

DERLEME

## Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında İnfluenza ve Pnömonokokal Aşılama

Ezgi DEMİRDÖĞEN ÇETİNOĞLU, Esra UZASLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Kronik obstruktif akciğer hastalığıdır (KOA) dünyada en sık dördüncü ölüm nedenidir. KOAH olgularında komorbiditesi olmayanlara göre toplumda gelişen pnömoni (TGP) ve invaziv pnömonokokal hastalık (IPH) gelişme riski artmaktadır. TGP tanısı alan KOAH olgularında KOAH olmayan hastalara göre pnömoni şiddeti, yoğun bakım yatışı ve mortalite oranları da artış göstermektedir. Stabil KOAH yönetiminde tüm evrelerde, ulusal ve uluslararası kılavuzlarda pnömonokok aşılama ve yıllık influenza aşılama önerilmektedir. 23-valanlı pnömonokokal polisakkarit aşı (23PPA) ve 13-valanlı konjuge pnömonokok aşı (13KPA) ile pnömonokokal aşılama, >65 yaş olan tüm erişkinlerde önerilmektedir. Daha genç olan KOAH olgularında da özellikle kronik kalp hastalığı gibi ciddi komorbidite varlığında 23PPA ile aşılama önerilir. İnfluenza ve pnömonokok aşılama ile KOAH alevlenmeleri çoğunlukla önlenemez ya da sıklığı ve hastane yatışı azaltılabilir. Ülkemizde KOAH hastalarının düşük bağışıklama oranlarını dikkate alarak, bu konuda hekimlerin duyarlılığını arttırmak önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH. İnfluenza. Pnömonokokal. Aşılama.

**Influenza and Pneumococcal Vaccination in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease**  
**Short Title: COPD and Vaccination**

### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth most common cause of death in the world. Risk of developing community acquired pneumonia (CAP) and invasive pneumococcal disease (IPH) increased in patients with COPD compared to those without comorbidities. Pneumonia severity, intensive care unit admission ve mortality rates increased in COPD patients who are diagnosed with CAP. According to national and international guidelines, pneumococcal and influenza vaccination are recommended in all stages of COPD management. Pneumococcal vaccinations, 13-valent conjugate vaccine (PCV13) and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), are recommended for all patients > 65 years of age. The PPSV23 is also recommended for younger COPD patients with significant comorbid conditions including chronic heart disease. Influenza and pneumococcal vaccination for COPD may reduce hospitalization, frequency of exacerbations and also prevent exacerbations. Taking into account the low immunization rates of COPD patients in our country, it is important to increase the sensitivity of physicians in this issue.

**Key Words:** COPD. İnfluenza. Pneumococcal. Vaccination.

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), havayolu ve/veya alveollerde zararlı gaz ve partiküllere maruziyet sonucu gelişen, havayolu kısıtlılığı ve persistan havayolu semptomları ile karakterize, önlenemez, tedavi edilebilir ve yaygın bir hastalıktır<sup>1</sup>. Dünya’da 4. en sık ölüm nedenidir ve 2020’de 3.sıraya yükselmesi beklenmektedir. KOAH alevlenme ise, solunum

semptomlarında, günden güne oluşan normal değişkenlik dışında, ilaç değişimi gerektiren kötüleşme olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. KOAH alevlenmeleri, artmış havayolu inflamasyonu, mukus üretimi ile ilişkilidir ve sıklıkla oluşan hava hapsi dispneye katkıda bulunur. Alevlenmeler solunum fonksiyonlarında azalma, yaşam kalitesinde bozulma ve mortalitede artışa neden olmaktadır<sup>2</sup>. Sigara bırakma müdahaleleri, influenza/ pnömonokok aşılama, tedavi ve inhaler teknik hakkındaki bilgilendirme ve uygulanan farmakolojik tedaviler ile alevlenmeler çoğunlukla önlenemez ya da sıklığı ve hastane yatışı azaltılabilir<sup>1</sup>. Farmakolojik tedavilerin yanısıra aşılama ve pulmoner rehabilitasyon gibi non-farmakolojik müdahaleler de alevlenmelerin azalmasında önemli rol oynamaktadır<sup>3</sup>. Bu gözden geçirme yazısında; stabil KOAH’ta ve KOAH alevlenmelerinde influenza ve pnömonokok aşılamanın yeri ve önemine değinilecektir.

