T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ALTMIŞ BEŞ YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA KONJUGE PNÖMOKOK AŞISININ COVİD-19 A KARŞI KORUMADAKİ ETKİNLİĞİ

Dr. İsa ÖRENÇ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İSTANBUL – 2022

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ALTMIŞ BEŞ YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA KONJUGE PNÖMOKOK AŞISININ COVİD-19' A KARŞI KORUMADA ETKİNLİĞİ

Dr. İsa ÖRENÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Bahadır

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İSTANBUL – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sorduğum her konuda bana yol gösteren, bilgi birikimi ve tecrübesiyle her zaman desteklerini esirgemeyen saygıdeğer klinik şefim Prof. Dr. Okcan Basat'a,

Tez yazma aşamasında çok değerli katkıları olup, sorduğum soruları içtenlikle cevap verip beni destekleyen, bir hoca ve bir abla naifliğiyle yaklaşım sergileyen sayın tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe Bahadır'a

Rotasyonlarım süresince bana emek veren, eğitime gönül vermiş, kendimi geliştirme konusunda bana rehberlik etmiş sevgili hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma

Altı yıllık asistanlığım süresince birlikte hem eğitim alıp hem de hoş sohbet ettiğimiz başta Dr. Fatih Arslan ve Dr. Muhammet Şahin olmak üzere bütün sınıf arkadaşlarıma

Tez yazma aşamasında ve hayatımın her alanında desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Hatice Sözgen Örenç'e

Hayatıma anlam verip, renklendirip şenlendiren, yaşam kaynağım biricik kızım Lale'ye

Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, varlıkları beni huzura erdiren ve varlıklarından her zaman gurur duyduğum sevgili annem ve babama

Sevgi ve saygılarımla....

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR i
SİMGELER ve KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. COVID-19 ETKENİ VE TANIMI 2
2.2. COVID-19 VE 65 YAŞ ÜSTÜ HASTALAR 3
2.2.1. COVID-19 Kliniği ve seyri 3
2.2.2. COVİD-19 Prognozu 6
2.2.3. COVID-19 Tedavi Süreci 8
2.3. YAŞLILARDA İMMÜNİTE VE BAĞIŞIKLAMA 12
2.3.1. Yaşlılarda İmmün Sistem 12
2.3.2. Yaşlı Kişilerde Bağışıklama 14
2.3.3. Yaşlı Kişilerde Pnömokok Aşılanması 20
2.3.4. Yaşlı Kişilerde influenza Aşılaması 24
2.4. YAŞLI HASTALARDA PNÖMONİ VE PNÖMOKOK AŞILAMALARI .. 25
CURB-65 indeksi kriterleri 28
3. GEREÇLER VE YÖNTEM 33
3.1. Araştırma Tipi, Yapıldığı Yer ve Zamanı 33
3.2. Araştırma Süreci 33
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 33
3.4. Araştırmanın Uygulama Aşamaları 34
3.5. İstatistiksel Analiz 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇLAR 61

7. ÖNERİLER 62
8. KAYNAKLAR 63

SİMGELER ve KISALTMALAR

COVID-19: Yeni koronavirüs hastalığı

KPA: Konjuge pnömokok aşısı

SPSS: Statistical Package for Social Sciences for Windows

PCV: Conjugated pneumococcal vaccine

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

CoV: Koronaviridea

RNA: Ribonükleik asit

SARS: Severe acute respiratory syndrome

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

PSI: Pneumonia Severity Index

CRF: Case Report Form (Vaka ölüm oranı)

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

IL 6: İnterlökin 6

IL 1: İnterlökin 1

DIC: Disseminated İntravascular Coagulopathy

JAK inhibitörleri: Janus kinas inhibitörleri

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

IVIG: İntravenöz İmmunoglobulin

CP: Konvelasan Plazma

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

CMV: Sitomegalovirüs

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

KVH: Kardiovasküler hastalık

VZV: Varisella Zoster Virüsü

İPH: İnvaziv Pulmoner Hastalık

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

PPA 23: Polisakkarit Pnömokok Aşısı 23

AB: Avrupa Birliği

HIV: Human İmmunodeficiency Virus

CRP: C Reaktif Protein

TGP: Toplumda Gelişen Pnömoni

HGP: Hastanede Gelişen Pnömoni

CAPAMIS: 'Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Community-Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke' Çalışması

CO-RADS: COVID-19 Reporting and Data System

BMI: Body Mass Index

VKI: Vücut Kitle İndeksi

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: COVID-19 yüksek mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili risk faktörleri..... 8
Tablo 2: Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2016 aşı önerileri ve dozları 16
Tablo 3: Akut Yarada Tetanoz Profilaksi Önerileri 18
Tablo 4: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)'e Göre Pnömokok Hastalıkları Yönünden Risk Grupları 20
Tablo 5: Konjuge Pnömokok Aşısı İle Polisakarit Aşısının Karşılaştırılması 22
Tablo 6: Altta Yatan Kronik Hastalığı Olmayan Sağlıklı 65 Yaş ve Üzeri Kişiler için Pnömokok Aşılama Şeması 23
Tablo 7: Altta Yatan Kronik Hastalığı Olan Kişiler için Pnömokok Aşılama Şeması 24
Tablo 8: CURB-65 indeksi..... 28
Tablo 9: CO-RADS Sınıflaması..... 34
Tablo 10: Olgularımızın sosyo-demografik özellikleri 37
Tablo 11: Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı 38
Tablo 12: Olgularımızda saptanan komorbiditelerin dağılımı 39
Tablo 13: KPA durumuna göre kategorik değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları41
Tablo 14: COVID-19 öyküsü durumuna göre kategorik değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları..... 42
Tablo 15: Olguların COVID-19 Öyküleri, Prognoz ve Radyolojik Özellikleri..... 44
Tablo 16: COVID-19 Hastalarında Hastanede Yatış Durumuna Göre Kategorik Değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları 45
Tablo 17: Hastanede yatan COVID -19 ile enfekte hastaların laboratuvar sonuçları46
Tablo 18: COVID-19 Hastalarında Mortalite Durumuna Göre Kategorik Değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları 47
Tablo 19: COVID-19 Hastalarında Mortalite Durumuna Göre Sürekli Değişkenlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması 48
Tablo 20: Genel popülasyonda mortalite durumuna göre kategorik değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları..... 49
Tablo 21: KPA uygulanan kişilerde COVID-19 Öyküsü ve Mortalite İlişkisi..... 50

Tablo 22: Popülasyondaki Covid-19 ve Covid-19 Dışı Nedenlerle Ölümlerin KPA ile İlişkisi 51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüs yapısı 2
Şekil 2: Olguların cinsiyetlerine göre VKI dağılımlarını gösteren grafikler 39

ÖZET

Giriş ve amaç: COVID-19 pandemisi tüm dünyayı etkilerken, erken dönemde yapılan tüm çalışmalarda yaş ile hastalığın şiddeti ve mortalitesinin daha fazla olduğu saptanmış ve ileri yaş risk faktörü olarak bildirilmiş idi. Hastalığa ait spesifik bir tedavi olmaması aşı çalışmalarını hızlandırırken, hastalık için risk grubu olan kırılgan yaşlı nüfusta bağışıklama stratejileri de önem kazanmıştır. Çalışmamızda pandeminin ilk yılında COVID-19 aşısının uygulanmadığı dönemde, yaşlı hastalarda var olan konjuge pnömokok aşısı (KPA)'nın COVID-19'a karşı korumada etkinliğini, mortalite ve morbiditeye etki eden faktörleri saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya; Kayabaşı Murat Kızılkale Aile Sağlığı Merkezi'ne kayıtlı olan 65 yaş üstü 565 erişkin dahil edildi. Çalışma ülkemizde ilk vakanın tespit edildiği 11 Mart 2020 ile aşı kampanyasının başladığı 14 Ocak 2021 tarihleri arasında yapıldı. Hastaların retrospektif olarak boy, kilo, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, yaşadığı yerdeki hane halkı sayısı, kronik hastalıkları ve sigara kullanım alışkanlıkları incelendi. Aynı zamanda bireylerin son beş yılda KPA ile aşılanmaya ilişkin kayıtları ve COVID-19 geçirme durumları değerlendirildi. COVID-19 ile enfekte olan hastaların toraks tomografilerindeki parankimal tutulumları CO-RADS skorlamasına göre sınıflandırıldı. COVID-19 geçiren kişilerde tanıyı takiben ilk bir aylık süredeki mortalite durumları değerlendirildi. Demografik bilgileri, tıbbi özgeçmiş veya aşılanma kayıtları eksik olan 45 birey çalışmadan çıkarıldı. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 65 yaş üstü 520 erişkinin 203'ü erkek (%39,04) ve 317'si kadın (%60,96) idi. Yaş ortalaması 74,13±7,2 yıl (min:65, max:100) saptandı. Katılımcılardan 158'inin (%30,38) KPA aşısı mevcut iken, 362'sinde (%69,62) KPA aşısı bulunmamaktaydı. COVID-19 geçirme öyküsü 48 kişi (%9,23) de tespit edildi. COVID -19 bağlı 9 (% 32,1) kişi, COVID-19 dışı nedenlerden 19 (%67,8) olmak üzere toplam 28 kişi (% 5,38) öldü. Genel mortalitenin erkek cinsiyet ve malignite öyküsü olanlarda yüksek olduğu görüldü (p=0,001, p=0.016). KPA aşısı uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında COVID-

19 ile infekte olma ve buna bağlı mortalite, hastaneye ve yoğun bakım ünitesine yatış açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri grupta son beş yıl içinde KPA uygulanmış kişilerde, uygulanmayanlara kıyasla; COVID-19 ile enfekte olma ve buna bağlı mortalite, hastane ve yoğun bakım yatışları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. COVID-19 vaka sayımızın az olması ve kontrol grubunun olmaması, çalışmamızın sınırlayıcı yönlerini oluşturmakla birlikte, 65 yaş ve üzeri popülasyonda viral enfeksiyonlara karşı KPA etkinliğini değerlendirmede literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. İleri yaş grubunda bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Konjuge Pnömokok Aşısı, 65 yaş üstü

ABSTRACT

Introduction and objective: While the COVID-19 pandemic affected the whole world, in all studies conducted in the early period, age and the severity and mortality of the disease were found to be higher, and advanced age was reported as a risk factor. While the lack of a specific treatment for the disease accelerates the vaccine studies, immunization strategies have also gained importance in the fragile elderly population, which is a risk group for the disease. In our study, we aimed to determine the efficacy of the conjugated pneumococcal vaccine available in elderly patients in the protection against COVID-19 and the factors affecting mortality and morbidity in the period when the COVID-19 vaccine was not administered in the first year of the pandemic.

Materials and methods: 565 adults over the age of 65 who were registered at Kayabaşı Murat Kızılkale Family Health Center were included to the study. The study was conducted between March 11, 2020, when the first case was detected in our country, and January 14, 2021, when the vaccination campaign started. The patients' height, weight, body mass index, education level, number of households where they live, chronic diseases and smoking habits were analyzed retrospectively. At the same time, the records of individuals regarding vaccination with conjugated pneumococcal vaccine (PCV) in the last five years and their cases of having COVID-19 were evaluated. Parenchymal involvement in thorax tomography of patients infected with COVID-19 was classified according to CO-RADS scoring. Mortality status in the first month following the diagnosis was evaluated in people who had COVID-19. Forty-five individuals with missing demographic information, medical history or vaccination records were excluded from the study. SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 program was used for statistical analysis. Significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: 520 adults over 65 years of age included in our study, 203 (39.04%) adult were male and 317 adult (60.96%) were female. The mean age was 74.13±7.2 years (min:65, max:100). 158 (30.38%) of the participants had PCV and 362 (69.62%) did not have PCV. A history of COVID-19 was detected in 48 people (9.23%). A total of 28 people (5.38%) died, 9 (32.1%) due to COVID -19 and 19

(67.8%) due to non-COVID-19 causes. It was observed that the overall mortality was higher in those with male gender and a history of malignancy (p=0.001, p=0.016). There was no significant difference between those who received PCV and those who did not, in terms of being infected with COVID-19 and related mortality, hospitalization and intensive care unit admission.

Conclusion: In our study, in the 65-year-old and older group, in people who had undergone PCV in the last five years, compared to those who did not; no significant difference was found in terms of to being infected with COVID-19 and related mortality, hospitalizations and intensive care unit admissions. Although the low number of COVID-19 cases and the lack of a control group are the limitations of our study, we think that it will contribute to the literature in evaluating the effectiveness of CPA against viral infections in the population aged 65 and over. There is a need for randomized controlled studies on this subject in the advanced age group.

Keywords: COVID-19, Conjugated Pneumococcal Vaccine, over 65 years old

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfüs yıllar içinde artış göstermiştir. Bilim ve teknolojideki gelişmeler, çevre koşullarında sağlanan iyileşmeler, yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin bulunması, toplum sağlığını tehdit eden sorunların çözümünde elde edilen başarılar toplumların demografik yapısını değiştirmiş, daha fazla sayıda insan ileri yaşlara ulaşma şansına kavuşmuştur. Türkiye'de son elli yılda ölümlerde belirgin azalma sağlanması sonucu 65 yaş ve üzeri nüfusta artış meydana gelmiştir (1).

Yeni tip koronavirüs 2019 (COVID-19) salgını ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkmış ve hızla kıtalararası yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmesi ile tüm dünyayı etkileyen salgının erken döneminde yapılan tüm çalışmalarda, yaş ile hastalığın şiddeti ve mortalitesinin daha fazla olduğu saptanmış ve ileri yaş risk faktörü olarak bildirilmiştir. COVID-19'a bağlı ölüm hızı ülkeler arası büyük farklılık göstermekle beraber, en yüksek ölüm hızı %30,81 ile 80 yaş ve üzerindedir (2).

Daha önceki yıllarda görülen viral enfeksiyonlara bağlı salgınlarda gelişen pnömoni vakalarında ko-infeksiyona neden olan bakteriler içinde streptokokus pnömoninin ilk sırada yer aldığı bilinmektedir. Viral enfeksiyon sırasında pnömoni gelişimi hastaların mortalite ve morbiditesinde artışa neden olmaktadır (3). Viral enfeksiyonlar ve pnömokoksik pnömoni aşılama programlarının risk grupları içinde, ileri yaşın ortak risk faktörü olarak yer aldığı görülmektedir (4). Bu nedenle uygulanacak olan pnömokok aşılarının COVID -19 ile infeksiyondan korunma veya hastalığa bağlı mortalite ve morbiditede azalma sağlayacağı düşünülmektedir.

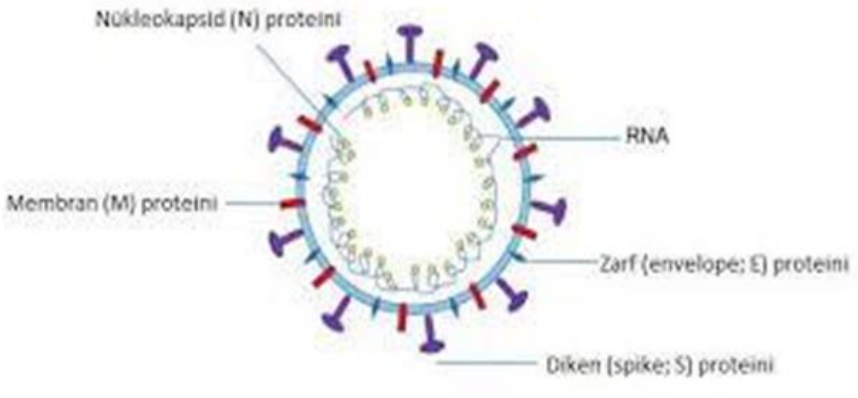
Tüm bunlardan yola çıkarak; çalışmamızda sağlık merkezimize bağlı takibimiz altında olan, son 5 yıl içinde KPA uygulanmış olan olgularımızın COVID-19 ile enfekte olma oranlarını saptamayı ve COVID-19 geçiren 65 yaş üstü hastalarda, KPA aşısı ve diğer faktörlerin mortalite ve morbiditeye etkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 ETKENİ VE TANIMI

Koronaviridae (CoV) familyasına dahil olan koronavirüsler, pozitif sarmallı, tek zincirli RNA genomu taşıyan; insanda ve hayvanda enfeksiyon yapabilen bir virüs grubudur. Pozitif sarmala sahip olduklarından, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimleri yoktur, fakat genetiklerinde bu enzimi kodlarlar (5).

Genetik yapılarına göre alfakoronavirüs, betakoronavirüs, gammakoronavirüs ve deltakoronavirüs olmak üzere 4 türü bulunur (5). Koronavirüs yapısı dört proteinden meydana gelir. Bunlar; Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini olarak adlandırılır. Yüzeylerindeki çubuksu uzantı olan Spike (S) proteini taca benzediği için Latince'de taç anlamına gelen "corona" kelimesinden esinlenerek bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) adı verilmiştir (6) (Şekil 1). N proteini, nükleokapsidi oluşturan ana proteindir ve CoV ailesinin tüm üyelerinde benzer yapıdadır. Viral RNA'nın replikasyonunda ve konağın viral enfeksiyona hücresel yanıtında rol oynar. Çalışmalar, N proteininin viral RNA oluşumunda ve genomun virionlara taşınmasında hayati rolü olduğunu göstermiştir (7). Öte yandan CoV ile enfekte bazı hastalarda N proteinine karşı antikorlar tespit edildiği bilinmektedir. Bu da N proteininin klinik tanıda da yeri olabileceğini göstermektedir (8, 9, 10).



Şekil 1: Koronavirüs yapısı (11)

2.2. COVID-19 VE 65 YAŞ ÜSTÜ HASTALAR

2.2.1. COVID-19 Kliniği ve seyri

İlk kez Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan şehrinde, nedeni tesbit edilememiş pnömoni vakaları bildirilmiştir. Vakalarda klinik olarak ateş, öksürük, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğerde pnömonik infiltrasyon bulguları tespit edilmiştir. Mortalite genel itibariyle yaşı ilerlemiş veya kronik hastalığı olan (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları gibi) bireylerde olmuştur (12). COVID-19'a bağlı ölüm hızı ülkeler arası farklılık göstermekle birlikte; 65 yaş ve üzeri grupta en yüksek ölüm hızı, %30,81 ile 80 yaş ve üzerindeki kişilerde görülmüştür (2, 13, 14).

COVID-19'a özgü bir semptomatoloji bulunmazken, çoğu vaka asemptomatik veya hafif semptomlarla seyredebilir. Vakaların bir kısmında ise alt solunum yolu enfeksyonu, akut solunum yolu yetmezliği veya hayatı tehdit edici klinik gelişebilmektedir. DSÖ; en sık şikayetleri ateş, kuru öksürük, yorgunluk olarak; daha seyrek şikayetleri ise miyalji, boğaz ağrısı, ishal, konjonktivit, baş ağrısı, tat veya koku kaybı, ciltte döküntü veya parmaklarda renk değişikliği olarak saptamıştır. Nefes darlığı, göğüs ağrısı, göğüste basınç hissi, konuşma veya hareket kaybını ise ciddi belirtiler olarak sınıflanmıştır (14). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin epidemiyoloji çalışma grubu, 44 bin kesinleşen vakanın %81'ini hafif (alt solunum yolu enfeksiyonu bulunmaması veya ciddi olmayan pnömoni), %14'ünü orta düzeyde (nefes darlığı, hipoksi, saturasyon düşüklüğü), %5'ini ise şiddetli (akut solunum yolu yetmezliği, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi) hastalık tablosu olarak belirlemiştir. Hafif ve orta düzey hastalık gözlemlenen olgularda ölüm olmamıştır (15). Ülkemizde ise Mart 2021 ortası itibariyle pozitif vakaların %7,1'i ağır hasta kategorisindedir, ölen hasta sayısı ise tüm vakaların ortalama %1,1'ünü oluşturmaktadır (16). COVID-19, yaşı ilerlemiş kişilerde daha şiddetli seyredebilmekte ve mortalite olasılığı daha yüksek görünmektedir. Mortalitede önemli risk faktörlerinin araştırılığı bir çalışmada; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik akciğer hastalıkları gibi komorbiditelerin varlığı ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur (5,7).

COVID -19 hastalığının teşhisinde genç nüfusta gözlemlenen belirtiler ortaya konmasına rağmen, yaşı ilerlemiş bireylerde tanıda bazı zorluklar yaşanmaktadır. Klasik ateş bulgusu COVID-19 teşhisinde en çok gözlemlenen ve kilit rol oynayan semptom olmasına karşın, yaşı ilerlemiş ve kırılgan kişilerde ateş cevabı çok silik olabilmektedir. Aynı şekilde bu özel grupta COVID-19, komorbid durumların alevlenmesini taklit edebilmektedir. Demanslı ve yaşı ilerlemiş kişilerde ise bulguların daha zayıf olmasından ötürü teşhiste güçlük yaşanmaktadır. Daha önce dünyanın yaşadığı SARS (Severe acute respiratory syndrome) ve MERS (Middle East Respiratory Syndrome) salgınlarında, diyabet, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi eşlik eden hastalığı olan yaşlı bireylerde ölüm oranı yüksek olarak raporlanmıştır (17). Çin ve İtalya'nın ilk verileri mercek altına alındığında, yaşı ilerlemiş erişkinlerin COVID-19'a yakalanma ihtimali ve mortalite riskinin çok daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (10). İtalyan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün 17 Mart 2020 tarihinde açıkladığı 1625 ölüm vakasının %96.5'ini 60 yaşını geçmiş hastalar oluşturmakta iken, Çin'den yapılan bildirimde ise bu oran yaklaşık %80.8 olarak raporlanmıştır (10).

Yaşlı vakalarda, genç bireylerdeki semptomlardan farklı olarak boğaz ağrısı, deliryum ve açıklanamayan hipoksi, taşikardi veya taşipne gibi atipik bulgular görülebilmektedir. Olguların %14'ünde kısa süreli ve şiddetli semptomlar sonrası yaygın akciğer tutulumu olan klinik tablo, ve %5'inde ise hayatı tehdit eden kritik hastalık tablosu meydana gelmektedir (12,18).

