



doi • 10.5578/tt.70012  
Tuberk Toraks 2020;68(3):305-320  
Geliş Tarihi/Received: 12.09.2020 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 15.10.2020

DERLEME  
REVIEW

# Erişkin kronik akciğer hastalıklarında pnömokok infeksiyonu ve aşı ile korunma

Gülistan  
KARADENİZ<sup>1</sup>(ID)  
Oğuz KILINÇ<sup>2</sup>(ID)  
Ayşe ÖLMEZ<sup>3</sup>(ID)  
Mustafa Hikmet  
ÖZHAN<sup>4</sup>(ID)  
Tevfik ÖZLÜ<sup>5</sup>(ID)  
Berna AKINCI  
ÖZYÜREK<sup>6</sup>(ID)  
Hüsnü PULLUKÇU<sup>7</sup>(ID)  
Neşe SALTOĞLU<sup>8</sup>(ID)  
Abdullah SAYINER<sup>9</sup>(ID)

- <sup>1</sup> İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
- <sup>2</sup> *Clinic of Chest Diseases, Izmir Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey*
- <sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
- <sup>4</sup> *Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey*
- <sup>5</sup> Pfizer İlaçları, Aşı Departmanı, İstanbul, Türkiye
- <sup>6</sup> *Pfizer Drugs, Department of Vaccination, Istanbul, Turkey*
- <sup>7</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
- <sup>8</sup> *Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey*
- <sup>9</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
- <sup>5</sup> *Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey*
- <sup>6</sup> Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
- <sup>6</sup> *Clinic of Chest Diseases, Ankara Ataturk Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*
- <sup>7</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
- <sup>7</sup> *Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey*
- <sup>8</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- <sup>8</sup> *Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Cerrahpasa Medicine Hospital, Istanbul University, Istanbul, Turkey*
- <sup>9</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
- <sup>9</sup> *Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey*

**Makale atfı:** Karadeniz G, Kılınç O, Ölmez A, Özhan MH, Özlü T, Akıncı Özyürek B ve ark. Erişkin kronik akciğer hastalıklarında pnömokok infeksiyonu ve aşı ile korunma. Tuberk Toraks 2020;68(3):305-320.

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Tevfik ÖZLÜ  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
TRABZON - TÜRKİYE  
e-mail: ozlutevfik@yahoo.com



## ÖZ

### Erişkin kronik akciğer hastalıklarında pnömokok infeksiyonu ve aşı ile korunma

*Kronik akciğer hastalıklarında pnömokokal infeksiyonlar çok önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bununla birlikte hastalıkların tedavisini oldukça zorlaştıran alevlenmeler ve tedavi sırasında kullanılan kortikosteroidler pnömokokal infeksiyon açısından büyük bir risk taşımakta ve tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Pnömokokların kronik akciğer hastalıklarının klinik ve ekonomik yükü üzerindeki olumsuz etkisini azaltmanın en akılcı yolu riskli popülasyonun aşılmasıdır. Aşı önerilen grupların iyi tanımlanmış olması, ulusal ve uluslararası kılavuzlar tarafından önerilmesi ve ülkemizde sağlık otoritelerince aşıların ödeniyor olmasına karşın, Türkiye’de erişkin kronik akciğer hastalıklarında aşılama oranları beklenenin oldukça altındadır. Hekimler aşılama konusunda hastalarını yönlendirebilecek en önemli ve güvenilir kaynak olarak değerlendirildiğinden pnömokok aşılmasını kronik akciğer tanısı alan tüm hastalarda rutin bir şekilde uygulamak ve günlük pratiğin bir parçası haline getirmek, bu hastalarda görülen pnömokokal infeksiyonların yarattığı klinik ve ekonomik yükü azaltılmasına büyük katkı sağlayacaktır. Bu derlemede kılavuzlar ve güncel literatürler eşliğinde, pnömokokal hastalıkların kronik akciğer hastalıkları üzerine etkileri, kronik akciğer hastalarında pnömokokal hastalıkların riski ve klinik yükü ele alınarak bu hastalarda pnömoniden korunmanın önemine değinilmiştir. Ülkemizde mevcut olan pnömokok aşıları hakkında genel bilgiler ve etkinlik verileri yanı sıra, uygulama şekilleri ve aşılarla erişim yolları da anlatılmıştır.*

**Anahtar kelimeler:** Kronik akciğer hastalığı; pnömoni; Türkiye; pnömokok aşısı; risk grupları

## ABSTRACT

### Pneumococcal infections and protection with vaccination in adult chronic lung diseases

*Pneumococcal infections are an important cause of mortality and morbidity in Chronic Lung Diseases. However, exacerbations, which make the treatment of diseases very difficult, and corticosteroids used during treatment carry a great risk of pneumococcal infection and adversely affect the treatment. The most rational way to reduce the negative impact of pneumococcal infections on the clinical and economic burden of Chronic Lung Diseases is vaccination of the risky population. Although, vaccination recommendations are well defined, recommended by national and international guidelines and are paid by health authorities, in Turkey, vaccination rates in adults with chronic lung disease is far below the expected. Since physicians are considered to be the most important and reliable resource that can guide their patients in vaccination, applying pneumococcal vaccination routinely in all patients with chronic lung diagnosis and making it a part of daily practice will greatly contribute to reducing the clinical and economic burden of pneumococcal infections in these patients. In this review, the effects of pneumococcal diseases on chronic lung diseases, the risk and clinical burden of pneumococcal diseases in chronic lung diseases are discussed in the light of guidelines and current literature, and the importance of protection from pneumonia in these patients is emphasized. In addition to general information and efficacy data about pneumococcal vaccines available in our country, application methods and access routes to vaccines are also described.*

**Key words:** Chronic lung disease; pneumonia; Turkey; pneumococcal vaccine; risk groups

Ülkemizde öncelikli toplum sağlığı sorunları arasında olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım ve bronşektazi gibi kronik akciğer hastalıklarının izleminde infeksiyöz alevlenmeler ve pnömoniler sık ortaya çıkmakta ve bunlara bağlı hekim/acil başvuruları, hospitalizasyon veya yoğun bakım desteği gerekebilmektedir (1-4). Alevlenmeler hastanın zaten kötü durumda olan yaşam kalitesini bozmakta ve bu bazen, kısmen de olsa kalıcı olabilmektedir. Antibiyoterapi, dirençli suşlar varlığında tedavinin yüksek maliyetli ve/veya başarısız olmasına ve ölümlerle sonuçlanmasına neden olabilmektedir (5).

Pnömokoklar, kronik akciğer hastalarında (KAH) gelişen infeksiyonların önemli bir kısmından sorumludur. Pnömokoklar hem invaziv (bakteriyemik pnömoni) hem de non-invaziv (non-bakteriyemik pnömoni, KOAH/bronşektazi alevlenmeleri gibi) infeksiyonlara yol açabilir (6). Pnömokoklarda antibiyotik direnci de giderek artan bir sorundur (5).

Pnömokokların KAH’nın klinik ve ekonomik yükü üzerindeki olumsuz etkisini azaltmanın en akılcı yolu riskli popülasyonun aşılmasıdır (5). Oysa ülkemizde yapılan araştırmalar, halen risk grubu hastaların çok az bir kısmının aşılandığını ortaya koymaktadır (7).

Kronik akciğer hastalıklarında pnömokok aşılmasının gerekliliği tüm ulusal ve uluslararası kılavuzlar ve sağlık otoriteleri tarafından net bir şekilde belirtilmiştir (8-13). T.C. Sağlık Bakanlığı da 2016 yılında çıkardığı GBP (Genişletilmiş Bağışıklama Programı) genelgesi ile ülkemizdeki kronik akciğer hastalıklarına (astım dahil) sahip bireyleri riskli grup kategorisinde değerlendirmiş ve bu grup hastaların pnömokokal hastalıkları önlemek amacıyla aşılması gerektiğini belirterek bu konuya verdiği önemi ve desteğini göstermiştir (8).

Bu derlemede, KAH’da pnömokok aşılamanın rolü, yararı ve uygulaması güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

## A) KRONİK AKCİĞER HASTALIKLARINDA PNÖMONİDEN KORUMANIN ÖNEMİ

### A1. Kronik Akciğer Hastalıkları ve Pnömonikal Enfeksiyon Riski

2018 yılı Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde solunum yolu hastalıkları ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (14). Bu ölümlerin %48'i kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlıdır. Kronik alt solunum yolu hastalıkları içinde ölümlerin %94'ü KOAH ve bronşektazi, %6'sı astıma bağlı olarak meydana gelmiştir. Kronik alt solunum yolu hastalıklarından sonra solunum yolu hastalıklarından ölümün en sık ikinci nedeni %41 oranıyla pnömonidir (14). Ülkemizde ve dünyada gerçekleştirilen değişik çalışmalarda, pnömoni mortalitesinin, hastanın özelliği ve hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak %1-60 arasında değiştiği, özellikle hastanede tedavi edilen pnömonilerde mortalitenin belirgin yüksek olduğu (%10.3-60) gösterilmiştir (5,15-17). Pnömoni, İngiltere ve ABD'de tüm ölüm nedenleri arasında altıncı, enfeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise birinci sırayı almaktadır (18). Günümüzde enfeksiyon hastalıklarıyla mücadele amacıyla birçok antibiyotik geliştirilip kullanıma girmiş, ayrıca aşı uygulamaları ile korunma yöntemleri geliştirilmiş olmasına karşın; TGP halen yüksek tedavi maliyetine ve mortaliteye neden olmaktadır (18). Ayakta tedavi edilen hastalarda mortalite %1-5 iken, hastanede tedavi edilen olgularda ortalama mortalite %12'ye, yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda ise %40'a ulaşmaktadır (12).

