sı tek doz aşıli idi.

#### **3.2. Aşı**

Etkin madde olarak influenza virüsü suşunun yüzey antijenlerini (hemaglutinin ve nöroaminidaz) içeren Pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısı (Focetria®), 1 doz (0.5 mL): A/California/7/2009 (H1N1)v benzeri suş (X-179A) 7.5 mikrogram ve adjuvan MF59C.1; Skualen 9.75 mg, Polisorbitat 80 1.175 mg, Sorbitan trioleat 1.175 mg içeren aşı 0.5 mL intramusküler

uygulandı. Çocuklara, aşının birinci dozunun (0.5 mL) uygulanmasından sonra ikinci dozun en az 3 hafta sonra uygulanması önerildi

### 3.3. Verilerin toplanması

Çalışmaya katılan çocuklar, aşidan sonra, 6-8 hafta ara ile 2 kez, otoskopik muayene ve timpanometrik değerlendirmeye alındılar. Rutin kontrollere dışında, ateş veya kulak ile ilgili yakınmaları olan çocuklar, akut semptomları varken yeniden değerlendirildiler. Değerlendirmeler bir pediatrist ve çocukların aşılama durumlarını bilmeyen bir kulak-burun-boğaz uzmanı tarafından yapıldı.

Çalışma grubuna alınan çocuklar her muayenede;

1. Otoskop ile kulak zarının şekli, esnekliği ve rengi
2. Timpanometrik olarak orta kulak boşluğunun kompliyansı (c), volümü (v), basıncı (p), gradiyenti (g) ve A, C1, C2 ve B olmak üzere eğri tipleri açısından değerlendirildi.

Buşon varlığında değerlendirme buşon temizlendikten sonra yapıldı.

Timpanometre olarak, AZ27 elektroakustik impedansmetre (Interacoustics, Denmark) kullanıldı ve timpanometrik olarak eğri tipleri şu şekilde değerlendirildi:

A tipi eğri: Timpanogramda orta kulak basıncının -100 mmsu ve üzeri olduğu eğri tipi.

C1 tipi eğri: Timpanogramda orta kulak basıncının -100 mmsu ile -199 mmsu arasında olduğu eğri tipi.

C2 tipi eğri: Timpanogramda orta kulak basıncının -200 mmsu ile -400 mmsu arasında olduğu eğri tipi.

B tipi eğri: Timpanogramda orta kulak basıncının +200 mmsu ile -400 mmsu arasında olmakla birlikte tepe noktası olmayan düz eğri tipi

Çalışmaya alınan her çocuk için 29 sorudan oluşan AOM risk etmenlerini içeren bir anket formu dolduruldu.

### **3.4. İstatistiksel Yöntem**

Çalışmanın istatistiksel analizleri "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS/PC 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki - Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

İki grup arasında her muayene için ayrı ayrı ve toplamda olmak üzere atak hızı üzerinden EOM, AOM ve bu tanımlar birleştirilerek otit (AOM veya EOM) sıklığı karşılaştırıldı. Ayrıca timpanogram eğrileri içinde basınçlı olarak normali ifade eden A tipi eğri ile normale yakın negatifliği ifade eden C1 tipi eğriler birleştirilerek; daha fazla negatifliği ve düz

timpanogramı ifade eden C2+B tipi eğriler ile karşılaştırıldı. İki grup arasında sadece EOM atak hızı karşılaştırması yapılırken AOM'lar dışarıda bırakılarak, toplamda EOM+normal kulak muayenesi sayısı üzerinden değerlendirme yapıldı. Yine sadece AOM atak hızı karşılaştırması yapılırken EOM'lar dışarıda bırakılarak, toplamda AOM+normal kulak muayenesi sayısı üzerinden değerlendirme yapıldı. Otit tanısı için; bir muayene ya otit ya da normal olacağı için toplam muayene üzerinden değerlendirme yapıldı. Aynı şekilde 2 grup arasında timpanometrik eğriler karşılaştırıldığında bir muayene ya A veya C1 ya da B veya C2 olacağı için toplam muayene üzerine değerlendirme yapıldı.

2 grup çocuk sayısı üzerinden en az bir kere AOM, en az bir kere EOM, en az bir kere otit (AOM veya EOM) geçirme üzerinden yüzdeler dilimlere ayrıldılar ve bu yüzdeler üzerinden aşının sırasıyla EOM'dan, AOM'dan ve otitten koruyuculuk oranları hesaplandı.

Çalışmaya katılan çocukların tanıları ve eğri tipleri üzerine otit risk etmenlerinin etkisi lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Risk grupları için sınıflama yapılırken; erkek cinsiyet=0, kız cinsiyet=1 olarak kabul edildi. Modele katılan diğer riskler arasında biberon veya emzik kullanımı için; çalışmaya katılan çocuklar biberon veya emziği hiç kullanmayanlar=0, biberon veya emzikten herhangi birisini ya da ikisini kullananlar=1 olarak tanımlandı. Daha önce otit tanısı alma açısından; bu tanıyı almayanlar=0, otit tanısı konmuş olanlar=1 olarak tanımlandı. Sık ÜSZE geçirme kriteri olarak 4. ve 6. sorulara (Ek 1) evet yanıtı veren ve senelik 6 veya daha fazla ÜSZE atak sayısı tarif edenler=1, sorulara hayır diye yanıt verenler veya senede 6'dan az atak tarif edenler=0 olarak tanımlandı. Konjuge pnömokok aşısı yapılan çocuklar=0, yapılmayan çocuklar=1 olarak tanımlandı. Pasif sigara içiciliği için evinde sigara

içilmeyenler veya günlük 10 adet sigaradan az içenler=0, evinde günlük 10'dan fazla sigara içenler=1 olarak gruplandırıldı. Son olarak kreşe giden çocuklar=1, gitmeyenler=0 olarak tanımlandı. Backward LR model, removal p=0.10 model analize alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 92 çocuğun 39'u kız (%42.4), 53'ü erkek (%57.6) idi. Olguların yaşları 6 ay-5 yaş ( $28\pm 14$  ay) arasında değişiyordu. Çalışmaya alınan çocuklar çalışmanın yapıldığı mevsimde pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısı yapılanlar (aşılı grup) ve pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısı yapılmayanlar (aşısız grup) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Aşılı (n=46) ve aşısız gruptaki (n=46) çocuklar benzer özellikler taşımakta idi. Yaş ortalamaları aşılı grupta  $27.7\pm 14.7$  (7-59) ay, aşısız grupta  $28.2\pm 13.5$  (8-57) ay idi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). AOM risk etmenleri açısından da horlama dışında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo-10).

##### 4.1. Birinci Muayene Tanıları

Birinci muayene sonrası aşılı grupta 46 çocuğun 6'sı (%13) EOM, 2'si (%4.3) AOM olarak, aşısız grupta ise 46 çocuğun 9'u (%19.6) EOM, 7'si (%15.2) AOM olarak değerlendirildi. Hem EOM (Tablo-11), hem de AOM (Tablo-12) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanamadı.

İki grup herhangi bir otit (EOM+AOM) tanısı olanlar açısından karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13). Aşılı ve aşısız gruplardaki olguların timpanometrik eğri tipleri A+C1 ve B+C2 olarak 2 grupta değerlendirildiğinde de gruplar arasında anlamlı fark saptanamadı (Tablo 14).

**Tablo-10. Aşılı ve Aşısız Gruplarda AOM Risk Etmenleri**

	Aşılı Grup		Aşısız Grup		p*
	n	%	n	%	
Cinsiyet (K/E)	19 / 27	41.3 / 58.7	20 / 26	43.5 / 56.5	1,00
Biberon kullanma	31	67.4	32	69.6	1,00
Emzik kullanma	15	32.6	19	41.3	0,51
Sık ÜSYE	11	23.9	15	28.3	0,48
Kardeşlerde sık ÜSYE	6	13	2	4.3	0,10
Okula/kreşe giden kardeş varlığı	17	37	9	19.6	0,11
Ağız açık uyuma	12	26.1	20	43.5	0.125
Uykuda nefessiz kalma	3	6.5	1	2.2	0.617
Astım veya alerji öyküsü	4	8.7	0	0	0.117
Sık ilaç kullanma	10	21.7	7	15.2	0.592
Daha önce otit geçirme	9	19.6	14	30.4	0,33
Sigara dumanı	16	34.8	23	50	0,20
Kreşe gitme	8	17.4	3	6.5	0,19
Horlama	6	13	18	39.1	0,008

\* : Ki-kare testi

**Tablo 11. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede EOM Tanısı**

	Muayene sonucu				Toplam		p*
	EOM		Normal		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	6	13.6	38	86.4	44	100	0.392
Aşısız	9	23.1	30	76.9	39	100	
Toplam	15	18.1	68	81.9	83	100	

\* : Ki-kare testi

**Tablo 12. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede AOM Tanısı**

	Muayene sonucu				Toplam		p*
	AOM		Normal		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	2	5.0	38	95.0	40	100	0.079
Aşısız	7	18.9	30	81.1	37	100	
Toplam	9	11.7	68	88.3	77	100	

\* : Ki-kare testi

**Tablo 13. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede Otit (AOM veya EOM) Tanısı**

	Muayene sonucu				Toplam		p*
	Otit		Normal		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	8	17.4	38	82.6	46	100	0.095
Aşısız	16	34.8	30	65.2	46	100	
Toplam	24	26.1	68	73.9	92	100	

\* : Ki-kare testi

**Tablo 14a. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede Timpanogram Bulguları**

	Timpanogram Eğri Tipleri (Sol kulak)				Toplam		p*
	A+C1		B+C2		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	38	82.6	8	17.4	46	100	0.607
Aşısız	35	76.1	11	23.9	46	100	
Toplam	73	79.3	19	20.7	92	100	

\* : Ki-kare testi

**Tablo 14b. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Birinci Muayenede Timpanogram Bulguları**

	Timpanogram Eğri Tipleri (Sağ kulak)				Toplam		p*
	A+C1		B+C2		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	40	87	6	13	46	100	0.121
Aşısız	33	71.7	13	28.3	46	100	
Toplam	73	73	19	20.7	92	100	

\* : Ki-kare testi

#### **4.2. İkinci Muayene Tanıları**

İlk muayeneden 4-8 hafta sonra, aşılı grupta 28 kulak muayenesinden 1'nde AOM (%3.6), 7'sinde EOM (%25) tanısı konurken, aşısız grupta 28 kulak muayenesinin 1'nde AOM (%3.6), 3'ünde EOM (%10.7) saptandı. Gruplar arasında hem EOM (Tablo 15) hem AOM (Tablo 16) açısından anlamlı fark bulunmadı. İki grup otit (Tablo 17) ve timpanometrik eğriler açısından değerlendirildiğinde de anlamlı fark saptanamadı (Tablo 18).