Geliş Tarihi: 05 Haziran 2017  
Kabul Tarihi: 04 Ağustos 2017

Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN ÇETİNOĞLU  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0224 295 09 15  
E-posta: demirdogenezgi@gmail.com

## Influenza Aşılama ve KOAH

Karmaşık bir süreç olan trivalan inaktif influenza aşısının formülasyonunda, yaklaşan influenza mevsimi için birçok ülkeden elde edilen influenza sürveyans bilgileri, Dünya Sağlık Örgütü tarafınca yıllık analiz edilerek üç viral suş seçilir ve aşı içeriğinde yer alır. Erişkinlerde inaktif influenza aşısı (İİA) kullanılmalıdır, intramusküler ya da intradermal uygulanır. Tekrarlayan aşılama immün yanıtta azalmaya yol açmaktadır<sup>4</sup>. Aşılama ile influenza insidansında %60, hastaneye yatış oranlarında ise %40 azalma sağlandığı bildirilmiştir<sup>5</sup>. İmmünkompetan erişkinlerde yıllık influenza aşılamanın endike olduğu olgular; influenza ilişkili komplikasyon riski yüksek olgular, >65 yaş, kronik akciğer hastalıkları, kronik kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği, hemoglobinopati tanısı olan, influenza sezonunda 2.-3. trimestir gebelik, sağlık çalışanları ve özellikle yaşlı ve yüksek riskli olguların tedavi edildiği birimlerde çalışanlar olarak belirlenmiştir<sup>4</sup>. İnfluenza, erişkinlerde en sık viral pnömoni etkenidir ve küresel aşılama programı oluşturulan tek virüstür. Erişkinlerde yıllık influenza enfeksiyon oranları tahmini %5-10 civarında olup infantlarda, yaşlılarda, gebelerde ve major komorbiditesi olanlarda risk artmaktadır<sup>6</sup>.

KOAH alevlenmeleri esas olarak solunum yolu viral enfeksiyonları ile tetiklenmektedir. Nazofarengeal sürüntü materyallerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testlerinin kullanımı ile KOAH alevlenmelerinde viral etkenler %50'nin üzerinde saptanmaktadır<sup>7</sup>. Akut alevlenmede en sık saptanan virüsler; rinovirüs, RSV ve influenza olarak bulunmuştur<sup>8</sup>. Alevlenmenin birinci haftasında en sık izole edilen virus human rhino virüstür<sup>9</sup>. Bakteriler; hava kirliliği, çevre sıcaklığı gibi faktörler ile birlikte alevlenmeleri başlatıp, şiddetini arttırabilir<sup>3</sup>. Viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmeler daha çok hastane yatışı yapılan, sıklıkla daha şiddetli ve uzun süren alevlenmelerdir<sup>3,10</sup>. İnfluenza aşılama, KOAH tanılı hastalarda hastaneye yatış gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu gibi ciddi hastalık gelişimini ve ölüm riskini azaltabilir<sup>1</sup>. Ayrıca KOAH olgularında hastalığın şiddeti, influenza enfeksiyonunun seyri önemli ölçüde etkilemektedir. Bu hastalarda, artan KOAH şiddeti, hipoksemi ve hiperkapni influenza enfeksiyonu için kötü prognoz ile ilişkilidir<sup>11,12</sup>. P13K (fosfoinozitol-3-kinaz) yolağı, influenza virüsü girişi için kritik rol oynamaktadır. KOAH'da aktive olan P13K-p110a aktivitesi ile ilişkili olarak bozulan antiviral fonksiyon, bu hastalarda influenza duyarlılığını arttırmaktadır<sup>13</sup>. Ayrıca, influenza enfeksiyonları; pnömokokal bağlanma reseptörlerinin aşırı ekspresyonuna, alveoler makrofajların fagositozunda bozulmaya ve nötrofil disfonksiyonuna neden olarak pnömokok enfeksiyonuna karşı konakçı duyarlılığının artmasına yol açabilir<sup>14</sup>. İnfluenza en-