TGP'ye bağlı morbidite ve mortalite genç popülasyona göre ileri yaşta (65 yaş ve üzeri) daha yüksektir ve daha sık (%22-42) hastane yatışına neden olmaktadır (19). Yaşlılarda hem pnömonikal pnömoni riski yüksek, hastaneye yatış daha fazla, hem de TGP iyileşme süresi daha uzundur (20). Kronik solunum hastalığı, kronik kalp hastalığı, diyabet, kronik karaciğer hastalığı, alkolizm, sigara içmek, Crohn hastalığı, sistemik

lupus eritematozus, nöromusküler bozukluklar, romatoid artrit, kronik steroid kullanımı gibi durumlara sahip erişkinler TGP için yüksek risk altındadır ve bu kişilerde pnömoni daha ağır seyredir (21-24) (Tablo 1).

Buna ek olarak, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, kohlear implant, konjenital immün yetersizlik, beyaz kan hücreleri hastalıkları, malign neoplazmlar, solid organ transplantasyonu, HIV enfeksiyonu, hematolojik maligniteler, anatomik/fonksiyonel aspleni, uzun süreli immünsupresif veya radyasyon tedavisi alma gibi durumlara sahip erişkinler TGP gelişimi açısından daha yüksek risk altındadırlar (21-24) (Tablo 1). Bu bireylerde invaziv pnömonikal hastalık (IPH) insidansı > 50 kat, tüm nedenlere bağlı toplumda gelişen pnömoni insidansı > 19 kat daha yüksektir (2,25).

*Streptococcus pneumoniae* TGP, bakteriyel menenjit ve bakteriyemiyinin önde gelen nedenidir (26). Tüm nedenlere bağlı TGP'nin yaklaşık üçte birinden sorumludur (1,5,27). Ülkemizde de farklı merkezlerde yapılan çalışmalardan elde edilen kültür sonuçlarına göre TGP'nin en sık etkeni olarak *Streptococcus pneumoniae* (ülke genelinde %20.9) saptanmıştır (15). Öncesinde antibiyotik tedavisi olmayan 218 erişkin hastada TGP'nin etyolojisinin saptanması amaçlı yapılan kesitsel bir diğer çalışmada da TGP'nin en sık görülen etkeni *Streptococcus pneumoniae* (%14.7) olarak saptanmıştır (28).

Birçok ülkede yapılan farklı çalışmalarda da mevcut risk faktörlerinin bir arada olması sonucu pnömonikal hastalık (PH) riskinde anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir (2,22,25,29). İki veya daha fazla risk faktörü olanlarda PH insidans oranlarının yüksek riskli hastalarda görülen risk oranları ile benzer veya daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2,25,29).

Çeşitli çalışmalarda, kronik akciğer hastalığı olanlarda, sağlıklı bireylere göre, pnömoni gelişme riski

**Tablo 1.** Erişkinlerde Pnömonikal hastalık için risk grupları (21-24)

Pnömonikal hastalık grubu	Tanım
Risk grubu	≥ 65 yaş, kronik akciğer hastalığı, astım, diyabet, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, nöromusküler bozukluklar, romatoid artrit, Crohn, Lupus, sigara içenler, alkolizm, kronik steroid kullanımı
Yüksek risk grubu	Kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, kohlear implant, konjenital immün yetersizlik, beyaz kan hücreleri hastalıkları, malign neoplazmlar, solid organ transplantasyonu, anatomik/fonksiyonel aspleni, HIV, immünsupresif veya radyasyon tedavisi alanlar, malignite

7-10 kat, pnömokokal pnömoni gelişme riski 3 kat, hastaneye yatış riski 3-9 kat daha yüksek bulunmuştur (2,30).

KOAH'lı bireylerde invaziv pulmoner hastalık insidansının sağlıklı bireylere göre 5-18 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (25,31). Şiddetli KOAH'ı olanlarda, hafif ve orta dereceli KOAH'ı olanlarla kıyaslandığında, TGP insidansının çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (32). Diğer taraftan, pnömokokal pnömonisi olup hastanede yatan her 4 hastadan birinin KOAH hastası olduğu gösterilmiştir (33).

## A2. Pnömokokal Hastalıkların Kronik Akciğer Hastalıkları Üzerine Etkileri

### KOAH'lı Hastalarda Pnömokokal Hastalık Riski ve Klinik Yükü

KOAH, tüm dünyada sıklığı ve önemi gittikçe artan ilerleyici hava yolu kısıtlaması ile karakterize ciddi bir kronik akciğer hastalığıdır (9). Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 65 milyon kişide hafiften şiddetliye kadar değişen derecelerde KOAH bulunmaktadır (34) ve KOAH, 2016'da dünya genelinde 3 milyon ölümden sorumludur (35).

KOAH solunumsal semptomların (dispne, öksürük ve balgam üretimi) kötüleşmesi ile karakterize akut alevlenme epizotları ile seyrederek (9). Alevlenmeler KOAH'lı hastalarda sağlık harcamalarında (ilaç tedavisi, tıbbi konsültasyon, hospitalizasyon) artışa, yaşam kalitesinin kötüleşmesine, solunumsal fonksiyonların daha hızlı kötüleşmesine ve mortaliteye neden olur (36).

GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) önerilerine göre KOAH tedavisinde önemli bir hedef olarak alevlenmelerin önlenmesi işaret edilmektedir (9). Alevlenmelerin yaklaşık %50'sinin bakteriyel kaynaklı olduğu ve en sık görülen etkenin *Streptococcus pneumoniae* olduğu bildirilmektedir (37).

Farklı çalışmalar KOAH ve pnömonisi olan hastalarda, pnömonisi olmayanlarla karşılaştırıldığında, artmış oranlarda yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış, YBÜ kalış süresi, 30 ve 90 günlük mortalite olduğunu göstermiştir (38,39). Bu çalışmalar, KOAH hastalarında pnömoninin oluşturduğu önemli hastalık yükünü ortaya koymaktadır (40).

KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda en sık mortaliteye neden olan durumlar; kalp yetmezliği (%37), pnömoni (%28), pulmoner

tromboemboli (%21) ve solunum yetmezliğidir (%14). Bu oranlara göre, her dört KOAH hastasından biri pnömoni nedeniyle hayatını kaybetmektedir (41).

KOAH'ta temel tedavi hastalık gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesidir (9). KOAH'ta kullanılan inhale kortikosteroidler pnömoni riskinde %53-64 düzeyinde artışa neden olmaktadır (42). İnhalasyon kortikosteroidlerin kullanımı inflamatuvar yanıtta bozukluğa sebep olarak, bakteriyel yükün artmasına neden olabilir (43).

Danimarka'da KOAH'a bağlı hospitalizasyonların analizinde pnömoniyeye bağlı KOAH alevlenmesi, alevlenmelere bağlı ilk defa hastaneye yatışların %36'sını oluşturmuş, pnömoniyeye bağlı olmayan KOAH alevlenmelerine kıyasla, daha yüksek oranda YBÜ'ye başvuru (sırasıyla %12.5'e karşılık %7.7), daha uzun hastanede yatış süresi (sırasıyla 9'a karşılık 5 gün) ve daha yüksek oranda 30 günlük mortalite oranları (sırasıyla %12'ye karşılık %8) görülmüştür (38,39).

### Astımlı Hastalarda Pnömokokal Hastalık Riski ve Klinik Yükü

Astım, şiddetli pnömokokal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (44). Astım şiddetli olduğunda ve kötü kontrol edildiğinde sık aralıklarla sistemik kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durum enfeksiyon riskini arttırmaktadır (44). Bununla birlikte astımlı ve KOAH'lı bireylerde hava yolunun kronik inflamasyonu, immünitinin bozulmasına ve bakteriyel ve viral enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur (42,45-47).

Astımda pnömokoklara karşı humoral immün cevapta bir azalma vardır ve daha düşük düzeyde spesifik antikor üretimi olmaktadır (48).

Yapılan çalışmalarda astım ve pnömokokal enfeksiyonların arasındaki ilişki doğrulanmıştır (49,50). Diğer risk faktörlerinin etkisi dışlandığında, tüm astımlı popülasyonda 2.4 ve erişkin popülasyonda 6.7 kat daha yüksek enfeksiyon riski olduğu belirlenmiştir (49). Amerika'da 18 yaş ve üstü astımlı erişkinlerle yapılan bir çalışmada sağlıklı erişkinlere kıyasla İPH riskinin %80 arttığı gösterilmiştir (51).