**Tablo 15. Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede EOM Tanısı**

	Muayene sonucu				Toplam		p*
	EOM		Normal		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	7	25.9	20	74.1	27	100	0.293
Aşısız	3	11.1	24	88.9	27	100	
Toplam	10	18.5	44	81.5	54	100	

\* : Ki-kare testi

**Tablo 16. Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede AOM Tanısı**

	Muayene sonucu				Toplam		p*
	AOM		Normal		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	1	4	20	96	21	100	1.00
Aşısız	1	4.8	24	95.2	25	100	
Toplam	2	4.3	44	95.7	46	100	

\* : Ki-kare testi

**Tablo 17. Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede Otit (AOM veya EOM) Tanısı**

	Muayene sonucu				Toplam		p*
	Otit		Normal		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	8	28.6	20	71.4	28	100	0.329
Aşısız	4	14.3	24	85.7	28	100	
Toplam	12	21.4	44	78.6	56	100	

\* : Ki-kare testi

**Tablo 18a. Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede Timpanogram Bulguları**

	Timpanogram Eğri Tipleri (Sol kulak)				Toplam		p*
	A+C1		B+C2		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	24	85.7	4	14.3	28	100	0.729
Aşısız	22	78.6	6	21.4	28	100	
Toplam	46	82.1	10	17.9	56	100	

\* : Ki-kare testi

**Tablo 18b. Aşılı ve Aşısız Gruplarda İkinci Muayenede Timpanogram Bulguları**

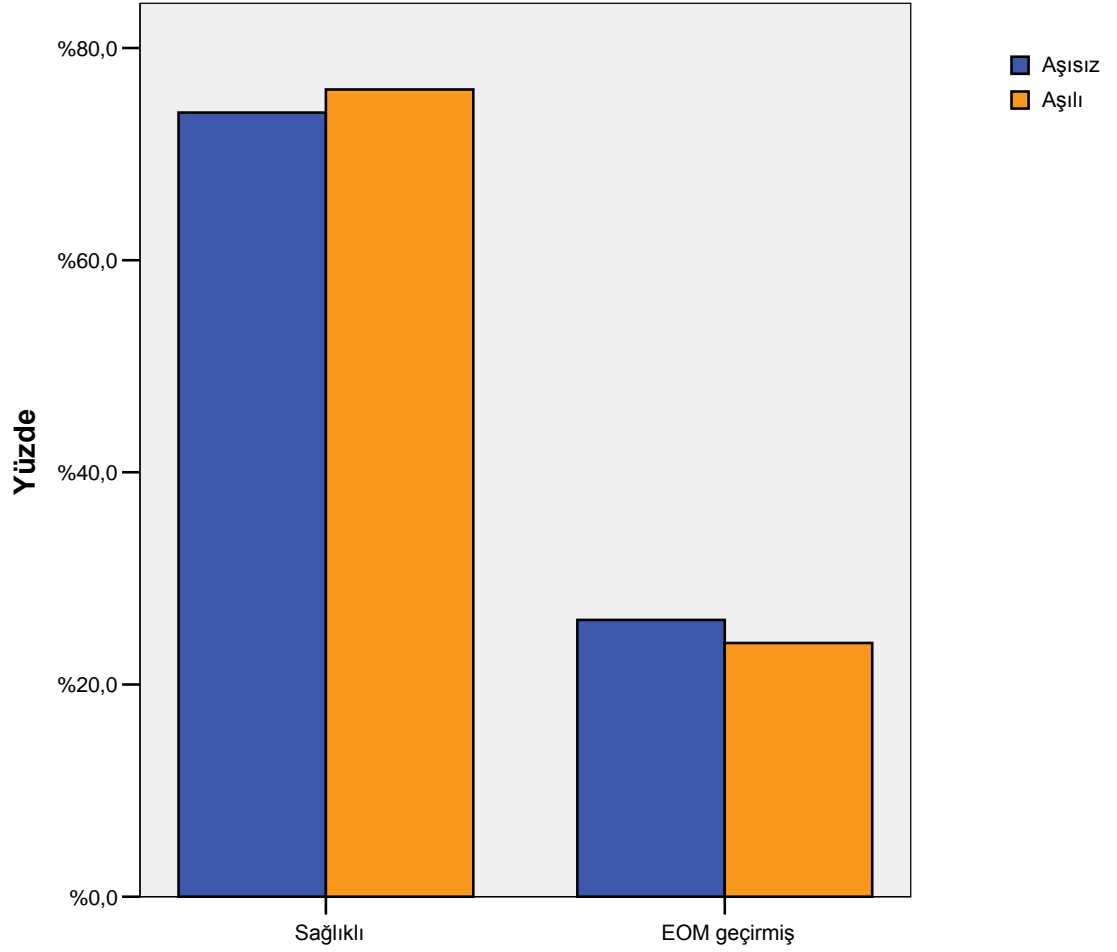
	Timpanogram Eğri Tipleri (Sağ kulak)				Toplam		p*
	A+C1		B+C2		n	%	
	n	%	n	%			
Aşılı	20	71.4	8	28.6	28	100	0.329
Aşısız	24	85.7	4	14.3	28	100	
Toplam	44	78.6	12	21.4	56	100	

\* : Ki-kare testi

### **4.3. İki muayene sonucu tanıların muayene üzerinden birlikte değerlendirilmesi**

#### **4.3.1. Toplam EOM atak sayısı**

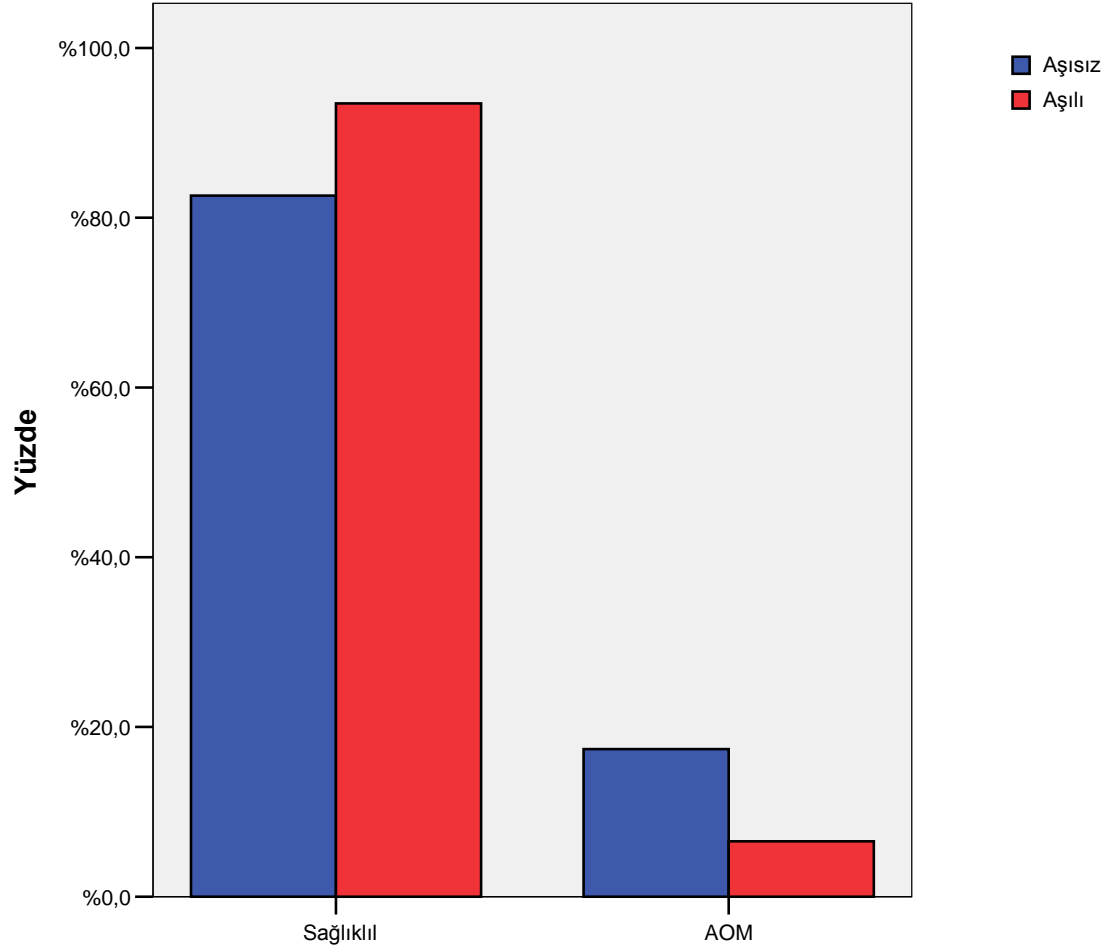
Aşılı çocuklara toplam 74 muayenede 13 EOM tanısı konurken (%17.5), aşısız çocuklara 74 muayenede 12 EOM tanısı (%16.2) konmuştur. Aradaki fark anlamlı değildir (p=1.00). Grafik 1'de ilk ve 2.muayene sonrası aşılı ve aşısız grupta EOM sayılarının karşılaştırılması bulunmaktadır.



**Grafik 1. Aşılı ve Aşısız grupta toplam EOM sıklığı (%)**

#### 4.3.2. Toplam AOM atak sayısı

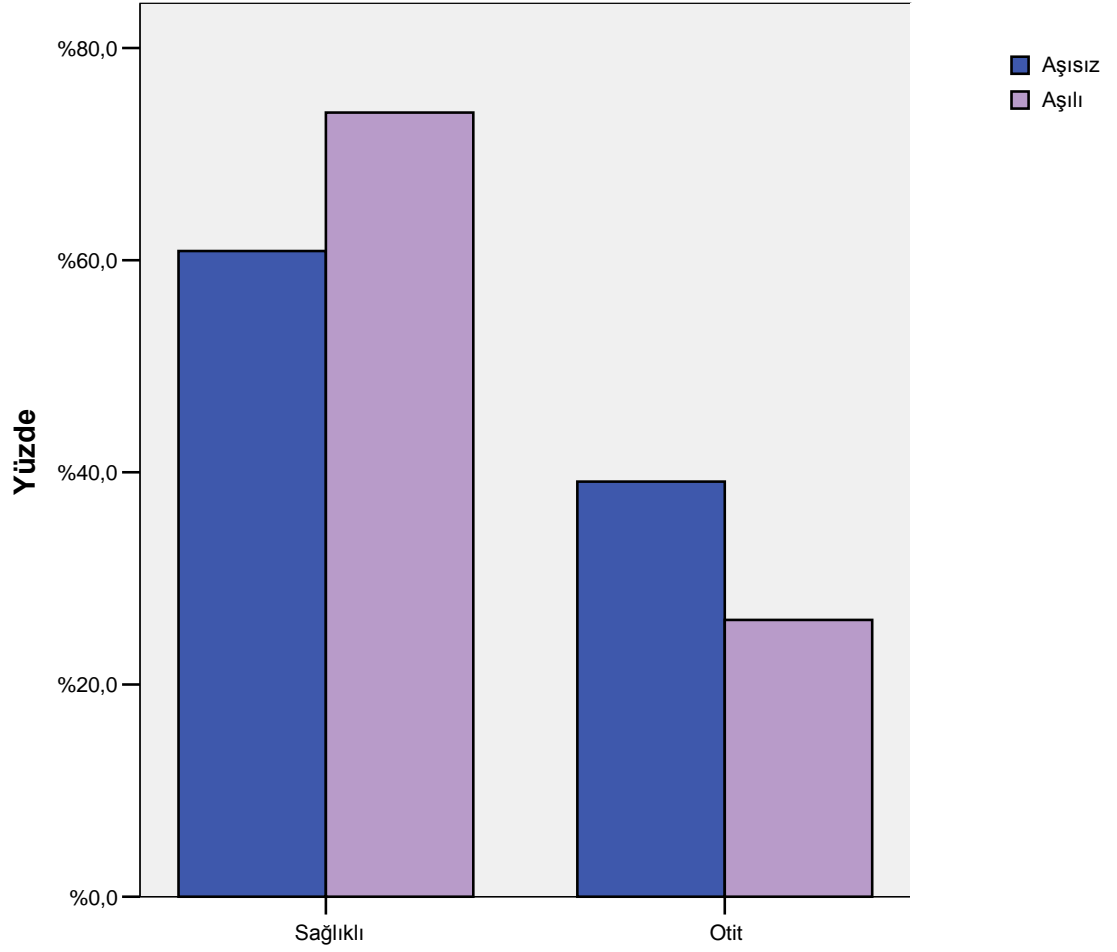
Aşılı çocuklara toplam 74 muayenede 3 AOM tanısı konurken (%4.0), aşısız çocuklara 74 muayenede 8 AOM tanısı (%10.8) konmuştur. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.19$ ). Grafik 2'de ilk ve 2.muayene sonrası aşılı ve aşısız grupta AOM sayılarının karşılaştırılması bulunmaktadır.