Çin Verileri: Çin'den raporlanan 56 vakanın değerlendirmeye alındığı ilk çalışmalarda erkek cinsiyetin ve ek hastalığa sahip olanların hastalık seyri daha progresif ve ciddi olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmada laboratuvar sonuçları bakımından, yaşı ilerlemiş kişilerde lökosit ve nötrofil oranı genç bireylere göre daha yüksek bulunmuş ve bu sonuç karşısında SARS-CoV ile enfekte olmuş yaşlı bireylerin sekonder bakteriyel enfeksiyona yakalanma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ihtimali üzerine durulmuştur. Yaşı ilerlemiş popülasyonun ARDS (Acute respiratory distress syndrome), genç ve orta yaşlardaki popülasyondan daha yüksek tespit edilmiş, akut kalp, karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları da genç ve orta yaşlı popülasyondan önemli derecede yüksek bulunmuştur (19). Zhou ve arkadaşlarının (11) Wuhan merkezli 191 vakanın verilerini sundukları bir çalışmada, vakaların %48

(n=91)'inin ek hastalığa sahip olduğu ve en sık gözlemlenen yandaş hastalıkların diyabet (%19, n=36), hipertansiyon (%30, n=58) ve koroner arter hastalığı (%8, n=15) olduğu bildirilmiştir. Birden çok değişkenli regresyon analizi neticesinde ise, hastanın yatış esnasında ilerlemiş yaşa sahip olması ve yüksek SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score) hastanede yatış döneminde meydana gelen ölümler ile ilişkili bulunmuştur (11). Çin'den Lian ve arkadaşlarının (10) raporladıkları daha kapsamlı bir çalışmada COVID-19 tanılı toplam 788 vaka değerlendirmeye alınmıştır. Vakaların 136'sının yaşı ilerlemiş bireylerden oluştuğu görülmüştür (median yaş 68.28 +/- 7.31 yıl). Diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) gibi yandaş hastalıkların oranı, genç nüfusa kıyasla anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur (%55.15 vs. %21.93, P<0.001). Kişilerin ilk başvuru esnasında ciddi bir tabloda bulunma sıklığı, yaşlılarda genç popülasyona kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir.

İtalya Verileri: Dünya ortalamasına göre yaşam süreleri oldukça yüksek olan İtalya'da (erkeklerde 80.5, kadınlarda 84.9), olguların en az bir veya daha fazla kronik hastalığa sahip oldukları raporlanmıştır. İtalya'da 20 Mart 2020 tarihi itibariyle vefat eden 3200 COVID-19 vakasının kliniklerinin değerlendirmeye alındığı kapsamlı bir çalışma raporlanmıştır. Klinik olarak ateş (%76) ve dispne (%73) en sık gözlemlenen semptomlar olarak kaydedilmiştir. Öksürük (%40), ishal (%8) ve hemoptizi (%1) ise daha az olarak tespit edilmiştir. Vefat eden vakaların ortalama yaşı 78.5 (median 80, minimum 31, maksimum 103) olup, mortal seyreden grupta ortanca yaşın 63 olduğu bulunmuştur. Retrospektif olarak tıbbi dökümanlarına ulaşılan 481 vaka değerlendirmeye alındığında eşlik eden hastalıklar; hipertansiyon (%73.8), diyabet (%33.9) ve iskemik kalp hastalığı (%30.1) olarak raporlanmıştır (13).

İngiltere Verileri: İngiltere'de yapılan 20.133 vakanın ele alındığı prospektif bir çalışmada; medyan yaş 73, erkek cinsiyet oranı ise %60 olarak tespit edilmiş, ölüm oranı %26 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmada mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite ve kronik yandaş hastalıklar tespit edilmiştir. En sık gözlemlenen komorbid durumlar; kronik kardiyak hastalık (%31, 5469/17.702), diyabet (%21, 3650/17.599), kronik akciğer hastalığı (%18,

3128/17.634) ve kronik böbrek hastalığı (%16, 2830/17.506) olarak sıralanmıştır. (14).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Verileri: ABD'de 2019 yılında yapılan bir çalımada 11.721 hastanın verileri incelendiğinde; hastaların çoğunluğu 60 yaş üzeri (%59.9) saptanıştır. Komorbiditeler arasında hipertansiyon (%46,7), diyabet (%27,8), kardiyovasküler hastalık (%18,6), obezite (%16,1) ve kronik böbrek hastalığı (%12,2) yer almıştır. 1967 hastada (%16.8) mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştur. Hastanede yatan hastalarda ölüm oranı %21,4 iken mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda bu oran %70,5'e yükselmiştir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık varlığı; artan mekanik ventilasyon olasılığı ile ilişkilendirilmiştir. Obezite dışında yukarıda bahsedilen tüm risk faktörleri, artan ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir (tüm p değerleri < 0.001) (19).

Türkiye Verileri: Türkiyede yapılan 18.234 vakanın dahil edildiği kohort bir çalışmada medyan yaş 74.1 görülmüş ve vakaların %46,6'sının erkek cinsiyette olduğu görülmüştür. Mortalite oranı %18 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada ölüm için bağımsız risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diyabetes mellitus bulunuştur. Araştırmada ölüm oranı ve vakaların yaş ortalaması yüksek bulunmuştur.(21)□□□

2.2.2. COVİD-19 Prognozu

COVID-19 pandemisinin nedensel ajanı olan SARS-CoV-2, küresel halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmuştur (22). Hastalığın prognozu açısından bir çok çalışmada benzer oranlar bulunsada, ülkemizde 18234 vaka ile yapılan bir çalışmada komorbid durumların prevalansı ve sıralaması sırasıyla; hipertansyon %78,8, koroner arter hastalığı %39,3, diyabetes mellitus %36,2, KOAH %35,9, demir eksikliği anemisi %27,2, depresyon %21,8, serebrovasküler hastalık %18,9, konjestif kalp yetmezliği %14,9, kronik böbrek yetmezliği % 8,8, periferik vasküler hastalık %8 olarak bulunmuştur (6). Çok sayıda çalışma, COVID-19 hastalarının çoğunda semptom olmadığını veya hafif olduğunu göstermiştir.

Hastaların belirli bir oranı, özellikle yaşlı hastalar, ağır veya kritik pnömoni kliniği veya mortalite için risk altındadır (7, 21). Son çalışmalar, ağır COVID-19 gelişen hastaların, ağır olmayan hastalara göre 20 kat daha yüksek bir ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir (5, 24). Bu nedenle, COVID-19'un klinik seyri için bir model oluşturmak önemlidir. Yaşlı hastalar ağır COVID-19 için beklendiği üzere yüksek riskli bir gruptur (7). Liu ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada; Pnömoni Şiddeti Endeksi'ne dayanan (Pneumonia Severity Index-PSI) IV ve V dereceli pnömonisi olan COVID-19 hastalarının oranının, yaşlı hastalar arasında genç ve orta yaşlı hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (25). Aynı ekibin yaptığı bir başka çalışmada 652 genç hasta ve 136 yaşlı hastayı içeren bir kohort çalışması yürütülmüş ve sonuç olarak yaşlı hastaların ağır COVID-19 gelişimi ve yoğun bakım kabul oranlarının genç hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(26). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından yayınlanan ve yaklaşık 44.500 doğrulanmış vakayı kaydeden bir raporda, 60 yaşın üzerindeki hastaların, Çin genelinde ölüm oranının yaklaşık % 81'ini oluşturduğu görülmüştür.60 yaş üstü hastalarda vaka ölüm oranı (CRF), toplam CRF'den çok daha yüksek görülmüş ve 80 yaş üstü hastalarda %14.8 CRF, 70-79 yaş arası hastalarda %8.0 CRF ve 60-69 yaş arası hastalarda %3.6 CRF tespit edilmiştir (19). Bu çalışmadaki sonuçlar İtalya'dan gelen verilerle tutarlı bulunmuştur(26). COVID-19 için spesifik bir ilaç olmadığı göz önüne alındığında (27), erken şiddetli veya kritik pnömoni ile alevlenme riski yüksek olan yaşlı COVID-19 hastalarının tanımlanması, uygun destekleyici bakımı kolaylaştırmak ve kötü sonuçları azaltmak için oldukça önemlidir.

COVID-19 ile ilgili yapılan bir çalışmada elde edilen mortalite ve kötü prognoz için risk faktörleri Tablo 1'de belirtilmiştir (28).

Tablo 1: COVID-19 yüksek mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili risk faktörleri (28)

BELİRLENMİŞ RİSK FAKTÖRLERİ	**OLASI RİSK FAKTÖRLERİ**
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Hipertansyon
Kronik böbrek yetmezliği	Astım
Organ trasplantasyonu	Karaciğer Hastalıkları
Obezite(Beden kitle indksi > 30)	Kistik fibrozis
Ciddi kardiyovasküler hastalık	Sigara Kullanımı
Kalp yetmezliği	Tip 1 Diyabet
Koroner arter hastalığı	Talesemi
Kardiyomiyopatiler	İmmünsüpresan ilaç alımı
Tip 2 Diyabet	
Orak Hücreli Anemi	

2.2.3. COVID-19 Tedavi Süreci

Güncel durumda COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere özgün bir ilaç mevcut değildir; fakat yoğun çalışmalar sonucunda COVID-19'a yönelik çeşitli aşılar keşfedilmiş ve 15 Aralık 2020 tarihinde ilk aşı onaylanmıştır. Türk kökenli Almanyada yaşayan doktor bir çift olan Uğur Şahin ve Özlem Türeci'nin önderliğinde bir grup araştırmacının çalışmaları olumlu sonuçlanmış ve aşının geliştirilmesinde liderlik yapmışlardır. Ardından farklı aşılar da onaylanarak klinik kullanıma girmiştir.

COVID-19'un küratif tedavisi mevcut olmamakla beraber, destekleyici tedavinin ana amacı; semptomların azaltılması ve solunum yetmezliğine gidişin engellenmesidir (29). Bu nedenle pandemi seyri boyunca hidroksiklorokin (klorokin), favipiravir, remdesivir ve lopinavir/ritonavir gibi farmakolojik ajanlar tedavide en çok kullanılan antiviraller kullanılmıştır (30). Ancak güncel bilgilerin ışığında etkinliği kanıtlanmış antiviral tedavi bulunmamaktadır. Daha ağır gidişatlı vakalarda ise antisitokin ve kortikosteroidler gibi antiinflamatuvar tedaviler uygulanmakta ayrıca hastalığı atlatmış vakalardan elde edilen plazmaların hastalara

verilmesi prosedürünü içeren “plazma tedavisi” önerilmektedir. Aşılamalar ise topluca ve hızlı bir şekilde uygulanmakta, bununla birlikte tüm Dünya’da aşının sonuçları toplanmakta ve oluşabilecek büyük mutasyonlara karşı alternatif aşı çalışmaları gündeme gelmektedir (31).

Tıbbın her alanında olduğu gibi bu hastalıkta da koruyucu önlemlerin önemi oldukça fazladır. Bu nedenle virüsün bulaşını engellemek amacıyla hastanın ve temaslının izole edilmesi önem arz eder. Sosyal temasın azaltılması, kalabalık ortamlarda maske kullanımı, genel hijyen kurallarına dikkat edilmesi önemlidir (29).

Antiviral tedaviler: SARS ve influenza enfeksiyonlarında elde edilen veriler ışığında, antiviral tedavinin hastalığın erken döneminde kullanılmasının yararlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle COVID-19 pandemisinin başında, antiviral ilaçların mümkün olduğunca erken başlanması önerilmiştir. COVID-19 pandemisi sırasında etkinliği kesin bir antiviral bulunmaması ve hastalığın ölümcül olabilmesi nedeniyle, ülkemizde ve diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak; daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış ve güvenle kullanılmış aynı zamanda in vitro olarak SARS-CoV-2’ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçların tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmıştır (32)**.** İlerleyen süreçte bu ilaçların yaygın olarak kullanılması sırasında elde edilen, daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel klinik araştırma sonuçlarının ortaya çıkması ve COVID-19’daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir. Yeniden konumlandırılan ilaçlardan hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavirle ilgili olarak güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir. Başta ABD ve Avrupa’da kullanılmakta olan “remdesivir” ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir. Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmalar dışında daha güçlü

kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni olarak bildirilmiş ve bu sonuçlara dayanarak favipiravirin COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur (33) (34).

Kortikosteroidler: COVID-19, proinflamatuar sitokin fırtınasının salınmasından kaynaklanan akciğerlerin otoimmün yıkımı nedeniyle yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olabilmektedir. Kortikosteroidlerin yalnızca şiddetli COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltabileceğini gösterilmiştir. Deksametazon, sitokinlerin üretimini sınırlayıcı etkinin yanı sıra, T hücrelerinin koruyucu ve B hücrelerinin antikor yapımını engelleyici etki de göstereceğinden uygun zaman ve uygun hastada kullanılması gerektiği bildirilmiştir (38).

IL-6 Reseptör Antagonistleri: IL-6 (İnterlökin- 6), COVID-19 enfeksiyonu sırasında immün sistem hücrelerinin çoğalmasını tetikleyerek aşırı immün reaksiyon meydana gelmesinde görev alır. COVID-19 vakalarında IL-6 seviyesinin yüksek olduğu ve bu durumun kötü prognoz ile ilişkisi olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir (58). Kesin veriler elde edilmese de birçok ülkede IL-6 reseptör antagonistlerinin kullanımı tedavi kılavuzlarında yer almaktadır. Güncel klinik pratikte, MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tosilizumab tedavisi kullanılmaktadır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nca önerilen tosilizumab kullanımı, 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanması şeklindedir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak 24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir (32).

Anakinra: IL-1 (İnterlökin 1) ailesi fibrozis ve inflamasyonda görevi olan sitokinlerdir. Sitokin fırtınası ve MAS oluşumunda etkili olurlar (64). COVID-19 pnömonisinde de meydana gelen bu tabloda Anakinra kullanımının faydalı olup olmadığı ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada, karaciğer bozukluğu olan ve DIC (Dissemine İntravascular Coagulation) tablosundaki hasta

popülasyonunda Anakinra verilmenin klinik gidişata olumlu yönde katkı sağladığı tespit edilmiştir (40).

Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri: JAK bir enzim ailesi olup, JAK-STAT sinyal yolunda görevliler ve interlökinler başta olmak üzere çoğu molekülün salgılanmasında görev alırlar (66). Bu mantıktan yola çıkılarak JAK inhibitörlerinin COVID-19 esnasında meydana gelen sitokin fırtınasında etkili olabileceği öngürülmüştür (41, 42). Baricitinib adlı ajanla yapılan bir çalışmada viral endositozu engellediği, bu bulgudan esinlenerek virüsün hücre içine girişini engelleyebileceği öngürülmüştür (43).

Mavrilimumab: GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) MAS'ta ve sitokin fırtınasında görev alan moleküllerdendir. Mavrilimumab normalde romatoid artrit tedavisinde kullanım seçeneği olan ve bu amaçla geliştirilmiş bir GM-CSF antagonistidir. COVID-19 da kullanımı ve faydaları araştırma aşamasındadır (44).

İntravenöz İmmünglonulin (IVIG): Daha önce SARS ve MERS vakalarında yapılan çalışmalarda IVIG vermenin etkili olduğu görülmüş, burdan yola çıkılarak COVID-19'da da faydalı olabiliceği düşünülmüştür. Özellikle pandemi süreci boyunca yoğun bakımda yatan, ARDS gelişen ağır vakalarda yüksek doz IVIG verilmesi ile ilgili çeşitli çalışmalarda farklı veriler elde edilse de yapılan güncel bir metanalizde IVIG kullanımının etkili olmadığı bulunmuştur (42).

Konvalesan Plazma: 20. Yüzyılın başlarından bu yana Konvalesan plazma (CP) ile tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Ana prensip enfekte olup iyileşen kişinin o etkene karşı geliştirdiği antikorların aferez yöntemi ile alınması ve bu etkenle enfekte hastaya verilmesi yöntemidir (46). Daha önce dünyada İspanyol gribi, Batı Nil Virüsü, SARS ve EBOLA'da kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur (47).

2.3. YAŞLILARDA İMMÜNİTE VE BAĞIŞIKLAMA

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 65 yaş üstü insanlar yaşlı kabul edilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ortalama yaşam süresi uzamış, 65 yaş ve üzeri nüfusun genel nüfus içinde oranı giderek artış göstermiştir. Bu yaş grubunda koruyucu sağlık hizmetlerine önem verilmesi; önlenebilir hastalıkların önüne geçilmesi, sağlıklı ve bağımsız yaşlılık hedefine ulaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Yaşa bağlı immun sistemde meydana gelen değişiklikler enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Buradan yola çıkarak koruyucu sağlık hizmetleri alanında en önemli bileşeni aşılama programları oluşturmaktadır. Yaşlılarda aşı ile önlenebilecek hastalıkların başlıcaları influenza, pnömokokal hastalıklar, herpes zoster ve tetanozdur. Ülkemizde erişkin aşılama programları içinde bu enfeksiyonalar karşı aşılar yer almakla beraber, 2018 yılında bir çalışmada ülkemizdeki erişkin bağışıklama oranı %35,4 olarak saptanmıştır (48). Bu veriye göre DSÖ'nün aşılama için önerdiği hedeflere ulaşılamadığı görülmektedir. Bireylerin aşı ile önlenebilecek hastalıklar hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması, aşıların güvenilir bulunmaması, doktorlar tarafında aşı konusunda farkındalığının olmaması aşılama oranlarının düşüklüğünün nedenleri olarak bildirilmektedir. Ülkemizde pandemi döneminde yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri 1194 bireyin aşılama durumu incelendiğinde %76,7 ile ilk sırada pnömokok aşısı uygulandığı saptanmıştır. İnfluenza aşılama oranı ise %7,03 olarak bildirilmiştir. İnfluenza ve pnömokok aşılarının her ikisinin de yaptırılma oranı ise %2,8 gibi oldukça düşük bir düzeyde saptanmıştır. Aşılama programına katılan bireylerde en sık görülen komorbidite KOAH iken, bunu DM (diyabetes mellitus), HT (hipertansiyon) ve KBY (kronik böbrek yetmezliği) hastalıkları takip etmektedir (49). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada erişkin dönem aşılarda en az birini yaptırmış olanların oranı %46 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada en çok bilinen ve uygulanan aşının influenza olduğu gösterilmiştir (50).

2.3.1. Yaşlılarda İmmün Sistem

Yaşlanma, bedenin görev yapma kabiliyetinin progresif ve geri dönüşümsüz şekilde azalması ve bu esnada yeniden şekillenme ile seyreden doğumdan ölüme kadar geçen sürede yerini almış kompleks, karmaşık yaşam sürecinin olağan bir evresidir.

Son zamanlarda yaşlanmanın engellenmesi ve insanın yaşama süresinin daha fazla olması amacıyla bir çok immünolojik ve genetik çalışmalar yapılmış, bu çalışmaların neticesinde iki ana sonuca ulaşılmıştır (29). İlki; immün yaşlanma dediğimiz kavramda, immün sistemimizin hepsi aynı oranda etkilenmemektedir. Canlıların genelinde yaygın olarak mevcut olan ve doğal immüniteyi oluşturan ana yapılar, kazanılmış immüniteye göre daha az oranda etkilenmektedir. İkinci sonuç ise, vücudumuzun savunmasında temel görev alan inflamasyonun, yaşın ilerlemesiyle sürekli olarak aktif durumda olmasıdır. Bu çıkan sonuçlardan immün yaşlanmada yeniden yapılanma (remodeling) hipotezini ve savunma mekanizmasının yaşın ilerlemesine bağlı geçirdiği değişiklikler 'inflammaging' kavramınının oluşmasına neden olmuştur. Bu iki kavramın da oluşmasında temel faktör, immünitenin yaşamın o dönemine kadar maruz kaldığı antijenik yüktür. Antijenler immünklonal yaşlanmada görev alırlar ve yaşın ilerlemesiyle bellek hücre klonları artarak baskın grup haline gelirken, T hücrelerinin sayılarının giderek düşmesi bunun en iyi göstergesidir. Yaşı ilerlemiş bireylerin periferik T hücrelerinin %10-15'inden fazlası sitomegalovirüs (CMV) gibi sık görülen virüslere spesifik olduğu, bununla birlikte CD8+ T hücrelerin de sayısının yaşın ilerlemesiyle azaldıkları tespit edilmiştir (30). İmmün yaşlanma gelişi güzel bir bozulma olmayıp aksine yeniden bir şekillenme modelidir (29).

Yapılan bir çalışmada matematiksel modellemeler kullanılarak elde edilen sonuçlara göre maruz kaldığımız antijenik yük ve çeşitlilik ile immün yaşlanma arasında paralellik tesbit edilmiştir. Bu da temizlik kurallarına uyan gelişmiş toplumlarda mortalitenin nasıl azaldığını, insan ömrünün neden uzadığını açıklayabilecek bir olgudur. Yaşın ilerlemesiyle birlikte oluşan inflammaging, diğer bir deyişle kronik inflamasyonun, ileri yaş ile sıkı bir bağı olan diyabet, kalp damar hastalıkları, nörodejenerasyon ve demans gibi hastalıklardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yashin ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada; bu hastalıkların patofizyolojisinde inflamasyonun rol aldığı, morbidite ve mortaliteye sebep olduğuna dair veriler elde edilmiştir (29).

Yüz yaşını geçmiş insanlarla yapılan çalışmalarda; plazmada anti-inflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu, proinflamatuvar sitokinlerin ise düşük

olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dayanarak ‘inflammaging’ kavramının genetik bir zemine dayandığı söylenebilir (32).

Yaşı ilerlemiş insanlarda immün sistem savunmasında antikor yapımı için görev alan B lenfositlerin proliferasyonu normal olmasına rağmen, özgün antikor üretimi yapan B lenfositleri çok azalmıştır. Antikor yapımı normal seyretmesine rağmen aşıya bağlı antikor yanıtı seviyesi azalmıştır (34). Örneğin hepatit B aşısının 40 yaş altı kişilere antikor cevabı % 95 dolaylarındayken, bu oran 65 yaş üstü kişilerde % 70’e kadar gerilemektedir (51).