feksiyonu sonrası gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonun bilinen en sık nedeni de pnömokoklardır<sup>15</sup>. Stabil KOAH yönetiminde tüm evrelerde (A-B-C-D) farmakolojik tedavi yanısıra uluslararası kılavuzlar doğrultusunda influenza aşılama önerilmektedir<sup>1</sup>.

Türkiye'de az sayıda olguda yapılmış bir araştırmada, KOAH hastalarında alevlenmelerin önlenmesinde influenza aşılama %62 etkin bulunmuştur<sup>16</sup>. Aynı çalışmada, KOAH alevlenme nedeni ile hastane yatışı, hastanede yatış süresi, pnömoni gelişme oranları ve yoğun bakım ihtiyacının, influenza aşılanmış olgularda aşılanmamış olanlara göre anlamlı düzeyde az olduğu bildirilmiştir<sup>16</sup>.

Bir metaanalizde, KOAH hastalarında inaktif influenza aşısının, laboratuvar kanıtlı influenza enfeksiyonlarının [etkinlik %70 (%95 GA: 24-88)] ve KOAH ilişkili hastane yatışlarının azalmasında [etkinlik %71 (%95 GA: 17-90)] etkili olduğu, ancak KOAH ilişkili poliklinik başvurularını anlamlı düzeyde azaltmadığı saptanmıştır<sup>17</sup>. Düşük-orta gelirli ülkeleri içeren 19 çalışmanın sonuçlarına göre, KOAH tanılı hastalarda influenza aşısının kullanımı yararlı ve maliyet-etkin bulunmuştur<sup>18</sup>. KOAH tanılı 899 hastada yapılan bir kohort araştırmada, influenza aşılama oranının %62.7 olduğu ve bu oranın KOAH şiddeti arttıkça azaldığı saptanmıştır (%52)<sup>19</sup>. Sözü geçen araştırma ile, influenza aşılamanın, takip eden yıldaki alevlenmeleri anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür. İnfluenza aşılamanın koruyucu etkisinin, zorlu ekspiratuar 1.sn volüme (FEV<sub>1</sub>) göre daha şiddetli KOAH olgularında daha fazla olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir<sup>20,21</sup>. Ülkemizde yapılmış bir araştırmada ise, KOAH olgularında influenza aşılama sıklığı %37, pnömokok aşılama sıklığı ise %15 olup, KOAH ağırlığı ile aşılama sıklığı arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır<sup>22</sup>.

## Pnömokok Aşılama ve KOAH

Pnömokok aşılı, antikapsüler antikor oluşumunu kolaylaştırıp, humoral immün sistemi stimüle ederek etki etmektedir. Dünyada ve Türkiye'de erişkinlerde yaygın olarak uygulanmakta olan pnömokok aşılı; 1983 yılında lisans alan 23-valanlı pnömokokal polisakkarit aşı (23PPA) ve 2010 yılında lisans alan 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı (13KPA)'dır. 23PPA, erişkinlerde invaziv pnömokokal hastalığın (İPH) %85-90 nedeni olan 23 serotip (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, ve 33F) içermektedir. Aşı, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasına neden olarak, bellek B hücreleri üretmeden antikor üreterek T hücrelerinden bağımsız kısa ömürlü B hücreleri immün yanıtını indükler. İmmünolojik antikor yanıtı yaş ve serotip bağımlıdır ve genellikle ileri yaş erişkinlerde gençlere göre daha düşüktür. 23PPA, intramusküler