### Bronşektazili Hastalarda Pnömokokal Hastalık Riski ve Klinik Yükü

Bronşektazi, kronik öksürük, balgam üretimi ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile karakterize kronik akciğer hastalığıdır (52). Bronşektazinin prevalansı tüm dünyada artmaktadır (53-55). İngiltere'de tahmi-



ni prevalans kadınlarda 566/100.000, erkeklerde 485/100.000 olarak bildirilmiştir (54).

Yapılan bir çalışmada, bronşektazili hastaların astımlı hastalara kıyasla iki kat daha fazla pnömoni riski olduğu gösterilmiştir. Bronşektazi genellikle pnömoniden önce gelişir ve hasar görmüş bronşlar kolayca bakteri ile kolonize olur ve enfeksiyon riski meydana gelir. Bronşektazili hastalarda, KOAH ve astıma kıyasla pnömoni acil ölüm sebeplerindedir. Hastaneye yatırılmış bronşektatik bir hasta pnömoni gelişme riski altındadır ve prognozu astım hastalarından daha kötü seyredir (56).

### A3. Pnömonokokal Hastalıkların Ekonomik Yükü

Amerika'da risk faktörüne sahip bir erişkinin TGP için toplam yıllık direkt ve indirekt maliyeti risk faktörü olmayan bir hastadan 2.7 kat daha fazladır (57).

Ülkemizde 2017 yılında yapılan bir çalışmada 18 yaş üzeri TGP tanılı, erişkinlerde yapılan çalışmada total ortalama maliyetin hastanede tedavi görenlerde 556.09 ± 1004.77 € ve hastane dışında tedavi edilenlerde 51.16 ± 40.92 € olduğu gösterilmiştir (58). Hastanede tedavi edilenlerde maliyet laboratuvar, ilaç tedavisi ve hastane olarak daha yüksek bulunmuştur (58).

TGP hastanede yatanlarda, yaşlılarda ve komorbiditesi olan erişkinlerde yüksek maliyete sebep olur. Maliyetler kılavuzların ve sağlık otoritelerinin önerileri doğrultusunda hospitalizasyon ve antibiyotik kullanımına dair rasyonel kararlar ile azaltılabilir (58). Aşılama özellikle risk gruplarında medikal yükü azaltmanın yanı sıra, hastalığın önlenmesine sağlayacağı katkı ile ekonomik olarak da fayda sağlayabilir (58).

Avrupa Birliği ülkelerinde KOAH, yıllık direkt ve indirekt maliyetlere bağlı olarak ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. (2011 € kuruna göre, sırasıyla 23.3 milyar € ve 25.1 milyar €) (59). KOAH'lı hastalarda TGP gelişmesi ek bir ekonomik yük demektir. Amerika'da KOAH'lı hastalarda TGP'nin toplam yıllık direkt ve indirekt maliyetleri 23.000 \$'ın üstünde bulunmuştur. Bu maliyet sağlıklı çalışan yaş grubundaki bireylerde gelişen TGP için harcanan maliyet olan 12.600 \$'ın yaklaşık 2 katıdır (57).

Astımı olan erişkin hastalar çok ciddi bir maliyet oluşturmaktadır. Avrupa verilerine göre, astım için tahmini yıllık direkt maliyet 19.5 milyar €, indirekt maliyet 14.4 milyar € civarındadır. Eğer maluliyete

bağlı yaşam yılları da eklenecek olursa Avrupa ülkelerinde astım hastalığının toplam maliyeti 72.2 milyar €'ya ulaşmaktadır (60). Astım hastalarında TGP gelişmesi ek bir ekonomik yük anlamına gelir. Amerika verisine göre, < 65 yaş astımlı hastalarda toplam TGP maliyeti 13.000 \$'ın üzerindeyken, bu miktar komorbiditesi olmayan astımlı bireylerin TGP maliyetinden %6 daha yüksektir (57).

Bronşektazinin ekonomik yükü ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu konuda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## B) KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE PNÖMOKOKAL AŞILAMANIN ROLÜ

### B1. Ülkemizde Mevcut Olan Pnömonokok Aşılı Hakkında Genel Bilgi

Yaşlılarda ve yaştan bağımsız olarak birtakım komorbiditesi olanlarda, pnömonokokal hastalığın yükü ve bununla ilişkili morbidite ve mortalitesi değerlendirildiği zaman bu popülasyonda pnömonokokal hastalığın önlenmesi önemlidir. Bu risk grubunda yer alan tüm erişkinler için pnömonokok aşılması önerilmektedir (11,23,61-65).

Pnömonokokların virülansından kapsül sorumludur. Dış kapsülün yapısındaki farklılıklara bağlı olarak yaklaşık 90'dan fazla farklı pnömonokok serotipi tanımlanmıştır. Erişkinlerde en ciddi enfeksiyonlardan sorumlu serotipler 14, 3, 9, 19, 1, 6, 23 ve 7'dir. Ülkemizde erişkin yaş grubunda KPA13 (13 valan konjuge pnömonokok aşısı) ve PPA23 (23 valan polisakkarid pnömonokok aşısı) kullanımı onaylıdır (10).

### KPA13 (13 valan Konjuge Pnömonokok Aşısı)

*S. pneumoniae* bakterisinin 13 tipine karşı koruma sağlayan bir konjuge aşıdır. CRM 197 olarak adlandırılan toksik olmayan difteri toksinine konjuge edilmiş on üç (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) serotip içermektedir (10,66).

Konjuge aşılardan en önemli özelliği, konjuge edilen proteinden dolayı güçlü bir immünojenik etki oluşturmalarıdır. Bu bağlanma sayesinde, antijene özgü CD4+ yardımcı T hücrelerini uyuracak bir antijen kompleksi (T hücrelerine bağımlı antijen) oluşur. T hücre aracılı immün yanıt göstermesi sonucunda daha iyi antikor yanıtı, sekretuar IgA yapımıyla mukozal immünite, serotipe spesifik uzun süreli bir immünojenik bellek ve anamnestik yanıt oluşmasını sağlar (10,11,66) (Şekil 1). Bu özelliği sayesinde hem çocuklarda hem de erişkinlerde daha uzun süreli bağışıklık sağlarlar (10,11,67).

KPA13 T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılından beri çocukluk dönemi ulusal aşı şemasında rutin olarak uygulanmaktadır (68). 2016'dan itibaren de GBP (Genişletilmiş Bağışıklama Programı) kapsamına dahil edilerek riskli gruplarda (Tablo 1, Şekil 2) (65 yaş üstü tüm bireyler ve yaştan bağımsız tüm kronik akciğer hastalığı olanları da kapsayacak şekilde) aşılama programına alınmış ve bu aşının erişkin yaş grubunda da ücretsiz temini sağlanmıştır (8).

### PPA23 (23 valan Polisakkarid Pnömokok Aşısı)

Polisakkarid aşının içeriğinde, invaziv pnömokok infeksiyonlarından sorumlu 23 farklı serotip yer almaktadır. (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) (10,66).

Polisakkarid aşının etki mekanizması tamamen humoral immün yanıt üzerinden gerçekleşir. Polisakkarid aşılar sadece IgM antikorlarına bağlı bir immün yanıt oluşturduğundan dolayı bellek T hücreler uyarılmaz ve kalıcı bir immün bellek oluşmaz. (Şekil 1) Aşılamadan sonra 2-3 hafta içinde antikor yanıtı gelişir ve bu yanıt bireylere göre değişkenlik gösterebilir. 50 yaşından büyüklerde aşılamadan 1-2 yıl sonra antikor düzeyinin düştüğü ve 10 yıla kadar düşük seyretmeye devam ettiği görülmüştür (69-72).

Bellek hücre oluşmamasına bağlı koruyuculuk daha kısa süreli olur. Bu yüzden de fonksiyonel bir antikor cevabı sağlamak amaçlı rapel doz önerilir (73,74). Bununla birlikte PPA23'ün rapel dozunun yapıldığı durumlarda immün toleransa bağlı olarak immün yanıtın azaldığına dair birtakım veriler bulunmaktadır (71,74,75). Bu durum immün körleşme olarak adlandırılmaktadır. PPA23 ile ilk yapılan aşidan 4 hafta sonra antikor yanıtları aşılama öncesine kıyasla, anlamlı oranda daha yüksek olarak bulunmuştur. (P=

0.0001). Bunun ardından, 1 yıl sonrasında antikor yanıtlarının azalmasına rağmen aşılama öncesi seviyelere göre iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Rapel doz öncesinde, ilk aşılamadan 4-7 yıl sonrasında, antikor düzeyleri aşılama öncesi seviyelerin altına düşmüştür. Rapel dozdan sonra dört hafta içinde antikor yanıtları rapel doz öncesine göre daha yüksek olmakla birlikte (p= 0.0004), rapel doza cevap ilk yapılan aşıya cevaba göre daha düşük bulunmuştur (p< 0.001).

Pnömokok aşılarının temel özellikleri özet bir şekilde Tablo 2'de sunulmuştur. (76-81).