2.3.2. Yaşlı Kişilerde Bağışıklama

Dünya genelinde insanların yaşam süresinin uzadığı ve yaşlı birey nüfusunun progresif olarak arttığı gözlenmektedir. Günüümzde yaşlı bireyler dünya nüfusunun %8,5’ini oluştururken, bu rakamın 2050 yıllarına gelindiğinde %17’ye yükseleceği ve yaşlı bireylerinin nüfusunun 1.6 milyara dayanacağı öngörülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2016 verilerine göre yurdumuzda 65 yaş üstü nüfusun genel nüfus içindeki oranı %8,3’e yükselerek 6 milyon 651 bin 503 kişiye ulaşmıştır. 2050 yılına gelindiğinde ise bu oranın %20.8’e ulaşacağı tahmin edilmektedir(52).

Canlılarda hastalık yapma özelliği barındıran virüs, bakteri vb. mikroorganizmaların bireyleri hastalandırma özellikleri yok edilerek ya da bazı mikroorganizmaların ürettiği toksinlerin etkilerinden arındırılarak üretilen biyolojik ajanlara aşı denir. Aşı, insanları hastalıktan korumak ve hastalıkların sebep olduğu olumsuz sonuçları engellemek amacıyla sağlam ve risk altındaki bireylere uygulanır. İnsan vücudu bu şekilde kendisine zararı olmayan mikroorganizmaların ürünü olan toksinleri tanımış ve onlara karşı özgü bir defans geliştirmiş olur (18). Böylece günlük hayatta bu patojenlerle karşılaşıldığında daha önceden gelişmiş bellek lenfositler uyarılırak bireyi bu mikorganizma veya toksinine karşı koruyarak hastalalık gelişimini önlemektedir. Aşılanan birey bundan sonra aşılandığı hastalığa karşı vücudu bağışıklık geliştirmiş kabul edilir. Bu bağışıklık aşıdan aşıya değişmekle beraber bazılarında ömür boyu, bazılarında da doz tekrarına ihtiyaç duyulacak şekilde gelişmektedir.

Hastalıkların bulaşması ve ölümlerin azaltılması bakımından bir koruyucu sağlık hizmetleri olan aşılamalar, toplum sağlığı için son derece önemlidir.

Aşılamayla bağışıklık kazanmış insanlardan oluşan toplumlarda salgın gelişimi önlenebilmektedir. Farklı yaş gruplarında farklı aşılamalar mevcut olup, toplumun geneline yayıldığı ölçüde etkin olur.

Yaşın ilerlemesiyle beraber immün sisteminin zayıfladığı kronik böbrek yetersizliği, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabet gibi kronik hastalıklar artmakta ayrıca bu hastalıklarla ilintili olarak komplikasyonların ortaya çıkmasına bağlı olarak mortalite ve morbiditede artış gözlemlenmektedir. Yaşın ilerlemesiyle doğal ve sonradan kazanılmış bağışıklamada bir takım değişiklikler oluşmaktadır. Aşılama; bir başka deyişle bağışıklama, virüs, bakteri gibi patojenlerden elde edilen immün sistemi uyaran materyalin insana farklı yollarla (oral, subkutan, intramüsküler) verilmesiyle kişide yeterli düzeyde bir immünolojik yanıt meydana getirmek ve bağışıklık düzeyini istenilen seviyeye ulaştırmak amacıyla yapılan koruyucu bir işlemdir. Yapılan aşılamaya cevap T ve B hücrelerinin birlikte çalışması sonucunda gelişir. Aşıların yaşı ilerlemiş kişilerde, gençlere göre daha az koruyucu olması ve immun yanıtta yaşla bağlantılı olarak oluşan duyarsızlaşma, bu yaş grubuna spesifik aşı türlerinin veya rapel dozların yapılması konusunda çalışmalara neden olmuştur (36). İlerlemiş yaş ve komorbiditesi olan bireylerde aşı uygulamalarının ana amacı bu riskli kişileri mortalite ve morbidite nedeni olan durumlardan korumaktır. Altmış beş yaş üstü kişiler ayrıca “kırılganlık-fragility” adı verilen, enfeksiyonlar ilk sırada olmak üzere her çeşit stres yapıcı faktöre karşı savunmaları oldukça zayıf olup bu özel gruba ait koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir (Tablo 2). Dünyada 75 ülkede yaşlılara özgü aşılama programı mevcuttur. Ülkemizde ise altmış beş yaş üstü grup için genel ve özel aşılama alternatifleri bulunmaktadır (40,41,53).

Tablo 2: Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2016 aşı önerileri ve dozları (42)

<table>
<tr><th>Aşı</th><th>19-26 yaş</th><th>27-36 yaş</th><th>37-59 yaş</th><th>60-64 yaş</th><th>65 yaş üstü</th></tr>
<tr><td>Td/Tdap[1]</td><td colspan="5">Her 10 yılda bir rapel</td></tr>
<tr><td>İnfluenza</td><td colspan="5">Her yıl 1 doz</td></tr>
<tr><td>PCV 13[7]</td><td colspan="4">1 doz</td><td>1 doz</td></tr>
<tr><td>PPSV23[7]</td><td colspan="4">2 doz (5 yıl arayla)</td><td>1 doz</td></tr>
<tr><td>Hepatit B[2]</td><td colspan="5">3 doz (0,1,6 ay)</td></tr>
<tr><td>Hepatit A[3]</td><td colspan="5">2 doz (0,6 ay)</td></tr>
<tr><td>Zoster</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">1 doz</td></tr>
<tr><td>Suçiçeği[4]</td><td colspan="5">2 doz (1 ay arayla)</td></tr>
<tr><td>KKK[5]</td><td colspan="2">1 veya 2 doz!</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>Meningokok</td><td colspan="5">1 doz</td></tr>
<tr><td>Hib</td><td colspan="5">3 doz (4 hafta arayla)</td></tr>
<tr><td>HPV[6]</td><td colspan="2">3 doz (0,1-2,6 ay)</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="6">1: Primer aşılamayı tamamlamamış erişkinlere 4 hafta arayla 2 doz ve 6-12 ay sonra 3. doz td önerilir. Rapellerden birinin Tdap olması önerilir.</td></tr>
<tr><td colspan="6">2-3-4: Serolojik olarak bağışık olmayanlara önerilir. Hbsag, Anti-Hbs, Anti-Hbc, Anti-HAVIgG, VZVIgG</td></tr>
<tr><td colspan="6">5: 1980-1992 arasında doğanlara en az 1 doz KKK önerilir.1980 öncesi doğanlar bağışık kabul edilir. Sadece Kızamık geçirmediyse 2 doz, Kızamıkçık Kabakulak geçirmediyse tek doz önerilir.</td></tr>
<tr><td colspan="6">!: Yakın zamanda kızamık, kızamıkçık veya kabakulağa maruz kalma ya da salgın durumunda, bir sağlık kuruluşunda ya da bakım evinde çalışma, yükseköğrenim kurumlarında eğitim görme, temas riskinin yüksek olduğu uluslararası seyahat planlaması durumunda en az 28 gün arayla 2 doz aşı önerilir.</td></tr>
<tr><td colspan="6">6: Cervarix :0,1,6 ay Gardasil:0,2,6 ay</td></tr>
<tr><td colspan="6">7: Riskli grupta yer almayan erişkinlerde her iki pnömokok aşısı (KPA-13 ile PPA-23) arasında en az 1 yıl süre olmalıdır. Ancak, risk grubunda olan 19-64 yaş arası erişkinlere ve 65 yaş ve üzeri erişkinlerden immün yetmezlik, aspleni, BOS kaçağı veya koklear implant olanlara ilk önce KPA13 uygulanmışsa en az 8 hafta sonra PPA-23 uygulanabilir. İlk önce PPA-23 uygulanmışsa da en az bir yıl sonra KPA-13 uygulanmalıdır.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Mavi renkli aşılar: Risk gruplarına uygulanır.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Turuncu renkli aşılar:Tüm erişkin yaş grubuna önerilir.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Td: Tetanoz ve difteri aşısı, Tdap:Tetanoz, difteri, boğmaca aşısı, PCV13: Konjuge pnömokok aşısı, PPSV23: Polisakkarit pnömokok aşısı, KKK:Kızamık, kızamıkşık kabakulak aşısı, Hib: Hemophilius influenza tip b aşısı, HPV: Human papilloma virüs aşısı</td></tr>
</table>

2.3.2.1. İnfluenza (grip)

İnfluenza pandemilere, mevsimsel salgınlara ve kısıtlı bölgesel salgınlara sebep olabilen bir patojendir. İnfluenzaya bağlı enfeksiyonlarda hastaneye yatış oranında anlamlı bir artışa neden olurken, özellikle 65 yaş üstü veya ek hastalığa sahip olan kişilerin oluşturduğu riskli gruplarda influenzaya bağlı komplikasyonlar veya mortaliteye gelişebilmektedir. Bunun en çarpıcı örneği, influenzaya bağlı solunum yetmezliğinin yaşı ilerlemiş kişilerde, gençlere oranla 10–30 kat daha fazla gözlemlenmesidir (39). Korunmada en önemli ve bilinen yöntem basit hijyen tedbirileri ile birlikte aşılamadır. İnfluenza aşılaması, salgın dönemlerinde hospitalizasyon ve mortalite oranında azalma sağlamaktadır. 2003 yılında DSÖ'nün genel kurul toplantısında yaşlıların genelinin grip aşışı olabilmesi için imkan ve şartların sağlanması konusunda görüş birliğine varılmıştır.

İnfluenza aşısının mevsimsel olarak uygulanma zamanı genel itibariyle Ekim ayında başlayıp Aralık ve Ocak ayına kadar yapılması uygun görülmektedir. Bu zamanın değişimi mevsimsel grip salgınının başladığı zamana göre değişebilmektedir. Uygulanma sıklığı 65 yaş ve üzeri kişilerin senede bir defadır. Yapılan aşının koruyuculuğu ise 1–2 hafta sonra başlamaktadır (36,41). Yapılan çalışmalarda sağlık hizmeti sunan kişilerin de influenza aşısı ile bağışıklanmalarının, verecekleri hizmette iş kayıplarını düşürdüğü, inflenzaya bağlı yatarak tedavi almak durumunda olan hastalar içerisinde ölüm oranlarını azalttığı ve sonuç itibariyle maliyet etkin olduğu tesbit edilmiştir (39). Ülkemizde de mevsimsel grip aşısı 65 yaşını geçmiş bireyler için sağlık kuruluşlarında ücret alınmadan uygulanmaktadır.

2.3.2.2. Tetanoz

Çocukluk döneminde uygulanan tetanoz aşısıyla meydana gelen koruyucu antikorların seviyeleri, zaman içerisinde ciddi düzeyde düşmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte CD4+ T-hücrelerine bağlı olarak immün cevabın değiştiği ve yapılan aşıların koruyuculuklarının yaşı ilerlemiş kişilerde düştüğü bilinmektedir (42,43). Birden çok sayıda yapılan çalışmada tetanoz antikor seviyesinin 50–60 yaş üzeri bireylerde oldukça düşük tespit edildiği, bazı kişilerde ise tamamen negatif olarak saptandığı görülmüştür. Yaralanmalar sonrası tetanoz aşılaması ve immünglobulin verilmesine, yaranın kirlilik durumu ve kişinin önceki bağışıklama

durumuna göre karar verilebilir (Tablo 3). Yetişkin kişiler her on yılda bir rapel dozlarının yapılması önerilmektedir. Bu öneri altmış beş yaş ve üzeri bireyler için de geçerlidir.(53).

Tablo 3: Akut Yarada Tetanoz Profilaksi Önerileri (53)

	Temiz ve küçük yaralar		**Tüm diğer yaralar**	
Aşılama Öyküsü	Td	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor ya da 3'den az	Evet	Hayır	Evet	Evet
3 ve daha fazla	Hayır (Son dozdan sonra >10 yıl geçti ise uygulanır)	Hayır	Hayır (Son dozdan sonra >5 yıl geçti ise uygulanır)	Hayır

TIG:Tetanoz immünglobilin
Td:Tetanoz difteri

2.2.2.3. Hepatit B

Hepatit B; ana hedefi organı karaciğer olan, asemptomatik taşıyıcılıktan karaciğer kanserine kadar değişen aralıkta bir hastalık skalasına sahip, enfeksyöz ve viral bir hastalıktır. Hepatit B raporlanmış olgularda mortalite oranının %0.5–%1 arasında olduğu, hastalığa bağlı olarak mortalite seviyesinin en yüksek olduğu grubun 60 yaş üstü hasta bireylerde gözlemlendiği tesbit edilmiştir. Hekim tarafından hastanında durumu göz önüne alınarak hepatit B aşısı uygulanabilir. Kişilere uygulanan hepatit B aşısı, olası hastalığın ağır sonuçları olan hepatosellüler kanser ve sirozu engelleyebilir. Hepatit B aşısı tek başına uygulanabileceği gibi uygun diğer aşılarla da aynı zaman diliminde uygulanabilir (55).

2.3.2.4. Herpes Zoster (Zona)

Zona hastalığı; immün sistemin zayıflamasıyla birlikte Varicella Zoster Virüs (VZV)'ün duyusal gangliyonlarda reaktive olması sonucu meydana gelir. Erişkin bireylerin çoğu (%98'inden fazlası) VZV'ye karşı savunmasızdır ve hayat boyu zonaya yakalanma riski yaklaşık %30'dur. Hastalık duysal gangliyonlarda aktive olduktan sonra sinir trasesi boyunca veziküler lezyonlar şeklinde kendini belli eder.

Döküntüler ortaya çıkmadan 2–7 gün önce tutulan sinir trasesi boyunca yanma, batma ve ağrı (şiddeti değişmekle beraber çoğu zaman çok şiddetli ağrı veya dokunmayla hiperestezi) şeklinde kendini gösterir. Bazı ülkelerde zona için uygulanan aşı, erişkin rutin bağışıklama programına eklenmiştir. Aşı 65 yaşını geçmiş bireylerde, kişinin daha önce hastalığı geçirip geçirmediğine bakılmaksızın subkutan yolla tek doz olarak uygulanır. Kronik hastalığı olan kişiler, immunsupresyon gibi klinik bir risk barındırmıyorsa doktorun danışmanlığında ve yönlendirmesiyle aşılanabilirler (39). Ağır immunsupresyonu olan kişilere zona aşısının uygulanması, diğer canlı aşılarda olduğu gibi (OPA, Rotavirüs, KKK) kontraendikedir (40).

2.3.2.5. Pnömokok Aşılaması

Streptococcus pneumonia (S. Pneumoniae) gram-pozitif kapsüllü bir bakteri olup, 90'dan fazla farklı kapsüler serotipi tespit edilmiştir (56). Pnömokoklar, başta pnömoni olmak üzere birden çok infeksiyöz hastalığın gelişimine neden olabilir. Pnömokok infeksiyonları, özellikle çocuklar ve 65 yaşı üzeri erişkinlerde ağır hastalık tablosuyla seyredebilir. Streptococcus pneumonia özellikle yaşı ilerlemiş ve immunsupresyona zemin hazırlayan bazı ek hastalıklara sahip olan yetişkinlerde, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir (Tablo 4) (57). Genel olarak semptom oluşturmadan nazofarenks bölgesine kolonize olurken; hastalık gelişimine uygun ortam oluştuğunda menenjit, sepsis, ağır pnömoni ve septik artrit gibi mortalitesi yüksek invaziv pnömokoksik hastalıklar (İPH) yanında, daha fazla gözlemlenen fakat daha hafif ve bakteriyemi olmadan seyreden otit, pnömoni ve sinüzit gibi invaziv olmayan pnömokoksik hastalıklara da sebep olabilmektedir (47).

Tablo 4: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)'e Göre Pnömokok Hastalıkları Yönünden Risk Grupları (56)

İmmün Sistemi Zayıf Kişiler	İmmün Kompetan Kişiler
• Konjenital ya da edinsel immün yetmezlik	• 65> yaş erişkinler
• B yada T lenfosit yetmezliği	• BOS kaçağı olan bireyler
• Kompleman eksikliği	• Kohlear implantı olan
• Fagositer Bozukluk	• Kronik kalp hastalığı
• HIV enfeksyonu	• Konjestif kalp yetmezliği
• Kronik Böbrek Yetmezliği	• Kardiyomiyopatiler
• Nefrotik Sendrom	• Kronik akciğer hastalığı
• Lösemi	• KOAH
• Lenfoma	• Astım
• Hodgkin hastalığı	• Kronik Karaciğer Hastalığı
• Jeneralize malinite	• Siroz
• Multipl miyelom	• Alkolizm
• Solid organ transplantı	• Diyabetes mellitus
• İyatrojenik immünsüpresyon	• Tütün kullanımı
• Uzun süreli sistemik steroid tedavisi	
• Radyoterapi	

2.3.3. Yaşlı Kişilerde Pnömokok Aşılanması

Çocukluk döneminde rutin hale gelmiş olan aşılama uygulamaları genellikle erişkin çağda gözardı edilebilmektedir. DSÖ ve Avrupa Birliği çocukluk dönemi aşılamalarını çok yakından takip etmesine rağmen, aynı ayrıntılı çalışma yetişkin bağışıklaması için mevcut değildir (58,59). Çocukluk çağında bağışıklanmamış yetişkinlerin primer aşılamaya alınması ve çocukluk döneminde aşıları yapılmış olanların genelinde de erişkin dönemde hatırlatıcı dozlarının yapılması gerekir. Aynı zamanda tüm erişkin popülasyona veya riskli gruplara tavsiye edilen aşılar da mevcuttur. Erişkin ve yaşlılarda pnömokoksik pnömoni, influenza, kızamıkçık,

suçiçeği, hepatit B, hepatit A, kızamık, tetanoz gibi komplikasyonları ağır veya ölümcül olabilen birçok enfeksiyon aşı ile engellenebilir hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu durum erişkin bağışıklamanın önemini göstermektedir (53).

Yaşlanmanın beraberinde getirdiği kronik hastalıkların artışı, aynı zamanda yaşın ilerlemesi ve kronik hastalıklarla ilintili olarak immün sisteminin antijenlere karşı cevabının azalmasıyla birlikte bulaşıcı hastalıklara karşı savunmanın azalması 65 yaş üzeri kişileri, immünizasyon ile engellenebilen hastalıklara karşı koruma konusunda öncelikli ve belirgin bir hedef nüfus haline getirmiştir. Bilindiği gibi dünya çapında ve ülkemizde yaşam süresi uzadığı için yaşı ilerlemiş bireyler giderek artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumunun nüfus verilerine göre 2013 yılında %7,7 olan 65 yaş ve üzeri nüfus oranının, 2023 yılında %10,2, 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı tahmin edilmektedir (59).

Günümüzde küçük bir köy haline gelen dünyada ulaşımın ciddi şekilde hızlanması nedeniyle enfeksiyon yayılmasının kolay hale gelmesi, çocukluk döneminde yapılan aşılamalarda zaman ilerledikçe antikor seviyelerinin düşmesi nedeniyle yeteri düzeyde koruma için rapel dozlara ihtiyaç vardır (ör:difteri, tetanos).

Rutin klinik uygulamada kullanılan iki çeşit pnömokok aşısı bulunmaktadır (Tablo 4). Konjuge pnömokok aşısı 13 (KPA), kapsül polisakkaritlerinin difteri, Hemofilus influenza gibi bakterilerin nontoksik proteinleri ile (CRM197, protein D) kovalent olarak konjuge edilmesi ile elde edilir. 13 serotip içerir (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19A, 19F, 23F). T lenfositeleri ve B lenfositleri uyararak daha iyi antikor yanıtı oluşturmakta ve bellek hücrelerinin yanıtını indüklemektedir. İmmünolojik olarak KPA sonrası oluşan antikorun kalitesi ve afinitesi polisakkarit aşıya göre çok daha yüksektir. KPA, Ig G tipi antikor yanıtı sağlar ve bağışıklık hafızası oluşturur. Pnömokoksik pnömoniyi önlemede %45 etkilidir.

Polisakkarit pnömokok aşısı 23 (PPA23), invaziv pnömokok enfeksyonlarından sorumlu serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 farklı serotipi içerir (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Yalnızca B lenfositleri uyarır ve oluşan antikorlar nötrofil işlevlerini güçlendirir ancak bağışık hafıza oluşturmaz. Antikor yanıtının daha geniş

olması için konjuge aşıyı takiben yapılması önerilmektedir. KPA ve PPA23 özelliklerinin karşılaştırması Tablo 5'te verilmiştir.

Pnömokok aşılaması için endikasyonun olduğu ve daha önce bu iki aşıdan herhangi biri uygulanmamış kişilerde, ilk doz aşı KPA13 olarak yapıldıktan sonra, PPA23 yapılması için geçmesi gereken optimal süre, 65 yaş üzeri ve immünokompetan erişkinlerde bir yıl sonrasıdır. İlk aşısı PPA23 olarak uygulanmış erişkin hastalar da KPA uygulanmadan önce en az 1 yıl bekletilmelidir. Bu gruptaki erişkinlerde KPA13 uygulanması için gereken sürenin yüksek risk nedeniyle kısaltılması, yanıtın suboptimal olmasına yol açabilir (Tablo 6) (64).

İmmün sistemi zayıflamış ya da pnömokok infeksiyonları yönünden yüksek risk altında olanlar kişilerde ise PPA23 yapılması için KPA13 uygulamasının üzerinden 8 hafta geçmiş olması yeterlidir. Böylece PPA23'e özgü serotiplere bağlı invaziv pnömokok hastalığına çok duyarlı olan grupların risk penceresi de daralacaktır (Tablo 7) (61).