## KOAH ve Aşılama

veya subkutan uygulanır. Aşılama sonrası 14 gün içinde oluşan yan etkilerin çoğunluğu hafif-orta şiddettedir. Ciddi yan etkiler 23PPA ile %0.4-1.7, 13KPA ile %0.2-1.4 bulunmuştur<sup>23</sup>. İmmünkompetan, 60-64 yaş arası pnömokok aşısı naif erişkinler ve daha önce aşılanmış 70 yaş ve üzeri kişilerde 13KPA, en az 23PPA kadar immün yanıt oluşturur. 13KPA ile, 23PPA ortak serotiplerin çoğunluğunda ve 6A serotipinde daha güçlü immün yanıt oluşmaktadır İki aşı da uygulanacaksa öncelikle 13KPA uygulanmalıdır. 13KPA, İİA ile konkomitant ya da İİA sonrası uygulanabilmektedir.<sup>23</sup> 13KPA, *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F serotiplerini kapsamaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada (CAPiTA) 2008-2013 yılları arasında 85000 erişkinde 13KPA'nın etkinliği incelenmiştir. Bu araştırmada 13KPA, aşı-tipi pnömokok pnömonisine karşı %45.6, aşı-tipi nonbakteriyemik pnömokok pnömonisine karşı %45 ve aşı-tipi İPH'a karşı %75 etkin bulunmuştur<sup>24</sup>.

Bilindiği gibi sağlıklı akciğerde doğal savunma mekanizmaları, alt solunum yollarını enfeksiyonlardan korur. Ancak KOAH'ta havayollarındaki patolojik değişiklikler bakteriyel kolonizasyon için ideal bir ortam sunmaktadır. Goblet hücre hiperplazisi ile mukus hipersekresyonu ve submukozal bezlerde hiperplazi mukosilier klerensi bozarak KOAH hastalarını bakteriyel enfeksiyonlar için daha duyarlı hale getirmektedir. İPH ve toplumda gelişen pnömoni (TGP), özellikle KOAH, DM, kronik kalp hastalığı gibi kronik hastalığı olan olgularda küresel bir sağlık sorunudur. Bu hastalar, mevsimsel influenza enfeksiyonunun aksine sadece kış mevsimi boyunca değil tüm yıl boyunca risk altındadır. KOAH, kronik bronşit, astım gibi kronik solunum hastalığı olan hastalar, komorbiditesi olmayanlara göre İPH ve TGP açısından 1.3-16.8 kat risk altındadır<sup>25</sup>. KOAH'ı olan ve yaşlı olgular ( $\geq 65$  yaş) özellikle yüksek risklidir<sup>26</sup>. İleri yaş, pnömokok aşısı olmamak ve KOAH varlığı, erişkinlerde rekürren TGP için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir<sup>27</sup>. 45 yaş üzeri KOAH olgularında orta şiddette KOAH alevlenme ve alevlenme ilişkili hastane yatışı TGP için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir<sup>26</sup>. Henüz yayınlamış bir cochrane analiz göstermiştir ki, pnömokok aşılama KOAH alevlenme olasılığını önemli ölçüde azaltmaktadır (OR 0.60, 95% GA 0.39- 0.93; 4 çalışma, n = 446)<sup>28</sup>. TGP tanısı alan KOAH olgularında KOAH olmayan hastalara göre daha şiddetli pnömoni, daha sık yoğun bakım yatışı ve daha yüksek 30-90 günlük mortalite oranları bildirilmiştir<sup>29,30</sup>. TGP ve KOAH tanılı TGP olgularında en sık etken *S. pneumoniae*'dir<sup>31</sup>.