Burada da görülebileceği gibi, polisakkarid ve konjuge aşılar içerikleri, bellek T lenfosit oluşturup oluşturmamasına bağlı olarak bağışıklık yanıtları, antikor düzeyleri, immün yanıtın süresi, nazofarengeal taşıyıcılık, tekrarlayan dozların etkisinde immün körleşme görülüp görülmemesine bağlı farklılıklar göstermektedir (76-81). Gebelikte kullanım açısından da farklı kategorilerde yer almaktadır (80-81).

### B2. Erişkinlerde Pnömokok Aşılarının Uygulama Şekli

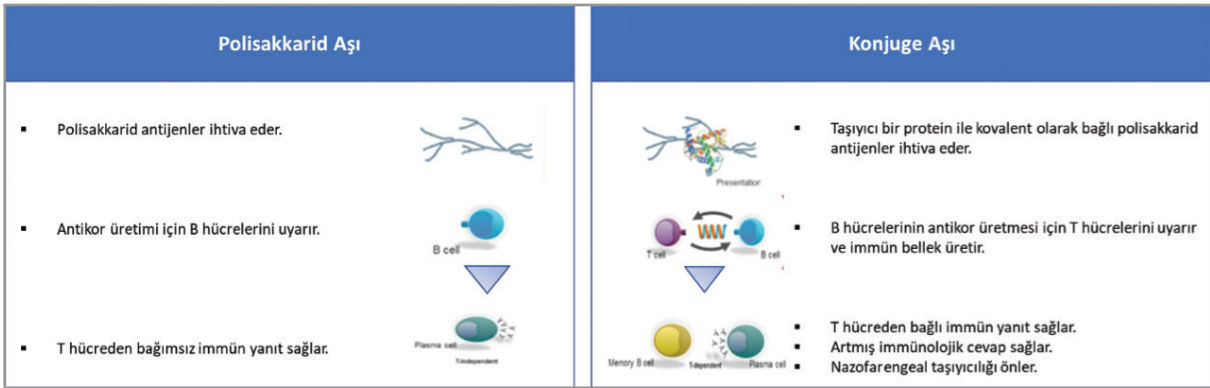
T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumunun 2016 yılında yayınladığı Genişletilmiş Bağışıklama Genelgesi kapsamında kronik akciğer hastalığına sahip bireyler pnömokokal infeksiyonlar açısından risk grubu kapsamında değerlendirilmiştir (8).

Bu yönlendirme doğrultusunda 65 yaş üzeri tüm erişkinlerde ve kronik akciğer hastalığı olan yaştan bağımsız tüm erişkinlerde konjuge ve polisakkarid aşının her ikisinin de yapılması önerilir. Her iki tip aşı da 0.5 ml IM olarak uygulanır (8,80,81).

Kronik akciğer hastalarında iki aşı uygulaması arasındaki süre en az 1 yıl olmalıdır (8,11) (Şekil 2, 3). Konjuge aşı kronik akciğer hastalarında ömür boyu tek

Tablo 2. Pnömokok aşılarının temel özellikleri (76-81)

Temel özellikler	Polisakkarid aşısı (PPA23)	Konjuge aşısı (KPA13)
Bağışıklık yanıtı	Bellek T lenfositleri oluşturulmaz	Bellek T lenfositleri oluşturur
Antikor düzeyi	Düşük antikor düzeyi	Yüksek antikor düzeyi
İmmün yanıt	Kısa dönemli	Uzun dönemli
Nazofarengeal taşıyıcılığı	Azaltmaz (uzun dönemde)	Azaltır
Tekrarlayan dozların etkisi	İmmün körleşme olur	Olmaz (etki artar)
İçeriği	Polisakkarid	Polisakkarid + Difteri proteini
Gebelik risk kategorisi	C	B



**Şekil 1.** Pnömonokok aşılarının immünojenik etkileri (76-79).  
Kaynak 76-79'daki bilgilerden uyarlanmıştır.

doz olacak şekilde uygulanır (8,81). Polisakkarid aşı algoritmalar dahilinde hasta sadece yüksek risk grubunda ise tekrarlanır. 65 yaş öncesinde yapılanlarda 65 yaşına gelindiğinde ve de son dozun üzerinden 5 yıl geçmiş ise tekrarı önerilir (10,69,82,83). Polisakkarid aşı algoritmalar dahilinde en az 5 yıl ara ile en fazla 3 kez tekrarlanabilir. (Son dozun 65 yaşından sonrasında yapılması önerilmektedir) (10,69,82-84).

Tek doz konjuge aşı sonrasında, polisakkarid aşının temin edilemediği durumlarda bir yıldan daha uzun bir süre geçmesinde sakınca yoktur (10). Konjuge aşının yapılması polisakkarid aşıyla bağımlı değildir, bu nedenle atlanmamalı ya da ertelenmemelidir (10).

Ağır immünsupresyon yaratan durumlar, BOS kaçağı, kohlear implant, aspleni gibi antikor titrasyonlarının çabuk yükseltilmesinin istendiği durumlar eşlik ediyorsa önce konjuge aşı yapılmalı ve polisakkarid aşı

arada 8 hafta olacak şekilde konjuge aşının sonrasında uygulanmalıdır. Bu risk gruplarında polisakkarid aşı 5 yıl sonra tekrarlanmalıdır (8-10).

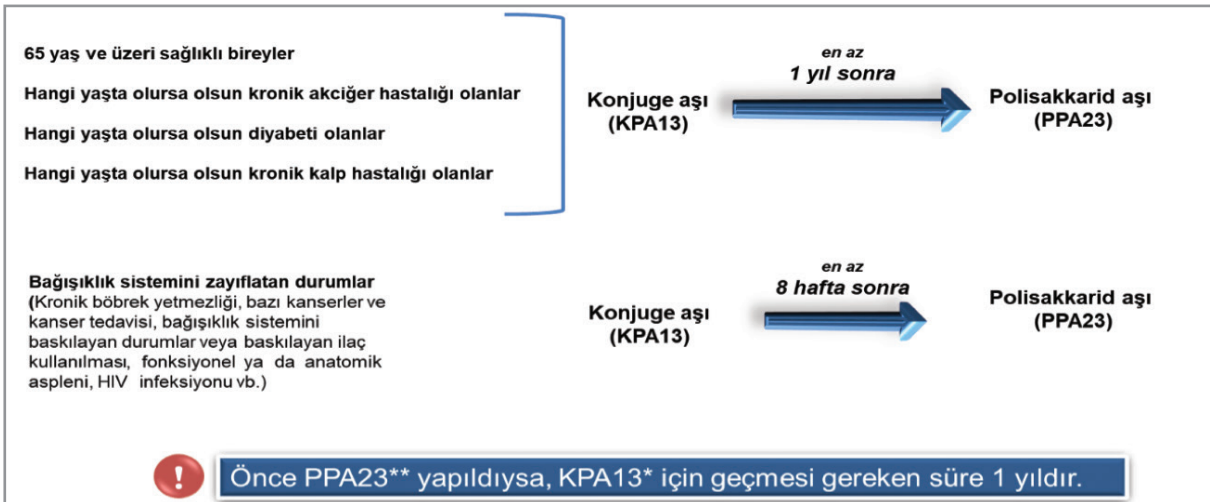
Gerek KPA13 gerekse PPA23, başka bir bölgeye uygulanmak koşulu ile influenza aşısı ile aynı anda yapılabilir (81,85-88).

65 yaşından önce her iki aşığı da olanlarda, ilk PPA23'ten 5 yıl, KPA13'ten en az 1 yıl sonra olacak şekilde 65 yaş sonrasında bir doz daha PPA23 yapılması önerilir (10) (Tablo 3).

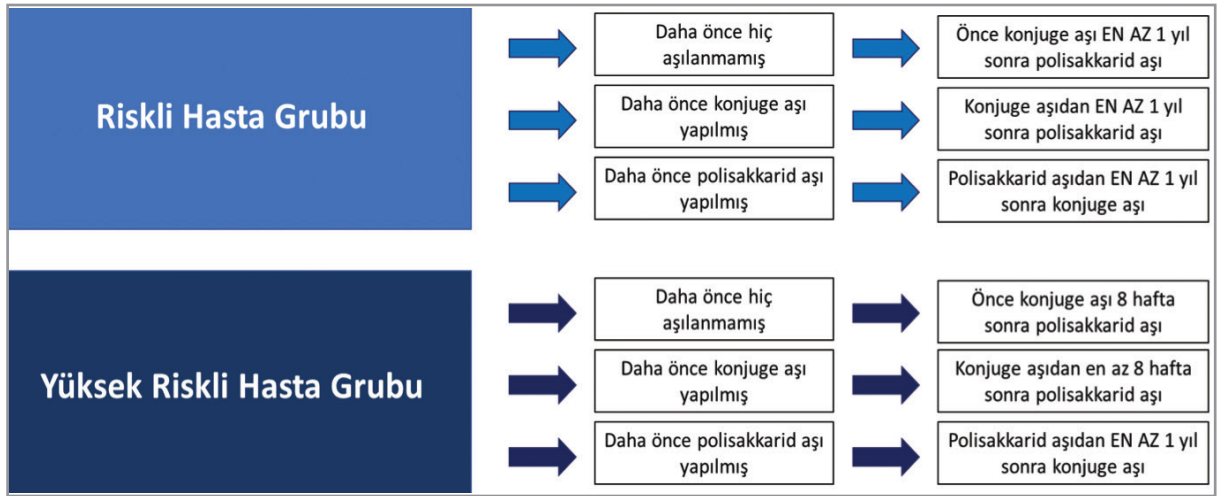
#### Kontrendikasyonlar

Her iki aşı için de benzerdir. Daha önceki dozlarda aşığı veya içeriğindeki diğerlere karşı anafilaktik reaksiyon gelişenlere aşı uygulanmamalıdır (10,80,81).