**Grafik 2. Aşılı ve aşısız grupta toplam AOM sıklığı (%)**

#### 4.3.3. Toplam otit atak sayısı

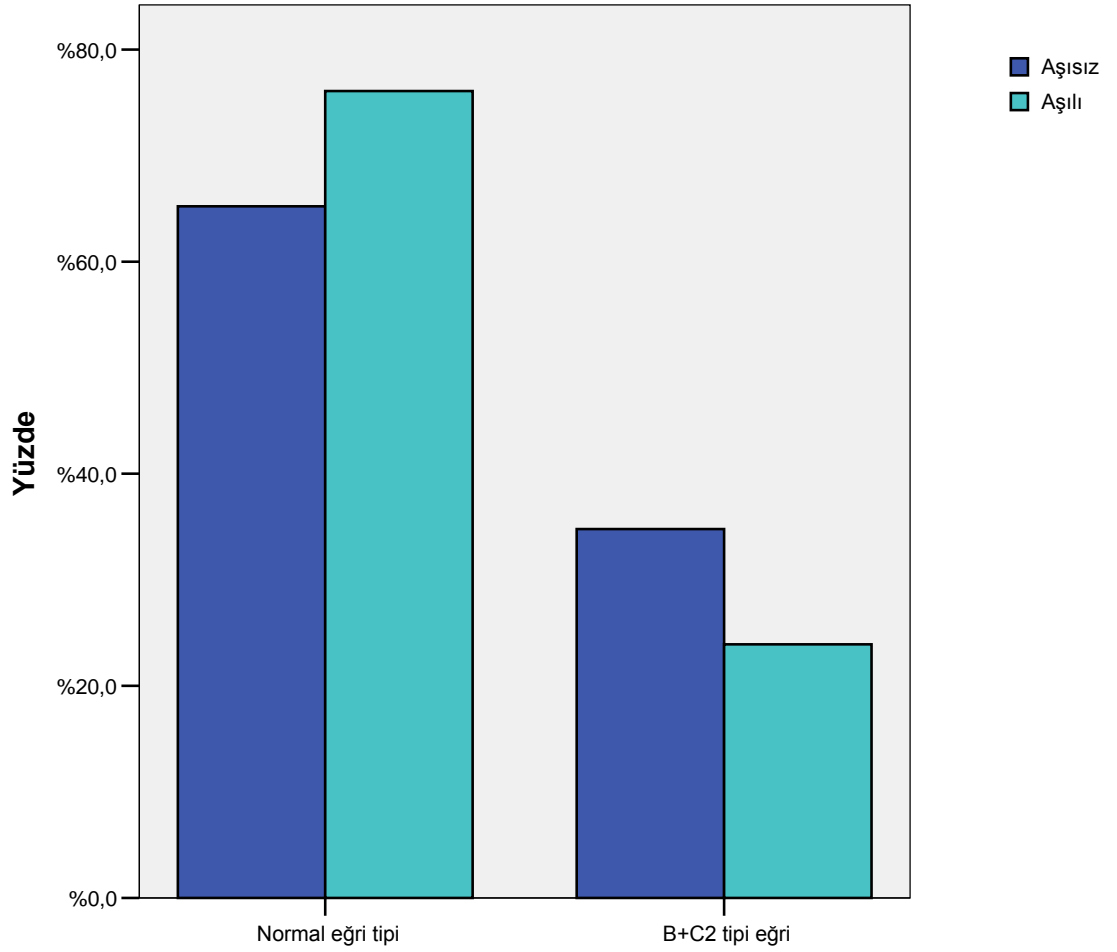
Aşılı çocuklara toplam 74 muayenede 16 otit tanısı konurken (%21.6), aşısız çocuklara 74 muayenede 20 otit tanısı (%27.0) konmuştur ( $p=0.26$ ). Grafik 3'de ilk ve 2.muayene sonrası aşılı ve aşısız grupta otit sayılarının karşılaştırılması bulunmaktadır.



**Grafik 3. Aşılı ve aşısız gruplarda toplam otit sıklığı (%)**

#### 4.3.4. Toplam Timpanogram bulguları (sol kulak)

Aşılı çocuklara yapılan toplam 74 muayenede sol kulak için; 12 kez (%16.2) B veya C2 tipi timpanogram eğrisi saptanırken, aşısız çocuklara yapılan 74 muayenede sol kulak için; 17 kez (%22.9) B veya C2 tipi timpanogram eğrisi saptanmıştır. Ancak aradaki fark anlamlı değildir ( $p=0.36$ ). Grafik 4a'da ilk ve 2.muayene sonrası aşılı ve aşısız grupta sol kulak için timpanogram eğrilerinin karşılaştırılması bulunmaktadır.

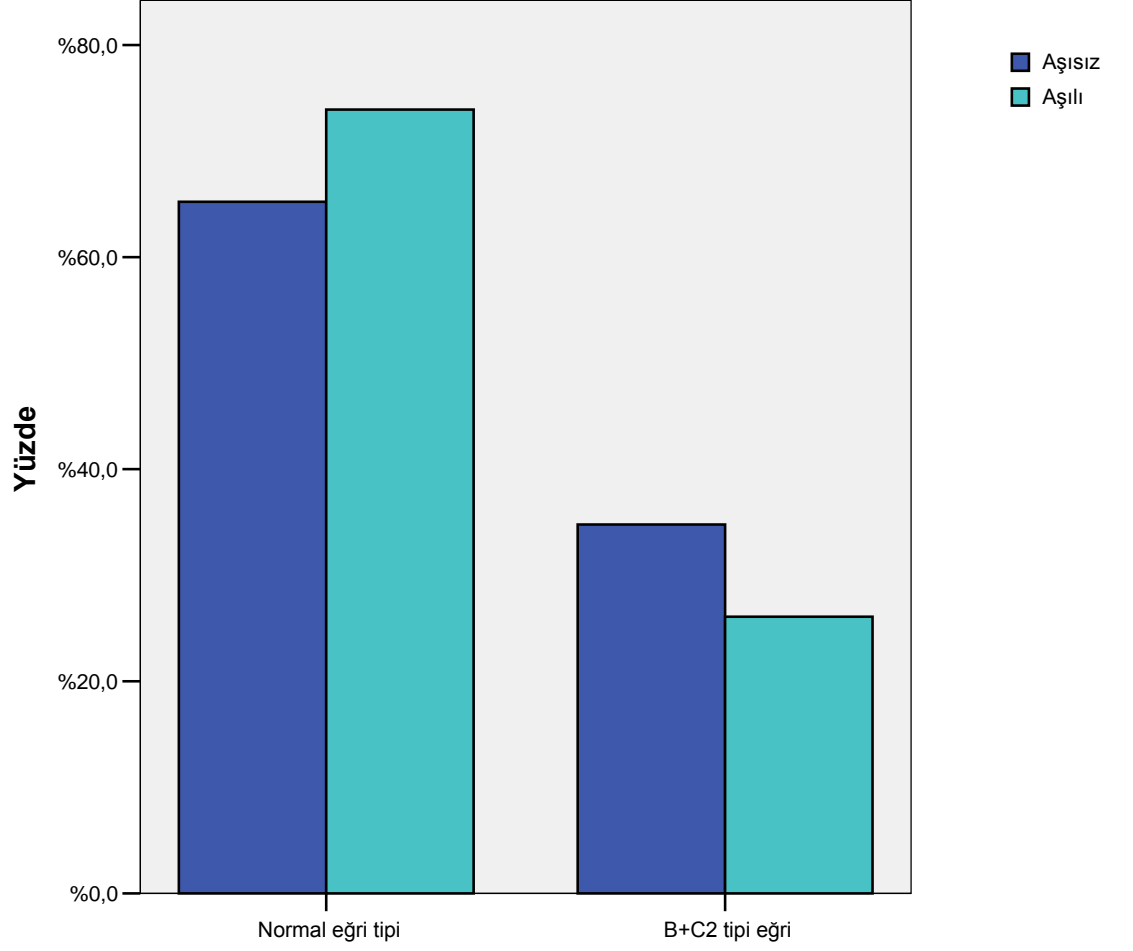


**Grafik 4a. Aşılı ve aşısız gruplarda sol kulak için B+C2 tipi eğri sıklığı (%)**

#### 4.3.5. Toplam Timpanogram bulguları (sağ kulak)

Aşılı çocuklara yapılan toplam 74 muayenede sağ kulak için; 14 kez (%18.9) B veya C2 tipi timpanogram eğrisi saptanırken, aşısız çocuklara yapılan 74 muayenede sol kulak için; 17 kez (%22.9) B veya C2 tipi timpanogram eğrisi saptanmıştır. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.49$ ). Grafik 4b'da ilk ve 2.muayene sonrası aşılı ve

aşısız grupta sağ kulak için timpanogram eğrilerinin karşılaştırılması bulunmaktadır.



**Grafik 4b. Aşılı ve aşısız gruplarda sağ kulak için B+C2 tipi eğri sıklığı (%)**

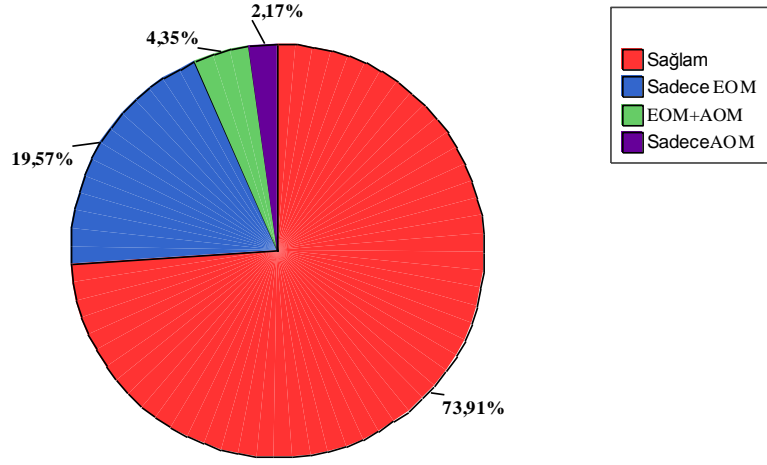
#### **4.4. İki muayene sonucu tanıların çocuk sayısı üzerinden birlikte değerlendirilmesi**

##### **4.4.1 En az bir kez EOM tanısı almış olma:**

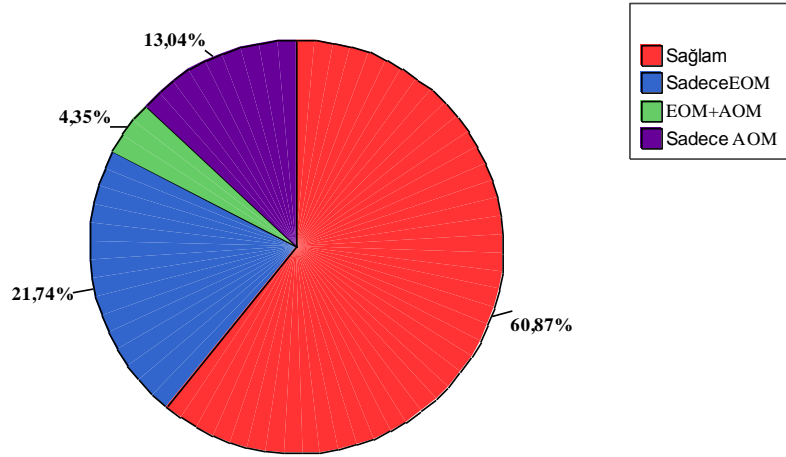
Aşılı 46 çocuktan 9'u en az bir kez yalnızca EOM, 2'si en az bir kez hem AOM hem EOM tanısı almışlardır. Toplam olarak 11 aşılı çocuk (%23.9) en az bir kez EOM tanısı alırken, 34 aşılı çocukta (%73.9) hiçbir kulak bulgusu saptanmamıştır (Grafik 5). Aşısız 46 çocuktan 10'u yalnızca EOM, 2'si hem AOM hem EOM tanısı almışlardır. Toplam olarak 12 aşısız çocukta (%26) en az bir kez EOM saptanmış olup, 28 aşısız çocukta (%60.8) hiçbir kulak bulgusu saptanmamıştır (Grafik 6). İki grup arasında EOM tanısı için çocuk sayısı üzerinden yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=1.00$ ).

##### **4.4.2. En az bir kez AOM tanısı almış olma:**

Aşılı çocukların 2'sinde AOM ile birlikte EOM, 1'nde ise yalnızca AOM saptanmıştır. Toplam olarak 3 çocuk (%6.5) AOM tanısı almıştır. Aşısız çocukların ise 2'si AOM yanı sıra EOM tanısı alırken, 6 çocukta tek başına AOM saptanmıştır. Toplam olarak 8 aşısız çocuk (%17.3) AOM tanısı almıştır. İki grup arasında AOM tanısı için çocuk sayısı üzerinden yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.19$ ).