Stabil KOAH yönetiminde tüm evrelerde (A-B-C-D), 65 yaş ve üzeri olgularda, 23PPA ve 13KPA ile pnömokok aşılama önerilmektedir. Genç KOAH olgularında kronik kalp hastalıklarını içeren komorbiditeler varlığında 23PPA önerilmektedir<sup>1</sup>. Ülkemizde KOAH

olgularında influenza ve pnömokok aşılama oranlarının incelendiği çok merkezli, gözlemsel çalışmada, influenza aşılama oranı yaklaşık olarak %37, pnömokok aşılama oranı ise %14 bulunmuştur. Her iki aşılama oranlarının komorbiditesi olan olgularda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aşılama nedeni ise en sık olarak, 'doktor tarafından öneride bulunulmaması' olarak saptanmıştır. Aşılamanın önemini hem hekimler hem de hastalar tarafından farkına varılması gerekmektedir<sup>32</sup>. Ulusal ve uluslararası rehberlerde aşağıda belirtilen endikasyonlar varlığında 23PPA ile aşılama önerilmektedir<sup>4,33,34</sup>.

- 65 yaş ve üstü tüm erişkinlerde,
- 19-65 yaş aralığında seçilmiş yüksek riskli hastalık varlığında;

KOAH, amfizem, astım gibi kronik akciğer hastalıkları, kronik kardiyovasküler hastalıklar, DM, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, sirozun da dahil olduğu kronik karaciğer hastalıklarında, alkolizm, koklear implant, serebrospinal sıvı kaçağı, immunkomprime durumlar ve fonksiyonel ya da anatomik aspleni (hemoglobinopatiler, konjenital ya da kazanılmış aspleni, splenik disfonksiyon, splenektomi (elektif splenektomi yapılacak olanlarda cerrahiden en az 2 hafta önce aşılama önerilmektedir)

- Sigara içenlerde

Altmışbeş yaş altında 1 ya da 2 kez 23PPA ile aşılanmış olgular, 65 yaş üzerinde son aşılamanın üzerinden en az beş yıl geçmiş olması koşulu ile tekrar aşılanmalıdır. Altmışbeş yaş ve üzerinde ilk kez 23PPA ile aşılanmış kişilerde ise tekrar doza ihtiyaç yoktur.  $\geq 19$  yaş olgular yeni öneriler doğrultusunda immunkomprime durumlar veya fonksiyonel-anatomik aspleni varlığında 1,2 veya 3 doza kadar 23PPA ile aşılanabilir<sup>35</sup>.

13KPA ile aşılama endikasyonları ise şöyledir:

19-64 yaş olgularda;

- Immünkomprimizasyon (KBY ve nefrotik sendrom dahil, HIV, vb.) varlığında
- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni (ör/orak hücreli anemi, vb)
- Serebrospinal sıvı kaçağı, koklear implant

Bahsi geçen durumlarda,  $\geq 65$  yaş ve daha önce 23PPA ile bir yada daha fazla aşılanmış kişilerde, 23PPA ile aşılanmadan en az 1 yıl sonra 13KPA ile aşılama önerilmektedir. Ancak ilk aşılama 13KPA ile olduğunda en az 8 hafta sonra 23PPA aşılama önerilmektedir. 13KPA, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafınca 50 yaş ve üzerinde lisans almış olmakla birlikte ACIP, 19 yaş üzeri bireylerde yukarıda belirtilen durumlarda 13KPA ile aşılama önermektedir<sup>36</sup>.