Diğer aşılarla olduğu gibi, orta veya ağır şiddette akut ateşli bir hastalık geçirmekte olan kişilerde KPA13



**Şekil 2.** Erişkinlerde pnömonokok aşılarının uygulama şeması (8,10)



Şekil 3. Erişkinlerde pnömokok aşılama algoritması (10).

Tablo 3. Yaşlılık döneminde pnömokok aşısı uygulamaları (10)

≥ 65 yaş immunokompetan birey	Öneri
Pnömokok aşılanma öyküsü yok	Önce KPA13, en az 1 yıl sonra PPA23*
65 yaş sonrasında PPA23 yapılmış	İlk aşından en az 1 yıl sonra KPA13
65 yaş öncesinde PPA23 yapılmış	Son aşından en az 1 yıl sonra KPA13; KPA 13'ten en az bir yıl sonra, son PPA23'ten en az 5 yıl sonra PPA23

\*Fonksiyonel ya da anatomik aspleni, BOS kaçağı, kohlear implant ve immün yetmezlik gibi riskli durumlarda KPA13 sonrası PPA23 uygulanması için önerilen süre en az 8 haftadır.

Kaynak: Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu. Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019

uygulanması ertelenmelidir. Buna karşılık, soğuk algınlığı gibi minör bir enfeksiyonun varlığı, aşının ertelenmesine neden olmamalıdır (81).

### İstenmeyen etkiler

Enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık gelişebilir. Aşı uygulananların %2 kadarında orta şiddette ve geçici ateş gözlemlenir. 39°C'den daha yüksek ateş nadirdir. Ateş yükselmesi genellikle, aşından hemen sonra olup 24 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur. Baş ağrısı, yorgunluk, titreme, iştah azalması, kas ağrısı ve eklem ağrısı, deri döküntüsü, ürtiker, enjeksiyon yerinde Arthus tipi (lokal, allerjik) reaksiyonlar çok ender görülür (10,80,81).

Behçet hastalarında patogeneze de yer alan streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünülen şekilde PPA23 aşısı sonrası ciddi inflamatuvar sendrom geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle Behçet hastalarında pnömokok aşısı planlanırken dikkatli olunmalıdır (89,90).

### Saklama Koşulları

Pnömokok aşıları 2°C-8°C'de (buzdolabında) saklanmalıdır ve dondurulmamalıdır. Donmuş aşılar çözülüp kullanılmamalıdır (80,81).

### B3. Pnömokok Aşılarının Etkinliği

#### KPA13'ün Klinik Etkinliği

KPA13, çift kör, randomize klinik bir çalışma olan Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni İmmünizasyon Çalışması [Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA)] ile erişkinlerde pnömokokal TGP ve İPH'a karşı koruyuculuğunu göstermiş ayrıca non-invaziv pnömokokal TGP'de de etkin olan tek aşı olma özelliğini göstermiştir (91).

Hollanda'da risk faktörleri olan ve olmayan 65 yaş ve üstü 84.496 erişkini kapsayan bu çalışma, erişkinlerde bugüne kadar yapılan en geniş aşı etkinlik çalışmalarından biridir (91). Bu çalışmada, KPA13, aşı tipi pnömokokal TGP'nin ilk epizodunun önlenmesinde [%45.6 (%95.2 CI: 21.8-62.59)], ilk aşı tipi bakteriyeye-



mik olmayan/non invaziv pnömokokal TGP epizodunun önlenmesinde [%45.0 (%95.2 CI: 14.2-65.3)] ve ilk aşı tipi İPH epizodunun önlenmesinde (%75.0) [(%95.2) CI: 41.4-90.8] anlamlı azalmalar sağlamıştır. Koruyuculuk 4 yıllık çalışma boyunca devam etmiştir (91). CAPITA çalışmasının bir alt grup analizi tüm çalışmaya dahil edilen popülasyona kıyasla, akciğer hastalığı dahil risk faktörü taşıyan hastalarda aşı tipi pnömokokal TGP'nin ilk epizodunun önlenmesinde benzer oranda azalmalar sağlandığını göstermiştir. [%40.3 (%95.2 CI: 11.4-60.2)]. Bu da KPA13'ün toplumda görülen risk faktörü taşıyan hastalarda aşı tipi TGP'nin önlenmesinde benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir (92).

Kanıtlanmış aşı etkinliğine ek olarak, daha önceden yapılan pivotal çalışmalar ortak serotiplere karşı KPA13'ün PPA23'e kıyasla anlamlı olarak daha yüksek immün cevaplar ortaya koyduğunu göstermiştir (93,94). Genç erişkinlerde (18-49 ve 50-59 yaş) KPA13 ile elde edilen immün cevaplar 60-64 yaş arası erişkinlerin immün cevapları ile kıyaslandığında daha yüksek saptanmıştır (81,93,94).

CAPITA çalışmasında da KPA13'ün güvenilirlik profili daha önceden yapılan çalışmalarda gözlenenler ile benzer bulunmuştur (91).

Daha önceki pnömokok aşılansından bağımsız olarak ve oluşturulan immün yanıtın tipine bağlı olarak birçok kılavuz, KPA13 ürün bilgisi ve klinik öneriler tarafından her iki aşının da yapılması gereken durumda önce KPA13'ün yapılmasını önermektedir (81,95).

#### PPA23'ün Klinik Etkinliği

PPA23 erişkinlerde invaziv pnömokokal hastalık gelişimine karşı koruma sağlamaktadır. Buna karşılık birçok meta-analizde pnömokokal TGP'ye karşı etkinliği tutarlı bulunmamıştır (96-98).

PPV23  $\geq$  50 yaş erişkinlerde, İPH (%50-54) ve tüm nedenlere bağlı TGP'ye (%4-17) karşı anlamlı düzeyde etkin olduğu gösterilmiştir (99). Çok merkezli, prospektif bir çalışmada TGP için tedavi gören, 65 yaş ve üstü erişkinlerde PPV23 etkinliğinin tüm pnömokokal pnömonilere karşı %27.4 (%95 CI: %3.2-45.6), PPA23 serotiplerine karşı %33.5 düzeyinde bir etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (100).

Yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada 596 KOAH hastasında TGP'ye karşı PPA23'ün etkinliği < 65 yaş erişkinlerde %76 oranında anlamlı bulunmuştur (%95 CI: 20-93, p= 0.013. Şiddetli hava yolu obstrüksiyonu

olanlarda (< %40 FEV<sub>1</sub>) %48 oranı ile etkinliğinde neredeyse anlamlı bir sonuç elde edilmiş, (%95 CI: 27-80, p= 0.076), her iki durumun birlikte olduğu kişilerde ise en güçlü etki gösterilmiştir. [%91 (%95 CI: 35-99, p= 0.002)]. Bununla birlikte aşının etkinliği tüm kohortta anlamlı bir sonuç gösterememiştir [%24 (%95 CI: -24-54, p= 0.333)] (101).

PPA23 ile 65 yaş ve üstü erişkin popülasyonunda yapılmış randomize plasebo kontrollü etkinlik çalışması yoktur (64). 2013'te yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde, 16 randomize klinik çalışmada, PPA23'ün, erişkinlerdeki İPH'yi, tüm nedenlere bağlı pnömoniyi ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi önlemedeki etkililiği ve etkinliği değerlendirilmiştir. PPA23'ün, gerek İPH, gerekse invaziv olmayan pnömokok hastalığına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, aşının invaziv olmayan pnömokok pnömonisine karşı yeterli koruyuculuğunun olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (98-104).

#### B4. Pnömonokok Aşıları ile İlgili Farkındalık ve Uygulama Oranları

Etkin pnömokokal aşıların var olmasına ve birçok ulusal sağlık otoriteleri tarafından önerilmelerine rağmen birçok yerde yapılma oranları optimal seviyelerin altındadır (105).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada [Pneuvue (Adult Pneumonia Vaccine Understanding in Europe)] 9 Avrupa ülkesinde 50 yaş ve üstü 9000 erişkinde pnömoni farkındalığı ve aşı dahil olmak üzere koruyucu ölçütlere karşı davranışları değerlendirilmiştir (105,106). Bu çalışmada pnömoniyeye karşı aşı ile korunulabileceği konusunda farkındalıkları ve aşı yaptıрма oranları bakımından oranlar beklenen düzeylerin altında gösterilmekle beraber, ülkeler arasında da farklılıklar olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Bu düşük düzeylerin altında yaşlı erişkinlerde aşılama farkındalığının düşük olması yatmaktadır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre erişkinlerin %85'i aşılarla güvenirken, %27'sinin aşığı reddettiği (güvenlilik sebebiyle), %29'unun da risk altında olmadıkları için gerekli görmedikleri gösterilmiştir. Bununla birlikte, katılanların büyük oranı (%92) hekimlerinin tavsiyelerine uyacaklarını ve doktorlarından ek medikal bilgi almak isteyeceklerini (%92) belirtmiştir. Sonuç olarak, pnömokokal aşılama farkındalığının düşük olduğu ve aşılansınmaya neden olarak en fazla gösterilen (%55) faktörün doktorlar tarafından tavsiye edilmemesi olduğu belirtilmiştir (106).