Tablo 5: Konjuge Pnömokok Aşısı İle Polisakarit Aşısının Karşılaştırılması (62)

PPA23	KPA 13
•İnvaziv pnömokok enfeksyonlarından sorumlu serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 farklı serotipi içerir. (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)	•Kapsül polisakkaritlerinin difteri, Hemofilus influenza gibi bakterilerin nontoksik proteinleri ile (CRM197, protein D) kovalent olarak konjuge edilmesi ile elde edilir. •13 serotip içerir (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19A, 19F, 23F)
•Yalnızca B lenfositleri uyarır	•T lenfositeleri ve B lenfositleri uyararak daha iyi antikor yanıtı oluşturmakta ve bellek hücrelerinin yanıtını indüklemektedir.
•Oluşan antikorlar nötrofil işlevlerini güçlendirir ve hızlandırır	•İmmünolojik olarak KPA sonrası oluşan antikorun kalitesi ve afinitesi polisakkarit aşıya göre çok daha yüksektir
• Bağışık hafıza oluşturmaz.	•KPA, Ig G tipi antikor yanıtı sağlar ve bağışıklık hafızası oluşturur.
•Antikor yanıtının daha geniş olması için konjuge aşıyı takiben yapılması önerilmekte	•Pnömokoksik pnömoniyi önlemede %45 etkili

Tablo 6: Altta Yatan Kronik Hastalığı Olmayan Sağlıklı 65 Yaş ve Üzeri Kişiler için Pnömokok Aşılama Şeması (62–64)

Hedef erişkin grubun aşılama durumu	**Aşılama zamanı**
-Hiç aşılanmamış 65 yaş üstü sağlıklı birey	-Bir doz konjuge pnömokok aşısı (KPA 13) -En az bir yıl sonra polisakkarit aşı (PPA23)
-Daha önce PPA23 yapılmış ≥65 yaşta	-En az bir yıl sonra KPA13
-65 yaş altında PPA23 yapılmış	- ≥65 yaşta PPA23'ten en az bir yıl sonra KPA 13 - ≥65 yaşta PPA23'ten en az 5 yıl sonra PPA23

Tablo 7: Altta Yatan Kronik Hastalığı Olan Kişiler için Pnömokok Aşılama Şeması

Risk grup/ Altta yatan hastalık	**KPA 13–PPA23 interval**				**PPA23–KPA13 interval**			
	24-71 ay	**6-18 yaş**	**19-64 yaş**	**≥ 65 yaş**	**24-71 ay**	**6-18 yaş**	**19-64 yaş**	**≥65 yaş**
Altta yatan hastalık yok	-	-	-	≥1 yıl	-	-	-	≥1 yıl
İmmunokompetent -Kronik kalp/akciğer hastalığı -Diabetes mellitus -Alkolizm -Kronik karaciğer hst -Sigara kullanımı	≥8 hafta	-	-	≥1 yıl	≥8 hafta	-	-	≥1 yıl
-BOS kaçağı -Koklear implant	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥1 yıl	≥1 yıl
-Fonksiyonel/ anatomik aspleni -Sickle cell hst/diğer hemaglobinopatiler -Konjenital veya kazanılmış asplenİ	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥1 yıl	≥1 yıl
Immunokompromize -Konjenital/kazanılmış immün yetmezlik -HIV infeksiyonu -Kronik renal yetmezlik -Nefrotik sendrom -Lösemi/Lenfoma/ Hodgkin hastalığı -Generalize malignansi -İyatrojenik immunosupresyon -Solid organ transplant -Multipl myeloma	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥8 hafta	≥1 yıl	≥1 yıl

2.3.4. Yaşlı Kişilerde influenza Aşılaması

Ülkemizde KOAH olan bireylerle yapılan küçük bir çalışmada pnömokok aşısı oranlarının %15, influenza aşısı oranlarının ise %37 civarında olduğu saptanmıştır (92). KOAH hastaları ile İzmir'de 2008 yılında yapılan bir çalışmada

hastaların influenza ve pnömokok aşısını bilme oranı sırasıyla %49 ve %12, bu aşıları yaptırma oranı ise sırasıyla %40 ve %10 olarak bulunmuştur (93). İnfluenza aşıları, aşı ile dolaşımdaki influenza suşu arasındaki eşleşmeye bağlı olarak, 65 yaş ve üzerindeki sağlıklı kişilerin % 70-90'ında hastalığı önler veya zayıflatır (94). Ayrıca, İnfluenzanın yaşlılarda çok daha ağır seyrettiği bilinmektedir. İnfluenza aşısının, influenzaya bağlı mortaliteyi %39-69, hastaneye yatış olasılığını %20-50 azalttığı bildirilmiştir. Kronik hastalığı olan yaşlılarda, aşı daha az etkilidir ancak hastalık progresyonunu azaltabilir, daha az sıklıkta alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar ve morbidite ve mortaliteyi azaltır (95). Altmışbeş yaş üstü toplum kökenli pnömoni hastalarına ait 20 çalışmanın bir meta analizi, aşının pnömoni oluşumunu %53, hastaneye yatış oranını %50 ve ölüm oranını %68 azalttığını göstermiştir (96). Hollanda'da yapılan büyük bir randomize kontrollü çalışma, serolojik olarak kanıtlanmış influenza insidansının da yaşlılarda %50 oranında azaltılabileceğini göstermiştir (70). Ek olarak, aşının maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir (98).

2.4. YAŞLI HASTALARDA PNÖMONİ VE PNÖMOKOK AŞILAMALARI

Yaşın ilerlemesiyle birlikte tüm sistemlerde olduğu gibi solunum sisteminde de yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gelişir. Yaşla beraber akciğer elastik çekilme basıncında, kompliyansta, solunum kas gücünde, mukosiliyer transportta ve öksürük refleksinde azalma olur. Özellikle mukosiliyer transportta yavaşlama ve öksürük refleksinde azalmaya bağlı olarak pulmoner enfeksiyon riski artar. Hücresel ve humoral immünitede zayıflama görülür.

Pulmoner enfeksiyonlarda yaşlılarda gençlere göre hastane yatışı ve mortalite oranı yüksektir. Altmış beş yaş üzerindeki pnömoni olgularında ölüm oranı %10-30 oranında bulunmuştur. Pnömokoklara bağlı gelişen İPH insidansı, Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde 2007 yılı için 100.000'de 6 iken, ABD'de 2009 yılı için 100.000'de 12,9 olarak bildirilmiştir. Kronik sağlık sorunları olan kişilerde İPH insidansı 100.000 kişide 176'den 483'e; immunsuprese hastalar arasında ise 100.000 kişide 342'den 2031'e yükselmiştir (65). Bu hastalardaki pnömokok hastalığı hızları, böyle bir sağlık sorunu olmayanlardan 20 kat fazladır (66, 67, 64). İPH, 2 yaş altındaki çocuklarda, 65 yaş üzeri erişkinlerde ve ayrıca antikor yanıtını bozan sorunları olan

kişilerde (solid organ transplantasyonu, multipl myelom, HIV infeksiyonu) daha sık görülür ve daha ciddi seyreder (57).

Bazı risk faktörlerinin varlığında pnömokok hastalıklarının daha sık görüldüğü ve daha ağır seyrettiği dikkati çekmektedir. Bu risk faktörlerinin, dalak disfonksiyonu, orak hücreli anemi, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı, siroz, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, obezite, kronik akciğer hastalığı, "human immunodeficiency virus" (HIV) infeksiyonu gibi immün yetmezlikler ve ileri yaş olduğu bildirilmiştir (68). ABD'deki İPH'ye bağlı mortalite tüm yaşlarda 100.000 kişide 1.3 iken, 65 yaş üzeri erişkinlerde 100.000 kişide 5.6 olarak hesaplanmıştır (47). En yüksek mortalite hızı, özellikle ciddi komorbiditeleri olan 65 yaş ve üzeri kişilerde saptanır. Kronik akciğer hastalığı olan hastaların pnömokok pnömonisine yakalanma riski fazladır. Kalp yetmezliği olan hastalar, pnömoni olduklarında, hastalığın daha ağır seyretmesi beklenir (63,64). Japonya'da 19 yaş ve üzeri altta yatan sağlık sorunları olan erişkinler, aynı yaştaki sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında; pnömokok pnömonisi ve İPH riskinin belirgin olarak arttığı; özellikle 50-64 yaş arasındaki bireylerin pnömokok pnömonisine yakalanma riskinin, sağlık sorunu olmayan 65 üzeri bireylerden bile fazla olduğu gösterilmiştir (69). ACIP, 65 yaş ve üzeri erişkinlerin yanı sıra immün sistemi zayıflamış (immunkompromise) ya da baskılanmış (immunsupprese) kişileri de pnömokok hastalıklarına yakalanmaları yönünden "yüksek risk" altında olarak nitelemektedir. Pnömokokların kan dolaşımından temizlenmesini engelleyen aspleninin varlığı, pnömoni gibi fokal bir infeksiyon olmadan da fulminan pnömokok sepsisi riskini büyük ölçüde artıran bir durumdur. Bir BOS kaçağının ya da koklea implantının varlığı da önemli ölçüde menenjit riski oluşturmaktadır. Aynı zamanda, immün sistemi sağlam (immunkompetent) olmakla birlikte, bazı komorbiditeleri olan hastalar da pnömokok hastalıklarına yakalanmaları yönünden "risk altında" olarak tanımlanmıştır (61,67). Benzer biçimde, yayımlanmış 38 çalışmanın sonuçlarının analizi de "risk altında" olarak kabul edilen ancak; diabetes mellitus, kronik kalp hastalığı ve KOAH gibi komorbiditelerinin sayısı 2 ve üzeri olan hastaları, "yüksek risk" kategorisinde sınıflandırmak gerekebileceğini göstermiştir (70).

ABD'de 2002-2011 arasında gazilerin başvurduğu tıp merkezlerinde ciddi pnömokok infeksiyonu saptanan 50 yaş ve üzeri aşısız erişkinlerde, örneğin 65 yaş

ve üzeri olma, alkolizm, kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik solunum hastalığı, diabetes mellitus, immün yetmezlik ya da tütün kullanımı gibi çok sayıdaki yığılmış risk faktöründen altısını birden taşıyanlardaki 30 günlük mortalite, tek bir risk faktörünü taşıyanlara göre yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur (71). Çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı erişkinlerden daha sık görülmekte ve daha uzun süreli gelişmektedir. Aynı zamanda antibiyotiklere maruz kalma olasılığı da daha fazladır. Bu nedenle çocuklardaki pnömokok taşıyıcılığı en büyük direnç kaynağıdır ve çocuklarda en yaygın olarak taşınan serotipler, aynı zamanda en dirençli olanlardır (72).

Pnömokok aşılamasıyla hedeflenenler, pnömokoklara karşı etkili antikorları uyarmanın yanı sıra mukoza bağışıklığı oluşturulması ve immünolojik bellek oluşturularak anamnestik IgG yanıtının uyandırılmasıdır (63). Kapsüldeki polisakarid antijeni, o serotipe özgü IgM antikorlarının oluşmasını uyarır. Bu antikorlar ise bakterinin opsonizasyonunu, fagositozunu ve öldürülmesini artırır (73,74).

Pnömoni kliniği gençlerde ve yaşlılarda farklı seyretmekle birlikte ateşin eşlik etmediği, deliriyum, hipoalbüminemi, takipne, immobilizasyon, yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve aspirasyon riski olan hastalarda mortalite oranı artmıştır. Pnömoni geliştiği ortama göre adlandırılır. Kişide günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömoni, toplumda gelişen pnömoni (TGP) olarak adlandırılır. Hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ya da, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoniye ise hastanede gelişen pnömoni (HGP) denir.

İlerleyen yaş ile birlikte ek hastalıkların artması (obstrüktif akciğer hastalıkları, kalp yetmezliği, diyabet, renal hastalıklar), yutma fonksiyon bozukluğu, tekrarlayan aspirasyonlar, kognitif fonksiyonlarda bozulma, malnütrisyon, alkolizm, immünsupresif tedavi gibi çeşitli durumların varlığında TGP riski artar (8,82,83). Erkek cinsiyet ve sigara içimi yaşlılarda TGP için bağımsız risk faktörüdür (10,64,84).

Pnömonilerde her zaman etken saptanamayabilir. TGP'lerde en sık saptanan etken S. pneumoniae'dır. Yaşlılarda genellikle bakteriyel etkenler TGP etyolojisinde rol alır. S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, gram-negatif basiller sıklıkla saptanan ajanlardır. Atipik mikroorganizmaların sıklığı yaşlı TGP'li olgularda düşüktür ve en sık rastlanan organizma Clamidya pneumoniae olup, %16-28

oranında görülebilir (6). Yaşlılarda viral etkenlere bağlı pnömoniler de görülmektedir. Özellikle influenzaya bağlı viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonları predispoze edebilir, mortalite ve morbiditeyi artırabilir. Yaşlılarda HGP'de en sık etken gram negatif bakterilerdir. Bu oran %10-30 oranında saptanmıştır (88).

Pnömonilerde hastalığın ağırlık derecesini ve prognozunu değerlendiren, hastaneye yatış kararını belirleyen çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ülkemizde en sık CURB-65 kriterleri kullanılmaktadır. CURB-65 skoru ≥ 2 olgular hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler (Tablo 8).

Tablo 8: CURB-65 indeksi (86)

CURB-65 indeksi kriterleri (Her bir kriterin varlığı 1 puan alır)	• Yaş>65
	• Üre>7 mmol/L
	• Solunum hızı>30/dakika
	• Sistolik kan basıncı < 90 mmHg
	• Diyastolik kan basıncı< 60 mmHg
	• Yeni başlayan konfüzyon

Pnömoni tanısı ile hastanede yatırılarak tedavi edilen geriyatrik hastaları 65-74 yaş (genç yaşlı) ve 75 yaş ve üzeri (yaşlı ve ileri yaşlı) olarak tanımlayıp iki grupta incelenen bir çalışmada, ileri yaşlılarda konfüzyon, hipotansiyon ve siyanoz görülme sıklığının daha fazla olduğu ve hipoksemi varlığının anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır. Başvuruda alınan kan laboratuvar sonuçları incelendiğinde; 65-74 yaş arası hastalar ile 75 yaş ve üzeri gruptaki hastaların hematolojik, biyokimyasal ve serolojik testlerinin sonuçları benzediği; ancak dikkat çeken bir bulgu olarak hastanede yatış süresini etkilememesine rağmen, albümin düzeyi yüksek olanların toplam tedavi sürelerinin anlamlı derecede daha kısa olduğu bulunmuştur. Enfeksiyon, major cerrahi ve çoklu travma gibi nedenlerle oluşan akut durumlarda, albumin sentezinin azalması, yıkımın artması, kapiller kaçışın olması ve büyük miktarlarda sıvı replasmanlarının yapılması gibi nedenlerin plazma albumin düzeyini düşürebildiği bilinmektedir. Septik şokta plazmadan damar dışına kaçış

nedenli albümin kaybı artabilir (82). Akuzawa ve arkadaşları, beslenme parametreleri ile pnömoni ağırlığı ve hastanede yatış süresi arasındaki ilişkileri inceledikleri çalışmalarında, 65 yaş ve üzeri grupta açlık süresi ve lenfosit sayısı ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (83).

Rutin klinik uygulamadaki iki aşıdan biri olan PPA23, 2 yaşın altındaki çocuklarda antikor yanıtının yetersiz olması ve immünolojik bir bellek oluşturmaması nedeniyle kullanılmaz (75). ABD'deki PPA23 uygulanan 65 yaş ve üzeri erişkinlerin oranının da son 10-15 yılda %60-70 dolaylarında olduğu bildirilmiştir (76). ACIP, Tablo 1'de gösterilen -BOS kaçağı ve koklea implantı olanlar dışında bir komorbiditesi olan 65 yaş altındaki (19-64 yaş) immunokompetan erişkinler için tek başına PPA23 uygulamasını yeterli bulmaktadır (61,67).

PPA23'ün etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların kapsamlı meta-analizleri yapılmıştır. Bu meta-analizlerde gösterildiği üzere, PPA23 ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, genellikle sağlıklı genç erişkinlerde İPH'ye ve tüm nedenlere bağlı pnömoniye karşı; daha düşük ölçüde de genel yaşlı popülasyonda İPH'ye karşı koruyucu bir etkinin olduğunu ortaya koymaktadır (74). 2013'te yayımlanan 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 değerlendirilmiştir. Çok miktardaki kanıtın düşündürdüğü gibi PPA23, uygulandığı kişileri gerek İPH'ye gerekse invazif olmayan pnömokok hastalığına karşı korumaktadır (77). PPA23'ün, son 5 yıl içinde uygulandığı 60 yaş ve üzeri erişkinlerde yapılan CAPAMIS (Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Community-Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke) çalışmasında, pnömokoklara ve tüm nedenlere bağlı TGP'den dolayı hospitalizasyonun önlenmesindeki etkililiği yönünden araştırılmış ve bakteriyemik olmayan pnömokok pnömonisinde ve tüm nedenlere bağlı pnömonide koruyucu etkisinin olduğu gözlenmiştir (78). PPA23'ün 65 yaş ve üzeri erişkinlerde TGP'ye karşı etkililiğinin değerlendirildiği bir çalışmada, tüm pnömokok pnömonilerine karşı (%27,4) ve PPA23 serotiplerine karşı (%33,5) düşük ya da orta derecede bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (79). Topluma dayalı bir olgu kontrol çalışmasında PPA23'ün, 55 yaşın altındaki erişkinlerde İPH'yi önlemede %85-90 etkin olduğu, ancak yaş arttıkça PPA'nın etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir

(80). PPA23'ün aşıya en fazla gereksinimi olan kişiler olan yaşlı erişkin hastalarda ve immün sistemi zayıflamış konaklarda, immunojenitesi ve etkinliği düşüktür (47). Dört çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, PPA23 uygulamasının 60 yaş üzeri erişkinlerde pnömokoklara bağlı TGP'yi önlemede, belirgin bir etkinliğinin gösterilemediği bildirilmiştir (81). Kişilerin pnömokoklar gibi polisakarid yapısında kapsülü olan bakterilere karşı uzun süreli korunması, kalıcı antikorlara, bir ölçüde de immünolojik belleğe bağlı görünmektedir (82).

Sağlıklı 50 yaş üzeri erişkinler PPA23 ile aşılandıktan sonra oluşan antikorlar, bir iki yıl içinde hızla azalarak en az 10 yıl düşük düzeylerde kalmaktadır (74,83). PPA23, yalnız IgM antikorlarından ibaret bir birincil yanıt oluşturduğu için sağladığı korunma da kısa süreli olmakta ve bu nedenle rapel dozunun uygulanmasını gerektirmektedir(63). Pnömokok kapsül polisakkaridleri, pnömokok infeksiyonlarının en sık görüldüğü 2 yaş altındaki çocuklarda yeterince immünojenik değildir. Kapsül polisakaridlerinin uyandırdığı B hücresi yanıtı T hücrelerinden bağımsızdır. Bu nedenle immün yanıt kısa sürelidir (63,75,84) .

PPA23'ün 65 yaş üzeri erişkinlerde TGP'ye karşı etkililiğinin değerlendirildiği bir çalışmada, tüm pnömokok pnömonilerine karşı (%27,4) ve PPA23 serotiplerine karşı (%33,5) düşük ya da orta derecede bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (88). Topluma dayalı bir olgu kontrol çalışmasında PPA'nın 55 yaşın altındaki erişkinlerde İPH'yi önlemede %85-90 etkin olduğu, ancak yaş arttıkça PPA'nın etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (94).

Pnömokok aşısının yaşlılarda invazif pnömokok hastalıklarından %54-76 oranında koruyucu olduğu belirtilmektedir(91). Ayrıca, büyük bir meta-analizde aşının, düşük riskli erişkinlerin üçte ikisinde hedeflenen serotiplerin neden olduğu invazif hastalıkları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (100). Pnömokok aşısının 65 yaş üzeri tüm bireylere bir kez uygulanması önerilmektedir ve kronik akciğer hastalığı olan 65 yaş üzeri hastalarda yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, pnömokok aşısının daha az hastane başvurusu, daha az ölüm ve doğrudan tıbbi maliyet tasarrufu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (66).

KPA'da her bir serotipin polisakaridleri immünojenik bir taşıyıcı proteine kovalan olarak bağlanmıştır. Bu konjugasyon sayesinde, immün sisteme, antijene özgü CD4+ yardımcı T hücrelerini uyaracak bir antijen kompleksi (T hücresine

bağımlı antijen) sunulmuş olur. Ortaya çıkan bellek B lenfositleri, serotipe özgü uzun süreli bir immünolojik bellek ve anamnestik yanıt oluşmasını sağlar (52,55,56,75,94,96). Bu şekilde hazırlanan KPA, çocuklarda (İki yaş altındakiler dahil) ve erişkinlerde, yalnız IgG serum antikor yanıtını indüklemekle kalmaz; immün sistem, hem mukoza bağışıklığı, hem de koruyucu bellek yanıtı oluşacak biçimde uyarılmış olur. Böylece hem T hücresine bağımlı bir mekanizmayla koruyuculuk sağlanır; hem de özgüllüğü yüksek IgG antikorlarıyla uzun süreli bir korunma elde edilir (75,92,93).

KPA'nin kullanıma girmesi sonrası İPH insidansında anlamlı düşüşler saptanmış, ancak KPA kapsamında olmayan serotiplere bağlı infeksiyonlarda zaman içinde artış görülmüş ve etken serotiplerin dağılımında değişiklikler ortaya çıkmıştır (40,52,75,92,94,97,98). Bunun üzerine KPA7yerini, 2009'da AB'de; 2010'da ABD ve 2011'de Türkiye'de; gelişmekte olan ülkelerde önemli olan dört yaygın serotiple birlikte tip 1 ve 5'i de içeren KPA13'e bırakmıştır (59).

Her yaştan 360.000 hastayı kapsayan 21 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği sistematik bir derleme ve metaanalizin sonuçlarına göre, KPA'lar, İPH, tüm nedenlere bağlı akut otitis media (AOM), pnömokoklara bağlı AOM, tüm nedenlere bağlı pnömoni ve pnömokok pnömonisi riskini azaltmaktadır. Buna karşılık KPA'ların tüm nedenlere bağlı mortalite ve rekürraen AOM üzerine anlamlı bir etkisi yoktur (99).