## Kaynaklar

1. GOLD 2017 Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (2017 Report). Accessed date: 17 Kasım 2016. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
2. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010 Jun;19(116):113-8. doi: 10.1183/09059180.00002610.
3. Wedzicha JA. Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Nov;12 Suppl 2:S157-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201507-427AW.
4. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17 Suppl 6:E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
5. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Jun;41:46s-53s.
6. WHO. WHO seasonal influenza. Bulletin of the World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>. Accessed May 24, 2016.
7. Biancardi E, Fennell M, Rawlinson W, Thomas PS. Viruses are frequently present as the infecting agent in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients presenting to hospital. *Intern Med J*. 2016 Oct;46(10):1160-1165. doi: 10.1111/imj.13213.
8. Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, Rohde GG. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *J Clin Virol*. 2014 Oct;61(2):181-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.025.
9. George SN, Garcha DS, Mackay AJ, Patel AR, Singh R, Sapsford RJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2014 Jul;44(1):87-96. doi: 10.1183/09031936.00223113.
10. Varkey JB, Varkey B. Viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008 Mar;14(2):89-94. doi: 10.1097/MCP.0b013e3282f4a99f.
11. Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. *Eur Respir J*. 2001 May;17(5):995-1007.
12. Ramsey SD, Hobbs FD. Chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, and outcome trials: comparisons with cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):635-40.
13. Marchetti N, Criner GJ. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1092-100. doi: 10.1164/rccm.201602-0213UP.
14. Ballinger MN, Standiford TJ. Postinfluenza bacterial pneumonia: host defenses gone awry. *J Interferon Cytokine Res*. 2010 Sep;30(9):643-52. doi: 10.1089/jir.2010.0049.
15. Song JY, Nahm MH, Cheong HJ, Kim WJ. Impact of preceding flu-like illness on the serotype distribution of pneumococcal pneumonia. *PLoS One*. 2014 Apr 1;9(4):e93477. doi: 10.1371/journal.pone.0093477. eCollection 2014.
16. Anar C, Bicmen C, Yapicioglu S, Unsal I, Halilcolar H, Yilmaz U. Evaluation of clinical data and antibody response following influenza vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *New Microbiol*. 2010 Apr;33(2):117-27.
17. Breteler JK, Tam JS, Jit M, Ket JC, De Boer MR. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2013 Oct 25;31(45):5168-77. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.056.
18. Lall D, Cason E, Pasquel FJ, Ali MK, Narayan KM. Effectiveness of Influenza Vaccination for Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Low- and Middle-Income Countries. *COPD*. 2016;13(1):93-9. doi: 10.3109/15412555.2015.1043518.
19. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, León C, Llorca J, Santibañez M. Prevalence of Influenza Vaccination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Impact on the Risk of Severe Exacerbations. *Arch Bronconeumol*. 2016 Feb;52(2):88-95. doi: 10.1016/j.arbres.2015.09.001. English, Spanish.
20. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2011-20.
21. Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int J Clin Pract*. 2008 Apr;62(4):593-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01641.x.
22. Özsu S, Uçar E, Arslan Y, Maden E, Bilgiç H. The Frequency of Influenza and Pneumococcal Vaccination in COPD. *Eurasian J Pulmonol*. 2011; 13(1): 21-25.
23. Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): in older adults. *Drugs*. 2012 Jun 18;72(9):1243-55. doi: 10.2165/11209330-000000000-00000. Review.
24. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoelle-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emini EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.
25. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015 Oct;70(10):984-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780. Review
26. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravittles M, Davis KJ, Wedzicha JA. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. *Respir Med*. 2012 Aug;106(8):1124-33. doi: 10.1016/j.rmed.2012.04.008.
27. Garcia-Vidal C, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Dorca J, Verdagué R, Manresa F, Gudiol F. Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Nov;15(11):1033-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02918.x.
28. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 24;1:CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
29. Molinos L, Clemente MG, Miranda B, Alvarez C, del Busto B, Cocina BR, Alvarez F, Gorostidi J, Orejas C; ASTURPAR Group. Community-acquired pneumonia in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect*. 2009 Jun;58(6):417-24. doi: 10.1016/j.jinf.2009.03.003.
30. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 Aug; 28(2):346-51.

## KOAH ve Aşılama

31. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
32. Aktürk ÜA, Dilektaşlı AG, Şengül A, Salepçi BM, Oktay N, Düger M, Taşyikan HA, Koçak ND. Influenza and Pneumonia Vaccination Rates and Factors Affecting Vaccination Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Balkan Med J*. 2017 Apr 6. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.1028.
33. ACIP Adult Immunization Work Group, Bridges CB, Woods L, Coyne-Beasley T; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older—United States, 2013. *MMWR Suppl*. 2013 Feb 1;62(1):9-19.
34. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, Ekim N, Erdem H, Gürsel G, Hatipoğlu ON et al. Türk Toraks Derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 5–9 (article in Turkish)
35. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:88–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6504a5>.
36. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, Pilishvili T. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Sep 4;64(34):944-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6434a4.