Tablo 4. PneuVUE çalışması sonuçlarına göre aşı hakkında farkındalık ve aşılama oranları (106)

	Pnömoniye karşı aşı ile korunabileceğine dair farkındalığı		Pnömoni aşı yapılma oranı	
	Toplam*	Yüksek riskli erişkinler**	Toplam*	Yüksek riskli erişkinler**
Tüm ülkeler toplamı	%29	%32	%12	%16
Avusturya	%37	%39	%9	%11
Çek Cumhuriyeti	%17	%18	%3	%4
Fransa	%14	%14	%5	%6
Almanya	%34	%37	%16	%20
Yunanistan	%48	%47	%19	%21
İtalya	%20	%21	%4	%5
Portekiz	%40	%42	%12	%14
İspanya	%22	%23	%7	%9
İngiltere	%49	%60	%28	%40

\* ≥ 50 yaş erişkinler.

\*\* ≥ 65 yaş erişkinler veya 50-64 yaş arası olup diyabet, kalp hastalığı, KOAH veya astım gibi akciğer hastalığı, HIV, zayıflamış immün sistem, karaciğer hastalığı, organ transplantasyonu, kanser, aspleni, sigara içiciliği gibi risk faktörlerinden en az birinin varlığı.

Ariñez-Fernandez ve arkadaşlarının İspanya'da 10.711 KOAH hastasının dahil edildiği çalışmasında pnömokok aşılmasının en yüksek olduğu grupların kadınlar, ileri yaşlılar ve şiddetli KOAH'lılar olduğu gösterilmiştir (107).

Aşılama önerilen grupların iyi tanımlanmış olması, kılavuzlar tarafından önerilmesi ve Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından aşılama oranları düşük seviyelerdedir (8-13,108,109). Yapılan bir gözlemsel çalışmada TGP tanısı ile hastaneye yatırılanların aşılama durumları, aşılama etki eden faktörler ve aşılamanın pnömoninin klinik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır (110). Bu çalışmada aşılamanın YBÜ'ye yatış ve TGP tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda 30 günlük mortalite oranlarına da bakılmıştır. Veri havuzundan alınan 466 olgunun %81'inin (n= 378) hiç aşılama olmaması, %6'sının (n= 30) ise hem pnömokok hem de influenza aşısı olduğu gösterilmiştir (110). Komorbiditesi olan hastaların olmayanlara göre aşılama oranları daha yüksek olsa bile, aşılama oranları genel olarak çok düşük seviyelerde kalmıştır. Kronik böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalardan hiçbiri her iki aşısı da olmamıştır. Farkındalık KOAH olan hastalarda en yüksek düzeydedir ve bu hastaların %13.6'sı her iki aşısı da olmuştur (110).

Bir diğer çalışmada 53 merkezden 4968 hastanın verilerini içeren, yaş ortalaması 66.5 ± 10.0 olan erişkinlerde 2013-2014 döneminde hayatı boyunca en az bir

kez pnömokok aşılması yaptırmış olanların oranı %13.3 (659/4966, %95 GA: 0.123-0.142) olarak tespit edilmiştir (7). Pnömokok aşılama oranlarını etkileyen faktörler arasından KOAH'ın şiddeti dışında (KOAH D: %15.2, KOAH C: %12.3, KOAH B: %13.9 ve KOAH A: %14.4, p= 0.270), daha önceden sigara içenlerde (%15.1 vs. %9.1, p< 0.001), daha yüksek eğitim seviyesine sahip olanlarda (üniversite: %29.8, ortaokul/lise: %20.0, ilkokul: %11.3 vs. eğitimsiz: %8.3, p< 0.001), komorbid hastalığı olanlarda (%15.4 vs. %10.4, p< 0.001) ve kırsal bölgelerde yaşayanlarda (%15.1 vs. %8.8, p< 0.001) pnömokok aşılama oranları daha yüksek bulunmuştur. Bunun ötesinde, kadın hastalarda pnömokok aşılama oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (%16 vs. %12.8, p= 0.017) (7). Buna ek olarak hekim önerisinin de önemli bir faktör olduğu görülmektedir. Aşılama oranlarının %86.3'ü hekim tavsiyesi üzerine aşılandıklarını, aşılanmayanların %53.1'i de hekimlerinden bu konuda bir tavsiye almadıklarını belirtmiştir (7).

Batı illerini kapsayan, son dönemlerde yapılan bir diğer çalışmada Türkiye'de pnömokok aşılama oranları %14.1 olarak tespit edilmiştir. (111). Türkiye'de Karadeniz bölgesinde 2006-2007 yıllarında yapılan bir çalışmada da aşılama oranlarının %12 olarak bulunmuş olması 8 yıllık süre içinde aşılama oranlarında bir değişiklik olmadığını bize göstermiştir (112).

1-31 Aralık 2008 tarihleri arasında bir eğitim hastanesi göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve anketi yanıtlamayı kabul eden KOAH tanılı ardışık

100 hastanın katıldığı bir çalışmada, hastaların influenza ve pnömokok aşılarını bilip bilmedikleri ve yaptırıp yaptırmadıkları sorgulanmıştır (113). Aşıyla ilgili olarak bilgi edindikleri kaynaklar kaydedilmiştir. Hastaların influenza ve pnömokok aşısını bilme oranı sırasıyla %49 ve %12, yaptırma oranı %40 ve %10 olarak bulunmuştur. Pnömokok aşısını bilmeyen ve yaptırmayanların erkeklerde kadınlara göre fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p= 0.009$  ve  $p= 0.001$ ). Ayrıca pnömokok aşısını yaptırmayanların eğitim düzeyi düşük olan grupta (okuryazar + ilkököl mezunu grubu) daha yüksek olduğu izlenmiştir ( $p= 0.018$ ) (113). 65 yaş ve üzerinde olan 36 hastanın 3'ü pnömokok aşısı yaptırması gerektiğini biliyor olmasına rağmen sadece bir hasta pnömokok aşısı yaptırmıştır. Pnömokok aşısını bildiği halde yaptırmayan iki hastanın yaptırmama nedenleri olarak doktorunun yaptır dememesi ve hastanın gerekli olduğuna inanmaması olarak belirtilmiştir (113). Pnömokok aşısını bilenlerin bu konuyu nereden öğrendikleri sorgulandığında tamamı doktorundan öğrendiğini söylemiştir (113).

### C) ÜLKEMİZDE PNÖMOKOK AŞILARINA ERİŞİM (114,115)

Ülkemizde pnömokok aşılara 2 şekilde erişim sağlanmaktadır. Bunlar Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ve Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında erişimdir.

#### 1. SGK kapsamında temin edilen aşilar:

PPA23 bu yolla temin edilmektedir.

Hekim tarafından aşı reçete edildikten sonra, hasta bu reçete ile aşısını eczaneden alarak, herhangi bir sağlık kuruluşunda aşığı uygulatabilir. Bu yolla temin edilen aşilar için uygulamanın yapıldığı sağlık kuruluşunda aşı yapıldığına dair kayıt tutulmalıdır. (Şekil 4)

#### 2. GBP (Genişletilmiş Bağışıklama Programı) kapsamındaki aşilar:

KPA13 bu yolla temin edilmektedir.

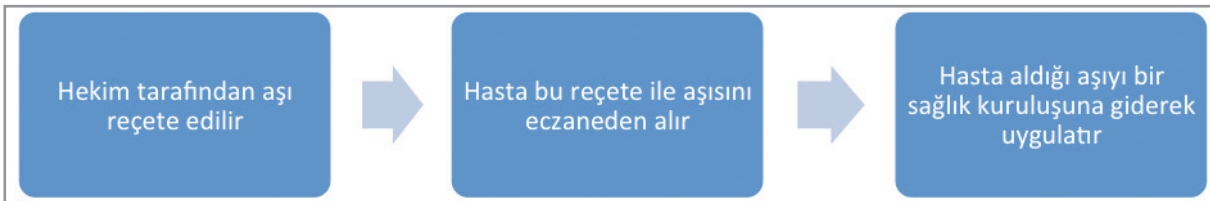
T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından bu aşilar ücretsiz olarak temin edilmektedir. GBP kapsamındaki KPA13 aşısına erişim iki yoldan olabilir.