Bir erişkin bağışıklama programında KPA13 ve trivalan inaktive influenza aşısının aynı anda uygulanabileceği bildirilmiştir(69). Pnömokok aşılarının, immünosüpresif tedaviye başlamadan ya da elektif bir splenektomiyi yapmadan en az 2 hafta önce, HIV infeksiyonu tanısı konulmuş bir hastada ise olabildiğince erken uygulanması gerekir (58). Bir üniversite hastanesinde 2007-2014 döneminde erişkin hastalardaki İPH'lerden izole edilen 36 pnömokok suşu için KPA13 ve PPA23'ün kapsayıcılık oranları ise sırasıyla %69 ve %83 olarak bildirilmiştir (100). ACIP, İPH yönünden yüksek risk yaratan durumlardan birisi olan (immün sistemi zayıflatan bir durumu, fonksiyonel ya da anatomik aspleni, BOS kaçağı ya da koklea implantı olan kişiler) 19 yaş ve üzeri erişkinlere, 2012'den beri, kapsayıcılığın genişliğinden ödün vermemek adına, PPA23 ile birlikte KPA13'ün de uygulanmasını önermektedir

(101). Altta yatan kronik sağlık sorunları olan 65 yaş altı yaşındaki immünokompetan erişkinlere tek başına PPA23 yeterli bulunmakla birlikte, önce KPA13 uygulanması daha yararlı olabilir (68). ACIP, 2014'ten beri 65 yaş ve üzeri erişkinlere herhangi bir risk grubunda olup olmadığına bakılmaksızın PPA23 ile birlikte KPA13'ün uygulanmasını önermektedir. Buna gerekçe olarak, 65 yaş ve üzeri erişkinlerde karşılaşılan İPH'nin %38'ine yalnız PPA23'te bulunan serotiplerin neden olması gösterilmiştir (106) (107) (74) . KPA13'teki serotipler de 65 yaş ve üzeri erişkinlerde görülen İPH'nin %20-25'ine karşılık gelmektedir (85,103).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi, Yapıldığı Yer ve Zamanı

‘65 Yaş Üstü Hastalarda Konjuge Pnömokok Aşısının (KPA) COVID-19‘a Karşı Korumadaki Etkinliği’ adlı tez çalışmamız hasta dosyalarının retrospektif incelenmesine dayalı analitik olgu-kontrol çalışmasıdır. Çalışmanın başlangıç tarihi Türkiye’de COVID -19 enfeksiyonuna ait ilk vakanın ilan edildiği tarih olan 15 Mart 2020, bitiş tarihi ise ülkemizde COVID-19 aşılama programının başladığı 15 Ocak 2021 tarihi olarak alınmıştır. Bu tarihler arası İstanbul Kayabaşı Murat Kızılkale Aile Sağlığı Merkezi’ne kayıtlı 65 Yaş ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Araştırma Süreci

Bu çalışma, İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı’nın 27/01/2021 tarihli 217 numaralı kararı ile etik kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından 31/05/2021 tarihinde çalışma onayı alınarak yapılmıştır. Hasta dosyalarının taranması, verilerin işlenmesi, analizlerin yapılması 5 (beş) ay sürmüştür.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmada Türkiye’de ilk COVID-19 vakasının görüldüğü tarihi olan 14 Mart 2020 ile 15 Ocak 2021 tarihleri arasında aile sağlığı merkezimize kayıtlı 65 yaş üstü 520 kişinin verileri retrospektif olarak ele alınmıştır. Bireylerin çalışma süresi içerisinde COVID-19 geçirme durumları, KPA uygulanım durumları, boy kilo ve vücut kitle indeksleri, kronik hastalık öyküsü (hipertansyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, astım, KOAH, malignite, anksiyete, depresyon, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı), sigara kullanım alışkanlıkları, Ekim-Ocak 2020 ayları arasındaki influenza aşısı uygulanım durumu (quadrivalan), COVID-19 hastalığına bağlı hastaneye veya yoğun bakıma yatışı durumu incelendi. Laboratuvar tetkikleri olan hastalarda lenfosit, mutlak nötrofil, trombosit, eozinofil, CRP değerleri kaydedildi. Görüntülemesine ulaşılan hastalarda, çekilen toraks tomografisine göre CO-RADS skorlaması yapıldı. COVID-19 tanısı alırken PCR testi negatif saptanan,

ancak CO-RADS 4 ve 5 sınıfına dahil olanlar hastalar COVID-19 kabul edildi. CO-RADS skorlaması kriterleri Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: CO-RADS Sınıflaması (109)

CO-RADS Sınıflaması		
Derece	Kuşku Düzeyi	Bulgular
Co-rads 0	Değerlendirilemedi	İnceleme teknik olarak yetersiz
Co-rads 1	Çok düşük	Normal veya enfeksyon dışı bulgu
Co-rads 2	Düşük	Diğer enfeksyonlar için tipik bulgu (kavitasyon, konsolidasyon)
Co-rads 3	Orta/Belirsiz	Hem covid hemde diğer enfeksyon bulgusu mevcut
Co-rads 4	Yüksek	Covid-19 açısından kuşkulu/olası bulgu (Tipik bulguların tek taraflı olması,)
Co-rads 5	Çok yüksek	Covid-19 açısından tipik bulgular(Bilateral multifokal visseral plevraya yakın buzlu cam)
Co-rads 6	Kesin tanı var	RT-PCR pozitif hasta

Hastalarda COVID-19 tanısı konulduğu tarihten itibaren 1 aylık süre içinde mortalitenin olup olmadığı incelendi. Çalışmaya 65 yaş altı kişiler ve 14 Mart 2020 öncesi ile 15 Ocak 2021 sonrası COVID-19 teşhisi konan hastalar dahil edilmedi. Aynı zamanda verileri eksik olan veya verisine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.4. Araştırmanın Uygulama Aşamaları

İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü onayı alınarak İstanbul Başakşehir Kayabaşı Murat Kızılkale Aile Sağlığı Merkezi'nde takipli çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olduğu saptanan bireylerin, demografik bulguları ve hastane sistemi üzerinden kişisel bilgileri içermeyecek şekilde elde edilen labaratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bulgularından vücut kitle indeksi DSÖ'ye göre sınıflandırıldı. Sigara içme durumları ise hiç içmemiş, daha önce içip bırakmış, aktif sigara içen olarak kaydedildi. Kişilerin eğitim durumları eğitim yok, ilk öğretim, lise ve üniversite olarak sınıflandırıldı. Hane halkı sayısı kaç kişi ise

sayısal olarak kaydedildi. Kronik hastalık mevcudiyetleri hastalara telefonla ulaşılarak veya e- nabız sisteminden kayıtlı hastalıkları taranarak elde edildi. Son 5 yıl içinde uygulanan konjuge pnömokok aşıları esas alınarak pnömokok aşısı ve son 1 yılda uygulanan grip aşısı sorgulanarak aşı durumları kaydedildi. COVID-19 geçiren hastalardan orofaringeal ve nazofarangial bölgelerinden svap çubuğuyla örnek alınarak, moleküler in-vitro bir teknik olan DNA (Deoksiribo nükleik asit) parçasının klonlanması temeline dayanan RT-PCR tekniği ile pozitif olanlar kesin tanı olarak kabul edildi. Aynı zamanda hastaların belirgin şikayetleri olmasına rağmen (ateş, nefes darlığı, tat ve koku kaybı vb) PCR sonucu negatif olan hastalara çekilen toraks tomografisinde COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi (CO-RADS) yöntemiyle kategori 4 ve 5 olanlar COVID-19 kabul edilmiştir. Hastaneye veya yoğun bakıma yatış durumları hastalara ulaşılarak kaydedilmiştir. Hastaların RT-PCR sonucu pozitif çıktığı ilk haftadaki hemogramları e-nabız sistemi üzerinden incelenmiş, özellikle mutlak lenfosit, mutlak nötrofil, trombosit, eozinofil, CRP sonuçları kaydedilmiştir. Hastaların COVID-19 tanısı aldığı tarihten itibaren bir aylık süre içerisindeki mortalite durumları takip edilip kaydedilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 programı kullanıldı. Verilerin normallik dağılımını göstermek için Shapiro Wilk-W testi, Kolmogorov Smirnov testi, skewness ve kurtosis değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile, kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımını karşılayanlarda Independent Samples-T Test testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada 65 yaş ve üzeri olduğu saptanan 520 bireyin, 317'si kadın (%60,96) ve 203'ü erkek (%39,04), ortalama yaş 74,13±7,2 yıl (65-100) idi. Katılımcıların eğitim durumları "Eğitim yok", "İlköğretim", "Lise" ve "Üniversite" olarak 4 kategoride toplandı fakat analizler için yeterli sayıya ulaşılamadığı için Lise ve Üniversite birleştirilerek "Eğitim yok" 217 kişi (%41,73), "İlköğretim" 273 (%52,50) kişi ve Lise-Üniversite 30 kişi (%5,7) olacak şekilde 3 kategoride analizler gerçekleştirildi (Tablo 9). BMI (Body Mass Index) gruplarında zayıf kategorisinde 2 adet katılımcı bulunduğundan analizler için "Zayıf" ve "Normal" grupları ayrıca Klas II ve Klas III kategorileri birleştirilmiştir. Zayıf – Normal 59 kişi (%11,40), "Kilolu" 251 kişi (%48,30), Klas I 171 kişi (%32,90) ve Klas II –Klas III 39 kişi (%7,50) olarak 4 grupta analizler yapılmıştır (Tablo 9). Popülasyonda yaptığımız KPA ve influenza aşılama oranları sırasıyla % 30,38 (n:158) ve %11,54 (n:60) olarak bulunmuştur. Katılımcılara sorulan sigara kullanma durumu sorusuna verilen cevaplarda içmemiş 263 kişi (%50,58), exsmoker 208 kişi (%40) ve smoker 49 kişi (%9,42) olarak 3 grupta toplanmıştır. Olgularımızın sosyo-demografik özellikleri Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10: Olgularımızın sosyo-demografik özellikleri

Özellikler	**Total (n:520)**
Cinsiyet(E/K)	203/317 (39,04)/(60,6)
Yaş orta (min-max)	74,13±7,2(65-100)
Kilo orta(min-max)	77,08±11,2(45-178)
BMI Grup Zayıf - Normal Kilolu Klas I Klas II-III	 59(%11.40) 251(%48,30) 171(%32,90) 39(%7,50)
Sigara: İçmemiş Exsmoker Smoker	 263(%50,58) 208(%40,00) 49(%9,42)
Eğitim Durumu: Eğitim Yok İlköğretim Lise-Üniversite	 217(%41,73) 273(%52,50) 30(%5,77)
Grip Aşısı: Var/Yok	60/460 (%11,54/%88,46)
KPA Aşısı Var/Yok	158/362 (%30,38/%69,62)
Hane Halkı Sayısı: 3 kişiden az 3 kişiden fazla	 119(%22,8) 401(%87,2)

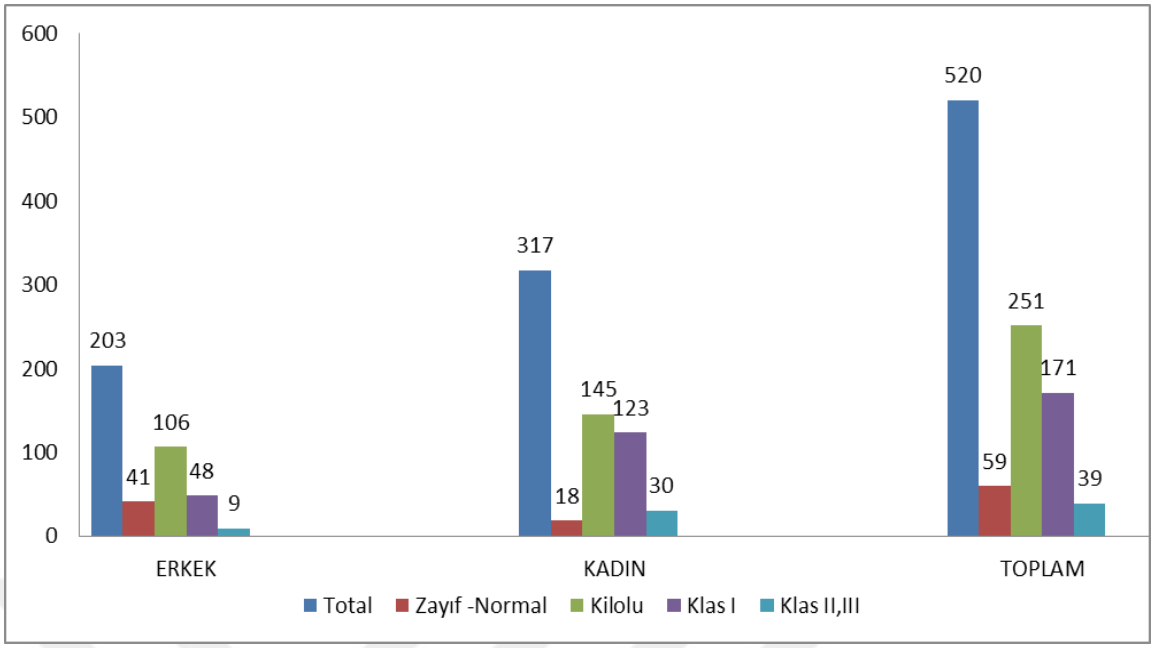
Katılımcılar arasında grip aşısı olanlar 60 kişi (%11,54), olmayanlar ise 460 kişi (%88,46) olarak dağılmıştır. COVID-19 öyküsü olanlar 48 kişi (%9,23) idi. Yüzellisekiz kişinin (%30,38) KPA aşısı mevcutken, 362 kişinin (%69,62) KPA aşısı bulunmamakta idi (Tablo 9). KPA uygulama zamanı ortalama 137,7±114,8 (7-545) gündü. Aşı uygulaması son 100 gün içinde olanların oranı %56 (n:88) ,100 günü geçmiş olanlar %44 (n:70) idi. Pandemi döneminde uygulanan KPA oranı %83 (n:132) idi.

Cinsiyete göre olgular değerlendirildiğinde yaş ortalaması, yaş gruplarının dağılımı, ek hastalık açısından fark saptanmadı. Ev halkı sayısı ortalama 4.19± 0.9(2-8) idi. Kadınlarda ev halkı sayısı 4.3±0.9 iken, erkeklerde 3.9±0.91 saptandı ve gruplar arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı görüldü (p=0.001). Kadınların eğitim düzeyi ve KPA ve grip aşısı olma oranları erkeklere göre daha düşük saptandı

(p=0.001). Sigara içme oranları, COVID-19 olma öyküsü ve genel mortalite kadınlarda erkeklere göre daha düşük saptandı (p=0.05). Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı Tablo 11'de görülmektedir. VKI sınıflamasına göre kadın ve erkek olgular arasında istatiksel anlamlı fark saptanmadı. Cinsiyetlerine göre VKI (Vücut kitle indeksi) dağılımlarını gösteren grafikler Şekil 2'de görülmektedir. VKI sınıflamasına göre değerlendirildiğinde kadınların erkeklere göre daha kilolu olduğu saptandı (p=0001).

Tablo 11: Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı

Değişken	Erkek(n:203)	Kadın(n:317)	p değeri
Yaş ortalaması	73.8±7.01	74.2±7.3	0.53
Yaş grupları 65-74 75-84 85 ve üzeri	 121(%59.6) 64(%31.5) 18(%8.9)	 191(%60.3) 95(%30.0) 31(%9.8)	0.89
Sigara içmemiş Exsmoker Aktif içici	64(%31.5) 104(%51.2) 35(%17.2)	199(%62.8) 104(%32.8) 14(%4.4)	0.000
VKI normal Kilolu Klas 1 Klas II,III	41(%20.2) 104(%52.2) 47(%23.2) 9(%4.2)	18(%5.7) 145(%45.7) 124(%39.1) 30(%9.5)	0.000
Eğitim durumu Yok İlköğretim Lise,üniversite	 46(%22.7) 142(%52) 15(%7.4)	 171(%53.9) 131(%48) 15(%4.7)	0.000
Ek hastalık	182(%89.7)	289(%91.2)	0.5
KPA aşısı	80(%39.4)	78(%24.6)	0.05
Grip aşısı	30(%14.8)	30(%9.5)	0.06
Ev halkı sayısı	3.9±0.9	4.3±0.9	0.00
COVID-19 öyküsü	25(%12.3)	23(%7.3)	0.05
Mortalite	19(%9.4)	9(%2.8)	0.001



Şekil 2: Olguların cinsiyetlerine göre VKI dağılımlarını gösteren grafikler

Olgularımızın 471'inde (%90,6) ek hastalık olduğu saptandı. En sık görülen komorbidite hipertansiyondu (%74,2). Olguların 218'inde (%41,9) diyabetes mellitus saptandı. İskemik kalp hastalığı 180 (%34,6) hastada saptanırken, astım ve KOAH gibi solunum hastalıkları %11 ve %16 oranında saptandı. Olgularda saptanan komorbiditilerin dağılımı Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 12: Olgularımızda saptanan komorbiditelerin dağılımı

Ek hastalık	Total (n:520)
DM Var/Yok	218/302 (%41,92)/ (58,08)
HT Var /Yok	386/134 (%74,23/ %25,77)
İKH Var/Yok	180/340 (%34,62/%65,38)
Astım Var/Yok	59/461 (%11,35/%88,65)
KOAH Var/Yok	85/435 (%16,35/%83,65)
Malignite Var/Yok	35/485 (%6,73/% 93,27)
KBY Var/Yok	48/472 (%9,23/%90,77)
Depresyon Var/Yok	49/471 (%9,42/%90,58)
Anksiyete Var/Yok	43/477 (%8,27/%91,73)
Karaciğer hastalığı Var/Yok	13/507 (%2,5/%97,50)
DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, İKH: İskemik kalp hastalığı KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği	

Popülasyonda birden fazla hastalığı olan kişi sayısı 310 idi. Son 5 yıl içinde KPA aşısı olanların oranı %30,8 (n:158) olarak saptandı. HT, İKH, astım, KOAH ve KBY gibi komorbiditesi olanlar kişilerde, olmayanlara göre istatiksel olarak daha yüksek oranda KPA aşısı oldukları saptandı. DM, karaciğer hastalığı, malignite, anksiyete, depresyon ve VKI dağılımına göre KPA aşısı olma durumunun etkilenmediği görüldü. Eğitim durumuna göre aşı olma durumu değerlendirildiğinde eğitim seviyesi arttıkça KPA aşısı olma durumunun arttığı saptandı, eğitim seviyeleri arasında fark istatiksel anlamlı görüldü. Sigara içme durumu ile KPA aşısı olma arasında anlamlı fark saptanmadı. KPA aşı olma durumuna etki eden faktörler Tablo 13'de görülmektedir.

Katılımcıların kategorik değişkenleri ile KPA olma durumu arasında ilişki testi sonuçları değerlendirilmiş aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır. KPA olma ile eğitim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=**0,042).**KPA olan erkeklerin oranı (n:80 %39,4) kadınlardan (n:78 %24,6) istatiksel anlamlı olarak yüksekti(**p<0,001**).

(Tablo 11). KPA olanlardaki eğitim durumu ve KPA olmayanlardaki eğitim durumları gruplar arası anlamlı derece farklılık göstermiştir (p=0,042). KPA olanlardaki grip aşısı olan kişi sayısı (n=34; %21,52), KPA olmayanlardaki grip aşısı olanlara (n=26; %7,18) kıyasla daha fazla gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır (p<0,001) (Tablo 11). KPA olanlardaki genel mortalite (n=3; %1,90), KPA olmayanlardaki mortaliteye (n=25; %6,91) kıyasla daha az olduğu gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır (p=0,020) (Tablo 13).