**Grafik 5. Aşılı grupta tanı dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)**



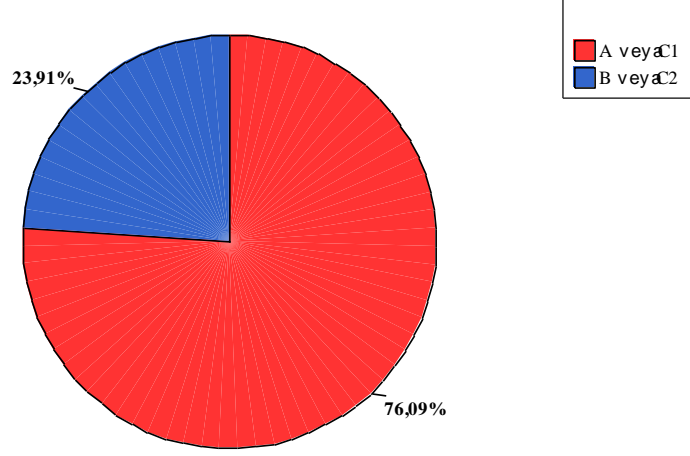
**Grafik 6. Aşısız grupta tanı dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)**

#### 4.4.3. En az bir kez otit (EOM veya AOM) tanısı almış olma:

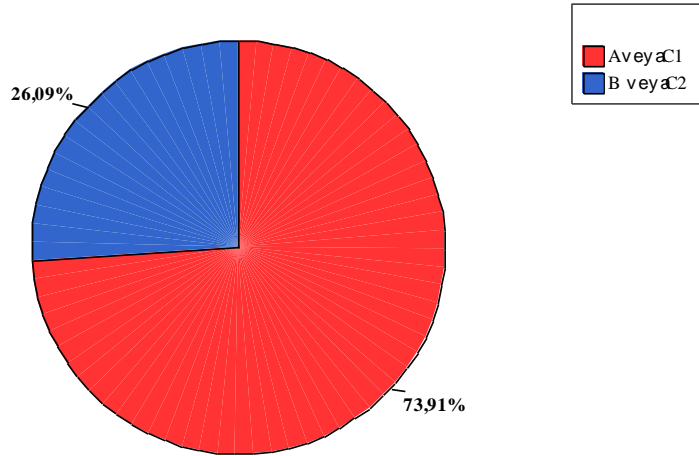
Aşılı grupta toplam 12 çocuk (%26) en az bir kez AOM ya da EOM tanısı almıştır. Aşısız grupta ise 18 çocuk (%39.1) en az bir kez AOM ya da EOM tanısı almıştır. İki grup arasında otit tanısı için çocuk sayısı üzerinden yapılan değerlendirmede anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.26$ ).

#### 4.4.4. Timpanogramda en az bir kez B veya C2 tipi eğriye sahip olma:

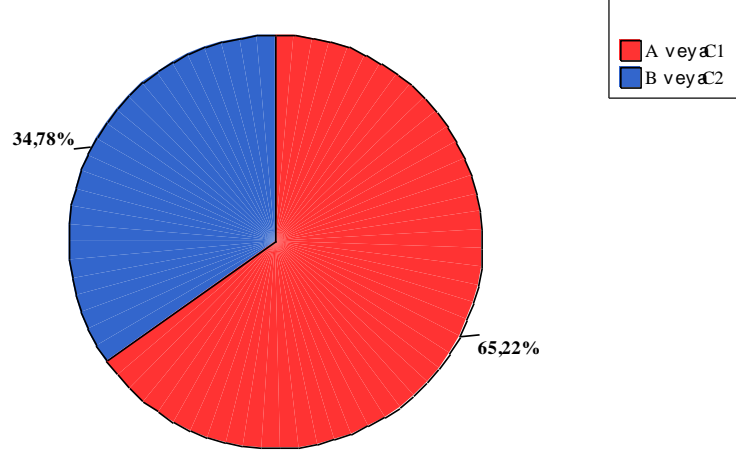
Aşılı grupta 46 çocuğun 11'inde (%23.9) sol kulak timpanogramlarında en az bir kez B veya C2 tipi eğri bulunurken, 35 çocuğun (%76.1) her muayenesinde A veya C1 tipi eğri saptanmıştır (Grafik 7a). Aşılı grupta 46 çocuğun 12'sinde (%26) sağ kulak timpanogramlarında en az bir kez B veya C2 tipi eğri bulunurken, 34 çocuğun (%73.9) her muayenesinde A veya C1 tipi eğri saptanmıştır (Grafik 7b). Aşısız grupta ise 46 çocuktan 16'sında (%34.7) sol kulak timpanogramlarında en az bir kez B veya C2 tip eğri bulunurken, 30 çocuğun (%65.2) her muayenesinde A veya C1 tipi eğri saptanmıştır (Grafik 8a). Aşısız grupta 46 çocuktan 16'sında (%34.7) sağ kulak timpanogramlarında en az bir kez B veya C2 tip eğri bulunurken, 30 çocuğun (%65.2) her muayenesinde A veya C1 tipi eğri saptanmıştır (Grafik 8b). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.36$ ).



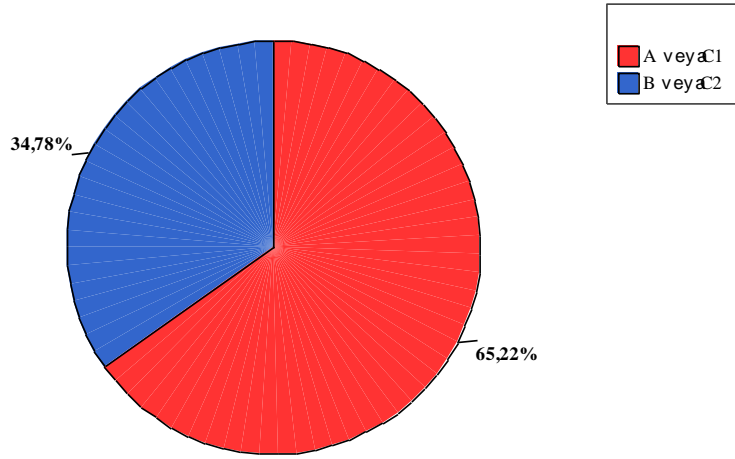
**Grafik 7a. Aşılı grupta sol kulak için eğri tipi dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)**



**Grafik 7b. Aşılı grupta sağ kulak için eğri tipi dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)**



**Grafik 8a. Aşısız grupta sol kulak için eğri tipi dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)**



**Grafik 8b. Aşısız grupta sağ kulak için eğri tipi dağılımı (En az bir kez geçirme üzerinden)**

## **4.5. Risk etmenleri**

### **4.5.1. EOM Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi**

Bu çalışmaya alınan tüm çocuklar EOM oluşumuna etki eden risk etmenleri açısından logistik regresyon analizi ile değerlendirildiler. Sonuçta pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısı yapılmayan çocukların, pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısı yapılan çocuklara göre EOM açısından 2.9 kat daha riskli olduğu saptandı ( $p=0.04$ ). Çalışmaya alınan erkek çocukların, kız çocuklara göre EOM açısından 2 kat, biberon ve emzik kullanımının 1.4 kat ve sık ÜSYE geçirme öyküsünün 1.6 kat daha riskli saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer risk etmenleri yönünden tanı alan ya da sağlam çocuklar arasında anlamlı fark saptanamadı (Tablo 19).

### **4.5.2.AOM Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi**

Bu çalışmaya alınan tüm çocuklar AOM oluşumuna etki eden risk etmenleri açısından değerlendirildiler. Sonuçta erkek çocuklar 12.3 kat, biberon veya emzik kullanan çocuklar 19.3 kat AOM açısından daha riskli bulundu ( $p<0.05$ ). Pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısı yaptırmayan çocuklarda, AOM açısından 9.5 kat daha riskli bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer risk etmenleri yönünden tanı alan ya da sağlam çocuklar arasında anlamlı fark saptanamadı (Tablo 20).

### **4.5.3.Otit (EOM ya da AOM) Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi**

Bu çalışmaya alınan tüm çocuklarda AOM ve/veya EOM tanısı alan ve almayanlar orta kulak enfeksiyonu risk etmenleri açısından değerlendirildiler. Sonuçta pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısı yaptırmayan çocukların, pandemik (H1N1) 2009 influenza aşısı yaptıran

çocuklara göre 2.9 kat otit açısından daha riskli olduğu saptandı (p=0.043). Diğer risk etmenleri yönünden tanı alan ya da sağlam çocuklar arasında anlamlı fark saptanamadı (Tablo 21).

**Tablo 19.EOM Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi**

	B	p	O.R.	Güven Aralığı (%95)	
				Alt	Üst
Cinsiyet	0.727	0.190	2.069	0.698	6.127
Biberon ve emzik kullanma	0.384	0.508	1.468	0.471	4.575
Sık ÜSVE öyküsü	0.482	0.385	1.620	0.546	4.803
Sigara dumanına maruziyet	-1.068	0.062	0.344	0.112	1.054
H1N1 aşısı	1.089	0.044	2.971	1.030	8.566

**Tablo 20. AOM Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi**

	B	p	O.R.	Güven Aralığı (%95)	
				Alt	Üst
Cinsiyet	2.516	0.040	12.385	1.123	136.634
Biberon veya emzik kullanma	2.964	0.020	19.373	1.611	233.034
Sık ÜSVE öyküsü	-0.737	0.491	0.479	0.059	3.902
Daha önce otit geçirme	1.686	0.172	5.395	0.481	60.549
Sigara dumanına maruziyet	1.751	0.101	5.760	0.712	46.627
KPA aşısı	1.900	0.073	6.686	0.838	53.311
H1N1 aşısı	2.258	0.066	9.560	0.862	106.058

**Tablo 21. Otit (AOM veya EOM) için Risk Etmenleri**

	B	p	O.R.	Güven Aralığı (%95)	
				Alt	Üst
Cinsiyet	0.728	0.189	2.070	0.699	6.128
Biberon veya emzik kullanma	0.345	0.550	1.412	0.456	4.367
Sık ÜSYE	0.450	0.414	1.568	0.533	4.609
Sigara dumanına maruziyet	-1.057	0.064	0.348	0.114	1.062
H1N1 aşısı	1.091	0.043	2.978	1.035	8.567

#### 4.5.4 Timpanometrik Bulguları Etkileyen Risk Etmenleri

Çalışmaya alınan çocukların tüm timpanogramlarındaki eğri tipleri A+C1 (normal ve düşük negatif değerler) ve B+C2 (yüksek negatif değerler ve düz eğri tipi) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Belirlenen iki grup arasında otit risk etmenleri açısından değerlendirme yapıldı. Sonuçta pasif sigara içiciliğine maruz kalan çocuklarda, diğerlerine göre sol kulakta B+C2 tipi timpanogram bulgusu görülme riskinin 0.28 kat arttığı gözlemlendi ( $p=0.02$ ). Pandemi (H1N1) 2009 influenza aşısı yaptırmayan çocuklarda da, yaptıran çocuklara göre patolojik eğri görülme sıklığı 1.9 kat arttığı halde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 22a). Sağ kulak içinse; pasif sigara içiciliğine maruz kalan çocuklarda, diğerlerine göre sağ kulakta B+C2 tipi timpanogram bulgusu görülme riskinin 0.34 kat

arttığı gözlemlendi ( $p=0.03$ ). (Tablo 22b). Diğer risk etmenleri açısından hem sağ hem de sol kulak açısından anlamlı fark gözlemlenmedi.