#### a) 2. ve 3. Basamak Kurumlardaki Aşı Poliklinikleri

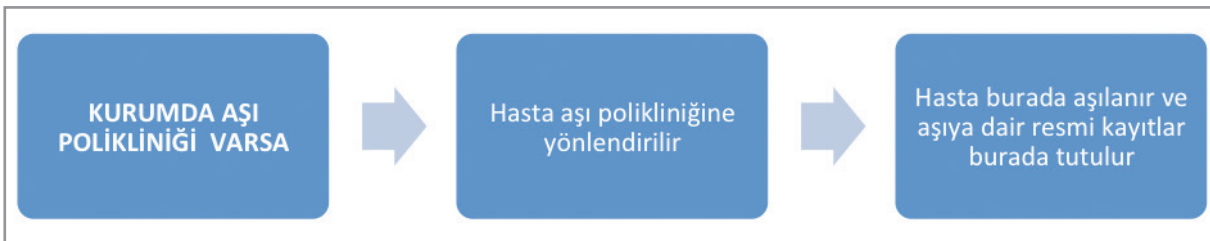
Genelde sağlık kuruluşlarında, pediatrik aşılamanın, kuduz aşılmasının, acil aşılmasının yapıldığı ya da sağlık çalışanlarının aşılandığı bazı aşılama noktaları bulunmaktadır. Bu noktalara gelen aşiların temini, İl Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı tarafından ücretsiz olarak sağlanmaktadır. Bazı kurumlar bu aşı noktalarında, bazı kurumlar da buralarda tamamen bağımsız noktalarda riskli grup hastalara aşılama hizmeti vermektedir. Kurumların belirlediği kendi iç aşılama sistemine göre, kronik akciğer hastalığı olan riskli gruptaki bireyler KPA13 aşısını buralarda ücretsiz yaptırabilirler (Şekil 5).

#### b) Aile Sağlığı Merkezi (ASM)

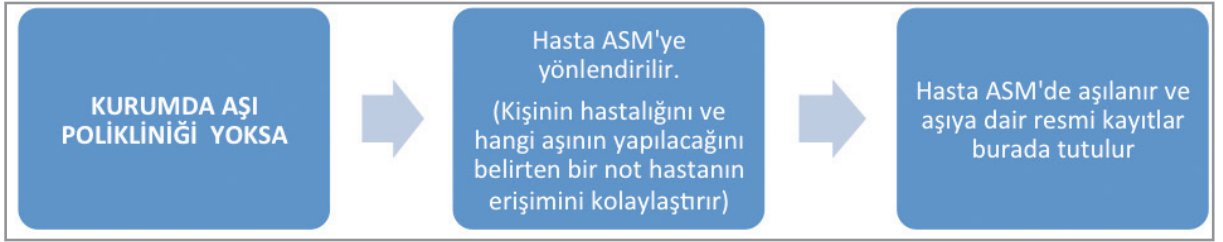
Pediatric ve GBP kapsamındaki aşiların uygulaması buralarda yapılır. Hekimin muayene etmekle yükümlü olduğu nüfusa kayıtlı kronik akciğer hastalığı olan risk grubundaki bireyler KPA13 aşısını buralarda ücretsiz yaptırabilirler (Şekil 6).



Şekil 4. SGK kapsamındaki aşılara erişim.



Şekil 5. GBP kapsamındaki aşılara kurumlardaki aşı polikliniklerinden erişim.



Şekil 6. GBP kapsamındaki aşılarla Aile Sağlığı Merkezlerinden erişim.

## SONUÇ

Kronik akciğer hastalıklarında pnömokokal infeksiyonlar çok önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Pnömomokkal hastalıklarının önlenmeye yönelik olarak, aşılanma önerilen grupların iyi tanımlanmış olması, kılavuzlar tarafından önerilmesi ve sağlık otoritelerince aşıların ödeniyor olmasına karşın, Türkiye'de kronik akciğer hastalıklarında aşılanma oranları oldukça düşük seviyelerdedir. Hekimler aşılama konusunda hastalarını yönlendirebilecek en önemli ve güvenilir adrestir. Kronik akciğer hastalarının her viziti aşılama için bir fırsat olarak değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Huang SS, Johnson KM, Ray GT, Wroe P, Lieu TA, Moore MR, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine* 2011; 29(18): 3398-412.
2. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(1): ofu024
3. MacNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 247-57.
4. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380-5.
5. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67(1): 71-9.
6. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, for the AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013; 8(4): 60273.
7. Ozlu T, Bulbul Y, Aydin D, Tatar D, Kuyucu T, Erboy F, et al. Immunization status in chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter study from Turkey. *Ann Thorac Med* 2019; 14: 75-82.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Risk Grubu Aşılamaları. Erişim Tarihi: Mart 2020 Available from: <https://asirehberi.saglik.gov.tr/genelgeler/risk-grubu-genelgesi>.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 Report*. Erişim tarihi: Mart 2020 Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>.
10. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019. Erişim Tarihi: Mart 2020 Available from: <https://www.ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>
11. Şenol E, Azap A, Erbay A, Alp-Çavuş S, Karakuş R, Acar A. Pneumococcal vaccine as one of the immunization coverage targets for adulthood vaccines: A consensus report of the study group for adult immunization of the Turkish society of clinical microbiology and infectious diseases. *Klinik Derg* 2018; 31(Suppl 1): 2-18.
12. Ozlu T, Bulbul Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A ve ark. Türk Toraks Derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Derg* 2009; 10: 5-9.
13. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) koruma, tanı ve tedavi raporu. *Türk Toraks Derg* 2014; 15 (Suppl 2): 1-11.
14. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı (2009-2018). Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1083](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083).
15. Ozlu T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler. *Tuberk Toraks Derg* 2007;55(2):191-212.
16. National Institute for Health and Care Excellence. *Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management* [published December 3, 2014]. Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/resources/pneumonia-in-adults-diagnosis-and-management-35109868127173>.
17. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011; 29(3): 412-6.
18. Tabaru A, Ozden K, Yılmaz N, Akgün M. Results of treatment approach for acute exacerbation of COPD and community-acquired pneumonia before and after infection control committee.



19. File TM. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: a cause for concern. *Am J Med* 2004; 117(Suppl 3A): 39-50.
20. Wyrwich KW, Yu H, Sato R, Strutton D, Powers JH. Community-acquired pneumonia: symptoms and burden of illness at diagnosis among US adults aged 50 years and older. *Patient* 2013; 6(2): 125-34.
21. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  Years: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68(46): 1069-75.
22. Curcio D, Cane A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis* 2015; 37: 30-5.
23. Yıldırım İ, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin N Am* 2015; 29: 679-97.
24. Bello S, Menéndez R, Antoni T, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Tobacco smoking increases the risk for death from Pneumococcal pneumonia. *Chest* 2014; 146(4): 1029-37.
25. Pelton SI, Shea KM, Farkouh RA, Strutton DR, Braun S, Jacob C, et al. Rates of pneumonia among children and adults with chronic medical conditions in Germany. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 470.
26. Isturiz RE, Ramirez J, Self WH, Grijalva CG, Counselman FL, Volturo G, et al. Pneumococcal epidemiology among us adults hospitalized for community-acquired pneumonia. *Vaccine* 2019; 37(25): 3352-61.
27. Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, Yamakawa H, Nakamoto K, Takaku Y, et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2013; 52(3): 317-24.
28. Köksal I, Ozlu T, Bayraktar O, Yılmaz G, Bülbül Y, Oztuna F, et al. Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey; a multicentric, cross-sectional study. *Tuberk Toraks Derg* 2010; 58(2): 119-27.
29. Pelton SI, Shea KM, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(1): ofv020.
30. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the united states: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis* 2017; 65(11): 1806-12.
31. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012; 65(1): 17-24.
32. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravittles M, Davis KJ, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. *Respir Med* 2012; 106(8): 1124-33.
33. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, et al. Serotype prevalence in adults hospitalized with pneumococcal noninvasive community-acquired pneumonia. *Thorax* 2012; 67(6): 540-5.
34. World Health Organization. Burden of COPD. Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/en>.
35. World Health Organization. Top 10 causes of death. Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
36. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-96.
37. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355-65.
38. Andreassen SL, Liaaen ED, Stenfors N, Henriksen AH. Impact of pneumonia on hospitalizations due to acute exacerbations of COPD. *Clin Respir J* 2014; 8(1): 93-9.
39. Sogaard M, Madsen M, Lokke A, Hilberg O, Sorensen HT, Thomsen RW. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 455-65.
40. Restrepo M, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality inpatients with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 346-51.
41. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadiev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *CHEST* 2009; 136: 376-80.
42. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkinse C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 641-7.
43. Jen R, Rennard SI, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 587-95.
44. Obert J, Burgel PR. Pneumococcal infections: association with asthma and COPD. *Med Mal Infect* 2012; 42(5): 188-92.
45. Bardin PG, Fraenkel DJ, Sanderson G, Dorward M, Lau LCK, Johnston SL, et al. Amplified rhinovirus colds in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 457-64.
46. Koehler DR, Downey GP, Sweezey NB, Tanswell AK, Hu J. Lung inflammation as a therapeutic target in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 377-81.
47. Message SD, Johnston SL. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 5-17.
48. Arkwright PD, Patel L, Moran A, Haeney MR, Ewing CI, David TJ. Atopic eczema is associated with delayed maturation of the antibody response to pneumococcal vaccine. *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 16-9.

49. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4): 719-23.
50. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax* 2010; 65: 698-702.
51. Baxter R, Yee A, Aukes L, Snow V, Fireman B, Atkinson B, et al. Risk of underlying chronic medical conditions for invasive pneumococcal disease in adults. *Vaccine* 2016; 34: 4293-7.
52. Visser SK, Bye P, Morgan L. Management of bronchiectasis in adults. *Med J Aust* 2018; 209(4): 177-83.
53. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* 2012; 142: 432-9.
54. Quint JK, Millett ERC, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016; 47: 186-93.
55. Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hämäläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One* 2013; 8(8): e71109.
56. Sänjääkangas O, Keistinen T. A bronchiectatic patient's risk of pneumonia and prognosis. *Cent Eur J Public Health* 2009; 17(4): 203-6.
57. Polsky D, Bonafede M, Suaya JA. Comorbidities as a driver of the excess costs of community-acquired pneumonia in U.S. commercially-insured working age adults. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 379.
58. Koşar F, Alici DE, Hacibedel B, Arpınar Yiğitbaş B, Golabi P, Çuhadaroğlu Ç. Burden of community-acquired pneumonia in adults over 18 y of age. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(7): 1673-80.
59. European Respiratory Society. Gibson G, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundbäck Bo, eds. *European Lung White Book: respiratory health and disease in Europe, 2013*. Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: <http://www.erswhitebook.org/chapters/>.
60. European Respiratory Society. *The economic burden of lung disease: European Lung White Book*. Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: <http://www.erswhitebook.org/chapters/>.
61. Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther* 2014; 31(10): 1011-44.
62. Chavanet P. Pneumococcus infections: is the burden still as heavy? *Med Mal Infect* 2012; 42(4): 149-53.
63. Kim DK, Riley LE, Hunter P. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2018. *Ann Intern Med* 2018; 168: 210-20.
64. Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults-Addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine* 2017; 35(40): 5406-17.
65. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(1): 19-31.
66. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, Kang A, Marra F. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37(8): 1021-9.
67. Taylan M. Pnökokok aşıları. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2(1): 98-105.
68. Özkan S, Ceyhan M. Ulusal Aşı Çalıştayı (27-29 Mart 2014, Ankara) Raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2014.
69. Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, Liss CL, Marchese RD, Raab J, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* 2011; 7: 919-28.
70. Musher DM, Manof SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010; 201: 516-24.
71. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine* 2012; 30: 4435-44.
72. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis* 2011; 52: 633-40.
73. Beral AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal vaccination strategies. An update and perspective. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(6): 933-44.
74. Papadatou I, Spoulou V. Pneumococcal vaccination in high-risk individuals: are we doing it right? *Clin Vaccine Immunol* 2016; 23(5): 388-95.
75. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9): 597-606.
76. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7): 1015-23.

77. Clutterbuck EA, Salt P, Oh S, Marchant A, Beverley P, Pollard AJ. The kinetics and phenotype of the human B-cell response following immunization with a heptavalent pneumococcal-CRM conjugate vaccine. *Immunology* 2006; 119(3): 328-37.
78. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(3): 213-20.
79. Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offitt PA, (eds). *Vaccines*. 5th ed. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 2008: 17-36.
80. 23 valan Polisakkarid Pnömokok Aşısı Kısa Ürün Bilgisi.
81. 13 valan Konjuge Pnömokok Aşısı Kısa Ürün Bilgisi.
82. Hammit LL, Bulkow LR, Singleton RJ, Nuorti JP, Hummel KB, Miernyk KM, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine* 2011; 29(12): 2287-95.
83. Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, Marchese RD, Silber J, Boslego J, et al. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged 65 > or = years. *J Infect Dis* 2010; 201: 525-33.
84. Torling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003; 22: 96-103.
85. Rodriguez-Blanco T, Vila-Corcoles A, de Diego C, Ochoa-Gondar O, Valdivieso E, Bobe F, et al. Relationship between annual influenza vaccination and winter mortality in diabetic people over 65 years. *Human Vaccines Immunother* 2012; 8: 363-70.
86. Frenck RW, Gurtman A, Rubino J, Smith W, van Cleef M, Jayawardene D, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2012; 19: 1296-303.
87. Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged  $\geq 65$  years. *Vaccine* 2013; 31: 291-4.
88. Zhang YY, Tang XF, Du CH, Wang BB, Bi ZW, Dong BR. Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: A meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 3056-64.
89. Bühler S, Eperon C, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: 14159.
90. Hugel T, Bircher A, Walker UA. Streptococcal hypersensitivity reloaded: severe inflammatory syndrome in Behcet's disease following 23-valent polysaccharide Streptococcus pneumoniae vaccine. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 761-2.
91. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbass M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372(12): 1114-25.
92. Suaya JA, Jiang Q, Bonten M, Scott DA, Gruber WC, Webber C, et al. Post-hoc analysis of the 13-valent polysaccharide conjugate vaccine efficacy against vaccine-serotype pneumococcal community acquired pneumonia in at-risk older adults. Presented at: 10th international symposium on pneumococci & pneumococcal diseases; June 26-30 2016; Glasgow, Scotland. Poster #634.
93. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31(35): 3577-84.
94. Bryant KA, Frenck R, Gurtman A, Rubino J, Treanor J, Thompson A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18-49 years of age, naïve to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2015; 33: 5854-60.
95. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014; 32(20): 2364-74.
96. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2009; 180: 48-58.
97. Schiffler-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased risk - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146338.
98. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000422.
99. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2016; 34(13): 1540-50.
100. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(3): 313-21.
101. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Mun'oz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3): 189-95.
102. Htar MT, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177985.

103. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169368.
104. Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Effect of pneumococcal vaccination: a comparison of vaccination rates in patients with bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43(8): 1004-8.
105. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3457-68.
106. Ipsos Healthcare. *PneuVue. Adult Pneumonia Vaccine Understanding in Europe. A New View into Pneumonia Among Older Adults*. Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: <https://www.ipsos.com/sites/default/files/publication/1970-01/ipsos-healthcare-pneu-vue-report.pdf>.
107. Ariñez-Fernandez MC, Carrasco-Garrido P, Garcia-Carballo M, Hernández-Barrera V, de Miguel AG, Jiménez-García R, et al. Determinants of pneumococcal vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Hum Vaccin* 2006; 2: 99-104.
108. Satman I, Akalin S, Cakir B, Altinel S; diaVAX Study Group. The effect of physicians' awareness on influenza and pneumococcal vaccination rates and correlates of vaccination in patients with diabetes in Turkey: an epidemiological Study "diaVAX". *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9(12): 2618-26.
109. Ozsü S, Ucar E, Arslan Y, Maden E, Bilgic H. The Frequency of Influenza and Pneumococcal Vaccination in COPD. *Solunum Dergisi* 2011; 13(1): 21-5. Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Yakup\\_Arslan2/publication/314216303\\_The\\_Frequency\\_of\\_Influenza\\_and\\_Pneumococcal\\_Vaccination\\_in\\_COPD/links/5c640105a6fdccb608beb595/The-Frequency-of-Influenza-and-Pneumococcal-Vaccination-in-COPD.pdf?origin=publication\\_detail](https://www.researchgate.net/profile/Yakup_Arslan2/publication/314216303_The_Frequency_of_Influenza_and_Pneumococcal_Vaccination_in_COPD/links/5c640105a6fdccb608beb595/The-Frequency-of-Influenza-and-Pneumococcal-Vaccination-in-COPD.pdf?origin=publication_detail)
110. Demirdogen E, Uzaslan E, Sayiner A, Çilli A, Kılınç O, Coşkun AS, et al. Pneumococcal and influenza vaccination status of hospitalized adults with community acquired pneumonia and the effects of vaccination on clinical presentation. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(9): 2072-7.
111. Aka Aktürk Ü, Görek Dilektaşlı A, Sengül A, Musaffa Salepçi B, Oktay N, Düger M, et al. Influenza and pneumonia vaccination rates and factors affecting vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Balkan Med J* 2017; 34: 206-11.
112. Bülbül Y, Öztuna F, Gülsoy A, Özlü T. Chronic obstructive pulmonary disease in Eastern black sea region: Characteristics of the disease and the frequency of influenza-pneumococcal vaccination. *Turk Klin J Med Sci* 2010; 30: 24-9.
113. Erer OF, Karadeniz G, Gazibaba D, Ürpek G, Yalnız E, Aktoğlu SÖ. Immunization in the chronic obstructive pulmonary disease: Can we have really done it? *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2013; XXVII(1).
114. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yetişkin aşılama. Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-kimlere-yapilir/liste/30-yeti%C5%9Fkin-a%C5%9F%C4%B1lama.html>
115. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. ATS (Aşı Takip Sistemi). Erişim Tarihi: Mart 2020. Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/ats.html>.