Tablo 13: KPA durumuna göre kategorik değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları

	KPA Asısı			
	Var	Yok	X^2	p
	n:158 (%)	n:362 (%)		
Cinsiyet: Erkek/ Kadın	80 /78 (%39,4)/(%24,6)	123/ 239 (%60,6)/(%75,4)	**12,820**	**<0,001**
BMIGrup: Zayıf-Normal Klas I Klas II-III	23 (%14,60) 70 (%44,30) 50 (%31,60) 15 (%9,50)	36 (%9,90) 181 (%50,00) 121 (%33,40) 24 (%6,70)	4,110	0,250
DM Var/Yok	66 /92 (%58,23)/(%41,77)	152 /210 (%41,99)/(%58,01)	0,002	0,963
HT Var/Yok	126 /32 (%79,75)/(%20,25)	260 /102 (%71,82)/(%28,18)	**3,610**	**0,035**
İKH Var/Yok	64 /94 (%40,51) (%59,49)	116 /246 (%32,04) (%67,96)	**3,480**	**0,039**
Astım Var/Yok	25 /133 (%15,82)/(%84,18)	34 /328 (%9,39) /(%90,61)	**4,522**	**0,033**
Koah Var/Yok	33 /125 (%20,89)/(%79,11)	52 /310 (%14,36)/ %85,64)	**3,421**	**0,044**
Malinite Var/Yok	10 /148 (%6,33)/ (%93,67)	25 /337 (%6,91)/ (%93,09)	0,058	0,809
Kby Var/Yok	21 /137 (%13,29)/(%86,71)	27 /335 (%7,46)/ (%92,54)	**4,466**	**0,035**
Depresyon Var/Yok	16 /142 (%10,13)/(%89,87)	33 /329 (%9,12) (%90,88)	0,132	0,717
Anksyete Var/Yok	14 /144 (8,86) / (%91,14)	29 /333 (%8,01)/ (%91,99)	0,105	0,746
Kchast Var/Yok	6 /152 (%3,8) /(%96,2)	7 /355 (%1,93)/(%98,07)	1,567	0,211
Sigara: İçmemiş Exsmoker Smoker	71 (%44,94) 69 (%43,67) 18 (%11,39)	192 (%53,04) 139 (%38,4) 31 (%8,56)	3,126	0,209
Eğitim Durumu: *Yok *İlköğretim * Lise-Üniversite	56 (%35,44) 88 (%55,7) 14 (%8,86)	161 (%44,48) 185 (%51,1) 16 (%4,42)	**6,352**	**0,042**
Grip Asısı Var/Yok	34 /124 (%21,52)/(%78,48)	26 /336 (%7,18) (%92,82)	**22,149**	**<0,001**
Covid Oyku Var/Yok	12 /146 (%7,59)/ (%92,41)	36 /326 (%9,94)/ (%90,06)	0,725	0,395
Hasta Yatış Var/Yok	5 /7 (%41,67) /(%58,33)	22 /14 (%61,11)/(%38,89)	1,383	0,240
YBÜ Yatış Var/Yok	3/9 (%25) /(%75)	11 /25 (%30,56)/(%69,44)	0,134	0,714
Ölüm Durumu: Sağ/Ölen	155 /3 (%98,10) (%1,90)	337 /25 (%93,09)/(%6,91)	**5,413**	**0,020**

Tablo 14: COVID-19 öyküsü durumuna göre kategorik değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları

	COVID-19 Öyküsü					
	Var		Yok		X^2	p
	n: 48		n: 472			
Yaş	Ort.±S.S.	Min-Mak	Ort.±S.S.	Min-Mak	-0,591	0,555
	73,54±6,85	65-93	74,19±7,24	65-100		
Cinsiyet Erkek/Kadın	25 /23 (%52,08)/(%47,92)		178 /294 (%37,71)/(%62,29)		**3,781**	**0,038**
BMI Zayıf-Normal Kilolu Klas- I Klas II-III	12 (%25,00) 17 (%35,40) 17 (%35,40) 2 (%4,20)		47 (%10,00) 234 (%49,60) 154 (%32,60) 37 (%7,80)		**11,385**	**0,010**
DM Var/Yok	17 /31 (%35,42)/(%64,58)		201 /271 (%42,58)/(%57,42)		0,919	0,338
HT Var/Yok	34 /14 (%70,83)/(%29,17)		352 /120 (%74,58)/(%25,42)		0,319	0,572
İKH Var/Yok	16 /32 (%33,33)/(%66,67)		164 /308 (%34,75)/(%65,25)		0,038	0,491
Astım Var/Yok	10 /38 (%20,83)/(%79,17)		49 /423 (%10,38)/(%89,62)		**4,732**	**0,030**
KOAH Var/Yok	11 /37 (%22,92)/(%77,08)		74 /398 (%15,68)/(%84,32)		1,670	0,196
Malignite Var/Yok	2 /46 (%4,17) (%95,83)		33 /439 (%6,99)/ (%93,01)		0,554	0,457
KBY Var/Yok	3 /45 (%6,25)/ (%93,75)		45 /427 (%9,53) /(%90,47)		0,561	0,454
Depresyon Var/Yok	5 /43 (%10,42)/(%89,58)		44 /428 (%9,32) /(%90,68)		0,061	0,805
Anksyete Var/Yok	5 /43 (%10,42)/(%89,58)		38 /434 (%8,05) /(%91,95)		0,321	0,571
Kc hast Var/Yok	0 /48 (%0)/ (%100)		13 /459 (%2,75)/ (%97,25)		1,356	0,244
Sigara İçmemiş Exsmoker Smoker	23 (%47,92) 21 (%43,75) 4 (%8,33)		240 (%50,85) 187 (%39,62) 45 (%9,53)		0,327	0,849
Eğitim: Eğitim Yok İlköğretim Lise-Üniversite	19 (%39,60) 22 (%45,80) 7 (%14,60)		198 (%41,90) 251 (%53,20) 23 (%4,90)		**7,627**	**0,022**
Grip Aşısı Var/Yok	6 /42 (%12,5) (%87,5)		54 /418 (%11,44)/(%88,56)		0,048	0,827
KPA Var/Yok	12/36		146/326		0,725	0,395

COVID-19 tanısı alanların 12'sinde (%7,6), almayanların 146'sında (%9,9) KPA uygulanmış olduğu saptandı. KPA uygulanmış olanlar ile uygulanmayanlar karşılaştırıldığında COVID -19 ile enfekte olma açısından iki grup arasında istatiksel fark saptanmadı. Katılımcıların kategorik değişkenleri ile COVID-19 öyküsü arasındaki ilişki testi sonuçları Tablo 14'de verilmiştir. COVID-19 öyküsü olanlardaki erkeklerin oranı (n=25; %52,08), COVID-19 öyküsü olmayanlardaki erkeklere (n=178; %37,71) kıyasla daha fazla gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır **(p=0,038)** (Tablo 12). COVID-19 öyküsü olanlardaki "Zayıf-Normal" (n=12; %25), "Kilolu" (n=17; %35,40), "Klas I" (n=17; %35,40) ve "Klas II-III" (n=2; %4,20) kategorileri ile COVID-19 öyküsü olmayanlardaki "Zayıf-Normal" (n=47; %10,00), "Kilolu" (n=234; %49,60), "Klas I" (n=154; %32,60) ve "Klas II-III" (n=37; %7,80) kategorilerinin grupları arasındaki dağılımlarda anlamlı derecede farklılık vardır **(p=0,038)** (Tablo 12). COVID-19 öyküsü olanlardaki astımı olanlar (n=10; %20,83), COVİD öyküsü olmayanlardaki astımı olanlara (n=49; %10,38) kıyasla daha fazla gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır **(p=0,030)** (Tablo 12). COVID -19 ile enfekte olan 10 astım hastasının 9 'u kadın (%90) idi. Kadın astımlı olguların yalnızca 3'üne (%33.3) KPA uygulanmış idi.

COVID-19 öyküsü olanlardaki "Eğitim yok" (n=19; %25), "İlköğretim" (n=22; %35,40) ve "Lise-Üniversite" (n=7; %35,40) kategorileri ile COVID-19 öyküsü olmayanlardaki "Eğitim yok" (n=198; %41,90), "İlköğretim" (n=251; %53,20) ve "Lise-Üniversite" (n=23; %4,90) kategorilerinin gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır **(p=0,038)** (Tablo 12). Eğitim düzeyi arttıkça COVID-19 enfeksiyon oranının azaldığı saptandı. Olguların COVID-19 öyküsü durumuna göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,555)

Olgularımızın 48'inde (%9.23) COVID-19 enfeksiyonu saptandı. COVID-19 tanısı almış bireylerden 42'sine (%87,5)PCR testi ile, 6'sına (%12.5)ise klinik ve Toraks BT bulguları ile tanı kondu. Kırksekiz hastanın 24'ü (%50) hastaneye yatış gerektiren orta ve ağır seviyede hastalık geçirirken, yatan hastaların 14'ünde (%58,3) toplam hasta olanların %29.1'inde yoğun bakım yatışı gerektiren ağır pnömoni görüldü. Toplam 9 hastada (%18.7) mortalite görüldü. Olgularımızın COVID-19 enfeksiyon insidansı, radyolojik özellikleri, COVID -19 enfeksiyon prognozu Tablo 15'de görülmektedir.

Tablo 15: Olguların COVID-19 Öyküleri, Prognoz ve Radyolojik Özellikleri

COVID-19 Öyküsü Var/Yok		48/472 (%9,23/%90,77)
Hastaneye Yatış Var/Yok		27/21 (%56,25/%43,75)
YBÜ Yatış Var/Yok		14/34 (%29,17/%70,83)
Ölüm Durumu Sağ / Ölen		39/9 (%81,25/%18,75)
CO-RADS	0. Derece	0
	1.Derece	0
	2.Derece	0
	3.Derece	0
	4.Derece	2(%4,1)
	5.Derece	4(%8,2)
	6.Derece	42(87,7)

Tablo 16: COVID-19 Hastalarında Hastanede Yatış Durumuna Göre Kategorik Değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları

	Hastanede Yatış		p
	Var	Yok	
	24 (%)	24 (%)	
Cinsiyet Erkek/Kadın	13 /11 (%52)/ (%47,83)	12 /12 (%48)/ (%52,17)	0,773
BMIGrup			
Zayıf-Normal	2 (%16,67)	10 (%83,33)	
Kilolu	9 (%52,94)	8 (%47,06)	**0,041**
Klas I	12 (%70,59)	5 (%29,41)	
Klas II-III	1 (%50)	1 (%50)	
Sigara			
İçmemiş	12 (%52,17)	11 (%47,83)	0,479
Exsmoke	9 (%42,86)	12 (%57,14)	
Smoker	3 (%75)	1 (%25)	
EğitimDurumu			
Eğitim Yok	11 (%57,89)	8 (%42,11)	0,671
İlköğretim	10 (%45,45)	12 (%54,55)	
Lise-Üniversite	3 (%42,86)	4 (%57,14)	
GripAsısı Var/Yok	5 /19 (%83,33)/(%45,24)	1 /23 (%16,67)/(%54,76)	0,094
KPA Var/Yok	4 /20 (%33,33) (%55,56)	8 /16 (%66,67)/(%44,44)	0,182
KPA Zamanı Grup			
<100 gün	2 (%25)	6 (%75)	0,406
>=100 gün	2 (%50)	2 (%50)	
Yaş Grup			
65-74	13 (%43,33)	17 (%56,67)	0,403
75-85	8 (%57,14)	6 (%42,86)	
85 üstü	3 (%75)	1 (%25)	
Ek Hastalık Yok/Var	1 /23 (%14,29)/(%56,1)	6 /18 (%85,71) /(%43,9)	**0,049**
Ek Hastalık Grup			
3 ve daha az	7 (%63,64)	4 (%36,36)	0,303
3'den fazla	17 (%45,95)	20 (%54,05)	

COVID-19 ile enfekte olanlar ile olmayanlar arasında cinsiyet, yaş, sigara içme hikayesi, eğitim durumu, grip ve KPA olma açısından fark saptanmazken, ek hastalık ve VKI açısından istatiksel anlamlı fark saptandı.

COVID-19 geçiren hastaların VKI gruplarına göre hastane yatış oranları sırasıyla "Zayıf-Normal" (n=2, %16,67), "Kilolu" (n=9, %52,94), "Klası I" (n=12, %70,59) ve "Klas II-III" (n=1, %50) olarak gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır (p=0,041) (Tablo 16). Obez olanların COVID-19 enfekte olma oranları obez olmayanlara göre daha fazla saptandı ve gruplar arasında fark istatiksel anlamlı görüldü.

COVID-19 geçiren hastaların ek hastalığı olma durumuna göre değerlendirildiğinde ek hastalığı olanların (n=23,%56,1) hastanede yatma oranı, olmayanların (n=1, %14,29) hastanede yatma oranına kıyasla daha fazla gözlendi ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık görüldü (p=0,049) (Tablo 16). Komorbidite sayısı açısından gruplar arasında istatiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 17: Hastanede yatan COVID -19 ile enfekte hastaların laboratuvar sonuçları

	Hastane Yatışı				t	p
	Var(N:24)		Yok(N:24)			
	Ort.±S.S.	Min-Mak	Ort.±S.S.	Min-Mak		
Yaş	74,83±6,84	65-89	72,25±6,75	66-93	0,492	0,623
Nötrofil (n:28) (Var:16 Yok:12)	5,62±5,59	1,92-24	4,7±2,1	2,7-8,4	0,541	0,593
Lenfosit (n:28) (Var:16 Yok:12)	1,15±0,88	0,3-3	1,55±0,78	0,54-3,6	-1,238	0,227
Platalet (n:28) (Var:16 Yok:12)	253,31±138,39	92-563	198±57,75	137-345	1,298	0,206
Eozonofil (n:28) (Var:16 Yok:12)	0,05±0,06	0-0,2	0,44±0,93	0-3,2	-1,716	0,098
CRP (n:29) (Var:16 Yok:13)	69,38±70,2	4-266	26,08±26,56	2-95	**2,099**	**0,045**

COVID-19 öyküsü olan katılımcıların hastanede yatma durumuna göre sürekli değişkenlerinin kıyaslaması yapılmıştır (Tablo 17). Hastanede yatanların CRP (69,38±70,2) değerleri ortalamaları ile yatmayanların CRP (26,08±26,56) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu **(p=0,045).**

Tablo 18: COVID-19 Hastalarında Mortalite Durumuna Göre Kategorik Değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları

	Ölüm Durumu		p
	Sağ	Ölen	
	39(%81,25)	9(%18,75)	
Cinsiyet Erkek/Kadın	17/22 (%68)(%95,65)	8 /1 (%32)/(%4,35)	**0,014**
BMIGrup Zayıf-Normal Kilolu Klas I Klas II-III	 10 (%83,33) 14 (%82,35) 13 (%76,47) 2 (%100)	 2 (%16,67) 3 (%17,65) 4 (%23,53) 0 (%0)	0,858
Sigara İçmemiş Exsmoker Smoker	 18 (%78,26) 17 (%80,95) 4 (%100)	 5 (%21,74) 4 (%19,05) 0 (%0)	0,589
EğitimDurumu Eğitim Yok İlköğretim Lise-Üniversite	 15 (%78,95) 18 (%81,82) 6 (%85,71)	 4 (%21,05) 4 (%18,18) 1 (%14,29)	0,922
GripAsısı Var/Yok	4 /35 (%66,67)/(%83,33)	2 /7 (%33,33)/(%16,67)	0,328
KPA Var/Yok	11 /28 (%91,67)/(%77,78)	1 /8 (%8,33) /(%22,22)	0,273
KPA Zamanı Grup <100 gün >=100gün	 8 (%100) 3 (%75)	 0 (%0) 1 (%25)	0,333
YaşGrup 65-74 75-85 85 üstü	 25 (%83,33) 11 (%78,57) 3 (%75)	 5 (%16,67) 3 (%21,43) 1 (%25)	0,881
Ek Hastalık Yok/Var	7 /32 (%100)/(%78,05	0 /9 (%0)/ (%21,95)	0,169
Ek Hastalık Grup 3 ve daha az 3'den fazla	 9 (%81,82) 30 (%81,08)	 2 (%18,18) 7 (%18,92)	0,956
Hastane yatışı Var/Yok	15/24 (%61,5)/(%100)	9 /0 (%38,5)/ (%0)	**0,001**
Yoğun bakım yatışı Var/Yok	5 /34 (%35,8)/(%100)	9 /0 (%64,2) (%0)	**<0,001**

COVID-19 geçiren hastalardan kadınların (n=1; %4,35) mortalite oranı erkeklere (n=8; %32) kıyasla daha az gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır (p=0,014) (Tablo 16). COVID-19 geçiren hastalardan hastaneye yatışı

yapılanların (n=9; %38,5) mortalite oranı, hastaneye yatışı yapılmayanlara (n=0; %0) kıyasla daha fazla gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır (p=0,001) (Tablo 18). COVID-19 geçiren hastalardan yoğun bakımda yatışı yapılanların (n=9; %64,2) mortalite oranı yoğun bakıma yatışı yapılmayana (n=0; %0) kıyasla daha fazla gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklılık vardır (p<0,003) (Tablo 18).Çalışmanın başladığı tarihten geriye dönük olarak KPA yapılma zamanı, ilk 100 gün(n:8 %66,6) ile 100 günü geçmiş olanla(n:4 %33,3) arasında anlamlı bir fark bulunamadı.(Tablo:18)Hastaların ek hastalığa sahip olup olmamaya bağlı mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.Bununla birlikte ek hastalık sayısıda incelendiğinde kişinin üçten fazla ve üçten az ek hastalığa sahip olması il mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktu. (Tablo:18) COVID-19 öyküsü olan(n:48)kişilerden, ex olanlar (n=9; %32,14) sağ olan gruba göre (n=39; %7,63) daha fazla saptanmış olup gruplar arası fark istatiksel anlamlı idi **(p<0,001).**Tablo 18) (OR:0.18 CI: 0.07-0.42).

Tablo 19: COVID-19 Hastalarında Mortalite Durumuna Göre Sürekli Değişkenlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Mortalite Durumu		p
	Sağ(n:39 %81.2)	Ex(n:9 % 18,75)	
	Ort±S.S.	Ort±S.S.	
Yaş	73,31±6,65	74,56±8,02	0,673
KPA Zamanı	161±138,52	123±0	0,467
Nötrofil	5,35±4,44	1,92±0,50	**0,045**
Lenfosit	1,35±0,85	0,64±0,08	0,089
Platalet	233±113,72	138±0	0,154
Eozonofil	0,23±0,64	0±0	0,231
CRP	49,79±59,57	55±0	0,550

COVID-19 öyküsü olan hastalardan ex olanların (1,92±0,50) ve sağ kalanların (5,35±4,44) mutlak nötrofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,045) (Tablo:19). Bununla birlikte KPA zamanı, mutlak lenfosit, platalet, mutlak eozinofil ve crp ile mortalite arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Tablo 20: Genel popülasyonda mortalite durumuna göre kategorik değişkenlerin Ki-Kare Analizi Sonuçları

	Mortalite Durumu			
	Yok	Var	X^2	p
	492	28		
Cinsiyet: Erkek/Kadın	184 /308 (%37,4)/(%62,6)	19 /9 (%67,86)/(%32,14)	**10,328**	**0,001**
BMI Grup Zayıf Kilolu Klas I Klas II-III	55 (%11,20) 239 (%48,60) 163 (%33,10) 35 (%7,10)	4 (%14,30) 12 (%42,90) 8 (%28,60) 4 (%14,30)	2,389	0,496
DM Var/Yok	205 /287 (%41,67)/(%58,33)	13 /15 (%46,43) (%53,57)	0,247	0,619
HT Var/Yok	364 /128 (%73,98) (%26,02)	22 /6 (%78,57) (%21,43)	0,291	0,589
İKH Var/Yok	166 /326 (%33,74) (%66,26)	14 /14 (%50) (%50)	3,095	0,079
Astım Var/Yok	54 /438 (%10,98)/(%89,02)	5 /23 (%17,86)/(%82,14)	1,247	0,264
KOAH Var/Yok	78 /414 (%15,85)/(%84,15)	7 /21 (%25) (%75)	1,621	0,203
Malignite Var/Yok	30 /462 (%6,1)/(%93,9)	5 /23 (%17,86)/(%82,14)	**5,836**	**0,016**
KBY Var/Yok	46 /446 (%9,35) (%90,65)	2 /26 (%7,14)/(%92,86)	0,154	0,695
Depresyon Var/Yok	47 /445 (%9,55)/(%90,45)	2 /26 (%7,14)/(%92,86)	0,180	0,671
Anksyete Var/Yok	41 /451 (%8,33) (%91,67)	2 /26 (%7,14)/(%92,86)	0,049	0,824
Karaciğer hastalığı Var/Yok	13 /479 (%2,64) (%97,36)	0 /28 (%0) (%100)	0,759	0,384
Sigara İçmemiş Exsmoker Smoker	248 (%50,41) 196 (%39,84) 48 (%9,76)	15 (%53,57) 12 (%42,86) 1 (%3,57)	1,188	0,552
Eğitim: Eğitim Yok İlköğretim Lise-Üniversite	201 (%40,90) 263 (%53,50) 28 (%5,70)	16 (%57,20) 10 (%35,70) 2 (%7,10)	3,369	0,185
KPA Asısı Var/Yok	155/337 (%31,5)(%68,5)	3/25 (%10,7)(%89,3)	**5,413**	**0,020**
Grip Asısı Var/Yok	58 /434 (%11,79) (%88,21)	2 /26 (%7,14)/ (%92,86)	0,560	0,454
Covid Öyküsü Var/Yok	39 /453 (%7,93)/(%92,07)	9 /19 (%32,14)/(%67,86)	**18,542**	**<0,001**

Katılımcıların Covid-19 geçirme durumlarından bağımsız olarak genel mortalite değerlendirildiğinde kategorik değişkenleri ile mortalite durumları arasındaki ilişki değerlendirilip şu sonuçlara ulaşılmıştır; cinsiyete göre mortalite değerlendirildiğinde erkeklerde mortalite oranı kadınlara göre daha fazla olup, aradaki farkın istatiksel anlamlı olduğu saptandı (OR:0.28 ,CI:0.12-0.63). Malignite varlığı ex olan olgularda (n=5; %17,8) sağ olan gruba göre (n=30; %6,10), daha fazla saptanmış olup ve gruplar arası fark istatiksel anlamlı idi **(p=0,016)** (Tablo 20).

Genel popülasyon içinde COVID-19 öyküsü olan(n:48)kişilerden, ex olanlar (n=9; %18,75) iken,COVİD-19 olmayıp(n:472) başka hastalıklara bağlı ex olanlara kıyasla(n:19; %4,02) daha fazla saptanmış olup gruplar arası fark istatiksel anlamlı idi **(p<0,001)**.Tablo 20) (OR:0.18 CI: 0.07-0.42).

Genel popülasyon içinde KPA olanlarda(n:158) mortalite oranı(n:3 ;%1,89) iken,KPA olmayanlara(n:362) göre mortalite oranı (n:25 ;%6,9) daha düşük saptanmış olup gruplar arası fark istatiksel olarak anlamlı idi. (p:**0,020**) (OR: 3.83 , CI:1.14-12.8) (Tablo 20).

Tablo 21: KPA uygulanan kişilerde COVID-19 Öyküsü ve Mortalite İlişkisi

	COVID-19 Öyküsü		p
	Var(n:12)	Yok(n:146)	
Ölüm Durumu			
Ölen	1 (%8,33)	2 (%1,37)	0,212
Sağ	11 (%91,67)	144 (%98,63)	

KPA uygulanan(n:158) kişilerde COVID-19 enfeksiyonu geçirip (n:12) ölen(n:1 %8,33) hastalar ile, COVİD-19 geçirmeyip(n:146) başka sebeplerden dolayı ölen (n:2 % 1,37) hastaların istatiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p=0,27)(Tablo:21)

Tablo 22: Popülasyondaki Covid-19 ve Covid-19 Dışı Nedenlerle Ölümlerin KPA ile İlişkisi

	Total(n:28)		p
	Covid-19 (n:9 %32,1)	Covid-19 Dışı(n:19 %67)	0,92
KPA Var/Yok	1(%11,1) / 8(%88,9)	2(%10,5) / 17(%89,5)	

Covid-19'a bağlı 9(%32,1), Covid dışı neden ile 19(%67,85) kişi olmak üzere toplam 28 (%5,38) olgumuz ex oldu. Ölen 9 olgumuz içinde bir hastanın KPA öyküsü bulunmaktaydı. Diğer nedenler ile ex olan 19 olgumuz içinde 2 kişinin KPA öyküsü mevcuttu. Covid-19 ve Covid-19 dışı nedenlerle ölen kişilerin KPA yapılma durumlarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu.(p=0,92)(Tablo :22)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda aile sağlık merkezine kayıtlı son 5 yıl içinde KPA uygulanan 65 yaş ve üzeri olgularımızda COVID-19 ile enfekte olma oranı % 9 olarak saptanırken KPA'nın COVID-19 hastalığına bağlı mortalite ve morbiditeye etkisinin olmadığını saptadık.