**Tablo 22a. Sol Kulak Timpanogram Bulgularını Etkileyen Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi**

	B	p	O.R.	Güven Aralığı (%95)	
				Alt	Üst
Sık ÜS YE öyküsü	0.735	0.140	2.086	0.787	5.534
Sigara dumanına maruziyet	1.253	0.020	0.286	0.100	0.819
H1N1 aşısı	0.852	0.091	2.343	0.874	6.283

**Tablo 22b. Sağ Kulak Timpanogram Bulgularını Etkileyen Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi**

	B	p	O.R.	Güven Aralığı (%95)	
				Alt	Üst
Sık ÜS YE öyküsü	0.808	0.105	2.244	0.846	5.954
Sigara dumanına maruziyet	-1.071	0.037	0.343	0.125	0.938
Kreşe gitme öyküsü	-1.149	0.181	0.317	0.059	1.706

## 5. TARTIŞMA

İnfluenza aşısı, influenza ve influenza ile ilişkili komplikasyonları önlemede en etkili yoldur. Mevsimsel influenza aşısı, 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsüne karşı tam bir koruma sağlamadığından, bu virüse karşı özel aşılar üretilmiş ve Ekim 2009'da ABD'de kullanım onayı almıştır. Ancak, kısa zamanda yeterli miktarda aşı üretilip, gereksinimi karşılayamayacağı için, aşının influenza ve influenza ile ilişkili hastalıklar açısından yüksek riskli kişilere uygulanması önerilmiştir<sup>46</sup>.

Pandemik H1N1 aşısının öncelikli uygulanması önerilen gruplar şunlardır<sup>46</sup>:

1. Hamileler
2. 6 aydan küçük bebeklere birincil bakım veren veya onlarla yaşayan kişiler
3. Sağlık çalışanları
4. 6 ay-24 yaş arası çocuk ve genç erişkinler
5. 25-65 yaş arası, influenza ile ilişkili komplikasyon riski yüksek kişiler

Ülkemizde 2009 pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonu, Mayıs-Ağustos 2009 döneminde az sayıda özellikle batı bölgelerimizde görülürken, okulların açılmasını takip eden dönemde salgın şeklinde görülmeye başlamıştır. Salgın 2009 yılının 47-49. haftalarında tepe noktaya ulaşmıştır. Ocak 2010 tarihi sonunda ise enfeksiyon ve aşılama

çalışmaları sonucu bağışık olan kişi sayısının yüksek olması nedeniyle salgın sınırlanmıştır<sup>33</sup>.

2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsünün, hızla Türkiye'yi de etkilemeye başlaması üzerine, yukarıda belirtilen risk grupları öncelikli olmak üzere, 2 Kasım 2009'da Türkiye'de pandemik H1N1 aşısı yapılmaya başlandı.

Ancak tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de aşı uygulaması beklenen düzeylerin altında kaldı. Gaziantep'te 300 sağlık çalışanı arasında yapılan bir çalışmada, pandemik H1N1 aşılama oranı %12.7 bulundu<sup>47</sup>.

Kasım 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi ve Akdeniz Üniversiteleri Sağlık Çocuk Bölümlerinde 611 çocuk ve ailesiyle yapılan bir çalışmada ise aşılama oranı % 36.9 bulundu. Aynı çalışmada, Sağlık Bakanlığı tarafından 14 yaş altı çocuklarda, aşılama oranının % 3.1'de kaldığı belirtildi<sup>48</sup>.

Bizim çalışmamızda, ailelerin aşı yaptırmadaki isteksizlikleri nedeni ile çalışmaya alınan bebek ve çocuk sayısı 46 ile sınırlı kaldı.

Temmuz 2009'da ACIP, 9 yaş altındaki çocukların, 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsüne karşı yeterli immünojenik yanıt oluşturabilmeleri için 2 doz aşıya ihtiyaç duyulduğunu bildirdi<sup>49</sup>. Ancak toplum genelinde aşıya karşı takınılan olumsuz tavır nedeniyle pandemik H1N1 aşısı yapılan 46 hastanın % 26'sı tek doz aşı yaptırdı.

Ülkemizde; 7.5 µg HA antijen ve adjuvan olarak MF59C içeren pandemik H1N1 aşısı (Focetria) kullanılmıştır.

Pandemik H1N1 aşısı, yaygın olarak dünyanın çeşitli ülkelerinde uygulanmaya başlandığından itibaren, aşının serolojik değerlendirmesi, yan etki ve güvenilirlik profili ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Zhu ve arkadaşlarının, 3-11 yaş arası çocuklarda yaptığı bir çalışmada, adjuvan içeren ve HA antijen miktarı 7.5, 15 ve 30 µg arasında değişen farklı pandemik H1N1 aşılarının etkinliği karşılaştırılmış<sup>49</sup>. Serum örnekleri aşıdan hemen önce, 2.dozdan önce ve 2.dozdan 14 gün sonra olmak üzere 3 kez alınmış. Hemaglütinasyon-inhibisyon yöntemi ile antikor titreleri ölçülmüş. Araştırmanın sonucunda, hem geometrik ortalama titre hem de geometrik ortalama artışı, özellikle 2.dozdan sonra anlamlı artış göstermiş.

Greenberg ve arkadaşları, 18-64 yaş arası sağlıklı kişilerde, 15 ve 30 µg HA içeren 2 farklı dozda aşı kullanarak, yüksek antijen içeriği ve 2 doz aşının anlamlı bir immün yanıt oluşturmak için gerekli olup olmadığını araştırmışlar<sup>50</sup>. 15 µg HA içeren adjuvansız tek doz pandemik H1N1 aşısının, erişkinlerin %95'nde, hemaglütinasyon-inhibisyon

yöntemiyle ölçülen antikor titresini 1:40 ve üzerine çıkardığını saptamışlar. 15 µg HA içeren adjuvansız tek doz aşının, yüksek düzeyde immün koruma sağladığının gösterilmesi, pandemik H1N1 aşı programlarında, aşının temin edilmesi ve aşı programlarının düzenlenmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmüş.

Üç yaş üstü, 12691 kişiyi kapsayan bir çalışmada, tek doz adjuvansız 7.5 µg HA içeren aşının 12 yaş üstü çocuklar için koruyucu olabileceği, ancak 12 yaşın altındaki çocuklarda 2.doz aşıya ihtiyaç olabileceği belirtilmiştir<sup>51</sup>.

CDC, 9 yaşın altındaki çocuklarda, yeterli koruyuculuk sağlayabilmek için en az 2 doz pandemik H1N1 aşısının yapılmasını önermiş olsa da, tek doz aşının koruyuculuğunun yeterli olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır<sup>50,52,53</sup>.

Greenberg ve arkadaşlarının, 2 farklı dozda, tek bileşenli pandemik H1N1 aşısının immünojenitesini değerlendirdiği çalışmanın sonucunda, 15 µg HA içeren aşının tek dozunun erişkinlerde immünojenik olduğu gösterilmiştir<sup>50</sup>.

Başka bir çalışmada ise, farklı yaş grubundaki çocuk (6 ay-9 yaş) ve erişkinlere (18-64 yaş) 21 gün ara ile, farklı dozlarda pandemik H1N1 aşısı uygulanarak, aşının etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiş. 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsüne karşı tek doz aşılamanın tüm erişkinlerde yeterli koruma sağladığı, çocukların önemli bir kısmının da ilk

dozdan sonra korunmaya başladığı gösterilmesine rağmen, 9 yaşından küçüklerde daha iyi yanıt alabilmek için 2.dozunda yapılmasının gerekli olabileceği söylenmiş<sup>53</sup>.

Nolan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, 15 µg HA içeren adjuvansız pandemik H1N1 aşısının tek dozunun, 6 aylıktan büyük bebek ve çocukların %92.5'unda; hemagglütinasyon-inhibisyon yöntemiyle ölçülen antikor titresini 1:40 ve üzerine çıkardığını saptamışlar. Aşının 2.dozunun yapılması ile çalışmaya alınan çocukların hepsinde yeterli koruyucu eşik değere ulaşılmış<sup>52</sup>. Gene aynı çalışmada, H1N1 hemagglütininin yüksek immünojenik özellikte olması ve tek doz aşından sonraki immün yanıtın iyi olması, virüsün spesifik antijenik özelliğine bağlanmış. Nolan ve arkadaşları, bu çalışmanın sonucunda, tek doz 15 µg HA içeren adjuvansız pandemik H1N1 aşısının, çocuklarda etkili ve iyi tolere edildiği ve hastalıktan korumada etkili olduğunu bildirmişler.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın %26'sı tek doz aşı yaptırmış olmasına rağmen, Nolan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarını göz önüne alarak, tek doz aşı yaptıranları da çalışmaya dahil ettik.

Ülkemizde pandemik H1N1 aşı uygulaması sonrası serumda antikor yanıtının saptanması ve izlenmesine ilişkin bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Oysa aşı sonrası antikor titresinin saptanması, aşının oluşturacağı immunitenin derecesinin ve zamanının izlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle aşı uygulaması yapılmadan önce ve yapıldıktan sonra kişilerde oluşacak antikor yanıtının ve aşıya bağlı yan etkilerin

izlenmesi planlanmış, ancak ailelerin aşığı yaptıırma konusundaki isteksizliklerinin yanı sıra serolojik değerlendirme için çocuklarından kan örneği alınması konusunda olur vermemeleri nedeniyle çalışmamızda pandemik H1N1 aşığı yapılan ve yapılmayan bebek ve çocuklarda serolojik inceleme yapılamamıştır.

AOM'nın klinik tanısı, 3 bileşene dayanarak konulur: (1) akut enfeksiyon bulguları (2) orta kulak inflamasyonuna ait bulgular (3) orta kulak efüzyon bulguları. Otoskopik bulgulardan kırmızı ve hareketsiz kulak zarı veya kulak zarında şişlik AOM'nunu düşündüren bulgular olmasına rağmen, kesin tanı için tanımlanmış klinik bulgular yoktur. Bunun nedeni de tanı için altın standardın olmamasıdır<sup>54</sup>. Efüzyonlu otitis media (EOM) tanısı için, Kanıta Dayalı Klinik Uygulama Rehberi, 2004 yılında Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı (AHRQ), Amerikan Pediatri akademisi, Amerikan Aile Hekimliği akademisi ve Amerikan Otolaringoloji-Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi tarafından geliştirilmiştir. Bu rehberde, 52 tanımlayıcı çalışmaya dayanarak, EOM'lı hastalarda orta kulaktaki efüzyon tanısını koymak için sekiz tanı yöntemini miringotomiye referans alarak karşılaştırmışlar. Sonuçta, EOM'nin tanısını koymada, pnömotik otoskopa birlikte timpanometrinin kullanılmasını önermişlerdir<sup>55</sup>.

Çocuk yaş grubunda, EOM tanısında kullanılan, pnömotik otoskop, otomikroskopi ve timpanometrinin tanı koymadaki güvenilirliği aynı hastalara miringotomi yapılarak değerlendirilmiş. Otomikroskobinin diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi, tanı açısından pnömotik otoskop ve timpanometriye göre daha özgül olduğu, ancak yerel veya genel anestezi altında uygulanmasından dolayı, pratikte kullanımının zor olduğu gösterilmiştir<sup>55</sup>. Bizim alışmamızda da otit tanısı için, otoskop ve timpanometri kullanılmıştır.

Günümüzde, birinci basamakta otit tanısı koymakta pnömotik otoskobun altın standart olduğu düşünülmektedir. Ancak pnömotik otoskop sırasında hasta uyumu doğru tanı koyabilmek için son derece önemlidir ve bu da çoğunlukla hastanın yaşı ile ilişkilidir. Bu nedenle bazı yaş gruplarında pnömotik otoskop ile muayene yeterince yapılamayabilir. Ayrıca kulak kanal anatomisi, çocukta erişkinden daha farklıdır. Bu nedenle pnömotik otoskop ile tanı koyabilmek klinik deneyim gerektirir<sup>56</sup>. Timpanometri genellikle, EOM tanısını doğrulamak için kullanılan bir yöntemdir<sup>57</sup>. Pnömotik otoskop ile timpanometri birbirlerinin tamamlayıcı olan yöntemlerdir. Pnömotik otoskop, timpanik membran hareketlerinin kalitatif (niteliyici) ölçülmesine olanak sağlarken, timpanometri, pozitif ve negatif basınçları rakamsal ve grafik olarak verebilir, kulak kanal basıncını ölçerek daha nicel bilgiler verir. Amerikan Pediatri Akademisi/Amerikan Aile Hekimliği Akademisi, EOM tanısı şüpheli olduğu zaman tanıyı doğrulamak için timpanometri yapılmasını önermişlerdir. Timpanometri, 7 aydan küçük çocuklara kulak kanal kompliyansı yüksek olduğu için uygulanmamaktadır<sup>58</sup>. Çalışmamızda pandemik H1N1 aşısı da 6 aydan büyük bebeklere uygulandığı ve en küçük hastamız 7 aylık olduğu için, bebek ve çocuklara timpanometri uygulanmıştır. Pnömotik otoskopi ve timpanometrik inceleme ile birlikte fizik inceleme AOM ve EOM'da orta kulak efüzyonunu saptamada ideal bir yöntemdir<sup>58</sup>.