Sağlık merkezimize kayıtlı olan erkek ve kadın olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımlarını değerlendirdiğimizde 65-74, 75-84 ve 85 yaş ve üzeri gruplar arasında arasında farklılık saptanmadı. Ayrıca kadın ve erkek olgularımızın yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Yaşam süresi üzerine cinsiyetin etkisi, yapılan araştırmalarda Avrupa'da kadınların 83,5 yıl, erkeklerinse 78,3 yıl olarak bulunmuştur. Ülkemizde ise doğumda beklenen yaşam süresi ise erkeklerde 75,6 yıl kadınlarda ise 81 yıl olarak tespit edilmiştir (110). Çalışmamızda kadın birey oranımız %60 ile erkeklerden daha fazla olmakla beraber erkeklerde yaş ortalaması 73.8±7.01, kadınlarda 74.2±7.3 idi. Genel ölüm oranları cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek cinsiyetin kadınlara göre ölüm oranları daha yüksek idi. Yaş ortalaması değişmezken ölüm oranlarındaki farklılık kadınlarda yaşam süresi uzunluğunu ve çalışmamızda ileri yaş grubunda kadın oranlarının fazla olmasını açıklamaktadır.

Sigara içme oranları değerlendirildiğinde 65 yaş üstü olgularımızın yarısının hiç sigara içmediği saptanmış olup, olgularımızın %60'nı kadınların oluşturmasının sigara içme oranlarımızı etkilediğini düşünmekteyiz. Erkeklerde halen sigara içme oranı %17,2, kadınlarda ise %4,4 saptanmış olup aradaki fark istatiksel olarak anlamlı idi. Türkiye'de yetişkin tütün çalışmasında 65 yaş üstü sigara içme oranları erkeklerde %17,9, kadınlarda %2,6 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda saptadığımız oranlarımızın literatürle uyumlu olduğu görüldü. (110).

DSÖ'ye göre VKI sınıflandırması yapıldığında 65 yaş ve üzeri bireylerin yaklaşık ¾'nün kilolu ve sınıf I,II ve III kilolu olduğu saptandı. Olgularımızın yalnız %11'inde VKI normal aralıkta saptandı. VKI normal aralıkta olan erkek olgu oranımız kadınlardan daha fazla idi. Kadın olgularımızın yaş ile birlikte erkeklere göre daha kilolu oldukları saptandı.

Literatürde bildirilenin aksine VKI normal olan olgularda COVID-19 enfeksiyonu daha fazla idi. Erkek olgularımızın VKI'sinin normal aralıkta olması ve COVID -19 enfeksiyonu olan olgularımızın erkeklerde daha fazla görülmesinin buna neden olduğunu düşünmekteyiz.

Olgularımızın eğitim düzeyleri incelendiğinde yaklaşık yarısının eğitimi olmadığı, diğer yarısının ise yalnızca ilköğretim mezunun olduğu saptandı. Eğitim düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha düşük ve kadınların yaklaşık yarısı hiç eğitim almamış idi. Yaşadıkları evde hane halkı sayısı değerlendirildiğinde, ortalama hane halkı sayısı 2-6 arasında değişirken kadın olgularımızın hane halkı ortalaması erkek olgularımızdan daha fazla idi. Kadınların daha kalabalık aile ortamında yaşadıkları saptandı.

Ek hastalıkları değerlendirildiğinde olgularımızın %90'unda komorbidite saptandı. Komorbidite oranları erkek ve kadın olgularımızda aynı idi. En sık saptanan komorbidite HT olup onu sırası ile DM, İKH, astım ve KOAH gibi solunum hastalıkları izlemekte idi.

Aşılanma oranları değerlendirildiğinde KPA ve influenza aşı oranları erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek saptandı. KPA olma durumu ile eğitim arasında istatiksel anlamlı fark saptandı. KPA olan ve olmayan gruplar arasında VKI açısından fark saptanmadı. Ek hastalık ile aşı olma ilişkisi değerlendirildiğinde HT, İKH, astım ve KOAH olanların daha fazla KPA olduğu, KPA yaptıranların yaklaşık 1/4'ünün influenza aşısı olduğu saptandı. KPA aşısı olanlarda COVID-19 olup olmadığına bakılmaksızın genel mortalitenin aşı olmayanlara göre istatiksel anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Ülkemizde 2014 yılında 65 yaş ve üstü kişilerde yapılan bir çalışmada influenza aşılanma oranı %26,8, KPA aşılanma oranı ise %3,1 olarak bulunmuştur. Erkeklerde aşılanma oranı influenza, pnömokok aşıları için sırasıyla %31,3, %3,7 iken aynı oranlar kadınlarda sırasıyla %22,3, %3,7 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada aşılama hakkındaki bilgi düzeyi incelenmiş, influenza aşısı için hiç bilgisi olmayanların oranı %45,2 iken en yüksek bilgi düzeyine sahip olanların oranı %3,7 olarak bulunmuş ve hastaların aşılama hakkında yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıkları bildirilmiş (111). Bizim çalışmamızda ise influenza ve pnömokok aşılanma oranı sırasıyla %11,79 ve %31,5 olarak bulundu. Cinsiyet açısından ise erkeklerde aşılanma oranı influenza,

pnömokok aşıları için sırasıyla %15,2, %39,4 iken kadınlarda sırasıyla %9,4, %24,6 olarak saptandı. Çalışmamızda influenza aşılanma oranlarımız ülkemiz verilerine göre düşük saptandı. İnfluenza aşı uygulanmasındaki oranlarımızın düşük olmasının pandemi nedeniyle influenza aşılarının yeterli miktarda olmaması ve hastaların sağlık merkezlerine başvurularının azalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. KPA uygulama oranlarımız ise ülkemiz verilerinin üstünde saptandı. Pandemi döneminde KPA uygulaması hızlandırılmış olup 65 yaş üstü grubun %83'ü bu dönemde aşılanmıştır. Oranlarımızın yüksek olmasının sağlık merkezimize bağlı ileri yaş grubunun yakın takip edilip pandemi döneminde KPA uygulamasının hızlandırılması, aşılara ücretsiz erişim ve yeterli aşı olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. 65 yaş ve üzeri grupta KPA aşılanması düşük sosyoekonomik ve eğitim seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiş.(112)

Çalışmamızda ileri yaş grubunda COVID-19 ile enfekte olma oranı değerlendirildiğinde olgularımızın %9,2'sinde COVID -19 saptandı. Bilindiği gibi SARS-CoV-2'ye bağlı COVID-19 hastalığı ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde görülmüş, mortalitesi ve morbiditesi beklenenden yüksek seyretmesi ve hızla yayılması nedeni ile Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir. Erken dönemde yapılan tüm çalışmalarda ileri yaş, obezite, erkek cinsiyet ve kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, diyabet, malignite gibi komorbiditeler risk faktörü olarak bildirilmiştir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention)'ye göre COVID -19'a bağlı ölümlerin %80' den fazlası 65 yaş ve üzeri grupta yer almaktadır. İngiltere' de yapılan bir çalışmada COVID-19' a bağlı ölüm oranı 80 yaş üzeri olan grupta 40 yaş altı gruba göre göre 80 kat fazla olarak bildirilmiş. Çalışmamızda COVID -19'dan ölen olgularımızı yaş gruplarına göre değerlendirdiğimizde 65-74 yaş, 75-84 yaş ve 85 yaş ve üzeri olmak üzere üç yaş grubu arasında istatiksel anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında fark istatiksel anlamlı idi. COVID-19 ile enfekte olan ve olmayan olguların yaş ortalaması açısından fark saptanmadı.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erkek bireylerin COVID-19 ile enfekte olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak erkeklerde kadınlara göre COVID -19 enfeksiyon oranı daha yüksek

saptandı (38). Ek hastalıklar açısından değerlendirdiğimizde COVID 19 olgularımızda astım risk faktörü olarak saptandı.

COVID-19 tanılı 548 hastada astım prevalansı (%0,9) yetişkin popülasyonda saptanan astım prevelansından (%6,4) daha düşük saptanmıştır. SARS-CoV-2 ile ilgili olarak Wuhan'da COVID-19 pozitifliği doğrulanmış hastaneye yatırılan 140 hastanın hiçbirinin astım veya eşlik eden atopik hastalığı bulunmadığı bildirilmiş (113). Altmışbeş yaş ve üzerinde olan ve KOAH, DM, kardiyovasküler, kronik nörolojik ve karaciğer hastalıkları ve malignite gibi eşlik eden hastalıklara sahip olan kişilerde, pnömoni daha sık görülmekte ve daha ağır seyredebilmektedir. Bu çalışmada ek hastalık olarak en sık HT (%67), ikinci sırada ise KOAH (%36) ve DM (%36) görülmüştür (87). Çalışmamızda COVID -19 ile enfekte olan hastaların %20'sinde astımın eşlik ettiği, enfekte astım hastalarımızın %90'ının kadın olduğu ve sadece üç hastadan birine KPA uygulanmış olduğu saptandı. Astımı olan COVID-19 olgularımızın literatürde bildirilenden yüksek olduğu saptandı. Kadınlarda astımın daha fazla olması ve daha az KPA uygulanmış olmasının, kadın hastalarımızın sağlığa erişimden yetersiz yararlanmasınına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. HT, DM , İKH, KOAH ve malignite, KBY, karaciğer hastalığı gibi diğer komorbiditeler açısından COVID -19 ile enfekte olan ve olmayan olgular arasında fark saptanmadı. COVID -19 olan olgularımızın %56'sında hastaneye yatış gerektiren pnömoni gelişirken, %29'unda yoğun bakım yatışı gerektiren ağır pnömoni tablosu gelişti. COVID -19 'a bağlı olguların 9'u (%18,7) ex oldu.

KPA ve influenza aşı uygulamasının, COVID-19 hastalığının seyrine, hospitalizasyon ve mortalite oranına etkisini araştıran Roberta Pastorino ve arkadaşlarının çalışmasında, 741 hastanın verisi incelenmiş ve hem influenza hem de KPA uygulanmasının bu konuda herhangi bir etkinliği olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda 65 yaş üstü olgu sayımızın Roberto pastorino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan daha fazla olmasına rağmen hem influenza hem de KPA uygulamasının COVID-19 geçiren kişilerde mortalite ve hastaneye yatış üzerinde etkinliği olduğunu saptayamadık.

Marianna Noale ve arkadaşları tarafından 28097 kişi ile yapılan bir çalışmada ise COVID-19 hastalarının %12,3'unun KPA olduğunu tespit edilmiştir. İtalya da yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü COVID-19 hastalarının %17,9'unun KPA olduğu

gözlenmiştir. Çalışmamızda 65 yaş üzeri COVID-19 ile enfekte olanlarda KPA oranımız %25 olup literatürde bildirilenlerden daha yüksek olarak bulundu. Ülkemizde KPA programının 65 yaş ve üzeri bireylerde ücretsiz olmasının ve pandemi döneminde aşı uygulamasının hızlandırılmasının bu farklılığa neden olduğunu düşünmekteyiz.

Joseph ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da pnömokok aşılamasının COVID-19 'a yakalanmada herhangi bir etkinliği tespit edilemedi(115).

Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KPA oranı açısından cinsiyet olarak anlamlı bir fark tespit edilememesine rağmen bizim çalışmamızda erkek bireylerin kadınlara göre fazla aşılandıkları saptandı (115). Kadınların daha yüksek sayıda olmalarına rağmen erkeklerin aşılamada oranlarının daha yüksek olması erkeklerin sağlığa erişimde daha avantajlı olabileceğini düşündürmektedir. Riskli hastaların KPA oranları doğal olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (immün sistemi zayıflamış kişiler, anatomik/fonksiyonel asplenisi olanlar, immünokompetan kişiler). Bununla beraber DM'de beklenen aşılama hedefine ulaşılamamıştır. Bunu hastaların aşı olmayı reddetmesi ve gerekli bilgilendirme yapılmadığından ötürü olduğunu düşünüyoruz.

Neslihan Argüt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada eğitim seviyesi ile aşılanma arasında bağlamsal olarak ilişki bulunduğunu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da eğitim seviyesi arttıkça aşılanma oranı anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir (p=0,042**).**

KPA klinik etkinliğini inceleyen bir meta-analizde rekürren otitis media ve tüm nedenlere bağlı mortaliteye etkisi olmadığı belirtilmekle beraber, post-hoc değerlendirmede 60 yaş altı grupta her iki sonuç için riski azalttığı, bu konuda daha fazla dataya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda ise riskli gruplara uygulanan KPA aşısının uygulanmayan gruba göre genel mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. KPA uygulamasının ileri yaştaki riskli gruplarda pnömoni riskini azaltmış olması, genel mortaliteye katkı sağlamış olabileceğini düşündürmektedir (104).

Obezitenin immuniyeti azalttığı (117) , VKI artışı ile COVID-19 hastalığına bağlı hastaneye yatışları, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm oranlarını arttırdığı (117), hastaneye yatan olguların %30'unun obezitesi olduğu (119)

bildirilmektedir. Literatürde bildirilenlerin aksine VKI normal olan olgularda sayısal olarak COVID -19 hastalığı görülme durumu kilolu olanlara göre daha fazla saptandı. Çalışmamızda COVID -19 enfeksiyonuna yatkınlık ile obezite arasında ilişki saptanmazken, enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatanların yaklaşık yarısı obez idi. Obezitenin yoğun bakım yatışı ve mortaliteye etkisi ise saptanmadı.

COVID -19 ile enfekte olan hastalarda mortaliteyi inceleyen bir meta-analizde 50 yaş üstü komorbiditesi olan erkeklerde mortalitenin daha sık olduğu saptanmış, ayrıca mortalitenin erkeklerde kadınlara göre 1.8 kat, 50 yaş üzeri grubunda 50 yaş altına göre 15 kat arttığı bildirilmiştir. Aynı meta analizde böbrek hastalıkları için mortalite riski 4.9, serebrovasküler hastalıklar için 4.78, kardiyovasküler hastalıklar için 3.05, solunum hastalıkları için 2.74, diyabet için 1.97, hipertansiyon için 1.95, kanser için 1.89 kat risk belirtilirken karaciğer hastalıkları için risk anlamlı bulunmamıştır (119). Çalışmamızda COVID -19 ile enfekte olan hastalarımızda mortalite, erkeklerde kadınlara göre, komorbiditesi olanlarda komorbiditesi olmayanlara göre daha fazla saptandı. Komorbidite varlığı ve sayısı açısından gruplar arasında mortalite oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca COVID-19'a bağlı hastaneye ve yoğun bakıma yatanlarda mortalite, hastane ve yoğun bakım yatışı gerektirmeyen hastalara göre daha yüksek saptandı.

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan hastalarımızın, hastaneye yatmayan COVID olgularına göre CRP değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark görüldü. CRP, akut faz reaktanı olup inflamasyon, infeksiyon gibi birçok nedenle artış göstermektedir. Hastaneye yatış gerektiren hastalarda CRP yüksekliği beklenen bir durum olup, 13 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde CRP düzeyinin arttışının pnömoni ciddiyeti ve yoğun bakım yatışı ile ilgili olduğu belirtilirken mortaliteye etkisi bildirilmemiştir. Prognozu belirlemede cut-off düzeyinin çok değişken olduğu, 3-100 mg /L arası değiştiği bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda hastaneye yatan ve ex olan hastalarımızda ortalama CRP düzeyini 63 mg /L olarak saptadık. CRP düzeyinin mortalite ve hastalığın ciddiyeti ile ilgili olduğu düşünüldü.(27).

COVID-19 ile enfekte hastalarda bakılan hematolojik ve inflamatuar belirteçler içinde nötrofil düzeyinin risk değerlendirilmesinde önemli olduğu bildirilmiş. Ciddi pnömonisi olan olgularda nötrofil düzeyi cut-off değeri 3.7 olarak

saptanmış, çalışmamızda ölen hastalarımızda ise ortalama nötrofil düzeyi 1.97 saptanmış olup literatürde bildirilenden daha düşük idi. Ayrıca lenfopeni COVID-19 pnömonisi ciddiyeti ve hastaneye yatan hastalarda en sık görülen hemogram bulgularından biri olup, çalışmamızda ölen hastalarımızda düşük olmakla beraber anlamlı fark saptanmadı (120).

Pnömokok ve virüsler arasındaki ilişkide pnömokok aşılarının COVID-19 dahil coronavirüslere karşı koruyuculuğu bilinmemesine rağmen, DSÖ pandemi döneminde pnömokok ve influenza gibi pnömonilere karşı koruyucu olan aşıların yapılmasını önermektedir.(122) Hollanda'da 65 yaş ve üzeri bireylerde yapılan bir çalışmada pnömokok aşılarının; invaziv pnömokoksik pnömoni için %75, non-bakteriyemik pnömoni için %45 koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. 1918 influenza pandemisinde pnömoniye bağlı ölümler %50 oranında görülürken, 2009 H1N1 salgınında pnömoni %7 oranında bildirilmiş idi. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı pnömonide bakteriyel ko-enfeksiyonu değerlendiren çalışmalarda pnömokoklar saptanmamış veya çok az bildirilmiştir (5).

COVID-19 enfeksiyonunda bakteri varlığını araştıran çalışmaları derleyen meta-analizde bakteriyel ko-enfeksiyon varlığı %7 saptanmış ve en sık görülen bakteriler; Mycoplasma Pneumonia, Pseudomonas Aeruginosa and Haemophilus İnfluenzae olarak saptanmıştır. Aynı meta analizde viral ko-enfeksiyon varlığı %3 ve en sık görülen virüs ise Respiratory Syncytial Virus and influenza olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ise bakteriyel ko-enfeksiyon varlığı %14 olarak saptanmıştır. Bu bulgularla COVID-19 enfeksiyonunda daha önceki influenza pandemisinde bildirilenden daha az bakteriyel ko-enfeksiyon olduğu bildirilmiştir (121).

Mayo kliniğin bir çalışmasında ise KPA'nın SARS-CoV -2 ile enfekte olma riskini %35 azalttığı bildirilmektedir. Aynı etkenin, bakteriyel kolonizasyonu bloke etmediği için PPA aşısında görülmediği ve son bir ay içinde antibiyotik kullanmanın, KPA'nın pnömoniden korumada etkinliğinin değerlendirilmesini etkilediği saptanmıştır (122).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada COVID pozitif çocukların nazofaringiyal örneklerinde %32,2, COVID negatif çocuklarda ise %14,1 oranında streptokok taşıyıcılığı saptanmış olup, bunun COVID-19 ile enfeksiyon kliniğine etkisinin ne

olduğunun bilinmediği bildirilmiştir (123). Çocukluk çağında yapılan KPA uygulaması yapılan yerlerde erişkin pnömokok hastalık oranının daha düşük olduğu bilinmektedir.(94)

Çalışmamızda SARS-CoV-2 ile enfekte olan 48 olgu içinde 11 hastada (%22,9) KPA uygulanmış idi. COVID-19'a bağlı 9 (%18,7), COVID -19 enfeksiyonu dışı neden ile 19 (%4,1) kişi olmak üzere toplam 28 (%9,2) olgumuz ex oldu. Ölen 9 olgumuz içinde bir hastanın KPA uygulama öyküsü mevcuttu. Diğer nedenler ile ölen 19 olgumuz içinde 2 kişinin KPA öyküsü bulunmaktaydı. COVID -19 'a bağlı mortalite üzerine KPA uygulanmış olması açısından istatiksel anlamlı fark saptanmamakla beraber ölen olguların %80'inden fazlasına KPA uygulanmamış idi. KPA uygulanma zamanının etkisini değerlendirmek için ortalama zaman 100 gün olarak belirlenmişti. COVID-19 ile enfekte olma ve KPA aşı uygulanma zamanı arasında da anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızın tek merkezli olması, kontrol grubunun olmaması, KPA'nın koruyuculuğunda aşının etkisini azaltacak ve COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlığı artıracak durumlar olan ev halkı içinde COVID -19 ile enfekte olan kişi sayısının, pnömokok için taşıyıcı olan çocuk sayısının ve hastaların son 30 günlük dönemde antibiyotik kullanımının bilinmemesi çalışmamızın sınırlayıcı yönlerini oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlık açısından KPA dışında hijyen ve fiziksel mesafe kuralları değerlendirilmemiştir.

COVID -19 hastalık döneminde COVID-19 dışı diğer nedenlere bağlı hastane yatışı ve ölümler olabilmesi nedeniyle KPA'nın koruyucu etkisinin azalacağı düşünülmektedir. Çalışmamızın tasarımı gereği popülasyonun yaşlı bireylerden oluşması, yaşlılarda altta yatan hastalıkların daha fazla eşlik etmesi, KPA etkinliğini belirlemeyi zorlaştırmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunda pnömokokların ko-enfeksiyon olarak saptanmaması da, KPA etkinliğini ve COVID-19 enfeksiyonunun prognozuna olan etkisini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda 65 yaş üstü bireylerde KPA uygulanmasının COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlığı ve prognozuna olan etkisi görülmemiş olmakla beraber genel mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Henüz COVID-19 için aşının geliştirilmediği pandemi döneminde; ek hastalıkları fazla, yaşlı, risk faktörü yüksek olan bu grubun korunmasına yönelik yapılmış KPA uygulamasının genel mortaliteyi

azaltmış olması aşı uygulamalarının önemini vurgulamaktadır. KPA uygulamasında istenen hedeflere ulaşmada hem sağlık personeli hem de halkın farkındalığını artırmak adına daha etkin yöntemlere ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda; sağlık merkezine kayıtlı belirli bir bölgede yaşayan 65 yaş ve üzeri popülasyonumuzda KPA yaptırma oranımızın ülke verilerine göre daha yüksek olduğu ve pandemi döneminde aşı uygulamasının hızlandırılmasının ek hastalık oranı oldukça yüksek olan bu yaş grubunda genel mortaliteyi azalttığı saptanmıştır.