Akut otitis media (AOM) etyolojisinde virüsler ve bakteriler önemli rol oynarlar. Son yıllarda, AOM'nın, bakteriyel patojenlerin virüsler tarafından nazofarinksten orta kulağa yayılmalarının kolaylaştırıldığı bir koenfeksiyon olduğu görüşü yaygınlık kazanmaya başlamıştır<sup>59</sup>.

Bebeklik döneminde AOM'ya en sık neden olan enfeksiyon etkeni; *Streptococcus pneumoniae* tüm olguların %30-50'sini oluşturur. Giderek artan antibiyotik direnci ve aşılama gibi hastalığı önleme yöntemleri, AOM'ya bağlı yüksek morbidite nedeniyle önem kazanmıştır<sup>60</sup>. 1995-1999 yılları arasında, iki farklı 7 değerli konjuge pnömokok aşısının, pnömokoklara bağlı AOM'yı önlemedeki rolünü değerlendirmek için çift-kör, prospektif, randomize bir çalışma olan Finlandiya Otitis Media Aşı Çalışması yapılmıştır. 1662 bebekle yapılan bu çalışmada, konjuge pnömokok aşısının, AOM atak sayısını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da %6 oranında azalttığı gösterilmiştir<sup>61</sup>. Kuzey California Kaiser Permanente çalışmasında ise konjuge pnömokok aşısının AOM ataklarına etkisi %7 civarında bulunmuştur<sup>62</sup>. Özellikle otite yatkın çocuklarda, konjuge pnömokok aşısının, antimikrobiyal profilaksi, timpanostomi tüp yerleştirilmesi ve adenoidektomi gibi işlemlerin yanında bir diğer seçenek tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir<sup>60</sup>.

İnfluenza enfeksiyonları, küçük çocuklarda yaygın olarak görülür, yıllık epidemilerde görülme oranı %30'lara kadar çıkabilir. Çocukluk influenza'sının en sık komplikasyonu olarak, bu çocukların yaklaşık dörtte birinde AOM gelişir. İnfluenza enfeksiyonu sırasında AOM gelişen çocukların %42'sinde orta kulak sıvısında İnfluenza A veya B virüsü saptanmıştır<sup>59</sup>.

Çocuklarda influenza virüsleri ve *Streptococcus pneumoniae*, üst solunum yolu enfeksiyonlarına (ÜSYE) en sık yol açan patojenlerdir ve her ikisi de sınırlı sayıdaki aşı ile önlenabilir hastalıkların etkenidirler. Yapılan çalışmalarda, *Streptococcus pneumoniae* ve influenza virüsünün birlikte hareket ederek komplike enfeksiyonlara yol açtığı gösterilmiş, dolayısıyla eş zamanlı influenza ve *Streptococcus*

*pneumoniae* aşılmasının belki daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Çocuklarda ÜSYE'leri önlemede, influenza aşısı ile birlikte konjuge pnömokok aşısı (KPA) ve tek başına influenza aşısının uygulanması karşılaştırılmış, influenza aşısının tek başına veya KPA ile birlikte uygulandığında, influenza mevsimi boyunca, kanıtlanmış influenza ve AOM'ya karşı etkili olduğu ancak genel olarak ateşli ÜSYE'lerine karşı daha az etkili olduğu görülmüştür<sup>9</sup>.

Konjuge pnömokok aşıları, invaziv pnömokok enfeksiyonlarına karşı oldukça etkili olmalarına karşın, bebeklerde AOM'yı önlemedeki etkinlikleri %6-8 arasında bulunmuştur<sup>9</sup>. Bizim çalışmamızın amaçları arasında olmamasına rağmen, KPA aşısı olan ve olmayan gruplar arasında otit geçirme sıklığı açısından baktığımızda, KPA aşısı yapılanlar yapılmayanlara göre daha az sıklıkta otit geçirmelerine rağmen anlamlı fark bulamadık ( $p>0.05$ ).

Influenza aşılarının influenza ilişkili AOM'ları önlemedeki etkinlikleri; çalışmaya grubunun yaşı, dolaşımdaki influenza suşları ve o mevsimdeki influenza atak hızı ile ilişkili olabilir<sup>63</sup>.

Cochrane'in 2009 yılında yapılan, 51 çalışmayı içeren meta-analizde, inaktif aşılardan canlı zayıflatılmış aşılara göre daha düşük efficacy-etkinlik (sırasıyla %65, % 82) ve effectiveness-etkililikleri (sırasıyla %33, % 28) oldukları bildirilmiştir. Ancak bu analizde, AOM'yı da içeren sonuçlar değerlendirildiğinde plasebo ve çalışma grupları arasında fark bulunmamıştır<sup>64</sup>.

Buna karşılık, influenza aşılarının çocukları da kapsayan çeşitli çalışmalarda AOM'yı önlemede etkili olduğu, AOM ataklarını %30-44 arasında azalttığı bilinmektedir<sup>10</sup>.

Özgür ve arkadaşlarının yaptığı, 6-60 ay arası kreşe giden ve influenza aşısı yapılan ve yapılmayan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada, AOM atak sayısı ve en az bir kez AOM atağı geçirme sıklığı aşıli grupta anlamlı olarak azalmış bulunmuştu<sup>7</sup>.

Benzer şekilde, Marchisio ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, tekrarlayan AOM öyküsü olan çocuklarda, 3 bileşenli inaktif virosomal adjuvanlı influenza aşısının, yeni AOM atak riskini ve influenza mevsimi boyunca antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir<sup>8</sup>.

İnfluenza mevsimi boyunca konjuge pnömokok aşısı ile birlikte veya tek başına influenza aşısının influenza ve AOM ataklarını azalttığı da gösterilmiştir<sup>9</sup>.

Canlı zayıflatılmış influenza aşılarının da AOM'yı önlemedeki etkinlikleri ile ilgili çalışmalar da vardır<sup>63</sup>.

İnaktif influenza aşılarının AOM'yı önlemedeki etkinliklerinin farklılıklar göstermesinden yola çıkarak, Block ve arkadaşları, 6-83 ay arası çocuklarda, canlı zayıflatılmış influenza aşısı ile inaktif influenza aşısının AOM'yı önlemedeki etkinliğini karşılaştırmışlar. Sonuçta inaktif

influenza aşısı ve plaseboya göre canlı zayıflatılmış influenza aşısının AOM'ı önlemede daha etkili olduğunu bulmuşlardır<sup>65</sup>.

Bizde çalışmamızda, 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsünün de influenza ailesinden olmasından yola çıkarak, pandemik H1N1 aşısının, 3 bileşenli inaktif influenza aşısına benzer şekilde, AOM ve EOM ve/veya herhangi bir otit için koruyuculuğunu ve aşının timpanometrik eğriler üzerine etkilerini araştırdık.

Ancak pandemik H1N1 ile aşılanan ve aşılınmayan 2 grup arasında yapılan, AOM, EOM ve otit sıklığını karşılaştıran çalışmamızda, AOM, EOM ve otit aşılı grupta daha az görülmesine karşın, her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Otit geçiren ve geçirmeyen hastalarda, logistik regresyon analizi yapıldığında, pandemik H1N1 aşısının otit olmama durumunu 2.9 kat etkilediği saptanmıştır.

Ek olarak orta kulak boşluğunda efüzyona ve enfeksiyonu gösteren C2 ve B tipi eğri sıklığı da aşılı grupta daha az görülmesine rağmen, her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

2003'te 6-24 ay arası çocuklarda, inaktif anfluenza aşısının etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada da, influenza aşısının AOM ataklarına etkisi bulunmamış<sup>10</sup>.

## 5.1. Risk Etmenleri

Çalışmamızda, EOM, AOM ve otit gelişimini etkileyen risk faktörlerine çoklu regresyon analizi yapıldığında, pandemik H1N1 aşısını yaptırmamış olmak, EOM ve otit gelişimini 2.9 kat artırırken, AOM gelişiminde etkisi olmadığını saptadık. Block ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, bizim sonucumuzun aksine, hem canlı zayıflatılmış mevsimsel influenza aşısı ile hem de inaktif mevsimsel influenza aşısının AOM'ye karşı koruma sağladığı gösterilmiştir<sup>65</sup>.

Erkek çocuklarda, mukosilyer transportun ve östaki tüp fonksiyonlarının kız çocuklarına göre daha az olması nedeniyle, erkek çocuklarda EOM'nin daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar vardır. Ancak bunun aksine kız ve erkek çocuklarda orta kulak efüzyonları açısından fark olmadığını söyleyen çalışmalarda vardır<sup>66</sup>. Çalışmamızda, erkek çocuklarda, AOM gelişme riski 12.3 kat artmış bulduk. Ancak EOM ve otit gelişme riski benzer oranlarda (yaklaşık 2 kat) artmış bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tekrarlayan AOM atakları olan çocuklarda, 3 bileşenli virosomal inaktif mevsimsel influenza aşısının etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da benzer şekilde, mevsimsel influenza aşısının hem AOM sıklığını hem de bu hasta grubunda kulak zarı perforasyon riskinin azalttığı gösterilmiştir<sup>8</sup>. Bizim çalışmamızda daha önce otit geçirmiş olmak, AOM riskini 5.3 kat arttırmış olsa da, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bilinen riskler arasında AOM için özellikle daha önce otit tanısı almış olmak, adenoid vegetasyon varlığı ve influenza aşısı yapılmamış olmak çok değişkenli regresyon analizinde önemli üç risk etmeni olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda daha önceki bazı çalışmalarda risk olarak belirlenen pasif sigara içiciliği, sık ÜSVE geçirme gibi etmenlerle sık AOM geçirme arasında ilişki gösterilememiştir. Benzer biçimde bu risklerin AOM ile ilişkisini kuramamış başka çalışmalar da vardır<sup>66</sup>.

Homoe ve arkadaşları 740 çocuk üzerinde AOM için sosyo-medikal risk etmenlerini araştırdıkları çalışmalarında OM için aile öyküsünün varlığı ve tek başına uzun süre anne sütü ile beslenme arasında güçlü ilişki olduğunu gözlemişlerdir<sup>67</sup>. Teele ve arkadaşları doğumdan başlayarak 7 yıl boyunca izledikleri çocuklarda erkek cinsiyet, kardeşlerde yineleyen AOM öyküsü, anne sütü almama ve erken yaşta AOM görülme öyküsünün başta gelen riskler olduğunu saptamışlardır<sup>68</sup>. Bizim çalışmamızda AOM gelişmesini etkileyen risk faktörlerinden erkek cinsiyet ve biberon ve/veya emzik kullanımının AOM riskini anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur.

Saes ve arkadaşları 190 yenidoğan bebeği 2 yıl boyunca izledikleri çalışmalarında erkek cinsiyet, ilk tanı yaşının küçük olması, anne sütü almama, pasif sigara içiciliği, GÖR ve solunum alerjilerini EOM için risk etmenleri olarak belirlemişlerdir<sup>66</sup>. Bizde çalışmamızda, pandemik H1N1 aşısı yaptırmayan çocukların yaptıran çocuklara göre EOM açısından 2.9 kat daha riskli olduğu saptadık. Yapılan çalışmalarda, otitis media ataklarının, viral ÜSVE'lerinin sık rastlanan bir komplikasyonu olarak gösterilse de<sup>44,69</sup>, çalışmamızda sık ÜSVE öyküsü olanlarda EOM ve otiti sıklığına anlamlı etkisi olmadığı saptandı. Çalışmamızda erkek

cinsiyet, biberon ve/veya emzik kullanımı ve sık ÜSYE öyküsü EOM riskini artırmış görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Gastroözefagial reflü (GÖR) ve alerjik hastalıklar da, orta kulak da efüzyon oluşumuna katkıda bulunan etmenlerdir<sup>66</sup>. Çalışmamızda GÖR tanısı alan çocuk yoktu. Astım veya alerjik hastalık tanısı alan 4 çocuk vardı, onların tümü de aşılı grupta idi. Bu durumu, mevsimsel influenza aşısının astımlı çocuklara sıklıkla önerilmesi ve 2009 H1N1 pandemisinin kronik hastalığı olanlarda daha ağır seyretmesi ile açıklayabiliriz.

Özgür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mevsimsel influenza aşısının EOM'ye göre AOM'yi önlemede daha etkili olduğu bulunmuş<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda ise, pandemik H1N1 aşısının EOM ve otiti önlemede daha etkili, AOM'ye ise etkinliğinin olmadığı bulundu.

Çalışma grubumuzun küçük olması, çocukların %26.1'inin tek doz aşı yaptırması, kontrollere düzenli gelmemeleri aşının etkinliğini ölçmeyi güçleştiren etmenlerdir. Pandemik H1N1 aşısı ile çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, literatürde aşının otitis media sıklığına etkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlamadık. Bu durum da, tartışmada sonuçları değerlendirirken kısıtlılığa yol açan faktörlerden biridir.

Sonuç olarak pandemik H1N1 aşısının, mevsimsel Influenza aşısından farklı olarak sağlıklı çocuklarda otitis mediaya etkinliğinin

olmadığını söyleyebiliriz, ancak bu durumu desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 92 hastanın 46'sını pandemik H1N1 aşısını yaptıran çocuklar, geri kalan 46'sını kontrol grubu oluşturdu. İki grup arasında cinsiyet, biberon ve emzik kullanımı, sık ÜSYE öyküsü, daha önce otit geçirme, pasif sigara içimi ve kreşe gitmeyi içeren AOM risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülürken, horlama öyküsü aşıllı grupta anlamlı olarak daha az bulundu.
2. Birinci muayene sonrası, aşıllı ve aşısız grupta sadece EOM, sadece AOM ve otit (EOM+AOM) tanısı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. İki grup timpanogram eğri tipleri açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ )
3. İkinci muayene sonrası, aşıllı ve aşısız grupta sadece EOM, sadece AOM ve otit (EOM+AOM) tanısı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. İki grup timpanogram eğri tipleri açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ )
4. Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasındaki altı aylık süreçte, iki grup muayene bulguları ile birlikte, altı aylık toplam 74 muayene üzerinden değerlendirildiğinde iki grup arasında EOM sıklığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=1.00$ ). 6 ay içinde en az bir kez EOM geçiren çocuk sayısı üzerinden yapılan değerlendirmede, aşıllı grubun %23.9'u en

az bir kez EOM tanısı alırken, aşısız grupta bu oranın %26 olduğu gözlemlendi, ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.84$ ).

5. Altı aylık süreçte, iki grup arasında AOM oranları toplam 74 muayene üzerinden karşılaştırıldığında, aşılı grupta AOM sıklığı aşısız gruba göre daha az olmasına karşın aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.19$ ). 6 ay içinde en az bir kez AOM geçiren çocuk sayısı üzerinden yapılan değerlendirmede, aşılı grubun %6.5'u en az bir kez AOM tanısı alırken, aşısız grupta bu oranın %17.3 olduğu gözlemlendi, ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.12$ ).

6. Altı aylık süreç içinde otit (EOM+AOM) tanı hızı iki grup arasında karşılaştırıldığında, aşılı grupta otit olma olasılığı daha düşük olmasına karşın, aradaki fark anlamlı saptanmadı ( $p=0.26$ ). Otite geçiren çocuk sayısı üzerinden yapılan değerlendirmede aşılı grubun %26'sı en az bir kez otit tanısı alırken, aşısız grupta bu oran %39.1 idi. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.24$ ).

7. Aşılı çocuklara yapılan 74 muayenede sol kulak için 12 kez (%16.2), sağ kulak için 14 kez (%18.9) B veya C2 tipi timpanogram eğrisi saptanırken, aşısız çocuklara yapılan 74 muayenede sağ ve sol kulak için 17 kez (%22.9) B veya C2 tipi timpanogram eğrisi saptanmıştır. Aradaki fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

8. Aşılı grupta 11 çocuğun (23.9) sol kulak timpanogramlarında en az bir kez B veya C2 tipi timpanogram eğrisi saptanırken, aynı grupta 35 çocuğun (%76.1) her muayenesinde A veya C1 tipi eğri saptanmıştır. Aşılı grupta 46 çocuğun 12'sinde (%26) sağ kulak timpanogramlarında en az bir kez B veya C2 tipi eğri bulunurken, 34 çocuğun (%73.9) her muayenesinde A veya C1 tipi eğri saptanmıştır. Aşısız grupta ise 46 çocuktan 16'sında (%34.7) sol kulak timpanogramlarında en az bir kez B veya C2 tip eğri bulunurken, 30 çocuğun (%65.2) her muayenesinde A veya C1 tipi eğri saptanmıştır. Aşısız grupta 46 çocuktan 16'sında (%34.7) sağ kulak timpanogramlarında en az bir kez B veya C2 tip eğri bulunurken, 30 çocuğun (%65.2) her muayenesinde A veya C1 tipi eğri saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

9. Bu çalışmaya alınan tüm çocuklar EOM oluşumuna etki eden risk etmenleri açısından değerlendirildiler. Sonuçta pandemik H1N1 aşısı yapılmayan çocukların, pandemik H1N1 aşısı yapılan çocuklara göre EOM açısından 2.9 kat daha riskli olduğu saptandı ( $p=0.04$ ). Diğer risk etmenleri yönünden tanı alan ya da sağlam çocuklar arasında anlamlı fark saptanamadı.

10. Bu çalışmaya alınan tüm çocuklar AOM oluşumuna etki eden risk etmenleri açısından değerlendirildiler. Sonuçta erkek çocuklar 12.3 kat, biberon veya emzik kullanan çocuklar 19.3 kat AOM açısından daha riskli bulundu ( $p < 0.05$ ). Diğer risk etmenleri yönünden tanı alan ya da sağlam çocuklar arasında anlamlı fark saptanamadı.

11. Bu çalışmaya alınan tüm çocuklarda AOM ve/veya EOM tanısı alan ve almayanlar orta kulak enfeksiyonu risk etmenleri açısından değerlendirildiler. Sonuçta pandemik H1N1 aşısı yaptırmayan çocukların, pandemik H1N1 aşısı yaptıran çocuklara göre 2.9 kat otit açısından daha riskli olduğu saptandı ( $p = 0.043$ ). Diğer risk etmenleri yönünden tanı alan ya da sağlam çocuklar arasında anlamlı fark saptanamadı.

12. Çalışmaya alınan çocukların tüm timpanogramlarındaki eğri tipleri A+C1 (normal ve düşük negatif değerler) ve B+C2 (yüksek negatif değerler ve düz eğri tipi) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Belirlenen iki grup arasında otit risk etmenleri açısından değerlendirme yapıldı. Sonuçta pasif sigara içiciliğine maruz kalan çocuklarda, diğerlerine göre sol kulakta B+C2 tipi timpanogram bulgusu görülme riskinin 0.28 kat, sağ kulak içinse 0.34 kat arttığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Diğer risk etmenleri açısından anlamlı fark gözlenmedi.

## 7.ÖZET

### **BEBEK VE ÇOCUKLARDA PANDEMİK İNFLUENZA AŞISININ OTİTİS MEDIA'YA OLAN ETKİNLİĞİ**

Otitis mediaya en sık neden olan bakteriyel patojenler, Streptococcus pneumoniae, tiplendirilemeyen Haemophilus influenzae ve M.catarrhalis olmakla birlikte akut otitis media (AOM) ataklarının viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar önemli oranda artmıştır.

Viral ajanlar ve özellikle influenza virüsü, üstaki tüpü işlevlerini bozarak solunum sistemi epitel hücrelerinde yapısal ve işlevsel kayıplar meydana getirerek, lökosit işlevlerini değiştirerek ve bakterilerin solunum yolu hücrelerine adezyonunu kolaylaştırarak AOM'ya eğilimini artırmaktadır.

Daha önce, mevsimsel grip aşısının tekrarlayan otitis mediaya etkiniği gösterilmiştir. 2009 yılında tüm dünya ile birlikte ülkemizde de H1N1 pandemisi olmuştur, buna bağlı olarak otitis media sıklığının artmasını bekleriz.

Bu çalışmanın amacı; 2009 yılında uygulanmaya başlanan pandemik H1N1 aşısının da, mevsimsel İnfluenza aşısında olduğu gibi, sağlıklı çocuklarda otitis media ataklarını önleyebileceğini göstermektir.

Ancak aşı ve aşı olmayan grup arasında yapılan, AOM, EOM ve otit sıklığını karşılaştıran çalışmamızda, her 2 grup arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Otit geçiren ve geçirmeyen hastalarda, logistik regresyon analizi yapıldığında, pandemik H1N1 aşısı yapılmamış olmanın otit olma durumunu 2.9 kat etkilediği saptanmıştır.

Ek olarak orta kulak boşluğunda efüzyona ve enfeksiyonu gösteren C2 ve B tipi eğri sıklığı da aşı ve aşısız grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

Bu sonuçlarla başlanan pandemik H1N1 aşısının, mevsimsel influenza aşısından farklı olarak sağlıklı çocuklarda otitis media ataklarına etkinliğinin olmadığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Pandemik H1N1 aşısı, Otitis Media, Timpanometri

## **8.SUMMARY**

### **EFFECTIVENESS OF PANDEMIC INFLUENZA VACCINE ON OTITIS MEDIA IN INFANT AND CHILDREN**

Although *Streptococcus pneumoniae*, non-typable *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* are the most common bacterial pathogens in the etiology of otitis media, there is some evidence that the acute otitis media (AOM) attacks are associated with viral infections, are significantly increasing.

Viral agents, especially influenza virus, predispose to development of AOM by inducing some ciliary and mucinous changes in the respiratory system epithelial cells that affect middle ear pressure and cause tube dysfunction and by changing the leucocyte functions and enable to the adhesion of bacterias to the respiratory system cells.

In previous studies, the effectiveness of seasonal influenza vaccine has been shown in the otitis media. In 2009, in our country, as well as in the world, there had been H1N1 pandemia, and therefore we expect an increase the frequency of otitis media.

We sought to determine the efficacy of the pandemic H1N1 vaccine in our population, against pandemic influenza-associated otitis media attacks, in the healthy children, similarly seasonal influenza vaccine.

In our study, there were no differences between the frequencies of AOM, otitis media with effusion (OME) and total otitis media episodes in vaccinated and unvaccinated groups, and the differences were not statistically significant. But logistic regression analysis showed that in unvaccinated group had a risk for otitis media 2.9 fold compared with vaccinated group.

Additionally, frequency of C2 and B type curve, which shows the effusion and infection of middle ear cavity, were not statistically significant difference between vaccinated and unvaccinated groups.

In the children we studied, we were not able to show that the difference in the pandemic H1N1 vaccine efficacy against otitis media, differently from seasonal influenza vaccine.