Demografik özellikleri incelendiğinde erkek kadın yaş ortalamaları arasında fark olmamakla beraber erkeklerde mortalite oranı COVID-19'den bağımsız olarak daha yüksek idi. Ek hastalık oranları %90 olarak saptandı. Hipertansiyon en sık saptanan komorbidite olup, en az 3 komorbiditesi olan hasta oranı %87 idi.

Hiç sigara içmemiş kişilerin oranı 65 yaş üstü grubumuzda %50 olarak saptandı. Kadınlarda erkeklere göre hiç sigara içmemiş olma oranı oldukça yüksek idi.

Eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde kadınlarda hiç eğitim almamış olma oranı erkeklerden daha yüksek idi. Aşı yaptırma oranları erkeklerde daha fazla görüldü. Yüksek eğitim düzeyine sahip katılımcıların aşılanma oranları daha yüksek idi. Aynı zamanda eğitim seviyesi arttıkça enfekte olma oranı düşük saptandı.

Kronik hastalık tanısı olanların kronik hastalığı olmayanlara göre daha fazla aşı olduğu saptandı. COVID-19 enfeksiyon riski erkeklerde ve astım ek hastalığı olanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu.

COVID-19'a bağlı hastaneye yatış oranı VKI arttıkça, kronik hastalık sayısının 3 ve üzerinde olması durumunda istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Mortalite erkeklerde, hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastaneye yatan ve ex olan hastalarda CRP düzeyi daha yüksek, nötrofil sayısı anlamlı düşük olarak saptandı.

KPA yaptırmış olan bireylerin, aşı yaptırmamış olan bireylere göre COVID-19 geçirme durumları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

KPA'nın COVID-19 enfeksiyonundan korumada etkisinin olmadığı ve COVID -19 ile enfekte olan hastalarda hastaneye yatış ve mortalite oranını değiştirmediği görüldü.

7. ÖNERİLER

İleri yaş grubunun genel nüfus içinde oranı giderek artmaktadır. Ek hastalık oranlarının yüksek olduğu riskli grup olarak kabul edilen 65 yaş üstü grubun bağışıklama uygulaması dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemi gittikçe artan bir koruyucu sağlık uygulamasıdır. Ülkemizde aşılara erişimin ücretsiz olmasına rağmen aşılamada istenilen seviyeye ulaşılamadığı görülmektedir.

Erişkin aşılamanın arttırılması konusunda özellikle hastayı bütüncül değerlendiren aile hekimlerine önemli görevler düşmektedir. Hastanın aktif şikayetine, kronik hastalıklarına odaklanma nedeniyle koruyucu hekimlik geri planda kalabilmektedir. Bu nedenle hem sağlık personeli hem de hastalara eğitim verilmesinin, aşı uygulamasında farkındalığın artırılmasına ve riskli gruplarda bağışıklama oranlarının yükselmesine katkı sağlayacaktır.

Pandemi döneminde yapılmış olan çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri olmakla beraber 65 yaş üzeri grubunda uygulanmış olan KPA'nın genel mortaliteyi azaltıcı etkisini göstermesi açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle riskli gruplarda KPA uygulamasında istenen hedeflere ulaşmak için hem halkın hem de sağlık personelinin aşı farkındalığını artıracak daha etkin girişimlere ihtiyaç bulunmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Samanci TekiN Ç, Kara F. DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE YAŞLILIK. J Int Sci Res. 01 Ağustos 2018;3(1):219-29.

2. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. Annu Rev Microbiol. 08 Eylül 2019;73(1):529-57.

3. Wu X, Wang Q, Wang M, Su X, Xing Z, Zhang W, vd. Incidence of Respiratory Viral Infections Detected by PCR and Real-Time PCR in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. Respiration. 2015;89(4):343-52.

4. Davlin SL, Blanton L, Kniss K, Mustaquim D, Smith S, Kramer N, vd. Influenza Activity — United States, 2015–16 Season and Composition of the 2016–17 Influenza Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 10 Haziran 2016;65(22):567-75.

5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, vd. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. Şubat 2020;395(10223):507-13.

6. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. Haziran 2009;7(6):439-50.

7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, vd. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 30 Nisan 2020;382(18):1708-20.

8. Satija N, Lal SK. The Molecular Biology of SARS Coronavirus. Ann N Y Acad Sci. Nisan 2007;1102(1):26-38.

9. Wilson L, Mckinlay C, Gage P, Ewart G. SARS coronavirus E protein forms cation-selective ion channels. Virology. Aralık 2004;330(1):322-31.

10. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, vd. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. Haziran 2020;69(6):1002-9.

11. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses. 14 Ocak 2019;11(1):60.

12. ŞiRiN H, Özkan S. COVID-19 Epidemiology: In the World and Turkey. Kulak Burun Boğaz Ve Baş Boyun Cerrahisi Derg. 2020;28(2):6-13.

13. Gulati G, Dunne CP, Kelly BD. Prisons and the COVID-19 pandemic. Ir J Psychol Med. Eylül 2021;38(3):232-3.

14. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, vd. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 22 Mayıs 2020;m1985.

15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 07 Nisan 2020;323(13):1239.

16. Öncü MA, Yildirim S, Bostanci S, Erdoğan F. The Effect of COVID-19 Pandemic on Health Management and Health Services: A Case of Turkey. Düzce Tıp Fakültesi Derg [Internet]. 13 Mart 2021 [a.yer 02 Şubat 2022]; Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/en/doi/10.18678/dtfd.860733

17. Akin S. Overview of Elderly Patients and Comorbidities in Covid-19 Pandemic. South Clin Istanb Eurasia [İnternet]. 2020 [a.yer 02 Şubat 2022]; Erişim adresi: http://scie.online/jvi.aspx?un=SCIE-08860&volume=

18. Köksal Dİ, Akinci DE, Ağalar DC, Hizel DK, Taşbakan DM, Kaygusuz DS. REHBERİN GÜNCELLENMESİNDE KATKIDA BULUNAN KURUMLAR VE TEMSİLCİLERİ. :111.

19. CDC Weekly C, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Wkly. 2020;2(8):113-22.

20. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Munoz B, Zink RC, vd. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. Clin Infect Dis. 18 Mayıs 2021;72(10):e558-65.

21. Esme M, Koca M, Dikmeer A, Balci C, Ata N, Dogu BB, vd. Older Adults With Coronavirus Disease 2019: A Nationwide Study in Turkey. Newman AB, editör. J Gerontol Ser A. 25 Şubat 2021;76(3):e68-75.

22. Mussetti A, Maluquer C, Albasanz-Puig A, Gudiol C, Moreno-Gonzalez G, Corradini P, vd. Handling the COVID-19 pandemic in the oncological setting. Lancet Haematol. Mayıs 2020;7(5):e365-6.

23. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. Microbes Infect. Mart 2020;22(2):74-9.

24. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, vd. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. Şubat 2020;395(10223):507-13.

25. Hare SS, Tavare AN, Dattani V, Musaddaq B, Beal I, Cleverley J, vd. Validation of the British Society of Thoracic Imaging guidelines for COVID-19 chest radiograph reporting. Clin Radiol. Eylül 2020;75(9):710.e9-710.e14.

26. Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, Zhang Y, vd. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. Gerontology. 2020;66(5):467-75.

27. Huang Q, Deng X, Li Y, Sun X, Chen Q, Xie M, vd. Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China. Int J Clin Pharm. Haziran 2020;42(3):837-45.

28. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, vd. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 28 Nisan 2020;323(16):1574.

29. Mishto M, Santoro A, Bellavista E, Bonafé M, Monti D, Franceschi C. Immunoproteasomes and immunosenescence. Ageing Res Rev. Ekim 2003;2(4):419-32.

30. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, vd. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. Mart 2020;63(3):457-60.

31. Şener A. COVİD-19 (SARS Cov-2) Tedavisi. J Biotechnol Strateg Health Res [İnternet]. 30 Nisan 2020 [a.yer 06 Şubat 2022]; Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.34084/bshr.721426

32. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, Seldeslachts L, ter Horst S, Liesenborghs L, vd. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2−infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 27 Ekim 2020;117(43):26955-65.

33. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Sci Rep. Aralık 2021;11(1):11022.

34. özlüşen batu. Efectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. 2021;

35. Theoharides TC. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. J Biol Regul Homeost AGENTS [Internet]. 31 Ağustos 2020 [a.yer 03 Şubat 2022];34(4). Erişim adresi: https://doi.org/10.23812/20-EDITORIAL_1-5

36. Tseng HF, Sy LS, Liu I-LA, Qian L, Marcy SM, Weintraub E, vd. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. Vaccine. Mayıs 2013;31(22):2578-83.

37. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, Sauver JLSt, Kurland MJ, Sy LS. A Population-Based Study of the Incidence and Complication Rates of Herpes Zoster Before Zoster Vaccine Introduction. Mayo Clin Proc. Kasım 2007;82(11):1341-9.

38. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, vd. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 26 Mart 2020;m1091.

39. Lang P-O, Govind S, Mitchell WA, Siegrist C-A, Aspinall R. Vaccine effectiveness in older individuals: What has been learned from the influenza-vaccine experience. Ageing Res Rev. Temmuz 2011;10(3):389-95.

40. McElhaney JE. Influenza vaccine responses in older adults. Ageing Res Rev. Temmuz 2011;10(3):379-88.

41. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, vd. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Final Report. N Engl J Med. 05 Mart 2020;382(10):903-16.

42. Focosi D, Franchini M, Tuccori M, Cruciani M. Efficacy of High-Dose Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in COVID-19: A Systematic Review. Vaccines. 09 Ocak 2022;10(1):94.

43. Ceylan C, Köse Ş. Immunohematological Treatments in COVID-19 Patients. J Tepecik Educ Res Hosp [İnternet]. 2020 [a.yer 03 Şubat 2022]; Erişim adresi: https://www.journalagent.com/z4/vi.asp?pdir=terh&plng=tur&un=TERH-53386&look4=

44. Sanford M. Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-Valent, Adsorbed). 2012;13.

45. Mutlu HH, Coşkun FO, Sargın M. The Incidence and Awareness of Vaccination Among People Aged 65 and over Applied to a Family Medicine Outpatient Clinic. Ank Med J [İnternet]. 30 Mart 2018 [a.yer 03 Şubat 2022]; Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.17098/amj.408968

46. Rudvan Al Lİ, Sönmezer MÇ, Ünal S. Where are we in adult vaccination? Evaluation to Vaccination Status of Adults aged 65 and over who applied to the Adult Immunization Unit of a Tertiary University Hospital in Turkey. Ank Med J. 2021;21(3):350-63.

47. Varan HD, Denİz O, Kaya S, Kızılarslanoğlu MC, Göker B. Özgün Çalışma / Original Article. 2019;6.

48. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ. Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis. Exp Gerontol. Ağustos 2003;38(8):833-41.

49. ..... Hepatit B Virüs Aşılaması. Viral Hepatit Derg. 15 Aralık 2012;18(2):37-46.

50. İstatistiklerle Yaşlılar-(2016-16.03.2017). :5.

51. Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, vd. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. Rheumatology. 31 Mart 2007;46(5):808-10.

52. Koldaş ZL. Vaccination in the elderly population. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol [İnternet]. 2017 [a.yer 04 Şubat 2022]; Erişim adresi: http://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-62379

53. Taplitz RA. Managing bite wounds: Currently recommended antibiotics for treatment prophylaxis. Postgrad Med. Ağustos 2004;116(2):49-59.

54. Karadakovan DA. Hepatit-B İnfeksiyonu Ve Koruyucu Önlemler. 2002;7.

55. Tan TQ, Mason EO, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, vd. Clinical Characteristics of Children With Complicated Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics. 01 Temmuz 2002;110(1):1-6.

56. 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. Ocak 2015;34(1):19-31.

57. Toprak D, Köksal İ. Adult vaccination, problems in practice and solution proposals, role of famıly physicians in adult vaccination. Türkiye Aile Hekim Derg. 15 Eylül 2018;22(3):166-74.

58. Ozisik L, Tanriover MD, Altınel S, Unal S. Vaccinating healthcare workers: Level of implementation, barriers and proposal for evidence-based policies in Turkey. Hum Vaccines Immunother. 04 Mayıs 2017;13(5):1198-206.

59. tekin Ç. DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE YAŞLILIK. 2017;

60. Papadatou I, Spoulou V. Pneumococcal Vaccination in High-Risk Individuals: Are We Doing It Right? Papasian CJ, editör. Clin Vaccine Immunol. Mayıs 2016;23(5):388-95.

61. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. Ann Am Thorac Soc. Haziran 2016;13(6):933-44.

62. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, vd. A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults. N Engl J Med. 04 Mart 2010;362(9):812-22.

63. Kim DK, Riley LE, Hunter P, on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2018*. Ann Intern Med. 06 Şubat 2018;168(3):210.

64. Gazi Universitesi, Tip Fakultesi, Infeksiyon Hastaliklari ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dali, Ankara,Turkiye, Senol E, Azap A, Ankara Universitesi, Tip Fakultesi, Infeksiyon Hastaliklari ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dali, Ankara, Turkiye, Erbay A, Bozok Universitesi, Tip Fakultesi, Infeksiyon Hastaliklari ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dali, Yozgat, Turkiye, vd. 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. Klimik DergisiKlimik J. Nisan 2018;31(1):2-18.

65. Ozsu S, Ucar E, Arslan Y, Maden E, Bilgic H. The Frequency of Influenza and Pneumococcal Vaccination in COPD. Solunum. 2011;13(1):21-5.

66. Erer OF, Karaden G, Gaz D, Ürpek G, Yalniz E, Akto SÖ. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA AŞILANMA; GERÇEKTEN YAPTIRTIYOR MUYUZ? :10.

67. Fedson DS, Kaiser DL, Roos LL. Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination in Manitoba. :6.

68. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. The Lancet. Ekim 2005;366(9492):1165-74.

69. Gross PA. The Efficacy of Influenza Vaccine in Elderly Persons: A Meta-Analysis and Review of the Literature. Ann Intern Med. 01 Ekim 1995;123(7):518.

70. Govaert TME, Masurel N, Dinant GJ, Knottnerus JA. The Efficacy of Influenza Vaccination in Elderly Individuals. :5.

71. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The Health and Economic Benefits Associated With Pneumococcal Vaccination of Elderly Persons With Chronic Lung Disease. Arch Intern Med. 08 Kasım 1999;159(20):2437.

72. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. Clin Microbiol Infect. Mayıs 2014;20:52-8.

73. Isturiz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jodar L, Webber C, Sings HL, vd. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. Expert Rev Vaccines. 03 Mart 2016;15(3):279-93.

74. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, vd. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2014;63(37):4.

75. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. Médecine Mal Infect. Ekim 2012;42(10):517-24.

76. Imai K, Petigara T, Kohn MA, Nakashima K, Aoshima M, Shito A, vd. Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases. BMJ Open. Mart 2018;8(3):e018553.

77. Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. Int J Infect Dis. Ağustos 2015;37:30-5.

78. Morton JB, Morrill HJ, LaPlante KL, Caffrey AR. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with Streptococcus pneumoniae infections. Vaccine. Mart 2017;35(13):1692-7.

79. Lynch J, Zhanel G. *Streptococcus pneumoniae* : Does Antimicrobial Resistance Matter? Semin Respir Crit Care Med. Nisan 2009;30(02):210-38.

80. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing Pneumococcal Disease in the Elderly: Recent Advances in Vaccines and Implications for Clinical Practice. Drugs Aging. Mayıs 2013;30(5):263-76.

81. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: Long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. Vaccine. Haziran 2012;30(30):4435-44.

82. Delmas B, Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. J Virol. Kasım 1990;64(11):5367-75.

83. Hsieh P-K, Chang SC, Huang C-C, Lee T-T, Hsiao C-W, Kou Y-H, vd. Assembly of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus RNA Packaging Signal into Virus-Like Particles Is Nucleocapsid Dependent. J Virol. 15 Kasım 2005;79(22):13848-55.

84. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, vd. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. Nisan 2020;92(4):424-32.

85. Kurtaran B. MeRS-Co VİRÜS VE DİĞER CİDDİ SEYİRLİ VİRAL PNÖMONİLER. :7.

86. Nguyen Y, Corre F, Honsel V, Curac S, Zarrouk V, Fantin B, vd. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. J Infect. Eylül 2020;81(3):e96-8.

87. Albay A, Şaylan B, Sali Çakır H, Basat S. Analysis of prognosis in hospitalized elderly patients with pneumonia according to age groups. Türk Aile Hekim Derg. 15 Eylül 2017;21(3):109-17.

88. Akuzawa N, Naito H. Nutritional parameters affecting severity of pneumonia and length of hospital stay in patients with pneumococcal pneumonia: a retrospective cross-sectional study. BMC Pulm Med. Aralık 2015;15(1):149.

89. Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. Infect Dis Clin North Am. Aralık 2015;29(4):679-97.

90. Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults – Addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. Vaccine. Eylül 2017;35(40):5406-17.

91. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Içinde: The Cochrane Collaboration, editör. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [a.yer 01 Şubat

2022]. s. CD000422.pub2. Erişim adresi: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000422.pub2

92. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, vd. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Against Community-Acquired Pneumonia in the General Population Aged >=60 Years: 3 Years of Follow-up in the CAPAMIS Study. Clin Infect Dis. 01 Nisan 2014;58(7):909-17.

93. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, vd. 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. Mart 2017;17(3):313-21.

94. Thindwa D, Garcia Quesada M, Liu Y, Bennett J, Cohen C, Knoll MD, vd. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. Vaccine. Temmuz 2020;38(34):5398-401.

95. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus F-W. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk – A Systematic Review and Meta-Analysis. Chalmers JD, editör. PLOS ONE. 13 Ocak 2016;11(1):e0146338.

96. Blanchard-Rohner G, Pollard AJ. Long-term protection after immunization with protein–polysaccharide conjugate vaccines in infancy. Expert Rev Vaccines. Mayıs 2011;10(5):673-84.

97. Musher DM, Manoff SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, vd. 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. 15 Şubat 2010;201(4):516-24.

98. Gentile A, Bazán V. Prevention of pneumococcal disease through vaccination. Vaccine. Eylül 2011;29:C15-25.

99. Durando P, Faust SN, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. Clin Microbiol Infect. Ekim 2013;19:1-9.

100. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, vd. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994;154(23):2666-77.

101. Cillóniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. Curr Opin Infect Dis. Nisan 2016;29(2):187-96.

102. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med. Haziran 2020;8(6):e46-7.

103. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. Clin Microbiol Infect. Mayıs 2014;20:45-51.

104. Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines. Dtsch Ärztebl Int. 2000;13.

105. Öksüz L, Gürler N. Bir Üniversite Hastanesinde Yetişkin Hastalardan İzole Edilen Streptococcus pneumoniae Suşlarının Serotip Dağılımı ve Antibiyotik Direnci. MİKROBİYOLOJİ Bül. :15.

106. Pallotta A, Rehm SJ. Navigating pneumococcal vaccination in adults. Cleve Clin J Med. Haziran 2016;83(6):427-33.

107. Plosker GL. 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. Drugs. Eylül 2015;75(13):1535-46.

108. Pilishvili T, Bennett NM. Pneumococcal disease prevention among adults: Strategies for the use of pneumococcal vaccines. Vaccine. Kasım 2015;33:D60-5.

109. Prokop M, van Everdingen W, van Rees T, van Ufford JQ, Stöger L, Geurts B, vd. CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. :37.

110. tuik 2019. doğuşta bekelenen yaşam süresi. 2019;

111. Gorgun Hattatoglu D, Yildiz BP. Long-Term Relapse Outcomes of Smoking Cessation in Older Smokers. Med Bull Haseki. 01 Kasım 2021;59(5):405-10.

112. mehmet akman, editör. Altmış beş yaş üstü erişkinlerde aşılanma durumu ve bilgi düzeyleri. türkiye: mehmet akman; 2014.

113. McLaughlin JM, Swerdlow DL, Khan F, Will O, Curry A, Snow V, vd. Disparities in uptake of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among older adults in the United States. Hum Vaccines Immunother. 03 Nisan 2019;15(4):841-9.

114. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, vd. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. Temmuz 2020;75(7):1730-41.

115. a josef. konjuge pnömokok aşısı olanlarda covid-19 yakalanma durumu. 2021;

116. Kirik A, Yekdeş AC, Eroğlu M, Ürk A, Alpay Y. Diyabetik Hastalarda Aşılanma Eğitimi ve Oranları. :8.

117. Cabioğlu DMT. SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ. 2020;95.

118. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucosky MS, Lange SJ, vd. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 12 Mart 2021;70(10):355-61.

119. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F, Micha R, Mozaffarian D. Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis. J Am Heart Assoc [Internet]. 02 Mart 2021 [a.yer 01 Şubat 2022];10(5). Erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.019259

120. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Intervirology. 2021;64(1):36-47.

121. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, vd. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. Afrin F, editör. PLOS ONE. 21 Ağustos 2020;15(8):e0238160.

122. keskin fahriye. covid-19 pandemisinde aşılama.

123. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. Ağustos 2020;81(2):266-75.

124. Im H, Ser J, Sim U, Cho H. Promising Expectations for Pneumococcal Vaccination during COVID-19. Vaccines. 20 Aralık 2021;9(12):1507.

125. Aykac K, Ozsurekci Y, Cura Yayla BC, Evren K, Lacinel Gurlevik S, Oygar PD, vd. Pneumococcal carriage in children with COVID-19. Hum Vaccines Immunother. 03 Haziran 2021;17(6):1628-34.