**Key Words:** Pandemic H1N1 Vaccine, Otitis Media, Tympanometry

## 9. KAYNAKLAR

1. Somer A. İnfluenza Aşısı ve Epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2005; 18 (3): 51-62.
2. Treanor JJ. İnfluenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churhill Livingstone; 2005. p.1823.
3. Jeeninga RE, de Jong MD, Berkhout B. The new influenza A (H1N1) pandemic. J Formos Med Assoc 2009; 108 (7): 523-5.
4. Aktaş F. H1N1 Aşısı: Yapılsın mı? Yapılmasın mı? ANKEM Derg 2010; 24 (Ek 2): 201-5.
5. Pandemik İnfluenza Ulusal Faaliyet Planı, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara: Sağlık Bakanlığı;2006. (<http://www.saglik.gov.tr/UserFiles/File/UPP.pdf>)
6. Byrne MN, Lee KJ. Baş Boyun Cerrahisi. Önerci M, Korkmaz H (Çev), 8.basım, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2004: 462-511.
7. Ozgur SK, Beyazova U, Kemalolu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. Pediatr Infect Dis J 2006; 25 (5): 401-4.
8. Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, Dusi E, Fusi M, Nazzari E, et al. Efficacy of injectable trivalent virosomal-adjuvanted inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children with recurrent complicated or noncomplicated acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2009; 28 (10): 855-9.
9. Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Effects of influenza plus pneumococcal conjugate vaccination versus influenza vaccination alone in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2008; 153 (6): 764-70.
10. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in

- preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (12): 1608-16.
11. Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (4): 188-95.
  12. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362 (9397): 1733-45.
  13. Sarubbi FA. Influenza: a historical perspective. *South Med J* 2003; 96 (8): 735-6.
  14. Saes Sde O, Goldberg TB, Montovani JC. Secretion of middle ear in infants--occurrence, recurrence and related factors. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (2): 133-8.
  15. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011.
  16. Smith CB. Influenza viruses. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blocklow NR editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998: p.2120.
  17. [http://www.klimik.org.tr/pdfs/kusgribi2006/grip\\_ve\\_kus\\_gribi-murat2.pdf](http://www.klimik.org.tr/pdfs/kusgribi2006/grip_ve_kus_gribi-murat2.pdf)
  18. Hinshaw VS, Olsen CW, Dybdahl-Sissoko N, Evans D. Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. *J Virol* 1994; 68 (6): 3667-73.
  19. Şenol E, Yetkin A, Artuk Ç, Aktaş F, Ulutan F. Sağlık Personelinde İnfluenza Aşısının Etkinliğinin Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1996; 10 (1): 21-4.
  20. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (8): 733-40.

21. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333 (14): 889-93.
22. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996; 156 (14): 1546-50.
23. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003; 21 (16): 1769-75.
24. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 400-412.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity-United States, 2009-10 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59 (29): 901-8.
26. Yenigün A, Güzünler M, Sert A. Çocuklarda Domuz Gribi Tanı Ve Tedavisi. *Sağlıklı Yaşam Tarzı Dergisi* 2009;84-91
27. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361 (2): 115-9.
28. Schnitzler SU, Schnitzler P. An update on swine-origin influenza virus A/H1N1: a review. *Virus Genes* 2009; 39 (3): 279-92.
29. Childs RA, Palma AS, Wharton S, Matrosovich T, Liu Y, Chai W, et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009; 27 (9): 797-9.
30. Cengiz AB. Pandemik H1N1 influenza: çocuklarda klinik bulgular, tanı ve tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2010; 41: 28-37.
31. Altaş AB, Albayrak N. Ulusal influenza laboratuvarı 2007 – 2008 sezonu influenza sonuçları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009; 66 (2) Ek 2

- 32.Badur S. H1N1 epidemiyolojisi ve virüs. ANKEM Derg 2010; 24 (Ek 2):190-195.
- 33.Akın L. Türkiye’de pandemik grip epidemiyolojisi. Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41: 5-12.
34. [www.grip.gov.tr](http://www.grip.gov.tr)
- 35.Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in the European Union. Euro Surveill 2009; 14 (41): 19361.
- 36.Waddington CS, Walker WT, Oeser C, Reiner A, John T, Wilkins S, et al. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. BMJ 2010; 340: c2649.
- 37.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine-United States, 2009-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59 (21): 657-61.
- 38.Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda akut otitis media. Güncel Pediatri 2003; 1: 29-34.
- 39.Öncel S. Çocuklarda akut otitis media. J Pediatr Inf 2009; 3 (Suppl 1): 39-42.
- 40.Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. Lancet 2004; 363 (9407): 465-73.
- 41.Öneş SÜ. Akut Otitis Media. Klinik Çocuk Formu 2006; 6 (2): 52-55.
- 42.American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion. Otitis media with effusion. Pediatrics 2004; 113 (5): 1412-29.
- 43.Göksu N, Kemaloğlu Y, Özbilen S, Bayramoğlu İ, Köselioğlu B. Orta kulak efüzyon tiplerinde timpanometrik ve odyolojik bulgular. GATA Bülteni 1991; 33: 889-96.

44. Alper CM, Winther B, Mandel EM, Hendley JO, Doyle WJ. Rate of concurrent otitis media in upper respiratory tract infections with specific viruses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135 (1): 17-21.
45. Henderson FW, Giebink GS. Otitis media among children in day care: epidemiology and pathogenesis. *Rev Infect Dis* 1986; 8 (4): 533-8.
46. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 28 (58): 1-8.
47. Savas E, Tanriverdi D. Knowledge, attitudes and anxiety towards influenza A/H1N1 vaccination of healthcare workers in Turkey. *BMC Infect Dis* 2010; 23 (10):281.
48. Akis S, Velipasaoglu S, Camurdan AD, Beyazova U, Sahin F. Factors associated with parental acceptance and refusal of pandemic influenza A/H1N1 vaccine in Turkey. *Eur J Pediatr* 2011 Feb 24.
49. Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med* 2009; 361 (25): 2414-23.
50. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361 (25): 2405-13.
51. Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, Fang HH, Wu J, Zhu FC, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):56-66.
52. Nolan T, McVernon J, Skeljo M, Richmond P, Wadia U, Lambert S, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial. *JAMA* 2010; 303 (1): 37-46.

53. Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoché MK, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet* 2010; 375 (9708): 41-8.
54. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttorp MJ, Shekelle PG, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA* 2010; 304 (19): 2161-9.
55. Lee DH. How to improve the accuracy of diagnosing otitis media with effusion in a pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74 (2): 151-3.
56. Rogers DJ, Boseley ME, Adams MT, Makowski RL, Hohman MH. Prospective comparison of handheld pneumatic otoscopy, binocular microscopy, and tympanometry in identifying middle ear effusions in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74 (10): 1140-3.
57. Saeed K, Coglianese CL, McCormick DP, Chonmaitree T. Otoscopic and tympanometric findings in acute otitis media yielding dry tap at tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (11): 1030-4.
58. Onusko E. Tympanometry. *Am Fam Physician* 2004; 70 (9): 1713-20.
59. Winther B, Block SL, Reisinger K, Dutkowski R. Impact of oseltamivir treatment on the incidence and course of acute otitis media in children with influenza. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74 (6): 684-8.
60. van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vaneechoutte M, Claeys G, Veenhoven RH, Rijkers GT, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70 (2): 275-85.
61. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344 (6): 403-9.
62. Palmu A, Jokinen J, Kilpi T; Finnish Otitis Media Study Group. Impact of different case definitions for acute otitis media on the efficacy

- estimates of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2008; 26 (20): 2466-70.
63. Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, et al. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (5): 365-71.
64. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16;(2): CD004879
65. Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (3): 203-7.
66. Saes Sde O, Goldberg TB, Montovani JC. Secretion of middle ear in infants -- occurrence, recurrence and related factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81 (2): 133-8.
67. Homøe P, Christensen RB, Bretlau P. Acute otitis media and sociomedical risk factors among unselected children in Greenland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49 (1): 37-52.
68. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160 (1): 83-94.
69. Alper CM, Winther B, Mandel EM, Doyle WJ. Temporal relationships of cold-like illnesses and otitis media in sibling pairs. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (9): 778-81.

## 10. EKLER

### 10.1. Ek 1. Anket Formu

#### 6 AY-6 YAŞ BEBEK VE ÇOCUKLARDA OTİTİS MEDIA DEĞERLENDİRME FORMU

Adı-Soyadı :

Yaş:

Tel :

1. Bebeklik döneminde biberon kullandı mı?

Hayır ..... Evet ..... Evetse ne kadar süre biberon kullandı?

2. Çocuğunuz bebeklik döneminde emzik kullandı mı?

Hayır ..... Evet ..... Evetse ne kadar süre biberon kullandı?

3. Çocuğunuzun iştahı şu sıralar nasıl?

İyi ..... Orta ..... Kötü .....

4. Çocuğunuz sık nezle-grip oluyor mu?

Hayır ..... Evet ..... Evetse son 1 yıl içinde kaç defa oldu?

5. Çocuğunuzun kardeşleri de sık nezle-grip oluyor mu?

Kardeşi yok ..... Evet ..... Hayır .....

6. Okula veya kreşe giden kardeşi var mı?

Kardeşi yok ..... Evet ..... Hayır .....

7. Çocuğunuz sık olarak hapşırıyor mu?

Hayır ..... Evet ..... Evetse ne zamanlar  
(ay/mevsim) .....

8. Çocuğunuzun geniz akıntısı sık oluyor mu?

Hayır ..... Evet ..... Evetse son 1 yıl içinde kaç defa oldu?

9. Çocuğunuz sık bademcik iltihabı oluyor mu?

Hayır ..... Evet ..... Evetse son 1 yıl içinde kaç defa oldu?

10. Çocuğunuz geceleri horluyor mu?

Her gece ..... Bazen ..... Nezle-grip olduğu zaman .....  
Horlamıyor .....

11. Çocuğunuz geceleri ağız açık uyuyor mu?

Her gece ..... Bazen ..... Nezle-grip olduğu zaman ..... Ağzı  
hep kapalıdır .....

12. Çocuğunuzun uykuda nefessiz kaldığı oluyor mu?  
Her gece ..... Bazen ..... Nezle-grip olduğu zaman ..... Hiç  
olmuyor .....

13. Çocuğunuzun astım hastalığı var mı?  
Hayır ..... Evet ..... Evetse ne zamandır?

14. Çocuğunuz hiç alerji tedavisi gördü mü? Hayır .....  
Evet, halen görüyor .....  
Evet, önceden gördü .....

15. Çocuğunuz geniz eti ameliyatı oldu mu?  
Hayır ..... Evet ..... Evetse ne zaman oldu?

16. Çocuğunuz bademcik ameliyatı oldu mu?  
Hayır ..... Evet ..... Evetse ne zaman oldu?

17. Çocuğunuza herhangi bir nedenle çok sık ilaç vermeniz gerekiyor mu?  
Hayır ..... Cevap evetse hangi ilaçları kullanıyorsunuz?  
Antibiyotik ..... Ateş düşürücü ..... Diğer .....

18. Çocuğunuzun kulaklarında herhangi bir şikayet var mı?

	Ağrı	Akıntı	İşitme kaybı
Sağ kulak			
Sol kulak			

19. Çocuğunuzun sık kulak ağrısı oluyor mu?  
Hayır ..... Evet ..... Evetse kulak ağrısı ilk ne zaman oldu  
(kaç aylık/yaşta)?

20. Çocuğunuzda kulak ağrıları hangi mevsim oldu/oluyor?  
Yaz ..... Sonbahar ..... Kış ..... İlkbahar

21. Çocuğunuzda son 1 yılda ağlatacak kadar şiddetli kulak ağrısı oldu  
mu?  
Hayır ..... Evet ..... Oldu ise kaç defa?

22. Bugüne kadar hiç çocuğunuzda orta kulak iltihabı olduğu söylendi mi?  
Hayır ..... Evet ..... Evetse ilk orta kulak iltihabı ne zaman  
oldu (kaç aylık/yaşta)?

23. Çocuğunuzun kulağına t p takıldı mı?

Hayır ..... Evet ..... Evetse ne zaman?

24. Çocuğunuzun kulağına t p takılması dışında başka bir müdahale yapıldı mı?

Hayır ..... Evet ..... Evetse ne zaman?

25. Dudak-damak yarığı var mı?

Evet ..... Hayır .....

26. Konjenital kromozomal anomalisi var mı?

Evet ..... Hayır .....

27. Evde sigara içen var mı?

Hayır .....

Cevap evetse Kim .....

Kaç adet .....

Evin neresinde .....

28. Geirdiğı önemli bir hastalık var mı?

Evet ..... Hayır .....

Cevap evetse nedir?

29. Kreşe gidiyor mu?

Ne kadar süredir devam ediyor?

## 11.ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Bahar

**Soyadı:** Çuhacı Çakır

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Malatya, 1974

### **Eğitimi:**

Tıpta Uzmanlık 1999-2003 SSK Ankara Çocuk Hastalıkları  
Eğitim Araştırma Hastanesi

Üniversite 1992-1998 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortaokul-Lise 1986-1992 Malatya Anadolu Lisesi

İlkokul 1981-1985 Malatya Gazi İlkokulu

**Yabancı dil:** İngilizce

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

- Çocuk İstismarını ve İhmalini Önleme Derneği
- Türk Pediatri Kurumu